

## SYMPATHICUS $\alpha$ - ÉS $\beta$ -ADRENERG RECEPTOROK SZEREPE A RENINSECRETIO SZABÁLYOZÁSÁBAN

FORGÁCS IVÁN, az orvostudományok kandidátusa, GAÁL KATALIN és SALLAY PÉTER

Közlésre érkezett: 1974. II. 1.

A renin-angiotensin rendszer szabályozásában mai ismereteink szerint több tényező játszik szerepet. A már klasszikusnak mondható baroreceptor-theoriát Davis és *mtsai* (1972) újra megerősítették. Kísérleteikben nem-filtráló, denervált veséjű, adrenalectomizált állatban véreztetésre fokozott reninsecretiót találtak. Hasonló eredményre jutottak *Eide* és *mtsai* (1973), akik a vese perfúziós nyomásának csökkentésére, változatlan tubularis Na-terhelés mellett a renintermelés növekedését észlelték. A hatvanas évek elején nagy feltűnést keltett Thurau-theoria újabb kísérleti adatokkal bővült. *Thurau* és *mtsai* (1972) rámutattak, hogy a macula-densa segmentum Na terhelésének fokozására prompt emelkedik az érintett nephron renintartalma.

A reninsecretio szabályozásának neurogén elméletét azok a morfológiai vizsgálatok alapozták meg, amelyek histochemiai módszerekkel igazolták a juxtaglomerularis sejtek gazdag sympatheticus idegellátását (*Wägermark* és *mtsai* 1968; *Ljungquist*, 1969; *Gomba* és *mtsai* 1969). *Vander* és *Luciano* (1967), valamint *Broubacher* és *Vander* (1968) kísérletei szerint sebészi vagy farmakológiai denerválás csökkenti, de nem szünteti meg a natrium megvonásra vagy diuretikus kezelésre bekövetkező reninsecretio fokozódást. Szerintük a sympatheticus innervatio modifikáló, de nem essentiális szerepet tölt be a reninsecretio szabályozásában.

*Gordon* és *mtsai* (1967) catecholamin infúzióra és hideghatásra létrejött sympatheticus izgalomban egyaránt reninsecretio fokozódást találtak. Ezeket az eredményeket alátámasztja, hogy a chlorothiazid hatására létrejövő reninsecretio fokozódás reserpin előkezeléssel meggátolható (*Slottkoff* és *mtsai* 1971).

Nem tisztázott, vajon a catecholaminok direkt vagy indirekt úton befolyásolják-e a reninsecretiót. *Johnson* és *mtsai* (1971) nem-filtráló vesében adrenalin infúzió hatására vesevérátáramlás-csökkenést és reninsecretio-növekedést találtak. Mindkét válasz elmaradt, ha egyidejű papaverin infúzióval a haemodinamikai hatást kivédtek. Ezzel szemben noradrenalin infúzió vagy a veseidegek ingerlése papaverin mellett is létrehozott reninsecretio-növekedést. Ebből arra következtettek, hogy az adrenalin közvetve a haemodinamikai



hatásokon keresztül, a noradrenalin közvetlenül a juxtaglomerularis sejtekre hatva fejt ki hatását. Ezek a megfigyelések jól egyeznek *Mogil* és *mtsai* (1969) eredményeivel, akik a konyhasó depletióra bekövetkező reninsecretio-fokozódás és a vesekéreg noradrenalin-tartalma között pozitív korrelációt találtak.

