

A RENALIS NATRIUM ÜRÍTÉS IDEGI SZABÁLYOZÁSÁNAK KÉRDÉSÉRŐL*

TAKÁCS LAJOS, az orvostudományok doktora, BENCSÁTH PÁL és SZALAY LÁSZLÓ

Közlésre érkezett: 1975. II. 1.

A natrium ürítés idegi szabályozásának, a tubularis transport folyamatok esetleges közvetlen neuralis regulatiojának kérdése sokat vitatott és számos részletében még nyílt kérdés. A következőkben néhány, elsősorban efferens szabályozás főbb részletét ismertetjük saját vizsgálataink lényegesebb eredményeinek összefoglalásával együtt.

A vese gazdag adrenerg *beidegzése* általánosan ismert. *Barajas* (1964, 1973), *Wägermark* és *mtsai* (1968) és mások vizsgálatai igazolták a juxtaglomerularis sejtek innervációját. Acetylcholinesterase tartalmú idegrostokat is kimutattak a vesén belül (*McKenna* és *Angelakos*, 1968). A tubulusok beidegzését sokszor vitatták. *Barajas* és *Müller* (1972, 1973) újabb fény és elektronmikroszkópos eredményei azonban azt bizonyítják, hogy adrenerg és cholinerg rostok közvetlenül kapcsolódhatnak proximalis és distalis tubulusok basalis membránjához. Ezek az eredmények a sympathicus idegrendszer tubularis functiókra gyakorolt hatásának morfológiai alapját jelenthetik.

Az intrarenalis baroreceptorok jelenlétét *Ábrahám* (1959) igazolta. A közelmúltban *Ninomiya* és *mtsai* (1973) kimutatták, hogy a veseidegek aktivitása baroreceptor-függő komponensekből álló sympathicus kisülés is.

A vese idegeinek reflex-aktiválása vagy elektromos ingerlése vasoconstrictiot okoz a véráramlás (RBF) és a filtráció (GFR) következményes csökkenésével. Ez a vasoconstrictor hatás elsősorban az alpha receptorokhoz kötött. Beta-adrenerg izgatás renalis vasodilatatiót eredményez, amint ezt *Fenyvesi* és *Kállay* (1970) és mások bizonyították. A vesekeringés dopaminerg vasodilatator szabályozását is ismertették (*Bell* és *Lang*, 1973; *Hollenberg* és *mtsai*, 1973), és reflex cholinerg vasodilatatiót is leírtak (*Stinson* és *mtsai*, 1969).

A *MacFarlane* (1970) által közölt, acetylcholinnal kiváltott reno-renalis vasoconstrictor reflex a páros szervek spinalis reflex-összeköttetésének példája.

A sympathicus activitas fokozódása vagy catecholaminok alkalmazása többféle módon befolyásolhatja a Na ürítést.

A vese idegeinek *erőteljes ingerlése* a GFR csökkenésére vezet és következményesen a Na ürítés is mérséklődik. Hasonló hatás észlelhető catechola-

* A XXVI. Nemzetközi Élettani Kongresszuson (New Delhi, India, 1974) tartott felkért referatium alapján.

minoknak *vasoconstrictiót* okozó adagjaival. *Homer Smith* (1951) és *Berne* (1952) egyaránt arra következtettek, hogy a vese natrium ürítése független az idegi hatásoktól, ha a filtráció konstans. Más szóval, az adrenerg stimuláció Na visszatartó hatásáért csak GFR változások lennének felelősek. Később azonban igazolták, hogy a véreztetést követő jelentős sympathicus aktivitás fokozódáskor natrium retentio észlelhető még bármiféle GFR változás előtt (*Gill és Casper*, 1969). A vese idegeinek szelektív izgatása csökkent natrium ürítést okoz, ez azonban GFR változással ugyancsak nem kapcsolatos (*La Grange és mtsai*, 1973). Kétségtelennek tűnik, hogy az excretios-resorptios válasz nagymértékben az ingerlés intenzitásának és az alkalmazott dósisnak a függvénye. A szisztémás, extrarenalis következmények ugyanis elfedhetik a tényleges renalis hatást. Így pl. a catecholaminok diureticus-natriureticus hatását is leírták (*Green és Sim*, 1961), ez azonban inkább a vérnyomás emelkedésének és nem specialis vese-hatásnak tulajdonítható.

A veseidegek *enyhe izgatása* vagy kis dósis noradrenalin infusioja az intrarenalis keringés megváltoztatása útján is befolyásolhatja a Na ürítést. *Pomeranz és mtsai* (1968) közölték, hogy olyan fokú idegingerlés, amely a teljes véráramlást nem befolyásolja, a külső corticalis peritubularis capillarisok vérellátását csökkenti, míg a külső velőben azt fokozza. A felületen, feltehetően kisebb reabsorptív kapacitású nephronok csökkent vérellátása a natrium visszatartást fokozná. Decompensált szívelégtelenségben, tehát a sympathicus aktivitás és a keringő catecholaminok szintjének fokozódásakor hasonló jellegű keringési redistribútiót tapasztaltak *Barger és mtsai* (1959, 1966). Vizsgálataikban noradrenalin intrarenalis infusióját Na retentio követte a haemodinamikai következmények nagy változatosága ellenére. Másrészt *Rector és mtsai* (1972) noradrenalin hatásban nem tapasztaltak változást az intrarenalis keringés eloszlásában. *Cant és Vander* (1973) olyan dósis noradrenalin alkalmazásával, amely a teljes RBF és GFR értéket nem befolyásolja, elkülöníteni igyekeztek a Na ürítésre és a keringési distribútióra gyakorolt hatást. Azt találták, hogy az ilyen kis adagok is csökkentik a Na ürítést, és ez nem magyarázható sem GFR, sem RBF változással, illetve ezek intrarenalis eloszlásának módosulásával. *Gill és Casper* (1969) korábbi véleményével egyezően úgy tartják, hogy az antinatriureticus hatás oka a peritubularis fizikai tényezők változásában keresendő.

Szelektív alpha és beta adrenerg stimulációnak a tubularis Na resorptiora kifejtett hatását illetően nincs teljesen kialakult vélemény. *Gill és Casper* (1971, 1972) úgy találták, hogy α -stimuláció fokozza, β -izgatás csökkenti a tubularis Na-resorptiot haemodinamikai változások nélkül is. Következtetésük az volt, hogy adrenerg izgatás vagy blokádnál közvetlenül befolyásolja a tubularis Na-transportot, celluláris szinten a ciklikus monofoszfátok révén. Másrészt *Stein és mtsai* (1972), valamint *Strandhoy és mtsai* (1974) punctios kísérleteikben a proximalis Na-transport α - vagy β -adrenerg szabályozását

nem tudták megerősíteni. Más kísérletek eredményei arra utalnak — clearance technikák alkalmazásával, — hogy propranolol feltehetően direkt módon fokozza a proximális Na-resorptiot (*Cacciaguda* és mtsai, 1973). Miután a phenoxybenzaminról azt is közölték, hogy a nephron distalisabb segmentumai-ban csökkenti a Na-resorptiot (*Strandhoy* és mtsai, 1974), a kísérleti eredmények jelenleg még nem teszik lehetővé biztos következtetések levonását a szelektív izgatás vagy blokádnak mechanizmusát illetően. Tovább bonyolítja a problémát, hogy beta adrenerg izgatás vagy blokádnak filtráció redistribútiót okozó hatását is leírták (*Greven*, 1974).

Vander (1965), *Bunag* és mtsai (1966) és mások is bizonyították, hogy a veseidegek izgatása a *renin felszabadulást* fokozza. Ez a hatás megfigyelhető a vese arteriás nyomás széles változásai mellett (*La Grange* és mtsai, 1973). Amint azt a nem filtráló vese preparatumon bizonyították (*Johnson* és mtsai, 1971), az idegizgatás reninmobilizáló hatása a haemodynamikai válaszoktól független. Érdekes és jelentős megfigyelés, hogy az agytörzs pressor területének elektromos ingerlése jelentősen fokozza a renin termelést és ez a hatás a vese idegeinek épségétől függ, de RBF változásokkal nem kapcsolatos (*Richardson* és mtsai, 1974). A catecholaminok az izolált perfundált vesében is mobilizálnak renint és *Vandongen* és mtsai (1973) eredményei alátámasztják a véle-ményt, hogy a sympathicus aktivitás direkt intrarenalis hatást gyakorol a renin felszabadulásra. Kétségtelennek tűnik, hogy a renin termelés neurogén szabályozásában az intrarenalis beta receptoroknak döntő szerepük van (*Ganong*, 1973).

Cholinerg izgatás, azaz acetylcholin (ACh) különböző dosisainak intrarenalis infusioja jelentős vasodilatatiót okoz. A GFR változatlan maradhat, a véráramlás és az elektrolytűrités fokozódik. A natriuresis illetően a velőkeringés fokozódásának szerepét vetették fel *Pintér* és mtsai (1964) és igazolták *Hársing* és mtsai (1966). Más módszerrel dolgozva *Carrière* és mtsai (1971) a külső velő áramlását változatlanak találták és keringési átrendeződést sem észleltek. Punctios vizsgálatokban *Stein* és mtsai (1971) acetylcholin hatásban a proximális tubularis hydrostaticus nyomás emelkedését és a Na resorptio egyidejű csökkenését észlelték. *Willis* és *Knox* (1972) demonstrálták, hogy ACh vasodilatatióban a perfusio nyomása a peritubularis érterületen fokozott. Lehetséges tehát, hogy a peritubularis környezet fizikai tényezőinek megváltozása lenne felelős az ACh hatásban csökkenő proximális reabsorptióért.

A vese idegeinek a Na ürítését szabályozó szerepét többen arra a megfigyelésre hivatkozva utasították el, amely szerint a *transplantált vese* sóinfúzióra ugyanúgy reagál, mint az innervált (*Bricker* és mtsai, 1956; 1958). Más adatok szerint (*Bálint* és mtsai, 1956, 1956a) az autotranszplantált vese denervációs effectust mutat. Kétségtelen azonban, hogy a vese transplantatioja számos haemodynamikai és egyéb következménnyel jár a sebészi beavatkozás, szervperfusio stb. miatt. Így nehéz annak a pontos megítélése, hogy mely

hatás tulajdonítható a vese idegek hiányának és mely magának a transplan-tationak.

Nizet (1967) kísérleteiben az *isolált perfundált* vese tubularis Na-resorp-tioja csökkent, és amint azt *Bahlmann* és *mtsai* (1967) igazolták, a támadás-pont a proximalis tubulus.

