

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

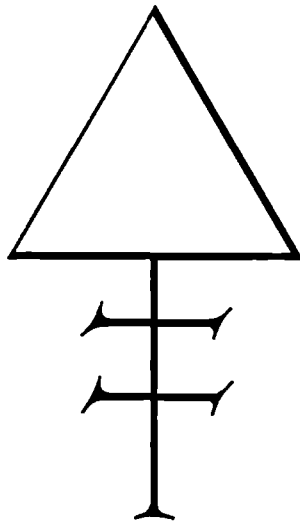
The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/107374>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

BLOEDSPIEGEL
TUBULAIR MAXIMUM
EN UITSCHEIDING
VAN
FOSFAAT



OLAV BIJVOET

1 9 6 7

BLOEDSPIEGEL
TUBULAIR MAXIMUM
EN UITSCHIEDING
VAN
FOSFAAT

BLOEDSPIEGEL
TUBULAIR MAXIMUM
EN UITSCHIEDING
VAN
FOSFAAT

PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT
TE NIJMEGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. A.J.H. VENDRIK, HOOGLERAAR
IN DE FACULTEITEN DER GENEESKUNDE
EN DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAAT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 12 MEI 1967
DES NAMIDDAGS OM 4 UUR

DOOR

OLAV LEONARDUS MARIA
BIJVOET

GEBOREN TE HAARLEM

1967

H. DESSAIN, MECHELEN

PROMOTOR: PROF. DR. C.L.H. MAJOOR

Dit onderzoek werd verricht in de kliniek voor inwendige geneeskunde van het St. Radboud ziekenhuis te Nijmegen (hoofd: Prof. Dr. C.L.H. Majoor), met bereidwillige medewerking van het klinisch-chemisch laboratorium van deze kliniek (hoofd: Dr. A.P. Jansen), van een aantal medewerkers van de mathematisch-statistische afdeling van het instituut voor wiskundige dienstverlening (hoofd: Ph. van Elteren) en van de medische afdeling van de universiteitsbibliotheek (hoofd: E. de Graaff), van de heer J. Konings van de medische tekenkamer (hoofd: Chr. van Huyzen) en van de afdeling voor medische fotografie (hoofd: A.Th.A.I. Reynen), alle van de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Ontwerp voor de omslag van H.A. Bijvoet te Haarlem. De figuren 1 t/m 5, 7 t/m 9 en 11 t/m 19 zijn opgenomen met toestemming van de betreffende uitgevers.

Pour que l'action du médecin sorte de l'empirisme,
il faut qu'elle soit fondée sur la connaissance des lois
qui régissent les actions vitales dans le milieu intérieur de l'organisme,
soit à l'état sain, soit à l'état pathologique.

Claude Bernard.

Introduction à l'étude de la médecine expérimentale.

Beneath the bleeding hands we feel
The sharp compassion of the healer's art.

T.S. Eliot.

Four quartets.

INHOUD

INLEIDING	17
1. <i>Voorkomen van fosfor in het lichaam van de mens</i>	17
2. <i>Fosfaat stofwisseling</i>	17
3. <i>De uitscheiding van fosfaat door de nier</i>	18
EERSTE HOOFDSTUK	
HET MECHANISME VAN DE FOSFAATUITSCHIEDING	20
I. Filtratie	20
1. <i>Mikropunktie onderzoek</i>	20
2. <i>In vitro ultrafiltratie van plasma</i>	21
3. <i>Onderzoek met behulp van radioactief fosfaat</i>	22
4. <i>Samenvatting</i>	23
II. Terugresorptie	23
1. <i>Mikropunktieonderzoek</i>	23
2. <i>Onderzoek met de zogenaamde "stop-flow" techniek</i>	24
3. <i>Autoradiografie</i>	25
4. <i>Samenvatting</i>	25
III. Sekretie	25
1. <i>Tubulaire sekretie van fosfaat bij andere dan zoogdieren</i>	26
2. <i>Tubulaire sekretie van fosfaat bij zoogdieren</i>	26
3. <i>Tubulaire sekretie van fosfaat bij de mens</i>	28
4. <i>Samenvatting</i>	28
TWEEDE HOOFDSTUK	
HET VERBAND TUSSEN FOSFAATUITSCHIEDING EN PLASMA- FOSFAATKONCENTRATIE TIJDENS ABNORMALE BELASTING MET FOSFAAT	29
I. De begrippen drempel en tubulair maximum	29
II. Het tubulaire maximum voor fosfaat	33
1. <i>Theoretische vooronderstellingen</i>	34
2. <i>Het tubulaire maximum voor fosfaat bij de hond</i>	38
3. <i>Het tubulaire maximum voor fosfaat bij de mens</i>	39
4. <i>Onderzoekingen, die geen, of geen konstant T_{mP} aantonen</i>	41
5. <i>Samenvatting</i>	41

III. De variabiliteit in de grootte van het tubulaire maximum	42
1. <i>De invloed van de glomerulusfiltratiesnelheid op de grootte van het tubulaire maximum voor fosfaat</i>	43
a. <i>Het verband tussen T_{mP} en GFR bij verschillende individuen</i>	43
b. <i>Het verband tussen T_{mP} en GFR bij hetzelfde individu</i>	45
c. <i>Samenvatting</i>	47
2. <i>De invloed van hormonen op de maximale capaciteit voor terugresorptie van fosfaat</i>	48
a. <i>Bijschildklierhormoon</i>	48
b. <i>ACTH en cortison</i>	52
c. <i>Heparine en Angiotensine II</i>	52
d. <i>Groeihormoon</i>	54
e. <i>Oestrogenen</i>	55
f. <i>Hyperthyreoidie</i>	55
IV. De betekenis van het tubulaire maximum	57

DERDE HOOFDSTUK

HET VERBAND TUSSEN FOSFAATUITSCHIEDING EN PLASMA-FOSFAATKONCENTRATIE IN NORMALE OMSTANDIGHEDEN	61
I. <i>Dag en nacht ritme van de fosfaatuitscheiding; de invloed van de voeding op de fosfaatuitscheiding</i>	61
II. <i>Het verband tussen de nuchtere fosfaatuitscheiding en de fosfaatconcentratie in het plasma; dag en nacht ritme van de fosfaatconcentratie in het plasma</i>	66
III. <i>De fosfaatklaring</i>	68
IV. <i>De geresorbeerde en uitgescheiden fraktie van het aanbod</i>	71
1. <i>De geresorbeerde fraktie van het aanbod</i>	72
2. <i>T/L bij de diagnostiek van hyperparathyreoidie</i>	74
3. <i>De invloed van het dieet op de geresorbeerde fraktie van het aanbod</i>	74
4. <i>T/L tijdens een standaarddieet</i>	76
5. <i>Het verband tussen plasmafosfaatconcentratie en C_p/C_{kr}</i>	76
6. <i>De fosfaatuitscheidingsindex</i>	78
V. <i>De betekenis van het verband tussen de plasmafosfaatconcentratie en de geresorbeerde fraktie van het aanbod</i>	80

VIERDE HOOFDSTUK

DE INVLOED	
VAN BELASTING MET FOSFAAT OP HET RENALE UITSCHIEDINGSPATROON	83
I. <i>Inleiding</i>	83
II. <i>Het verloop van T_0 naar T_m.</i>	87
III. <i>De invloed van langdurige veranderingen van het fosfaatgehalte van de voeding</i>	88

IV. De invloed van kortdurende veranderingen van de plasmafosfaat- concentratie op de uitscheiding van fosfaat	92
VIJFDE HOOFDSTUK	
PROBLEEMSTELLING EN HYPOTHESE	96
I. Probleemstelling	96
II. Hypothese	98
ZESDE HOOFDSTUK	
MATERIAAL EN METHODEN	100
I. De bij het onderzoek verwerkte gegevens	100
II. Methoden	100
1. <i>Het fosfaatinfuus</i>	100
a. <i>Principe</i>	100
b. <i>Berekening en samenstelling van de fosfaatoplossing</i>	100
c. <i>Berekening van de hoeveelheid fosfaat, die moet worden geïnfundeed</i>	101
d. <i>Voorschrift</i>	103
2. <i>Beschrijving van het onderzoek</i>	103
3. <i>Klinisch-chemische methoden</i>	104
4. <i>Bewerking van de gegevens, verzameld bij de nuchtere proefpersonen</i>	105
5. <i>Berekening van de betrekking tussen fosfaatuitscheiding en plasmafos- faatconcentratie tijdens het fosfaatinfuus</i>	105
a. <i>Lineariteit</i>	105
b. <i>Berekende grootheden</i>	106
c. <i>Foutenbronnen</i>	106
6. <i>Gevolgen van het fosfaatinfuus</i>	108
ZEVENDE HOOFDSTUK	
RESULTATEN	112
I. Het karakteristieke uitscheidingspatroon voor fosfaat	112
1. <i>De lineariteit van de relatie tussen UV_m en P_m tijdens een fosfaatinfuus</i>	112
2. <i>De relatie tussen UV_o en P_o, enerzijds en UV_m en P_m, anderzijds</i>	112
3. <i>De relatie tussen UV/TmP, enerzijds en $P/(TmP:GFR_p)$, anderzijds</i>	114
II. Het karakteristieke uitscheidingspatroon voor fosfaat bij variaties in de grootte van het tubulaire maximum	117
III. De betekenis van het karakteristieke uitscheidingspatroon voor fosfaat en van de grootte van het tubulaire maximum voor de relatie tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie bij het nuchtere individu	120
1. <i>De relatie tussen UV_o/TmP, enerzijds en $P_o/(TmP:GFR_p)$, anderzijds</i>	120
2. <i>De relatie tussen UV_o en TmP of TmP/GFR_p</i>	121

3. <i>De relatie tussen P_0 en TmP/GFR_p</i>	122
IV. De relatie tussen TmP/GFR_p en gebruikelijke parameters voor de regulatie van de fosfaatuitscheiding bij de nuchtere patient	123
1. <i>De relatie tussen, enerzijds TmP/GFR_p en, anderzijds C_p, C_p/C_{kr} en de fosfaatuitscheidingsindex</i>	123
2. <i>Aard van de samenhang tussen TmP/GFR_p en C_p/C_{kr} en fosfaatuitscheidingsindex</i>	126
ACHTSTE HOOFDSTUK	
BESPREKING VAN DE RESULTATEN	129
I. Gevolgtrekkingen	129
1. <i>Het karakteristieke renale uitscheidingspatroon voor fosfaat</i>	129
2. <i>De regulatie van de fosfaatuitscheiding bij het nuchtere individu</i>	130
3. <i>De invloed van het voor de bepaling van het TmP nodige fosfaatinfuus op de regulatie van de fosfaatuitscheiding</i>	132
II. Bespreking van literatuurgegevens betreffende de invloed van variaties in de fosfaatopname op de regulatie van de fosfaatuitscheiding	132
III. Fysiologische achtergrond van het uitscheidingspatroon voor fosfaat	136
1. GFR_p , TmP en TmP/GFR_p	136
2. <i>Splay</i>	137
SAMENVATTING	139
RESUME	143
SUMMARY	148
LITERATUUR	152



OVERZICHT VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

1. *Afkortingen*

U	(mg/ml)	de concentratie van een stof in de urine.
V	(ml/min)	de hoeveelheid urine per tijdseenheid uitgescheiden.
UV	(mg/min)	de hoeveelheid van een stof per tijdseenheid uitgescheiden.
P	(mg/ml)	de concentratie van een stof in het plasma.
T	(mg/min)	de hoeveelheid van een stof per tijdseenheid door de niertubuli teruggeresorbeerd.
GFR	(ml/min)	glomerulusfiltratiesnelheid.
L	(mg/min)	de hoeveelheid van een stof per tijdseenheid in de glomeruli van de nier gefiltreerd.
pH		de logarithme met grondtal 10 van de reciproke waarde van de waterstofionenconcentratie.
C	(ml/min)	klaring van een stof; de hoeveelheid door de nier per tijdseenheid uitgescheiden bij een gegeven concentratie in het plasma. Per definitie geldt: $C = UV/P$.

Wanneer voldoende duidelijk uit de tekst blijkt van welke stof sprake is zal dit niet nader door een index worden aangegeven.

2. *Indices*

o	in nuchtere toestand: P_o = plasmafosfaatconcentratie in nuchtere toestand.
m	Na zodanige belasting, dat een lineaire relatie UV en P verkregen wordt, dus $UV_m = a.P_m + b$, waarin a en b konstanten voorstellen.
kr	betreffende kreatinine: C_{kr} = kreatinineklaring.
in	betreffende inuline: C_{in} = inulineklaring.
p	betreffende fosfaat: C_p = fosfaatklaring.

Omdat dit een algemeen gebruik is wordt echter geschreven T_{mP} voor maximale tubulaire terugresorptiesnelheid voor fosfaat.

3. *Definities*

GFR_p	wordt gedefinieerd als: $GFR_p = dUV_m/dP_m = a$ dus als helling van de lijn $UV_m = a.P_m + b$
T_{mP}	wordt gedefinieerd als:

$T_{mP} = P_m \cdot dUV_m/dP_m - UV_m = -b$
 dus als het negatieve intercept met de y-as van voor-
 noemde lijn.

T_{mP}/GFR_p wordt gedefinieerd als:

$T_{mP}/GFR_p = P_m - UV_m \cdot dP_m/dUV_m = -b/a = c$
 dus als het intercept met de x-as van voornoemde lijn.

Wanneer dit in de tekst echter is aangegeven, gelden de volgende defini-
 ties:

T	$T = P \cdot GFR_{in} - UV$ of $T = P \cdot GFR_{kr} - UV$
T_{mP}	$T_{mP} = P_m \cdot GFR_{in} - UV_m$ of $T_{mP} = P_m \cdot GFR_{kr} - UV_m$
T_{mP}/GFR	$T_{mP}/GFR = T_{mP}/GFR_{in}$ of T_{mP}/GFR_{kr} .
UV/L	$UV/L = UV / (P \cdot GFR_{in}) =$ uitgescheiden fraktie van het aanbod.
T/L	$T/L = (1 - UV/L) =$ teruggeresorbeerde fraktie van het aanbod.
C_p/C_{kr}	$C_p/C_{kr} = UV/L = UV / (P \cdot GFR_{kr})$ voor fosfaat, waarbij de faktor V bij de berekening wegvalt, dus ook niet wordt gebruikt.

4. Fosfaat

Onder fosfaat wordt steeds verstaan anorganisch fosfaat. Een gewichtshoeveelheid fosfaat wordt steeds aangegeven als de overeenkomstige hoeveelheid fosfor, dus 31 mg fosfaat = 1 mmol fosfaat.

Het op de omslag en als afluiting van hoofdstukken gebruikte teken is een symbool voor fosfor, gebruikelijk in voor-wetenschappelijke literatuur (174).





DE ONTDEKKING IN URINE VAN HET FOSFOR, IN 1669
JOSEPH WRIGHT (1734 — 1797)

Afgebeeld met toestemming van „Derby Corporation Art Gallery”

INLEIDING

De geschiedenis van het element fosfor begint met het onderzoek van urine (139, 174).

Een geneesheer uit Nijmegen, Lotichius (139), beëindigde in 1737 zijn medische studie te Leiden met het proefschrift „de phosphoris et phosphoro urinae”. In zijn proefschrift beschrijft hij, hoe Hennig Brandt, een 17e eeuwse alchemist, een lichtschijsel kon verwekken met een stof, die hij uit urine had vrijgemaakt. Dit verschijnsel boeide vele onderzoekers en was daardoor aanleiding tot het herkennen van de stof als element (174). Het element werd, toepasselijk, fosfor, lichtdrager genoemd.

1. Voorkomen van fosfor in het lichaam van de mens

De totale hoeveelheid fosfor in het menselijk lichaam bedraagt 500 tot 600 gram (78, 79, 155, 241); 70 tot 80 procent daarvan bevindt zich als hydroxyapatiet en calciumfosfaatverbindingen in het skelet (61, 112, 161) en 20 tot 30 procent in de andere weefsels (78, 79, 155, 241), waar anorganisch fosfaat en fosfaat-esters een belangrijke rol spelen in de intermediaire stofwisseling (141). Men neemt aan, dat het gehalte aan anorganisch fosfaat van de extracellulaire vloeistof en van het plasma veel geringer is dan dat van de intracellulaire vloeistof. Ruim tweederde van de totale hoeveelheid fosfor in het plasma, 7 tot 15 mg per 100 ml bevindt zich in de fosfolipiden; ongeveer eenderde, 2,5 tot 4,5 mg per 100 ml, is anorganisch orthofosfaat (59).

2. Fosfaat stofwisseling

De extracellulaire ruimte neemt in de stofwisseling van fosfaat een centrale plaats in. Het evenwicht in de fosfaathuishouding wordt gehandhaafd door uitwisseling van fosfaat tussen de extracellulaire ruimte enerzijds en het skelet, de weke delen, het maagdarmkanaal en de nier anderzijds (120, 144, 185).

De uitwisseling van fosfaat tussen intra- en extracellulaire ruimte is nog weinig onderzocht. Bartter (16) suggereerde reeds in 1954, dat parathormoon de fosfaatopneming in de weke delen zou kunnen bevorderen. Recent onderzoek van Rasmussen en medewerkers (185) is in overeenstemming met de hypothese, dat onder endocriene invloed belangrijke veranderingen kunnen optreden in de snelheid van deze uitwisseling. Het skelet is het grootste fosfaatdepôt van het lichaam. Men kan in de

uitwisseling van fosfaat tussen het skelet en de extracellulaire ruimte drie processen onderscheiden:

a. het neerslaan van botzouten in nieuwgevormd bot. Lokale omzettingen van fosfaten en pyrofosfaten spelen bij dit proces mogelijk een beslissende rol (76, 87).

b. uitwisseling van fosfaat tussen extracellulaire ruimte en de oppervlakte van botkristallen met gelijke en met andere anionen (72, 162, 206).

c. vrijkomen van fosfaat door osteoklastische botresorptie (85).

Deze drie processen worden waarschijnlijk geregeld, zowel door lokale, als door humorale factoren, waaronder parathormoon en vitamine D (82, 85, 206).

In het maagdarmkanaal wordt fosfaat waarschijnlijk zowel geabsorbeerd als uitgescheiden (22). Er bestaat in de darm waarschijnlijk een actief transportmechanisme voor fosfaat (55, 107, 107a), maar er bestaan geen duidelijke gegevens, die wijzen op een onafhankelijke regulatie van de fosfaatabsorptie. De enige bekende vorm van regulatie is indirect en houdt verband met veranderingen in de snelheid van calciumabsorptie (107, 166).

De nieren spelen een belangrijke rol in de fosfaathuishouding. De nieren filteren en resorberen per dag meer fosfaat dan de voeding ooit bevat (120). De uitscheiding van fosfaat past zich snel aan bij veranderingen in de hoeveelheid fosfaat in de voeding (5) en zij wordt bovendien beïnvloed door een groot aantal factoren, zoals bijvoorbeeld de fosfaatconcentratie van het plasma, de capaciteit tot filtratie en terugresorptie van de nier en veranderingen in de produktie van een groot aantal hormonen (5, 59, 120, 131, 185).

3. De uitscheiding van fosfaat door de nier

De interpretatie van experimenten, gericht op het verkrijgen van gegevens over de regulatie van de uitscheiding van fosfaat door de nier, is vaak moeilijk, omdat deze gegevens bestaan uit metingen van de fosfaatconcentratie in het plasma, van de glomerulusfiltratiesnelheid en van de fosfaatsuitscheiding. De onderlinge relatie tussen deze grootheden is, zoals blijken zal, onvoldoende opgehelderd. Het gevolg is, dat de in het klinisch of in het dierexperiment verkregen meetresultaten niet steeds op gelijke wijze worden geïnterpreteerd.

Dit proefschrift bevat de resultaten van een klinisch onderzoek naar de betrekking tussen de fosfaatconcentratie in het plasma en de snelheid van fosfaatsuitscheiding in de urine, verricht bij gezonden en bij patiënten met velerlei afwijkingen van de renale fosfaatsuitscheiding. Gepoogd

zal worden een algemene betrekking tussen de gemeten grootheden op te stellen, die geldig is, zowel in zogenaamd normale, als in pathologische omstandigheden en in de nuchtere, zowel als in de met fosfaat belaste persoon. In hoofdstuk I wordt het huidige inzicht over het mechanisme van de fosfaatuitscheiding verantwoord aan de hand van in de literatuur neergelegde experimentele gegevens. Deze gegevens bieden geen antwoord op de vraag, welke de betrekking is tussen de hoeveelheid fosfaat, die de nieren door filtratie ter uitscheiding krijgen aangeboden en de hoeveelheid, die zij ook werkelijk uitscheiden. De onderzoekingen, die over dit laatste probleem informatie kunnen geven, worden onderverdeeld in enkele groepen:

a. De eerste groep wordt besproken in hoofdstuk II. Zij bestaat uit experimenteel onderzoek na fosfaatinfusen, bedoeld om een maximale tubulaire fosfaatretentie te bewerkstelligen, die kwantitatief kan worden gemeten. Een bezwaar tegen een dergelijk type experiment is, dat een kunstmatige vergroting van de hoeveelheid fosfaat, die aan de nier ter uitscheiding wordt aangeboden, zou kunnen leiden tot een onmiddellijke aanpassing van de uitscheiding. De verkregen resultaten behoeven dus niet noodzakelijkerwijs betrekking te hebben op de omstandigheden, die heersen in het onbelaste, nuchtere individu.

b. De tweede groep waarnemingen heeft betrekking op de uitscheiding van fosfaat bij nuchtere personen of dieren, dus in „onbelaste” omstandigheden. Deze onderzoekingen, besproken in hoofdstuk III, geven, zoals blijken zal, weer onvoldoende kwantitatieve informatie over de regeling van de terugresorptie door de tubuli.

c. In hoofdstuk IV worden dan die experimenten besproken, die enig inzicht kunnen geven in de relatie tussen terugresorptie van fosfaat bij de nuchtere patient en de terugresorptie tijdens maximale belasting met fosfaat. Dan zal blijken, dat op dit gebied nog aanvullende experimenten noodzakelijk zijn. De betreffende problemen en een werkhypothese worden besproken in hoofdstuk V.



EERSTE HOOFDSTUK
HET MECHANISME
VAN DE FOSFAATUITSCHIEDING

I. FILTRATIE

De glomeruli van de nier vormen een ultrafiltraat van plasma. Aan dit ultrafiltraat worden stoffen onttrokken door terugresorptie en toegevoegd door sekretie tijdens de passage door de tubuli.

Deze drie processen, ultrafiltratie, terugresorptie en sekretie, bepalen de uiteindelijke samenstelling van de urine (209). Waarnemingen, die konklusies toelaten omtrent het fosfaatgehalte van het ultrafiltraat in de glomeruli, zijn gedaan met behulp van mikropunktie onderzoek, met behulp van filtratie-experimenten in vitro en met gebruikmaking van speurdoses radioactief fosfaat.

1. Mikropunktie onderzoek

Onderzoek van het fosfaatgehalte van het glomerulusfiltraat is tot nu alleen mogelijk gebleken bij salamanders en kikkers (203, 234, 240). In 1928 punkteerden Schmitt en White (203) glomeruli van salamanders. De fosfaatkonzentratie in het glomerulusfiltraat leek $\frac{1}{3}$ van het fosfaatgehalte van het plasma te bedragen. Na korrekting van zijn methodiek vond White (240) echter een konzentratie van 94% van die in het plasma. Dit was in overeenstemming met gegevens van Walker (1933) (234), die inmiddels bij salamanders ook een konzentratie van 94% en bij kikkers van 100% van het fosfaatgehalte in het plasma had gevonden. Mikropunktie onderzoek van fosfaatuitscheidung werd sindsdien voor het eerst weer gedaan in 1964, nu bij ratten (217), maar hierbij werden geen direkte gegevens over het glomerulusfiltraat verkregen.

Walser, Ford en Butler (1960) (237) hebben de aandacht gevraagd voor het feit, dat de fosfaatkonzentratie in het glomerulusfiltraat van zoogdieren alleen dan gelijk kan zijn aan die in het plasma, wanneer ongeveer 17% van het plasmafosfaat niet ultrafilterbaar is. Dit volgt uit een berekening van het watergehalte van plasma, 930 gram per liter, en van het Donnan-evenwicht. Men kan volgens Van Slijke, Wu en McLean (231) uitrekenen, dat de Donnanfaktor voor plasma fosfaat ca 0,915 bedraagt. Wanneer het plasmafosfaat volledig ultrafilterbaar zou zijn, dan zou de fosfaatkonzentratie in het glomerulusfiltraat $\frac{1}{(0,93 \times 0,915)} = 1,175$ maal die in het plasma moeten bedragen.

2. *In vitro* ultrafiltratie van plasma

Het fosfaatgehalte van het glomerulus filtraat wordt waarschijnlijk alleen bepaald door de ultrafiltreerbaarheid van plasmafosfaat (209).

Walser, Ford en Butler (1960) hebben de ultrafiltratie-experimenten tot 1960 samengevat. De door hen geciteerde auteurs gaven verhoudingen op tussen het fosfaatgehalte van ultrafiltraat en fosfaatgehalte van plasma-water, variërend van 0,85 tot 1,01. De meeste gegevens zijn echter minder betrouwbaar, omdat niet bekend is of de auteurs tijdens de ultrafiltratie-experimenten rekening hielden met pH, $p\text{CO}_2$ en temperatuur (237). Deze drie factoren hebben namelijk belangrijke invloed op de uitkomsten van een dergelijk onderzoek (227). Uitzonderingen waren een onderzoek van Greene en Power (1931) (96), dat gebruik maakte van extracorporale dialyse door collodion en een onderzoek van Cantarow en Haury (1939) (41), met peritoneale dialyse, beide bij honden. Deze auteurs vonden verhoudingen tussen fosfaatgehalte van ultrafiltraat en fosfaatgehalte van plasma-water van respectievelijk 0,85 en 0,89. Zelf hebben Walser, Ford en Butler (237, 238) een aantal *in vitro* ultrafiltratie-onderzoekingen gedaan onder nauwgezette controle van de verschillende omstandigheden, die de resultaten zouden kunnen beïnvloeden. Hoe moeilijk desondanks de interpretatie van dergelijk onderzoek is, blijkt uit het verschil tussen resultaten van twee series onderzoekingen van dezelfde auteurs. Het eerste onderzoek (237) betrof ultrafiltraten van plasma, verkregen bij 15 gezonde mannen en vrouwen en 32 uremische patiënten. Het fosfaatgehalte van het plasma varieerde bij de patiënten tussen 5,0 en 17,0 mg/100 ml. Gemiddeld 25% van het plasmafosfaat bleek bij de gezonden niet ultrafiltreerbaar en de resultaten met plasma van patiënten weken hier niet significant van af (gemiddeld 14%).

Een jaar later verkreeg Walser (1961) (238) enigszins andere resultaten, als gevolg van verbetering van zijn proefopstelling. Uit dit nieuwe onderzoek bij 20 gezonde mannen en vrouwen bleek, dat gemiddeld 13% van het plasmafosfaat aan eiwit gebonden is. Het fosfaatgehalte van 12 sera van mannen bedroeg gemiddeld 3,6 mg/100 ml, dat van de overeenkomstige ultrafiltraten gemiddeld 3,7 mg/100 ml. *Ceteris paribus* waren deze waarden bij 8 vrouwen 3,8 en 3,8 mg/100 ml. De konklusie, dat 13% van het plasmafosfaat niet filtreerbaar is, ondanks de overeenkomst in fosfaatgehalte tussen serum en ultrafiltraat, berust voornamelijk op het in rekening brengen van het eiwitgehalte van plasma en van de effectieve Donnanfaktor.

Tabel 1 vat Walsers resultaten samen. Strickler en medewerkers (1964)

TABEL 1. VERDELING VAN ANORGANISCH FOSFAAT IN PLASMA VAN DE MENS. WALSER, (1961) (238).

	<i>mmol/l</i>	<i>% van totaal</i>
Vrij HPO_4^{--}	0,50	43
Vrij H_2PO_4^-	0,11	10
Eiwitgebonden	0,14	12
NaHPO_4^-	0,33	29
CaHPO_4	0,04	3
MgHPO_4	0,03	3
Totaal	1,15	100

(217) vonden met overeenkomstige ultrafiltratiemethoden bij 15 ratten een fosfaatconcentratie die $95 \pm 5\%$ van die in het plasma bedroeg. Deze verhouding was $97 \pm 2,3\%$, nadat het fosfaatgehalte van het plasma kunstmatig was opgevoerd tot waarden nabij 46 mg/100 ml.

De konklusies uit onderzoek met behulp van in vitro ultrafiltratie zijn dus: Ongeveer 13% van het anorganisch fosfaat in het plasma is niet ultrafiltreerbaar. Het feitelijk te verwachten fosfaatgehalte van het glomerulusfiltraat is vrijwel gelijk aan het in feite bepaalde fosfaatgehalte in plasma, omdat de lagere filtraat-waarde, die op grond van de eiwitbinding in plasma, mag worden verwacht, nagenoeg wordt gecompenseerd door het Donnanefekt en het feit, dat plasma slechts ongeveer 93% water bevat. Deze gegevens gelden zowel bij normale, als bij hoge fosfaatconcentraties.

3. Onderzoek met behulp van radioactief fosfaat

Govaerts (1943, 1947) (91-93) en andere onderzoekers (83, 102, 111, 137, 170) vonden na intraverneuze toediening van met P^{32} gemerkt fosfaat, dat de specifieke activiteit van fosfaat in de urine altijd hoger is dan de specifieke activiteit van fosfaat in gelijktijdig afgenomen plasma, in een periode volgend op de toediening van gemerkt fosfaat. Er bestaat enig verschil tussen de publikaties, zowel wat betreft grootte en tijdsduur van het waargenomen verschil, als wat betreft interpretatie van dit verschil. Het zou te ver voeren de discussies over de verschillende oorzaken, die tot het ontstaan van dit verschil kunnen bijdragen, te vermelden. Waarschijnlijk is wel, dat een deel van het anorganisch fosfaat in plasma minder gemakkelijk aan uitwisseling met P^{32} deelneemt. Dit deel zou dan aan eiwit gebonden fosfaat moeten zijn. Fuchs (1954) (83, 84), die ongeveer gelijke resultaten verkreeg als Govaerts, berekende met behulp van in vitro onderzoek van serum van tevoren met P^{32} ingespoten dieren, dat de niet filtreerbare, aan eiwit gebonden fractie van plasmafosfaat

ongeveer 10% van de totale hoeveelheid moet bedragen. Deze konklusie is in overeenstemming met de resultaten van het eerder vermelde in vitro ultrafiltratie onderzoek.

4. *Samenvatting*

Met verschillende methode verzamelde gegevens wijzen erop, dat 10 tot 15% van het plasmafosfaat niet ultrafiltreerbaar is, maar, dat desondanks, de fosfaatkonzentratie in glomerulaire urine nagenoeg gelijk is aan die in plasma. Geeft men de hoeveelheid glomerulusfiltraat, per tijdseenheid gevormd, aan met het begrip glomerulusfiltratiesnelheid, dan mag men dus aannemen, dat de hoeveelheid anorganisch fosfaat, per tijdseenheid gefiltreerd door de glomeruli van de nier, gelijk is aan het produkt van glomerulusfiltratiesnelheid en fosfaatkonzentratie in het plasma.

II. TERUGRESORPTIE

In het algemeen wordt in de urine veel minder fosfaat gevonden dan door de glomeruli wordt gefiltreerd (Hoofdstuk II tot IV). Het verschil tussen uitgescheiden en gefiltreerd fosfaat moet dus worden veroorzaakt door tubulaire terugresorptie. In deze paragraaf worden gegevens besproken, die betrekking hebben op de lokalisatie van deze terugresorptie in het nefron.

1. *Mikropunktie onderzoek*

Walker en Hudson (1937) (235) punkteerden in nefronen van amfibieën de glomerulus en enkele andere plaatsen op verschillende hoogte van het nefron. De fosfaatkonzentratie in de tubulusinhoud bleek toe te nemen, naarmate de punktieplaatsen verder van de glomerulus verwijderd waren. In met phlorhizine behandelde dieren werd de fosfaatkonzentratie vergeleken met de glucosekonzentratie. Door toedienen van phlorhizine bereikt men, dat alle gefiltreerde glucose wordt uitgescheiden. Door vergelijking van de konzentratie van glucose en van fosfaat in verschillende delen van het nefron kon men aantonen, dat de toeneming van de fosfaatkonzentratie verklaard kan worden door terugresorptie van water. Bij enkele dieren was de fosfaatkonzentratie in de blaas lager dan in het plasma; het bleek dat deze daling van de fosfaatkonzentratie plaats gevonden had in de proximale tubuli. De auteurs konkludeerden, dat fosfaat wordt teruggeresorbeerd in de proximale tubuli en dat geen sekretie van fosfaat kan worden aangetoond.

Strickler en medewerkers (1964) (217) punkteerden proximale tubuli van

ratten met normale fosfaatconcentratie in het plasma en van ratten, waarbij de fosfaatconcentratie in het plasma door intraperitoneale toediening van fosfaat tot 500 mg per liter was verhoogd. In de eerste groep vonden zij aan het eind van de proximale tubuli 24% terug van het in de glomeruli gefiltreerde fosfaat, evenveel als het percentage van het gefiltreerde fosfaat, dat tegelijkertijd in de urine werd uitgescheiden. In de met fosfaat belaste groep was aan het eind van de proximale tubuli nog 88% van het gefiltreerde fosfaat aanwezig. De konklusie van deze auteurs was, dat fosfaat in de proximale tubuli wordt teruggeresorbeerd en dat, ondanks hoge fosfaatconcentraties in het plasma, geen aantoonbare fosfaatsekretie optreedt. Omdat in de proximale tubuli van beide groepen ratten per tijdseenheid ongeveer evenveel fosfaat bleek te worden teruggeresorbeerd, nemen de auteurs aan, dat de resorptie capaciteit van de proximale tubuli beperkt is.

2. *Onderzoek met de zogenaamde „stop-flow” techniek*

Tijdens onderzoek met behulp van de zogenaamde „stop-flow” techniek worden ureteren (71, 132, 149, 179, 186, 196, 230, 244) of niervaten (152) gedurende korte tijd afgeklemd; de urinestroom in de tubuli staat dan stil en ieder onderdeel van de tubulus kan een overdreven effect op zijn inhoud uitoefenen. Na loslaten van de klem wordt de urine gefractioneerd uit de ureteren opgevangen en door vergelijking van de samenstellingen van opeenvolgende urineporties hoopt men onderlinge verschillen in activiteit tussen delen van de tubuli te kunnen aantonen. De resultaten van enkele varianten op deze techniek, toegepast bij honden, worden hier samengevat. Men vond steeds relatief zeer lage fosfaatconcentraties in die urineporties, die waarschijnlijk in proximale tubuli hadden stilgestaan. Dit resultaat was niet afhankelijk van de fosfaatconcentratie in het plasma of in het glomerulusfiltraat (149). Fosfaat en glucose waren over de verschillende urineporties verdeeld volgens een overeenkomstig patroon (149). Uit deze gegevens kan worden afgeleid, dat fosfaat wordt geresorbeerd in de proximale tubuli, zoals dit ook voor glucose het geval is. Ofschoon het met deze techniek wel mogelijk bleek om kaliumsekretie aan te tonen in distale delen van het nefron (230), werden geen aanwijzingen gevonden voor fosfaatsekretie. Wanneer, tijdens het stilstaan van de tubulus-urine, radioactief fosfaat intraveneus werd toegediend, bleek dit later niet in de urine aantoonbaar, ook niet wanneer de fosfaatconcentratie in het plasma zeer hoog was (132, 186). Maar misschien bestaan er wat dit betreft soortverschillen. Falbriard en medewerkers (71), de enige auteurs, die niet met honden, maar met konijnen werkten, vonden

dat P^{32} , toegediend tijdens stilstaande urinestroom, toch in de tubuli kon verschijnen. Misschien vormt dus het konijn een uitzondering op de regel, die de andere auteurs uit deze gegevens afleidden, dat in de proximale tubuli van de nier terugresorptie van anorganisch fosfaat optreedt en dat geen tubulaire fosfaatsekretie plaats heeft.

3. Autoradiografie

Taugner en medewerkers (1960) (222) deelden mee, dat intraveneus toegediend radioactief fosfaat bij autoradiografie vooral gelokaliseerd bleek te zijn in het pars contorta, het eerste deel, van de proximale tubuli van de kattenier. Zij interpreteren dit gegeven als een aanwijzing voor proximale lokalisatie van het fosfaattransport.

4. Samenvatting

Uit de hier genoemde gegevens blijkt, dat het in de glomeruli gefiltreerde fosfaat gedeeltelijk wordt teruggeresorbeerd in de proximale tubuli. Tijdens onderzoek door mikropunkties of met de stop-flow techniek bij de hond, kon geen tubulaire sekretie van fosfaat worden aangetoond, ofschoon men in stop-flow experimenten wel tubulaire sekretie van kalium heeft kunnen aantonen. De geciteerde gegevens betreffen alleen onderzoek bij amfibieën en enkele zoogdieren. Over de nier van de mens zijn geen directe gegevens bekend.

III. SEKRETIE

Tubulaire sekretie van fosfaat kon, behalve misschien bij konijnen, niet worden aangetoond met behulp van de eerder besproken mikropuntie- en stop-flow-technieken, hoewel met laatstgenoemde experimenten wel een kaliumsekretie kon worden aangetoond. Fosfaatsekretie kon ook niet worden aangetoond met een techniek van Bronner en Thompson (1961) (35). Deze spotten bij honden in de arteria renalis tegelijkertijd kreatinine en isotopen van een aantal mineralen, waaronder P^{32} . Daarna werd de volgorde, waarin deze stoffen in de ureter verschenen, bepaald. Kalium, natrium, calcium en strontium verschenen alle eerder in de urine dan kreatinine en bereikten deze dus waarschijnlijk via de tubuluswand. Het patroon van de fosfaatsuitscheiding verschilde echter zo weinig van dat van de kreatinineuitscheiding, dat het niet waarschijnlijk is, dat fosfaat via de tubuluswand in het tubuluslumen kan verschijnen. Het merendeel van de genoemde waarnemingen pleit dus tegen het bestaan van tubulaire sekretie van fosfaat. Toch vindt men in de literatuur

ook andere waarnemingen, die zouden pleiten voor het bestaan van een tubulaire sekretie van fosfaat. Deze waarnemingen worden hieronder besproken.

1. Tubulaire sekretie van fosfaat bij andere dan zoogdieren

De zeeduivel (151) en de egelvis (150) hebben in hun nieren geen glomeruli. Het feit, dat deze dieren fosfaat uitscheiden, wijst dus op tubulaire sekretie. Het blijkt echter, dat anorganisch fosfaat slechts zeer langzaam, en mogelijk via een organische voorloper, wordt uitgescheiden. Dit neemt niet weg, dat hier inderdaad sekretie van fosfaat plaats vindt. Ook de hondshaai (212), een beenvis (95), de alligator (113) en kuikens (135) blijken anorganisch fosfaat via tubulaire sekretie te kunnen uitscheiden. Deze bevindingen zijn, hoewel ze vaak worden geciteerd, niet geschikt om bij zoogdieren het voorkomen van tubulaire fosfaatsekretie te bewijzen. Het is namelijk mogelijk, dat er, wat deze eigenschap betreft, een soortverschil bestaat.

2. Tubulaire sekretie van fosfaat bij zoogdieren

Tubulaire fosfaatsekretie werd ook aangetoond bij katten (221) en honden (202). Het betreft hier echter tubulaire sekretie van fosfaat, volgend op injectie in de bloedbaan van organische fosfaatesters. De auteurs, die dit waarnemen, konden, noch bij de kat, noch bij de hond fosfaatsekretie aantonen na toediening van anorganisch fosfaat. Er zijn echter een drietal andere auteurs, die wél menen bij de hond tubulaire fosfaatsekretie te hebben aangetoond.

a. Barclay, Cooke en Kenney (1947, 1949) (14, 15) deelden mee, dat de fosfaatklaring bij honden groter wordt dan de glomerulusfiltratiesnelheid, wanneer de fosfaatconcentratie in het plasma stijgt boven 12 mg/100 ml. Dit betekent, dat meer fosfaat met de urine wordt uitgescheiden dan in de glomeruli wordt gefiltreerd en dus, dat er tubulaire fosfaatsekretie optreedt. Handler (101) heeft deze experimenten systematisch herhaald, maar hij kon de resultaten niet bevestigen, ofschoon hij op velerlei manieren getracht heeft om fosfaatsekretie op te wekken.

b. Nicholson en Shepherd (1959) (163, 165) beschadigden verschillende segmenten van niertubuli:

— Wanneer, door bichromaat, intra-arterieel toegediend, het eerste derde deel van de proximale tubuli was beschadigd, nam de fosfaatuitscheiding toe.

— Wanneer, door tartraat, intra-arterieel toegediend, het laatste twee derde deel van de proximale tubuli werd beschadigd, trad een ongeveer

even grote daling op van de fosfaatklaring als van de kreatinineklaring, waarschijnlijk ten gevolge van passieve terugdiffusie van deze stoffen. — Beschadiging van de distale tubuli, door retrograde injectie van kwikchloride via de ureteren, werd gevolgd door een afneming van de fosfaatuitscheiding met gemiddeld 77% en van de kreatinineklaring met 32%. De auteurs nemen aan, dat de daling van de kreatinineklaring moet veroorzaakt worden door passieve terugdiffusie van kreatinine door het beschadigde tubulusepitheel en dat de terugdiffusie van fosfaat dus eveneens 32% zal bedragen. De resterende 45% daling moet dan berusten op afnemen van distale fosfaatsekretie. Toedienen van bijschildklier-extrakt veroorzaakte géén toeneming van fosfaatuitscheiding in nieren met distale, wél in nieren met proximale beschadiging. Nicholson konkludeerde hieruit, dat parathormoon aangrijpt in de distale tubuli en daar de fosfaatsekretie bevordert. Fosfaatuitscheiding zou dus bestaan uit 3 componenten: filtratie, terugresorptie en sekretie.

Men kan de volgende kritiek uitoefenen op deze interpretatie:

— In geen enkel van de experimenten werd door de nier méér fosfaat uitgescheiden dan werd gefiltreerd. Een absoluut bewijs voor fosfaatsekretie werd dus niet geleverd.

— In de beschadigde nieren werd niet alleen de fosfaatuitscheiding minder, maar ook de kreatinineklaring daalde en de natriumuitscheiding nam belangrijk toe (164). Dit wijst op ernstige tubulus-beschadiging. Het feit, dat deze beschadiging histologisch alleen beperkt was tot de distale tubuli, sluit niet uit, dat de functie van de proximale tubuli ook ernstig heeft geleden.

— Uit stop-flowexperimenten van enkele auteurs (132, 196) is komen vast te staan, dat parathormoon aangrijpt in het proximale konvolut. Dit wijst er ook op, dat in het laatste experiment van Nicholson een proximale beschadiging is opgetreden.

c. Carrasquer en Brodsky (1959, 1961) (42, 43) spotten zeer plotseling een grote hoeveelheid fosfaat en kreatinine in de arteria renalis van honden. Zij vergeleken de uitgescheiden fraktie van het toegediende fosfaat met de uitgescheiden fraktie van het toegediende kreatinine. De experimenten werden uitgevoerd tijdens acidose en alkalose en tijdens normale en hoge fosfaatconcentraties in het plasma. Bij de acidotische honden met hoge fosfaatpiegels was de uitgescheiden fraktie van het toegediende fosfaat groter dan de uitgescheiden fraktie van het toegediende kreatinine. De auteurs menen, dat dit betekent, dat, mogelijk voorbijgaand, fosfaatsekretie was opgetreden, aangenomen, dat de terugresorptie van fosfaat in de experimentele nier gelijk blijft aan die

in de gezonde nier. Ook voor dit experiment geldt, dat de uitscheiding van fosfaat nooit groter was dan de hoeveelheid, die werd gefiltreerd. Bovendien kunnen de resultaten ook verklaard worden door verminderde fosfaatterugresorptie in de experimentele nier, onder invloed van de lage pH van het, als NaH_2PO_4 toegediende fosfaat (200).