Kevésbé tisztázott a sympathicus adrenerg receptorok szerepe a reninsecretio szabályozásában. Abból a tényből, hogy a noradrenalin a haemodynamikai hatások kikapcsolása mellett is fokozza a reninsecretiot, valamint hogy  $\alpha$ -receptor blockolók (phenoxybenzamine) gátolják a renintermelést (*Winer* és *mtsai* 1972; *Santalla* és *mtsai* 1972), az  $\alpha$ -receptorok szerepe a regulációban alátámasztottnak látszik. Teljesen ellentétes eredményre jutott *Meurer* és munkacsoportja (1971, 1972), akik szerint phenylephrine infusio hatására emberben a plasmarenin-aktivitás nem változott, de phentolamin ( $\alpha$ -receptor blockoló) adása után signifikáns növekedés volt kimutatható. Ugyanzen szerzők hangsúlyozzák, hogy a  $\beta$ -receptor izgató orciprenalin fokozza, a  $\beta$ -receptor gátló propranolol csökkenti a peripherias vér renin-aktivitását. A  $\beta$ -receptor blockolók reninsecretiot gátló hatásáról számolnak még be *Winer* és *mtsai* (1972), *Büchler* és *mtsai* (1972), valamint *Santalla* és *mtsai* (1972). *Ueda* és *mtsai* (1970) szerint a  $\beta$ -receptor izgató isoproterenol reninsecretiot fokozó hatását a vese sebészi denerválása nem befolyásolja, de propranolol komplett gátolja. *Vandongen* és *mtsai* (1973) izolált perfundált patkányvesében kimutatták, hogy  $\beta$ -receptor izgatók hatására fokozódik a reninsecretio, amely dl-propranolollal gátolható, de phenoxybenzamin nem befolyásolja a reninsecretiot.

A fentiek alapján kitűnik, hogy a nagyszámú irodalmi adat ellenére nincs egyértelmű képünk a reninsecretio szabályozásáról. Kísérleteinkben a sympathicus adrenerg  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptoroknak a reninsecretio szabályozásában betöltött szerepét vizsgáltuk a haemodynamikai változások figyelembe vétele mellett.

### Módszerek

Kísérleteinket 33, 12—16 kg súlyú mindkét nembeli kores kutyákon végeztük. A kísérletet megelőző 18 órában az állatok táplálékot nem kaptak, vizet ad libitum fogyaszthattak.

Nembutal (30 mg/kg-testsúly i. v.) narcosisban feltártuk a hasüreget, mindkét oldali uretert katétereztük. A bal vesehilus óvatos preparálása után a bal v. renalist a bal v. jugularisba kötött szilikonozott plasztikesővel kötöttük össze a vesevérátáramlás időszakos mérése és vesevénás vérminta nyerése céljából (*Bálint*, *Forgács* 1967). A bal arteria renalisba, eredésétől kb. 0,5 cm-re distalisan N<sup>o</sup> 19 hajlított record-tűt helyeztünk, amelyen keresztül sympathicus receptorokra ható drogot infundáltunk (l. 1. táblázat). A vérnyomás mérése az arteria femoralison keresztül történt.

A plazmarenin aktivitást (PRA) az arteriás és vesevénás vérben *Kaneko* és *mtsai* (1967) módszerével határoztuk meg biológiai titrálás útján.



A frissen levett arteriás és vesevénás vért azonnal EDTA-val kezeltük és 4 C°-on centrifugáltuk. A plasmát 12 órán át hűtőszekrényben tároltuk, majd pH-ját 5,5-re állítottuk és az angiotensinase, valamint a bacterialis hatást DFP + Neomycin hozzáadásával gátoltuk. Az így előkezelt plazmát 24 órán át 38 C°-on inkubáltuk. Az enzimreakciót főzéssel állítottuk le és a fehérjementesített plasma pH-ját 7,4-re readjustáltuk. Az így előkezelt plasma angiotensin (pressor) aktivitását pentoliniummal (2 mg/100 g-testsúly i. p.) előkezelt hím patkányok vérnyomásváltozásán titráltuk standard Hypertensin (Ciba) jelenlétében „four point assay” módszer segítségével.