Claude Bernard (1859) észlelte elsőnek, hogy a nn. splanchnici átmetszése altatott kutyák vizelet ürítését fokozza. *Marshall* és *Kolls* (1919) nagy kísér-leti anyagon bizonyították, hogy a splanchnicotomiát a víz és chlorid ürítés jelentős fokozódása követi isotonias és hypertoniás sóterheléskor egyaránt. Ganglionbénítás nicotinnal megszüntette a jelenséget. Később a szerzők egy része a denerválás ilyen irányú hatástalanságát közölte. Az alkalmazott el-járások splanchnicotomia (*Klisiecki* és *mtsai*, 1933), explantált vese (*Rhoads* és *mtsai*, 1934), és autotransplantatio (*Maluf*, 1943) voltak. A víz és chlor-ürítést az operált és ép oldalon egyformának találták hydropeniában és víz-terheléskor. A legtöbb szerző azonban altatott kutyákban a denerválás diure-ticus-natriureticus hatását figyelte meg. Miután éber állatokban a jelenség elmaradt (*Smith*, 1951; *Berne*, 1952; *Surtshin*, 1952; *Bálint* és *mtsai*, 1958), a következtetés az volt, hogy az altatás okozta sympathicus izgalom az inner-vált vese GFR-jét és natrium ürítését csökkentette, vagyis a „denervatio polyuria” altatási műtermék. Ezt az álláspontot cáfolták *Kaplan* és *mtsai* (1953), *Fischer* és *mtsai* (1957) és mások eredményei. Bizonyított, hogy de-nerválás natriuresist okoz éber állatokban is. A közelmúltban *Michaelis* és *Gilmore* (1972) kísérleteiben négy éber kutya közül háromban kifejezett diuresis és natriuresis volt a vese denerválása után. Az is említésre méltó, hogy a kate-cholaminokkal szembeni denervatio túlérzékenység a vesében is tapasztalható (*Berne*, 1952). Így inkább az lenne várható, hogy a sympathicus aktivitás általános fokozódása és a keringő catecholamin-szint emelkedése a denervált szerv filtrációját csökkentené.

A *renalis sympathectomia* haemodynamikai következményeit illetően a legfontosabb kérdések egyike, hogy vajon GFR változások felelősek-e a nat-riureticus hatásért? A már említett szerzők éppúgy mint *Kamm* és *Levinsky* (1965) véleménye az volt, hogy csekély, esetleg nem is mérhető GFR és/vagy RBF emelkedés vezetne a denervált vese fokozott só- és vízürítéséhez. Mások, így *Sartorius* és *Burlington* (1956), *Blake* (1962), *Fischer* és *mtsai* (1956) igazolták, hogy kutyában és nyúlban, splanchnicotomia, hilaris és periarterialis denerválás egyaránt a GFR és RBF változása nélkül okozott fokozott víz- és Na ürítést. *Dresser* és *mtsai* (1971) szerint a denervált kutyavesében a tubularis resorptio csökken, ha a perfusio nyomás növekszik. A fokozott GFR oki szerepét kizárják *Bonjour* és *mtsai* (1969) eredményei. Kísérleteikben a denervatio natriuresis független volt a GFR változásaitól és microgolyók intrarenalis injectiójával elért 40%-nyi filtráció csökkenés a polyuriát nem szüntette meg. Az is figyelemre méltó, hogy oly eltérő beavatkozások, mint

thoracalis spinalis átmetszés (*Bálint és Fekete, 1958*) vagy preopticus laesio (*Keeler, 1972*), natriuresishez vezetnek változatlan vagy akár csökkent filtrációmellett is.

Egyoldali splanchnicotomia renalis hatásait több kísérletsorozatban tanulmányoztuk laboratóriumunkban. A továbbiakban „vese-denerválás”-on splanchnicotomiát értünk kutyakísérleteinket illetően.

Kísérleti módszereinkből az alábbiakat emeljük ki: Vizsgálatainkhoz mindkét nemből származó korcs kutyákat használtunk. A n. splanchnicus maiort bal oldalon steril körülmények között átmetszettük. Altatásra pentobarbitalt (Nembutal) használtunk 25 mg/kg adagban intravénásan. A kísérletekre általában a műtét után 7–14 nappal került sor. Hydropenias csoportunkban az állatok 72 órát szomjaztak. Isotoniás volumen expansiót a testsúly 3%-ának megfelelő mennyiségű fiziologiás só gyors, néhány perc alatti infúziójával, majd 0,5 ml/min/kg adag további adásával hoztunk létre. A hypotoniás expansio során ugyanilyen folyadékmennyiséget adtunk, azonban az oldat 40 mEq/l Na-t, 10 mEq/l K-t és 20 g/l glucoset tartalmazott (*Takács és mtsai, 1971*).

A GFR-t inulin clearance-val mértük, az inulint a diphenylamin módszerrel (*Harrison, 1942*) határoztuk meg. A vese plasma-áramlását a PAH clearance és extractio alapján számoltuk, az analízis *Bratton és Marshall (1939)* módszerével történt. Az osmolaritást Fiske-osmometerrel, a Na és K koncentrációkat lángfotometriával mértük. A karbamid meghatározására a monoximoxydase félmikro módszert (*Coulombe és Favreau, 1963*) alkalmaztuk. Az anorganikus foszfát mérése *Fiske és Subbarow (1925)* módszerével történt.

Az intrarenalis keringés eloszlását a *Deutsch és Dreichlinger (1963)*, valamint *Hársing és Pelley (1965)* által a vesekeringésre adaptált ^{86}Rb -accumulatio eljárással vizsgáltuk (*Bencsáth és Takács, 1971*).

Az arteriás és vese-vénás vérminták oxygen telítettségét reflexiós oxymetriával mértük (*Kipp and Zonen haemorelector, Delft, Hollandia*). Az oxygen tartalmat a microhaematocrit módszerrel meghatározott haematocrit (*Hawskley-centrifuga*) és a telítettségi értékekből számoltuk (*Szalay és mtsai, 1974*).

A vérminták renin-aktivitását *Boucher és mtsai (1964)* eljárásával mértük és a pressor aktivitást ng angiotensin II/100 ml plasma/3 ó incubatio értékben fejeztük ki (*Bencsáth és mtsai, 1972*).

Patkánykísérleteinkhez beltenyésztett fehér nőtény (Saclay, Franciaország) és CFY hím (LATI, Gödöllő) patkányokat használtunk. Az állatokat 50 mg/kg pentobarbitallal intraperitonealisan altattuk. A micropunctios kísérletekhez a *Gottschalk és Mylle (1956)* szerinti preparálást használtuk, tehát a bal vesét in situ készítettük elő.

A GFR-t ^3H -methoxy-inulinnal mértük, az inulin koncentrációt a plasma és vizeletmintákban, valamint a tubulus-punctatumokban egyaránt liquid

scintillációval határoztuk meg. A vizelet és plasma minták Na-K koncentrációját lángfotometriával, a punctatumokét a *Morel* és *Lucarain* (1966) szerkesztette micro-spectrolángfotometerrel (Saclay), illetve Aminco helium glow fotometerrel (Budapest) mértük. A vizelet, plasma és punctatum osmolaritását *Ramsay-Brown* (1955) típusu ultramicro-osmometerrel, illetve Knauer félmicro-osmometerrel ellenőriztük. Az individualis nephron-filtrációt a TF/P inulin érték (azaz a tubulus folyadék és a plasma koncentrációinak hányadosa) és a punctatum mennyiségének ismeretében kiszámoltuk. Másrészt, az egyedi nephron filtráció intrarenalis eloszlásának meghatározására *Hanssen* (1963) módszerének *de Rouffignac* és *Bonvalet* (1970) általi módosítását, a ^{14}C -ferrocyanid eljárást alkalmaztuk (*Bencsáth* és mtsai, 1971; *Bencsáth* és mtsai, 1972).

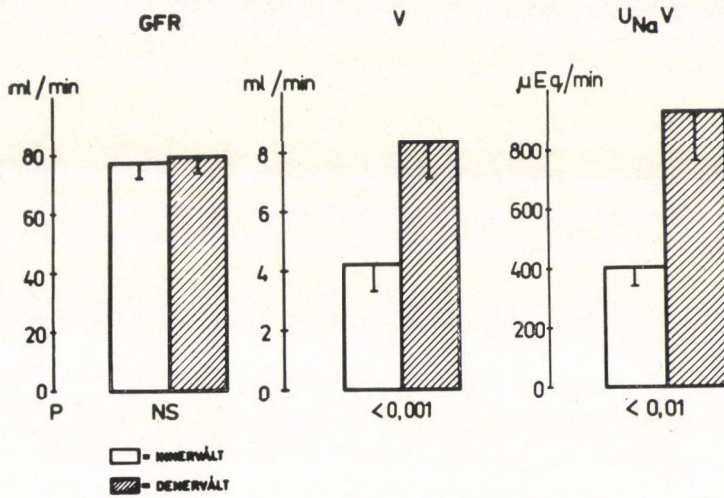
A *denervatio diuresis* és *natriuresis*, amit valamennyi kísérletünkben észleltünk, a GFR változásaitól független volt. Jól szemlélteti ezt 1. sz. ábránk, amelyen látható, hogy isotoniás sóval mérsékelten terhelt kutyákban a denervált vese több ml/min-os vizelet- és több mint $400 \mu\text{Eq}/\text{min}$ natrium ürítési többlete GFR emelkedéssel nem kapcsolatos.

A natrium és vízürítés splanchnicotomiát követő jellegzetes változásait demonstrálja a 2. sz. ábra. Hydropeniás, normál állapotú, isotoniás és hypotoniás sóval terhelt állatokban egyaránt jelentős fokú *denervatio diuresis* és *natriuresis* jelentkezik, függetlenül a só- és vízürítés abszolút értékeinek széles határok közötti változásaitól (*Takács* és mtsai, 1971).

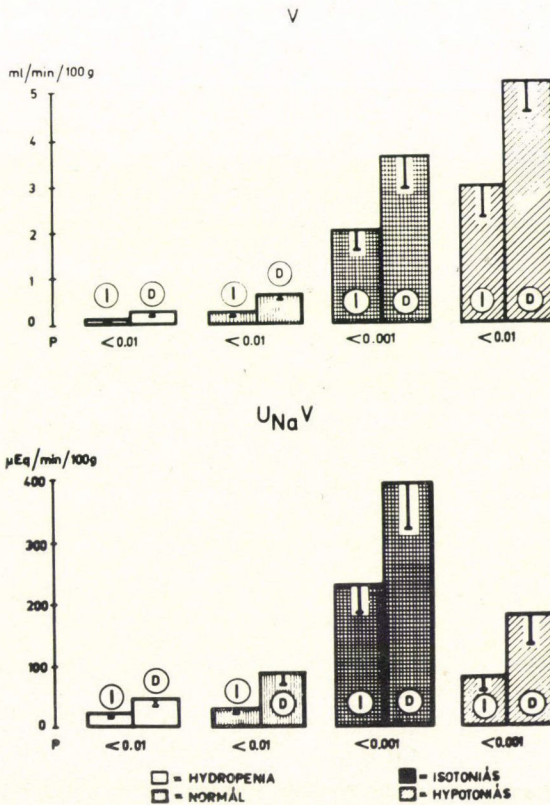
Érdekes volt megfigyelnünk, hogy az intact és a splanchnicotomizált oldal közötti százalékos eltérések mind a négy állapotban hasonlóak voltak. Így a V eltérése 100–130% volt, az $U_{\text{Na}}V$ különbsége 90–150% (3. sz. ábra), U/P osm 15–25%-al volt alacsonyabb, míg a filtrált Na ürített fractioja (E_{Na}) — hasonlóan az excretált Na-hoz — 90–150%-al fokozódott (4. sz. ábra). Így ezen vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a *denervatio diuresis* és *natriuresis* a só- és vízürítés különböző állapotaihoz igazodik. Meg kell jegyeznünk, hogy egyik csoportban sem észleltünk szignifikánsan magasabb GFR-t a splanchnicotomia oldalán.