3. Tubulaire sekretie van fosfaat bij de mens

Barclay, Cooke en Kenney (1949) (15) vonden bij mensen, dat de terugresorptie van fosfaat afneemt, wanneer de fosfaatkonzentratie stijgt boven 6 mg/100 ml en leiden hieruit het bestaan van een actieve fosfaatsekretie af. Hun waarnemingen zijn nooit bevestigd. Yendt en Jaworski (1961) (245) vonden bij een van hun patiënten met vitamine D-resistente rachitis enkele malen een fosfaatklaring, iets groter dan de kreatinineklaring, en wijzen erop, dat Ingbar en medewerkers (119) eenmaal, bij een van 4 patiënten die met ACTH werden behandeld, een fosfaatklaring vonden groter dan de inulineklaring. Hiertegenover staat echter, dat waarnemingen in soortgelijke omstandigheden van Bartter (17), van Handler (101) en, zoals in de volgende hoofdstukken zal blijken, van vele andere onderzoekers, nooit de hypothese van tubulaire fosfaatsekretie noodzakelijk hebben gemaakt.

4. Samenvatting

De waarnemingen, die pleiten voor tubulaire sekretie van fosfaat, zijn indirect, kunnen soms ook anders worden geïnterpreteerd, ofwel zijn onbevestigd gebleven. Het onderzoek van Handler, Bronner en medewerkers en de stop-flow-experimenten, die eerder werden geciteerd, bieden daarentegen zeer sterke en directe argumenten tegen het bestaan van een fosfaatsekretie in de tubuli.

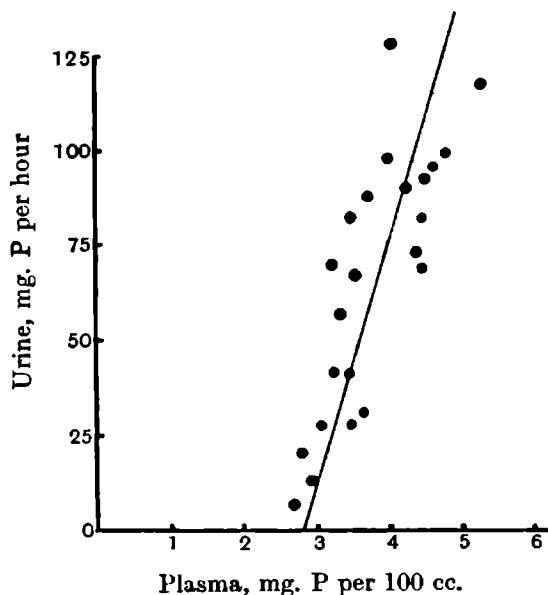


TWEEDE HOOFDSTUK

HET VERBAND TUSSEN FOSFAATUITSCHIEDING EN PLASMAFOSFAATKONCENTRATIE TIJDENS ABNORMALE BELASTING MET FOSFAAT

I. DE BEGRIPPEN DREMPEL EN TUBULAIR MAXIMUM

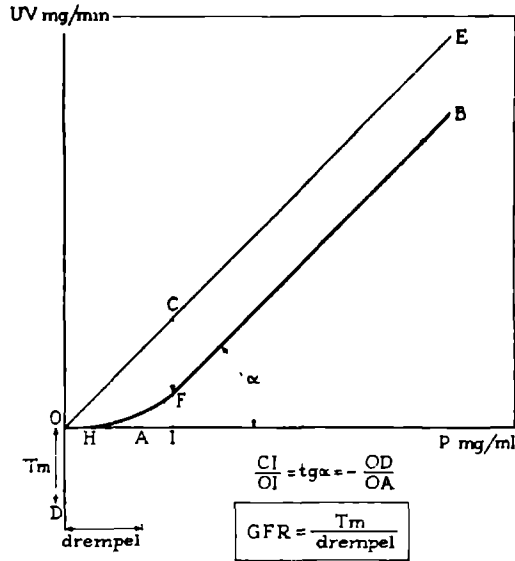
In 1917 poneerde Cushny (58), als sluitstuk van een uitvoerig onderzoek van de literatuur, zijn „moderne theorie” over de vorming van urine. Een van de hypothesen uit deze theorie was, dat sommige stoffen, die hij drempel-substanties noemde, passief in de glomeruli worden gefiltreerd en daarna via de tubuluswand met water worden teruggeresorbeerd in een „optimale” concentratie. Deze stoffen worden pas uitgescheiden in de urine, wanneer hun concentratie in de tubulaire urine hoger is, dan deze „optimale” concentratie. De concentratie van de betreffende stoffen in het door de tubuli teruggeresorbeerde vocht zou bepalend zijn voor hun concentratie in het bloed. Nu was bekend, dat fosfaatuitscheiding gedurende de dag varieert (97) en dat deze variatie met de voeding verbandt houdt (32). Men leidde hieruit af, dat er een verband kan bestaan tussen de fosfaatconcentratie in het bloed, en de uitscheiding van fosfaat en dat fosfaat misschien een drempel-substantie is, in de zin van Cushny. Uitgaande van deze hypothese onderzocht men het verband tussen de fosfaatconcentratie in het bloed, gevonden na orale of intraveneuze toediening van fosfaat, en de bijbehorende snelheid van fosfaatuitscheiding in de urine (1, 31, 176, 242). De uitscheiding van fosfaat bleek op gang te komen, ofwel, uitgaande van een reeds bestaande, geringe uitscheiding zeer sterk toe te nemen, wanneer de fosfaatconcentratie in het plasma steeg boven een bepaalde waarde. Men vond zelfs een lineair verband tussen de snelheid van uitscheiding in de urine en het fosfaatgehalte in het plasma (1, 31) (figuur 1). Het snijpunt van de regressielijn met de abscis werd beschouwd als de nierdrempel voor fosfaat. Men vond bij de mens drempelwaarden die varieerden van 2,8 tot 3,4 mg/100 ml. Auteurs als Ellsworth (68) en Albright (2) veronderstelden, dat veranderingen in het fosfaatgehalte van het plasma, zoals deze voorkomen tijdens hyper- of hypoparathyroidie, berusten op veranderingen in de nierdrempel, „ofschoon de term nierdrempel nog nauwkeuriger dient te worden gedefinieerd”. Shannon en Fisher (1938) (204) oefenden kritiek uit op de drempel-



Figuur 1. Verband tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie, na voeding met natriumglycerofosfaat, bij 6 gezonde volwassenen (R.T.Brain, H.D.Kay, P.G.Marshall, 1928) (31).

theorie van Cushny. Zij toonden aan, dat bij honden, die normaal geen glucose in de urine uitscheiden, glucose-uitscheiding optreedt, wanneer de glucoseconcentratie in het plasma kunstmatig wordt verhoogd. Wanneer eenmaal glucose-uitscheiding was opgetreden, bleek het verschil tussen de hoeveelheid glucose, per tijdseenheid uitgescheiden, en de in de glomeruli gefiltreerde hoeveelheid glucose niet meer te veranderen, ook al werd de glucoseconcentratie in het plasma nog meer opgevoerd. Omdat niertubuli geen glucose kunnen secernereren, volgt hieruit, dat de tubuli, die bij een laag glucose-aanbod alle glucose terugresorberen, dit blijven doen als het aanbod stijgt, tot op een moment, waarop een maximale terugresorptiecapaciteit bereikt is. Deze capaciteit, aangeduid als tubulair maximum voor glucose, of TmG, bleek onveranderd te blijven, wanneer de glomerulusfiltratiesnelheid door afklemmen van de aorta tot de helft was teruggebracht.

Dit laatste feit is in strijd met de drempeltheorie: Om dit duidelijk te maken is het nodig om aan een theoretische beschrijving van de glucose-uitscheiding te herinneren, zoals deze door Govaerts (94) is gegeven.



Figuur 2. Theoretische beschrijving van de glucoseuitscheiding bij de mens. Snelheid van uitscheiding en concentratie in het plasma worden vergeleken. De lijn OE beschrijft het verband tussen deze grootheden voor inuline, OB voor glucose. OH is gelijk aan de verschijningsdrempel voor glucose, OA aan de middendrempel en OI aan de maximumdrempel voor glucose; CF en -OD zijn gelijk aan het tubulaire maximum; $CI/OI = \text{tg } \alpha = -OD/OA$ is gelijk aan de glomerulusfiltratiesnelheid. (Gewijzigd, naar P. Govaerts, 1950; O.L.M. Bijvoet c.s., 1963) (26).

De snelheid, waarmee een stof wordt uitgescheiden, wordt weergegeven op de ordinaat, de daarbij gevonden concentratie van de stof in het plasma op de abscis van een diagram (figuur 2). Een stof als inuline, die volledig wordt gefiltreerd in de glomerulus en die niet wordt teruggeresorbeerd of gesecerneerd via de tubuluswand (209), zal evenredig met de concentratie in het plasma worden uitgescheiden. De punten, die het verband tussen uitscheiding en concentratie van inuline weergeven, liggen langs een rechte lijn door de oorsprong, OE. De helling van deze lijn, UV/P , wordt bepaald door de glomerulusfiltratiesnelheid. Glucose, een stof, die volledig wordt gefiltreerd in de glomeruli, en die wordt teruggeresorbeerd in de tubuli, wordt uitgescheiden volgens OB. Bij lage glucoseconcentraties wordt geen glucose uitgescheiden. De uitscheiding komt op gang bij een punt H, genoemd de minimum drempel, en neemt daarna snel toe. Bij concentratie I, de maximum drempel, resorberen de tubuli volgens hun maximale terugresorptiecapaciteit.

Het tubulaire maximum wordt weergegeven door de afstand CF. Bij hogere glucoseconcentraties is de snelheid van terugresorptie steeds gelijk aan dit T_m Glucose. Het T_m Glucose is onveranderlijk en bij elke plasmaglucosekonzentratie, hoger dan I, wordt alle aangeboden glucose uitgescheiden, op deze zelfde, konstante hoeveelheid na. Het deel van de lijn, dat de glucoseuitscheiding bij deze concentraties weergeeft, FB, loopt evenwijdig met, en heeft dus dezelfde helling als de lijn, die de uitscheiding van inuline weergeeft, maar de hoogte van de lijn is geringer met een aantal mg/min glucose, weergegeven door het intercept OD van de geëxtrapoleerde lijn BF met de y-as. De afstand OD (mg/min) is gelijk aan het T_m voor glucose. De geëxtrapoleerde lijn BF snijdt de x-as op een punt A, tussen de minimum en de maximum drempel. De afstand OA (mg/ml) wordt nu middendrempel of drempel genoemd en is gelijk aan de drempel in de zin waarin Cushny dit woord gebruikte. Er bestaat een bepaalde relatie tussen de drempel, OA, en het T_m , -OD. Immers -OD/OA is gelijk aan de helling van de lijn IF. De helling van IF is gelijk aan de helling van de lijn, die de inulineuitscheiding weergeeft en deze is weer gelijk aan de glomerulusfiltratiesnelheid, dus

$$-OD/OA = GFR$$

ofwel:

$$\frac{T_m}{Drempel} = GFR$$

Shannon en Fisher (204) postuleerden nu twee mogelijkheden: Ofwel de tubuli resorberen glucose terug volgens een konstante drempel. In dit geval mag veranderen van GFR geen invloed hebben op de drempel, maar moet het T_m verminderen als de GFR vermindert. Ofwel de tubuli bezitten een maximaal reabsorptie vermogen voor glucose, dat bijvoorbeeld beperkt wordt door de beschikbare hoeveelheid transporterend enzym. In dat geval mag een verandering van de glomerulusfiltratiesnelheid geen invloed hebben op het T_m .

De uitslag van hun experimenten liet er geen twijfel aan bestaan, dat het T_m voor glucose konstant bleef, ook wanneer de glomerulusfiltratiesnelheid door afklemmen van de aorta gewijzigd werd. De grootte van de drempel nam toe, evenredig met de daling van de filtratiesnelheid. De belangrijke konklusie van dit experiment was dus, dat de transportkapaciteit van de niertubuli voor glucose begrensd wordt door een maximale transport snelheid, weer te geven door het symbool T_m Glucose (mg/min), tubulair maximum voor glucose. Dit T_m voor glucose bleek

een in grootte konstante en reproduceerbare eigenschap van de nier te zijn. Het begrip „drempel” (58) is een beschrijving van een relatie tussen T_m en GFR; het korrespondeert niet met een nauwkeurig te omschrijven biologisch proces.

Het begrip tubulair maximum heeft sedert deze waarnemingen algemeen ingang gevonden en wordt sindsdien ook gebruikt om de maximale transportcapaciteit van de tubuli voor andere substanties weer te geven. De bespreking van de hypothese van Shannon is niet compleet zonder vermelding van het feit, dat Smith en medewerkers (1943) (210) bij vergelijking van een aantal proefpersonen aanwijzingen vonden voor het bestaan van een korrelatie tussen T_m Glucose en glomerulusfiltratiesnelheid. Handley en Moyer (1955) (104) konden zelfs aantonen, dat beide grootheden bij één en dezelfde hond soms gelijktijdig en in dezelfde richting kunnen variëren. De waarnemingen van Smith behoeven echter niet in strijd te zijn met Shannon's hypothese: wanneer men bijvoorbeeld aanneemt, dat GFR bepaald wordt door het aantal funktionerende nefronen, mag men verwachten, dat er enige relatie tussen GFR en T_m gevonden zal worden, immers, het T_m , proportioneel aan het aantal tubuluscellen, is waarschijnlijk ook proportioneel aan het aantal befronen (210). Liever dus, dan op grond van deze waarnemingen een nieuw begrip, „glomerulotubulaire balans” (210), in te voeren, zou men kunnen spreken van een T_m Glucose, gekorrigeerd voor GFR. Handley en Moyer (104) verklaarden hun waarnemingen door aan te nemen, dat een aantal nefronen intermitterend funktioneert. De waarnemingen zijn zeer interessant omdat, onder invloed van zeer verschillende omstandigheden (na toedienen van adrenaline, noradrenaline, morfine en na hemorrhagie), een vrijwel parallele daling van GFR, zowel als van T_m G verkregen werd, zelfs tot 10% van de uitgangswaarde. Het bleek echter ook mogelijk om een vermindering van GFR te verkrijgen, zonder verandering van T_m G, door chemische blokkering van de sympathicus, gevolgd door toediening van adrenaline. Een samengaan van T_m en GFR wordt dus niet onder alle omstandigheden gezien. Ofschoon het dus niet juist lijkt over de grootte van het tubulaire maximum te spreken, zonder rekening te houden met de glomerulusfiltratiesnelheid, is dit voorlopig onvoldoende reden om de verhouding T_m /GFR als meer te beschouwen dan een korrektie van het T_m voor GFR, dus voor de hoeveelheid funktionerend nierweefsel.

II. HET TUBULAIRE MAXIMUM VOOR FOSFAAT

In deze paragraaf zullen experimenten worden beschreven, die aantonen,

dat het verschil tussen de hoeveelheid fosfaat, per tijdseenheid aan de tubuli aangeboden, en de hoeveelheid fosfaat, gelijktijdig in de urine uitgescheiden, een konstante waarde bereikt, wanneer men, door middel van een fosfaatinfuus, het fosfaataanbod zeer veel vergroot. Men spreekt hier van het bereiken van een tubulair maximum voor fosfaat (106), T_mP of T_m . Alvorens de experimentele gegevens, die het bestaan van een tubulair maximum voor fosfaat betreffen, samen te vatten, is het van belang om nauwkeurig aan te geven op welke wijze het T_m bepaald wordt, zodat blijkt welke vooronderstellingen aan de berekening van het T_m ten grondslag liggen.

1. *Theoretische vooronderstellingen*

Er zijn twee, principieel verschillende methoden ontwikkeld om het tubulaire maximum van fosfaat te bepalen. De oudste, konventionele methode maakt voor de bepaling van T_m gebruik van een aparte meting van de GFR met behulp van inuline of kreatinine; de andere methode biedt een mogelijkheid om T_m te berekenen uitsluitend uit gegevens over fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie.

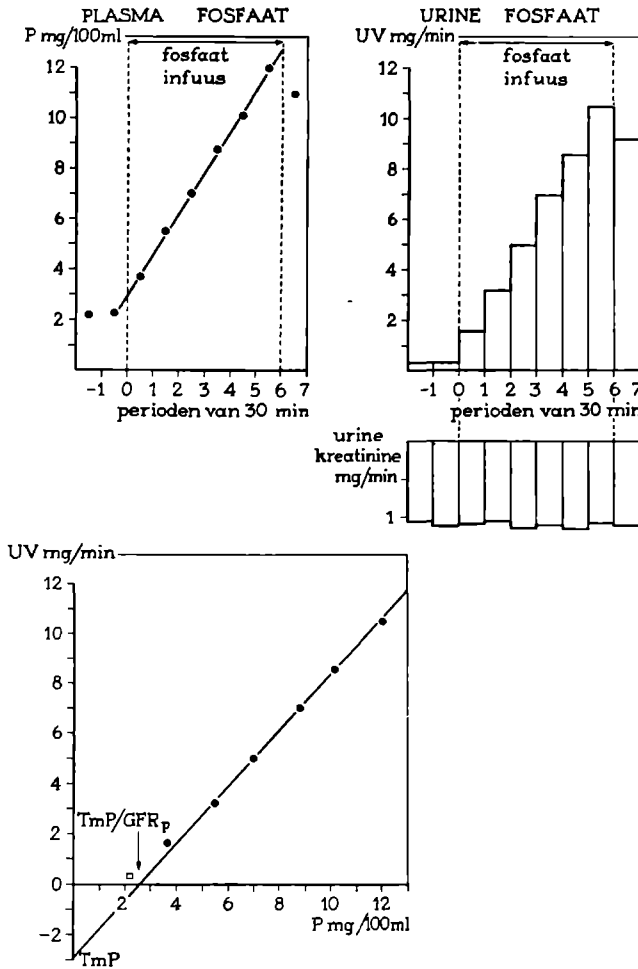
a. Wanneer men aanneemt, dat de hoeveelheid fosfaat, die per tijdseenheid aan de tubuli ter uitscheiding wordt aangeboden, gelijk is aan het produkt van de fosfaatconcentratie in het plasma en van de glomerulusfiltratiesnelheid, dan kan men, onder bepaalde voorwaarden, de aangeboden hoeveelheid fosfaat berekenen als:

$$L = P \cdot GFR_{1n}$$

Die voorwaarden zijn: een konstante fosfaatconcentratie in het plasma en een konstante glomerulusfiltratiesnelheid. Indien de fosfaatconcentratie in het plasma niet konstant is, dient nauwkeurig rekening gehouden te worden met de snelheid, waarmee en de richting, waarin deze verandert. Men kan de per tijdseenheid teruggeresorbeerde hoeveelheid fosfaat berekenen met behulp van de volgende formule:

$$T_m = P_m \cdot GFR_{1n} - UV_m$$

De index m duidt er op dat P_m en UV_m beide tijdens zodanige fosfaatbelasting gemeten worden, dat het verschil tussen $P_m \cdot GFR_{1n}$ en UV_m konstant is, dat zij onder deze voorwaarden verder iedere willekeurige waarde kunnen hebben, maar dat zij ongelijk zijn aan de overeenkomstige grootheden, die in onbelaste omstandigheden worden gevonden. De relatie tussen P_m en UV_m , die in deze formule wordt beschreven, is, omdat GFR_{1n} in deze formule voorkomt, een uiting van de vooronderstelling, dat de gefiltreerde hoeveelheid fosfaat gelijk is aan het produkt van de fosfaatconcentratie in het plasma en de glomerulus-



Figuur 3. Voorbeeld van een bepaling van het tubulaire maximum voor fosfaat uit gegevens verkregen tijdens een fosfaatinfuus. (Gebruikte methode: J. Anderson, 1955). Geïllustreerd worden het met eenparige snelheid toenemen van de plasmafosfaatconcentratie (P) en van de snelheid van renale fosfaatuitscheiding (UV). Door combinatie van gelijktijdige waarnemingen UV en P is het mogelijk om het tubulaire maximum voor fosfaat (TmP) en de verhouding tussen tubulair maximum en glomerulusfiltratiesnelheid (TmP/GFR_p) te berekenen. Het witte vierkant illustreert een waarneming bij de nuchtere patient. (O.L.M. Bijvoet en medewerkers, 1963) (26).

filtratiesnelheid. De interpretatie van de proefondervindelijk gevonden konstante, aangegeven met het symbool Tm , als tubulair maximum, is uiteraard afhankelijk van de hypothese, dat tubulaire fosfaatsekretie

niet voorkomt. De gevonden relatie geeft tenslotte geen informatie over het verband tussen P en UV in normale, onbelaste omstandigheden (aangeduid met de index o), omdat zal blijken dat:

$$P_o \cdot GFR_{In} - UV_o < P_m \cdot GFR_{In} - UV_m.$$

b. Er zijn fraaie methoden ontwikkeld om de konstante, hier aangeduid als T_m , te bepalen, onafhankelijk van de vooronderstelling: $P_m \cdot GFR_{In} = L_m$. De eerste methode (Anderson, 1955) (6) maakt gebruik van het feit, dat het mogelijk is de snelheid van een fosfaatinfuus zodanig te regelen, dat de fosfaatconcentratie in het plasma met eenparige snelheid toeneemt. Tijdens de infusieperiode kan men regelmatig bloed afnemen voor een fosfaatbepaling. Wanneer men de fosfaatconcentratie in het plasma tegen het tijdstip van bloedafnemen uitzet in een diagram, wordt tussen beide grootheden een lineaire relatie gevonden (figuur 3). Het is mogelijk om de gemiddelde fosfaatconcentratie te berekenen over ieder gewenst tijdsverloop. Nu wordt tijdens het infuus urine opgevangen over een bepaald aantal perioden. Men berekent over deze perioden UV, de gemiddelde snelheid van fosfaatuitscheiding, en vergelijkt deze tenslotte met de gemiddelde fosfaatconcentratie in het plasma gedurende deze perioden. Uit de gevonden relatie tussen UV_m en P_m kunnen T_m , zowel als GFR berekend worden. (Voor de theoretische achtergrond van deze berekening zij verwezen naar de voorafgaande paragraaf). De glomerulusfiltratiesnelheid wordt nu berekend als:

$$GFR_p = \frac{dUV_m}{dP_m}$$

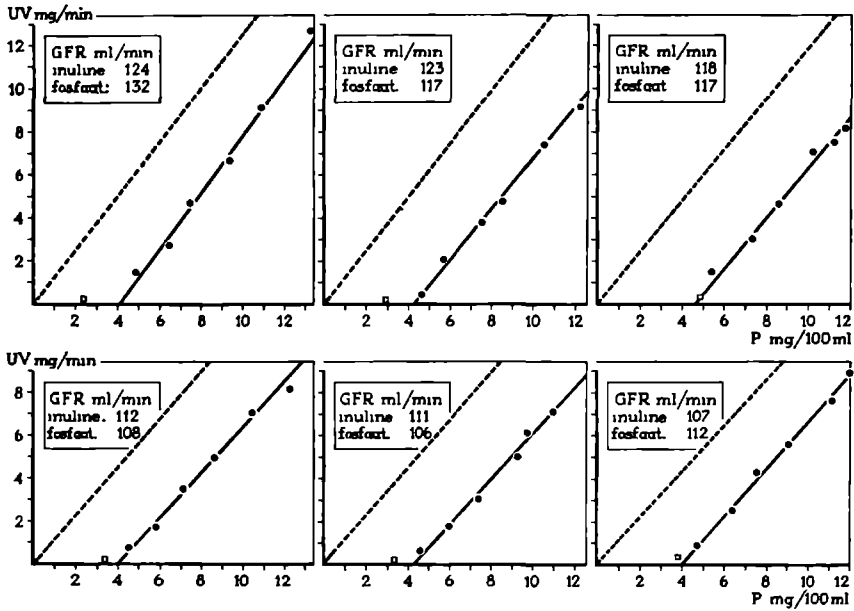
de helling van de regressielijn door de punten (UV_m ; P_m). Anderson's gegevens, schematisch uitgewerkt in figuur 4, tonen aan, dat de inulineklaring en de glomerulusfiltratie berekend uit dUV_m/dP_m goed overeenkomen. T_m is gelijk aan de negatieve waarde van het intercept van de regressielijn met de y-as; T_m kan dus zonder enige vooronderstelling worden afgeleid uit de formule:

$$UV_m = a \cdot P_m + b$$

als -b, wanneer T_m , uitgedrukt in UV_m en P_m , gedefinieerd wordt als:

$$T_m = P_m \cdot dUV_m/dP_m - UV_m$$

Ofschoon Anderson dit niet vermeldt, moet er met nadruk op gewezen worden, dat de proefondervindelijke relatie tussen P_m en UV_m , onafhankelijk is van enige vooronderstelling. De interpretatie van beide konstanten dUV_m/dP_m en T_m als, respectievelijk GFR en tubulair maximum, berust uiteraard wel op vooronderstellingen. P_m en UV_m zijn variabelen, die niet gelijk zijn aan P en UV in onbelaste, nuchtere proefpersonen.

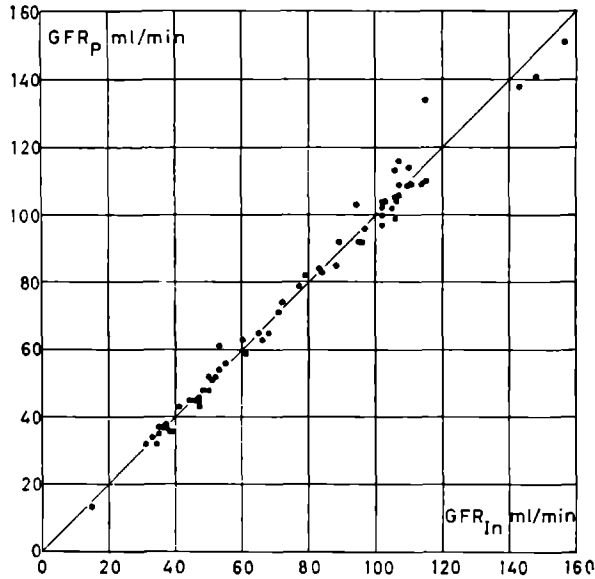


Figuur 4. Vergelijking van grootte van de glomerulusfiltratiesnelheid, berekend als inulineklaring, met grootte, afgeleid uit verband tussen uitscheiding (UV) en plasmakoncentratie (P) van fosfaat. Vierkanten zijn waarnemingen betreffende fosfaat bij nuchtere patienten, punten zijn waarnemingen tijdens fosfaatinfusen. Door de punten zijn regressielijnen getekend. De stippellijnen illustreren de inulineklaring. Hellingen van stippellijnen en van regressielijnen zijn numeriek weergegeven als glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) uit inuline en fosfaat. (Gewijzigd naar J. Anderson, 1955, O.L.M. Bijvoet c.s., 1963) (26).

Het intercept met de x-as (de „drempel” uit figuur 2) is gelijk aan: $-b/a$. Dit intercept is uiteraard gelijk aan T_m/GFR_p en gelijk aan het oorspronkelijke begrip „drempel”. Uitgedrukt in UV_m en P_m :

$$T_mP/GFR_p = P_m - UV_m \cdot dP_m/dUV_m$$

De tweede methode (Arner, 1964) (9) is in principe gelijk aan bovenstaande, maar gebruikt voor de berekening van GFR_p en T_mP een mathematische analyse van de verdwijningskurve van plasmafosfaat, na een eenmalige injectie van fosfaat in de bloedbaan. Figuur 5 geeft de overeenkomst weer tussen GFR_{in} en de glomerulusfiltratiesnelheid, berekend uit fosfaatconcentratie en fosfaatuitscheiding in Arners experimenten. Arner heeft zelfs aangetoond, dat het mogelijk is om, zowel GFR , als T_m uit de verdwijningskurve van fosfaat in het plasma te berekenen, zonder daarbij gebruik te maken van metingen van de uitscheiding. De methode biedt in verband van de onderhavige studie geen



Figuur 5. Vergelijking van glomerulusfiltratiesnelheid afgeleid uit het verband tussen snelheid van uitscheiding en plasmakonzentratie van inuline (GFR_{In}) en van fosfaat (GFR_p). (B. Arner, 1964) (9).

extra informatie en zal hier dus niet verder beschreven worden. Samenvattend kunnen de beschreven methoden dus aangeduid worden als:

a. experimenten van het type:

$$T_m = P_m \cdot GFR_{In} - UV_m$$

Eenvoudigheidshalve zal in het vervolg van de tekst van de „GFR-methode” worden gesproken.

b. experimenten van het type:

$$UV_m = a \cdot P_m + b$$

Deze benadering zal in het vervolg als de „differentiaal-methode” worden aangeduid, omdat GFR wordt berekend als dUV_m/dP_m .

Wij kunnen nu overgaan tot het bespreken van de experimentele gegevens uit de literatuur, die het bestaan van een tubulair maximum voor fosfaat betreffen.

2. Het tubulaire maximum voor fosfaat bij de hond

Het voorkomen van een tubulair maximum voor fosfaat werd bij de hond voor het eerst aangetoond door de Harrisons (1941) (106). Deze bevin-

TABEL 2. TUBULAIR MAXIMUM VOOR FOSFAAT EN VERHOUDING VAN TUBULAIR MAXIMUM TOT GLOMERULUSFILTRATIESNELHEID BIJ HONDEN. *

Auteurs	n	TmP		TmP/GFR	
		gemiddelde	spreiding	gemiddelde	spreiding
		mg/min	mg/min	mg/100 ml	mg/100 ml
Harrison en Harrison (1941) (106)	3	1,3	0,9 — 1,8	4,0	3,2 — 4,7
Pitts en Alexander (1944) (178) ¹	2	3,3	3,2 — 3,5	4,1	3,9 — 4,2
Ayer en medewerkers (1947) (13)	2	3,1	4,0 — 2,2	—	—
Jahan en Pitts (1948) (122)	2	2,8	2,6 — 2,9	2,9	2,6 — 3,1
Hogben en Bollman (1951) (116)	2	2,6	2,4 — 2,7	4,3	4,2 — 4,3
Roberts en Pitts (1953) (192)	2	3,9	3,3 — 4,5	4,5	4,3 — 4,7
Foulks (1955) (80)	4	5,3	4,0 — 6,3	4,4	3,8 — 4,7
Cohen en medewerkers (1956) (46)	1	3,7	3,7	3,7	3,7
Sanderson en medewerkers (1960) (197)	3	3,9	3,0 — 5,2	—	—
Bartter (1961) (17) ²	1	3,0	3,0	2,7	3,0
Corvilain en Abramow (1962) (52)	5	2,8	1,2 — 4,1	3,9	3,4 — 4,4
Hellman en medewerkers (1964) (109)	6	5,1	3,9 — 7,2	5,4	4,9 — 6,2

* TmP = tubulair maximum voor fosfaat; TmP/GFR = verhouding van tubulair maximum tot glomerulusfiltratiesnelheid; n = aantal waarnemingen.

ding werd vele malen bevestigd (13, 17, 46, 52, 80, 109, 116, 122, 192, 197). De grootte van het TmP varieert bij honden tussen 0,9 en 7,2 mg/min (Tabel 2). De grote spreiding in TmP kan niet verklaard worden door verschillen tussen de auteurs wat betreft de methode; zij treedt ook op tussen verschillende waarnemingen van auteurs afzonderlijk. De spreiding in de waarde van het TmP is zo groot, dat het weinig zin heeft om een gemiddelde grootte van het tubulaire maximum bij de hond te berekenen. De waarnemingen werden bij de hond alle gedaan met de GFR-methode. Men heeft ontkend, dat de tubulaire reabsorptie van fosfaat bij de kat (66, 67) en bij de rat (56) gekenmerkt worden door een Tm. De laatste waarneming is in tegenspraak met bevindingen tijdens latere mikropunktie-studies (217).

3. Het tubulaire maximum voor fosfaat bij de mens

Schiess en medewerkers (1948) (200) toonden voor het eerst aan, dat ook de nier van de mens een begrensde terugresorptiecapaciteit heeft voor fosfaat. In normale omstandigheden scheidt de mens weliswaar fosfaat uit, maar de snelheid van terugresorptie, berekend uit P.GFR — UV, is onder deze omstandigheden niet konstant. Dient men grote hoeveelheden fosfaat toe, dan wordt de terugresorptie groter en bereikt een konstant plafond, het TmP. Deze waarneming werd vele malen bevestigd (6, 7, 8, 9, 26, 34, 52, 118, 121, 138, 160, 180, 224). Het is ook

TABEL 3. TUBULAIR MAXIMUM VOOR FOSFAAT EN VERHOUDING VAN TUBULAIR MAXIMUM TOT GLOMERULUSFILTRATIESNELHEID BIJ GEZONDE VOLWASSENEN. *

Auteurs	n	TmP		TmP/GFR	
		gemiddelde	spreadig	gemiddelde	spreadig
GFR-methode		mg/min	mg/min	mg/100 ml	mg/100 ml
Jacobs en Verbanck (1953) (121)	11	4,6	2,0 — 6,3	4,3	3,3 — 4,9
Thompson en Hiatt (1957) (224)	9	4,4	2,6 — 6,8	3,5	2,4 — 4,8
Pronove en Barter (1961) (180)	7	3,9	2,3 — 4,5	3,5	3,0 — 4,5
Corvilain en Abramow (1962) (52)	11	3,1	1,5 — 4,5	2,8	2,0 — 3,4
Anderson en Parsons (1963) (8)	12	5,5	3,2 — 7,9	4,0	3,5 — 4,6
Differentiaal-methode					
Anderson (1955) (6)	6	4,9	4,4 — 5,5	4,2	4,0 — 4,7
Longson en medewerkers (1956) (138)	5	4,6	3,7 — 6,2	4,1	3,9 — 4,5
Nassim en medewerkers (1956) (160)	5	3,5	1,5 — 4,9	4,2	2,8 — 6,0
Anderson en Forster (1959) (7)	3	4,2	3,1 — 6,2	3,7	3,4 — 4,2
Bijvoet en medewerkers (1963) (26)	21	2,9	1,7 — 4,7	3,2	2,1 — 4,2
Arner (1964) (9)	11	2,4	0,8 — 3,9	3,1	1,6 — 4,0

* TmP = tubulair maximum voor fosfaat; TmP/GFR = verhouding van tubulair maximum tot glomerulusfiltratiesnelheid; methode. zie tekst; n = aantal waarnemingen.

bij de mens niet zinvol om een gemiddelde normale TmP-waarde te berekenen (224), want de gevonden waarden zijn zeer uiteenlopend en liggen tussen 0,8 en 7,9 mg/min (Tabel 3).

De grote variabiliteit tussen de TmP-waarden van verschillende individuen is belangrijk, omdat men deze niet verwachten zou. Neemt men immers aan, dat een konstant TmP een karakteristieke eigenschap van de niertubuli is (204), dan verwacht men niet zulke grote individuele variaties te zullen vinden. Vergelijkt men de resultaten van de GFR-methode met die van de differentiaal-methode (Tabel 3) dan blijkt, dat dit de zaak niet verheldert. Beide methoden tonen even grote variabiliteit in de grootte van TmP. De fosfaatconcentratie in het plasma, waarbij het TmP bij de mens wordt bereikt is niet met zekerheid bekend. Uit gegevens van een aantal auteurs (8, 121, 131, 200, 224) kan men afleiden, dat deze concentratie ongeveer 5 tot 8 mg/100 ml bedraagt en dus aanzienlijk hoger is dan de gemiddelde normale fosfaatconcentratie (2,5 tot 4,5 mg/100 ml) (59). Weliswaar schrijven Longson en medewerkers (138), dat het TmP reeds bereikt is bij een normale plasma fosfaatconcentratie, maar uit hun gegevens blijkt, dat zij hiermede bedoelen te zeggen, dat de in de glomeruli gefiltreerde hoeveelheid fosfaat in normale omstandigheden vaak reeds iets groter is dan wat de tubuli na belasting met fosfaat maximaal blijken te kunnen resorberen. Later zal blijken dat de tubuli op dit moment nog niet maximaal resorberen.

4. *Onderzoekingen die geen of geen konstant TmP aantonen*

Aanvankelijk waren Smith, Ollayos en Winkler (1943) (211) en later Lambert, van Kessel en Leplat (1947) (133) niet in staat om een konstant TmP aan te tonen. Beide auteurs gebruikten de GFR-methode en maten de fosfaatconcentratie in het plasma, terwijl deze snel daalde na een kortdurende fosfaattoediening. Omdat bij de berekening van het produkt $P_m \cdot GFR$, gebruik gemaakt werd van een enkele waarneming P_m per onderzoeksperiode en omdat geen rekening gehouden werd met de snelle verandering van de fosfaatconcentratie in het plasma, omdat bovendien $P_m \cdot GFR$ en UV_m na intraveneuze fosfaattoediening groot zijn in relatie tot T_m , ($P_m \cdot GFR - UV_m = T_m$), ontstaat een grote fout bij de berekening van T_m . Lambert en medewerkers maten bovendien de glomerulusfiltratiesnelheid met behulp van de kreatinineklaring. Bij de mens wordt de glomerulusfiltratie met de kreatinineklaring waarschijnlijk overschat (209). Deze auteurs hebben later inderdaad meegedeeld (134), dat de door hen berekende relatie tussen UV en P onjuist was. De waarde voor $P \cdot GFR_{kr}$, gevonden bij een bepaalde UV, was in het algemeen te hoog. Deze resultaten dienen hier echter vermeld te worden omdat zij door Milne, Stanbury en Thomson (154) en door Nordin en Fraser (167, 168) gebruikt werden voor het berekenen van een zogenaamde „normale” relatie tussen fosfaatklaring en plasma fosfaatconcentratie (zie hoofdstuk III; II, 6).

Hogben en Bollman (1951) (116) vermeldden, dat bij honden de grootte van het TmP tijdens 3 à 4 uur durende belastingen met fosfaat leek af te nemen tot 25 à 30% van de uitgangswaarde; dit gebeurde echter vooral wanneer de kaliumconcentratie in het plasma van hun proefdieren daalde. Toediening van kaliumchloride hief dit effect op. De waarneming is onbevestigd gebleven; in de vele reeds genoemde studies bij de mens is nimmer zulk een snelle daling van het TmP waargenomen, wel hebben sommige auteurs spontane variaties in het TmP waargenomen, die gedeeltelijk parallel leken te verlopen aan variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid (106, 121, 138). Ayer, Schiess en Potts (1947) (13) vonden echter weer een vrij konstant TmP tijdens grote variaties in GFR en konkludeerden, dat beide onafhankelijk zijn. Later zal verder ingegaan worden op dit probleem.

5. *Samenvatting*

Gesteld mag dus worden, dat bij hoge plasmafosfaatconcentraties een lineaire betrekking ontstaat tussen deze fosfaatconcentraties en de snel-

heid van uitscheiding van fosfaat met de urine. Wanneer deze betrekking grafisch wordt weergegeven in een diagram (figuur 3), met de snelheid van uitscheiding (UV) op de ordinaat en de fosfaatconcentratie (P) op de abscis, kan zij weergegeven worden door een rechte lijn met de algemene formule:

$$UV_m = a.P_m + b$$

waarin het suffix m aanduidt, dat de gegeven grootheden verkregen zijn na belasting met fosfaat. De grootte T_m is gelijk aan $-b$, de negatieve waarde van het intercept van de geëxtrapoleerde regressielijn met de ordinaat. De helling van de regressielijn, a , kan gelijk gesteld worden met de glomerulusfiltratiesnelheid op grond van de volgende experimenteel bevestigde vooronderstellingen:

- a. De fosfaatconcentratie in het glomerulusfiltraat is gelijk aan de fosfaatconcentratie in het plasma (Hoofdstuk I; I).
- b. dUV_m/dP_m is gelijk aan de gelijktijdig gemeten inulineklaring. Voor a zal daarom geschreven worden GFR_p .

De grootte T_m kan gelijkgesteld worden aan een maximale tubulaire reabsorptiecapaciteit, op grond van de experimenteel bevestigde veronderstelling, dat niertubuli geen vermogen tot fosfaatsekretie, wel tot fosfaatreabsorptie bezitten (Hoofdstuk I; II, 3).

Er bestaat bij het vergelijken van individuen grote variabiliteit in de grootte van T_mP , en ook binnen individuen kan de grootte van het T_mP variëren, mogelijk proportioneel aan veranderingen in de glomerulusfiltratiesnelheid. Een dergelijk fenomeen is ook bij glucoseuitscheiding beschreven. Het is daarom belangrijk om na te gaan of de variabiliteit in de grootte van het T_mP samenhangt met variaties in de glomerulusfiltratie-snelheid.

III. DE VARIABILITEIT IN DE GROOTTE VAN HET TUBULAIRE MAXIMUM

Wanneer men de T_mP -waarden bij verschillende individuen bepaalt, dan blijken deze enorm uiteen te lopen. Wij duiden dit aan als variabiliteit in de grootte van het T_mP . Deze variabiliteit zal blijken voor een belangrijk deel veroorzaakt te worden door variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid en voor een deel door het feit, dat ook andere omstandigheden, waaronder veranderingen in de bloedspiegel van sommige hormonen, het T_mP kunnen beïnvloeden.

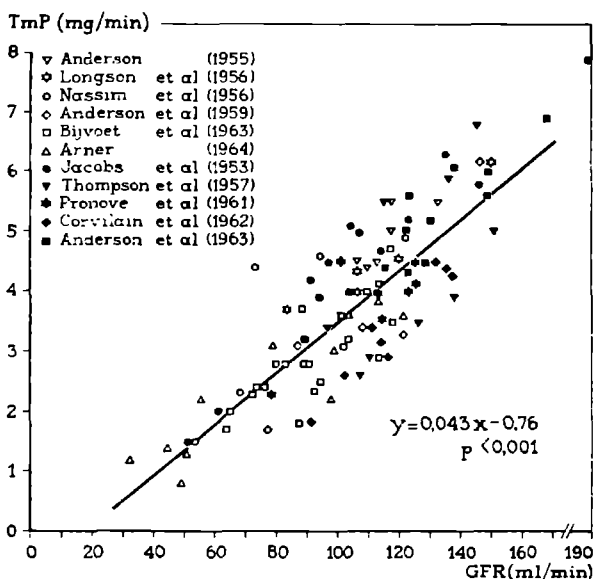
1. *De invloed van de glomerulusfiltratiesnelheid
op de grootte van het tubulaire maximum voor fosfaat*

Smith en medewerkers (1943) (210) vestigden er de aandacht op, dat het T_m Glucose niet voor iedereen even groot is en zij veronderstellen, dat dit samenhangt met het feit, dat het aantal nefronen per nier verschillend kan zijn. Handley en Moyer (104) waren in staat om het T_m Glucose bij honden te verlagen door GFR met farmakologische middelen te verkleinen. De verlagingen van T_m G en GFR, uitgedrukt in procenten van de uitgangswaarde, waren even groot. Zij verklaarden de samenhang van T_m G en GFR door aan te nemen, dat een aantal nefronen intermitterend kan functioneren. Afgaande op deze feiten kan men zich afvragen, of ook een deel van de variabiliteit in de grootte van het T_m voor fosfaat samenhangt met verschillen in de glomerulusfiltratiesnelheid. Men moet zich echter duidelijk realiseren, dat men hier te maken heeft met twee verschillende problemen:

- a. Is de spreiding in de grootte van het T_m P, die men waarneemt bij vergelijken van verschillende personen, een gevolg van een spreiding in GFR, met andere woorden, is er verband tussen de grootte van het T_m P van verschillende personen en hun GFR?
- b. Verandert het T_m P, wanneer bij iemand de glomerulusfiltratiesnelheid verandert, met andere woorden, kan het T_m P veranderen en zijn veranderingen van T_m P afhankelijk van veranderingen in GFR?