Az így nyert PRA-értékeket ng/ml dimenzióban 24 órás inkubációs időre vonatkoztatva angiotensin II (Hypertensin, Ciba) aequivalensben fejeztük ki. A percnként secretált renin mennyiségét a vesevénás és peripheriás arteriás vér PRA-különbsége és a direkt mért plasmaátáramlás szorzata alapján  $\mu\text{g}/\text{min}$ . dimenzióban fejeztük ki a  $[\text{PRA}_v - \text{PRA}_a \text{ ng/ml}] \cdot [\text{RPF}_{\text{dir}} \text{ ml/min}]$  képlet alapján.

A vesén átáramló vérmennyiséget ( $\text{RBF}_{\text{dir}}$ ) a vesevénán időegység alatt kifolyó vérmennyiség meghatározása alapján 100 g veseszövetre; míg a veserek ellenállását ( $\text{R}_{\text{ren}}$ ) R egységekben 1 kg veseszövetre számítva közöljük. A reninsecretio kiszámításához szükséges  $\text{RPF}_{\text{dir}}$  meghatározása az  $\text{RPF}_{\text{dir}} = \text{RBF}_{\text{dir}} \times \frac{100 - \text{Ht}}{100}$  képlet alapján történt.

A plasma Na-koncentrációját láng fotométerrel, a vér haematokrit értékét Janetzky-féle haematokrit centrifuga segítségével határoztuk meg.

A műtéti rész befejezése után az állatok testsúlyuk 2%-ának megfelelő fiziológias NaCl-oldat csepp infúziót kaptak.

A műtét elvégzése után 40 perccel kezdtük meg a kontroll (normál) paraméterek mérését, amely minden kísérleti csoportban arteriás és vesevénás vérminta vétellel, vérnyomás- és RBF-méréssel kezdődött és végződött. A kontroll periodus után 5 perccel kezdtük az „infusio periodusokat”, amelyekben a bal arteria renalisba 10 percen keresztül 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . selectiv  $\alpha$ -receptor blokoló phenoxybenzamin (POB); és/vagy 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . selectiv  $\beta$ -receptor izgató isoproterenolt (Isuprel); és/vagy 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . selectiv  $\beta$ -receptor blokoló propranololt (Inderal) infundáltunk 1 ml/min térfogatban. Az egyes kísérleti csoportok protokoll sémáját az 1. táblázat foglalja össze.

A statisztikai analysis egymintás Student-féle t-test alapján végeztük, signifikánsnak fogadva el a különbséget, ha  $p < 0,05$ .

### Eredmények

A kísérleti eredmények átlagait, az átlag szórását és a kontrollhoz viszonyított eltéréseket a 2. táblázat mutatja.

I. táblázat  
Kísérleti protokoll

	I. csoport n: 14	II. csoport n: 8	III. csoport n: 6	IV. csoport n: 5
1. periodus 0—10'	Kontroll	Kontroll	Kontroll	Kontroll
2. periodus 15—25'	10 µg/kg/min phenoxybenzamine	1 µg/kg/min isoproterenol	10 µg/kg/min propranolol	10 µg/kg/min phenoxybenzamin 1 µg/kg/min iso- proterenol
3. periodus 30—40'	—	10 µg/kg/min propranolol	10 µg/kg/min phenoxybenzamin	10 µg/kg/min phenoxybenzamin 10 µg/kg/min propranolol
4. periodus 45—55'	—	—	10 µg/kg/min phenoxybenzamin 10 µg/kg/min propranolol	—