Az előzőekben vázoltuk, hogy a sympathicus ingerlésre bekövetkező *intrarenalis keringési változások* befolyásolhatják a Na ürítést. Miután a sympathicus ingerlést követően a belső kéreg véráramlását találták fokozottnak, azt várhatnók, hogy denerválás az ellenkező irányban hasson. Valóban, *Lackner* és *McKay* (1971) ^{133}Xe -kimosási módszert alkalmazva, a felületes kéreg denerválásra bekövetkező áramlásfokozódását írták le. Azonban, ha renalis sympathectomia a velőkeringést növelné az osmoticus velőgradiens következményes kimosásával, a víz- és Na ürítése ugyancsak fokozódna.

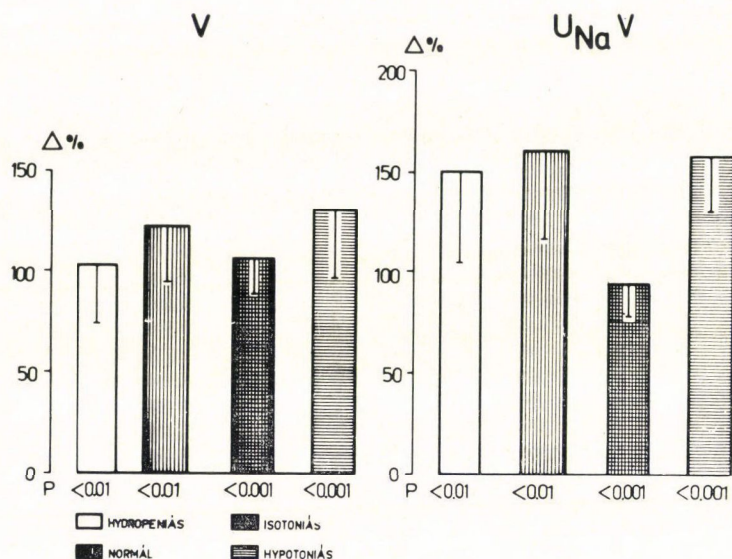
Más kísérlet sorozatainkban tehát megmértük a ^{86}Rb módszerrel a véráramlás vesén belüli eloszlását és meghatároztuk a kéreg-velői Na-gradienst is (*Takács* és *Bencsáth*, 1967; *Bencsáth* és *Takács*, 1971). Az 5. sz. ábra az inner-vált és denervált vesék kéreg és velő áramlásában tapasztalt százalékos eltéré-



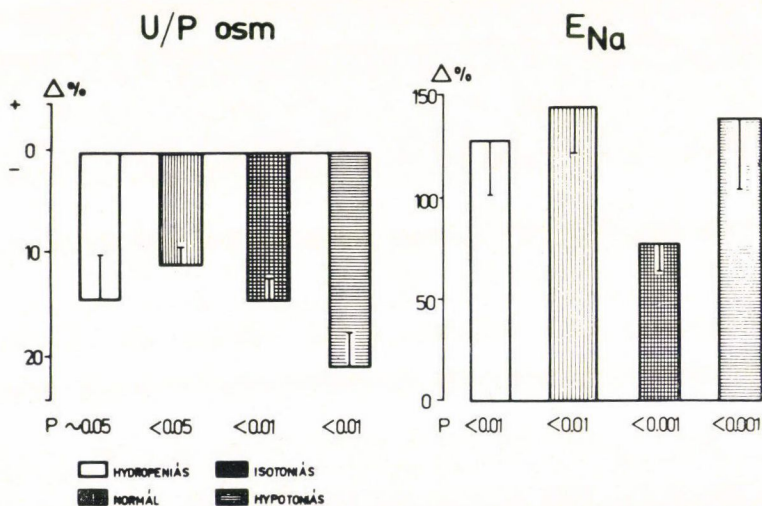
1. ábra: Denerválás hatása kutyák víz- és natrium ürítésére. Közepes sódiuresis (a testsúly 4%-a). A jelentős fokú denervációs diuresis és natriuresis GFR emelkedéssel nem kapcsolatos.



2. ábra: Denervációs diuresis és natriuresis különböző hydráltsági állapotokban. Itt és valamennyi ábrán I = az innervált, D = a denervált vesére vonatkozó adat.

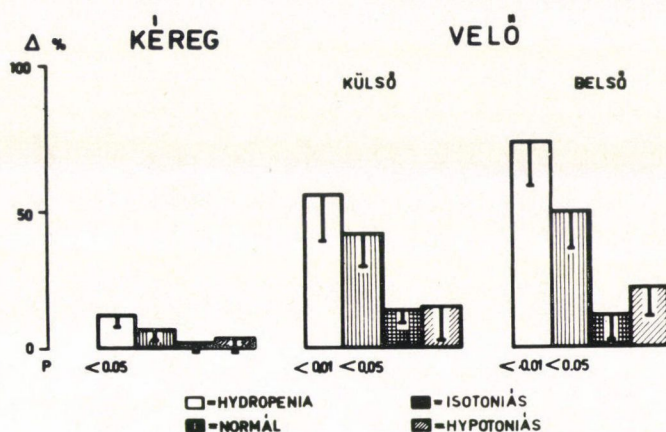


3. ábra: A víz és sóürítés százalékos eltérései a vizsgált négy állapotban hasonló nagyságúak az abszolút különbségek széles határai ellenére.

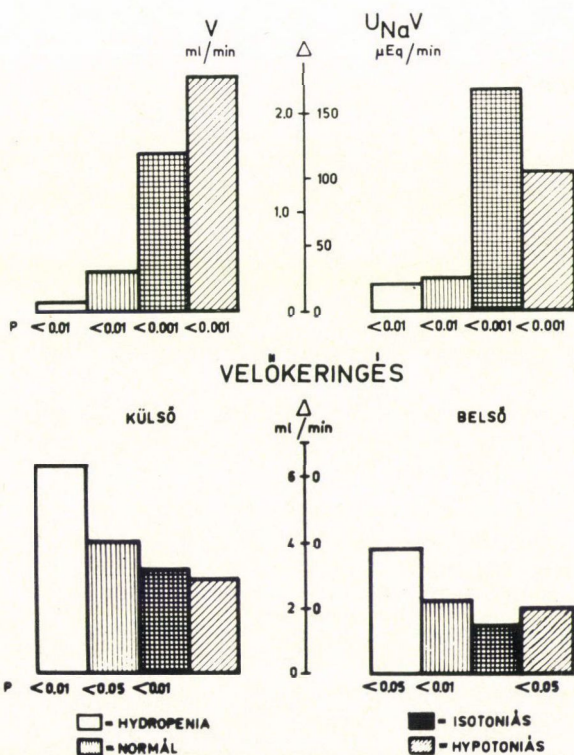


4. ábra: A vizelet osmolaritásában és a filtrált Na ürített fractiojában a denervált oldalon szignifikáns csökkenés, illetve emelkedés volt megfigyelhető.

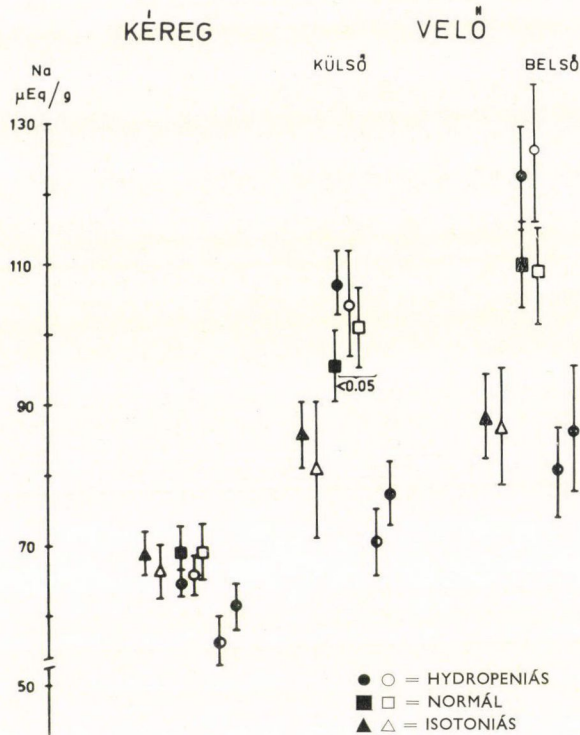
seket szemlélteti. Hydropenias és normál kutyákban mind a külső, mind a belső velő áramlása szignifikánsan fokozott volt a denervált oldalon. A külső velő keringése nőtt az isotonias expandált csoportban, míg a hypotoniás sóterhelt állatokban a belső velő áramlása volt szignifikánsan emelkedett. Hydropenias állatainkban a kérgi áramlás is mérsékelten fokozódott.



5. ábra: Splanchnicotomia hatása az intrarenalis keringés eloszlására. A medullaris keringésfokozódás legjelentősebb a hydropeniás csoportban.



6. ábra: A víz és natrium ürítés, valamint a velőkeringés abszolút különbségei innervált és denervált vesék között. A legjelentősebb víz- és Na-ürítés különbségekhöz a legkisebb velőkeringési eltérések tartoznak.

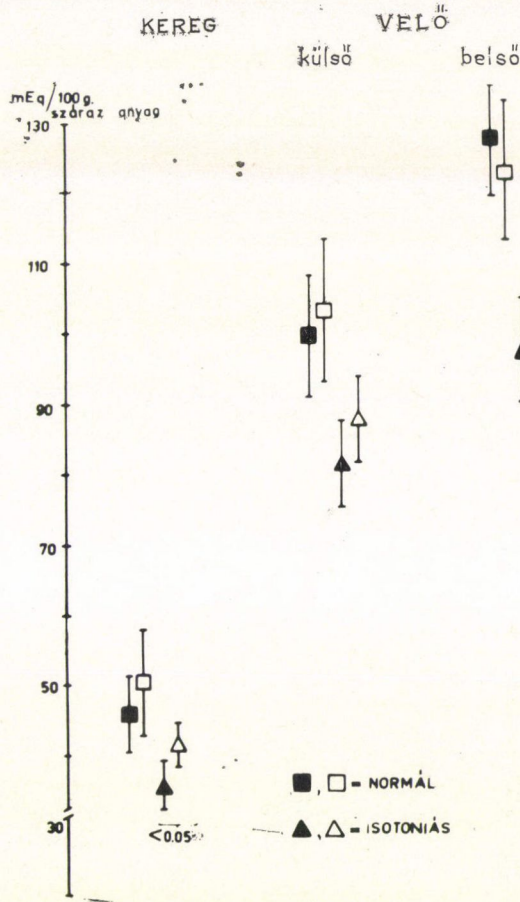


7. ábra: Denerválás a Na velőgradienst lényegében nem befolyásolja. Volumen expansióban a gradiens a két oldalon egyaránt csökken. A 7. és 8. ábrán az üres jelek a denervált oldal értékei.

A Na- és vízürítésben, valamint a velőkeringésben tapasztalt abszolút eltéréseket a 6. sz. ábrán tüntettük fel. Jól látható, hogy hydropeniás kutyákban a velőkeringés fokozódása abszolút értékben véve is a legjelentősebb volt (a külső velő: 63 ml/min, a belső: 28 ml/min különbséggel). Az is kitűnik az ábrából, hogy hydropeniától hypotonias expansióig a véráramlásbeli különbségek mérséklődtek. Ezzel szemben, a legnagyobb natriureticus különbség e két csoportban volt található (Bencsáth és mtsai, 1972). A cortico-medullaris Na-gradiens lényegében nem változott denerválás hatására (7. sz. ábra). Amint az várható volt, a gradiens csökkent a volumen expandált csoportokban, az egyetlen szignifikáns különbség azonban a két oldal között normál állatok külső medullájában jelentkezett.