A. HET VERBAND TUSSEN T_m P EN GFR BIJ VERSCHILLENDE INDIVIDUEN

Er zijn drie publikaties, waarin het verband tussen T_m P en GFR, gemeten bij verschillende individuen, expliciet werd onderzocht. Lewis en Ford (1961) (136) vergeleken de grootte van T_m P met GFR bij patiënten met hypertensie, die verschillende inulineklaringen hadden, variërend tussen 10 en 130 ml/min. Wanneer T_m P tegen GFR werd uitgezet, bleek het T_m P kleiner te zijn, naarmate GFR lager was. Het verband tussen beide was echter niet lineair, doordat de daling van het T_m P, in verhouding tot de daling van GFR, veel groter is bij filtratiesnelheden beneden 30 ml/min dan daarboven. Men moet bezwaar maken tegen het feit, dat de auteurs patiënten, die een GFR hadden lager dan 30 ml/min, en patiënten, die een GFR hadden van meer dan 30 ml/min, behandelden als één, homogene groep. Deze twee groepen zijn namelijk verschillend, omdat patiënten met filtratiesnelheden beneden 30 ml/min niet meer in staat zijn een normale fosfaatconcentratie in het plasma te handhaven (89). De overige waarnemingen zijn van Bijvoet en medewerkers (1963) (26) en van Anderson en Parsons (1963) (8). In deze onderzoeken werd



Figuur 6. Vergelijking van het tubulaire maximum voor fosfaat (TmP) met de gelijktijdig bepaalde glomerulusfiltratiesnelheid (GFR). Witte symbolen betreffen bepalingen met differentiaalmethode, zwarte symbolen betreffen GFR-methode. Weergegeven regressielijn en -vergelijking betreffen totaal van alle bepalingen.

een positieve korrelatie tussen de grootte van het TmP en GFR vastgesteld, wanneer patiënten werden vergeleken met filtratiesnelheden, variërend van 65 tot 190 ml/min. In ons onderzoek werd bovendien de verhouding TmP/GFR vergeleken met GFR; beide grootheden bleken onafhankelijk te variëren. Ook bleek, bij vergelijking van verschillende individuen, dat de standaardafwijking voor TmP veel kleiner werd wanneer men TmP corrigeert voor GFR, door het door GFR te delen (TmP/GFR verhouding). Ter toetsing van de toepasbaarheid van deze bevinding op bestaande literatuurgegevens hebben wij een correctie voor GFR toegepast op een aantal van die in de literatuur vermelde TmP-waarden, waarbij tevens de GFR gegeven is (Tabel 3). In figuur 6 zijn TmP en GFR tegen elkaar uitgezet. De waarnemingen zijn verdeeld in twee groepen, naar de gebruikte methode voor berekenen van TmP: GFR-methode of differentiaal-methode (zie II). Tabel 4 geeft gemiddelden en standaardafwijkingen voor TmP en voor de verhouding TmP/GFR, zowel voor de gehele verzameling waarnemingen, als voor beide groepen afzonderlijk. Tevens worden in tabel 5 de gegevens, betreffende de korrelaties tussen TmP en GFR, voor de beide groepen

TABEL 4 GEMIDDELDE EN STANDAARDAFWIJKING TEN OPZICHTE VAN GEMIDDELDE VAN TUBULAIR MAXIMUM VOOR FOSFAAT EN VAN TUBULAIR MAXIMUM, GEKORRIGEERD VOOR GLOMERULUSFILTRATIE-SNELHEID, BIJ GEBRUIK VAN VERSCHILLENDE ONDERZOEKMETHODEN *

Methode	n	TmP		TmP/GFR	
		gemiddelde	SA	gemiddelde	SA
		mg/min	mg/min	mg/100 ml	mg/100 ml
GFR-	50	4,3	1,4	3,6	0,6
Differentiaal-	51	3,3	0,9	3,5	0,5
Totaal	101	4,3	1,5	3,6	0,8

* TmP = tubulair maximum voor fosfaat, TmP/GFR = tubulair maximum, gedeeld door glomerulusfiltratiesnelheid, methode wordt in tekst beschreven, n = aantal waarnemingen, SA = standaardafwijking

afzonderlijk en voor alle gegevens samengevat. De overeenstemming tussen de gegevens is opvallend. TmP is significant gekorreleerd met GFR en de standaardafwijking van TmP wordt gehalveerd, wanneer men het TmP voor GFR corrigeert door het uit te drukken als TmP/GFR verhouding. De gemiddelde grootte van TmP/GFR bedraagt $3,6 \pm 1,5$ (mg/100 ml ± 2 S.A.). Dit is een belangrijk resultaat, want hieruit blijkt, dat TmP gekorrigeerd moet worden voor GFR, vóórdat men, bij vergelijkingen van individuen, verschillen in TmP uit andere hoofde dan uit hoofde van GFR kan aantonen. Wij zullen dan ook in het vervolg, wanneer dit nodig is, de maximale terugresorptiecapaciteit uitdrukken als de verhouding TmP/GFR mg/100 ml.

B. HET VERBAND TUSSEN TmP EN GFR BIJ HETZELFDE INDIVIDU

Reeds de eerste auteurs (106), die bij de mens een tubulair maximum voor fosfaat aantoonden, vermeldden, dat in een aantal van hun experimenten het TmP leek te variëren met - en in dezelfde richting als - de kreatinineklaring. Dit feit suggereerde volgens deze auteurs, dat het tubulaire maximum afhankelijk is van de glomerulusfiltratiesnelheid. Zij maakten echter duidelijk, dat hun experimenten over dit punt geen uitsluitsel konden geven, omdat zij TmP maten als:

$$TmP = P_m \cdot GFR_{kr} - UV_m$$

Iedere fout bij het bepalen van de kreatinineklaring zal daarom een fout in dezelfde richting veroorzaken bij het berekenen van het TmP. Dezelfde ervaring en dezelfde moeilijkheid werden later door andere auteurs (121, 138) gedeeld. Daar staat tegenover, dat Ayer, Schiess en Pitts (1947) (13) in een aantal zorgvuldig uitgevoerde experimenten bij 2 honden een vrij konstant TmP vonden, onder omstandigheden, die wél variaties in GFR

TABEL 5. GEGEVENS BETREFFENDE KORRELATIE TUSSEN TUBULAIR MAXIMUM VOOR FOSFAAT EN GLOMERULUSFILTRATIESNELHEID (zie figuur 6) BIJ GEBRUIK VAN VERSCHILLENDE ONDERZOEK-METHODEN. *

Methode	n	r	p	regressievergelijking
GFR-	50	0,81	< 0,001	$y = 0,045 x - 1,08$
Differentiaal	51	0,86	< 0,001	$y = 0,043 x - 0,69$
Totaal	101	0,86	< 0,001	$y = 0,043 x - 0,76$

* Voor betekenis van methode: zie tekst; n = aantal waarnemingen; r = korrelatiecoëfficiënt; p = toets voor r = 0.

met zich meebrachten. De waarde van hun bevinding wordt helaas beperkt door het feit, dat de verschillen in GFR werden veroorzaakt door veranderingen in de voeding en de auteurs vermelden niet of het fosfaatgehalte van de voeding gelijk werd gehouden (verandering van het fosfaatgehalte van voeding wordt na een aantal dagen gevolgd door een verandering van TmP, (zie hoofdstuk IV).

Anderson en Parson (1963) (8) verrichtten bij 6 mensen een onderzoek over dit probleem. De filtratiesnelheid werd beïnvloed door toedienen van aminofylline. Helaas worden hun resultaten op zodanige wijze gepresenteerd, dat het niet mogelijk is om te zien hoe de patiënten individueel reageerden. Inderdaad lijken de gegevens van de proefpersonen, als groep, een korrelatie tussen TmP en GFR te demonstreren, maar de schrijvers, die de GFR-methode gebruikten voor het bepalen van TmP, verantwoordt niet in hoeverre de korrelatie afhankelijk is van fouten bij het bepalen van de filtratiesnelheid. De konklusie van de auteurs: „er is gewoonlijk (na toedienen van aminofylline) een voorbijgaande toeneming van de filtratiesnelheid, gevolgd door een proportionele toeneming van de reabsorptie”, wordt dus door hen onvoldoende met feiten geboekstaafd. Een zeer fraai onderzoek werd daarentegen uitgevoerd door Hellman, Baird en Bartter (1964) (109). Bij zes honden werden de tubulaire maxima voor fosfaat gemeten tijdens verschillende filtratiesnelheden. De verschillen in filtratiesnelheden werden veroorzaakt door veranderingen in het eiwitgehalte van het dieet, terwijl PO_4^- en Ca-gehalte van het dieet konstant werden gehouden. Bovendien werd tijdens enkele experimenten aminofylline toegediend met het doel de GFR te vergroten. Bij 4 van de 6 honden werden belangrijke variaties in GFR bereikt en GFR bleek signifikant te korreleren met het TmP, dat tegelijkertijd veranderde. De korrelatie bleef signifikant, wanneer een statische analyse werd verricht om de resultaten onafhankelijk te maken van de invloed van

fouten in de bepaling van het GFR op het ontstaan van deze korrelatie. De resultaten van Hellman, Baird en Bartter tonen dus aan, dat het TmP voor fosfaat ook binnen een enkel individu afhankelijk kan zijn van de filtratiesnelheid en dat veranderingen in het tubulaire maximum voor fosfaat niet beoordeeld kunnen worden, zonder rekening te houden met veranderingen in de glomerulusfiltratiesnelheid.

C. SAMENVATTING

Als samenvatting kan men stellen, dat een positieve korrelatie tussen de grootte van TmP en van GFR experimenteel is aangetoond en dat deze korrelatie de variabiliteit van het TmP, zoals men deze vindt in de literatuur, gedeeltelijk verklaart. Bij een onderzoek naar de variabiliteit van het TmP is het dus steeds noodzakelijk om na te gaan of ook de verhouding tussen TmP en GFR verandert. Veranderingen van TmP kunnen alleen dan betekenis hebben, wanneer zij onafhankelijk zijn van veranderingen van GFR.

Voor de proportionaliteit van TmP en GFR zijn verschillende verklaringen te geven. Geen van deze verklaringen wordt echter tot nu toe voldoende gesteund door experimentele gegevens. De korrelatie, die men vindt, wanneer men verschillende individuen vergelijkt, zal waarschijnlijk voor een deel veroorzaakt zijn door variabiliteit in het totale aantal nefronen per nier (171, 210). Binnen het individu zou de korrelatie verklaard kunnen worden door intermitterend funktioneren van nefronen (109), of doordat GFR TmP beïnvloedt via veranderingen in intratubulaire druk en zo in het oppervlakte van het tubuluslumen (38). Indien men aanneemt, dat het aantal tubuluscellen per nefron in verhouding staat tot de grootte van zijn glomerulus en de grootte van de glomerulus in verhouding tot de filtratiesnelheid per nefron (171), dan zou de grootte van de relatie TmP/GFR in verhouding staan tot het maximale reabsorptievermogen per tubuluscel. In dat geval zouden veranderingen of verschillen in de grootte van de verhouding TmP/GFR informatie geven over veranderingen of verschillen in de snelheid van het fosfaattransport per tubuluscel.

Wij zullen in deze studie het verband TmP/GFR gebruiken om te korrigeren voor variaties in GFR, maar wij zullen geen vooronderstellingen maken over de oorzaken van dit verband. De verhouding TmP/GFR komt natuurlijk overeen met het intercept van de regressielijn met de abscis in figuur 2 en de waarde voor TmP/GFR, die uitgedrukt wordt in mg/ml, komt overeen met het oude begrip drempel (1, 2, 31, 58, 68). De Harrisons (106) gebruikten de term evenwichtskoncentratie. Smith c.s.

(210) gebruikten voor een verhouding GFR/Tm het begrip glomerulo-tubulaire balans. Omdat deze begrippen echter verbonden zijn met een bepaalde interpretatie van de korrelatie, lijkt het beter de zuiver beschrijvende term TmP/GFR ratio aan te houden.

2. *De invloed van hormonen op de maximale capaciteit voor terugresorptie van fosfaat*

De maximale capaciteit van de niertubuli om fosfaat terug te resorberen kan beïnvloed worden door toediening van de hormonen parathormoon (121), cortison (192), angiotensine II (33), groeihormoon (51, 52) en stilboestrol (160). Bovendien zijn veranderingen in deze maximale capaciteit waargenomen bij patiënten met hyperthyreoidie (26, 173), na langdurige toediening van heparine (26) en in vele andere omstandigheden, zoals bijvoorbeeld: leeftijd (140, 213), vitamine D-gebrek en repletie (106), vitamine D-resistente rachitis (243), het Fanconi-syndroom (236), acidose en alkalose (148). Omdat alleen de bedoeling bestaat aan te tonen, dat de grootte van het TmP in verschillende omstandigheden kan variëren, onafhankelijk van variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid, zullen wij ons tot de eerder genoemde voorbeelden beperken.

A. BIJSCHILDKLIERHORMOON

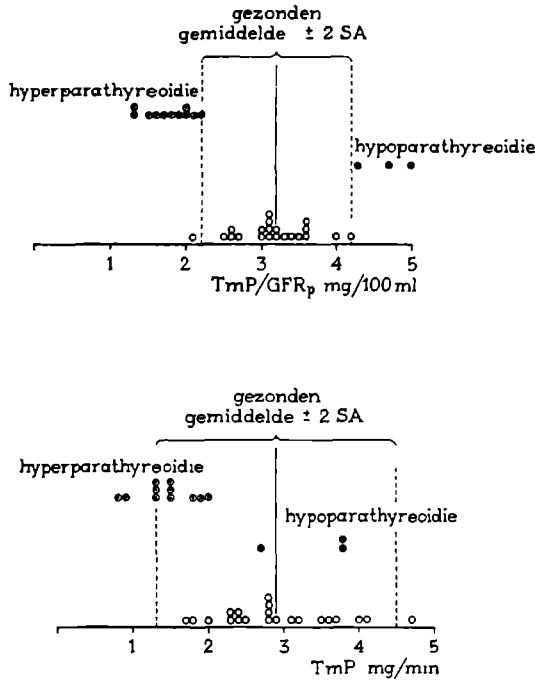
In 1898 konstateerde Ver Eecke (232) een vermindering van de fosfaatuitscheiding na verwijdering van de schildklier en bijschildklieren bij konijnen. Greenwald (97) vond in 1911, dat bij honden deze daling in de fosfaatuitscheiding ook optrad, wanneer alleen de bijschildklieren verwijderd werden. Toen het Collip (47) in 1925 gelukt was om uit bijschildklieren een extract te bereiden, waarmee men de tetanie kan bestrijden, die ontstaat na extirpatie van de bijschildklieren, was Greenwald (1925) (98) in staat om aan te tonen, dat toedienen van dit extract aan normale honden onmiddellijk gevolgd wordt door een toeneming van de fosfaatuitscheiding. Albright en medewerkers (1929) toonden aan, dat toedienen van parathormoon aan gezonden (3) en aan een patiënt met idiopathische hypoparathyreoidie (4) onmiddellijk gevolgd wordt door een toeneming van de fosfaatuitscheiding. Ellsworth (1932) (68) veronderstelde, dat dit een effect was van een daling van de nierempel voor fosfaat.

Gedurende ruim 20 jaar hebben kontroversen bestaan over de aard van het effect van parathormoon op de nier. Enkele auteurs (62, 122, 153) konden het effect bij gezonde individuen niet bevestigen. Anderen (216) meenden, dat het effect op de fosfaatuitscheiding specifiek was en ook door met formaline geïnactiveerd bijschildklierenextract kon worden

opgewekt. Ook werd verondersteld, dat het effect niet een verandering van de regulatie van fosfaatuitscheiding betekende, maar een gevolg was van een specifieke invloed van het extrakt op de glomerulusfiltratie (103). Ook heeft men verondersteld, dat de bijnieren twee hormonen produceerden, een met een „fosfaturische” activiteit en een ander met een „calcium-mobiliserende” eigenschap (159). De isolering en zuivering van parathormoon door Aurbach (1959) (11, 12) en Rasmussen (1959) (183) heeft belangrijk bijgedragen tot de oplossing van deze controverse. Het is nu evident, dat een en hetzelfde hormoon verantwoordelijk is, zowel voor het effect op de fosfaatuitscheiding, als voor het effect op de calciumhuishouding (184). Door de volgende experimenten is komen vast te staan, dat parathormoon de fosfaatuitscheiding bevordert door een direct effect op de nieren en wel door middel van een vergroting van de tubulaire terugresorptie van fosfaat. De eerste aanwijzingen werden in 1939 verkregen door Brull en Carbonesco (36). Zij gebruikten in hun experiment de a. carotis en v. jugularis van een hond, waarbij chirurgisch de bijnieren waren verwijderd, voor perfusie van een geïsoleerde nier uit een normale hond en van een geïsoleerde nier van een hond na bijnierextirpatie. Het bloed, dat de geïsoleerde nieren doorstroomde, bevatte dus geen parathormoon. De nier van de normale hond scheidde 10 maal meer fosfaat uit dan de geïsoleerde nier van de bijnierloze hond en dan de nieren van de donor-hond. Hierdoor kwam vast te staan, dat parathormoon direct invloed heeft op de regulering van de fosfaatuitscheiding door de nier. Pullman en medewerkers (1960) (181) toonden eveneens, nu door unilaterale injectie van gezuiverd parathormoon in de nierarterie van de hond, aan, dat parathormoon een direct effect op de nier heeft. Tevens werd door hen aangetoond, dat de veranderingen in de fosfaatuitscheiding na toedienen van parathormoon niet verklaard konden worden door veranderingen in de glomerulusfiltratie. Een unilateraal effect van parathormoon op de fosfaatuitscheiding was in soortgelijke omstandigheden al eerder beschreven bij het kuiken (135). Door stop-flow experimenten kon worden aangetoond, dat toedienen van parathormoon gevolgd wordt door een vermindering van de normale daling van de fosfaatconcentratie in het proximale konvolut van de tubuli (132, 196); deze experimenten tonen dus aan, dat parathormoon de fosfaatuitscheiding bevordert door remming van de terugresorptie in het proximale konvolut. Parathormoon heeft dus invloed op de tubulaire terugresorptie van fosfaat. Het blijkt ook veranderingen teweeg te brengen in de grootte van de maximale terugresorptiecapaciteit na belasting met fosfaat. Sirota (1953)

(205) bepaalde de grootte van het TmP bij twee patiënten met hyperparathyreoidie, vóór en ná bijschildklierextirpatie. Bij beide patiënten werd na de operatie een toeneming van het tubulaire maximum gekonstateerd. De waarden voor TmP/GFR bedroegen vóór de operatie 1,0 en 0,8 mg/100 ml en ná de operatie resp. 3,9 en 2,7 mg/100 ml. Jacobs en Verbanck (1953) (121) maten het TmP bij 11 normale proefpersonen vóór en 45 min. ná toedienen van 350 eenheden bijschildklier-extrakt. De verhouding TmP/GFR daalde van 4,3 tot 3,6 mg/100 ml. Hiatt en Thompson (1957) (114) konden aantonen, dat 5 dagen behandelen met parathormoon bij gezonde individuen en bij 2 patiënten met hypoparathyreoidie gevolgd werd door een daling van het TmP, onafhankelijk van veranderingen in GFR. De auteurs konden niet aantonen, dat hun patiënten met hypoparathyreoidie een verhoogd TmP hadden, maar hun TmP-waarden werden dan ook niet gecorrigeerd voor GFR. Men kan echter uit de tabellen van deze publikatie berekenen, dat TmP/GFR bij deze beide patiënten resp. 5,6 en 5,5 mg/100 ml bedroeg, wat hoger is dan de door deze onderzoekers gevonden uitkomsten voor TmP/GFR bij gezonden (Tabel 3). De invloed van parathormoon op het TmP is door Bartter (1961) (17) aangetoond bij de hond.

Genoemde bevindingen waren voor Hyde en medewerkers (1960) (118) aanleiding om het bepalen van de verhouding TmP/GFR te beproeven als hulpmiddel bij de diagnostiek van hyperparathyreoidie. Uit hun en ook uit een later door Bijvoet en medewerkers (1963) (26) uitgevoerd onderzoek blijkt, dat op deze wijze patiënten met hyperparathyreoidie, als groep, duidelijk van gezonden onderscheiden kunnen worden. Omdat vele factoren op het TmP van invloed kunnen zijn, is het vinden van een verlaagde TmP/GFR verhouding op zich nog niet bewijzend voor het bestaan van een hyperparathyreoidie. Hyde en medewerkers (118) vergeleken de bruikbaarheid voor de diagnostiek van hyperparathyreoidie van de TmP/GFR ratio, berekend met Anderson's (6) differentiaal-methode, met de bruikbaarheid van het TmP, berekend uit de kreatinineklaring. Bij de mens is echter de kreatinineklaring geen betrouwbare maat voor GFR (209), zodat het feit, dat Hyde en medewerkers betrekkelijk weinig korrelatie vonden tussen de pathologie van de bijschildklier en de grootte van het TmP, nog niet alles zegt. Bijvoet en medewerkers (26) vonden dat de grootte van de verhouding TmP/GFR beter korrespondeert met afwijkingen in de functie van de bijschildklieren, dan de grootte van het op overeenkomstige wijze berekende TmP (figuur 7) en andere parameters voor de fosfaatuitscheiding, die later besproken zullen worden. In het licht van deze onderzoekingen



Figuur 7. Onderscheid tussen gezonde volwassenen en patiënten met hyper- en hypoparathyroidie naar de waarde voor het tubulaire maximum voor fosfaat (TmP), al of niet beschouwd in verhouding tot de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR_p). TmP en GFR_p zijn bepaald met differentiaal-methode. SA = standaardafwijking. (O.L.M. Bijvoet c.s., 1963) (26).

lijkt het belangwekkend te herinneren aan bevindingen van Reynolds, Lanman en Tupikova (1960) (161). Zij vonden bij 8 patiënten met hyperparathyroidie zeer wisselende TmP-waarden, die postoperatief op onvoorspelbare wijze stegen of daalden. TmP werd weliswaar niet voor GFR gecorrigeerd, maar zelfs indien men deze correctie aanbrengt, blijft het resultaat onvoorspelbaar en de konklusie van de schrijvers, „that TmP, measured as described, did not correlate consistently with parathyroid activity”, geldig. Nu werd TmP in deze onderzoeken berekend met de GFR-methode, en wel met behulp van de endogene kreatinineklaring. De door Reynolds c.s. gepubliceerde gegevens laten evenwel een berekening toe van TmP/GFR en GFR volgens de „differentiaal-methode”. Wanneer men deze berekening uitvoert, worden niet alleen geheel verschillende filtratiesnelheden gevonden, maar blijken ook 6 van de 8 patiënten wél een abnormaal lage TmP/GFR te

bezitten, die toeneemt na de operatie. Dit onderzoek wekt dus ten onrechte twijfel aan de eerder geciteerde bevindingen.

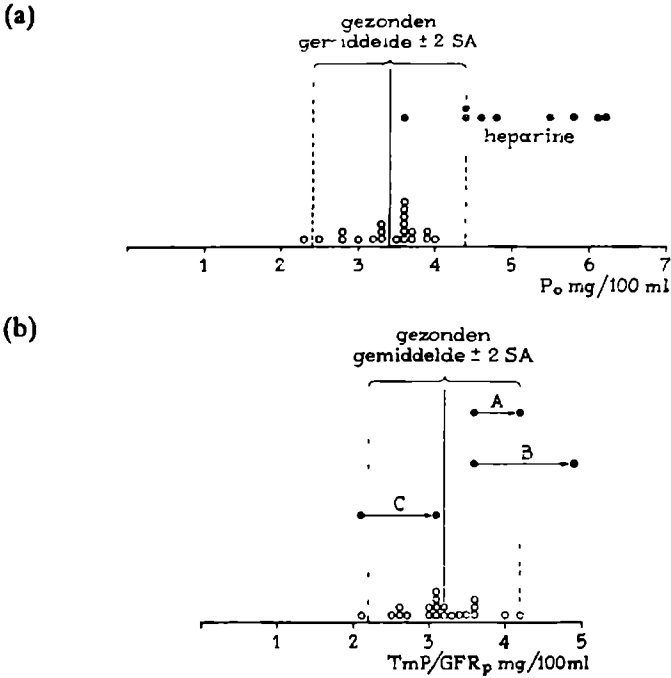
Samenvattend kan gesteld worden, dat parathormoon een directe werking heeft op de fosfaatuitscheiding door de nier, dat het effect van parathormoon bereikt wordt door vermindering van de terugresorptie in de proximale tubuli en dat parathormoon ook de grootte van de maximale terugresorptiecapaciteit van de tubuli verlaagt. Met opzet is een onderscheid gemaakt tussen de invloed van parathormoon op de tubulaire terugresorptie van fosfaat in normale omstandigheden en op de maximale terugresorptiecapaciteit na belasting met fosfaat. De invloed van parathormoon op de maximale terugresorptiecapaciteit kan kwantitatief het beste weergegeven worden door zijn invloed op de waarde van TmP/GFR . Het is echter niet zeker of de verandering in de grootte van TmP/GFR , die onder invloed van parathormoon optreedt, een adequate graadmeter is voor de normale invloed van parathormoon op de regulatie van de fosfaatuitscheiding. Men beschikt namelijk niet over gegevens, die duidelijk maken of nieren van gezonden of van patiënten al of niet op analoge wijze op fosfaatbelasting reageren. Deze opmerkingen zijn ook op de hieronder te beschrijven effecten van andere hormonen van toepassing.

B. ACTH EN CORTISON

Ingbar en medewerkers (1951) (119) hebben opgemerkt, dat toediening van ACTH en cortison aan mensen binnen enkele tientallen minuten gevolgd wordt door een toeneming van de fosfaatuitscheiding, terwijl de fosfaatconcentratie in het plasma afneemt en de glomerulusfiltratiesnelheid gelijk blijft of afneemt. Zij veronderstelden, dat dit effect, dat lijkt op dat van parathormoon, veroorzaakt wordt door verminderde tubulaire terugresorptie van fosfaat. Roberts en Pitts (1953) (192) hebben bij honden aangetoond, dat cortison (in tegenstelling tot desoxycorticosteron) in staat is het tubulaire maximum voor fosfaat te verlagen. Deze bevinding is bij mensen bevestigd door Anderson en Foster (1959) (7). Ofschoon het effect van cortison snel optreedt, is het sluitend bewijs voor een directe invloed op de fosfaatuitscheiding nog niet geleverd.

C. HEPARINE EN ANGIOTENSINE II

In 1964 merkten Bijvoet en medewerkers (26) op, dat de fosfaatconcentratie in het plasma van patiënten, die langdurig met heparine of heparinoiden waren behandeld, steeg tot waarden tussen 3,7 en 6,4 mg/100 ml. Bij drie patiënten werd het TmP/GFR voor en tegen het eind van de behandeling gemeten; het bleek in alle drie de gevallen te zijn toegenomen



Figuur 8. a. Vergelijking tussen langdurig met heparine behandelde patiënten en gezonde volwassenen naar plasmafosfaatconcentratie (P_o).

b. Effect van langdurige behandeling met heparine op de verhouding tussen tubulair maximum voor fosfaat en glomerulusfiltratiesnelheid (T_mP/GFR_p), bepaald met differentiaal-methode.

Gegevens vergeleken met bij gezonde volwassenen verkregen gegevens. SA = standaardafwijking ten opzichte van het gemiddelde. (O.L.M. Bijvoet c.s., 1963) (26).

(figuur 8). Er zijn enkele waarnemingen, die misschien kunnen bijdragen tot een verklaring van dit effect. Majoor en medewerkers (1957, 1960) (157, 201) deelden mee, dat enkele dagen na het begin van een behandeling met heparine of heparinoiden tijdens zoutloze voeding, een toename van de natriumuitscheiding ontstaat. Omdat deze natriumuitscheiding vaak gepaard gaat met enige kaliumretentie suggereerden zij, dat heparine misschien van invloed is op de productie van bijnierschors-hormonen. Inderdaad is sindsdien gebleken, dat heparine de uitscheiding van metabolieten van aldosteron en de sekretiesnelheid van aldosteron vermindert (44, 126, 127, 233). De belangrijkste prikkel voor aldosteronproductie is het renine-angiotensine systeem en men zou kunnen veronderstellen, dat heparine de activiteit van dit systeem remt. Conn (1964)

(49) toonde echter aan, dat ook de overmatige aldosteronproduktie bij patiënten met aldosteron producerende tumoren van de bijnier door heparine wordt geremd en deze patiënten blijken géén aantoonbare angiotensine-aktiviteit in hun plasma te hebben (48). Men moet dus aannemen, dat heparine op enigerlei wijze de funktie van de bijnierschors direkt beïnvloedt en daarbij vooral de sekretie van aldosteron en die van zijn direkte voorgangers remt. Nu zijn er aanwijzingen voor de stelling, dat produktie van renine na toediening van heparine toeneemt. Na toediening van heparine vonden Vallent en medewerkers (229) bij ratten en na toediening van het heparinoid Ro1-8307 Steenberg en Swaen (geciteerd door Majoor) (146) bij honden een toeneming van de korreling van het juxtaglomerulaire apparaat. Dergelijke uitkomsten mogen worden geïnterpreteerd als een aanwijzing voor vermeerderde vorming van renine en waarschijnlijk van angiotensine (226). De invloed van angiotensine op de sekretiesnelheid van aldosteron is tijdens toediening van heparine signifikant verminderd (126, 127). Nu blijkt uit recente, kortdurende waarnemingen van Brodehl en Gellissen (1966) (33), dat angiotensine II bij de mens het TmP/GFR kan verhogen. De vrij laat optredende verhoging van het TmP/GFR tijdens heparine-toediening (26) zou men kunnen verklaren als uiting van een vrij late stimulering van de renine-angiotensine-produktie, misschien door een natriumdepletie, die volgt op de remming van de aldosteronproduktie. Deze stelling kan alleen door uitgebreider onderzoek worden bevestigd. Men heeft dus een effekt van angiotensine II op het TmP/GFR aangetoond. Ook hier is echter nog niet aangetoond of dit effekt direkt is, of een gevolg van secundaire veranderingen in de sekretie-snelheid van andere hormonen.

D. GROEIHORMOON

Het effekt van groeihormoon op het tubulaire maximum voor fosfaat werd bij de mens en bij de hond bestudeerd door Corvilain en Abramow (1962, 1963, 1964) (51-54). Groeihormoon veroorzaakt een signifikante stijging van de glomerulusfiltratiesnelheid en van het TmP. De stijging van het TmP is in het algemeen groter dan de stijging van GFR, zodat, zowel bij de mens, als bij de hond een stijging van de verhouding TmP/GFR optreedt. Deze stijging treedt ook op nadat schildklier en bijschildklier operatief zijn verwijderd (54) en kan dus niet door parathormoon of door calcitonine bemiddeld worden. De invloed van groeihormoon op de grootte van de verhouding TmP/GFR zou een verklaring kunnen zijn voor de hoge fosfaatgehalten, die in het plasma gevonden worden bij kinderen en bij patiënten met aktieve akromegalie (51, 52). Bij beiden

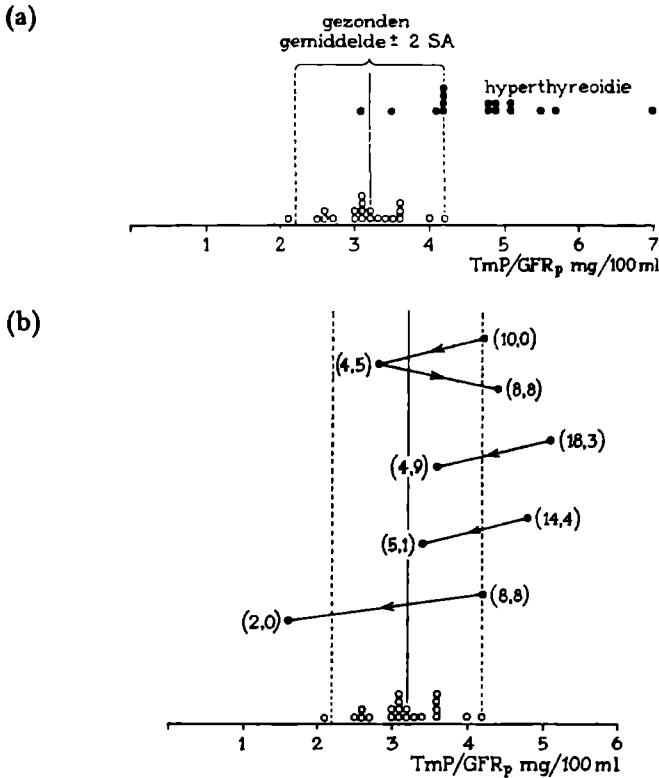
is de concentratie van groeihormoon in het plasma verhoogd (99, 194) en worden waarden voor TmP/GFR gevonden, die hoger zijn dan bij de normale volwassenen (51, 52, 140, 213).

E. OESTROGENEN

De fosfaatconcentratie in het plasma is bij patiënten met osteoporose in de menopauze soms verhoogd (63). De fosfaatconcentratie neigt weer tot dalen na toedienen van oestrogenen (187). Nassim, Saville en Mulligan (1956) (160) konden dit bevestigen. Zij vermoedden, dat het effect verband houdt met veranderingen in de fosfaatuitscheiding van de nier. Daarom onderzochten zij bij 5 patiënten TmP en TmP/GFR, voor en na 14 tot 21 dagen behandeling met stilboestrol en bij al deze patiënten bleek een significante daling van het TmP opgetreden te zijn, terwijl GFR konstant bleef. De schrijvers zijn voorzichtig met hun konklusie; zij achten het bewezen, dat stilboestrol invloed heeft op de maximale terugresorptiecapaciteit van de nier voor fosfaat, maar achten het niet uitgemakt of dit effect direkt door stilboestrol wordt veroorzaakt of door tussenkomst van veranderingen in de sekretie van bijvoorbeeld groeihormoon.

F. HYPERTHYREOIDIE

Bij hyperthyreoidie komen veranderingen in de fosfaathuishouding voor. Aub en medewerkers (1929) (10) deelden mee, dat de fosfaatuitscheiding bij hyperthyreoidie is afgenomen. Deze bevinding werd bevestigd door Robertson (1942) (193), die tevens vermeldde, dat de fosfaatconcentratie in het plasma bij patiënten met onbehandelde hyperthyreoidie, ofwel laag, ofwel normaal was. Albright en Reifstein (1948) (5) vonden daarentegen geen verschil, wanneer de fosfaatconcentratie bij patiënten met hyperthyreoidie vergeleken werd met de fosfaatconcentratie bij normalen. Cook, Nassim en Collins (1959) (50) bestudeerden 9 patiënten met ernstige hyperthyreoidie onder nauwkeurig gestandaardiseerde omstandigheden en vonden, dat het fosfaatgehalte in het plasma van nuchtere patiënten met hyperthyreoidie significant hoger was dan dat van gezonden. Het fosfaatgehalte werd normaal na behandeling. Ondanks de hoge fosfaatconcentratie in het plasma was de fosfaatbalans van de patiënten negatief. Bortz en medewerkers (1961) (30) vonden, dat de tubulaire terugresorptie van fosfaat in de nier normaal of verhoogd was, maar Nordin en Fraser (1960) (168) vonden hier aanvankelijk weer een normale regulatie van de uitscheiding van fosfaat. Bijvoet en medewerkers (1963) (26, 27) zagen evenals Cook en medewerkers, dat een groot aantal patiënten met hyperthyreoidie een hoog fosfaat-



Figuur 9. a. Onderscheid tussen gezonde volwassenen en patiënten met hyperthyreoidie naar de waarde voor de verhouding tussen tubulair maximum en glomerulusfiltratiesnelheid (TmP/GFR_p), bepaald volgens differentiaal-methode. SA = standaardafwijking.

b. Verandering van de verhouding TmP/GFR_p bij patiënten met hyperthyreoidie tijdens behandeling; gegevens worden vergeleken met bij gezonde volwassenen verkregen gegevens. Van de laatste wordt gemiddelde ± 2 SA weergegeven. Getallen tussen haakjes komen overeen met gelijktijdige concentratie in plasma van aan eiwit gebonden jodium (mikrogram per 100 ml) (O.L.M. Bijvoet c.s., 1963) (26).

gehalte van het plasma hebben. Een onderzoek van de grootte van de verhouding TmP/GFR bij 16 patiënten toonde aan, dat deze waarde bij 9 patiënten duidelijk te hoog was en bij 5 boven de gemiddelde normale waarde (figuur 9a). Vier patiënten werden vervolgd na behandeling; bij deze patiënten daalde TmP/GFR tot normale waarde (figuur 9b). Deze bevindingen zijn bevestigd door Parsons en Anderson (1964) (173). Er is een merkwaardig contrast tussen deze bevindingen en de waarnemingen van Beisel en medewerkers (1958, 1960) (19, 21). De laatste

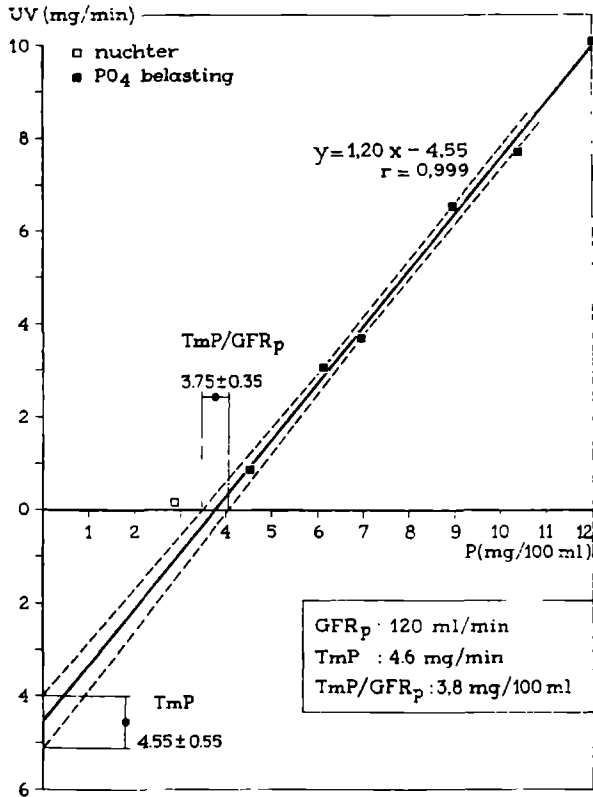
auteurs zagen toedienen van trijodothyronine bij de mens en bij de hond gevolgd worden door onmiddellijke toeneming van de fosfaatuitscheiding. Bij de hond werd deze toeneming veroorzaakt door een verminderde terugresorptie. De waarnemingen van Beisel werden niet verricht onder fosfaatbelasting, maar desondanks zijn zij duidelijk in tegenspraak met de waarnemingen bij hyperthyreoidie. Men moet daarom voorlopig voorzichtig zijn met het effect van hyperthyreoidie op de terugresorptie van fosfaat te beschouwen als een direkt effect van schildklierhormoon. Bij een verklaring van de invloed van hyperthyreoidie op de grootte van TmP/GFR , zou men kunnen uitgaan van het bekende feit, dat hyperthyreoidie gepaard gaat met een overmatig verlies van calcium met feces en urine (10, 124), waarschijnlijk ten gevolge van overmatige stimulering van de botombouw, gepaard gaande met overwegen van de botafbraak (77, 128). Het toenemen van de endogene calciumproduktie zou een effect kunnen hebben, analoog aan dat van toedienen van calciumrijke voeding en dus verminderde parathormoonproduktie teweegbrengen (69). Het hoge TmP/GFR zou dan karakteristiek zijn voor deze reactieve hypoparathyreoidie.

IV. DE BETEKENIS VAN HET TUBULAIRE MAXIMUM

Men beschikt dus over de volgende gegevens: Tijdens acute intraveneuze belasting met fosfaat blijkt bij de mens het vermogen van de tubuli om fosfaat terug te resorberen beperkt. Men kan de maximale snelheid van terugresorptie (TmP) bepalen en uitdrukken in mg/min.

De grootte van het TmP blijkt, zowel in hetzelfde individu, als bij vergelijking van verschillende individuen, zeer variabel te zijn. Deze variabiliteit wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR). Bij vergelijking van verschillende TmP -waarden moet men dus corrigeren voor GFR . Dit kan het beste geschieden door TmP te delen door GFR . De grootte van verhouding TmP/GFR blijkt onafhankelijk te zijn van de filtratiesnelheid. Men kan, tijdens fosfaatbelasting, het verband tussen de snelheid van fosfaatuitscheiding (UV_m) en de fosfaatconcentratie in het plasma (P_m) volledig beschrijven met behulp van twee onafhankelijke konstanten, namelijk TmP/GFR_p en de GFR_p , die respectievelijk gelijk zijn aan het intercept met de x-as en aan de helling van de regressielijn in figuur 10. Deze beschrijving is niet afhankelijk van vooronderstellingen over het mechanisme van de fosfaatuitscheiding.

Men kan veranderingen waarnemen in de grootte van de verhouding: TmP/GFR na toediening van bijvoorbeeld parathormoon, cortison,



Figuur 10. Voorbeeld betreffende de berekening van TmP , TmP/GFR_p en GFR_p uit, tijdens fosfaatbelasting verkregen gegevens over fosfaatuitscheiding (UV) en plasmafosfaatconcentratie (P).

Het tubulaire maximum (TmP) wordt berekend als de negatieve waarde van het intercept van de regressielijn met de y -as; de verhouding tussen het tubulaire maximum en GFR_p (TmP/GFR_p) wordt berekend als het intercept met de x -as; de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR_p) wordt berekend als dy/dx . Het 95% betrouwbaarheidsinterval wordt weergegeven door stippellijnen. Intercepten zijn weergegeven met betrouwbaarheidsintervallen, die in dit geval vrijwel symmetrisch zijn. Zwarte symbolen duiden op fosfaatbelasting, witte symbool betreft nuchtere patient. (Nummer van experiment = 79).

heparine, angiotensine en stilboestrol. Er zijn significante verschillen tussen TmP/GFR gevonden, bij vergelijking van gezonde volwassenen met, bijvoorbeeld, patiënten lijdend aan hyper- of hypo-parathyreoidie, acromegalie en hyperthyreoidie en met gezonde kinderen. De invloed van deze factoren op de uitscheiding van fosfaat tijdens fosfaatbelasting kan kwantitatief worden beschreven, namelijk als verandering in de grootte van de verhouding TmP/GFR (mg/ml). Het is noodzakelijk om

na te gaan of de grootte van deze verhouding eveneens maatgevend is voor de invloed van factoren als hiervoor genoemd zijn op het verband tussen de uitscheiding en de concentratie van fosfaat in normale omstandigheden.

In paragraaf II is vermeld, dat de nieren in het algemeen pas terugresorberen volgens hun maximale capaciteit bij fosfaatconcentraties boven 5 tot 8 mg/100 ml. Het is duidelijk, dat dit abnormale concentraties zijn, die gewoonlijk niet voorkomen, behalve bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie. De terugresorptiecapaciteit is in normale omstandigheden dus niet verzadigd en men moet zich afvragen, waarom dan toch fosfaatuitscheiding optreedt. De nier lijkt zich hier anders te gedragen dan tijdens abnormale belasting met fosfaat. Dit probleem wordt grafisch weergegeven in figuur 10. Om onderscheid te maken tussen de uitscheiding van fosfaat in belaste en onbelaste omstandigheden wordt de eerste aangeduid met UV_m (mg/min) en de laatste met UV_o (mg/min). De overeenkomstige fosfaatconcentraties worden aangeduid met P_m (mg/ml) en P_o (mg/ml). Het punt (UV_o ; P_o) blijkt af te wijken van de regressielijn ($UV_m = P_m \cdot GFR_p - TmP$). Men kan het probleem, nu als volgt formuleren:

De invloed van een aantal extrarenale factoren op de fosfaatuitscheiding na belasting komt tot uiting in veranderingen van de relatie tussen UV_m en P_m , dus op plaats en helling van de regressielijn, die deze relatie beschrijft. In niet belaste omstandigheden wijkt de relatie (UV_o ; P_o) van deze regressielijn af. Is het mogelijk deze afwijking van UV_o en P_o van de regressielijn, zowel voor hoge, als voor van lage waarden van Tm/GFR_p op eenvoudige wijze te karakteriseren, zodat het mogelijk wordt veranderingen van de grootte van TmP/GFR_p te zien als representatief voor veranderingen in de regulatie van de nuchtere fosfaatuitscheiding?

De literatuur bevat een aantal gegevens (Hoofdstuk IV), die schijnen aan te duiden, dat het niet mogelijk is om een eenvoudige beschrijving van deze relatie te geven. Achtereenvolgens zullen nu worden besproken:

- a. Het verband tussen uitscheiding en fosfaatconcentratie bij nuchtere individuen. Omdat van de vele factoren, die op de fosfaatuitscheiding invloed hebben, hyperparathyreoidie de meest volledig onderzochte is, zal en passant de invloed van hyperparathyreoidie op de uitscheiding van fosfaat bij nuchtere patiënten worden besproken (Hoofdstuk III).
- b. Vervolgens zal de invloed van langdurige en van akute belasting met fosfaat, zowel op de grootte van het TmP , als op de terugresorptie van fosfaat beneden het TmP , worden nagegaan. Hierbij moet met name

rekening gehouden worden met de mogelijkheid, dat kleine veranderingen in de fosfaatconcentratie van het plasma, die onvoldoende groot zijn om de nier maximaal te laten terugresorberen, onmiddellijk gevolgd worden door een aanpassing van de fosfaatuitscheiding, bijvoorbeeld onder invloed van de bijnieren, en dat er een groot onderscheid bestaat tussen gezonden en patiënten met onderscheiden afwijkingen, ten aanzien van de wijze, waarop de nier op fosfaatbelasting reageert. Een aantal auteurs hebben hun waarnemingen inderdaad in deze zin geïnterpreteerd (57, 80, 158) (Hoofdstuk IV). Indien dit in feite zo is, kan men de regulatie van de fosfaatuitscheiding niet kwantitatief beschrijven door de verhouding TmP/GFR en moet men twijfelen aan de fysiologische betekenis van deze verhouding.