II. táblázat

n	I. csoport				II. csoport			
	Kontroll	POB	Kontroll	POB	Kontroll	Isoprot.	Propranol.	
	10	10	4	4	8	8	8	
PRA <sub>a</sub> ng/ml	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	86 16	82 20	81 31	76 14	89 15	111 13	107 16
PRA <sub>v</sub> ng/ml	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	127 20	88* 20	116 29	89 26	123 17	147 24	124 11
PRA <sub>v-a</sub> ng/ml	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	41 15	6* 10	34 4	13 9	34 6	36 18	17 15
RPF · PRA <sub>v-a</sub> µg/min	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	13,525 5,450	2,254* 1,733	11,138 3,894	4,662 5,024	13,844 3,167	15,497 8,989	5,610* 3,722
BP Hgmm	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	122 3	110* 2	114 9	73* 6	122 7	106* 7	100* 10
RBF <sub>dir</sub> ml/min.	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	533 73	545 71	542 77	394 74	655 67	650 53	543 49
R <sub>ren</sub>	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	1,36 0,10	1,28 0,10	1,43 0,39	1,19 0,17	1,23 0,14	1,00* 0,09	1,13 0,10
Se[Na <sup>+</sup> ] maequ/l	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	155 2	153 2	154 2	152 2	149 1	149 1	150 1

\* szignifikáns változások a kontroll periódusokhoz képest



I. csoport: *Phenoxybenzamin hatása.* (14 állat)

Az arteria renalisba infundált POB hatására 10 állatban a vérnyomás biológiailag jelentéktelen mértékben csökkent, a csoport normotoniásként értékelhető. Az RBF gyakorlatilag nem változott, a veseéllenállás csökkenése nem szignifikáns. Változatlan arteriás PRA mellett a vesevénás-vér renin aktivitása szignifikánsan csökkent, amely a reninsecretio 84%-os csökkenését vonta maga után.

Négy állatban POB-infusio hatására a systemás vérnyomás jelentősen (36%-kal) csökkent. Az RBF és a veseéllenállás alacsonyabb szintre állt be. Ezekben a kísérletekben a reninsecretio csökkenése 58%, kisebb tehát mint a normotoniás csoportban.

II. csoport: *Isoproterenol hatása.* (8 állat)

Az arteria renalisba infundált selectiv  $\beta$ -receptor izgató hatására a systemás vérnyomás 15%-kal csökkent. Változatlan RBF mellett a veseerek ellenállása 20%-kal (szignifikánsan) csökkent. Az arteriás és vesevénás vér PRA-ja kismértékben fokozódott, a reninsecretio a kontroll periodusban mért értékhez viszonyítva nem változott szignifikánsan.

III. csoport				IV. csoport		
Kontroll	Propranol.	POB	POB + Propr.	Kontroll	POB + Isoprot.	POB + Propr.
6	6	6	6	5	5	5
52	56	64	67	65	77	70
6	10	14	12	13	12	14
73	82	74	70	95	119	79
8	7	12	13	15	13	12
21	25	9	3	30	42	9
3	10	5	8	3	8	5
7,060	6,902	4,054*	2,377*	9,240	13,650	2,370*
1,721	2,860	2,043	2,118	2,347	4,120	2,105
123	116	106*	100*	124	90*	84*
4	4	7	5	4	3	4
577	393*	578	543	524	544	462
73	94	116	98	42	65	50
1,46	2,43*	1,37	1,33	1,47	1,05*	1,14*
0,54	1,41	0,29	0,60	0,12	0,11	0,10
151	152	150	151	153	152	153
2	2	1	1	2	2	1

Isoproterenol előkezelés után propranollal bénítva a  $\beta$ -receptorokat, változatlan tensio mellett az RBF 15%-kal csökkent és a veseerek ellenállása hasonló nagyságrendben fokozódott. Hangsúlyozandó, hogy a reninsecretio a kontrollhoz viszonyítva 63%-kal, signifikáns mértékben csökkent.

### III. csoport: Propranolol hatása. (6 állat)

Az arteria renalisba infundált selectiv  $\beta$ -receptor bénító hatására a tensio alig változott. Az RBF 35%-kal csökkent, a veseéllenállás 65%-kal fokozódott; mindkét változás signifikáns. A jelentős veseischaemia ellenére a kontrollhoz viszonyított reninsecretio nem változott.

Propranolol után adott POB-infusio hatására a tensio mérsékelten csökkent, az RBF a kontroll szintre tért vissza, a veseerek ellenállása valamivel a kontroll érték alatt maradt. A reninsecretio signifikánsan, 43%-kal csökkent.