Két külön csoportban, a velő Na-tartalmának meghatározásakor különbséget nem találtunk az innervált és denervált vesék között (8. sz. ábra). Említésre méltó, hogy hasonlóképpen nem volt különbség a víztartalomban sem.

A desympathisált vesék *vizelet-osmolaritása* következetesen csökkentnek bizonyult. További kísérleteket végeztünk tehát, amelyekben a véráramlási distribúció mérésével egyidejűleg a szöveti osmolaritást, urea- és Na-koncent-



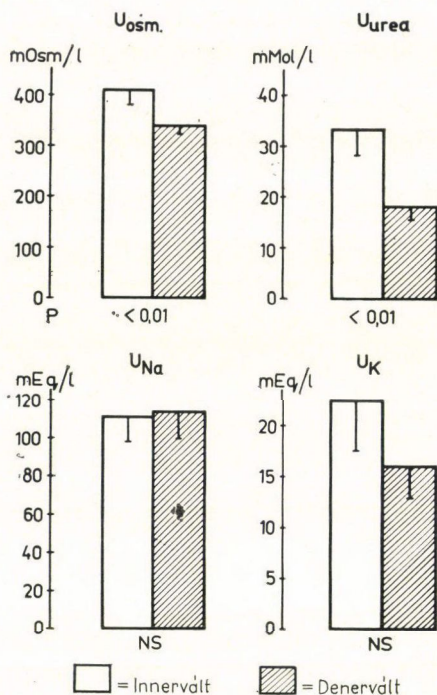
8. ábra: A szöveti Na-tartalom (és víztartalom) a denervált és innervált vesékben nem különbözött.

rációkat is meghatároztuk. Ezeket a kísérleteket mérsékelt sódiuresis létrehozása után indítottuk.

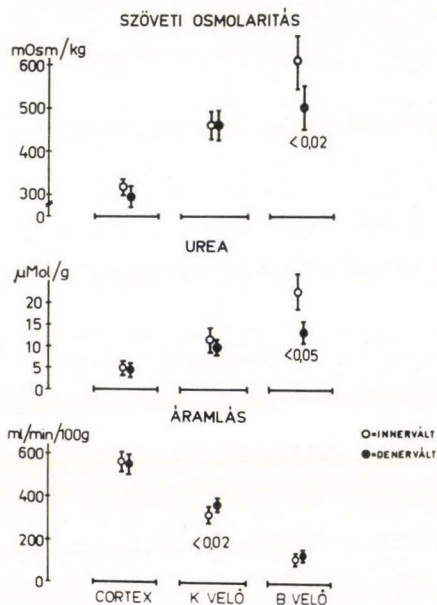
A denervációs diuresis és natriuresis a vizelet osmolaris és urea koncentrációinak szignifikáns csökkenésével járt együtt, míg az elektrolyt-koncentrációban eltérést nem találtunk (9. sz. ábra). Megjegyezni kívánjuk, hogy hydropenias és normál kutyákban a vizelet Na-koncentrációja is jelentősen fokozott volt a denervált oldalon.

A szöveti analysis adatait a 10. sz. ábra összegezi. A belső velő osmoticus és urea koncentrációja jelentősen csökkent, míg az előző eredményekhez hasonlóan, a véráramlás csak a külső velőben fokozódott. A szöveti Na koncentrációk (az ábrán nem tüntettük fel) nem különböztek.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy splanchnicotomia a medullaris keringés többé-kevésbé jelentős fokozódását eredményezi. Kétségtelen azonban, hogy a denervációs natriuresis nem tekinthető egyszerűen e keringési változás



9. ábra: Splanchnicotomia után a vizelet-osmolaritás csökkenése az urea koncentráció megfelelődéssel társul. Az elektrolyt-koncentrációk (ebben a csoportban) nem változtak.



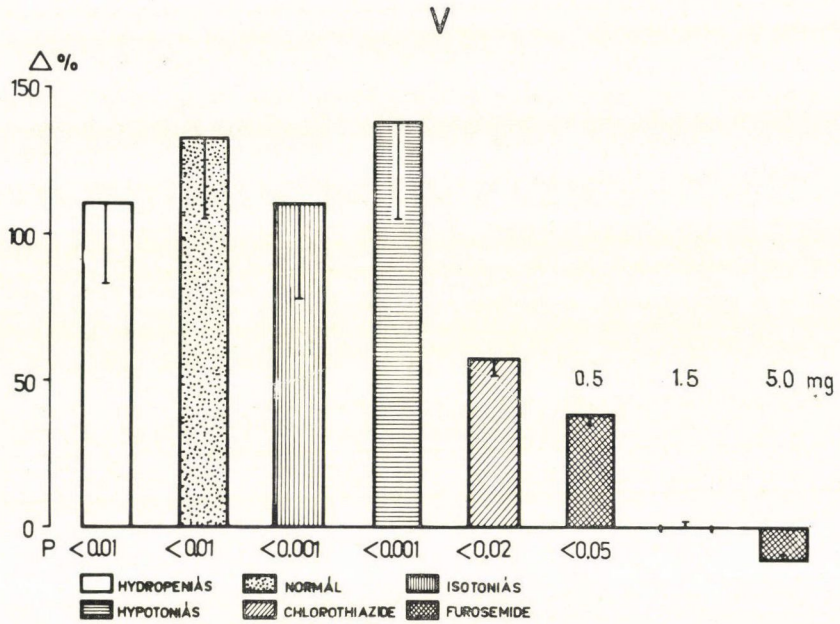
10. ábra: A szöveti osmolaritás szignifikáns különbsége a belső velőben a denervált vesék urea koncentrációjának jelentős csökkenéséből adódik. Az áramlás nem fokozott (közepes sóexpansió; a testsúly 4%-a).

eredményének. A legnagyobb víz- és sóürítési eltérések a legcsekélyebb áramlási különbségekkel jártak együtt. A vizelet osmolaritاس csökkenésének oka elsősorban a belső velőben és a végleges vizeletben alacsonyabb *urea* koncentráció. Miután a véráramlás változatlan volt ebben a segmentumban, a splanchnicotomia tubularis hatására kell következtetnünk.

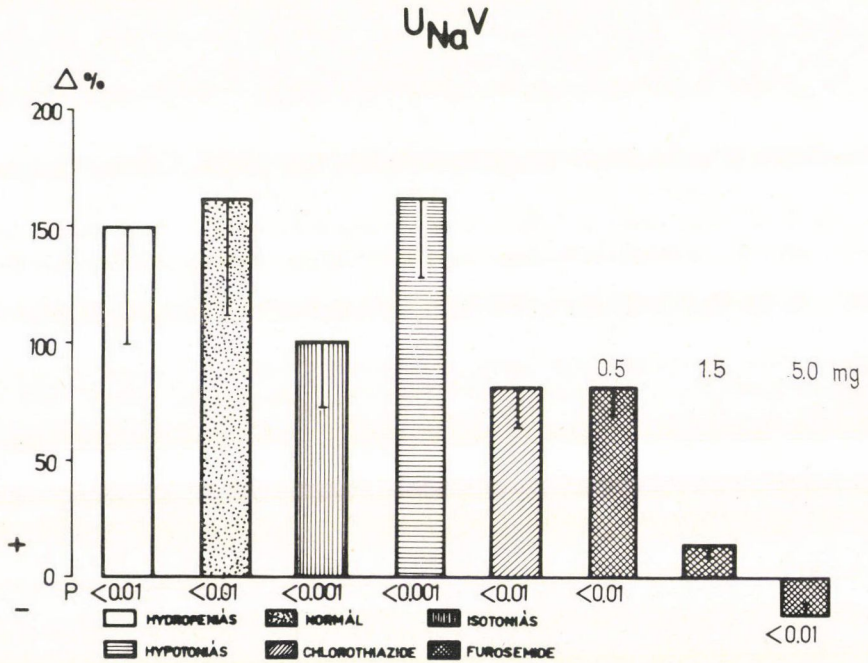
Kilcoyne és *Cannon* (1971) a thoracalis vena cava inferior acut beszűkítésekor a külső kergi áramlás csökkenését észlelték; vesedenerválás felfüggesztette, de nem előzte meg az elváltozást. *Schrier* és *Humphreys* (1971) azt találták, hogy ebben a kóros állapotban adott sóinfusio natriureticus hatását hexamethonium és phenoxybenzamin részlegesen visszaállította, ugyanakkor a vese denerválását hatástalannak ítélték. *Judy* és *mtsai* (1971) megfigyelték, hogy isotoniás sóinfusio kapcsán a vese idegeinek elektromos aktivitása és a Na ürítés között fordított az összefüggés. A közelmúltban *Slick* és *mtsai* (1974) demonstrálták, hogy acut vena cava beszűkítéskor vesedenerválás, phenoxybenzamin vagy guanethidin útján provokált natriuresis nem magyarázható sem a szisztémás keringés, sem az intrarenalis haemodynamika, illetve a vesevéráramlás intrarenalis distribúciójának változásaival. Eredményük jó összhangban van saját megfigyeléseinkkel és valóban, úgy tűnik, hogy a denervatio natriuresis mechanizmusában az intrarenalis keringés átrendeződésének legfeljebb másodlagos szerepe lehet.

További kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy ún. *distalis diureticum-blokád* milyen hatással bír a desympathisatio natriuresisre. E vizsgálatokban chlorothiazidot és furosemidet adtunk intravénásan egyoldalón splanchnicotomisált kutyáknak (*Bencsáth* és *mtsai*, 1971). 11. sz. ábránk mutatja, hogy a denervált vese előző sorozatokban talált natriureticus többlete — százalékos értékben kifejezve — 5,0 mg/kg chlorothiazid és 0,5 mg/kg furosemid adagra jelentősen csökken, majd 1,5—5,0 mg/kg furosemid hatásban teljesen eltűnik. Hasonlóképpen, a natrium ürítés százalékos különbsége is mérséklődik, majd megszűnik (12. sz. ábra), amint a Na-ürítés mindkét oldalt jelentősen emelkedik a drog hatására. Meg kell jegyeznünk, hogy chlorothiazid és a legkisebb dosis furosemid adásakor a relatív különbség mérséklődése mellett a denervatio diuresis és natriuresis abszolút értéke megnőtt. Ez az észlelés közvetve a splanchnicotomia proximalis tubularis hatására utal. A vese denerválása a filtratum proximalis reabsorptióját csökkentheti és a distalis diureticum-blokád következtében ez a többlet — legalább is részben — a végleges vizeletbe kerülhet. Nagyobb dosisok ezt a hatást elfedhetik az igen intenzív saluresis miatt. Megjegyezzük, hogy *Hart* és *Blake* (1967) masszív osmoticus terheléskor ugyancsak a denervatio jelenség eltűnését észlelték.

A vese denerválásának a víz- és natrium ürítésre gyakorolt hatását kutyákon és nyulakon vizsgálták. *Bencsáth* (1971) sikerrel reprodukálta a denervatio jelenséget altatott *patkányokon* is. Normál állapotú és isotoniás sóval terhelt patkányok ugyancsak jelentős diuresissel és natriuresissel rea-



11. ábra: Chlorothiazid és furosemid hatása a denervációs polyuriára. A hydropeniában, normál állapotban, iso- és hypotoniás sóexpansióban észlelt százalékos eltérés mérséklődik, majd eltűnik.