DERDE HOOFDSTUK

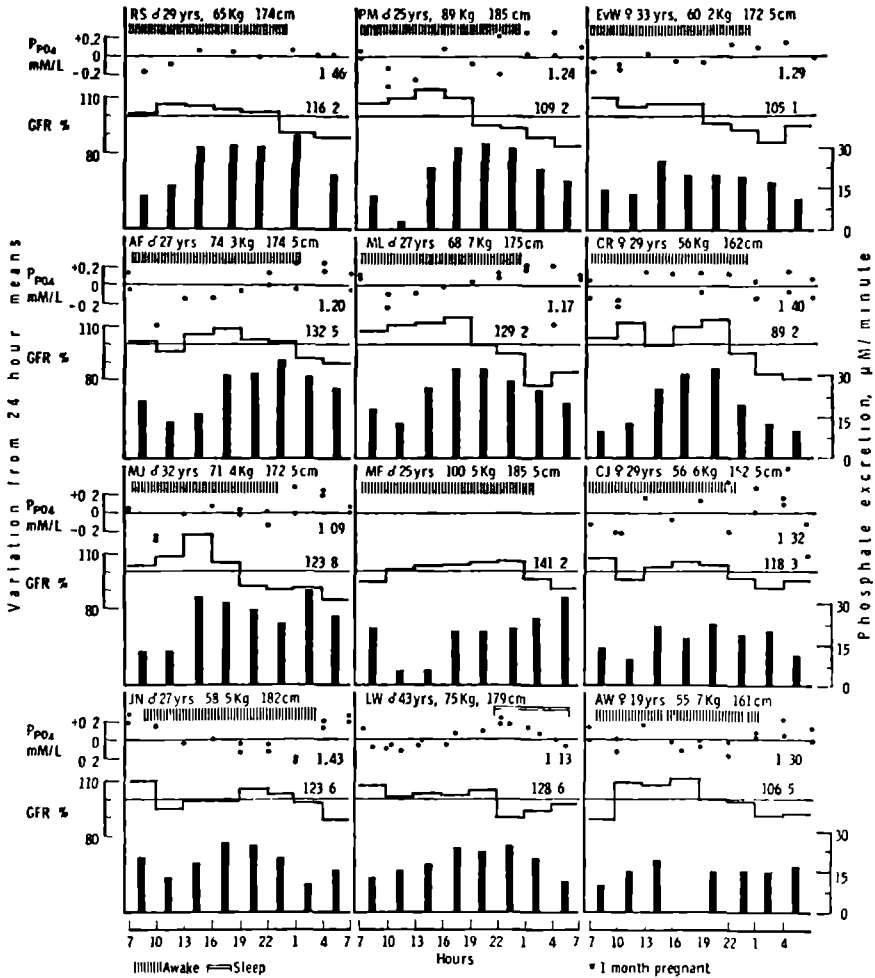
HET VERBAND TUSSEN FOSFAATUITSCHIEDING EN PLASMAFOSFAATKONCENTRATIE

I. DAG EN NACHT RITME VAN DE FOSFAATUITSCHIEDING; DE INVLOED VAN DE VOEDING OP DE FOSFAATUITSCHIEDING

In de 19e eeuw zocht men naar een verband tussen geestelijke activiteit en de stofwisseling van fosfor (125, 156). De slogan „Ohne Phosphor kein Gedanke” zou volgens Bloemendal (29) ook nu nog wel eens een verdedigbare stelling kunnen zijn. Men bedacht omtrent de eeuwwisseling experimenten om het effect van denken op fosforuitscheiding te demonstreren. Zo onderzocht men het effect van slaap, want slaap is - misschien - een periode, waarin men minder denkt. Kleitman (1925) (125) heeft de uitkomsten van deze onderzoeken samengevat. Men ziet veranderingen in de fosfaatuitscheiding met perioden van 24 uur. Van meet af aan heeft men het volgende uitscheidingspatroon kunnen waarnemen (32, 40, 75, 125, 172): de uitscheiding van fosfaat is het geringst in de voormiddag en heeft een minimum omstreeks 11 uur, daarna neemt zij toe en bereikt tussen 18 en 24 uur, dus tijdens het begin van de slaap een maximum. In een publikatie uit 1964, die gegevens uit de literatuur tussen 1921 en 1964 overzichtelijk samenvat, geeft Wesson (239) met behulp van eigen waarnemingen een duidelijk voorbeeld van het beschreven dag en nacht ritme in de uitscheiding van fosfaat (figuur 11).

Albright's (5) waarnemingen illustreren, dat een toeneming of afneming van de hoeveelheid fosfaat in de voeding, onveranderlijk en ongeacht de omstandigheden, waarin de proefpersonen verkeert, gevolgd wordt door een toeneming of afneming van de hoeveelheid fosfaat, die met de urine wordt uitgescheiden. Voeding lijkt bij uitstek de faktor, die de uitscheiding van fosfaat bepaalt.

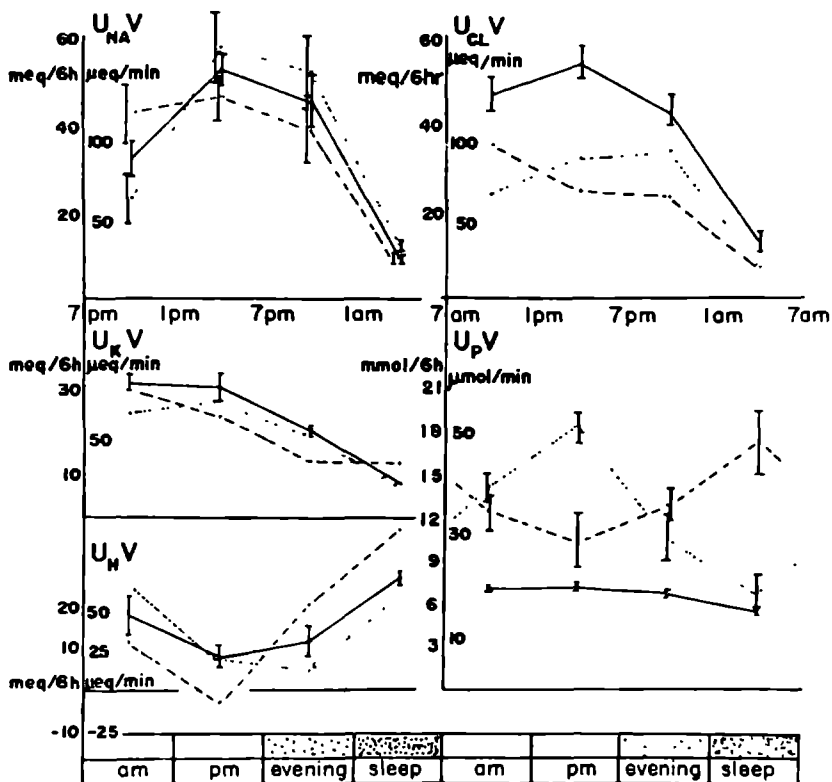
Bij de eerder genoemde beschrijvingen van het dag en nacht ritme in de fosfaatuitscheiding werd weinig aandacht geschonken aan het feit, dat ook voeding een dag en nacht ritme heeft en dat dus de gewoonte om alleen overdag te eten een oorzaak voor het ritme in de fosfaatuitscheiding kan zijn. In het algemeen namen oudere auteurs (32, 40, 75, 124) aan, dat het ritme van de fosfaatuitscheiding niet door de voeding wordt veroorzaakt. Uit recenter onderzoek van Dossetor, Gorman en Beck (64) bleek echter, dat het ritme in de uitscheiding van fosfaat volkomen kan



Figuur 11. Dag en nacht ritme in uitscheiding van fosfaat en in plasmafosfaatkonzentratie. P_{po_4} = plasmafosfaatkonzentratie, weergegeven als gemiddelde waarde over 24 uur \pm afwijking in mmol/L; GFR = glomerulusfiltratiesnelheid (ml/min), weergegeven als gemiddelde waarde \pm afwijking van het gemiddelde in % daarvan. Vertikale balken = fosfaatuitscheiding per periode in mikromol/min. (L.G. Wesson, jr., 1964) (239).

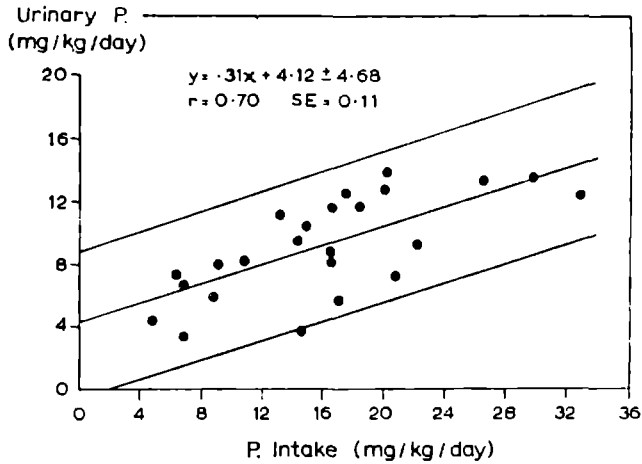
worden opgeheven door de voeding toe te dienen in kleine hoeveelheden en met konstante intervallen over 24 uur verdeeld. Bovendien kon men het ritme in de uitscheiding omkeren door s' nachts in plaats van overdag te voeden (figuur 12).

In een studie van Birkenhäger, Hellendoorn en Gerbrandy (1957) (28)



Figuur 12. Invloed van wijzigingen in het ritme van fosfaatvoeding op het dag en nacht ritme van fosfaatuitscheiding (U_{pV}). Etmaal verdeeld in 4 periodes van 6 uur. Getrokken lijn: gelijke voeding in iedere periode (gemiddeld over 9 dagen). Onderbroken lijn: fosfaatvoeding des nachts (3 nachten). Stippellijn: fosfaatvoeding overdag (3 dagen). U_{NaV} , U_{ClV} , U_{KV} en U_{HV} betreffen gelijktijdige uitscheiding van natrium-, chloor-, kalium- en waterstofionen. (J.B. Dossetor c.s., 1963) (64).

werd echter bij personen, die in z.g. „ritme opstelling” werden onderzocht, dat wil zeggen, in liggende houding en met voeding, zorgvuldig over 24 uur in gelijke kleine porties verdeeld, toch een duidelijke ritmische uitscheiding van fosfaat gezien. De top van de fosfaatuitscheiding kon echter nu in alle periodes van het etmaal voorkomen en een stijging van het plasmafosfaatgehalte ging in grote trekken gepaard met een stijging in de fosfaatuitscheiding. Er zijn dus blijkbaar ook schommelingen, die niet met de voeding samenhangen. Met deze waarnemingen is echter zeker niet uitgesloten, dat het typische dag en nacht ritme in de



Figuur 13. Verband tussen fosfaatuitscheiding en fosfaatopname. (B.E.C. Nordin en D.A. Smith, 1965) (169).

uitscheiding van fosfaat alleen maar een effect is van een ritme in de voeding.

Omdat blijkt, dat de uitscheiding van fosfaat nauw met de voeding samenhangt, kan men zich afvragen of het vóórkomen van renale fosfaatuitscheiding zelf niet wordt bepaald door het fosfaatgehalte van het dieet. Een aantal experimenten schijnt deze stelling te bevestigen. Tijdens behandeling met aluminiumhydroxyde neemt de absorptie van fosfaat in de darm aanzienlijk af en daalt de renale uitscheiding van fosfaat tot zeer lage waarden (73). Behandeling met een fosfaatarmdieet heeft hetzelfde effect (45). Combinatie van aluminiumhydroxyde met een fosfaatarmdieet maakt de renale uitscheiding zelfs onmeetbaar klein (225). Toediening van meer fosfaat heeft een omgekeerd effect (17, 88, 153). Een fraai voorbeeld voor de samenhang tussen voeding en uitscheiding vindt Steendijk (215) in het feit, dat het vaak bijzonder moeilijk is om een „abnormaal lage” fosfaatconcentratie in het plasma te verhogen door het vergroten van de hoeveelheid fosfaat in de voeding. Niet alleen wordt dan de „overmaat” fosfaat weer uitgescheiden, maar de lage nuchtere fosfaatconcentratie blijft bestaan. Nordin en Smith (169) hebben de korrelatie tussen dieet en uitscheiding grafisch uitgewerkt (Figuur 13). De hoeveelheid fosfaat, die per tijdseenheid wordt uitgescheiden is dus erg wisselend en is in belangrijke mate afhankelijk van het fosfaatgehalte van de voeding.

Uit in hoofdstuk II genoemde gegevens blijkt, dat de regeling van de fosfaatuitscheiding gewijzigd kan worden door een aantal factoren. Een van deze factoren is een abnormale functie van de bijnieren. Maar wanneer men de hoeveelheid fosfaat, die patiënten met hyperparathyreoïdie bij een bepaald dieet uitscheiden, vergelijkt met de hoeveelheid fosfaat, die gezonden op dit dieet uitscheiden, ziet men géén duidelijk verschil. (Chambers c.s. 1956) (45). Vermeerdering of vermindering van de hoeveelheid fosfaat in het dieet heeft zelfs bij beide groepen personen vrijwel hetzelfde effect. Toch komt men nogal eens de opmerking tegen, dat hyperparathyreoïdie wordt gekenmerkt door hyperfosfaturie (Albright c.s. 1948) (5). Het is zinvol even stil te staan bij het gebruik van termen als hyperfosfaturie en hypofosfaturie. Zij suggereren het bestaan van een abnormaal grote of kleine fosfaatuitscheiding, gemeten per tijdseenheid. In feite bedoelt men echter, dat de uitscheiding van fosfaat, per tijdseenheid gemeten, groot of klein is in verhouding tot een derde faktor, die kan zijn: voeding, concentratie in het plasma of uitscheiding in een direkt voorafgaande of volgende meetperiode. Het is in dit verband nuttig om het effect van parathormoon nog eens als voorbeeld te nemen. Toediening van parathormoon veroorzaakt onmiddellijk een toeneming van de fosfaatuitscheiding (5, 25, 86, 114, 153) en verwijdering van de bijnieren heeft het omgekeerde effect tot gevolg (5, 169). Vergelijkt men echter, enerzijds patiënten met hyper- of hypoparathyreoïdie en anderzijds gezonden, dan blijken zij zich in het algemeen in een toestand van evenwicht te bevinden, terwijl zij niet kunnen worden onderscheiden naar de absolute fosfaatuitscheiding (45). Desondanks kunnen de drie groepen wél onderscheiden worden, als men andere maatstaven voor de regeling van de fosfaatuitscheiding aanlegt (182). De termen hyper- en hypo-fosfaturie zijn daarom weinig zeggend en dikwijls zelfs misleidend.

Samenvattend kan gesteld worden, dat de uitscheiding van fosfaat in het algemeen een weerspiegeling is van de absorptiesnelheid van fosfaat in de darm. Hierbij moet men uiteraard een uitzondering maken voor perioden, aansluitend op plotselinge veranderingen in het evenwicht van de stofwisseling, veroorzaakt door, bijvoorbeeld, toedienen of onttrekken van parathormoon, of door het begin van een behandeling, bijvoorbeeld van rachitis. Met deze reserve is de stelling ook van toepassing op patiënten, waarbij men op andere gronden moet aannemen, dat de regeling van de fosfaatuitscheiding verstoord is. Om snelle veranderingen in de fosfaatuitscheiding te kunnen beoordelen, zal het in het algemeen aanbeveling verdienen, effecten van voeding en van een dag en nacht ritme

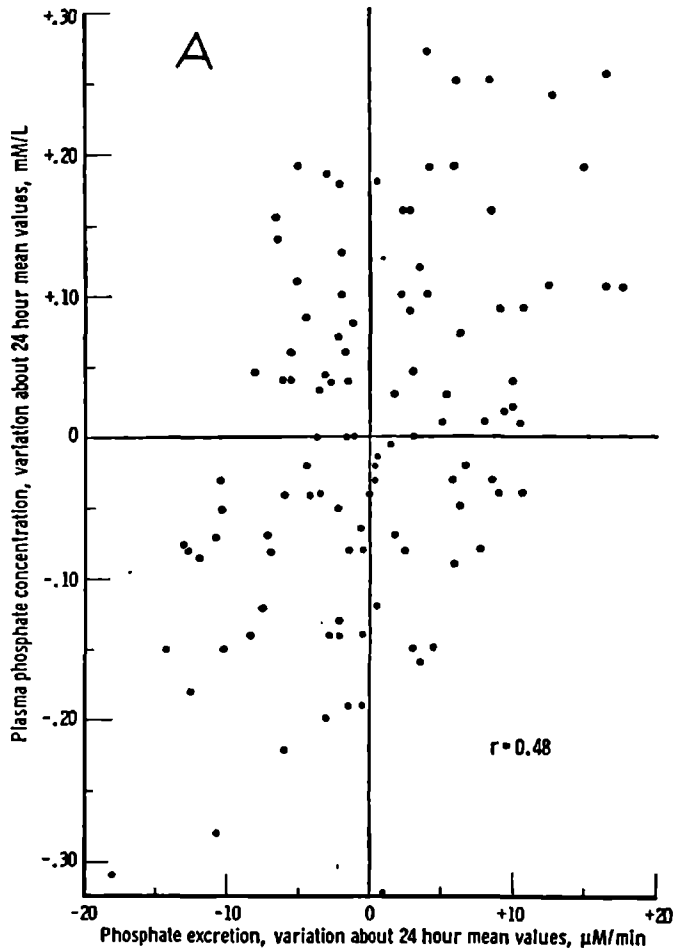
zoveel mogelijk uit te schakelen door vergelijking van vergelijkbare perioden op verschillende dagen of van nuchtere proefpersonen. De fosfaatuitscheiding bij nuchtere proefpersonen zal in het vervolg worden aangeduid als „nuchtere fosfaatuitscheiding”.

II. HET VERBAND TUSSEN DE NUCHTERE FOSFAATUITSCHIEDING EN DE FOSFAATKONCENTRATIE IN HET PLASMA;

DAG EN NACHT RITME VAN DE FOSFAATKONCENTRATIE IN HET PLASMA

Het ligt voor de hand om te veronderstellen, dat de invloed van de voeding op de uitscheiding van fosfaat direkt of indirekt samenhangt met een invloed van de fosfaatabsorptie op de fosfaatkoncentratie in het plasma. Inderdaad heeft de fosfaatkoncentratie in het plasma een ritme, dat lijkt op het ritme van de fosfaatuitscheiding (108, 214, 239) (figuur 11); de minima en maxima van dit ritme komen overeen met de minima en maxima van de renale fosfaatuitscheiding. De tijdsrelatie tussen voeden en plasmafosfaatkoncentratie is, minder nauwkeurig bij mensen (17), maar zeer nauwgezet bij dieren (110) onderzocht. Bij mensen ziet men 60 tot 120 minuten na fosfaat voeden een significante stijging van de fosfaatkoncentratie. Bij honden begint de stijging gemiddeld 60 minuten na de voeding; de fosfaatkoncentratie bereikt een top na 120 tot 180 minuten en na 6 uur is zij nog niet tot nuchtere waarden gedaald. De traagheid van het effect van de voeding op de fosfaatkoncentratie verklaart, waarom het ritme van de plasmafosfaatkoncentratie achter is op het ritme van de voeding.

Men zal zich nu afvragen of er een korrelatie bestaat tussen de veranderingen in de plasmafosfaatkoncentratie en veranderingen in de fosfaatuitscheiding. Deze korrelatie bestaat inderdaad (154, 239) (figuur 14). Men moet er bij het beoordelen van deze figuur echter op letten, dat deze figuur een korrelatie voorstelt tussen veranderingen in beide grootheden, door fosfaatopname veroorzaakt en niet een korrelatie tussen nuchtere fosfaatkoncentratie en nuchtere uitscheiding. De korrelatie, die hier gedemonstreerd wordt, betekent waarschijnlijk, dat het doen stijgen van de fosfaatkoncentratie binnen de persoon toeneming van de uitscheiding met zich meebrengt (133, 153, 172, 176). Ollayos en Winkler (172) hebben de nuchtere fosfaatkoncentratie gemeten bij verschillende personen en vergeleken met hun nuchtere uitscheiding. Tussen deze grootheden vonden zij géén korrelatie. Het hier gemaakte onderscheid is wezenlijk, omdat het duidelijk maakt, waarom men figuur 14 en andere, dergelijke figuren niet gebruiken mag als een argument om als algemene regel te stellen, dat er een korrelatie is tussen fosfaatuitscheiding en plasma-



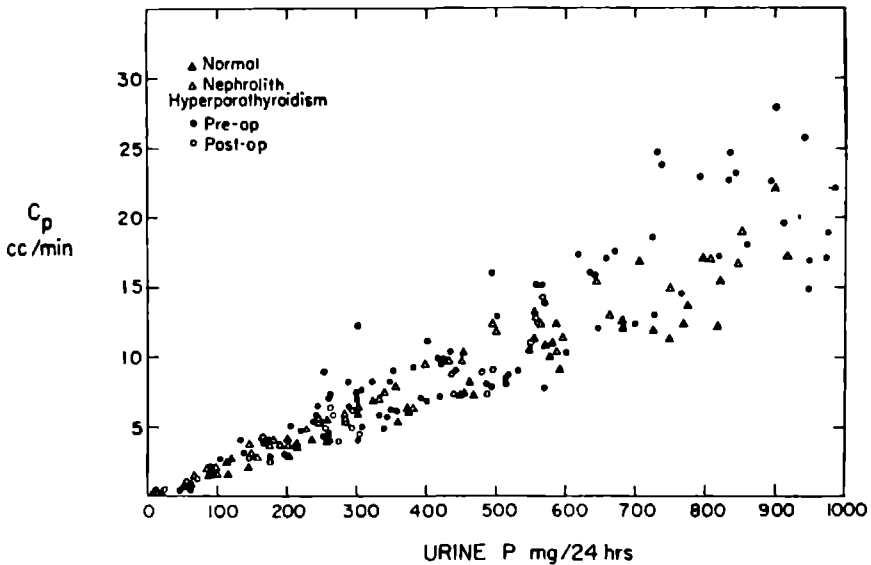
Figuur 14. Verband tussen spontane variaties in de fosfaatuitscheiding en spontane variaties in de plasmafosfaatconcentratie bij 10 volwassenen. Variaties weergegeven als procenten van het gemiddelde over 24 uur. (L.G. Wesson, jr., 1964) (239).

fosfaatconcentratie. Het was overigens reeds lang tevoren bekend, dat verhoging van de plasmafosfaatconcentratie binnen het individu door een toeneming van de uitscheiding (UV) wordt gevolgd (1, 31, 176, 242). Pitts (1933) (176) toonde aan, dat niet alleen UV toeneemt, maar ook de verhouding UV/P. De invloed van de fosfaatconcentratie op de uitscheiding van fosfaat heeft men op meer dan een wijze trachten te verklaren. Het eenvoudigste type verklaring is: vermeerdering van de hoeveelheid fosfaat, die aan de tubuli ter uitscheiding wordt aangeboden (P.GFR)

leidt, bij gelijkblijvende of vrijwel niet veranderende snelheid van terugresorptie, tot een vermeerdering van de uitscheiding (106). Iets ingewikkelder zijn de volgende, hier schematisch weergegeven hypothesen: voeding — verhoging van fosfaatconcentratie — verandering in de sekretie van parathormoon — verminderde tubulaire terugresorptie — vermeerderde uitscheiding (57, 158). Ofwel: voeding — verhoging van fosfaatconcentratie in het plasma — verhoging van de intracellulaire fosfaatconcentratie in de tubuli — verminderde terugresorptie — vermeerderde uitscheiding (80). In hoofdstuk IV komen deze hypothesen uitvoerig aan de orde.

III. DE FOSFAATKLARING

Wanneer men patiënten met hyperparathyreoidie vergelijkt met gezonden, dan vindt men weinig verschil in fosfaatuitscheiding (UV) (45) en weinig verschil in de reactie van de fosfaatuitscheiding op dieet veranderingen (5, 45). Ook de veranderingen van de plasmafosfaatconcentratie, die door voeding worden teweeggebracht zijn vergelijkbaar (45). De gemiddelde, nuchtere plasmafosfaatconcentratie van de groep met hyperparathyreoidie ligt echter lager dan de gemiddelde fosfaatconcentratie bij gezonden, ofschoon de fosfaatconcentraties van afzonderlijke patiënten uit beide groepen vaak gelijk zijn (5, 45). Men hoeft zich er dus ook niet over te verbazen, dat Milne (1951) (153) vond, dat UV/P, de nuchtere fosfaatklaring, bij patiënten met hyperparathyreoidie gemiddeld hoger is, dan gemiddeld bij normalen wordt gevonden. De fosfaatklaring van gezonde individuen heeft echter een zeer grote spreidingsbreedte. Waargenomen klaringen variëren van 2 tot 33 ml/min (172) en van 8 tot 38 ml/min, uitgedrukt per 1,73 m² lichaamsoppervlak (60), of, volgens andere auteurs, binnen wat nauwere grenzen van 4 tot 16 ml/min, in absolute waarde (123, 129, 153, 223). Milne (153) en Kyle en medewerkers (1958) (129) hebben aangetoond, dat men veranderingen in bijschildklieractiviteit bij een individu zeer fraai kan demonstreren aan het effect hiervan op de fosfaatklaring. Zij menen, dat men patiënten met hyperparathyreoidie goed van gezonden kan onderscheiden door hun fosfaatklaringen te vergelijken (20, 129). De klaring zou bij hyperparathyreoidie meestal hoger zijn dan 15 ml/min, bij gezonden lager. De interpretatie van deze auteurs wordt, voorzover zij een verband tussen bijschildklieractiviteit en regeling van fosfaatuitscheiding betreft, niet betwijfeld, maar talrijke andere onderzoekers vonden bij patiënten met hyperparathyreoidie dikwijls fosfaatklaringen, die vielen binnen de normale spreidingsbreedte (115, 118, 142, 169, 182).



Figuur 15. Verband tussen fosfaatkларing (C_p) en fosfaatuitscheiding (urine P). Variaties in fosfaatuitscheiding zijn teweegebracht door wijzigingen in de fosfaatopname. Symbolen betreffen gezonde volwassenen (Normal), patiënten met nierstenen (Nephrolith) en patiënten met hyperparathyreoidie voor (Pre-op) en na (Post-op) operatie. (P. Pronove en F.C. Bartter, 1961) (180).

Zowel de grote spreidingsbreedte van de fosfaatkларing als het feit, dat deze kларing onvoldoende kwantitatief inzicht geeft in de regeling van de fosfaatuitscheiding, maken haar weinig effectief als maat voor de regeling van de fosfaatuitscheiding.

Dean en McCance (1948) (60) hebben opgemerkt, dat de fosfaatkларing periodiek verandert. Zij is het laagst in de ochtend en het hoogst in de voornacht. Dit ritme werd ook gevonden bij patiënten met hyperparathyreoidie (24). Het loopt parallel aan het ritme van de fosfaatconcentratie in het plasma. De schommelingen in de fosfaatkларing zouden dus verklaard kunnen worden, als de fosfaatconcentratie invloed heeft op de kларing. Zoals gezegd werd dit al door Pitts (176) aangetoond (II). Het verband tussen dieet, uitscheiding en fosfaatkларing werd door Pronove en Bartter (1961) (180) nog eens uitvoerig gedemonstreerd. Figuur 15, aan hun werk ontleend, toont bovendien duidelijk aan, dat het vergelijken van kларingen niet veel helpt bij het maken van onderscheid tussen gezonden en patiënten met hyperparathyreoidie. De auteurs wezen er op, dat voeding een relatief veel grotere invloed heeft op UV dan op P en

dat men er zich dan ook niet over hoeft te verbazen, dat UV/P via UV positief gekorreleerd is met het dieet.

Pitts (1933) (176) vestigde niet alleen de aandacht op een verband tussen UV/P en P, maar hij liet ook zien, dat UV/P bij hoge P asymptotisch gaat naderen tot waarden, gelijk aan de glomerulusfiltratiesnelheid (74, 176, 208). Dit is een reden om te veronderstellen, dat er een verband bestaat tussen de fosfaatklaring en de glomerulusfiltratiesnelheid, en is aanleiding om aandacht te besteden aan de verhouding tussen fosfaatklaring en GFR, C_p/GFR .

De verhouding C_p/GFR heeft een zeer speciale betekenis. Zij is namelijk gelijk aan het uitgescheiden deel van het fosfaat aanbod.

Wordt het aanbod gegeven door P.GFR, de uitscheiding door UV, dan is het uitgescheiden deel van het aanbod gelijk aan:

$$\frac{UV}{P.GFR}$$

dit is gelijk aan:

$$\frac{UV/P}{GFR} \text{ en aan } \frac{C_p}{GFR} \text{ of } \frac{C_p}{C_{in}} \text{ of } \frac{C_p}{C_{kr}}$$

Het terugresorbeerde deel van het aanbod kan worden beschreven als:

$$(1 - C_p/GFR)$$

De terugresorptie is gelijk aan: $P.GFR - UV$; het aanbod aan: $P.GFR$; het terugresorbeerde deel van het aanbod is dus gelijk aan:

$$\frac{T}{L} = \frac{P.GFR - UV}{P.GFR} = 1 - \frac{UV}{P.GFR} = 1 - \frac{C_p}{GFR} = 1 - \frac{C_p}{C_{kr}}$$

Hierbij dient opgemerkt te worden, dat men C_p/C_{kr} kan berekenen zonder over nauwkeurige gegevens te beschikken over het volume urine per tijdseenheid geproduceerd, immers noemen wij:

U_p : fosfaatconcentratie in urine

U_{kr} : kreatinineconcentratie in urine

P_p : fosfaatconcentratie in plasma

P_{kr} : kreatinineconcentratie in plasma

V : urine volume per tijdseenheid

Dan is:

$$C_p/C_{kr} = \frac{U_p.V}{P_p} \times \frac{P_{kr}}{U_{kr}.V} = \frac{U_p.P_{kr}}{P_p.U_{kr}}$$

Smith, Ollayos en Winkler (1943) (211) konden, zoals reeds vermeld, in hoofdstuk II; II, 4, bij honden geen tubulair maximum aantonen. Zij konkludeerden uit hun waarnemingen, dat de hoeveelheid fosfaat, die in de niertubuli wordt terugresorbeerd, verband houdt met de hoeveelheid fosfaat, die ter uitscheiding wordt aangeboden of, anders gezegd, dat $\frac{T}{L} = 1 - \frac{C_p}{GFR}$ konstant is. Ook Crawford, Gribetz

en Talbot (1955) (56) bestudeerden het verband tussen fosfaataanbod en -uitscheiding en ook deze auteurs meenden, dat hun proefdieren, ratten, zelfs na fosfaatbelasting, een konstante fraktie van het aanbod uitscheiden. Volgens deze auteurs (56, 57) zou men de regeling van de fosfaatuitscheiding dus kwantitatief kunnen en moeten meten als C_p/C_{kr} . De redenen, die het aantrekkelijk maakten om de betekenis van de parameter C_p/C_{kr} te onderzoeken zijn, kort samengevat, dus:

1. In tegenstelling tot de fosfaatklaring lijkt zij informatie te geven over de terugresorptie, in de vorm van $(1 - C_p/C_{kr})$, de geresorbeerde fraktie van het aanbod.
2. Er zou een bepaald verband kunnen bestaan tussen C_p en C_{kr} .
3. C_p/C_{kr} vereist bij de bepaling minder voorzorgen dan het bepalen van de fosfaatklaring afzonderlijk.

IV. DE GERESORBEERDE EN UITGESCHIEDEN FRAKTIE VAN HET AANBOD

Wanneer men de literatuur over de geresorbeerde en uitgescheiden fraktie van het fosfaataanbod bestudeert, valt het op, dat veel auteurs meer geïnteresseerd lijken in het praktische profijt, dat ze uit hun waarnemingen kunnen trekken, dan in het verkrijgen van inzicht in de regulatie van de fosfaatuitscheiding. In dit hoofdstuk wordt wel gestreefd naar volledigheid bij het weergeven van de verschillende problemen, die zich hebben voorgedaan, maar niet naar volledigheid bij het opsommen van de literatuur. Diskussiepunten van betekenis zullen behandeld worden aan de hand van de belangrijkste van de beschikbare experimentele gegevens. Alvorens de literatuur te bespreken, dient iets gezegd te worden over de daar gebruikte symbolen.

Men treft in de literatuur aan het symbool TRP.

Bij enkele auteurs (57, 180) betekent dit:

$$\text{TRP} = \text{P.GFR} - \text{UV} \text{ (mg/min)}$$

maar bij andere (24):

$$\text{TRP} = \frac{\text{P.GFR} - \text{UV}}{\text{P.GFR}} = \frac{\text{T}}{\text{L}} \text{ (geen dimensie)}$$

dus eenmaal de absolute hoeveelheid per tijdseenheid geresorbeerd, andermaal de terugeresorbeerde fraktie van het aanbod.

In dit hoofdstuk zullen konsekvent de symbolen worden gebruikt, die ook tot nu toe werden benut en die in het aanhangsel bijeengezet zijn.

L = aanbod = P.GFR (mg/min)

T = P.GFR - UV (mg/min)

UV = hoeveelheid fosfaat per tijdseenheid uitgescheiden (mg/min).

UV/L = uitgescheiden fraktie van het aanbod.

T/L = $(1 - \text{UV}/\text{L})$ = geresorbeerde fraktie van het aanbod.

1. De geresorbeerde fraktie van het aanbod

Crawford en medewerkers (57) stelden in 1950 vast, dat er op dat moment twee, in wezen verschillende verklaringen waren gegeven voor het effect van parathormoon op de uitscheiding van fosfaat. Beide verklaringen gaan uit van de vooronderstelling, dat parathormoon de fosfaatterugresorptie in de tubuli remt en dat het voor de regulatie van fosfaatuitscheiding het belangrijkste hormoon is. De eerste verklaring gaat terug op het werk van Harrison en Harrison (1941) (106) en stelt, dat parathormoon invloed heeft op de absolute hoeveelheid fosfaat, die per tijdseenheid wordt geresorbeerd, (T). De tweede verklaring gaat terug op Smith, Ollayos en Winkler (1943) (211) en stelt, dat parathormoon invloed heeft op de geresorbeerde fraktie van het aanbod, (T/L). Crawford en medewerkers stellen nu, dat men zal verwachten, dat verwijderen van de bijschildklieren die grootte zal fixeren, waarop parathormoon van invloed is. Deze zelfde grootte, dus of T, of T/L, zal verder door toedienen van parathormoon bij ieder individu in dezelfde richting beïnvloed worden en verwijdering van de bijschildklieren zal een omgekeerd effect hebben. De auteurs verkregen de volgende experimentele resultaten:

Na verwijdering van de bijschildklieren bij ratten blijft T niet konstant, maar verandert, afhankelijk van het fosfaatgehalte van de voeding. Parathormoon heeft geen nauwkeurig voorspelbaar effect op T. De grootte T voldoet dus onvoldoende aan de gestelde voorwaarden. De grootte T/L daarentegen bleef wél konstant na verwijderen van de bijschildklieren. Door bijschildklierextirpatie werd T/L hoog, terwijl toedienen van parathormoon T/L steeds deed afnemen. Na verwijderen van de bijschildklieren had toedienen van fosfaat nauwelijks effect op T/L, terwijl toedienen van fosfaat een zeer groot effect had op T/L bij intacte dieren. Bij gezonde dieren was T/L omgekeerd gekorreleerd met de hoeveelheid fosfaat in de voeding.

De konklusie was: T/L is een bruikbare parameter voor de invloed van de bijschildklieren op de regulatie van de fosfaatuitscheiding en is dus een bruikbare parameter voor de regeling van de fosfaatuitscheiding zelf. Bovendien bleek uit het feit, dat invloed van voeding op T/L, bij intacte dieren en niet bij bijschildklierloze dieren optrad, dat de bijschildklier activiteit belangrijk is voor de invloed van voeding op T/L. Crawford en medewerkers vonden de volgende waarden voor de geresorbeerde fraktie van het aanbod (T/L) bij gezonde volwassenen: Gezonde volwassenen: 0,84 — 0,89 (hoogste en laagste waarde)

Gezonde volwassene tijdens fosfaatarm dieet: 0,98

Gezonde volwassene tijdens fosfaatrijk dieet: 0,67

In deze drie omstandigheden veroorzaakte toediening van 100 E parathormoon per m² lichaamsoppervlak, een snelle daling met 0,10 tot 0,15. Bijschildklierloze dieren gemiddeld: 0,98, fosfaatrijke voeding veroorzaakte een daling tot minimaal 0,90.

Bij intakte dieren varieerde T/L omgekeerd met de voeding en kon afhankelijk van de voeding variëren van 0,98 bij fosfaatloos dieet tot 0,10 bij fosfaatrijk dieet.

Het werk van Crawford en medewerkers had belangrijke betekenis ten aanzien van de volgende punten:

— het was een poging om de regulatie van de nuchtere fosfaatuitscheiding kwantitatief te beschrijven en wel zodanig, dat men rekening houdt met het mechanisme waardoor funktionele veranderingen in de uitscheiding kunnen worden veroorzaakt, namelijk met veranderingen in de tubulaire terugresorptie.

— het lijkt een mogelijkheid te openen voor het maken van kwantitatief onderscheid tussen funktioneel verschillende toestanden (gezonden en hyperparathyreoidie).

— het suggereert, dat veranderingen in het dieet, via invloed op de bijschildklieren, een funktionele aanpassing van de uitscheiding kunnen veroorzaken. Dit werd gekonkludeerd uit het verschillende effect van fosfaattoediening bij bijschildklierloze en bij intakte dieren.

Men kan, op grond van de volgende argumenten, bezwaren opperen tegen Crawford's konklusies:

— Men berekent T als $(P.GFR_{kr} - UV)$. Fouten in urine verzamelen hebben, via hun invloed op C_{kr} een belangrijke invloed op T. De berekening van $(1 - C_p/C_{kr}) = T/L$ is onafhankelijk van fouten bij het verzamelen van urine. Dat T/L dus meer konstant blijkt te zijn dan T, kan een gevolg zijn van experimentele onnauwkeurigheden bij het vaststellen van T.

— De negatieve korrelatie tussen het fosfaatgehalte van het dieet en T/L is niet noodzakelijk een endokrien effect. Op de eerste plaats, omdat deze ook wordt waargenomen bij patienten met hyperparathyreoidie (45, 180). Vervolgens omdat men bij nadere beschouwing van de formule:

$$T/L = \left(1 - \frac{UV}{P.GFR}\right)$$

niets anders zou verwachten dan, dat T/L via UV omgekeerd gekorreleerd is met het dieet. Op deze wijze kan men echter niet verklaren

waarom het effect van dieet op T/L bij bijschildklierloze dieren zoveel geringer is.

2. T/L bij de diagnostiek van hyperparathyreoidie

Ondanks deze theoretische bezwaren werd door veel auteurs gesuggered, dat het gebruik van de parameter T/L praktisch nut kon hebben voor de diagnostiek van de hyperparathyreoidie: Kleeman en Cooke (1951) (123) vonden bij 6 gezonden waarden voor T/L variërend van 0,86 tot 0,97. Na intraveneuze toediening van 200 eenheden bijschildklierextract daalden deze waarden snel tot waarden tussen 0,80 en 0,84. Sirota (1953) (205) berekende bij twee patiënten met hyperparathyreoidie T/L waarden van 0,38 en 0,66. Na verwijdering van de bijschildklieren stegen deze waarden tot respectievelijk 0,80 en 0,77. De stap van waarnemen naar konkluderen werd gedaan door Schaaf en Kyle (1954) (198). Deze auteurs vonden bij tien gezonden T/L-waarden, variërend van 0,87 tot 0,94 en bij drie patiënten met hyperparathyreoidie, respectievelijk 0,50, 0,60 en 165. Dit leek een veelbelovend resultaat en, de auteurs suggereren dan ook, dat het berekenen van T/L toegepast kan worden bij de diagnostiek van patiënten met hyperparathyreoidie. Talpers en Stein (220) berekende bij 20 patiënten zonder hyperparathyreoidie T/L-waarden variërend van 0,73 tot 0,97. Een patiënt met hyperparathyreoidie had een waarde van 0,65. De auteurs konkluderen enthousiast, dat de „test van onmiskenbaar nut is en algemeen gebruikt zou moeten worden”. Geen van de auteurs vermeldt echter, of hij tot hyperparathyreoidie heeft kunnen konkluderen, alleen op grond van een te lage T/L-uitkomst en het enthousiasme is sindsdien snel afgenomen. Reynolds, Lanman en Tupikova (1960) (190) bepaalden bijvoorbeeld T/L bij veertien patiënten met hyperparathyreoidie. De waarden varieerden van 0,50 tot 0,86 en bedroegen gemiddeld 0,74. Negen patiënten hadden waarden hoger dan 0,80. Het merendeel kon dus niet van gezonden worden onderscheiden op basis van de geresorbeerde fraktie van het fosfaataanbod.

3. De invloed van het dieet op de geresorbeerde fraktie van het aanbod

Het is opvallend, dat geen van de genoemde auteurs rekening hielden met de waarneming van Crawford en medewerkers (57), dat T/L zo nauw met het fosfaatgehalte van de tevoren gebruikte voeding samenhangt. Chambers en medewerkers (1956) (45) zijn nader op het verband

TABEL 6. EFFBET VAN FOSFAATARM DIEET OP FOSFAATUITSCHIEDING EN PLASMAFOSFAATKONCENTRATIE (NAAR CHAMBERS c.s., 1956) (45). *

	n	duur	T/L		P	
			gemiddelde	spreiding	gemiddelde	spreiding
		<i>dagen</i>	—	—	<i>mg/100 ml</i>	<i>mg/100 ml</i>
gezonde volwassenen	5	0	0,85	0,78-0,89	3,8	3,4-4,1
		3	0,92	0,89-0,94	3,3	2,7-3,8
		6	0,90	0,84-0,93	3,3	2,7-3,7
Hyperparathyreoidie	6	0	0,63	0,51-0,76	2,7	2,0-2,7
		3	0,76	0,65-0,84	2,5	2,2-3,0
		6	0,82	0,78-0,84	2,3	2,1-2,8

* T/L = teruggeresorbeerde fraktie van fosfaataanbod aan de nier; P = plasmafosfaatconcentratie; n = aantal proefpersonen.

tussen voeding en T/L ingegaan. Zij maten om te beginnen de volgende variatiebreedtes:

13 gezonde volwassenen	:	T/L	:	78 — 90
17 patiënten met osteoporose	:	T/L	:	79 — 89
23 patiënten met nierstenen	:	T/L	:	78 — 90
10 patiënten met hyperparathyreoidie	:	T/L	:	41 — 82
22 patiënten met hypoparathyreoidie	:	T/L	:	74 — 99.

Bij alle patiënten met hyperparathyreoidie steeg T/L na de operatie ondanks stijgen van de fosfaatconcentratie in het plasma. De auteurs bestudeerden het effect van een fosfaatarm dieet bij vijf gezonden en vijf patiënten met hyperparathyreoidie. T/L werd gemeten vóór fosfaatonthouding, na 3 en na 6 dagen fosfaatonthouding (tabel 6). Fosfaatonthouding had de volgende effecten: de fosfaatconcentratie daalde in beide groepen evenveel. T/L nam méér toe bij patiënten met hyperparathyreoidie, dan bij gezonden. Na zes dagen fosfaatonthouding was T/L bij patiënten met hyperparathyreoidie gestegen tot waarden, gelijk aan die van gezonden met een normaal dieet. De konklusie uit dit onderzoek is, dat T/L klaarblijkelijk samenhangt met het dieet. De auteurs gaan niet nader in op de oorzaak van het merkwaardige verschil in reaktie tussen gezonden en patiënten met hyperparathyreoidie. Zij vinden het belangrijk, dat dit verschil er is en baseren op het verschil in reaktie een: „fosfaat-onthoudingstest”.