Propranolol és POB együttes infúziója, tehát  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorok együttes gátlása nem okozott további haemodynamikai változásokat, de a reninsecretio jelentősen csökkent a kontroll értékhez viszonyítva.

### IV. csoport: POB infusio alatt vizsgált isoproterenol és propranolol hatása. (5 állat)

Bénított  $\alpha$ -receptorok mellett infundált selectiv  $\beta$ -receptor izgatás (POB + isoproterenol) hatására a tensio signifikánsan csökkent, az RBF nem változott, a veseéllenállás a kontrollhoz viszonyítva 30%-kal (signifikánsan) csökkent. A POB-hatás ellenére a reninsecretio nem csökkent, a kontrollhoz viszonyítva nem változott signifikánsan.

Az előző infusiot követő  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptor együttes bénítása után (POB + propranolol) a vérnyomás tovább csökkent, a kontrollhoz viszonyított alacsonyabb RBF mellett a veseéllenállás továbbra is alacsony szinten maradt. Feltűnő a reninsecretio signifikáns, a kontrollhoz képest 75%-os csökkenése.

### Megbeszélés

Kísérleteinkben a sympathicus  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorok szerepét vizsgáltuk a reninsecretio szabályozásában. A neurogén regulatio egyértelmű kimutatását megnehezíti, hogy az  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorokra ható drogok a szív működésre és a peripheriás ellenállásra gyakorolt hatásukon keresztül az arteriás vérnyomást és a vesék perfusió nyomását is megváltoztatják, amely az afferens és talán efferens arteriolák caliber változásain keresztül szintén kihatnak a reninsecretiora. Ezt a zavaró faktort próbáltuk részben kiküszöbölni azért, hogy a drogot közvetlenül az arteria renalisba infundáltuk. A módszer lehetővé tette, hogy a drogok a vizsgált vesében relative magas, a systemás keringésben



pedig alacsony koncentrációban fejték ki hatásukat. Ennek ellenére a systemás keringésre gyakorolt hatás kisebb mértékben ugyan, de érvényesült.

Irodalmi adatok és saját megfigyelés szerint az actualis kontroll reninsecretio mértéke az állatok táplálkozásával, korával, nemével és elsősorban só-víz ellátásával függ össze. Éppen a fentiek miatt az egyes drogok hatásainak értékelését mindig önkontrollos módszerrel (egymintás t-próba) végeztük.

#### *A sympathicus $\alpha$ -adrenerg receptorok szerepe*

POB hatására 14 állatból 10-ben a vérnyomás alig csökkent és a normotoniás határon belül maradt. A nagyfokú reninsecretio-csökkenés kizárólag a vesevénás vér PRA-csökkenéséből adódik. Ennek alapján egyértelműen arra lehet következtetni, hogy a reninsecretio szabályozásában az  $\alpha$ -receptorokon áttevődő sympathicus adrenerg impulzusok facilitáló szerepet töltenek be. Eredményeink megegyeznek *Birbari* (1971) konklúziójával. Abból, hogy a reninsecretio csökkenése mérhető vesehaemodynamikai változások nélkül következett be, *Ueda* és *mtsai* (1970) véleményével szemben arra következtünk, hogy az  $\alpha$ -receptorok közvetlenül vesznek részt a reninsecretio szabályozásában.

Kísérleteinkben, amikor POB hatására négy esetben a tensio  $73 \pm 6$  Hgmm átlagértékre csökkent, a vese perusios nyomásának és vérellátásának csökkenése feltétlenül a renintermelés növekedését indokolná. Ennek ellenére reninsecretio-csökkenés volt kimutatható, habár kisebb mértékben, mint a normotensiv csoportban. A jelenség úgy magyarázható, hogy a hypotensio hatására létrejövő reninsecretiot fokozó tendenciát a sympathicus adrenerg  $\alpha$ -receptorok kikapcsolása ellensúlyozta, és a két ellentétesen ható tendencia eredőjeként alakult ki a mérsékelt reninsecretio-csökkenés. Ez egyúttal azt is bizonyítja, hogy az  $\alpha$ -receptorokon áttevődő sympathicus hatásnak jelentős, de nem kizárólagos szerepe van a reninsecretio facilitálásában.