12. ábra: A denervációs natriuresis, mint százalékos excretio többlet, chlorothiazid és kis dosis furosemid hatásban mérséklődik, nagyobb adagra pedig megszűnik.

gáltak acut vese-denerválásra. A renalis sympathectomia tubularis támadáspontjának tisztázása céljából *Bencsáth*, *Bonvalet* és *de Rouffignac* (1971, 1972) *micropunctios* kísérleteket folytattak a Saclay-i laboratóriumban. Normál állapotú altatott patkányokban control clearance periódusokat és azok alatt megéjtett tubulus-punctiókat a vese acut denerválása követte. Ez esetben a nn. splanchnici maior et minor átmetszése és az a. renalis proximalis harmadán az adventitia lefejtése jelentette a denerválást. A denervatio diuresis megjelenését követően azonos időtartamú periódusok következtek tubulus punctioival.

A vizelet változóit a 13. sz. ábra mutatja. A filtráció a control jobb és a denervált bal vesében nem különbözött, sympathectomia után (U/P) Na jelentősen fokozódott, (U/P) In csökkent. A peridiuresis kb. megkétszereződött, míg a natrium ürítés négyszeresére emelkedett.

A 14. sz. ábrából kitűnik, hogy denerválás után mind a *késői proximalis*, mind a *korai distalis* (TF/P) In érték szignifikánsan csökkent. Amint azt már előzőleg jeleztük, (U/P) In hasonlóképpen, szignifikánsan alacsonyabb volt.

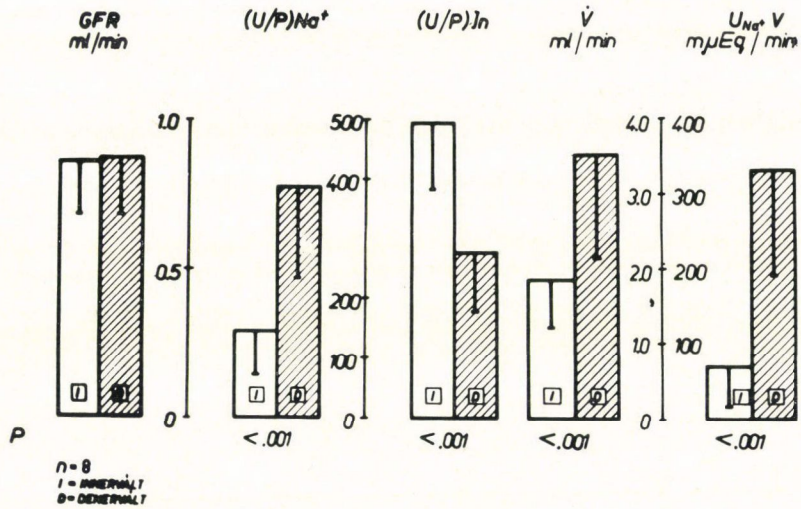
Blake (1962) vetette fel, hogy egy esetleges *intracorticalis GFR redistributio* a felületes kéreg irányába szerepet játszhat a denervatio jelenség létrejöttében. Ezen elgondolást alátámasztani látszottak *Blake* és *Jurf* (1968) és *Jurf* és *Blake* (1971) eredményei. A denervatio natriuresist nyúlban jelentősebb fokúnak találták, mint kutyában, és a szabadvíz resorptio is csökkent, ami kutyában szintén nem volt tapasztalható. Figyelembe véve a rövid Henle-kacsú felületes nephronok eloszlását a két speciesben, a filtráció-átrendeződés oki szerepére következtettek.

A problémát közvetlen módszerekkel *Bencsáth* és *mtsai* (1972) vizsgálták patkányokon. Az individualis nephron filtrációt a ^{14}C -ferrocyanid technikával, nephron-microdissectioival vizsgálták nondiureticus és isotoniás sóterhelt állatokon. A tipusos denervatio diuresis és natriuresis ellenére a superficialis/juxtamedullaris nephron filtráció viszonya nem változott sympathectomia után, azaz, GFR redistributio *nem volt* tapasztalható.

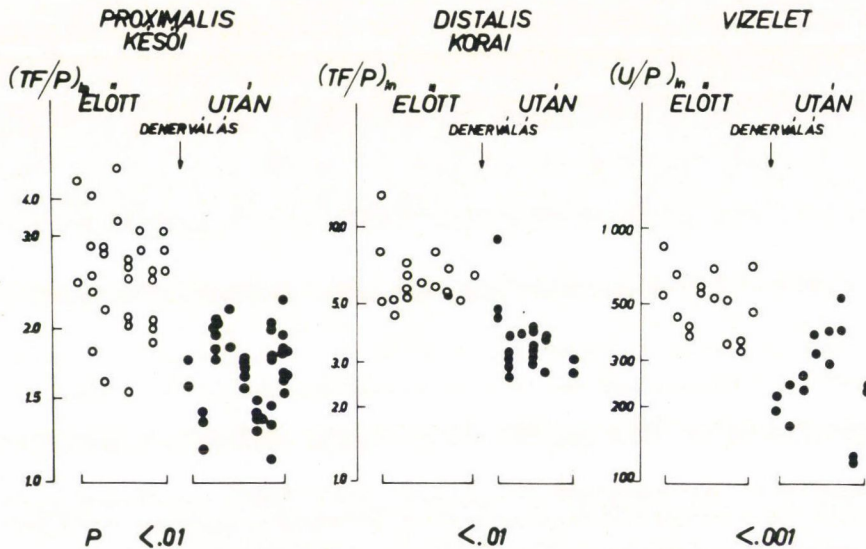
Újabb vizsgálatainkban *chronicus* denerválás hatásait tanulmányoztuk laboratóriumunkban, nondiureticus altatott patkányokon. A bal vesét — az előzőekhez hasonlóan — 1–2 héttel a micropunctios kísérletek előtt denerváltuk. Punctios controlként szigorúan azonos körülmények között tartott állatok innervált bal veséi szolgáltak. Második control az egyoldalon denervált patkányok ellenoldali veséje volt. A 15. sz. ábra demonstrálja, hogy a denervált vese filtrációja egyik controlétől sem tért el. (U/P) osm jelentősen csökkent, míg (U/P) Na nőtt a controlokhoz viszonyítva.

A két control között sem a vizelet, sem a Na ürítés nem különbözött. A denervált vesék azonban szignifikánsan több vizet és Na-t excretáltak, mint az innerváltak (16. sz. ábra).

A *késői proximalis tubularis* (TF/P) In éppúgy mint (U/P) In értéke a control punctios értékekhez viszonyítva lényegesen csökkent. Kiemelendő,



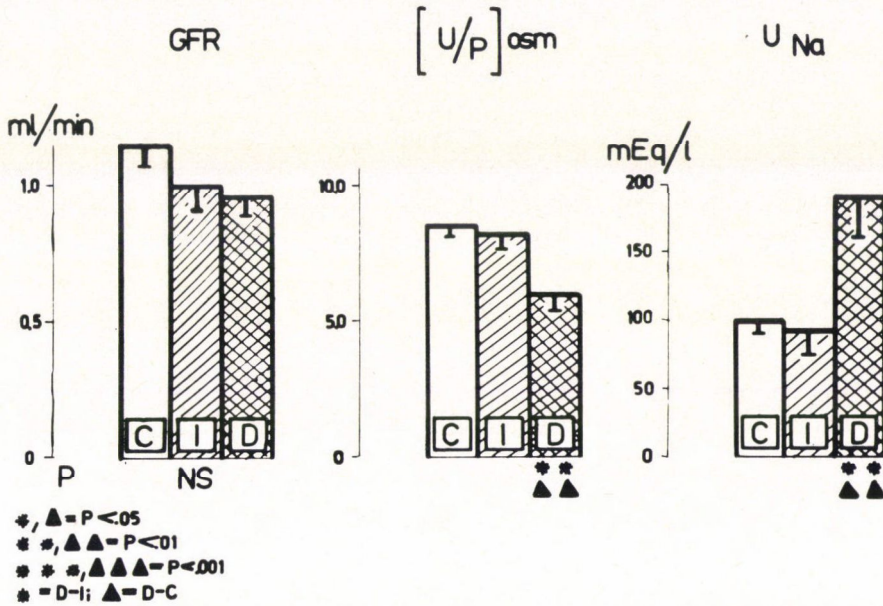
13. ábra: Acut vesedenerválás hatása patkányok víz és sóürítésére. A víz- és natrium-ürítés jelentős fokozódását a filtráció változása nem okozhatja.



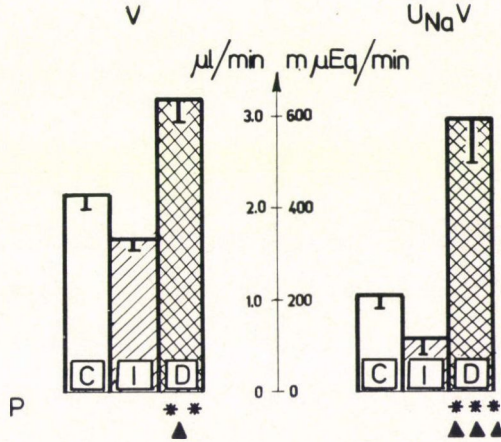
14. ábra: Acut denerválást követően mind a késői proximalis, mind a korai distalis TF/P In, valamint U/P In is jelentősen csökkennek.

hogy ennek mértéke az acut denerváláskor észlelt (TF/P) In mérséklődéshez hasonló (17. sz. ábra).

A kísérletek eredményeiből következik, hogy patkányban az acut vagy chronicus vesedenerválás a filtrátum proximalis tubularis reabsorptiojának 15–20%-os csökkenését eredményezi. A acut denerválás micropunctios vizsgálatának adataiból az is kiderül, hogy egyidejűleg a natrium medullaris kör-

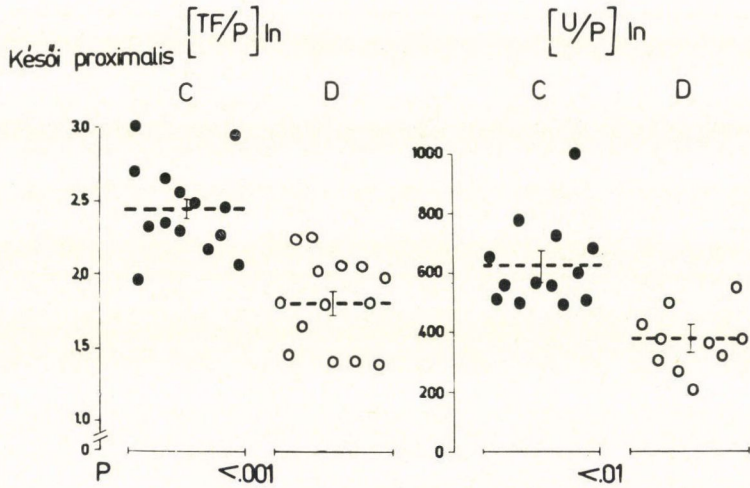


15. ábra: Chronicus denerválás után változatlan GFR mellett a vizelet osmolaritas csökken, a Na koncentráció pedig jelentősen emelkedik. C = control, mindkét oldalon innervált veséjű patkány, I = jobb-oldali innervált vese, D = bal-oldali denervált vese.