Reiss en Alexander (1959) (188) werden wél geïnteresseerd in de oorzaak van het verschil. Zij veronderstelden in een bespreking van de gegevens van Chambers c.s., dat de maximale reabsorptiekapaciteit van de tubuli bij patiënten met hyperparathyreoidie reeds verzadigd is, of bijna ver-

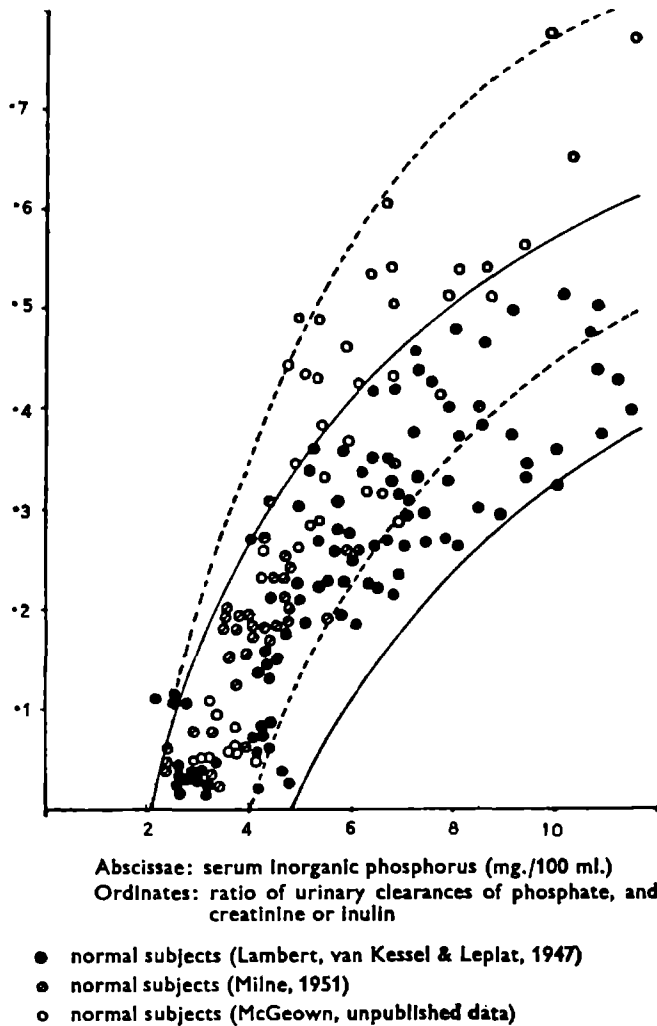
zadigd is bij een klein aanbod. Bij toenemen van het aanbod (tabel 6 wordt nu van onder naar boven gelezen) kan T weinig toenemen en T/L wordt dus klein. Dit is niet of minder het geval bij gezonden. De auteurs verklaren de resultaten dus door aan te nemen, dat het T_mP van patiënten met hyperparathyreoidie laag is. Deze verklaring is niet alleen belangrijk omdat zij in tegenspraak is met de oorspronkelijke opvatting van Crawford (56, 57), dat parathormoon van invloed is op de verhouding T/L, maar ook omdat zij impliceert, dat een verandering van T/L niet noodzakelijk betekent, dat het karakteristieke renale uitscheidingspatroon voor fosfaat veranderd is tengevolge van extrarenale beïnvloeding. Immers bij hyperparathyreoidie mag men een konstant-hoge parathormoonspiegel verwachten. En toch kan T/L door vergroting van het fosfaataanbod in het dieet meer dalen dan bij gezonde proefpersonen. Dit probleem is uitvoeriger benaderd door Goldman en Bassett (88). Voor hier echter op wordt ingegaan (V) moeten eerst de praktische consequenties besproken worden, die getrokken zijn uit de bevinding, dat T/L afhankelijk is van het dieet.

4. *T/L tijdens een standaard dieet*

Wie men tijdens gebruik van de verhouding T/L bij de diagnostiek van hyperparathyreoidie ontkomen aan de invloed van het dieet, dan is de eenvoudigste benadering uiteraard het meten van T/L tijdens een bekende standaard fosfaatvoeding. Deze benadering is gekozen door Bernstein, Yamahiro en Reynolds (1965) (24). Zij bepaalden T/L tijdens een dieet met 600 mg fosfaat per m^2 lichaamsoppervlakte per 24 uur. Onder deze omstandigheden vonden zij bij gezonden een variatiebreedte in T/L van 0,86 tot 0,96. Van 27 patiënten met hyperparathyreoidie hadden 22 een te lage T/L. Deze auteurs brengen onder de aandacht, dat een lage waarde voor T/L ook bij andere toestanden dan hyperparathyreoidie kan voorkomen en dat lage waarden zijn gevonden bij, bijvoorbeeld, chronische uremie, renale tubulaire afwijkingen, osteomalacie en rachitis, sarcoidose, het syndroom van Cushing en bij tumoren, die gepaard gaan met hypercalciëmie. Dit feit maakt de waarde van T/L voor de diagnostiek van hyperparathyreoidie dus maar betrekkelijk.

5. *Het verband tussen plasmafosfaatconcentratie en C_p/C_{kr} .*

Een relatie tussen de fosfaatconcentratie in het plasma en $T/L = 1 - C_p/C_{kr}$ is in wezen hetzelfde als een relatie tussen P en C_p/C_{kr} . De bevinding van Crawford en medewerkers (56, 57), en Chambers en



Figuur 16. Vergelijking van de verhouding van fosfaatklaring tot kreatinine- of inulineklaring (ordinaat) met de plasmafosfaatconcentratie (abscis). (M.G. McGeown en G.M. Bull, 1957) (143).

medewerkers (45), dat er een relatie bestaat tussen P en T/L is dus in overeenstemming met het feit, door Pitts (176) in 1933 bij honden waargenomen, dat iedere toeneming van P gepaard gaat met een toename van C_p/C_{kr} , zodat C_p/C_{kr} bij zeer hoge fosfaatconcentraties de waarde 1 asymptotisch benadert (III). Milne, Stanbury en Thomson (1952) (154) wezen er op, dat waarnemingen van Lambert, van Kessel en Leplat (1947)

(133), verkregen bij mensen na fosfaatinfusen, na omrekening een dergelijk beeld te zien geven. Zij brachten deze gegevens, aangevuld met enkele eigen waarnemingen, in grafiek, met C_p/C_{kr} op de y-as en P op de x-as (figuur 16) en gebruikten deze grafiek als een referentie-standaard, die het mogelijk moet maken een abnormale relatie tussen P en C_p/C_{kr} van een normale te onderscheiden. In hoofdstuk II; II is er reeds op gewezen, dat de waarden voor C_p/C_{kr} , die Lambert, van Kessel en Leplat tijdens fosfaatinfusen maten, door enkele omstandigheden te laag zijn uitgevallen. Dit verklaart de discrepantie tussen Milne's figuur en een dergelijk figuur van McGeown en Bull (1957) (143) (figuur 16). De laatste auteurs zijn namelijk op eigen, niet op geleende bevindingen afgegaan en vonden een andere relatie tussen C_p/C_{kr} en P; zij vermelden, dat ongeveer 10% van hun patiënten met nierstenen abnormaal hoge waarden hebben voor C_p/C_{kr} (ten opzichte van P) en, dat de uitkomsten bij een aantal patiënten met hyperparathyreoidie in het normale gebied bleken te vallen. Dit is een teleurstellend resultaat, omdat het bij twijfel tussen het al of niet aanwezig zijn van hyperparathyreoidie meestal juist om patiënten met nierstenen gaat.

„De tijd besteed aan dergelijke waarnemingen kan, wat de diagnostiek van hyperparathyreoidie betreft, beter besteed worden aan wat meer bepalingen van het serum-calcium” schrijft McGeown (1961) (142).

6. De fosfaatuitscheidingsindex

Nordin en Fraser (1956) (167) „namen alle punten op de grafiek van Milne, Stanbury en Thomson (figuur 16) beneden de fosfaatconcentratie van 8 mg/100 ml en namen de vrijheid om te veronderstellen, dat de regressie van dit deel van de grafiek niet significant afwijkt van een rechte lijn. Zij berekenden een regressievergelijking voor deze 117 punten en vonden, dat zij op de volgende wijze kon worden weergegeven”:

$$C_p/C_{kr} = \frac{P}{20} - 0,05$$

De auteurs voegden later (168) enkele waarnemingen aan de grafiek toe en vonden zo een gewijzigde regressielijn:

$$C_p/C_{kr} - 0,055 P + 0,07 = 0$$

Zij gaven de standaarddeviatie van de regressielijn weer door twee rechte lijnen en, gebruikmakend van vier standaardafwijkingen, toonden zij aan dat:

$$C_p/C_{kr} - 0,055 P + 0,07$$

bij normalen nooit meer dan $\pm 0,09$ van 0 afwijkt. Deze formule wordt

door de auteurs aangeduid met de naam „fosfor-uitscheidings-index”. Wanneer men de theoretische bezwaren, die inherent zijn aan de genoemde benadering, op zij zet, moeten nog enkele andere bezwaren genoemd worden: De regressielijn is berekend uit onjuiste waarden (133, 134, 154). Vooral voor de wat hogere fosfaatconcentraties is de weergegeven C_p/C_{kr} te laag. Dit heeft tot gevolg, dat patiënten met een relatief lage fosfaatklaring en hoge fosfaatconcentraties (hypoparathyreoidie, hyperthyreoidie) onvoldoende worden herkend (26, 27). Het gebruik van de term „fosfaat-uitscheidings-index” suggereert bovendien, dat deze index een kwantitatieve maat is voor een of andere functie van de nier met betrekking tot de fosfaatuitscheiding. In werkelijkheid is deze index niet meer, dan een gemakkelijke vervanging van de, als een praktisch hulpmiddel bedoelde grafiek van Milne, Stanbury en Thomson (154). Tenslotte, en dit is het voornaamste punt van kritiek: de index suggereert, dat, wanneer men een willekeurige groep gezonden vergelijkt, er een correlatie bestaat tussen nuchter fosfaatgehalte van het plasma en C_p/C_{kr} . Reiss en Alexander (1959) (188) hebben namelijk laten zien, dat C_p/C_{kr} en de plasmafosfaatconcentratie, gemeten bij nuchtere, gezonde personen, niet gekorreleerd zijn. De correlatie werd alleen verkregen door gebruik te maken van gegevens, gevonden op het einde van een langdurig fosfaatinfuus (Lambert c.s.) (133). Het is dus minder juist om dezelfde index weer te gebruiken om de invloed van fosfaatbelasting te beoordelen, zoals Nordin en medewerkers hebben gedaan (207), te meer omdat tengevolge van de te lage helling van de index veranderingen in de regulatie van de fosfaatuitscheiding kunnen worden gesuggereerd, die er niet zijn (vergelijk figuur 25E). Dit alles neemt niet weg, dat een groot aantal patiënten met hyperparathyreoidie een gestoorde fosfaat-uitscheidings-index heeft en, dat deze index soms een snel hulpmiddel kan zijn om de betekenis van een C_p/C_{kr} -waarde te beoordelen bij een gegeven fosfaatconcentratie. De stelling, dat zij betrouwbaarder informatie geeft over het gestoord zijn van de fosfaatuitscheiding bij hyperparathyreoidie dan fosfaatconcentratie, fosfaatklaring en T/L (169) is echter ook niet onder alle omstandigheden juist. Pronove en Bartter (1961) (180) namen bij patiënten met hyperparathyreoidie waar, dat de index normaal wordt na een fosfaatarm dieet. In Ieder geval mag men wel stellen, dat de opmerking van Fraser en King: (1964) (81): „patiënten met hyperparathyreoidie hebben een hogere fosfaat-uitscheidings-index dan normalen, bij iedere mate van fosfaatvoeding, onder voorwaarde dat het fosfaatgehalte in de voeding bij beide groepen gelijk is”, als zodanig niet bijdraagt tot verheldering van het inzicht in de fosfaatuitscheiding.

V. DE BETEKENIS VAN HET VERBAND
TUSSEN DE FOSFAATKONCENTRATIE VAN HET PLASMA
EN DE GERESORBEERDE FRAKTIE VAN HET AANBOD AAN DE TUBULI

Er is reeds vermeld (IV, 4), dat Reiss en Alexander (1959) (188) de opvallende verandering in de verhouding T/L, die optreedt, wanneer bij patiënten met hyperparathyreoidie wijzigingen optreden in de fosfaatconcentratie in het plasma, verklaarden door aan te nemen, dat deze patiënten een zeer laag TmP hebben en dat daardoor de snelheid van terugresorptie onveranderd blijft, wanneer het aanbod aan de tubuli toeneemt. Deze opmerking van Reiss en Alexander raakt aan een fundamenteel probleem, namelijk aan de vraag, of de verandering van T/L, die veroorzaakt wordt door een verandering in de fosfaatconcentratie, een uiting is van actieve beïnvloeding van de uitscheiding van buiten of een gevolg van het karakteristieke uitscheidingspatroon van de nier voor fosfaat. Dit probleem werd sedert het werk van Crawford en medewerkers in 1950 (57) pas weer voor het eerst aan de orde gesteld door Goldman en Bassett in 1958 (88). De gedachtegang van deze auteurs was: veranderingen in het fosfaatgehalte van de voeding veroorzaken veranderingen in de fosfaatuitscheiding (UV). De uitscheiding van fosfaat is een resultante van fosfaatconcentratie in het plasma, filtratiesnelheid en snelheid van terugresorptie.

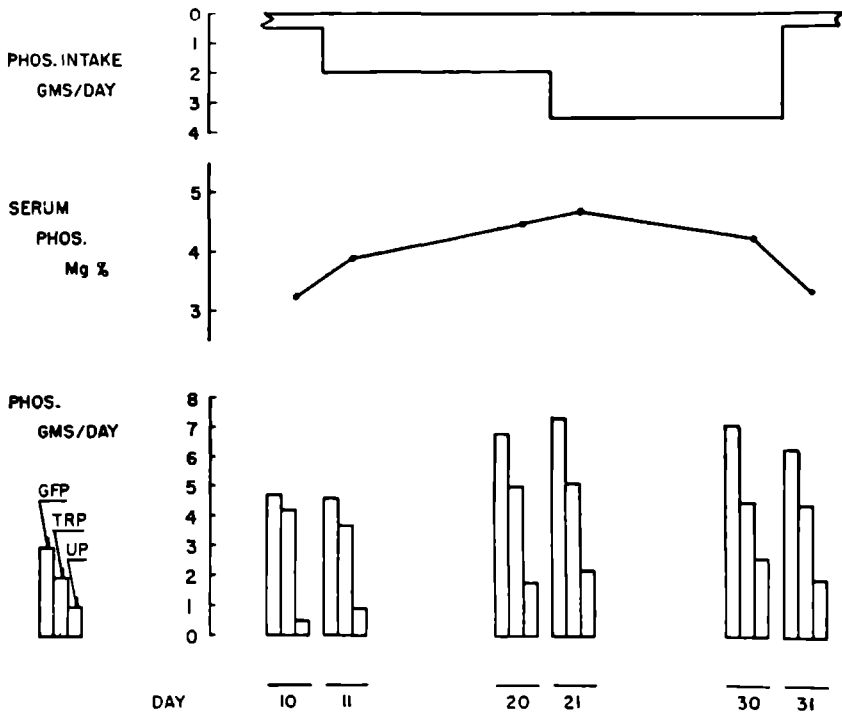
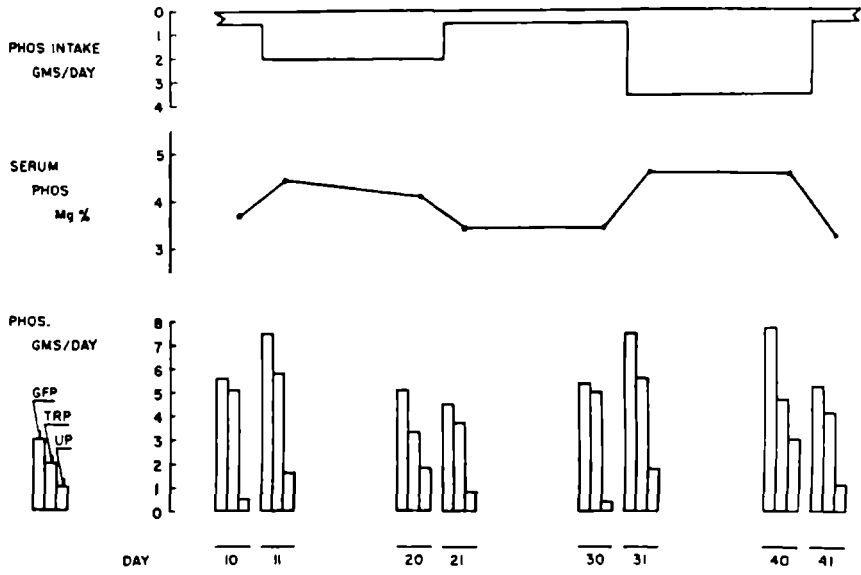
$$UV = P.GFR - T$$

De snelheid van terugresorptie is een afgeleide grootheid, berekend uit:

$$P.GFR - UV = T$$

De auteurs bestudeerden nu de invloed van voeding op elk van deze grootheden. Zij vermelden, dat tijdens hun onderzoekingen belangrijke spontane variaties in GFR optraden en, dat veranderingen in T meer correleerden met veranderingen in GFR, dan met veranderingen in voeding. Helaas wordt deze bewering niet met experimentele gegevens verantwoord. De volgende bevindingen worden echter wel weergegeven (figuur 17). Fosfaatrijke voeding wordt gevolgd door toenemen van de fosfaatconcentratie en van de uitscheiding. De snelheid van terugresorptie blijft aanvankelijk ofwel konstant of neemt toe, maar zij neemt minder snel toe dan het aanbod. Het toenemen van UV is dus een gevolg

Figuur 17. Invloed van veranderingen in de fosfaatopname (phos intake) op serumfosfaatconcentratie (serum phos) en op respectievelijk, de gefiltreerde hoeveelheid fosfaat (phos GFP), de uitscheiding van fosfaat (phos UP) en het verschil tussen beide, de teruggeresorbeerde hoeveelheid fosfaat (phos TRP) (R. Goldman en S.H. Bassett, 1958) (88). ▶



van het groter worden van het verschil (P.GFR — T). Na enkele dagen fosfaatrijke voeding, neemt echter de snelheid van terugresorptie (T) af en met het dalen van T neemt ook de fosfaatconcentratie (P) af, terwijl de nu grotere snelheid van uitscheiding (UV) wordt gehandhaafd. Vergeleken met de uitgangssituatie is nu P.GFR, het aanbod, soms weer onveranderd, maar T is afgenomen en UV toegenomen. De oorspronkelijke gegevens van Crawford (57) gaven na herberekening door Goldman en Bassett (88) hetzelfde patroon te zien. De auteurs konkludeerden hieruit, dat men onderscheid moet maken tussen een snelle passieve aanpassing van de uitscheiding aan veranderde voeding, die alleen het gevolg is van veranderingen in het aanbod en een veel tragere, actieve aanpassing aan veranderde voeding, die geschiedt via veranderingen in de snelheid van terugresorptie, mogelijk onder invloed van de bij schildklieren.

De gegevens van Goldman en Bassett illustreren, hoe dezelfde waarnemingen op verschillende wijze kunnen worden verklaard en hoe belangrijk het is om nauwkeurig te onderzoeken of, en hoe snel veranderingen in de fosfaatconcentratie van het plasma gevolgd worden door een actieve beïnvloeding van de regulatie van de fosfaatuitscheiding en of onderscheid gemaakt kan worden tussen passieve veranderingen van de fosfaatuitscheiding, samenhangend met een typisch renaal uitscheidingspatroon en actieve veranderingen, samenhangend met een extrarenale beïnvloeding van de activiteit van dit uitscheidingspatroon.



VIERDE HOOFDSTUK

DE INVLOED VAN BELASTING MET FOSFAAT OP HET RENALE UITSCHIEDINGSPATROON

I. INLEIDING

In de voorafgaande hoofdstukken is gebleken, dat men het verband tussen fosfaatconcentratie en fosfaatuitscheiding op principieel verschillende manieren heeft bestudeerd. De verschillende onderzoeken werden in groepen ingedeeld, volgens het type van de experimenten.

1. Na snelle intraveneuze fosfaattoediening vindt men bij fosfaatconcentraties hoger dan 5 tot 8 mg/100 ml een lineair verband tussen snelheid van uitscheiding (UV_m) en fosfaatconcentratie (P_m). Dit verband kan door de volgende formule worden weergegeven.

$$UV_m = a.P_m + b$$

In deze formule komen twee konstanten voor: $a = (dUV_m/dP_m)$ heeft dezelfde waarde als een gelijktijdig gemeten inulineklaring en kan dus beschouwd worden als een maat voor de glomerulusfiltratiesnelheid, ($-b$) wordt verondersteld gelijk te zijn aan de grootste hoeveelheid fosfaat, die de tubuli per tijdseenheid kunnen terugresorberen, TmP .

Wanneer men gezonde individuen vergelijkt, dan vindt men zeer verschillende waarden voor TmP , maar de variatiebreedte van de verhouding TmP/GFR is minder groot dan de variatiebreedte van TmP . Een aantrekkelijke eigenschap van de verhouding TmP/GFR is, dat de grootte van deze verhouding goed blijkt te korreleren met pathologische veranderingen in de sekretie van parathormoon of van andere hormonen, waarvan verondersteld wordt, dat zij de uitscheiding van fosfaat beïnvloeden. Men zou dus willen veronderstellen, dat TmP , gekorrigeerd voor GFR , een bruikbare maat is voor de instelling van het renale uitscheidingskarakteristiek van fosfaat (hoofdstuk II).

2. Een tweede groep waarnemingen betreft de fosfaatuitscheiding (UV_0) en de plasmafosfaatconcentratie (P_0) bij nuchtere individuen. Uit de gegevens, vermeld in het derde hoofdstuk, is gebleken, dat de grootte van UV_0 waarschijnlijk alleen afhangt van de hoeveelheid fosfaat, die elders in het lichaam, waarschijnlijk vooral onder invloed van de voeding voor uitscheiding ter beschikking komt. Het is goed te bedenken, dat zowel gezonde individuen, als patiënten met een veranderde regulatie van de fosfaatuitscheiding als regel in fosfaat-balans verkeren en op

een gelijkwaardig dieet evenveel fosfaat uitscheiden. Het wekt dan ook geen verbazing, dat Ollayos en Winkler (172) geen verband konden vinden tussen UV_o en P_o , en Reiss en Alexander (188) evenmin tussen C_p/C_{kr} en P_o bij gezonde volwassenen.

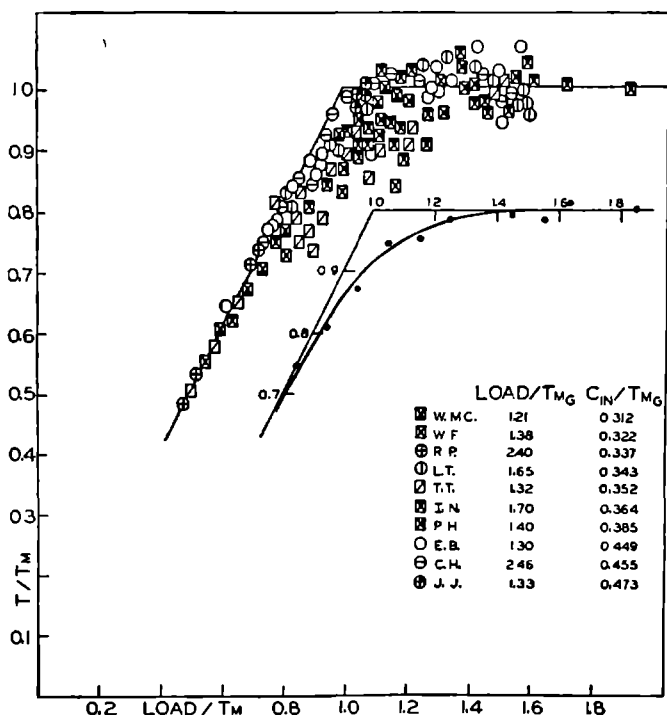
3. Het is mogelijk om door voeden kleine veranderingen in de plasmafosfaatconcentratie te veroorzaken. Men kan dit doen op twee principieel verschillende manieren: ofwel men vergelijkt de nuchtere fosfaatconcentraties van hetzelfde individu, nadat hij enige dagen fosfaatarm, normaal of fosfaatrijk is gevoed, ofwel men gaat na, hoe de fosfaatconcentratie direkt na voeding of fosfaattoediening verandert.

De veranderingen in P worden, ongeacht de wijze waarop ze veroorzaakt zijn, steeds gevolgd door veranderingen in T/L. Binnen ieder individu is er een omgekeerd verband tussen deze veranderingen in T/L en veranderingen in P. Men kan zich afvragen of deze veranderingen in T/L, veroorzaakt door wijzigingen van het fosfaataanbod, een uiting zijn van een karakteristiek uitscheidingspatroon van de nier, ofwel een homeostatische beïnvloeding der renale fosfaatuitscheiding, bijvoorbeeld door hormonen, weerspiegelen (57, 88, 158, 188). Is dit laatste het geval, dan zullen snelle en grote veranderingen in P (die nodig zijn voor het meten van TmP) zeker een hormonale of andere extrarenale beïnvloeding van de fosfaatuitscheiding veroorzaken. In dat geval kan men er terecht aan twifelen of men in TmP/GFR wel beschikt over een graadmeter voor verschillen in het regulatiepatroon van de fosfaatuitscheiding bij nuchtere individuen.

4. Het eerste vereiste voor een benadering van dit probleem is na te gaan of de snelheid van terugresorptie al of niet volgens een karakteristiek patroon verandert, wanneer men de fosfaatconcentratie geleidelijk opvoert, uitgaande van T_o , de terugresorptie in nuchtere toestand, en pas eindigend als Tm, het tubulaire maximum, is bereikt.

Deze methode is door Smith en medewerkers (1943) (210) toegepast bij onderzoek over de terugresorptie van glucose. Daar de terugresorptie van glucose bij hoge plasmakonzentraties zoveel overeenkomsten toont met de terugresorptie van fosfaat bij hoge fosfaatconcentraties en daar ook de lokalisatie van deze terugresorptie in het nefron met die van fosfaat overeenkomt, leek een overeenkomstige benadering voor fosfaat zinvol.

Het is bekend, dat er al glucose uitscheiding optreedt, wanneer de hoeveelheid glucose, die per tijdseenheid aan de tubuli ter verwerking wordt aangeboden, kleiner is dan de hoeveelheid, die deze tubuli bij hogere konzentraties blijken te kunnen resorberen (94, 210). Smith en mede-



Figuur 18. Vergelijking van snelheid van glucosereabsorptie, uitgedrukt als fraktie van de maximale reabsorptiecapaciteit (T/T_m), met het glucoseaanbod aan de tubuli. Dit laatste wordt eveneens uitgedrukt als fraktie van de maximale hoeveelheid, die de nertubuli kunnen resorberen (L/T_m). De getrokken lijnen geven weer hoe de reabsorptie zou verlopen, wanneer de nier alle aangeboden glucose zou resorberen tot op het moment dat het aanbod gelijk is aan T_m ($L/T_m = 1$). In de inzet zijn de waarnemingen gemiddeld over opeenvolgende intervallen van 0,1 in L/T_m . De gebogen lijn is op het oog getrokken door de gemiddelden. In de grafiek zijn waarnemingen, gedaan bij 10 gezonde volwassenen, verzameld. (H. Smith c.s., 1951) (210).

werkers (210) hebben de tubulaire terugresorptie van glucose als het ware getitreerd, door de glucoseconcentratie van het plasma met kleine intervallen op te voeren. Wanneer men de snelheid van terugresorptie grafisch uitzet tegen het bijbehorende aanbod (figuur 18), dan ontstaat een diagram. Uit dit diagram kunnen de volgende eigenschappen worden afgelezen: Bij een glucose aanbod, dat klein is in verhouding tot het T_m Glucose, wordt alle glucose teruggeresorbeerd. Voert men het aanbod geleidelijk op, dan bereikt men een punt, waarop glucoseuitscheiding gaat optreden. Op dit punt is de snelheid van terugresorptie en dus ook het aanbod nog pas 70 % van de maximale terugresorptiecapaciteit van

de tubuli. Na dit punt blijft de snelheid terugresorptie weliswaar toenemen, als het aanbod nog meer wordt opgevoerd, maar de toeneming van de terugresorptie is nu niet meer evenredig met de toeneming van het aanbod. Hoe hoger het aanbod wordt, des te trager neemt de terugresorptie toe, tot zij tenslotte een punt bereikt waar zij niet meer toeneemt, maar konstant blijft. De terugresorptie is dan gelijk aan het T_m Glucose en het aanbod is op dit punt ongeveer 40% groter dan het T_m Glucose. Zet men de glucoseuitscheiding uit tegen de glucoseconcentratie in het plasma (figuur 2), dan wordt het beschreven verschijnsel zichtbaar als een afbuiging van de rechte lijn, die het verband tussen uitscheiding en plasmakoncentratie bij hoge concentraties weergeeft *. Schuins afwijken van een lijn kan in het engels weergegeven worden als „to splay”. Daarom wordt het zijwaarts uitlopen van de genoemde lijn aangeduid als „splay”. (Smith c.s., 1943) (210). Het nederlands beschikt niet over een dergelijke term. Splay moet hier dus omschreven worden, bijvoorbeeld als afremmen, verlopen of vertragen van het vermogen om het toenemen van de terugresorptie gelijke tred te laten houden met het toenemen van het aanbod.

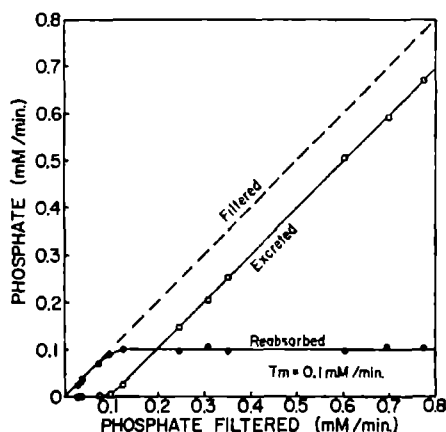
Stelt men de hypothese op, dat de snelheid waarmee tubuli bij een veranderend aanbod fosfaat terugresorberen op dezelfde wijze wordt vertraagd, als geschiedt bij de terugresorptie van glucose, dan is het verder niet moeilijk om in te zien, dat deze hypothese in overeenstemming is met de waarneming, dat kleine veranderingen in P gepaard gaan met veranderingen in T/L. De redenering is als volgt:

$$T/L = \frac{T}{P \cdot GFR}$$

Wanneer GFR konstant blijft, dan neemt het aanbod (L) evenredig met P toe. T neemt weliswaar toe, wanneer het aanbod toeneemt, maar de toeneming is des te trager, naarmate het aanbod groter is. Er moet dus een negatief verband bestaan tussen P en T/L.

Uit het voorafgaande blijkt, dat het voor het verkrijgen van inzicht in de regulatie van de fosfaatuitscheiding nu noodzakelijk is om de relatie te bestuderen tussen de regressielijnen ($UV_m = P_m \cdot GFR_p - T_m$) en de punten ($UV_o; P_o$), en dat het voor het begrijpen van deze relatie noodzakelijk is om het gehele verloop van T_o naar T_m (splay) in deze studie te betrekken.

* Het is gebruikelijk de „splay” in de terugresorptie te karakteriseren door gegevens van meer dan een individu in een verzamelgrafiek uit te zetten, omdat de variaties in de uitscheiding en in de plasmakoncentratie die bestudeerd worden, steeds relatief klein zijn in vergelijking met de waarnemingsfout. Wat dus afgebeeld en gemeten wordt is een gemiddelde van een aantal individuen.



Figuur 19. Uitscheiding en terugresorptie van fosfaat, vergeleken met de in de glomeruli gefiltreerde hoeveelheid fosfaat. Waarneming gedaan tijdens belasting met fosfaat bij een hond. (R.F. Pitts, 1964) (177).

II. HET VERLOOP VAN T_0 NAAR T_m

De beschikbare experimentele gegevens over het verloop van de terugresorptiesnelheid van nuchtere waarden tot een stabiel tubulair maximum zijn onvolledig. Een van de oudste studies over het T_m , uitgevoerd door Pitts en Alexander (1944) (178), bevat enkele gegevens over het verloop van de terugresorptie bij twee honden. Het T_m bedroeg gemiddeld 3,1 mg/min (figuur 19). De fosfaatuitscheiding was verwaarloosbaar klein bij een fosfaataanbod beneden 2 mg/min en de tubuli resorbeerden pas volgens hun T_m bij een aanbod boven 3,9 mg/min. De auteurs (177, 178) suggereren wel een overeenkomst met glucose, maar zij beschikken niet over voldoende gegevens om deze overeenkomst aan te tonen.

Schiess en medewerkers (1948) (200) schrijven, dat acidose bij de mens de mate van splay vergroot, zonder dat de grootte van het T_mP verandert. Helaas zijn de gegevens niet goed te interpreteren, voornamelijk omdat tijdens het experiment betrekkelijk grote variaties in T_m voorkwamen. In hoofdstuk II is al vermeld, dat de meeste auteurs menen, dat het T_mP bij de mens wel bereikt is, als de fosfaatconcentratie meer dan 5 tot 8 mg/100 ml bedraagt (8, 121, 131, 200, 224). Vollediger gegevens zijn te vinden in een verzamelgrafiek van Lambert, Corvilain en Champenois (1965) (131), waarin UV tegen P is uitgezet, voor en tijdens intraveneuze fosfaatbelasting bij een groot aantal gezonde volwassenen.

Uit deze grafiek kan men afleiden, dat de fosfaatuitscheiding bij normale volwassenen minimaal wordt bij concentraties lager dan 2 mg/100 ml, dat de uitscheiding daarboven geleidelijk steeds meer toeneemt, wanneer de fosfaatconcentratie wordt opgevoerd, en dat het TmP zeker bereikt is bij concentraties hoger dan 6 mg/100 ml. De splay in de terugresorptie van fosfaat, die men uit deze figuur kan afleiden toont goede overeenkomsten met de splay in de terugresorptie van glucose. De auteurs hebben hun gegevens in dit opzicht echter niet volledig uitgewerkt. Morgan en Williams (1960) (157) vermelden, dat zij door combinatie van gegevens, verkregen bij 6 gezonde volwassenen, een splay vonden in de terugresorptie van fosfaat, die opvallende gelijkenis toont met glucose-splay, zoals deze in figuur 18 wordt weergegeven. Van hun konklusies werd een korte samenvatting gepubliceerd, maar kwantitatieve gegevens zijn niet beschikbaar.

De beschikbare experimentele gegevens over het verloop van T_0 naar Tm tijdens toenemend fosfaataanbod zijn dus beperkt tot waarnemingen bij gezonde individuen. De titratiekromme van de fosfaatterugresorptie is mogelijk vergelijkbaar met de titratiecurve voor de terugresorptie van glucose. Een eventuele invloed van variaties van het TmP op het verloop van de titratiekromme is niet bekend. En toch is de vraag, of de titratiekromme voor alle waarden van TmP identiek is of bij variaties in de grootte van TmP verandert, zeer belangrijk. Wil men immers de grootte van het TmP gebruiken als een representatieve maat voor extrarenale invloeden op het patroon van de fosfaatuitscheiding, dan moet men weten hoe de titratiekromme verloopt bij alle mogelijke variaties in de grootte van het TmP. In dit verband moge herinnerd worden aan het feit, dat de mate van splay in de terugresorptie van glucose bij sommige individuen belangrijk afwijkt van de „normale” splay, zonder dat daarbij altijd afwijkingen in de grootte van het TmGlucose optreden (130, 189). Tenslotte: al is het fenomeen splay, zij het onvolledig, beschreven bij de terugresorptie van fosfaat, daarmee is dan nog niet bewezen, dat de mate van splay, zoals zij voor gezonden is beschreven, inherent is aan de renale uitscheidings-karakteristiek voor fosfaat en nog niet uitgesloten dat zij gedeeltelijk een extrarenale (b.v. hormonale) beïnvloeding van het uitscheidingspatroon zou kunnen representeren.

III. DE INVLOED VAN LANGDURIGE VERANDERINGEN VAN HET FOSFAATGEHALTE VAN DE VOEDING

Dieren, die gedurende lange tijd gevoed worden met ongewoon veel fosfaat, krijgen hyperplastische bijschildklieren (18, 65, 69, 228). Onder

hyperplasie wordt hier verstaan: toeneming van het volume en van het gewicht van de bijschildklieren en afneming van de verhouding van cytoplasma tot kern. Fosfaatrijk voeden wordt bij deze dieren aanvankelijk gevolgd door een stijging van de fosfaatconcentratie in het plasma, maar na een tot drie weken bemerkt men een daling van de fosfaatconcentratie, die later doorzet tot normale en zelfs laag normale waarden, ondanks het vóórtzetten van de fosfaatrijke voeding (69). Tijdens de aanvankelijke stijging van de fosfaatconcentratie ziet men een daling van de calciumconcentratie optreden (69, 188, 207) en ook wanneer later de fosfaatconcentratie laag normaal is, blijven de calciumconcentraties laag of laag-normaal. Hyperplasie van de bijschildklieren wordt niet alleen veroorzaakt door voeding met veel fosfaat en met een normale hoeveelheid calcium, maar ook door voeding met een normale hoeveelheid fosfaat en weinig calcium. Voeding met een normale hoeveelheid fosfaat en veel calcium wordt gevolgd door atrofie van de bijschildklieren en door toeneming van de fosfaatconcentratie in het plasma (69). De vraag is of de bijschildklieren tot hyperplasie worden geprikkeld door de stijging van de fosfaatconcentratie of door de daling van de calciumconcentratie in het plasma.

Men neemt als zeker aan, dat de bijschildklieren geprikkeld kunnen worden door een daling van de concentratie van geïoniseerd calcium. Het effect van een lage calciumconcentratie op de bijschildklieren wordt goed geïllustreerd door waarnemingen van Patt en Luckhardt (1942) (175). Zij doorstroomden bijschildklieren van honden met calcium-arm bloed. Wanneer het „perfusaat” daarna bij andere honden werd ingespoten, steeg bij deze dieren de calciumconcentratie in het plasma. Perfusaat met een normaal calciumgehalte had geen invloed op het calciumgehalte. Het calcium-arme perfusaat had dus „parathormoon-activiteit” gekregen.

Crawford en medewerkers (1950) (57) suggereerden, dat de bijschildklieren ook gestimuleerd worden door toeneming van de fosfaatconcentratie in het plasma. Hun experimenten werden beschreven in hoofdstuk III; IV. Uit de daar eveneens beschreven analyse van dergelijke experimenten door Goldman en Bassett (figuur 17) (88) blijkt, dat men misschien onderscheid dient te maken tussen een snel en een traag effect van de verhoging van de fosfaatconcentratie. Dat het snelle effect iets te maken zou hebben met het toenemen van de sekretie van parathormoon is nog niet aangetoond. Het trage effect wordt duidelijker dan in Crawford's experimenten gedemonstreerd door de experimenten, die hierboven zijn geciteerd (18, 65, 69, 228). Fosfaatrijke voeding blijkt inder-

daad de bijschildklieren te kunnen stimuleren en dit effect van fosfaatrijke voeding uit zich zelfs onder meer, door een paradoxale daling van de nuchtere fosfaatconcentratie van het plasma (69, 88). Ondanks de daling van de fosfaatconcentratie blijft én de hypertrofie van de bijschildklieren én de reeds vroeg opgetreden daling van het calciumgehalte van het plasma bestaan (69). Maakt men de balans op van de verschillende, hier geciteerde experimenten, dan blijkt de hypothese, dat fosfaatrijke voeding eerst de fosfaatconcentratie in het plasma verhoogt, dat daardoor de calciumconcentratie afneemt en dat daardoor weer de bijschildklieren worden gestimuleerd, fraai met de waarnemingen in overeenstemming te zijn.

Recent onderzoek van de parathormoonsekretie door immuno-assay (12a) heeft duidelijk gemaakt, dat fosfaattoedieningen geen directe invloed heeft op de produktie van parathormoon. Langs welke omwegen het effect van fosfaattoedieningen op de bijschildklieren echter ook tot stand komt, het effect is experimenteel aangetoond. De vraag blijft over hoe snel na fosfaattoedieningen dit effect een merkbare invloed heeft op de regulatie van de fosfaatuitscheiding.

Goldman en Bassett (88) toonden aan (zie figuur 17), dat na het begin van een fosfaatrijk dieet de terugresorptie aanvankelijk weinig verandert, waar hij later duidelijk daalt. T/L, de geresorbeerde fraktie van het aanbod, neemt echter af zodra de fosfaatconcentratie toeneemt, en dat is onmiddellijk in aansluiting aan het begin van de fosfaatrijke voeding. Er is geen methode om in deze experimenten uit te maken of nu T of T/L beschouwd moet worden als een index voor uitwendige invloeden op de renale fosfaatuitscheiding. De daling van T in de experimenten van Goldman en Bassett, gaat twee van de drie maal gepaard met een daling van de plasmafosfaatconcentratie. Dit kan een argument ervoor zijn, dat men inderdaad de uitwendige beïnvloeding van de fosfaatuitscheiding naar T moet beoordelen en niet naar T/L.

Hogben en Bollman (1951) (116) vonden bij honden, dat het TmP twee tot drie uur na het begin van een fosfaatinfuus neiging toont om te dalen. Maar deze daling bleek weer afhankelijk te zijn van een daling van de plasmakaliumconcentratie, die tijdens zijn experimenten optrad. Indien de kaliumconcentratie konstant gehouden werd, bleef de daling van het TmP uit. Thompson en Hiatt (224) vonden, dat 14 en 18 uur durende fosfaatinfusen geen daling veroorzaakten in het TmP van twee gezonde volwassenen, maar, dat wel een significante daling van het TmP bereikt kon worden, door 4 dagen lang dagelijks een grote hoeveelheid fosfaat intraveneus toe te dienen (225). Hellman, Baird en Bartter (1964) (110)

TABEL 7. EFJEKT VAN VERANDERINGEN IN DE FOSFAATOPNAME OP FOSFAATUITSCHIEDING EN PLASMAFOSFAATKONCENTRATIE (NAAR BERNSTEIN c.v., 1962) (23). *

voeding	n	T/L		P	
		gemiddelde	spreiding	gemiddelde	spreiding
normaal	8	—	—	mg/100 ml	mg/100 ml
fosfaatrijk; calciumarm	6	0,91	0,85-0,99	3,0	2,4-3,5
fosfaatarm; calciumrijk	6	0,73	0,67-0,94	3,0	2,0-3,8
normaal + parathormoon	8	0,99	0,97-0,99	2,5	1,8-3,0
		0,81	0,68-0,96	3,3	2,1-4,3

* T/L = teruggeresorbeerde fraktie van fosfaataanbod aan de nier; P = plasmafosfaatkoncentratie; n = aantal proefpersonen.

vonden bij honden na een of meer dagen fosfaatrijke voeding een daling van het TmP.

Bernstein en medewerkers (1962) (23) dienden aan gezonde volwassenen gedurende 5 tot 6 dagen toe:

- a. normale voeding,
- b. fosfaatarme en calciumrijke voeding,
- c. fosfaatrijke en calciumarme voeding,
- d. normale voeding en injectie van parathormoon.

Hun waarnemingen zijn samengevat in tabel 7.

De auteurs konkludeerden uit de gegevens, dat het gebruik van een fosfaatrijke voeding een effekt heeft op de regulatie van de fosfaatuitscheiding, dat gelijk op het effekt van parathormoon toediening. De tijdsrelatie tussen voeding en effekt werd niet besproken, maar het is duidelijk, dat het fosfaatrijke dieet een verandering van T/L heeft teweeggebracht, die onafhankelijk is van veranderingen in de plasmafosfaatkoncentratie. Dit is dus een effekt, dat onderscheiden dient te worden van het snelle effekt van veranderingen in de fosfaatkoncentratie op T/L. Wanneer men deze gegevens samenvat, dan blijkt, dat fosfaatrijke voeding een invloed heeft op de fosfaatuitscheiding, die gepaard gaat met veranderingen in de plasmafosfaatkoncentratie. De aanpassing van de fosfaatuitscheiding wordt op den duur gekenmerkt door een relatief lage waarde voor de teruggeresorbeerde fraktie van het aanbod, bij een relatief normale fosfaatkoncentratie. Deze invloed wordt waarschijnlijk uitgeoefend door tussenkomst van de bijschildklieren. Waarschijnlijk heeft het effekt enige tijd nodig om duidelijk waarneembaar te worden en het lijkt onderscheiden van het onmiddellijk optredende effekt op de teruggeresorbeerde fraktie van het aanbod, veroorzaakt door veranderingen van de plasmafosfaatkoncentratie.