#### *A sympathicus adrenerg $\beta$ -receptorok szerepe*

A  $\beta$ -receptorok szerepére a reninsecretio szabályozásában *Winer* és *mtsai* (1972) mutattak rá, amelyet legújabban izolált perfundált patkányvesében végzett kísérleteik alapján *Vandongen* és *mtsai* (1973) is megerősítettek. Kísérleteinkben alkalmazott isoproterenol hatására a reninsecretio nem fokozódott. Az előzőleg isoproterenollal stimulált receptorokat propranolollal bénítva a reninsecretio significánsan csökkent. Ugyanakkor a csak propranolollal bénított, de előzőleg isoproterenollal nem kezelt  $\beta$ -receptorok mellett a reninsecretio a kontrollhoz viszonyítva nem változott. A fenti eredményeket összevetve megállapítható, hogy  $\beta$ -receptorok izgatása vagy bénítása önmagában nem okoz significáns változást a reninsecretio mértékében. A  $\beta$ -receptorok aktív szerepére utal viszont, hogy előzőleg farmakológiailag stimulált  $\beta$ -receptorok



bénítását követően a reninsecretio a kontroll értékhez viszonyítva szignifikánsan csökken.

A  $\beta$ -receptor bénító után adott  $\alpha$ -receptor bénító hatására a reninsecretio a kontrollhoz képest szignifikánsan csökkent, ami még kifejezettebb együttes  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptor bénítás után (III. kísérleti csoport).

*Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorok együttes szerepe a reninsecretio szabályozásában.*

A IV. csoport eredményei az  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorok együttes hatását demonstrálják. Megállapítottuk, hogy POB és isoproterenol együttes infúziójára a reninsecretio nem csökken. Ez annál is inkább figyelemreméltó, mert az I. csoportban egyedül POB-infúzióra a reninsecretio nagymértékben csökkent. Ez az eredmény ismét alátámasztja a  $\beta$ -receptorok modifikáló szerepét a reninsecretio szabályozásában, amely intact  $\alpha$ -receptorok mellett kevésbé érvényesül.

Eredményeinket összevetve a bevezetőben felsorolt irodalmi adatokkal úgy véljük, hogy a reninsecretio szabályozásában alzatott kutyában normotensiv vagy mérsékelten hypotensiv körülmények között az  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorok együttesen vesznek részt. Az  $\alpha$ -receptorok domináló szerepe egyértelmű. A  $\beta$ -receptorok modifikáló szerepére utal, hogy  $\beta$ -receptor izgató alkalmazása az  $\alpha$ -receptor bénító reninsecretiot csökkentő hatását egyértelműen kivédi, noha intact  $\alpha$ -receptorok mellett alkalmazott  $\beta$ -receptor stimulálás a reninsecretiot nem befolyásolja.

*Összefoglalás*

A sympathicus adrenerg  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptoroknak a reninsecretio szabályozásában betöltött szerepét tanulmányoztuk.

Alzatott kutyákban, acut kísérleti körülmények között selectiv  $\alpha$ -receptor bénító, valamint  $\beta$ -receptor izgató és bénító drogokat infundáltunk a bal arteria renalisba. Mértük a vese haemodynamikai paramétereit és a reninsecretio mértékét.