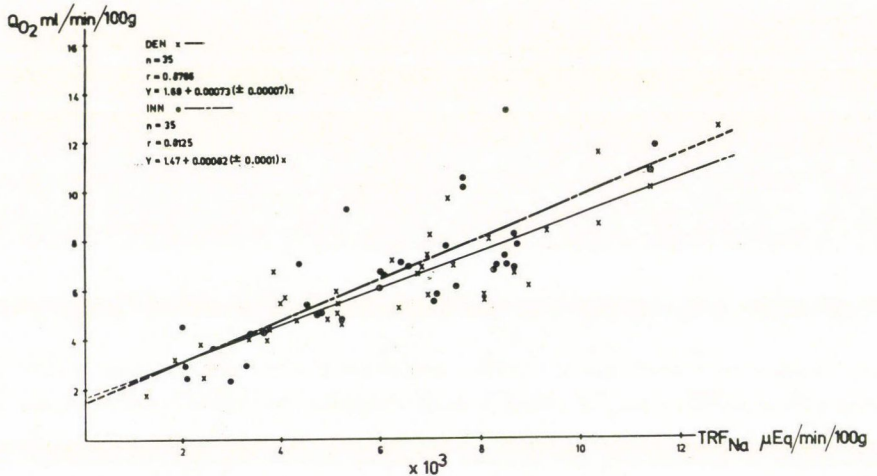


16. ábra: A denervációs diuresis és natriuresis patkányban chronicus beavatkozás után is jelentős.

forgása fokozódik. Mégis, a Henle-kacs functiojának readaptatioja nem tudja kompenzálni a proximalis resorptios depressiot és így végül is natriuresis keletkezik. Eredményeinket egyértelműen megerősíti Slick és mtsainak (1974) megfigyelése. A mellkasi vena cava inferior beszűkítése után végrehajtott vesedenerválás natriuresist okozott, a proximalis resorptio egyidejű gátlásával.



17. ábra Chronicus renalis sympathectomia a késői proximális (TF/P) In és (U/P) In kifejezett csökkenését okozza.



18. ábra: Az oxygen felhasználás és a Na-resorptio között szignifikáns a korreláció innervált és denervált vesékben is. A regressios egyenesek meredeksége nem különbözik.

Fokozott Na-ürítést észleltek így akkor is, amikor a vérnyomás és a perctérfogat csökkent. Így nemcsak patkányban, hanem kutyában is közvetlen punctios eljárással bizonyított, hogy renalis sympathectomia a proximális tubularis Na-transportot megváltoztatja.

Kísérleteinkben az intra- és peritubularis nyomásokat nem vizsgáltuk. Kétségtelen, hogy a peritubularis környezet nyomásviszonyainak esetleges megváltozása tisztázásra vár. Mégis, a glomerulusfiltráció, a vese véráramlás

és ezek intrarenalis eloszlásának változatlanlansága alapján valószínű, hogy ezek a nyomások sem változnak jelentősen.

A renalis sympathectomia proximalis tubularis támadáspontjának bizonyítása után felmerül a kérdés, hogy vajon az *aktív* Na-transport csökken-e, avagy a sejt *membrán-permeabilitás* változik meg. Kramer és Deetjen (1960), Lassen és mtsai (1961) alapvető vizsgálatait óta számos szerző megerősítette a ma már általánosan elfogadott tényt, hogy a vese oxygen felhasználása és a Na visszaszívódás között igen szoros kapcsolat van. A natrium transport változásának kérdését tehát úgy közelítettük meg, hogy meghatároztuk innervált és denervált vesék tubularis Na-resorptióját (TRF_{Na}) és oxygen fogyasztását (QO_2) normál állapotban, isotoniás sóexpansióban és furosemid adását követően altatott, egyoldalt splanchnicotomisált kutyákon. Denervációs natriuresis valamennyi állapotban észlelhető volt (Szalay és mtsai, 1974).

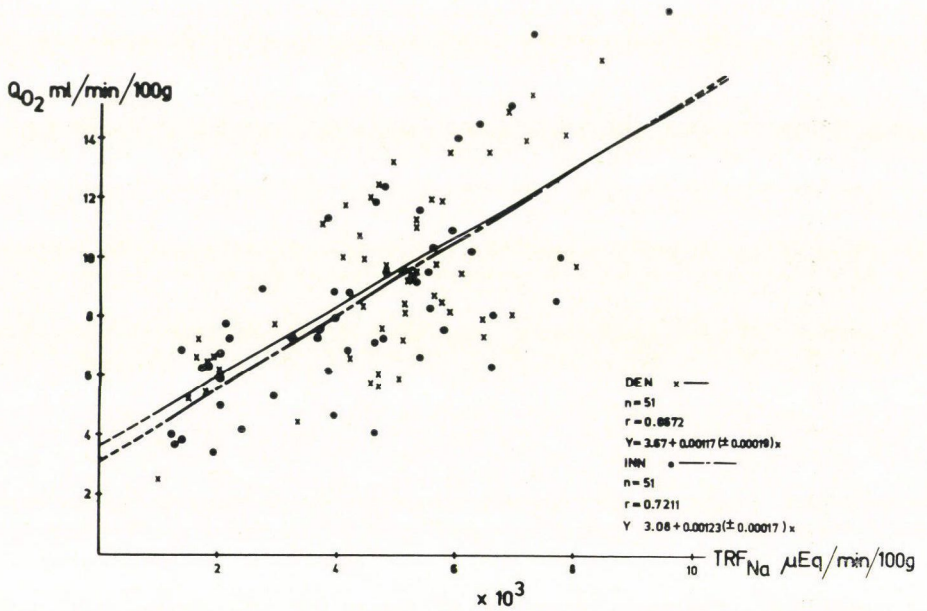
A 18. sz. ábra a tubularis natrium reabsorptio és az oxygen felhasználás viszonyát ábrázolja normál állapotú és sóexpandált kutyákban. A szignifikáns korreláció mellett az innervált és a denervált vesék között különbség nem volt található, azaz a regressziós egyenesek meredeksége nem tért el. Hasonlót tapasztaltunk a furosemid-kezelt csoportban is (19. sz. ábra). Az előző csoporthoz viszonyítva a TRF_{Na}/QO_2 hányados értéke szignifikánsan csökkent, azonban a denervált és innervált vesékre vonatkozó regressziós egyenesek meredeksége nem különbözött.

A resorbeált natrium és a felhasznált oxygen viszonyának változatlanlanságából arra következtethetünk, hogy vesedenerválás a natrium *aktív* resorptióját csökkenti a proximalis tubulusban, és membránpermeabilitási változásoknak a jelenségben lényegesebb szerepük nincs.

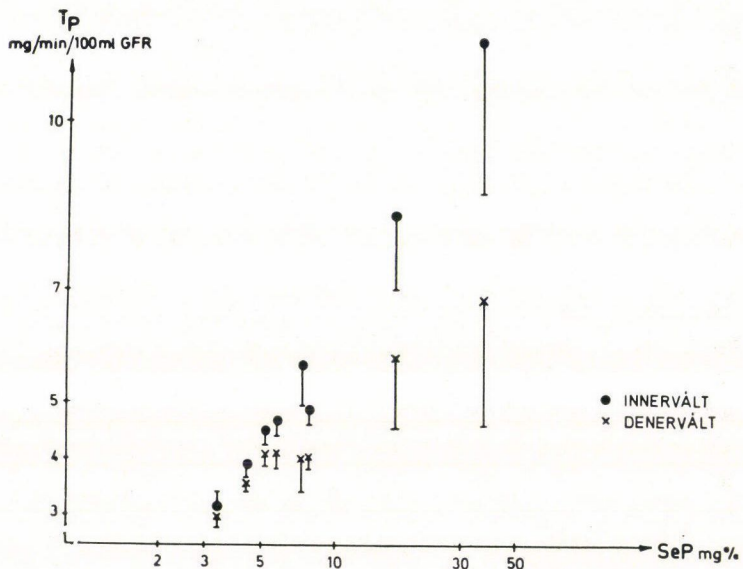
A denerválás proximalis tubularis támadáspontjának igazolása felveti a kérdést, hogy a renalis sympathectomia befolyásolhatja-e más anyagok proximalis transportját?

A kérdés tisztázását célzó kísérleteinkből *foszfátherhelés* hatásait összegezi a 20. sz. ábra. Foszfát növekvő dosisainak infusiojára a plasmakoncentráció olyan értékeket ért el, amelyeknél a tubularis resorptio maximális (T_m). Szembetűnő, hogy a denervált vesék foszfát-resorptioja valamennyi plasma koncentrációnál szignifikánsan alacsonyabb. Ezen eredményünk azt demonstrálja, hogy a tubulusfunctio denerválást követő megváltozása egyéb reabsorptív folyamatokat is érinthet.

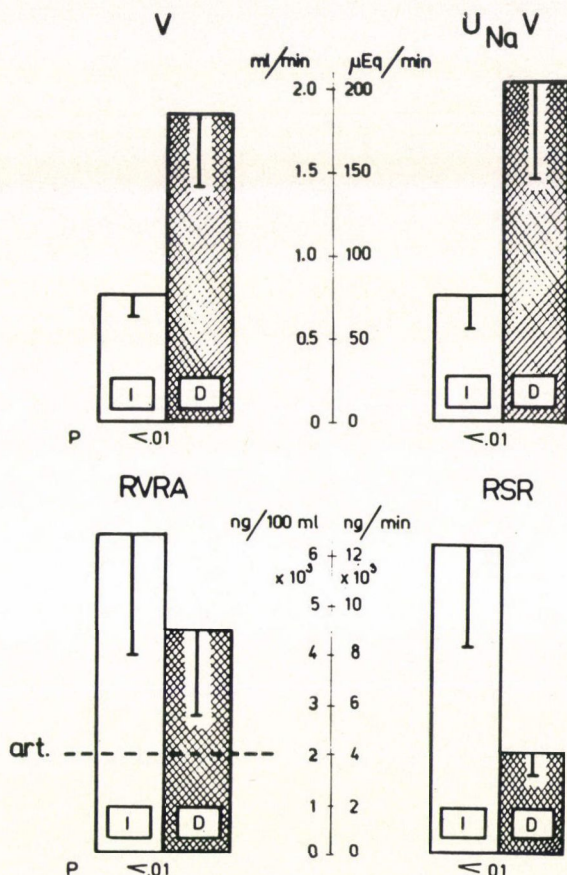
Vander és Miller (1964), Tobian (1965) és mások vizsgálatait alapján általánosan elfogadott, hogy a vese denerválása a *renin felszabadulás* csökkenését eredményezi. A különféle kísérleti elrendezések és eljárások tisztázták, hogy ez a hatás a vese haemodynamika változásaitól független. Miután a natrium ürítés és a renin felszabadulás egyaránt megváltozik a vese denerválása után, oki összefüggésük feltételezhető. További kísérleteinkben ezt a lehetőséget vizsgáltuk. Meghatároztuk kutyák innervált és denervált veséinek renin produc-



19. ábra: Furosemid a QO_2/TRF_{Na} hányadost mindkét oldalon egyaránt csökkenti.