IV. DE INVLOED VAN
KORTDURENDE VERANDERINGEN VAN DE PLASMAFOSFAATKONCENTRATIE
OP DE UITSCHIEDING VAN FOSFAAT

Er zijn experimentele gegevens gepubliceerd ter bevestiging van de hypothese, dat het toedienen van kleine hoeveelheden fosfaat aan nuchtere individuen onmiddellijk gevolgd wordt door een verandering van de extrarenale invloed op het uitscheidingspatroon van fosfaat. Deze hypothese wordt gesteund door drie groepen auteurs: Crawford en medewerkers (57), Morrin, Gedney en Reiss (158), en Foulks (80).

De experimenten van Crawford (57) werden besproken in hoofdstuk IV; IV, 1. Zij lieten zien, dat de geresorbeerde fraktie van het fosfaataanbod (T/L) progressief afneemt, wanneer de fosfaatconcentratie toeneemt bij ratten, die met toenemende hoeveelheden fosfaat worden gevoed. Maar T/L neemt, in verhouding tot het toenemen van de fosfaatconcentratie, weinig af bij bijschildklierloze ratten. De konklusie is, dat de bijschildklieren gemoed zijn bij de aanpassing van T/L aan de plasmafosfaatconcentratie. De experimenten van Morrin en medewerkers (1962) (158), verricht bij honden, tonen hetzelfde patroon, met uitzondering van het feit, dat het hier niet ging om veranderingen in het nuchtere aanbod, veroorzaakt door verschillen in voeding, maar directe veranderingen in het aanbod, veroorzaakt door het infunderen van kleine hoeveelheden fosfaat. Een toeneming van de fosfaatconcentratie in het plasma, met 10 tot 15% van de uitgangswaarde, veroorzaakte bij intakte dieren onmiddellijk een aanzienlijke toeneming van UV/L. Deze toeneming kon ongedaan gemaakt worden door het toedienen van een calciuminfuus, dat waarschijnlijk de parathormoonsekretie remt. Wanneer het calciuminfuus vlak vóór het fosfaat werd toegediend, of wanneer de bijschildklieren te voren operatief waren verwijderd, dan had het toedienen van fosfaat en het veranderen van de fosfaatconcentratie met 10 tot 15% geen meetbare invloed op UV/L (vgl. tabel 11, blz. 134). De auteurs verbonden aan hun waarnemingen de konklusie, dat de verandering, die bij intakte dieren in UV/L optreedt in aansluiting aan een verandering van de fosfaatconcentratie, duidt op een verandering van de regulatie van de fosfaatuitscheiding met tussenkomst van de bijschildklieren. Immers, zouden de bijschildklieren hierbij geen rol spelen, dan zouden intakte en bijschildklierloze dieren gelijk moeten reageren.

Men heeft nooit bezwaar gemaakt tegen deze interpretatie. Toch lijkt zij beslist iets verder te gaan, dan volgens de feiten verantwoord is. Men

zou met Morrin en medewerkers mee kunnen gaan, wanneer zij zouden stellen, dat de verandering van UV/L bij een verandering in P afhankelijk is van de functie van normale bijschildklieren. Maar dit betekent nog niet, dat de gewijzigde plasmafosfaatconcentratie ook een wijziging van die bijschildklierfunctie veroorzaakte. In dit verband is het van belang om op enkele andere waarnemingen te wijzen. Fairhurst (1963) (70) heeft aangetoond, dat patiënten met hypoparathyreoidie wel degelijk op een verandering in P reageren met een toeneming van UV/L. De toeneming is wel veel minder uitgesproken dan bij gezonden. In hoofdstuk III is reeds besproken, dat Chambers en medewerkers (45) opmerkten, dat een fosfaatarm dieet de nuchtere fosfaatconcentratie bij patiënten met hyperparathyreoidie evenveel of iets minder doet dalen dan bij gezonden, maar, dat T/L bij patiënten met hyperparathyreoidie onder deze omstandigheden zeer veel meer toeneemt, dan bij gezonde proefpersonen (Tabel 6). Men mag aannemen, dat de regulatie van de parathormoonsekretie bij patiënten met hyperparathyreoidie waarschijnlijk gestoord is. Wanneer wij nu veronderstellen, dat fosfaatonthouden een effect heeft, tegenovergesteld aan dat van fosfaattoedienen, dan zien wij, dat geringe variaties in de fosfaatconcentratie een zeer groot effect hebben op T/L bij hyperparathyreoidie (45), minder effect bij gezonden (45) en zeer weinig effect bij hypoparathyreoidie (70, 158). Men mag dus aannemen, dat de invloed van P op UV/L afhankelijk is van de reeds aanwezige bloedspiegel van parathormoon of, iets scherper geformuleerd, van de wijze waarop de regulatie van de fosfaatuitscheiding reeds tevoren ingesteld was, onder invloed van de bijschildklieren. Wij zullen deze hypothese later nog uitwerken.

De experimenten van Foulks (80) hebben intrigerende aspecten. Een aantal honden werd bestudeerd na 18 tot 24 uur vasten en na verschillende intervallen, volgend op een standaardvoeding. De grootte van het tubulaire maximum van de honden, gemeten tijdens vasten, was gelijk aan de grootte van het tubulaire maximum, gemeten na voeden. Voeden werd gevolgd door een toeneming van de fosfaatconcentratie in het plasma, door een toeneming van het fosfaataanbod ($P.C_{kr}$) en door een toeneming van de uitscheiding. Een aantal vastende dieren kreeg een infuus met natriumsulfaat. De dieren reageerden hierop met wisselende stijgingen van de kreatinineklaring, soms tot 150% van de uitgangswaarde en met wisselende stijgingen van de fosfaatconcentratie, soms tot waarden even hoog als na voeden. De stijging van het fosfaataanbod was bij deze dieren voor het grootste deel een gevolg van de toeneming van de kreatinineklaring. In tegenstelling tot de groep gevoede dieren, werd

echter géén toeneming van de uitscheiding gezien.

Foulks konkludeert hieruit, dat het toenemen van de fosfaatuitscheiding niet veroorzaakt wordt door een vergroting van het aanbod, maar samenhangt met een stijging van de plasmafosfaatconcentratie, die b.v. door voeden kan worden veroorzaakt. Hij suggereert, dat de fosfaatconcentratie in de tubuluscellen de kritische faktor is, die bepaalt hoe groot de tubulaire reabsorptie van fosfaat zal zijn tijdens fosfaatconcentraties, die liggen in het fysiologische gebied. De redenering is als volgt: Fosfaat voeden geeft een verhoogde extracellulaire fosfaatconcentratie, en, als gevolg van de wet van de massawerking bij het transport van fosfaat door de celwand, ook een verhoging van de intracellulaire fosfaatconcentratie. Dit gebeurt ook in de tubuluscellen. De verhoogde intracellulaire fosfaatconcentratie remt de tubulaire reabsorptie van fosfaat en bevordert de uitscheiding. Natriumsulfaat verhoogt de extracellulaire fosfaatconcentratie. Dit fosfaat moet afkomstig zijn uit cellen. Er treedt dus een daling op van de intracellulaire fosfaatconcentratie. Deze bevordert tubulaire terugresorptie van fosfaat en remt dus de fosfaatuitscheiding.

Een tweede konklusie is onvermijdelijk: Het uitscheidingspatroon voor fosfaat wordt — in de visie van Foulks — bepaald door de verhouding tussen intra- en extracellulaire fosfaatconcentratie. De grootte van het TmP , gemeten na intraveneuze toediening, weerspiegelt alleen het uitscheidingspatroon bij hoge intracellulaire fosfaatconcentraties, en kan dus niet een index zijn voor extrarenale invloeden op dat uitscheidingspatroon bij normale intracellulaire fosfaatconcentraties.

Er kunnen enkele duidelijke bezwaren tegen deze interpretatie worden geopperd. Het eerste werd reeds door Foulks zelf genoemd. Het is niet uitgesloten, dat toediening van natriumsulfaat niet alleen de plasmafosfaatconcentratie verhoogt, maar óók de tubulaire fosfaatterugresorptie (en het Tm), beide als gevolg van een niet nader omschreven effect op de transportsnelheid van fosfaat via de celmembraan. Het is op het ogenblik immers bekend, dat fosfaattransport de cel uit, voor de tubuli gelijk staat met terugresorptie (185). Foulks liet na, om de invloed van natriumsulfaat op het Tm na te gaan. In feite is de terugresorptie van fosfaat na toediening van natriumsulfaat verhoogd. Deze opmerkingen kunnen echter nog niet verklaren, waarom de fosfaatuitscheiding zoveel kleiner is na vergroting van het aanbod ($P.C_{kr}$), veroorzaakt door vergroting van de kreatinineklaring, dan de fosfaatuitscheiding na vergroting van het aanbod ($P.C_{kr}$), veroorzaakt door een vergroting van de plasmafosfaatconcentratie. Het verschil tussen beide toestanden is niet alleen

een verschil in P, maar ook een verschil in GFR. Wanneer men zich nu realiseert dat Hellman, Baird en Bartter (1964) (109) aangetoond hebben, dat de grootte van het TmP kan toenemen evenredig met GFR, en dat Goldman en Bassett (1958) (88) opmerkten, dat de terugresorptie bijna meer lijkt te variëren met GFR, dan met P, dan kan men Foulks' resultaten veel ongedwongener verklaren, door aan te nemen, dat de veranderingen van GFR direkt van invloed waren op de snelheid van terugresorptie.

Natriumsulfaat kan dus de volgende effecten hebben: het vergroot de plasmafosfaatconcentratie, tegelijk de terugresorptie activiteit en mogelijk dus ook TmP; het vergroot GFR en ook daardoor de terugresorptiecapaciteit en TmP. Op deze wijze kan men het verschil in uitscheiding tussen dieren, met een overeenkomstig aanbod, maar met en zonder natriumsulfaat, verklaren en de resultaten kunnen nu wel in overeenstemming gebracht worden met de hypothese, dat de grootte van TmP een maat is voor de regulatie van de fosfaatuitscheiding in nuchtere omstandigheden. Ze zijn nu bovendien in overeenstemming met de waarneming, dat GFR invloed kan hebben op het tubulaire maximum.

Maakt men de balans op van de hiervoor genoemde experimenten (57, 80, 158), dan blijkt, dat niet is aangetoond en niet met zekerheid is uitgesloten, dat er sprake is van een snelle aanpassing van het renale uitscheidingspatroon aan veranderingen van de fosfaatconcentratie van het plasma.



VIJFDE HOOFDSTUK

PROBLEEMSTELLING EN HYPOTHESE

I. PROBLEEMSTELLING

In de voorafgaande hoofdstukken werd een overzicht gegeven van de beschikbare gegevens en van de huidige inzichten in de regulatie van de fosfaatuitscheiding. Het blijkt niet mogelijk te zijn om de regulatie van de fosfaatuitscheiding op zodanige wijze te beschrijven, dat aangegeven kan worden, in welke mate een bepaalde verhouding tussen snelheid van renale fosfaatuitscheiding (UV_0) en plasmafosfaatconcentratie (P_0) bij het nuchtere individu bepaald wordt door een voor de nier karakteristiek uitscheidingspatroon en in hoeverre deze verhouding bepaald wordt door wijzigingen in dit uitscheidingspatroon, veroorzaakt door hormonale of andere invloeden van buiten de nier.

Onderzoekingen, die voor het onderzoek van de regulatie van de fosfaatuitscheiding uitsluitend gebruik gemaakt hebben van gegevens, die bij nuchtere individuen zijn verzameld, hebben alleen tot resultaat gehad, dat een aantal indices kon worden geformuleerd, waarvan aangenomen kan worden, dat zij in meerdere of mindere mate korreleren met extrarenale invloeden op de nier, zonder dat hun relatie tot deze invloeden goed kan worden gedefinieerd. De belangrijkste van deze indices zijn de fosfaatklaring (C_p), de verhouding van fosfaatklaring tot kreatinineklaring (C_p/C_{kr}) en een fosfaatuitscheidingsindex ($C_p/C_{kr} = 0,055 P_0 - 0,07$) (Hoofdstuk III). Opgemerkt moet worden, dat C_p/C_{kr} blijkt te variëren met de plasmafosfaatconcentratie en dat de mate van haar variatie met de plasmafosfaatconcentratie lijkt samen te hangen met de grootte van extrarenale invloeden op de fosfaatuitscheiding (Hoofdstuk IV; IV).

Uit waarnemingen tijdens toediening van grote hoeveelheden fosfaat blijkt, dat het vermogen van de nier om fosfaat via zijn tubuli terug te resorberen maar tot een bepaalde grens toe kan nemen. Deze grens wordt het tubulaire maximum (TmP) genoemd. Waarschijnlijk is de grootte van het TmP, gekorrigeerd voor de glomerulusfiltratiesnelheid, dus de grootte van de verhouding TmP/GFR, een betere index voor extrarenale beïnvloeding van het regulatiepatroon dan de hiervoor genoemde (Hoofdstuk II; III, 4). Een moeilijkheid is, dat men om TmP/GFR te kunnen meten grote hoeveelheden fosfaat moet toedienen en sommige auteurs vermoeden, dat toedienen van fosfaat via hormonale

of andere invloeden het voor de nier karakteristieke uitscheidingspatroon zou kunnen veranderen (Hoofdstuk IV; III, 4).

In dit verband moet worden opgemerkt, dat er nooit een systematisch onderzoek is verricht naar de samenhang tussen variaties in de grootte van TmP/GFR en variaties in de verhouding van UV_0 tot P_0 of in de indices, die van de nuchtere gegevens zijn afgeleid. Bij gezonde individuen — bij wie juist geen grote variatie in de grootte van TmP/GFR optreedt — is de samenhang tussen de nuchtere gegevens en TmP wel onderzocht (Morgan en Williams; Hoofdstuk IV; II) (157).

Een van de kenmerkende eigenschappen van het renale uitscheidingspatroon voor fosfaat is, dat de fosfaatterugresorptie begrensd wordt door een tubulair maximum. Shannon (204) paste de hypothese, dat actieve transporten gekenmerkt worden door een maximale transport-snelheid, reeds toe op het feit, dat er een Tm bestaat voor glucose en in verband hiermede beschouwde hij de grootte van dit Tm als onder meer afhankelijk van de hoeveelheid van de voor het glucosetransport beschikbare enzymen (Hoofdstuk II).

Uitgaande van deze hypothese leidden Smith c.s. (210) uit een aantal waarnemingen van de glucoseuitscheiding bij gezonde individuen een model af voor het renale terugresorptiemechanisme, waarin het tubulaire maximum een centrale rol speelt. Dit model is weergegeven in figuur 18 en werd in hoofdstuk IV; I uitvoerig beschreven. Uitscheiding van glucose treedt op, wanneer het aanbod van glucose aan de tubuli per tijdseenheid 70% bedraagt van de hoeveelheid, die de tubuli in deze tijd maximaal kunnen resorberen. Neemt het aanbod nog meer toe, dan is het verband tussen terugresorptie en aanbod niet meer lineair; de terugresorptie neemt nog wel toe, maar des te trager, naarmate het aanbod, in verhouding tot Tm , meer stijgt. Uiteindelijk bereikt de terugresorptie een konstante, maximale snelheid; op dit moment is het aanbod reeds 40% groter dan het TmP . Het verband tussen terugresorptie (T) en aanbod (L) wordt voor waarden van L/Tm tussen 0,70 en 1,40 weergegeven door een gebogen lijn, die aangeduid wordt met de naam splay. Volgens dit model wordt het karakteristieke uitscheidingsmechanisme voor glucose gekenmerkt door Tm en splay.

Pitts en Alexander (178) hebben reeds in 1944 gesuggereerd, dat het model van Smith c.s. kwalitatief ook op de fosfaatuitscheiding toepasbaar zou zijn en in 1960 vermeldden Morgan en Williams (157), zij het summier, dat het uitscheidingspatroon voor fosfaat bij gezonde mensen ook kwantitatief met het uitscheidingspatroon voor glucose overeenstemt. Een kwantitatieve vergelijking is mogelijk, omdat bij de beschrijving van

de splay, dus bij de beschrijving van de relatie tussen T en L, de laatste grootheden niet uitgedrukt worden in mg/min, maar in eenheden TmP. Omdat de snelheid van fosfaatterugresorptie bij de mens onder normale omstandigheden niet maximaal is, is een nader onderzoek van de splay in de fosfaatreabsorptie belangrijk.

Nu blijkt de splay in de reabsorptie van glucose in bepaalde omstandigheden te kunnen veranderen, terwijl Tm gelijk blijft (130, 189) en men heeft, zij het op niet geheel overtuigende gronden, gesuggereerd, dat bij de mens tijdens acidose een vergroting van de splay in de fosfaatterugresorptie optreedt, zonder verandering van het tubulaire maximum (200) (Hoofdstuk IV; II). Een moeilijkheid is bovendien, dat het niet zeker is of de splay in de terugresorptie van fosfaat, zoals deze kwantitatief bij gezonde individuen beschreven is, geheel de aan de structuur van de nier inherente eigenschappen weergeeft, of dat deze splay belangrijke wijzigingen heeft ondergaan onder extrarenale invloeden, die een gevolg zijn van het toedienen van fosfaat (Hoofdstuk IV). Er dient dus een systematisch onderzoek te worden verricht naar de samenhang tussen splay en tubulair maximum. De uitkomsten van dit laatste onderzoek zullen dan eventueel ook licht kunnen werpen op de uitkomsten van het eerst voorgestelde onderzoek naar de samenhang tussen variaties in de grootte van TmP/GFR en variaties in de verhouding van UV_0 tot P_0 .

II. HYPOTHESE

Bij het onderzoek zal worden uitgegaan van de volgende hypothese:

- a. Tubulair maximum en splay, beschouwd als één geheel, zijn een uitdrukking van een voor de nier karakteristiek uitscheidingsmechanisme, dat waarschijnlijk van structurele eigenschappen van de nier afhankelijk is. De splay wordt gekarakteriseerd door de hierboven weergegeven bevindingen van Morgan en Williams (157). Er zijn dus opvallende overeenkomsten met het uitscheidingsmechanisme voor glucose.
- b. De relatie tussen tubulair maximum en splay kan geen wijziging ondergaan onder endocrine of andere extrarenale invloeden, voorzover deze laatste de nier structureel intact laten. Endocrine of andere invloeden op de instelling van dit uitscheidingspatroon kunnen worden gekarakteriseerd naar hun invloed op de absolute grootte van het tubulaire maximum.
- c. Bij de bepaling van het tubulaire maximum op de wijze, beschreven in hoofdstuk II als „differentiaal-methode”, treedt geen verandering op van de instelling van het uitscheidingsmechanisme.

ad a. Allereerst zal getracht worden de grootte en vorm van de splay in de fosfaatreabsorptie vast te stellen. Dit komt neer op het bestuderen van de relatie tussen terugresorptie (T), aanbod (L) en tubulair maximum (TmP), terwijl T, L als Tm kwantitatief uitgedrukt worden in eenheden TmP. Omdat wij er van uitgaan, dat variaties in de absolute grootte van het tubulaire maximum geen invloed hebben op de verhouding van de splay tot het tubulaire maximum, zal, bij de keuze van voor dit doel te gebruiken waarnemingen bij gezonde proefpersonen en patiënten, geen rekening gehouden worden met de absolute grootte van het TmP.

ad b. In dit verband is de betekenis van de absolute grootte van het tubulaire maximum voor de relatie tussen splay en TmP juist wél belangrijk. Bij het onderzoek van de splay in de terugresorptie moet steeds gebruik gemaakt worden van een aantal waarnemingen bij een aantal individuen, omdat de variaties in uitscheiding en terugresorptie, die hier worden bestudeerd, relatief klein zijn in vergelijking met de waarnemingsfout (210). Onze resultaten moeten dus gerangschikt worden naar opklimmende Tm-waarden en vervolgens in groepen worden onderverdeeld naar TmP-intervallen van 1,0 mg/min. Binnen de groepen zijn de TmP-waarden dan vergelijkbaar, maar iedere groep zal een andere gemiddelde TmP-waarde hebben. Omdat juist de absolute grootte van het TmP in dit verband relevant is, zullen, bij het bestuderen van de relatie tussen T, UV, L en TmP, deze grootheden niet worden uitgedrukt in eenheden TmP, maar in mg/min.

ad c. In dit verband is vooral de vraag van belang of de instelling van het typische renale regulatiemechanisme onder invloed van het voor het bepalen van het TmP nodige fosfaatinfuus zou kunnen veranderen en zal een onderzoek moeten worden gedaan naar de relatie tussen variaties in de grootte van TmP/GFR, enerzijds en variaties in UV_0 , P_0 en hun samenhang, anderzijds. Het zal dan tevens mogelijk zijn, een onderzoek te doen naar de werkelijke betekenis van de gebruikelijke indices voor de fosfaatuitscheiding.



ZESDE HOOFDSTUK

MATERIAAL EN METHODEN

I. DE BIJ HET ONDERZOEK VERWERKTE GEGEVENS

In dit onderzoek zijn de gegevens verwerkt, verkregen tijdens honderd fosfaatinfusen bij zevenenzeventig volwassenen. Deze honderd waarnemingen vormen 82% van het oorspronkelijke materiaal van 122 experimenten. In de uiteindelijke verwerking zijn alleen die waarnemingen betrokken, waarbij het tubulaire maximum (TmP), de verhouding van het tubulaire maximum tot de glomerulusfiltratiesnelheid (TmP/GFR_p) en de glomerulusfiltratiesnelheid (berekend als dUVM/dPm; Hoofdstuk II) (GFR_p) met voldoende nauwkeurigheid berekend konden worden. Deze selectie wordt verantwoord in paragraaf II. Om te kunnen voldoen aan de in hoofdstuk V gestelde voorwaarde van een zo groot mogelijke variatiebreedte in TmP, werd geen onderscheid gemaakt tussen gezonde en niet gezonde proefpersonen.

II. METHODEN

1. *Het fosfaatinfuus*

A. PRINCIPE

Het belangrijkste kenmerk van de bij dit onderzoek gebruikte infusietechniek van Anderson (6) is, dat zij erop gericht is om de plasmafosfaatconcentratie gedurende drie uur met eenparige snelheid te doen toenemen. De betekenis hiervan is, dat men op eenvoudige wijze de gemiddelde fosfaatconcentratie kan berekenen tijdens een aantal korte perioden met stijgende plasmakoncentraties, omdat de gemiddelde plasmafosfaatconcentratie in iedere periode gelijk is aan de plasmafosfaatconcentratie in het midden van deze periode. Uit het verband tussen fosfaatuitscheiding en -concentratie kan de grootte van het tubulaire maximum worden berekend volgens de beginselen, die in Hoofdstuk II; II, 1 en in figuur 3 en 10 zijn uiteengezet. De werkwijze wordt hieronder in détail beschreven.

B. BEREIDING EN SAMENSTELLING VAN DE FOSFAATOPLOSSING

65,7 g Na₂HPO₄·2H₂O en 11,5 g NaH₂PO₄·2H₂O worden afgewogen en opgelost in 1000 ml aqua destillata. Deze oplossing heeft een pH van 7,4 en een fosfaatconcentratie (uitgedrukt als P) van 13,7 g/l. De oplossing wordt afgeleverd in flessen met 300 ml. De flessen moeten na de gebruike-

lijke reiniging nog 24 uur, gevuld met een 2% HCl oplossing, blijven staan om te voorkomen, dat na het vullen met de fosfaatoplossing neerslagen van calciumfosfaat ontstaan. Na het vullen worden de flessen gedurende 30 minuten gesteriliseerd in waterdamp van 100° C.

C. BEREKENING VAN DE HOEVEELHEID FOSFAAT,
DIE MOET WORDEN GEINFUNDEERD

De berekening kan het beste uiteengezet worden aan de hand van de beschrijving van Anderson zelf. De volgende veronderstellingen worden gemaakt: De glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) is 120 ml/min, per 1,73 m² lichaamsoppervlakte, en het volume, waarover het toegediende fosfaat zich verdeelt, bedraagt 20% van het lichaamsgewicht. Verder wordt aangenomen, dat de GFR en het „verdelingsvolume” van fosfaat gedurende het experiment niet veranderen en dat de maximale snelheid van tubulaire terugresorptie van fosfaat tijdens het fosfaatinfuus konstant blijft. Dit houdt in, dat, als het tubulaire maximum eenmaal is bereikt, de snelheid van fosfaatuitscheiding lineair moet korreleren met de plasmafosfaatconcentratie. Het fosfaatinfuus kan men beschouwen als te bestaan uit twee delen. Een deel van het infuus moet het verlies van fosfaat via de nier aanvullen. De snelheid, waarmee dit deel van het infuus wordt toegediend, moet steeds toenemen, want het verlies van fosfaat via de nier neemt toe, als de plasmafosfaatconcentratie stijgt. Het andere deel van het fosfaatinfuus wordt gebruikt om de fosfaatconcentratie in de „verdelingsruimte” met de gewenste snelheid op te voeren. De snelheid, waarmee dit deel van het infuus wordt toegediend is konstant. Stel, dat $GFR = F$ ml/min, dat de „verdelingsruimte” = V ml, dat de nuchtere plasmafosfaatconcentratie P_0 mg/ml bedraagt, dat de tijd wordt aangegeven als t min en dat de gewenste toeneming van de plasmafosfaatconcentratie dP/dt mg/(ml.min) bedraagt. Men kan dan, onder de genoemde voorwaarden, het volgende stellen:

— Wanneer de plasmafosfaatconcentratie gedurende drie uur met eenparige snelheid moet toenemen, dan zal de hoeveelheid fosfaat, die per minuut door de glomeruli wordt gefiltreerd, aan het begin van het infuus bedragen:

$$P_0 \cdot F \text{ mg/min}$$

en daarna lineair moeten toenemen, totdat zij, na drie uur, gelijk is aan:

$$\{ (P_0 + 180 \cdot dP/dt) \cdot F \} \text{ mg/min}$$

en t minuten na het begin van het infuus bedraagt zij:

$$\{ (P_0 + t \cdot dP/dt) \cdot F \} \text{ mg/min}$$

— Wanneer het tubulaire maximum T_m mg/min bedraagt, dan is de

snelheid van fosfaatuitscheiding door de nier steeds T_m minder dan de gefiltreerde hoeveelheid. De snelheid van fosfaatuitscheiding bedraagt dus op ieder moment:

$$\{ (P_o + t.dP/dt).F \} - T_m \text{ mg/min}$$

— Bij een „verdelingsruimte” van V ml bedraagt de daartoe benodigde hoeveelheid fosfaat $V.dP/dt$ mg/min. Per minuut moet dus in totaal op ieder moment worden ingespoten:

$$V.dP/dt + \{ (P_o + t.dP/dt).F \} - T_m \text{ mg/min}$$

De fosfaatconcentratie van de toe te dienen fosfaatoplossing bedraagt 13,7 mg/ml, dus 1 mg/min fosfaat is gelijk aan 0,073 ml/min van deze oplossing.

— Anderson geeft als voorbeeld een man met een lengte van 178 cm, gewicht 84,5 kg en lichaamsoppervlakte 2,1 m². GFR wordt dan geschat op $2,1/1,73 \times 120 = 145$ ml/min en T_m op 3,5 mg/min. Aangenomen wordt, dat de nuchtere fosfaatconcentratie 3,0 mg/100 ml bedraagt. Deze concentratie moet in 3 uur toenemen tot 13,0 mg/100 ml. Onder deze omstandigheden geldt:

$$\begin{aligned} V &= 17000 \text{ ml} \\ dP/dt &= 0,10/180 \text{ mg/(ml.min)} \\ P_o &= 0,03 \text{ mg/ml} \\ F &= 145 \text{ ml/min} \\ T_m &= 3,5 \text{ mg/min} \end{aligned}$$

Het infuus zal dan beginnen met een snelheid van:

$$[17000 \times 0,10/180 + \{ (0,03) \times 145 \} - 3,5] \times 0,073 = 0,75$$

Na drie uur wordt het infuus toegediend met een snelheid van

$$[17000 \times 0,10/180 + \{ (0,03 + 180 \times 0,10) \times 145 \} - 3,5] \times 0,073 = 1,81 \text{ ml/min.}$$

Omdat het infuus met eenparig toenemende snelheid wordt toegediend, bedraagt de snelheid van toediening na x minuten:

$$\{ 0,75 + x(1,81 - 0,75)/180 \} = (0,75 + 0,006 x) \text{ ml/min}$$

Anderson berekende de infusiesnelheid voor iedere proefpersoon opnieuw, uitgaande van geschatte waarden voor F , V , P_o en T_m . Hyde en medewerkers deden in de praktijk de ervaring op, dat een snelheid van 0,7 ml/min, in regelmatige stappen toenemend tot 1,6 ml/min na 180 minuten, bij vrijwel alle patiënten een stijging van de fosfaatconcentratie veroorzaakt, die niet van lineair kan worden onderscheiden. Door ons werd daarom in ieder experiment het volgende voorschrift aangehouden:

D. VOORSCHRIFT

In een onderarmvene wordt, met behulp van een puntige mandrijn een stompe naald aangebracht. De mandrijn wordt verwijderd en de naald wordt aangesloten aan de ene zijde van een 100 cm lange, gesteriliseerde en met de hierboven beschreven fosfaatbuffer gevulde slang. De andere zijde van de slang ligt op een tafel en is afgesloten, maar in dit deel van de slang steekt de naald van een op tafel liggende, gecalibreerde 20-ml spuit. Uit deze spuit wordt, om de 60 seconden, de gewenste hoeveelheid fosfaat in de slang gespoten. Deze hoeveelheid staat op een tabel aangegeven als afstand, waarover de zuiger zich op een bepaald moment moet verplaatsen. De spuit wordt, voor zij leeg is, door een nieuwe, gevulde spuit vervangen. De ingespoten hoeveelheid bedraagt gedurende de eerste 18 minuten 0,7 ml/min. Na de 19e minuut wordt 0,8 ml/min ingespoten en na ieder interval van 18 minuten wordt de per minuut toegediende hoeveelheid met 0,1 ml vermeerderd. In de tiende en laatste periode van het fosfaatinfuus wordt dus 1,6 ml per minuut toegediend. De totale hoeveelheid fosfaatoplossing, aldus in 180 minuten toegediend bedraagt 207 ml en bevat 2,84 g fosfor, dat is ruim 90 mmol fosfaat en 166,6 meq natrium.

2. *Beschrijving van het onderzoek (figuur 3 en 10)*

Alle proefpersonen gebruikten normale ziekenhuisvoeding gedurende tenminste 5 dagen voorafgaande aan het onderzoek. De proefpersoon blijft op de dag van het onderzoek nuchter, dat wil zeggen: hij heeft geen voeding meer gebruikt sinds de voorafgaande dag om 20 uur en hij heeft alleen gedestilleerd water mogen drinken. Na 8 uur 's ochtends moet hij iedere 30 minuten 200 tot 400 ml aqua destillata drinken, afhankelijk van de maximale hoeveelheid, die hij zonder bezwaar meent te kunnen nemen. Dit gaat door tot 13 uur, het tijdstip waarop het onderzoek eindigt. Het doel van deze waterbelasting is het verkrijgen van een voldoende groot urinevolume per tijdseenheid. Het uitscheiden van grote hoeveelheden water heeft geen invloed op de uitscheiding van fosfaat. De urine wordt verzameld door middel van een verblijfkatheter. Om het ontstaan van een urineweginfectie door katheteriseren te vermijden wordt na afloop van de proef gedurende vijf dagen dagelijks 2000 mg sulfamethizol (lucosil) toegediend en het urinesediment wordt gecontroleerd. De urine wordt verzameld in met aqua dest. uitgekookt glaswerk. Zij wordt bij het verzamelen gemengd met 1 ml 0,1 N HCl om neerslaan van calciumfosfaatverbindingen te voorkomen. Met regelmatige tussenpozen wordt veneus bloed afgenomen door een stompe

verblijfnaald, aangebracht in een vene van de vrije onderarm. Tussentijds wordt de naald gesloten met een stompe mandrijn. Stolling wordt tegengegaan door, na het afnemen van bloed, de naald te spoelen met 0,5 ml van een oplossing, die 5 mg/ml fosfaatvrije heparine (thromboliquine, Organon) bevat. In verband hiermede worden de eerste 2 ml bloed, verkregen bij het nemen van een bloedmonster, niet voor bepalingen gebruikt. Het bloed wordt opgevangen in 50 µg droge, fosfaatvrije heparine, onmiddellijk gecentrifugeerd en het plasma wordt afgepipetteerd. Hemolytische bloedmonsters worden niet gebruikt. Tussen 9 en 13 uur worden, zo nauwkeurig mogelijk om de 30 minuten, acht urineporties verzameld. De verzameltijd voor urine bedraagt in het algemeen 60 tot 90 seconden. De periode wordt geacht te eindigen bij het begin van het urine afnemen. Eveneens 8 maal, en wel nauwkeurig in het midden van de verzamelperioden, worden bloedmonsters afgenomen. De verzameltijd voor bloedmonsters bedraagt in het algemeen 30 — 60 seconden. Na beëindigen van de tweede urineverzamelperiode, dus om 10 uur, wordt aangevangen met het fosfaatinfuus met behulp van een reeds ingebrachte naald. Er zijn dus twee waarnemingsperioden bij de nuchtere proefpersoon en 6 tijdens infuus. Bij iedere verzamelperiode behoort één bloedmonster en één urineportie.

3. *Klinisch-chemische methoden*

- a. De fosfaatconcentratie in het plasma en urine wordt bepaald volgens de methode van Sumner (218). De concentratie van anorganisch fosfaat wordt uitgedrukt als mg fosfor per 100 ml, dat wil zeggen 3,1 mg/100 ml is gelijk aan 1 mmol/l anorganisch fosfaat.
- b. De kreatinineconcentratie in het plasma en urine wordt gemeten met de alkalische pikraatmethode, in het plasma na adsorptie van de chromogenen aan fanconit (90).
- c. Per verzamelperiode wordt de snelheid van fosfaatuitscheiding berekend als:

$$\frac{[P]_u \times Q_u^{kr}}{240 \times [Kr]_u}$$

waarin $[P]_u$ = fosfaatconcentratie in het urinemonster; $[Kr]_u$ = kreatinineconcentratie in het urinemonster; Q_u^{kr} = totale hoeveelheid kreatinine in 240 minuten (4 uur) uitgescheiden. Hierbij wordt uitgegaan van de vooronderstelling dat kreatinine met konstante snelheid wordt uitgescheiden en, dat op deze wijze gecorrigeerd wordt voor fouten, gemaakt bij het verzamelen of meten van de urineporties. Bij geen van de experi-

menten werd een systematische verandering van de snelheid van kreatinineuitscheiding geconstateerd.

4. *Bewerking van de gegevens, verzameld bij de nuchtere proefpersonen*

a. Als nuchtere fosfaatconcentratie in het plasma wordt beschouwd de halve som van de fosfaatconcentraties in het plasma van de twee eerste bloedmonsters. (P_o mg/100 ml)

b. Als snelheid van nuchtere fosfaatuitscheiding wordt beschouwd de halve som van de uitscheidingsnelheid over de twee eerste verzamelperioden. (UV_o mg/min)

c. $P_o \cdot GFR_p / TmP$ werd berekend als het quotient van P_o en TmP / GFR_p ; UV_o / TmP werd berekend als het quotient van UV_o en TmP ; zie onder sectie 5.

d. de fosfaatklaring werd berekend als het quotient van UV_o en P_o , vermenigvuldigd met 100. (C_p ml/min). De verhouding van fosfaatklaring tot kreatinineklaring werd berekend als:

$$\frac{[P]_u \times [Kr]_p}{[P]_p \times [Kr]_u}$$

waarin $[P]_u$ gelijk is aan de gemiddelde fosfaat concentratie van de eerste twee urinemonsters; $[Kr]_u$ de overeenkomstige kreatinineconcentratie; $[P]_p$ is gelijk aan P_o en $[Kr]_p$ is gelijk aan de halve som van de kreatinine concentraties in de eerste twee bloedmonsters.

5. *Berekening van de betrekking tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie tijdens het fosfaatinfuus **

Tijdens het fosfaatinfuus worden 6 paren waarnemingen verkregen, betreffende de plasmafosfaatconcentraties tijdens het infuus (P_m mg/100 ml) en de snelheid van fosfaatuitscheiding in de overeenkomstige perioden tijdens het infuus (UV_m mg/min). De regressie van UV_m ten opzichte van P_m (figuur 10) werd berekend met behulp van de methode van de kleinste kwadraten. Tengevolge van technische onvolkomenheden (hemolytisch serum, verloren gaan van materiaal) waren de gegevens niet altijd compleet. Voor de berekening van de regressielijn werd minstens van vijf paren waarnemingen gebruik gemaakt.

A. LINEARITEIT

De korrelatiecoëfficiënt van de regressielijn was bij 100 van de eerste 122 experimenten groter dan 0,990 en 115 maal groter dan 0,900. Zeven maal werd geen regressielijn berekend, omdat het op het oog duidelijk

* Alle gebruikte statistische methoden zijn ontleend aan Hald (1957) (100).

TABEL 8. 95% BETROUWBAARHEIDINTERVALLEN VOOR INTERCEPTEN VAN REGRESSIELIJNEN ($UV_m = a.P_m + b$) MET x-AS. *

No	r	TmP/GFR _p	95% betrouwbaarheidsinterval	
			uiterste waarden	interval
		mg/100 ml	mg/100 ml	mg/100 ml
—	0,946	4,8	2,9 — 5,8	2,9
—	0,955	3,3	0,1 — 4,8	4,7
5	0,999	1,3	0,6 — 1,9	1,3
29	0,999	2,4	1,7 — 3,0	1,3
30	0,995	2,5	0,7 — 3,8	3,1
66	0,997	3,6	2,8 — 4,3	1,5
72	0,998	3,8	3,4 — 4,1	0,7
86	0,991	4,5	2,8 — 5,6	2,8
99	0,998	5,7	4,9 — 6,3	1,4

* UV_m = uitscheidingsnelheid van fosfaat, tijdens infuus, P_m = plasmafosfaatconcentratie, TmP/GFR_p verhouding van tubulair maximum tot glomerulusfiltratiesnelheid = intercept van regressielijn met x-as; No = nummer van experiment (zie tabel 9), r = correlatiecoëfficiënt.

was, dat de correlatie minder dan 90% zou bedragen. Uit deze feiten mag men afleiden, dat de betrekking tussen UV_m en P_m steeds lineair is.

B. BEREKENDE GROOTHEDEN

De berekende regressielijn heeft de gedaante $y = a.x + b$.

— GFR_p . Uit de gegevens van Anderson en Arner (Hoofdstuk II) kan worden afgeleid, dat de helling (a) van de hierboven beschreven regressielijn goed overeenkomt met de inulineklaring en dus beschouwd kan worden als een maat voor de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR_p ml/min $\times 10^{-2}$). Deze grootte kan worden geformuleerd als: $GFR_p = dUV_m/dP_m$

— TmP . Als tubulair maximum voor fosfaat wordt beschouwd het negatieve intercept van de regressielijn met de y-as (-b). (TmP mg/min).

— TmP/GFR_p . De verhouding van het tubulaire maximum voor fosfaat tot de glomerulusfiltratiesnelheid werd berekend als het intercept van de regressielijn met de x-as (-b/a). (TmP/GFR_p mg/100 ml)

C. FOUTENBRONNEN

Tabel 8 en figuur 10 geven, met behulp van een aantal voorbeelden, een indruk van de betrouwbaarheid van de berekening van het intercept van de regressielijn met de x-as. Uit de tabel blijkt, dat TmP/GFR_p bij een correlatiecoëfficiënt van minder dan 95% zeer onnauwkeurig bepaald wordt. Bij een correlatiecoëfficiënt boven 99% kunnen nog vrij grote verschillen bestaan tussen de betrouwbaarheidsgrenzen. Met een fout van de orde van grootte van 0,5 tot 1,0 mg/100 ml moet rekening

worden gehouden. Om een zo groot mogelijke betrouwbaarheid bij relatief weinig opofferen van waarnemingen te verkrijgen, werd als criterium voor de bruikbaarheid van een onderzoek gesteld, dat de korrelatiecoëfficiënt groter dan 0,990 moet zijn. De afwijking van de lineariteit in de 22 experimenten, die niet werden opgenomen, toonde geen systematisch patroon en deze keuze lijkt dus gerechtvaardigd.

— Een tweede oorzaak voor fouten is gelegen in het feit, dat UV en P, zoals deze grootheden in dit experiment gemeten worden, beschouwd worden als de werkelijke waarden voor UV en P op het tijdstip van meting. In werkelijkheid nemen wij veranderingen, zowel van UV, als van P met vertraging waar:

Ad UV. De glomerulaire urine komt met vertraging aan in de blaas omdat tijd verbruikt wordt bij het passeren van de tubuli, het nierbekken en de ureteren. De vertraging wordt verschillend gewaardeerd. Bij een urineproductie, die groter is dan 1,5 ml/min, zoals wordt waargenomen bij de hier beschreven experimenten, zou zij volgens McSwiney en de Wardener (145) en volgens Arner (9) ongeveer 2 minuten bedragen. Brun, Hilden en Raaschou (37) geven 5 tot 8 minuten op. Wij zijn geneigd om de schatting van Arner (9) als de meest juiste te beschouwen omdat in de experimenten van deze onderzoeker de GFR, berekend uit een verdwijningskromme voor de plasmafosfaatconcentratie, en de GFR, berekend uit de verhouding tussen uitscheiding en plasmakconcentratie, nauwkeurig overeenstemden indien een correctie voor een vertraging van 2 minuten werd toegepast. In dit experiment werden arteriele plasmakconcentraties gemeten. In onze experimenten bedraagt de verandering van de fosfaatconcentratie per tijdseenheid gemiddeld $0,10/180$ mg/(ml \times min), dat is 0,055 mg/100 ml per minuut. Bij een vertraging in de verzameling van de urine met 2 minuten zal een urineportie steeds met een plasmafosfaatconcentratie van 2 minuten later vergeleken worden. De helling van de regressielijn zal niet veranderen, maar het intercept van de lijn met de x-as, dus TmP/GFR_p , zal systematisch met $2 \times 0,055 = 0,12$ mg/100 ml overschat worden. Bij een vertraging van 5 tot 8 minuten wordt de fout gemiddeld 0,275 tot 0,440 mg/100 ml.

ad P. Uit een onderzoek van Brun, Hilden en Raaschou (37) en van Tackett en Houck (219) blijkt, dat een concentratieverandering in arterieel bloed met vertraging in veneus bloed uit de vena cubiti wordt gemeten. Gebruik makend van veneus bloed, meet men te lage waarden bij stijgende, te hoge bij dalende concentraties. De oorzaak van dit verschil is waarschijnlijk gelegen in equilibratie van de in het plasma

opgeloste stof met de interstitiële ruimte in de onderarm. De vertraging is waarschijnlijk een functie van het interstitiële volume en een omgekeerde functie van de stroomsnelheid van het plasma. Uit de gegevens van Brun, Hilden en Raaschou (37) kan worden afgeleid, dat een concentratieverandering in het arteriele bloed met een vertraging van omstreeks 5 minuten in het veneuze bloed tot uiting komt. In onze proefopstelling zullen wij de plasmafosfaatconcentratie dus in het algemeen onderschatten met $5 \times 0,055 = 0,275$ mg/100 ml en wij zullen TmP/GFR_p met hetzelfde bedrag onderschatten. Wij achtten het echter niet verantwoord bij onze patiënten arteriële concentraties te meten. De beide foutenbronnen gaan in tegengestelde richting en zullen elkaar dus gedeeltelijk opheffen. Hierom, en omdat wij het niet juist achten voor een onbekende grootte te corrigeren, hebben wij met deze fouten geen rekening gehouden. Bij de interpretatie van de bevindingen moet men er echter wel rekening mee houden, dat deze waarnemingsfouten de absolute waarde van TmP/GFR_p systematisch zullen beïnvloeden.