A következő megállapításokat tettük:

1.  $\alpha$ -receptor bénító hatására a reninsecretio szignifikánsan csökken.
2.  $\beta$ -receptor izgatók intakt  $\alpha$ -receptorok mellett a reninsecretio mértékét nem befolyásolják, azonban  $\beta$ -receptor stimulálók után alkalmazott bénítók hatására a reninsecretio szignifikánsan csökken.
3.  $\alpha$ -receptor gátlókkal együtt alkalmazott  $\beta$ -receptor izgatók hatására a reninsecretio nem csökken.
4.  $\beta$ -receptor gátlók önmagukban a reninsecretiot nem csökkentik. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptor bénítók együttes alkalmazásának hatására a reninsecretio szignifikánsan csökken.

Eredményeink alapján arra következtettünk, hogy a reninsecretio szabályozásában az  $\alpha$ - és  $\beta$ -receptorok egyaránt szerepet játszanak. A  $\beta$ -receptorok hatása az  $\alpha$ -receptorok bénítása után mutatható ki.



## IRODALOM

- Bálint, P., Forgács, I.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **31**, 99. (1967).
- Birbari, A.: *Amer. J. Physiol.* **220**, 16. (1971).
- Broubacher, E. S., Vander, A. J.: *Amer. J. Physiol.* **214**, 15. (1968).
- Büchler, F. R., Boer, L., Jacob, G., Vaughan, E. D., Patner, A. M.: *V. Int. Congr. of Nephrol. Mexico. Abstracts.* p: 123. (1972).
- Davis, J. O., Johnson, J. A., Shade, R. E., Gottshall, R. W.: *V. Int. Congr. of Nephrol. Mexico. Abstracts* p: 54. (1972).
- Eide, I., Loying, E., Kiil, F.: *Circulat. Res.* **32**, 237. (1973).
- Gomba, Sz., Bostelman, W., Szokoli, V., Soltész, M. B.: *Acta biol. med. german.* **22**, 387. (1969).
- Gordon, R. D., Küchel, O., Liddle, G. W., Island, D. P.: *J. Clin. Invest.* **46**, 599. (1967).
- Johnson, J. A., Davis, J. O., Witty, R. T.: *Circulat. Res.* **29**, 646. (1971).
- Kaneko, I., Ikeda, T., Takeda, T., Ueda, H.: *J. clin. Invest.* **46**, 705. (1967).
- Ljungquist, A.: *IV. Int. Congr. of Nephrol. Stockholm. Abstracts.* p: 126. (1969).
- Meurer, K. A., Dieter, H. M., Schmid, D., Schmidt, A. J., Kaufmann, W.: *Deutsche med. Wschr.* **96**, 749. (1971).
- Meurer, K. A., Krause, D. K., Kaufmann, W.: *V. Int. Congr. of Nephrol. Mexico. Abstracts* p: 643. (1972).
- Mogil, R. A., Itskovitz, H. D., Russel, J. H., Murphy, J. J.: *Amer. J. Physiol.* **216**, 693. (1969).
- Santalla, J. L., Montorsano, R., Rnis-Guinasu, A.: *V. Int. Congr. of Nephrol. Mexico. Abstracts* p: 121. (1972).
- Slotkoff, L. M., Eisner, G. M., Adamson, W., Lilienfield, L. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **137**, 683. (1971).
- Thurau, K., Dalheim, H., Grüner, A., Mason, J., Granger, P.: *Circulat. Res.* **31**, (suppl. 2), 182. (1972).
- Ueda, H., Yasuda, H., Takabatake, Y., Izuka, M., Izuka, T., Ithori, M., Sakamoto, Y.: *Circulat. Res.* **27** (suppl. 2), 195. (1970).
- Vander, A. J., Luciano, J. R.: *Circulat. Res.* **21** (suppl. 2), 69. (1967).
- Vandongen, R., Peart, W. S., Boyd, G. W.: *Circulat. Res.* **32**, 290. (1973).
- Wägermark, J., Ungerstedt, M., Ljungquist, A.: *Circulat. Res.* **22**, 149. (1968).
- Winer, N., Chadhari, T. K., Cabo-Solier, J.: *V. Int. Congr. of Nephrol. Mexico. Abstracts* p: 54—55. (1972).