20. ábra: Foszfátherhelés során a denervált vese kisebb resorptios kapacitása az összes plasma- PO_4 koncentrációknál szembetűnő.



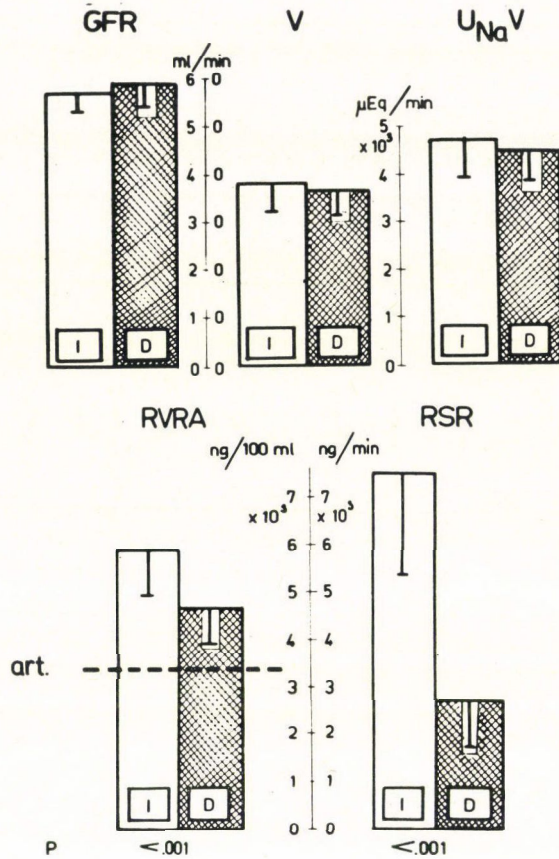
21. ábra: A denervációs diuresist és natriuresist a vese vénás vér plasma renin aktivitás (RVRA) és a renin secretio (RSR) suppressioja kíséri. art. = arteriás plasma renin aktivitás.

tioját (vese vénás vér plasma renin aktivitás és renin secretio) normál állapotban, isotoniás sóterhelésben és furosemid saluresisben (Bencsáth és mtsai, 1972; Bencsáth és mtsai, 1975).

A 21. sz. ábra mutatja, hogy a denervációs diuresis és natriuresis a plasma renin aktivitás és secretio jelentős csökkenésével jár együtt normál kutyákban. Hasonló volt a helyzet sóexpansio kapcsán is.

A furosemid csoport jellemzőit a 22. sz. ábra foglalja össze. A denervációs jelenség jellegzetes eltűnése GFR változások nélkül jött létre. Említésre méltó, hogy a filtráció a control periódusokban észleltéktől nem tért el. A denervációs natriuresis eltűnését azonban nem kísérte a renin különbségek megszűnése. A plasma renin aktivitás alacsonyabb maradt és a secretio az innervált oldalénak mintegy harmada volt csak.

A filtrált natrium ürített fractiójában és a renin secretióban talált százalékos eltéréseket a 23. sz. ábrákon tüntettük fel. Így is jól látható, hogy a

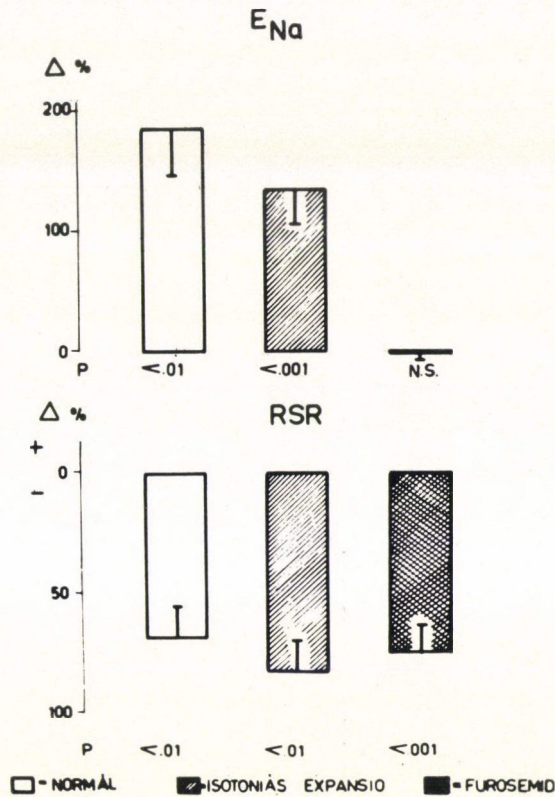


22. ábra: Furosemid (5 mg/kg) hatására a denervációs jelenség eltűnik, a renin-produkcióban azonban továbbra is szignifikáns depressio észlelhető.

normál állapotban és isotoniás sóexpansióban jelentős natriuresis eltűnése a renin secretio suppressioját lényegében nem befolyásolta.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy a denervációs natriuresis és az egyidejűleg csökkent renin felszabadulás között közvetlen oki kapcsolat nincs. Egészen más natriureticus stimulust alkalmazva Keeler és Hawkins (1974) igazolták, hogy patkányban a preopticus laesiot követő natriuresis a plasma renin activitas változásaival nem függ össze.

Eredményeink nem nyújtanak információt arra vonatkozóan, hogy az adrenerg receptorok milyen módon vesznek részt a denerválást követő renin válaszban. Azt azonban igazolni látszanak, hogy a sympathectomia után csökkenő renin felszabadulás nem a macula densa-hoz kerülő Na és a juxtaglomerularis apparátus közötti kölcsönhatás, ún. tubulo-glomerularis feed-back következménye. Valószínűsíthető, hogy a Na tubularis resorptiójának és a

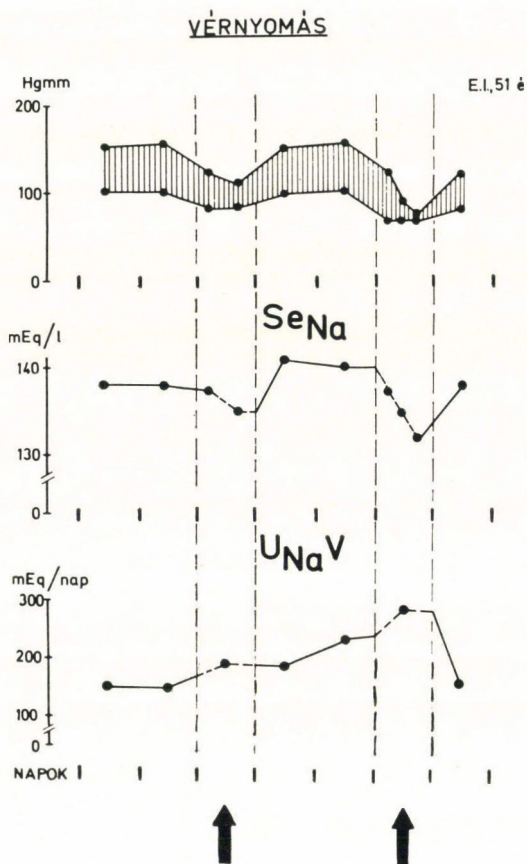


23. ábra: A tubularis Na-rejectio és a renin secretioban talált százalékos különbségek alakulása jól demonstrálja, hogy a denervatio natriuresis eltűnése nem vonja maga után a renin secretióban tapasztalt csökkenés megszűntét.

renin felszabadulásnak közös efferens sympathicus útja van, direkt kölcsönhatás azonban *nem* áll fenn közöttük.

A ritka *idiopathiás orthostaticus hypotoniában* jelentkező komplex autonom idegrendszeri zavar bizonyos szempontból vascularis és szöveti desymphathisatio kórtani egységének is tekinthető. E betegek jellegzetesen fokozott natriuresissel válaszolnak sóinfúzióra (Parrish, 1957, Wagner, 1959), amiért a csökkent tubularis resorptio felelős (Shear, 1963). Ugyanakkor Na-megvonás számos esetben nem eredményez sóvisszatartást. Exogen katecholaminokkal szembeni hypersensitivitas, alacsony keringő katechol-szint, a renin és aldosteron regulatio zavara, a mobilisatio hiánya velejárói lehetnek a kórképnek (Kállay és Bencsáth, 1970). Igen érdekes, hogy guanethidinnel kezelt fiatal egészséges emberek Na-megvonáskor továbbra is veszítenek só, jöllehet az aldosteron excretioja fokozódik (Gill és Bartter 1966). Mindenesetre az idiopathiás orthostaticus hypotonia renalis részjelensége a denerválási hatásra emlékeztet.

Egy idiopathias orthostaticus hypotoniában szenvedő betegünk Na-



24. ábra: Idiopathias orthostaticus hypotonia. A Na-megvonás (t, t, 10 mEq/nap bevétel) súlyos hypotensiót, a serum Na csökkenését provokálja, változatlan vagy enyhén emelkedett Na-excretio mellett.

megvonáskor észlelt választ demonstrálja a 24. sz. ábra. Egy napi sómegvonás — a bevitt mennyiség 10 mEq volt — fekvő állapotban is súlyos vérnyomás esést és a plasma Na drasztikus csökkenését okozta. Ugyanakkor, az ürített Na mennyisége lényegében nem változott. Megjegyezzük, hogy a hypotensív episod reninválaszt egyáltalán nem provokált. Ez, a humán kórtanból vett példa is jól szemlélteti, hogy a sympathicus idegrendszernek és a vese-idegeknek jeletős szerepük lehet a vese natrium ürítésének szabályozásában.

Az irodalom adatait és saját kísérleti eredményeinket *összegezve* az alábbiakat állapíthatjuk meg:

i.) A vese idegeinek *intenzív* ingerlése és catecholaminok nagyobb dosisai Na-retentiót okoznak a vasoconstrictio miatt csökkenő GFR útján;

ii.) *Enyhe* idegizgatás vagy kis adag catecholamin a tubularis Na-resorptiót fokozza, *vese-denerválás* a transportot csökkenti *anélkül*, hogy akár a

teljes vese véramlás és/vagy glomerulus filtráció, akár a véráramlás és/vagy filtráció *intracorticalis* eloszlása, akár a

kéreg-velői keringés *distributioja* módosulna.

iii.) A vese desympathisálása csökkenti a

- *natrium* és *egyéb anyagok* activ transportját a *proximalis* tubulusban;
- a *renin* secretio változása nincs közvetlen összefüggésben a *Na resorptio* csökkenésével.

Mindezekből a *sympathicus* adrenerg rendszer *direkt* és/vagy *mediált* tubularis hatására kell következtetnünk.

A kísérletek kivitelezését önzetlen és lelkes munkájukkal Vajda Dezsőné, Albert Karola, Asztalos Lajosné, Baráz Józsefné, Karai Antal, Kéri Gáborné, Kukucska János, Lulity István, Szerdahelyi Erika és Vártok József tették lehetővé. Munkájukért ezúton is köszönetünket fejezzük ki.