6. Gevolgen van het fosfaatinfuus

Op het eind van de fosfaatinfusen, dus tijdens de laatste of voorlaatste verzamelperiode, treedt als regel een daling op van het calciumgehalte van het plasma met 1 tot 2 mg/100 ml. Deze daling gaat nimmer gepaard met een afwijking van lineariteit van het verband tussen UV_m en P_m en gaat dus niet gepaard met meetbare veranderingen van de fosfaatuitscheiding onder invloed van bijschildklierprikkeling. Bij patiënten met een lage uitgangswaarde voor het plasma-calcium is de daling van dezelfde orde van grootte. Bij de 122 vermelde onderzoeken is éénmaal, bij een patiënt, lijdende aan hypoparathyreoidie met een lage uitgangswaarde van het plasma-calcium (8,0 mg/100 ml) een typische *main d'accoucheur* waargenomen. De afwijking kon op eenvoudige wijze, door intraveneuze calciumtoediening gecorrigeerd worden. Omdat wij echter, sedert de afronding van het materiaal voor dit onderzoek, een dergelijke afwijking nogmaals hebben waargenomen bij een patiënte met hypocalciëmie, veroorzaakt door osteomalacie, wordt hypocalciëmie door ons voortaan als een relatieve contraïndicatie tegen dit onderzoek beschouwd. De calciumspiegel keert als regel binnen 3 tot 6 uur spontaan tot de uitgangswaarde terug. Bij patiënten met reeds voor het onderzoek bestaande hypocalciëmie kan dit echter langer duren. De samenhang tussen veranderingen in calciumspiegel als gevolg van veranderingen van de fosfaatspiegel van het bloed zijn een onderwerp voor verder onderzoek.

Na het toedienen van fosfaatinfusen, bedoeld ter bestrijding van ernstige hypercalciëmieën, zijn door ons en door anderen lokale afwijkingen waargenomen in de vorm van trombose en calcificatie in de gebruikte venen. Na de fosfaatinfusen, toegediend zoals hier beschreven, zijn door ons nooit dergelijke complicaties waargenomen. Mogelijk speelt in dit verband de geleidelijkheid, waarmee de plasmafosfaatconcentratie, tijdens de hier gebruikte opstelling, wordt opgevoerd een rol.



TABEL 9. OVERZICHT VAN DE DIAGNOSE, WAARNEMINGEN EN VAN WAARNEMINGEN AFGELEIDE GROOT-
HEDEN BIJ 100 PERSONEN. *

Diagnose	nuchter			tijdens infuus			
	P _o	UV _o	C _p /C _{kr}	T _{mP} /GFR _p	T _{mP}	GFR _p	P _o -GFR _p /T _{mP}
	mg/ 100 ml	mg/min	—	mg/ 100 ml	mg/min	mg/ min ^{1.73}	—
1. Hyperparathyreoïdie	1,4	0,30	0,22	0,7	0,7	0,95	2,00
2. Hyperparathyreoïdie	2,4	0,41	0,24	1,1	0,7	0,66	2,18
3. Hyperparathyreoïdie	3,0	0,40	0,15	1,2	0,8	0,67	2,50
4. Hyperparathyreoïdie	1,4	0,35	0,32	1,3	0,9	0,71	1,08
5. Sarcoidose, met prednison	2,3	0,63	0,35	1,3	1,0	0,75	1,77
6. Nierstenen	2,4	0,46	0,13	1,4	1,4	0,97	1,71
7. Renale tubulaire acidose	1,9	0,25	0,18	1,5	0,7	0,47	1,27
8. Hyperparathyreoïdie (1)	2,6	0,40	0,26	1,5	1,3	0,84	1,73
9. Nierstenen	2,7	0,26	0,10	1,5	1,0	0,68	1,80
10. Hyperparathyreoïdie	2,6	0,50	0,18	1,6	1,5	0,92	1,63
11. Hyperparathyreoïdie	2,4	0,50	0,20	1,7	1,5	0,89	1,41
12. Cholecystitis	2,3	0,22	0,10	1,8	1,7	0,93	1,28
13. Hyperparathyreoïdie	2,4	0,33	0,16	1,8	1,3	0,75	1,33
14. Hyperparathyreoïdie (13)	2,6	0,39	0,17	1,9	1,2	0,64	1,37
15. Hyperparathyreoïdie	2,9	0,40	0,14	1,9	1,3	0,69	1,53
16. Hyperparathyreoïdie	2,1	0,30	0,13	2,0	1,9	0,95	1,05
17. Osteomalacie	2,5	0,38	0,36	2,0	0,9	0,47	1,25
18. Hyperparathyreoïdie	2,4	0,37	0,17	2,1	2,0	0,93	1,14
19. Coronaire insufficiëntie	2,5	0,16	0,08	2,1	1,8	0,87	1,19
20. Hyperparathyreoïdie	2,9	0,50	0,14	2,1	2,2	1,01	1,38
21. Nierstenen (6)	2,5	0,37	0,12	2,2	2,4	1,12	1,13
22. Hyperparathyreoïdie	2,0	0,37	0,15	2,2	1,8	0,82	0,91
23. Sarcoidose; prednison	2,6	0,41	0,17	2,3	1,9	0,81	1,13
24. AT10-vergiftiging	1,9	0,02	0,02	2,4	1,3	0,56	0,79
25. Nefrocalcinose	2,2	0,26	0,12	2,4	2,0	0,83	0,92
26. Nierstenen	2,6	0,37	0,19	2,4	1,9	0,79	1,08
27. Post-parathyreoïdektomie	2,6	0,31	0,16	2,4	1,6	0,68	1,08
28. Ziekte van Wilson	3,0	0,63	0,23	2,4	2,0	0,82	1,25
29. Nierstenen	3,1	0,19	0,06	2,4	2,2	0,91	1,29
30. Nefrocalcinose (25)	2,1	0,19	0,12	2,5	1,8	0,73	0,84
31. Nierarterie stenose	3,3	0,17	0,05	2,5	2,3	0,92	1,32
32. Post-strumektomie, gezond	2,0	0,36	0,17	2,6	2,8	1,10	0,77
33. Adipositas	2,3	0,29	0,10	2,6	2,9	1,13	0,88
34. Gezond	2,6	0,24	0,08	2,6	3,0	1,16	1,00
35. Hypoparathyreoïdie + AT10	2,8	0,09	0,03	2,6	1,9	0,72	1,08
36. Gezond	3,0	0,18	0,05	2,6	2,5	0,94	1,15
37. Nierstenen	3,3	0,57	0,15	2,6	2,5	0,94	1,27
38. Ziekte van Wilson (28)	3,3	0,51	0,14	2,6	2,1	0,80	1,27
39. Nierstenen	2,9	0,42	0,11	2,7	2,7	0,98	1,07
40. Post-strumektomie, gezond	3,3	0,19	0,05	2,7	2,6	0,94	1,22
41. Gezond	3,2	0,29	0,12	2,7	1,7	0,63	1,19
42. Maagzweer	2,9	0,27	0,09	2,8	3,0	1,06	1,04
43. Nierstenen	2,9	0,30	0,07	2,8	3,0	1,08	1,04
44. Post-strumektomie, gezond (40)	3,2	0,47	0,19	2,8	2,2	0,80	1,14
45. Hyperthyreoïdie, behandeld	3,9	0,63	0,15	2,8	3,0	1,06	1,39
46. Sarcoidose, hoog Ca** (5)	3,3	0,51	0,16	2,9	3,0	1,03	1,14
47. Post-parathyreoïdektomie (16)	2,7	0,11	0,04	3,0	2,5	0,84	0,90

* P_o = plasmafosfaatconcentratie; UV_o = snelheid van fosfaatuitscheiding; C_p/C_{kr} = verhouding van fosfaatklaring tot kreatinineklaring, T_{mP} = tubulair maximum voor fosfaat; GFR_p = glomerulusfiltratiesnelheid berekend uit fosfaatwaarden.

De cijfers tussen haakjes duiden er op, dat de door deze cijfers aangeduide experimenten bij dezelfde patient werden uitgevoerd.

Diagnose	nuchter			tijdens infuus			
	P _o	UV _o	C _p /C _{kr}	T _{mP} / GFR _p	T _{mP}	GFR _p	P _o ·GFR _p / T _{mP} ²
	mg/ 100 ml	mg/min	—	mg/ 100 ml	mg/min	mg/ min·10 ⁻³	—
48. Idiopathische vetdiarree	2,8	0,33	0,13	3,0	2,0	0,65	0,93
49. Gastritis	3,7	0,40	0,09	3,0	3,5	1,18	1,23
50. Post-strumektomie, gezond	3,3	0,45	0,14	3,1	2,8	0,89	1,06
51. Gezond	3,5	0,50	0,13	3,1	3,2	1,03	1,06
52. Coronaire insuff. + heparinoid	3,7	0,35	0,11	3,1	2,4	0,77	1,19
53. Proctitis	3,6	0,60	0,11	3,1	3,1	1,02	1,16
54. Partiële dundarmresektie	3,7	0,47	0,13	3,1	2,8	0,90	1,19
55. Hyperthyroidie	3,9	0,80	0,20	3,1	2,7	0,87	1,26
56. Nierstenen	3,6	0,35	0,07	3,2	3,2	1,01	1,13
57. Genuïne epilepsie	3,6	0,37	0,11	3,2	2,4	0,76	1,13
58. Galstenen	3,9	0,23	0,06	3,2	2,3	0,72	1,22
59. Post-parathyroidektomie (16)	3,0	0,15	0,05	3,3	2,7	0,80	0,91
60. Nierstenen	3,2	0,46	0,12	3,3	3,2	0,97	0,97
61. Osteoporose	3,3	0,18	0,05	3,3	2,4	0,73	1,00
62. Gezond	2,8	0,21	0,07	3,4	2,8	0,82	0,82
63. Hyperthyroidie	3,5	0,40	0,10	3,4	3,9	1,14	1,03
64. Post-strumektomie, gezond (40)	3,6	0,18	0,05	3,4	2,7	0,79	1,06
65. Longembolie	3,7	0,30	0,06	3,5	2,8	0,80	1,06
66. Sarcoidose	3,3	0,34	0,08	3,6	4,1	1,13	0,92
67. Thrombose, kuitvene.	3,4	0,34	0,09	3,6	3,6	1,01	0,94
68. Hyperthyroidie, behandeld	3,4	0,11	0,03	3,6	4,5	1,28	0,94
69. Galstenen	3,6	0,34	0,08	3,6	4,0	1,09	1,00
70. Nierstenen	3,6	0,33	0,08	3,6	4,2	1,18	1,00
71. Post-parathyroidektomie	3,2	0,02	0,01	3,7	3,1	0,83	0,86
72. Chondrocalcinose	2,8	0,11	0,03	3,8	4,5	1,20	0,74
73. Ziekte van Wilson	3,3	0,62	0,16	3,8	4,0	1,03	0,87
74. Gezond	3,6	0,29	0,07	4,0	4,7	1,17	0,90
75. Hyperthyroidie	3,6	0,65	0,20	4,1	3,8	0,92	0,88
76. Hypoparathyroidie (35)	4,7	0,48	0,08	4,1	3,8	0,92	1,15
77. Hyperthyroidie	3,2	0,14	0,03	4,2	5,0	1,20	0,76
78. Hyperthyroidie	3,3	0,10	0,02	4,2	4,5	1,07	0,79
79. Post-gastrektomie + hemicolekt.	3,6	0,29	0,08	4,2	3,7	0,88	0,86
80. Hyperthyroidie (45)	3,8	0,10	0,03	4,2	4,8	1,14	0,90
81. Thrombose + heparine	4,0	0,40	0,09	4,2	4,2	0,99	0,95
82. Hyperthyroidie	4,2	0,35	0,07	4,2	3,9	0,91	1,00
83. Hyperthyroidie	4,2	0,28	0,07	4,2	3,4	0,82	1,00
84. Hypoparathyroidie (35)	4,2	0,35	0,07	4,3	3,8	0,88	0,98
85. Hyperthyroidie	3,4	0,11	0,02	4,4	5,1	1,15	0,77
86. Nierstenen	4,0	0,34	0,08	4,5	5,4	1,21	0,89
87. Hypoparathyroidie (35)	4,8	0,34	0,06	4,7	4,7	0,99	1,02
88. Hypoparathyroidie	5,5	0,54	0,16	4,7	2,7	0,57	1,17
89. Hyperthyroidie	4,0	0,15	0,03	4,8	5,6	1,15	0,83
90. Hyperthyroidie (82)	4,8	0,07	0,21	4,8	5,6	1,15	1,00
91. Hyperthyroidie	3,6	0,02	0,00	4,9	9,7	1,95	0,73
92. Hyperthyroidie	3,9	0,27	0,07	4,9	3,5	0,71	0,80
93. Thrombose + heparine (67)	4,0	0,17	0,05	4,9	4,6	0,94	0,82
94. Post-gastrektomie	4,4	0,26	0,05	4,9	4,6	0,93	0,90
95. Hypoparathyroidie	6,0	0,67	0,18	5,0	3,8	0,76	1,20
96. Hyperthyroidie	4,3	0,60	0,11	5,1	8,1	1,61	0,84
97. Hyperthyroidie (68)	4,7	0,34	0,05	5,1	6,3	1,24	0,92
98. Hyperthyroidie	4,8	0,13	0,01	5,5	6,7	1,23	0,87
99. Hyperthyroidie	4,3	0,33	0,07	5,7	8,4	1,48	0,75
100. Hyperthyroidie	4,9	0,30	0,03	6,9	12,1	1,74	0,71

ZEVENDE HOOFDSTUK

RESULTATEN

In tabel 9 wordt een overzicht gegeven van de bij de onderzochte patiënten gevonden diagnoses, van de waarnemingen bij de nuchtere proefpersonen en van de grootheden, afgeleid uit de waarnemingen tijdens de fosfaatinfusen. De patiënten zijn in deze tabel gerangschikt naar de grootte van TmP/GFR_p .

I. HET KARAKTERISTIEKE UITSCHEIDINGSPATROON VOOR FOSFAAT

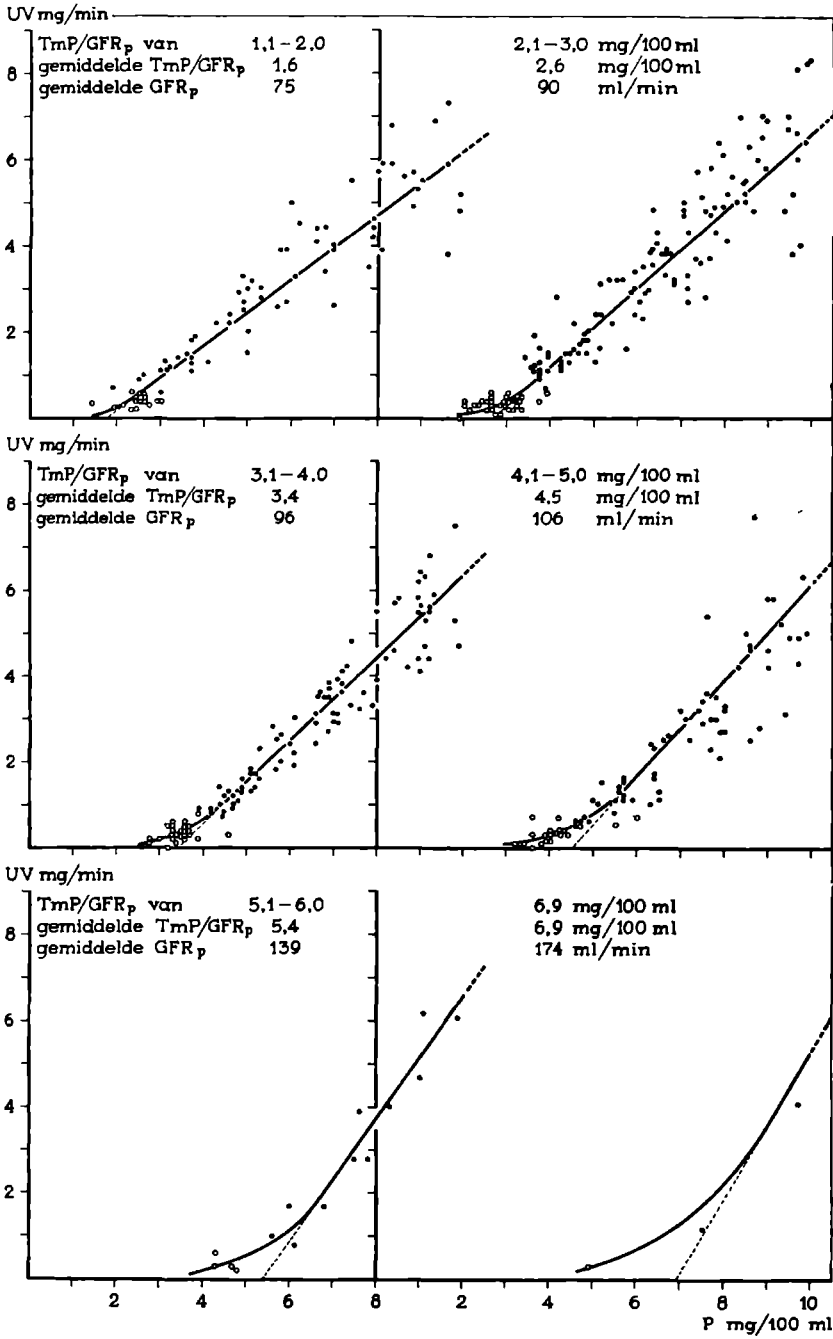
1. *De lineariteit van de relatie tussen UV_m en P_m tijdens een fosfaatinfuus*

In hoofdstuk VI werd reeds gewezen op een karakteristieke eigenschap van het uitscheidingsmechanisme en wel, dat het verband tussen P_m en UV_m tijdens fosfaatinfusen lineair is (voor 5 of 6 paren waarnemingen was de korrelatiecoëfficiënt in 115 van de 122 experimenten groter dan 0,900 en in 100 experimenten groter dan 0,990).

2. *De relatie tussen UV_0 en P_0 , enerzijds en UV_m en P_m , anderzijds*

Eerst zal worden nagegaan, hoe de verhouding is tussen de nuchtere waarnemingen en de waarnemingen tijdens het infuus. In figuur 20 zijn de resultaten van alle infusie-experimenten bijeengezet. Omdat in de voorafgaande hoofdstukken de vraag is gesteld, of een indeling van patiënten naar hun TmP/GFR_p klinisch van betekenis is, zijn in figuur 20 de experimenten gerangschikt volgens opklimmende intervallen van 1,0 mg/100 ml in TmP/GFR_p . Voor ieder van deze TmP/GFR_p -klassen werden alle afzonderlijke waarnemingen UV met de bijbehorende waarnemingen P vergeleken. De waarnemingen bij nuchtere individuen zijn door open cirkels, de waarnemingen tijdens de infusen door punten weergegeven. Om de schaal van de figuur niet te klein te maken zijn de hoogste waarden voor UV_m en P_m , tijdens belasting gevonden, weggelaten. De rechte lijnen in de figuur stellen het gemiddelde voor van

Figuur 20. Verband tussen snelheid van fosfaatuitscheiding (UV) en plasmafosfaat-koncentratie (P) bij 99 personen, ingedeeld in 6 groepen naar opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/100 ml in TmP/GFR_p . Waarnemingen tijdens fosfaatbelasting zijn weergegeven als punten. Open cirkels geven de waarneming weer bij de nuchtere persoon. (Waarnemingen corresponderend met $P > 10,0$ mg/100 ml en een waarneming bij een individu met $TmP/GFR_p < 1,0$ mg/100 ml zijn niet weergegeven, om de schaal van de afbeelding niet nodeloos te verkleinen).



alle regressielijnen door UV_m en P_m , die in iedere TmP/GFR_p -klasse in de onderscheiden experimenten zijn vastgesteld. Men dient zich te realiseren, dat in iedere klasse toch nog een interval van TmP/GFR_p bestaat van 1,0 mg/100 ml en, dat er bovendien spreiding is van de hellingen van de individuele lijnen. Deze laatste faktor veroorzaakt de enigszins waaivormige spreiding van de punten na belasting rond de gemiddelde lijnen.

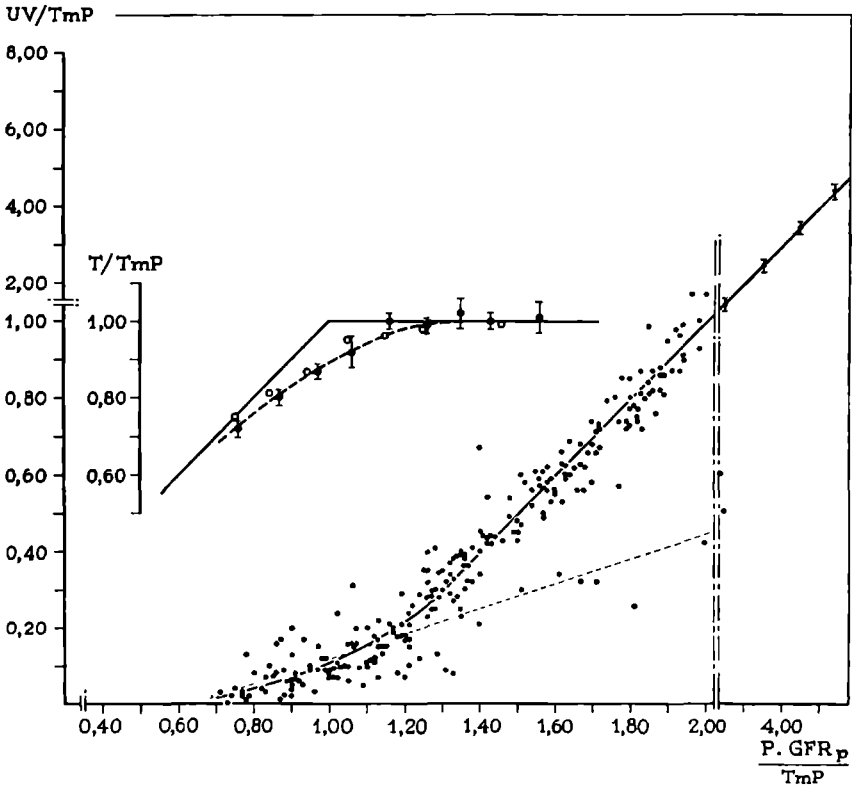
De figuur laat zien, dat de open cirkels, als groep, van de regressielijnen afwijken naar links en dat deze afwijking, of splay groter lijkt te worden, naarmate de gemiddelde TmP/GFR_p waarde toeneemt. De groep met de laagste gemiddelde waarde van TmP/GFR_p toont zelfs geen splay. De wijze waarop het kromme segment van de lijnen door de open cirkels is getrokken, wordt verantwoord in het slot van deze paragraaf.

3. *De relatie tussen UV/TmP , enerzijds en $P/(TmP:GFR_p)$, anderzijds*

Om de grootte en de vorm van de splay te onderzoeken is de methode, zoals deze door Smith c.s. (210) is ontwikkeld en in figuur 18 werd weergegeven, toegepast. Voordat tot een beschrijving van de resultaten wordt overgegaan, moeten de volgende opmerkingen worden gemaakt:

- a. In de eerste plaats zij er aan herinnerd, dat de 100 infusieëxperimenten, waarvan de resultaten nader zullen worden geanalyseerd, zowel bij patiënten met zeer hoge en zeer lage waarden voor TmP , als bij gezonde proefpersonen zijn verricht (hoofdstuk V).
- b. Omdat de grootheid T een afgeleide grootheid is ($T=L-UV$), verdient het ons inziens de voorkeur om, als aanvulling van een grafiek als in figuur 18, waarin de relatie T/TmP ten opzichte van L/TmP in beeld wordt gebracht, de relatie van de in werkelijkheid meetbare grootheden, UV/TmP ten opzichte van $P/(TmP:GFR_p)$, grafisch voor te stellen.
- c. In de voorafgaande hoofdstukken is meermalen benadrukt, dat onderzoek van de splay in de fosfaatuitscheiding beschouwd kan worden als een onderzoek naar de relatie tussen regressielijnen van de gedaante ($UV_m = a.P_m + b$) en bepaalde, in hetzelfde experiment gemeten punten ($UV; P$), die niet op deze regressielijnen liggen. Een mogelijkheid om de afwijking van deze punten ten opzichte van de regressielijnen grafisch tot uitdrukking te brengen, zonder dat het beoordelen van de afwijking bemoeilijkt wordt door de aanwezige spreiding in de konstanten a en b (zoals in figuur 20), kan verkregen worden door gebruik te maken van een alternatieve formule voor de regressielijnen, nl.:

$$\frac{UV_m}{(-b)} = \frac{P_m}{c} - 1$$



Figuur 21. Verband tussen UV/TmP en $P.GFR_p/TmP$ bij 100 personen. Waarnemingen, betreffende $P.GFR_p/TmP$ -waarden $> 2,0$ mg/min, zijn op verkleinde schaal weergegeven en gemiddeld over intervallen van 1,0 in $P.GFR_p/TmP$. De niet onderbroken rechte correspondeert met de vergelijking $UV/TmP = P.GFR_p/TmP - 1$; zij gaat aan de onderzijde over in een naar links afwijkende kromme, die van de kromme in de inzet is afgeleid ($UV/TmP = P.GFR_p/TmP - T/TmP$). De gestippelde rechte is de regressielijn door de punten ($P_o.GFR_p/TmP$; UV_o/TmP) (zie figuur 23). In de inzet wordt het verband weergegeven tussen T/TmP en $P.GFR_p/TmP$. De waarnemingen zijn gemiddeld over opeenvolgende intervallen van 0,1 in $P.GFR_p/TmP$. Op het oog is een gestippelde kromme getrokken door de gemiddelde punten. Rechten geven weer hoe reabsorptie zou verlopen indien alle gefiltreerde fosfaat werd geresorbeerd tot op het moment dat $P.GFR_p/TmP = 1$. (Zie tekst).

waarin $-b$ gelijk is aan de negatieve waarde van het intercept met de y-as, dus aan TmP en c gelijk aan het intercept met de x-as, dus aan TmP/GFR_p . Vergelijkt men nu i.p.v. UV_m met P_m , de waarde UV_m/Tm , $y/-b$, met de waarde $P_m/(T_m : GFR_p)$, (X/c) , dan komen alle regressielijnen van verschillende experimenten overeen met eenzelfde lijn, met

een helling 1 en intercepten met x- en y-as gelijk aan, respectievelijk + 1 en - 1 (figuur 21).

Worden de van de lijnen afwijkende punten (UV; P) nu ook uitgedrukt als $\{UV/TmP; P/(TmP : GFR_p)\}$ dan verkrijgt men een geheel met figuur 18 vergelijkbare grafiek, waarin echter T/TmP vervangen is door UV/TmP en L/TmP door $P.GFR_p/TmP$ en die bovendien verschilt van figuur 18 doordat uitsluitend gemeten waarden UV en P en direkt van UV_m en P_m afgeleide grootheden, TmP en TmP/GFR_p worden vergeleken. Het belangrijke verschil ten opzichte van figuur 20 is, dat de spreiding van de punten in figuur 21 uitsluitend nog wordt veroorzaakt door de te onderzoeken afwijking van de lineariteit (splay).

In figuur 21 zijn alle, in alle experimenten, voor en tijdens fosfaatinfusen, gemeten waarden UV en P weergegeven als UV/TmP en $P.GFR_p/TmP$. De rechte lijn in de figuur stelt voor de lijn:

$$\frac{UV}{TmP} = \frac{P.GFR_p}{TmP} - 1$$

zij gaat aan de onderzijde over in een naar links afwijkende kromme, die van de gestippelde kromme in de inzet van de figuur is afgeleid, door de bij een gegeven coördinaat $P.GFR_p/TmP$ behorende coördinaat UV/TmP te berekenen als $UV/TmP = P.GFR_p/TmP - T/TmP$. De gestippelde rechte is de berekende regressielijn door de punten ($UV_o/TmP; P_o.GFR_p/TmP$); behorende bij waarnemingen in de nuchtere patiënt, zij wordt in paragraaf 3 verantwoord.

In de inzet worden T/TmP en $P.GFR_p/TmP$ vergeleken. (T/TmP wordt verkregen uit $P.GFR_p/TmP - UV/TmP$). Overeenkomstig de procedure, toegepast door Smith c.s. en geïllustreerd in figuur 18 werden de waarden $P.GFR_p/TmP$ gemiddeld over intervallen van 0,1 en de bijbehorende waarde T/TmP werd met $2 \times SE$ (standaardfout van het gemiddelde) aan weerszijden weergegeven. De open cirkels stellen de waarnemingen van Smith betreffende glucose-reabsorptie voor (figuur 18). De beide getrokken lijnen geven weer hoe de reabsorptie zou verlopen indien de nieren alle aangeboden fosfaat zouden resorberen tot op het moment, dat de terugresorptie gelijk is aan het tubulaire maximum ($T/TmP=1$). De gestippelde lijn is op het oog door de gemiddelde waarnemingen getrokken.

Figuur 21 geeft aanleiding tot de volgende opmerkingen:

a. *Lineariteit.* De punten, korresponderend met $P.GFR_p/TmP > 1,25$ vallen op en om de rechte lijn; het verband tussen UV en P is lineair wanneer de plasmafosfaatconcentratie de waarde TmP/GFR_p met

meer dan 25% overschrijdt. Geïnterpreteerd in termen van L, T en TmP: de terugresorptie bereikt het TmP, wanneer het aanbod de waarde van TmP met meer dan 25% overschrijdt. De uitgescheiden fraktie van het aanbod is op dit moment 0,20, immers:

$$UV/L = (1 - T/L) = \{ -1 (T/TmP)/(L/TmP) \} = (1 - 1/1,25) = 0,20$$

b. *Afwijkingen van de lineariteit (splay)*. De punten, overeenkomend met $P.GFR_p/TmP < 1,25$ liggen links van de lijn:

$$UV/TmP = \frac{P.GFR_p}{TmP} - 1$$

Hun gemiddelden volgen een gebogen lijn. De uitscheiding wordt, in vergelijking tot het aanbod gering, wanneer de plasmafosfaatconcentratie kleiner is dan 70% van TmP/GFR_p . Neemt de plasmafosfaatconcentratie boven deze waarde toe, dan neemt de gemiddelde fosfaatuitscheiding toe, en wel des te sneller naarmate P meer stijgt, totdat uiteindelijk dUV/dP gelijk wordt aan GFR_p , $\{dUV/(dP.GFR_p) = 1\}$.

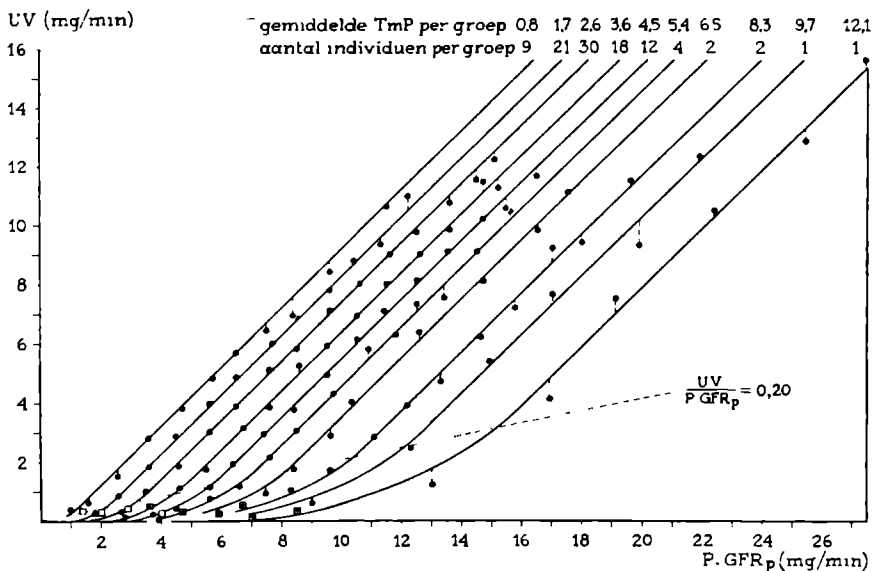
c. *Glucose*. Het uitscheidingspatroon van glucose, gevonden bij 10 gezonde volwassenen door Smith c.s. heeft opvallende overeenkomsten met het hier beschreven uitscheidingspatroon voor fosfaat.

d. *Betekenis van de in deze paragraaf afgeleide grootte en vorm van de splay*. Uit figuur 21 kan nog niet afgeleid worden of de op de beschreven wijze, uit de waarnemingen afgeleide splay ook een toepasselijke beschrijving is van de splay bij groepen individuen die onderscheiden zijn naar kenmerken van de regressielijn ($UV_m = aP_m + b$).

II. HET KARAKTERISTIEKE UITSCHEIDINGSPATROON VOOR FOSFAAT BIJ VARIATIES IN DE GROOTTE VAN HET TUBULAIRE MAXIMUM

Bij bestuderen van tabel 9 kan men zien, dat het TmP dát kenmerk is van de regressielijnen ($UV_m = aP_m + b$), waarin de grootste variaties optreden. In figuur 22 zijn de resultaten bijeengezet van een onderzoek naar de toepasbaarheid van de in paragraaf 1 gegeven beschrijving van het uitscheidingspatroon voor fosfaat op groepen individuen die naar de grootte van het TmP zijn onderscheiden. De experimenten zijn gerangschikt naar grootte van TmP en vervolgens in klassen verdeeld naar opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/min in TmP. Binnen de groepen zijn de TmP-waarden dus vergelijkbaar; de verschillen tussen de gemiddelde TmP-waarden van opeenvolgende klassen bedraagt ca 1,0 mg/min.

Omdat de absolute grootte van TmP hier relevant is, zijn de gegevens niet, als in figuur 21, uitgedrukt in eenheden TmP, maar in mg/min. Het



Figuur 22. Verband tussen uitscheiding (UV) en aanbod (afgeleid als P.GFR_p) bij honderd personen, die verdeeld zijn in groepen naar opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/min is van de waarde van het bij hen gemeten TmP. Per groep zijn alle waarnemingen gemiddeld over opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/min in P.GFR_p en als punten weergegeven. Alle waarnemingen, binnen iedere groep gedaan vóór fosfaatbelasting, zijn nog eens afzonderlijk gemiddeld en door een open vierkant weergegeven. Vierkanten met punt betreffen twee samenvallende symbolen. De lijnen, die aan de onderzijde in naar links afbuigende krommen overgaan, zijn per groep, voor de gemiddelde TmP-waarde van de groep, uit figuur 21 afgeleid door een transformatie van de daar getekende lijn (zie tekst). De gestippelde rechte gaat door de oorsprong en heeft een helling 0,20.

verschil met figuur 21 ligt dus hierin, dat de coördinaten van ieder punt in figuur 21 met de waarde van zijn TmP zijn vermenigvuldigd. In feite worden dus per TmP-klasse UV en P.GFR_p met elkaar vergeleken. Binnen iedere TmP-klasse werden de waarnemingen gemiddeld voor opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/min in P.GFR_p (zowel terwille van de leesbaarheid van de figuur als omdat het nodig is met gemiddelden van meer waarnemingen te werken; de waarnemingsfout is vaak niet veel kleiner dan de orde van grootte van de onderzochte variaties in uitscheiding of reabsorptie). Deze gemiddelden worden met de bijbehorende gemiddelden voor UV als punten weergegeven. De open vierkanten corresponderen met de gemiddelden van alle nuchtere waarden (P₀.GFR_p; UV₀) per klasse. In de figuur zijn 10 evenwijdige lijnen, met een helling 1, getrokken, die aan de onderzijde overgaan in een naar

links afwijkende kromme. Het rechte stuk van iedere lijn correspondeert met een vergelijking:

$$UV = P.GFR_p - TmP$$

waarin de term TmP overeenkomt met het gemiddelde TmP van de corresponderende klasse. De krommen werden afgeleid uit de overeenkomstige kromme in figuur 21 door de coördinaten van een aantal punten op de laatste kromme te bepalen en die coördinaten beide met de gemiddelde TmP -waarde van de betreffende TmP -klasse te vermenigvuldigen. Het verband tussen de krommen in figuur 22 en de kromme in figuur 21 kan ook geïllustreerd worden aan het feit, dat alle in een rechte overgaan op een punt, waar $UV/P.GFR_p = 0,20$.

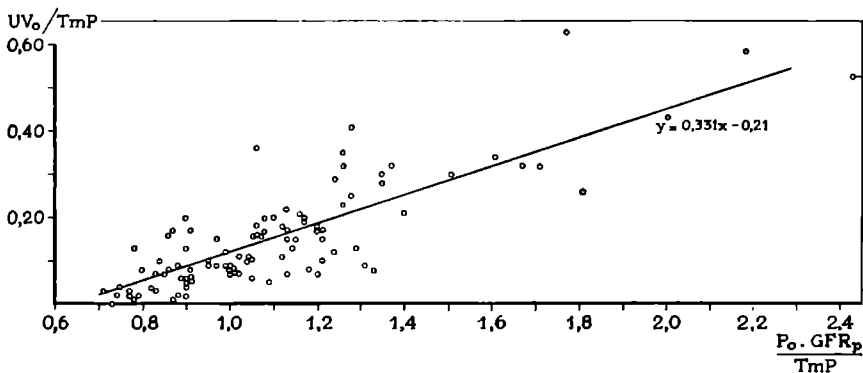
Figuur 22 geeft aanleiding tot de volgende opmerkingen:

a. *Overeenkomst tussen krommen en waarnemingspunten.*

De gemiddelde waarnemingspunten corresponderen per TmP -klasse met de bijbehorende, uit figuur 21 afgeleide krommen. Deze afgeleide krommen worden van links naar rechts groter en de grootte van iedere kromme is uiteraard recht evenredig met de grootte van het bijbehorende gemiddelde TmP , terwijl de vorm van de kromme overeenkomt met de vorm van de kromme in figuur 21; de krommen zijn immers uit deze figuur afgeleid. De overeenkomst tussen de gemiddelde waarnemingspunten en de serie regelmatig in grootte toenemende krommen is een belangrijk resultaat. Het betekent, dat de beschrijving van het uitscheidingspatroon van fosfaat gegeven in figuur 21, toegepast kan worden op iedere groep individuen, ongeacht de grootte van het tubulaire maximum in deze groep. Het betekent ook dat de grootte van de splay evenredig is met de grootte van het TmP .

b. *Nuchtere waarden.*

De gemiddelden van de nuchtere waarden corresponderen per TmP -klasse met de bijbehorende lijnen. Dit is in feite geen nieuw gegeven, omdat de meeste waarnemingen, die afwijken van de lineaire relatie, uiteraard juist waarnemingen zijn bij nuchtere patiënten. Het gegeven suggereert echter, dat de positie van de punten, die met waarnemingen bij nuchtere individuen overeenkomen, afhankelijk is van een voor hetzelfde individu niet variabele faktor, die uitgedrukt wordt door de vorm van de splay en van een variabele faktor, die in gelijke mate uitdrukking vindt in de grootte, zowel van de splay, als van TmP . De figuur geeft echter nog geen goed inzicht in de mate waarin in het individuele geval de relatie tussen UV_0 en P_0 door deze factoren wordt bepaald.



Figuur 23. Verband tussen UV_0/TmP en $P_0 \cdot GFR_p/TmP$ bij honderd personen. (Zie tekst).

III. DE BETEKENIS VAN HET KARAKTERISTIEKE UITSCHEIDINGSPATROON VOOR FOSFAAT EN VAN DE GROOTTE VAN HET TUBULAIRE MAXIMUM VOOR DE RELATIE TUSSEN FOSFAATUITSCHEIDING EN PLASMAFOSFAATKONCENTRATIE BIJ HET NUCHTERE INDIVIDU

1. *De relatie tussen UV_0/TmP enerzijds en $P_0/(TmP : GFR_p)$ anderzijds*

In paragraaf I, 3 is uiteengezet, dat het mogelijk is om een beschrijving te geven van de afwijking van de positie van bepaalde gemeten waarden (UV; P) ten opzichte van de regressielijnen, die bij dezelfde individuen het verband weergeven tussen, tijdens fosfaatbelasting gemeten waarden UV_m en P_m . Men kan dit doen door UV/TmP met $P/(TmP : GFR_p)$ te vergelijken. Deze werkwijze biedt bovendien de mogelijkheid om de afhankelijkheid van het verband tussen UV_0 en P_0 van de grootte van TmP en TmP/GFR_p te toetsen. Dit kan gebeuren door de korrelatie te berekenen tussen UV_0/TmP en $P_0/(TmP : GFR_p)$. Hierbij wordt uitgegaan van de veronderstelling, dat de punten UV_0 en P_0 meestal in de splay vallen en dat de splay bij benadering door een rechte lijn kan worden weergegeven. Een moeilijkheid is wel, dat de korrelatie geflatteerd kan worden, doordat TmP en TmP/GFR_p niet onafhankelijk bepaald zijn en bij fouten beide in dezelfde richting fout zullen worden gemeten. Gepoogd zal worden de invloed van deze fout te reduceren. De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in figuur 23, die de grootheden UV_0/TmP en $P_0 \cdot GFR_p/TmP$ vergelijkt. De numerieke gegevens, die bij het korrelatie onderzoek werden verkregen zijn de volgende: $n = 100$; $r = 0,82$; overschrijdskans voor de hypothese: $r = 0$:

TABEL 10. OVERZICHT VAN DE KORRELATIE TUSSEN EEN AANTAL GROOTHEDEN. *

		P _o	TmP	TmP/GFR _p	P _o .GFR _p /TmP
		mg/100 ml	mg/min	mg/100 ml	—
UV _o mg/min	r	0,20	- 0,12	- 0,11	0,34
	p	≈ 0,05	> 0,1	> 0,1	< 0,001
P _o mg/100 ml	r	—	0,65	0,84	—
	p	—	< 0,001	< 0,001	—

* P_o = plasmafosfaatconcentratie; UV_o = snelheid van fosfaatuitscheiding; TmP = tubular maximum, TmP/GFR_p = verhouding van tubular maximum tot glomerulusfiltratiesnelheid. Aantal waarnemingen = 100; r = correlatiecoëfficiënt, p = toets voor r = 0.

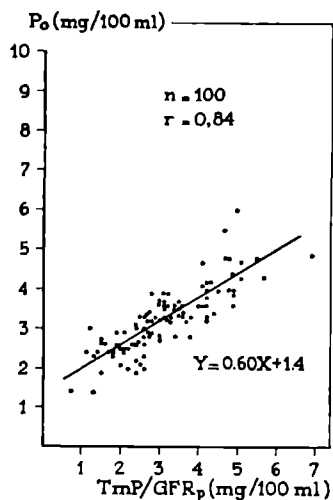
$p < 0,001$ en regressievergelijking: $y = 0,33x - 0,21$. Uit tabel 10 kan worden afgelezen, dat de correlatie tussen UV_o en P_o op zich gering is ($n = 100$; $r = 0,20$; $p \approx 0,05$); de correlatie ontstaat dus door het invoeren van TmP en TmP/GFR_p.

Het zal echter opvallen, dat enkele punten met een waarde P_o.GFR_p/TmP > 1,20 ver naar rechts liggen. Deze punten betreffen TmP/GFR_p waarden < 2,0 mg/100 ml (tabel 9) en omdat bij het berekenen van TmP/GFR_p rekening gehouden moet worden met een fout van 0,5 tot 1,0 mg/100 ml (hoofdstuk VI; II, 5, c), zal een fout juist bij deze lage TmP/GFR_p waarden een grote rol gaan spelen. Omdat P_o/(TmP : GFR_p) voor deze waarden in het algemeen hoog is, kan de flatterende invloed van deze punten op de correlatie gereduceerd worden door de correlatie ook te berekenen voor waarden P_o.GFR_p/TmP < 1,20 en < 1,10. De gegevens voor P_o.GFR_p < 1,20 zijn: $n = 73$; $r = 0,60$; $p < 0,001$; $y = 0,29x - 0,18$ en voor P_o.GFR_p/TmP < 1,10: $n = 58$; $r = 0,60$; $p < 0,001$; $y = 0,33x - 0,21$. Helling en intercept van deze regressielijnen zijn nagenoeg gelijk aan die van de eerst gevonden lijn. De regressielijn werd ook in figuur 21 weergegeven.

Uit deze resultaten kan worden afgelezen, dat de gemeten variatie in de verhouding tussen UV_o en P_o voor een belangrijk deel samenhangt, enerzijds met het typische renale uitscheidingspatroon voor fosfaat, anderzijds met de grootte van TmP en GFR_p.