IRODALOM

- Ábrahám, A.: in: Nierenfunktion und Nervensystem. Ed. H. Dutz, Berlin, (1959).
- Bahlmann, J., Giebisch, G., Ochwald, B. és Schoep, W.: Amer. J. Physiol. **212**, 77 (1967).
- Barajas, L.: Lab. Invest. **13**, 916 (1964).
- Barajas, L. és Müller, J.: J. Ultrastruct. Res. **43**, 107 (1973).
- Barger, A. C., Muldowney, F. P. és Liebowitz, M. R.: Circulation **20**, 273 (1959).
- Barger, A. C., Herd, J. A. és Sparks, H. V., Jr.: Amer. Heart Ass. Monograph. **1**, 49 (1966).
- Bálint, P., László, K. és Szalay, Zs.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **10**, 247 (1956).
- Bálint, P., Fekete, A. és Szalay, Zs.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **10**, 263 (1956a).
- Bálint, P. és Fekete, A.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **268**, 168 (1958).
- Bálint, P., Hajdu, A., Kiss, E. és Sturcz, J.: Kísérl. Orvostud. **10**, 536 (1958).
- Bell, C. W. és Lang, J.: Nature, **246**, 27 (1973).
- Bencsáth, P., Bonvalet, J. P. és Rouffignac, C. de.: Proc. of the IUPS, IX. 50 (1971).
- Bencsáth, P., Szalay, L., Demeczky, L. és Takács, L.: Nephron, **8**, 329 (1971).
- Bencsáth, P., Bonvalet, J. P. és Rouffignac, C. de.: Int. Symp. on Renal Handling of Sodium, 96 Karger, Basel (1972).
- Bencsáth, P., Szalay, L., Debreczeni, L. A., Vajda, V., Takács, L. és Fischer, A.: Europ. J. clin. Invest. **2**, 422 (1972).
- Bencsáth, P., Szalay, L. és Takács, L.: Orvostudomány, **23**, 279 (1972).
- Bencsáth, P., Szalay, L. és Takács, L.: Közlés alatt (1975).
- Bencsáth, P., Takács, L.: J. Physiol. **212**, 629 (1971).
- Bernard, C. L.: Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris: Baillere (1859).
- Berne, R. M.: Amer. J. Physiol. **171**, 148 (1952).
- Berne, R. M., Hoffman, W. K., Jr., Kagan, A. és Levy, M. N.: Amer. J. Physiol. **171**, 564 (1952).
- Blake, W. D.: Amer. J. Physiol. **202**, 777 (1962).
- Blake, W. D. és Jurf, A. N.: J. Physiol. (London) **196**, 65 (1968).
- Bonjour, J. P., Churchill, P. C. és Malvin, L.: J. Physiol. (London) **204**, 571 (1969).
- Boucher, R., Veyrat, R., Champlain, J. de és Genest, J.: Canad. med. Ass. J. **90**, 194 (1964).
- Bratton, A. C. és Marshall, E. K.: J. biol. Chem. **128**, 537 (1939).
- Bricker, N. S., Guild, W. R., Reardan, J. B. és Merrill, J. P.: J. clin. Invest. **35**, 1364 (1956).
- Bricker, N. S., Straffon, R. A., Mahoney, E. P. és Merrill, J. P.: J. clin. Invest. **37**, 185 (1958).
- Bunag, R. D., Page, I. H. és McCubbin, J. W.: Circulat. Res. **19**, 851 (1966).
- Cacciaguda, R. J., Pablo, N. C., Basilio, R. D. és Porush, J. G.: Nephron, **11**, 58 (1973).
- Cant, J. R. és Vander, A. J.: Fed. Proc. **32**, 353 (1973).
- Carrière, S., Friborg, J. és Guay, J.-P.: Amer. J. Physiol. **221**, 92 (1971).
- Coulombe, J. J. és Favreau, L.: Clin. Chem. **9**, 102 (1963).

- Deutsch, G. és Dreichlinger, O.: *Studii Cerc. stiint. Baza Timisoara* **10**, 59 (1963).
- Dresser, T. P., Lynch, R. E., Schneider, E. G. és Knox, F. G.: *Amer. J. Physiol.* **220**, 444 (1971).
- Fenyvesi, T. és Kállay, K.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **38**, 159 (1970).
- Fischer, A., Szécsényi, A. és Virányi, A.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **10**, 57 (1956).
- Fischer, A., Takács, L. és Varga, S.: *Z. ges. exp. Med.* **129**, 33 (1957).
- Fiske, C. R. és Subbarow, J.: *J. biol. Chem.* **66**, 375 (1925).
- Ganong, W. F.: *Fed. Proc.* **32**, 1782 (1973).
- Gill, J. R. és Bartter, F. C.: *New Engl. J. Med.* **275**, 1466 (1966).
- Gill, J. R., Jr. és Casper, A. G. T.: *J. clin. Invest.* **48**, 915 (1969).
- Gill, J. R., Jr. és Casper, A. G. T.: *J. clin. Invest.* **50**, 112 (1971).
- Gill, J. R., Jr. és Casper, A. G. T.: *Amer. J. Physiol.* **223**, 1201 (1972).
- Gottschalk, C. W. és Mylle, M.: *Amer. J. Physiol.* **185**, 430 (1956).
- Green, A. F. és Sim, M. F.: *Brit. J. Pharmac. Chemother.* **17**, 464 (1961).
- Greven, J.: *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* **282**, 171 (1974).
- Hanssen, O. E.: *Proc. Intern. Congr. Nephrol. 2nd, Prague* 527 (1963).
- Harrison, H. E.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **49**, 111 (1942).
- Hársing, L. és Pelley, K.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **285**, 302 (1965).
- Hársing, L., Bartha, J., Harza, T. és Pelley, K.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **30**, 215 (1966).
- Hart, W. M. és Blake, W. D.: *Fed. Proc.* **26**, 548 (1967).
- Hollenberg, N. K., Adams, D. F., Mendell, P., Abrams, H. L. és Merrill, J. P.: *Clin. Sci. Mol. Med.* **45**, 733 (1973).
- Johnson, J. A., Davis, J. P. és Witty, R. T.: *Circulat. Res.* **29**, 646 (1971).
- Judy, W. F., Thompson, J. R. és Wilson, M. F.: *The Physiologist* **14**, 3 (1971).
- Jurf, A. N. és Blake, W. D.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **138**, 1078 (1971).
- Kállay, K. és Bencásáth, P.: *Orvostud. Akt. Probl.* **2**, 111 (1970).
- Kamm, D. E. és Levinsky, N. G.: *J. clin. Invest.* **44**, 93 (1965).
- Kaplan, S. A., West, S. D. és Fomon, S. J.: *Amer. J. Physiol.* **175**, 363 (1953).
- Keeler, R.: *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **50**, 561 (1972).
- Keeler, R. és Hawkins, T. L.: *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **52**, 123 (1974).
- Kilcoyne, M. M. és Cannon, P. J.: *Amer. J. Physiol.* **220**, 1220 (1971).
- Klisiecki, A., Pickford, M., Rotschild, P. és Verney, E. B.: *Proc. Roy. Soc. B.* **112**, 496 (1933).
- Kramer, K. és Deetjen, P.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 782 (1960).
- Lackner, L. H. és McKay, M.: *Invest. Urol.* **9**, 39 (1971).
- La Grange, R. G., Sloop, C. H. és Schmid, H. E.: *Circulat. Res.* **33**, 704 (1973).
- Lassen, N. A., Munck, O. és Thaysen, J. H.: *Acta physiol. scand.* **51**, 371 (1961).
- MacFarlane, D. M.: *Amer. J. Physiol.* **218**, 851 (1970).
- Maluf, N. S. R.: *Amer. J. Physiol.* **139**, 103 (1943).
- Marshall, E. K. és Kolls, A. C.: *Amer. J. Physiol.* **49**, 302 (1919).
- McKenna, O. C. és Angelakos, E. T.: *Circulat. Res.* **23**, 645 (1968).
- Michaelis, L. L. és Gilmore, J. P.: *Ann. Surg.* **175**, 424 (1972).
- Morel, F. és Lucarain, C.: *J. Physiol. (Paris)* **59**, 460 (1967).
- Müller, J. és Barajas, L.: *J. Ultrastruct. Res.* **41**, 533 (1972).
- Ninomiya, I., Irisawa, A. és Nisimaru, N.: *Amer. J. Physiol.* **224**, 256 (1973).
- Nizet, A.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **297**, 156 (1967).
- Parrish, A. E., Kleh, J. és Fazekas, J. F.: *Amer. J. Med. Sci.* **233**, 35 (1957).
- Pintér, G. G., O'Morchoe, C. C. C. és Sikand, R. S.: *Amer. J. Physiol.* **207**, 979 (1964).
- Pomeranz, B. H., Birtch, A. G. és Barger, A. C.: *Amer. J. Physiol.* **215**, 1067 (1968).
- Ramsay, J. A. és Brown, R. H. J.: *J. Sci. Instr.* **32**, 372 (1955).
- Rector, J. B., Stein, J. H., Bay, W. H., Osgood, R. W. és Ferris, T. F.: *Amer. J. Physiol.* **222**, 1125 (1972).
- Rhoads, C. P., van Slake, D. D., Hiller, A. és Alving, A. S.: *Amer. J. Physiol.* **110**, 392 (1934).
- Richardson, D., Stella, A., Leonetti, G., Bartorelli, A. és Zanchetti.: *Circulat. Res.*, **34**, 425 (1974).
- Rouffignac, C. de és Bonvalet, J. P.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **317**, 141 (1970).
- Sartorius, O. W. és Burlington, H.: *Amer. J. Physiol.* **185**, 407 (1956).
- Schrier, R. W. és Humphreys, M. H.: *Circulat. Res.* **29**, 479 (1971).
- Shear, L.: *New Engl. J. Med.* **268**, 347 (1963).
- Slick, G. L., Di Bona, G. F. és Kaloyanides, G.: *Amer. J. Physiol.* **226**, 925 (1974).
- Smith, H. W.: *The Kidney*, N. Y. (1951).
- Stein, J. H., Osgood, R. W. és Ferris, T. F.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **141**, 901 (1972).
- Stein, J. H., Reineck, J. H., Osgood, R. W. és Ferris, T. F.: *Amer. J. Physiol.* **220**, 227 (1971).
- Stinson, J. M., Barnes, A. B., Zakheim, R. M., Chimoskey, J. E. és Spinelli, F. R., Barger, A. C.: *Amer. J. Physiol.* **217**, 239 (1969).

- Strandhoy, J. W., Schneider, E. G., Willis, L. R. és Knox, F. G.:* J. Lab. clin. Med. **83**, 263 (1974).
- Surtshin, A., Mueller, C. B. és White, H. L.:* Amer. J. Physiol. **169**, 159 (1952).
- Szalay, L., Bencsáth, P. és Takács, L.:* Pflügers Arch. **349**, 359 (1974).
- Takács, L. és Bencsáth, P.:* Life Sci. **6**, 2573 (1967).
- Takács, L., Bencsáth, P. és Demeczky, L.:* Acta physiol. Acad. Sci. Hung. **39**, 283 (1971).
- Tobian, L., Braden, M. és Maney, J.:* J. Lab. clin. Med. **64**, 1011 (1964).
- Vander, A. J.:* Amer. Heart Ass. Monograph **13**, 126 (1965).
- Vander, A. J. és Miller, R.:* Amer. J. Physiol. **207**, 537 (1964).
- Vandongen, R., Peart, W. S. és Boyd, G. W.:* Circulat. Res. **32**, 290 (1973).
- Wagermark, J., Ungerstedt, U. és Ljunquist, A.:* Circulat. Res., **22**, 149 (1968).
- Wagner, H.:* Bull. J. Hopkins Hosp. **105**, 322 (1959).
- Willis, L. R. és Knox, D. G.:* Fed. Proc. **31**, 584 (1972).