2. De relatie tussen UV_o en TmP of TmP/GFR_p

Tabel 10 laat zien, dat er geen significante correlatie is tussen, enerzijds UV_o en anderzijds TmP of TmP/GFR_p. (p voor $r = 0 : > 0,1$). De



Figuur 24. Verband tussen plasmafosfaatconcentratie bij het nuchtere individu (P_o) en bij hetzelfde individu na fosfaatbelasting gemeten waarde voor TmP/GFR_p . n = aantal waarnemingen; r = correlatiecoëfficiënt.

gemeten variaties in UV_o hangen klaarblijkelijk niet samen met variaties in de regulatie van de fosfaatuitscheiding. Dit is geen verrassend resultaat; in hoofdstuk III; I zijn literatuurgegevens besproken, die suggereren, dat variaties in UV_o voornamelijk bepaald worden door de hoeveelheid fosfaat, die elders in het lichaam ter beschikking komt. De correlatie tussen UV_o en P_o is eveneens gering ($p \approx 0,05$). Gezien het, in voorafgaande sectie afgeleide gegeven, dat de relatie tussen UV_o en P_o onder meer samenhangt met de grootte van TmP en GFR_p , is de bevinding, dat UV_o significant gekorreleerd is met $P_o \cdot GFR_p / TmP$ ($n = 100$; $r = 0,34$; $p < 0,001$) (tabel 10) geen opvallend gegeven meer. Dit betekent immers, dat de plasmafosfaatconcentratie, waarbij een bepaalde uitscheiding kan worden geëffektueerd, samenhangt met de grootte van TmP/GFR_p .

3. De relatie tussen P_o en TmP/GFR_p

Van de beide correlaties, die kunnen worden onderzocht, die tussen P_o en TmP en die tussen P_o en TmP/GFR_p , is de laatste het zinvolst. Immers P_o en TmP/GFR_p hebben dezelfde dimensie evenals $P_o \cdot GFR_p$ en TmP . Het heeft geen zin de correlatie tussen $P_o \cdot GFR_p$ en TmP te onderzoeken, omdat deze correlatie in dit verband niet veel zegt. Er is

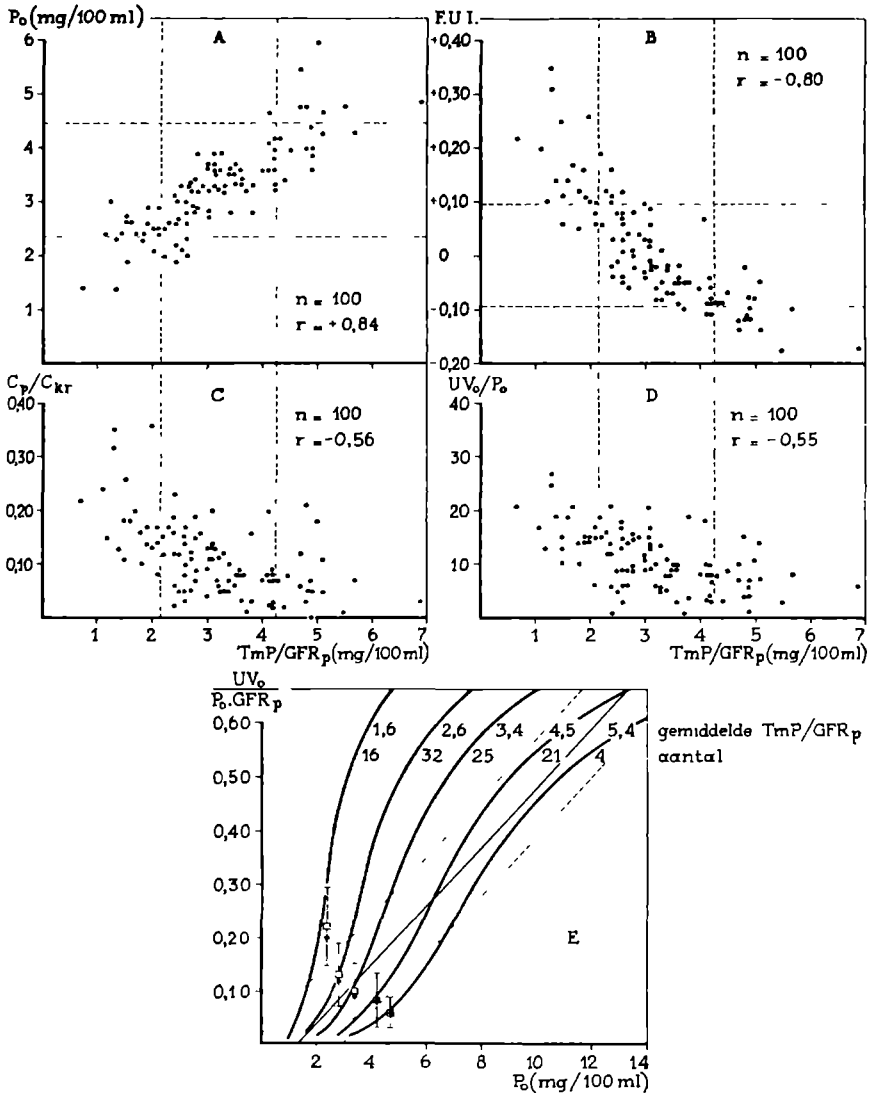
immers al een biologische korrelatie tussen GFR_p en TmP herkend (hoofdstuk II; III, 1, a). Het onderzoek naar de korrelatie tussen P_o en TmP/GFR_p is samengevat in figuur 24. De numerieke gegevens van het onderzoek zijn: $n = 100$; $r = 0,84$; $p < 0,001$; regressievergelijking: $y = 0,60x + 1,4$; standaardafwijking van P_o ten opzichte van de regressielijn: $0,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. Deze resultaten betekenen dus, dat een belangrijk deel van de gemeten variatie in de nuchtere plasmafosfaatconcentratie samenhangt met variaties in de grootte van TmP/GFR_p . De overblijvende variatie in P_o , $0,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, is kleiner dan de fout, die verwacht kan worden bij het bepalen van TmP/GFR_p (methoden, hoofdstuk VI; II, 5, c) en kan dus nog gedeeltelijk samenhangen met de bepalingssonauwkeurigheid van TmP/GFR_p ; anderzijds hangt zij samen met variaties in UV_o en met het typische uitscheidingspatroon van de nier (eerste deel van deze paragraaf).

IV. DE RELATIE TUSSEN TmP/GFR_p
EN GEBRUIKELIJKE PARAMETERS
VOOR DE REGULATIE VAN DE FOSFAATUITSCHIEDING
BIJ DE NUCHTERE PATIENT

1. *De relatie tussen enerzijds TmP/GFR_p en anderzijds C_p , C_p/C_{kr} en de fosfaatuitscheidingsindex*

De gebruikelijke parameters voor de regulatie van de fosfaatuitscheiding bij het nuchtere individu zijn de fosfaatklaring (C_p), de verhouding van de fosfaatklaring tot de kreatinineklaring (C_p/C_{kr}) en een fosfaatuitscheidingsindex (168), die de relatie tussen C_p/C_{kr} en de plasmafosfaatconcentratie op een bepaalde wijze tot uitdrukking brengt ($C_p/C_{kr} = 0,055 P - 0,07$).

De indices worden vooral gebruikt om de variabele factoren, die het uitscheidingspatroon voor fosfaat beïnvloeden, te meten. Deze variabele factoren bepalen, zoals hiervoor is uiteengezet, de grootte van de konstanten, die de positie van de regressielijn $UV_m = aP_m + b$ kenmerken. Men kan voor het beschrijven van een regressielijn kiezen uit telkens twee van drie parameters, a , b en c , die helling en intercepten met y - en x -as voorstellen. Van deze drie zijn a en c , dus GFR_p en TmP/GFR_p biologisch onderling het minst afhankelijk (Hoofdstuk II; III, 1, a). Omdat GFR_p waarschijnlijk gelijk is aan de glomerulusfiltratiesnelheid (Hoofdstuk II; II, 1) en omdat de voornoemde indices niet bedoeld zijn om variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid te meten, kan hun bruikbaarheid als index voor de regulatie van de fosfaatuitscheiding



Figuur 25. Verband tussen: A, plasmafosfaatconcentratie (P_o); B, fosfaatuitscheidingsindex ($F. U. I. = C_p/C_{kr} - 0,055 P_o + 0,07$); C, de verhouding van fosfaatklaring tot kreatinineklaring (C_p/C_{kr}) en D, de fosfaatklaring (UV_o/P_o), gemeten bij het nuchtere individu, en de bij hetzelfde individu na fosfaatbelasting bepaalde waarde voor de verhouding TmP/GFR_p . n = aantal waarnemingen; r = correlatiecoëfficiënt.

E, vergelijking van, enerzijds het verband tussen $UV_o/P_o \cdot GFR_p$ en P_o , met, anderzijds TmP/GFR_p , bij nuchtere personen. $UV_o/P_o \cdot GFR_p$ correspondeert met een verhouding C_p/C_{kr} , waarin de kreatinineklaring (C_{kr}) door de glomerulusfiltratiesnelheid, gemeten uit fosfaatwaarden (GFR_p) is vervangen. ▶

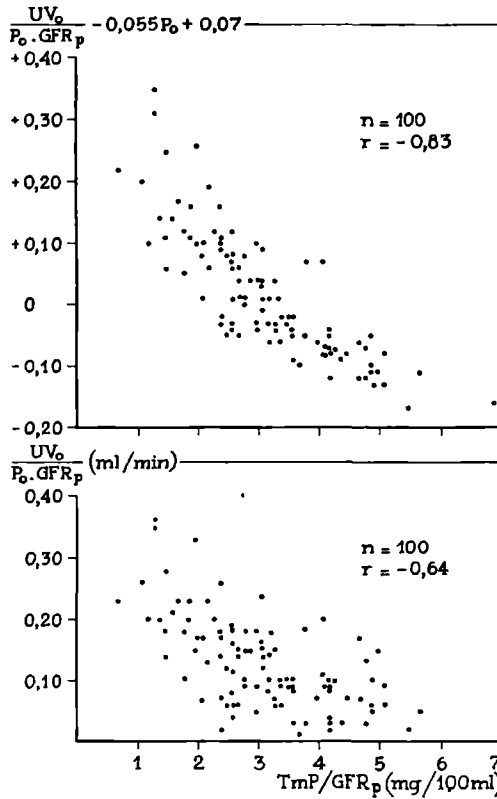
afgemeten worden naar de mate, waarin zij met TmP/GFR_p zijn gekorreleerd. De resultaten van het onderzoek naar deze korrelatie zijn weergegeven in figuur 25. In deze figuur wordt weergegeven de korrelatie van P_o —, de fosfaatuitscheidingsindex —, C_p/C_{kr} — en C_p met TmP/GFR_p . De parameters zijn geheel op de gebruikelijke manier uit waarnemingen bij nuchtere individuen en met gebruikmaking van de uitkomsten van de kreatinineklaring berekend en de resultaten zijn dus in alle opzichten vergelijkbaar met de resultaten van dergelijke metingen in de literatuur. De, uit literatuur- en eigen gegevens (26, 168) afgeleide grenzen voor waarden bij gezonde volwassenen ± 2 SD (standaardafwijking ten opzichte van de gemiddelde waarde) zijn door gestippelde lijnen weergegeven.

Uit de figuur is het duidelijk, dat de fosfaatklaring (C_p) en de verhouding van de fosfaatklaring tot de kreatinineklaring (C_p/C_{kr}), weliswaar significant gekorreleerd zijn met de grootte van TmP/GFR_p , maar, dat zij onbruikbaar zijn voor het meten van variaties in de regulatie van de fosfaatuitscheiding. Een interessant aspect van de resultaten is, dat het zorgvuldig en eventueel bij herhaling meten van de nuchtere plasmafosfaatconcentratie — uiteraard bij goede glomerulusfiltratiesnelheid — waarschijnlijk zeer goede informatie geeft over de pathologie van deze regulatie. De fosfaatuitscheidingsindex blijkt voor lage waarden van TmP/GFR_p een goed onderscheid te maken tussen normale en abnormale bevindingen, maar voor hoge waarden van TmP/GFR_p is zij niet bruikbaar. Dit laatste werd reeds eerder opgemerkt (27). De groep patiënten met hoge waarden voor TmP/GFR_p kunnen waarschijnlijk het best herkend worden, of aan de nuchtere plasmafosfaatconcentratie, of door te belasten met fosfaat.

Dat de resultaten niet veel verbeteren, wanneer men een betere maat voor de glomerulusfiltratiesnelheid gebruikt, blijkt door vergelijking van figuur 25 met figuur 26, waarin dezelfde indices met TmP/GFR_p worden vergeleken, maar waar als maat voor de glomerulusfiltratie niet de kreatinineklaring maar GFR_p is gebruikt.

De experimenten zijn verdeeld in groepen naar opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/100 ml in TmP/GFR_p . Voor zover de groep meer dan een experiment betrof, werden de TmP/GFR_p waarden per groep gemiddeld. De 5 krommen in de figuur zijn voor iedere gemiddelde TmP/GFR_p waarde door transformatie uit de lijn in figuur 21 afgeleid (zie tekst).

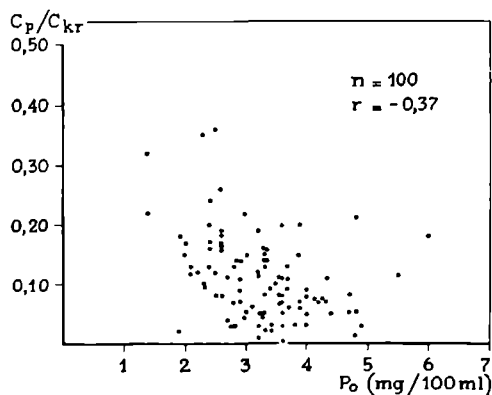
De getrokken rechte, geflankeerd door onderbroken lijnen, representeert de fosfaatuitscheidingsindex ($C_p/C_{kr} = 0,055 P_o + 0,07 = \pm 0,09$). De open vierkanten corresponderen per groep met het gemiddelde voor P_o en het gemiddelde \pm standaardafwijking t.o.v. gemiddelde voor $UV_o/P_o \cdot GFR_p$. De punten betreffen per groep het gemiddelde voor C_p/C_{kr} en P_o (zie tekst).



Figuur 26. Verband tussen fosfaatuitscheidingsindex en tussen uitgescheiden fraktie van het aanbod en TmP/GFR_p bij het nuchtere individu, wanneer de glomerulusfiltratiesnelheid niet gemeten wordt als kreatinineklaring, maar, tijdens fosfaatbelasting, uit het verband tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie wordt afgeleid (GFR_p). n = aantal waarnemingen; r = correlatiecoëfficiënt.

2. Aard van de samenhang tussen TmP/GFR_p en C_p/C_{kr} en fosfaatuitscheidingsindex

In hoofdstuk III; III werd eraan herinnerd, dat C_p/C_{kr} een maat is voor de uitgescheiden fraktie van het fosfaataanbod en kan worden voorgesteld als $UV/P.GFR$. In figuur 25E is de relatie van $UV/P.GFR$ tot P in beeld gebracht. De figuur is vergelijkbaar met figuur 16. Omdat de relatie tussen TmP/GFR_p en $UV/P.GFR$ moet worden onderzocht, werden de experimenten in klassen verdeeld volgens opeenvolgende intervallen van 1,0 mg/100 ml in TmP/GFR_p . De gemiddelde waarde van TmP/GFR_p werd voor iedere klasse berekend.



Figuur 27. Verband tussen, enerzijds de verhouding van fosfaatklearing tot kreatinine-klearing (C_p/C_{kr}) en, anderzijds de plasmafosfaatconcentratie (P_o) bij het nuchtere individu.
 n = aantal waarnemingen; r = correlatiecoëfficiënt.

Voor ieder van deze gemiddelde TmP/GFR_p waarden werd nu de lijn in figuur 21, die het verband tussen UV/TmP en $P.GFR_p/TmP$ weergeeft, getransformeerd in een lijn, die het verband tussen $UV/P.GFR_p$ en P weergeeft voor de gemiddelde waarde van de betreffende TmP/GFR_p klasse. Deze nieuwe lijnen worden in figuur 25 E weergegeven met de gemiddelde TmP/GFR_p waarde van de klasse (de transformatie geschiedt als volgt: de coördinaten van de lijn in figuur 21 worden bepaald. De y-koördinaat, gedeeld door de x-koördinaat, geeft $UV/P.GFR_p$ en de x-koördinaat, vermenigvuldigd met het gemiddelde TmP/GFR_p geeft P).

Per klasse werden nog, als open vierkanten, weergegeven de gemiddelde waarde voor $UV_o/P_o.GFR_p$ en P_o met de standaardafwijking ten opzichte van het gemiddelde en, als punten, de gemiddelde waarde voor C_p/C_{kr} (nuchter) en P_o . De getrokken, rechte, die door stippellijnen is geflankeerd, stelt de fosfaatuitscheidingsindex ($C_p/C_{kr} - 0,055P + 0,07 = \pm 0,09$) voor.

Opvallend is de schijnbaar paradoxale negatieve correlatie tussen C_p/C_{kr} en P_o . Deze wordt afzonderlijk geïllustreerd in figuur 27. De paradox is gelegen in het feit, dat C_p/C_{kr} en P binnen de patiënt natuurlijk positief gekorreleerd zijn. De oorzaak voor de negatieve correlatie is gelegen in het feit, dat UV_o en P_o niet gekorreleerd zijn (tabel 10). Delen van UV_o door $P_o.C_{kr}$ veroorzaakt dan vanzelfsprekend een negatieve correlatie. Het feit, dat P_o en TmP/GFR_p zo nauw samenhangen,

is er dan verder ook de oorzaak van, dat C_p en C_p/C_{kr} ook met TmP/GFR_p negatief zijn gekorreleerd.

Het in hoofdstuk II; II, 4 en in hoofdstuk III; IV, 5 besproken feit, dat de helling van de fosfaatuitscheidingsindex te laag is in het gebied van normale waarden, komt ook in deze figuur tot uiting. De bevinding, dat de fosfaatuitscheidingsindex bij patiënten met hyperparathyreoidie tijdens fosfaatdepletie normaal (180) wordt, komt overeen met hetgeen volgens deze figuur kan worden verwacht.

Wanneer men figuur 16 met figuur 25E vergelijkt is het duidelijk, dat de normale waarden voor het verband tussen C_p/C_{kr} en P, zoals deze door McGeown en Bull (143) werden aangegeven, overeenstemmen met de normale waarden van TmP/GFR_p van ca. 2,2 tot 4,2 mg/100 ml (26).



ACHTSTE HOOFDSTUK

BESPREKING VAN DE RESULTATEN

I. GEVOLGTREKKINGEN

1. *Het karakteristieke renale uitscheidingspatroon voor fosfaat*

De karakteristieke lineaire relatie tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie, die na intraveneuze belasting met fosfaat gevonden wordt bij patiënten met zeer verschillende klinische afwijkingen, werd gebruikt ter interpretatie van de bij deze patiënten, in nuchtere toestand gemeten verschillen in fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie. De genoemde lineaire relatie kan gekenschetst worden naar twee, bij iedere patiënt konstante, maar bij verschillende patiënten in waarde onderscheiden grootheden, TmP en TmP/GFR_p , die gedefinieerd worden als, respectievelijk de negatieve waarde van het intercept met de y-as en de waarde van het intercept met de x-as van de regressielijn, die in een grafiek van uitscheiding, UV , tegen plasmafosfaatconcentratie, P , tijdens fosfaatbelasting, door deze waarnemingen is berekend. Door de, voor en tijdens fosfaatbelasting, bij 100 patiënten met zeer verschillende klinische afwijkingen gemeten waarden UV en P tegen elkaar uit te zetten als UV/TmP en $P/(TmP : GFR_p)$ ontstaat een grafiek, waarin de verschillen tussen de in de onderscheiden personen gevonden regressielijnen (veroorzaakt door verschillen in de waarden van TmP en TmP/GFR_p) worden opgeheven. De relatie tussen UV en P wijkt bij lage waarden van $P/(TmP : GFR_p)$ af van de regressielijn door de waarden, tijdens belasting gevonden. Het bleek echter, dat deze afwijkende waarden UV en P , op deze wijze tegen elkaar uitgezet, zowel onderling, als ten opzichte van de regressielijn door belaste waarden een typische curvilineaire relatie toonden. Een onderzoek van deze relatie leverde de volgende gegevens op: a. Zij wordt ook gevonden binnen afzonderlijke groepen individuen, die onderscheiden zijn naar de grootte van het TmP . b. Zij is nagenoeg gelijk aan het typische uitscheidingspatroon voor glucose, dat door Smith c.s. (210) bij tien gezonde volwassenen is beschreven. c. Zij is, blijkens hetgeen afgeleid kan worden uit een korte mededeling van Morgan en Williams (157), niet verschillend van het verband tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie, gevonden bij zes gezonde volwassenen met onderling vergelijkbare waarden voor TmP .

Uit deze bevindingen mag dus de konklusie getrokken worden, dat de bij nuchtere, aan onderscheiden afwijkingen lijdende patiënten gemeten variatie in de relatie tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatkonzentratie, enerzijds bepaald wordt door per patiënt variërende grootheden, welke tot uiting komen in de per patiënt variërende positie van de regressielijn door belaste waarden UV en P, anderzijds door een karakteristiek uitscheidingspatroon van de nier. Uit de stabiliteit van dit uitscheidingspatroon en uit zijn samenhang met het uitscheidingspatroon voor glucose zou men kunnen afleiden, dat het patroon veroorzaakt wordt door structurele, zij het anatomisch of fysisch-chemisch bepaalde eigenschappen van de nier. Het patroon wordt gekenmerkt door een lineair verband tussen UV en P bij hoge plasmafosfaatkonzentraties, dat bij lagere plasmafosfaatkonzentraties overgaat in een curvilineair verband (splay), waarvan de gedaante altijd hetzelfde is, indien men UV en P uitdrukt in eenheden TmP en TmP/GFR_p .

2. De regulatie van de fosfaatuitscheiding bij het nuchtere individu

De hierboven gegeven beschrijving van het karakteristieke renale uitscheidingspatroon voor fosfaat is van toepassing op groepen individuen, die onderscheiden zijn naar de grootte van het TmP . Het is onaannemelijk, dat het uitscheidingspatroon in ieder afzonderlijk individu geheel identiek zou zijn, even goed als het onaannemelijk is, dat afzonderlijke individuen naar andere structurele eigenschappen geheel identiek zijn. Het is bovendien te verwachten, dat anatomische afwijkingen of beschadigingen van de nier met veranderingen in het uitscheidingspatroon gepaard kunnen gaan. Voor glucose is dit ook inderdaad aangetoond (130, 191a, 210). Gebruikt men voor het patroon van de regulatie bij lage plasmafosfaatkonzentraties de term splay, dan is het feit, dat er een splay is van een bepaalde vorm een gevolg van de structuur van de nier. Aangetoond werd (Hoofdstuk VII; II en III), dat de grootte en positie van de splay geheel bepaald wordt door de factoren, die ook de positie van het lineaire deel van het verband tussen UV en P bepalen. Dus iedere verandering in de splay, die een gevolg is van verandering in de instelling van het regulatiemechanisme (onder invloed van extrarenale factoren) moet meetbaar zijn als een verandering van de positie van het lineaire deel van het uitscheidingspatroon. Dit lineaire deel wordt gekarakteriseerd door de waarden van TmP en TmP/GFR_p , maar kan ook gekarakteriseerd worden door TmP/GFR_p en GFR_p (intercept met x-as en helling van de regressielijn), of door TmP en GFR_p . Van deze paren zijn GFR_p en TmP/GFR_p onderling het minst afhankelijk

(Hoofdstuk II; II, 1). GFR_p is waarschijnlijk gelijk aan de glomerulusfiltratiesnelheid (ibidem). Invloeden op de fosfaatuitscheiding, die niet via structurele veranderingen van de nier worden veroorzaakt en die niet een gevolg zijn van veranderingen in de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR_p), moeten dan naar hun invloed op de grootte van TmP/GFR_p gemeten worden. Deze gevolgtrekking wordt gesteund door de waarneming, dat een groot deel van de bij patiënten met onderscheiden hormonale afwijkingen aangetroffen variatie in de grootte van de nuchtere plasmafosfaatconcentratie samenhangt met variaties in de grootte van TmP/GFR_p (figuur 24) en dat de rangschikking van patiënten naar de grootte van TmP/GFR_p in tabel 9 ook in belangrijke mate een rangschikking naar endokrine afwijkingen ten gevolge heeft. Corvilain (51) heeft er zeer onlangs op gewezen, dat de verschillen tussen, enerzijds patiënten met akromegalie of kinderen en, anderzijds volwassenen in de grootte van P_o samenhangen met variaties in TmP/GFR_p . Het eigen onderzoek heeft bovendien geleerd, dat variaties in TmP/GFR_p — bij goede glomerulusfiltratiesnelheid — als algemene regel samenhangen met variaties in P_o . Uit onze gegevens kan ook worden besloten, dat de invloed van de nier op de handhaving van de plasmafosfaatconcentratie, voorzover deze van endokrine invloeden afhankelijk is, het meest representatief tot uitdrukking komt in de grootte van TmP/GFR_p . Men mag uiteraard niet zeggen, dat TmP/GFR_p de plasmafosfaatconcentratie bepaalt. Bij goede glomerulusfiltratiesnelheid zijn, voor patiënten, die in fosfaatbalans verkeren, zowel P_o als TmP/GFR_p graadmeter voor de mate, waarin hormonale factoren de regulatie van de fosfaatuitscheiding beïnvloeden.

Uit ons onderzoek is gebleken (Hoofdstuk VII; IV), dat de grafiek van McGeown en Bull (143) en, bij lage waarden voor TmP/GFR_p , de fosfaatuitscheidingsindex van Nordin en Fraser (167, 168) in de praktijk ook bruikbaar zijn om iets over die regulatie te weten te komen. De fosfaatklaring en de verhouding van fosfaatklaring tot de kreatinineklaring zijn dit niet (figuur 25).

Aangetoond werd (Tabel 10), dat de verschillen in grootte van fosfaatuitscheiding, die tussen nuchtere patiënten werden gevonden, niet met de regulatie van de fosfaatuitscheiding samenhangen. Dit is een konklusie, die reeds eerder (Hoofdstuk III; IV), maar uit minder direkte argumenten werd getrokken. Vat men de gegevens over de regulatie van de fosfaatuitscheiding bij het nuchtere individu samen, dan kan gesteld worden, dat de plasmafosfaatconcentratie, waarbij een bepaalde — waarschijnlijk voornamelijk van de fosfaatopname in de voeding afhankelijke — fos-

faatuitscheiding tot stand komt, afhankelijk is van drie factoren, die zijn :

1. Een karakteristiek renaal regulatiemechanisme, dat samenhangt met structurele eigenschappen van de nier.
2. De glomerulusfiltratiesnelheid.
3. Extrarenale invloeden op de activiteit van het regulatiemechanisme, die gekarakteriseerd kunnen worden naar de grootte van de verhouding TmP/GFR_p , tijdens fosfaatbelasting. Onze vroegere bevindingen (26), dat de grootte van de verhouding TmP/GFR_p beter korrespondeert met met afwijkingen in de functie van de bijschildklieren of van de schildklier, dan de grootte van het TmP of van andere parameters voor de endokrine regulatie van de fosfaatuitscheiding, is geheel met deze konklusie in overeenstemming. De invloed van structurele veranderingen van de nier op de splay in de terugresorptie van fosfaat en de betekenis in dit verband van variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid zouden een onderwerp kunnen zijn voor toekomstig onderzoek.

3. *De invloed van het voor de bepaling van het TmP nodige fosfaatinfuus op de regulatie van de fosfaatuitscheiding*

Het toedienen van fosfaat, nodig voor het bepalen van de grootte van de verhouding TmP/GFR_p en GFR_p , heeft het mogelijk gemaakt om af te leiden, dat de bij onderscheiden patiënten aangetroffen verhouding tussen UV_o en P_o en de bij deze patiënten aangetroffen waarde voor P_o , teruggebracht kon worden tot variaties in de na fosfaatbelasting gevonden waarden TmP , TmP/GFR_p of GFR_p en een bij alle patiënten in relatie tot deze variaties gelijkvormige splay, die de waarnemingen tijdens fosfaatbelasting met de nuchtere waarnemingen verbindt (figuur 20-24). De in figuur 20 tot 23 geïllustreerde fosfaatsplay, die werd berekend op grond van gegevens verkregen bij velerlei afwijkingen van de fosfaatstofwisseling, is nagenoeg identiek met de splay, die bij de mens voor glucose is gevonden. Dit zijn argumenten voor de stelling, dat dit patroon inherent is aan een voor de structuur van de nier karakteristieke reactie op fosfaatbelasting en dat extrarenale invloeden geen rol hebben gespeeld bij het ontstaan ervan. Uit deze gegevens wordt afgeleid, dat de hier gebruikte methode van fosfaat-toedienen niet van invloed is op de activiteit van het renale uitscheidingsmechanisme voor fosfaat.

II. **BESPREKING VAN LITERATUURGEGEVENS**
BETREFFENDE DE INVLOED VAN VARIATIES IN HET FOSFAATAANBOD
OP DE REGULATIE VAN DE FOSFAATUITSCHIEDING

In hoofdstuk IV; IV werd een aantal literatuurgegevens bij elkaar gezet, waarin tot uitdrukking werd gebracht, dat er individuele

verschillen bestaan in de reactie van de fosfaatuitscheiding op kortdurende veranderingen in het fosfaataanbod aan de nier. Daar werd gesteld, dat combinatie van waarnemingen van een aantal auteurs (45, 70, 158) het volgende beeld opleverde: geringe variaties in de plasmafosfaatconcentratie hebben een zeer groot effect op de uitgescheiden fraktie van het aanbod bij hyperparathyreoidie (45), minder bij gezonden (45) en zeer weinig effect bij hypoparathyreoidie (70, 158). Er is toen opgemerkt, dat de invloed van P op UV/L afhankelijk zou zijn van de wijze, waarop de regulatie van de fosfaatuitscheiding bij deze individuen tevoren reeds, onder invloed van de bijnieren, was ingesteld. In het licht van de hiervoor getrokken konklusies betekent dit, dat het feit, dat er veranderingen van UV/L voorkomen bij een verandering van P, een gevolg is van het typische renale uitscheidingspatroon, maar dat de mate van verandering van UV/L met de grootte van TmP/GFR_p moet samenhangen.

De bevindingen van Chambers en medewerkers (45), betreffende de invloed van een fosfaatarm dieet op de fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie, zijn samengevat in tabel 6. Rekent men de daar gevonden waarden T/L om in UV/L ($= 1 - T/L$), dan blijkt, dat 6 dagen fosfaatarm dieet UV/L bij patiënten met hyperparathyreoidie doet dalen van 0,37 naar 0,18 en P van 2,7 naar 2,3 mg/100 ml. Vult men deze bevindingen in op het schema in figuur 25 E, dan blijkt, dat deze bevindingen overeenkomen met het verband, dat volgens het karakteristieke uitscheidingspatroon van de nier verwacht kan worden bij een waarde van ca 1,7 mg/100 ml voor TmP/GFR_p (een typische waarde voor patiënten met hyperparathyreoidie (26, 118)). De gezonde volwassenen tonen een daling van UV/L van 0,15 naar 0,10 en een daling van P van 3,8 naar 3,3 mg/100 ml. Dit komt overeen met een normale waarde (26, 118) van ca 3,4 mg/100 ml voor TmP/GFR_p . Men kan dus, met het door de bewerking van onze resultaten verkregen inzicht in de regulatie van de fosfaatuitscheiding, de experimentele gegevens van Chambers c.s. ongedwongen verklaren.

Tabel 11 vat de drie belangrijkste waarnemingen van Morrin, Gedney en Reiss (1962) (158) samen. In dit onderzoek werd het effect van fosfaat- en van calciuminfusen nagegaan bij de normale en bij de bijnierenloze hond. Om de interpretatie van de gegevens te vergemakkelijken werd voor iedere waarnemingsperiode door ons de, met TmP/GFR vergelijkbare grootte T/GFR berekend als: $P(1 - UV/L) = P(T/L) = T/GFR$. (Thomas, Connor en Morgan (1958) (223) onderzochten de bruikbaarheid van T/GFR als index voor de regulatie van de fosfaat-

TABEL 11. EFFEKT VAN INFUSEN VAN FOSFAAT, CALCIUM EN PARATHORMOON OP DE PLASMAFOSFAAT-KONCENTRATIE, DE PLASMACALCIUMKONCENTRATIE, DE UITGESCHIEDEN FRAKTIE VAN HET FOSFAAT-AANBOD AAN DE NIER EN DE REABSORPTIE VAN FOSFAAT PER 100 ml GLOMERULUSFILTRAAT BIJ TWEE GEZONDE HONDEN EN BIJ EEN BIJSCHILDKLIERLOZE HOND. (NAAR MORRIN c.s., 1962) (158) *

I. INTAKTE HOND			
P	C _a	UV/L	T/GFR
mg/100 ml	mg/100ml	—	mg/100 ml
KONTROLE PERIODES			
4,92	9,4	0,208	3,95
4,79	9,2	0,216	3,72
5,02	9,4	0,220	3,92
FOSFAATINFUUS			
5,11	—	0,226	3,96
5,26	9,4	0,259	3,91
5,44	9,4	0,280	3,94
5,51	9,2	0,282	3,96
CALCIUMINFUUS			
6,55	11,2	0,222	5,25
6,85	11,6	0,219	5,34
7,04	11,2	0,200	5,62
II. INTAKTE HOND			
P	C _a	UV/L	T/GFR
mg/100 ml	mg/100 ml	—	mg/100 ml
KONTROLE PERIODES			
4,23	9,55	0,065	3,94
4,29	9,59	0,082	3,93
4,48	9,66	0,116	3,95
CALCIUMINFUUS			
5,61	11,2	0,059	5,28
5,87	11,5	0,051	5,55
5,77	11,3	0,048	5,47
FOSFAATINFUUS			
5,89	11,2	0,042	5,62
6,02	11,5	0,053	5,66
6,23	11,6	0,049	6,00
6,76	11,8	0,052	6,44
6,82	11,4	0,054	6,44
6,94	11,5	0,057	5,56
III. BIJSCHILDKLIERLOZE HOND			
P	C _a	UV/L	T/GFR
mg/100 ml	mg/100 ml	—	mg/100 ml
KONTROLE PERIODES			
4,47	7,80	0,006	4,44
4,58	7,80	0,006	4,57
4,68	7,66	0,006	4,64
4,70	7,62	0,006	4,70
FOSFAATINFUUS			
5,40	7,60	0,006	5,36
5,63	7,63	0,006	5,63
5,87	7,49	0,004	5,84
PARATHORMOONINFUUS			
6,37	7,42	0,377	3,96
6,60	7,60	0,355	4,27
6,46	7,56	0,347	4,23
CALCIUMINFUUS			
6,70	10,3	0,384	4,09
6,48	10,8	0,400	3,88
6,52	11,0	0,370	4,06

* De duur van opvangperiodes is ca 10 minuten. P = plasmafosfaatconcentratie; Ca = plasma-calciumconcentratie; UV/L = uitgescheiden fractie van het aanbod; T/GFR = terugresorptie per 100 ml glomerulusfiltraat. Deze laatste grootheid werd door ons uit de gegevens berekend. Voor details wordt verwezen naar: P.A.F. Morrin, W.B. Gedney en E. Reiss: — J. Lab. Clin. Invest. 59 (1962), 387.

uitscheiding. De resultaten waren teleurstellend. Dit kan ook verwacht worden, bedenkend, dat T/GFR iedere waarde beneden TmP/GFR kan aannemen, afhankelijk van de plasmafosfaatconcentratie). Het lijkt ons mogelijk de bevindingen van Morrin c.s. op de volgende wijze te verklaren:

— Hond I: De waarde UV/L is in de controleperiode relatief hoog. De schommelingen in T/GFR tijdens de controleperiode hangen samen met schommelingen in P , die wel met de bepalingsonnauwkeurigheid zullen samenhangen. Tijdens het fosfaatinfuus nemen P en UV/L toe; T/GFR blijft onveranderd. Dit betekent, dat T/GFR gelijk is aan TmP/GFR , wat — gezien de relatief hoge waarde van UV/L en aangenomen, dat de splay bij de hond niet groter is dan de splay bij de mens (figuur 19) — ook verwacht kan worden. TmP/GFR bedraagt dus ca 3,9 mg/100 ml (vgl. figuur 25 E). Het calciuminfuus verhoogt, via zijn invloed op de parathormoonsekretie, TmP/GFR geleidelijk tot ca 5,6 mg/100 ml in de laatste periode.

— Hond II: De terugresorptiecapaciteit is in de controleperiode niet verzadigd ($UV/L < 0,20$). Vergelijking met figuur 25 E suggereert een waarde voor TmP/GFR van ca 5,3 mg/100 ml, die tijdens de, door het calciuminfuus ontstane hypercalciëmie geleidelijk gaat stijgen. Omdat de splay bovendien bij hoge waarden van TmP/GFR groot is (figuur 20), heeft het nog meer verhogen van de plasmafosfaatconcentratie nauwelijks effect op UV/L . Hond I en hond II zijn onderling onvergelijkbaar, zoals blijkt uit de zeer verschillende uitgangswaarden voor TmP/GFR .

— Hond III: In nuchtere toestand is de fosfaatuitscheiding vrijwel gelijk aan 0. P is dus zeer klein ten opzichte van TmP/GFR ($P/(TmP : GFR) < 0,70$; figuur 21) en de terugresorptie neemt in evenredigheid met het aanbod toe. Deze bijschildklierloze hond heeft waarschijnlijk een TmP/GFR -waarde > 7 à 8 mg/100 ml. Na parathormoon toedienen daalt TmP/GFR naar ca. 4,2 mg/100 ml en een calciuminfuus heeft, uiteraard, geen effect op de fosfaatuitscheiding. Uit deze bespreking van de gegevens van Morrin en medewerkers blijkt, dat het mogelijk is om de verschillen tussen de bijschildklierloze en de normale hond in hun reactie op fosfaatinfusen terug te brengen tot een reeds tevoren bestaand verschil in activiteit van het uitscheidingsmechanisme (gekarakteriseerd naar TmP/GFR), terwijl het niet noodzakelijk is om, zoals de auteurs dit zelf doen (Hoofdstuk IV;IV), de verschillen te verklaren door een prikkeling van de bijschildklieren onder invloed van het fosfaatinfuus.

Een derde onderzoek, dat besproken dient te worden, is het onderzoek

van Foulks (80) (Hoofdstuk IV; IV). Het meest typische kenmerk van dit onderzoek was, dat honden met een relatief lage waarde van de glomerulusfiltratiesnelheid bij een vergelijkbaar fosfaataanbod meer fosfaat uitscheiden, dan honden met een relatief hoge waarde van GFR. In het gebied van de splay moet dus de terugresorptie bij een vergelijkbaar fosfaataanbod groter zijn wanneer GFR groot is en kleiner, wanneer GFR klein is. Men moet dus aannemen, dat de GFR de activiteit van het resorptiemechanisme beïnvloedt. Vergelijkt men nu deze bevinding met de waarneming van Hellman en medewerkers (109), dat bij honden TmP evenredig met de grootte van GFR kan variëren, dan zijn de bevindingen van Foulks in overeenstemming met de in de voorgaande paragraaf verantwoorde opvatting, dat factoren, die een invloed hebben op TmP, dit ook, en proportioneel evenveel hebben op de splay, dus op T.

III. FYSIOLOGISCHE ACHTERGROND VAN HET UITSCHIEDINGSPATROON VOOR FOSFAAT

1. GFR_p , TmP en TmP/GFR_p

In hoofdstuk II; II, 1 is duidelijk gemaakt, dat de helling van de regressielijn, die tijdens fosfaatbelasting het verband tussen UV en P beschrijft, GFR_p , gelijk is aan de inulineklaring en dus aan de glomerulusfiltratiesnelheid. Hieruit volgt, dat de fosfaatconcentratie in het glomerulusfiltraat gelijk moet zijn aan de in het plasma gemeten fosfaatconcentratie, een feit, dat in hoofdstuk I; I reeds op andere gronden is betoogd. Uit deze gegevens, uit de overeenkomst tussen bij gezonde volwassenen met de GFR- en met de differentiaal-methode gemeten waarden voor TmP/GFR (tabel 3, 4 en 5), uit de lineariteit van de betrekking tussen UV_m en P_m in al onze experimenten (Hoofdstuk V; II, 5, a) en uit de onmogelijkheid om in het directe dierexperiment fosfaatsekretie aan te tonen (Hoofdstuk I; II en III) kan afgeleid worden, dat de grootte van het TmP, gedefinieerd als $(P_m \cdot dUV_m/dP_m - UV_m)$ (Hoofdstuk II; II, 1), gelijk is aan de maximale hoeveelheid fosfaat, die per tijdseenheid in alle proximale niertubuli tesamen kan worden teruggeresorbeerd.

De opvatting van Shannon (204), dat de grootte van het tubulaire maximum samenhangt met de hoeveelheid voor actief transport beschikbaar enzym, blijft aantrekkelijk. Indien men aanneemt, dat er een proportionaliteit bestaat tussen de glomerulusfiltratiesnelheid en het aantal funktionerende nefronen en daardoor tussen GFR en de hoeveelheid

aktief tubulusweefsel (171), dan is het aantrekkelijk om te stellen, dat de verhouding TmP/GFR_p de maximale terugresorptiecapaciteit per hoeveelheid tubulusweefsel weergeeft en dus in directe relatie staat tot de per hoeveelheid tubulusweefsel voor het fosfaattransport beschikbare hoeveelheid enzym.

2. Splay

Smith en medewerkers (1943) (210) suggereerden, dat de splay in de reabsorptie van glucose samenhangt met anatomische eigenschappen van de nier. Volgens de opvatting van deze auteurs resorbeert ieder nefron volgens zijn eigen, maximale reabsorptiecapaciteit (tm) en bestaat er per nefron geen splay. Omdat de filtratiesnelheid per nefron (gfr) voor dit nefron even karakteristiek is als zijn tm , kan ieder nefron ook naar een bepaalde waarde tm/gfr worden gekarakteriseerd. Anatomische eigenschappen zijn uiteraard nooit overal identiek. Er zullen nefronen zijn met een, in vergelijking tot de gemiddelde tm/gfr waarde van alle nefronen (overeenkomend met Tm/GFR), kleine tm/gfr verhouding en nefronen met een hoge tm/gfr -waarde. Glucose-uitscheiding treedt reeds op bij een glucoseconcentratie, die hoger is dan de laagste tm/gfr -waarde in de nier en de reabsorptie is pas maximaal, wanneer de reabsorptiecapaciteit van alle nefronen ($\Sigma tm = Tm$) verzadigd is.

Smith en medewerkers hebben zelfs op grond van de door hen gevonden splay een hypothetische frekwentie-distributie-kromme voor de verdeling van anatomische tubuluseigenschappen afgeleid, die veel overeenkomsten heeft met een normale verdeling, zoals deze ook voor andere anatomische eigenschappen in het lichaam gevonden wordt. Oliver en McDowell (171) namen aan, dat gfr in proportie staat tot de oppervlakte van glomeruli en tm tot het volume van proximale tubuli. Metingen van deze grootheden in een anatomisch preparaat leverden inderdaad een distributie op, die met de door Smith c.s. op grond van functionele gegevens gepostuleerde distributie overeenkwam. Een tweede type verklaring voor het ontstaan van de splay sluit aan op de hypothese van Shannon (204), die stelt dat het Tm korrespondeert met de maximale snelheid van een enzymatisch transport, door aan te nemen, dat de splay de affiniteit van het transporterend enzym voor zijn substraat kenmerkt. Burgen (39) en Reubi (189) hebben pogingen gedaan een kinetisch model voor het glucosetransport in de proximale tubuli op te stellen, dat met de waargenomen eigenschappen van het glucosetransport overeenkomt. Dit is deze auteurs niet gelukt. Hierbij moet echter opgemerkt worden, dat geen van beide, door de auteurs toegepaste modellen rekening houdt met

het feit, dat de vorm en positie van de splay geheel bepaald wordt door de grootte van T_{mP} en GFR_p , immers, in het door deze auteurs gebruikte model is de splay wel, maar de maximale transportsnelheid niet afhankelijk van de activiteit van het substraat voor het transporterend enzym. Uit onze gegevens blijkt, dat indien de splay met een dergelijke activiteit van substraat tot transporterend enzym samenhangt, dat dan de affiniteit lager moet zijn, naarmate de maximale transportsnelheid hoger is. Dit is een verschijnsel dat wel is waargenomen bij sommige transportprocessen die zouden berusten op versnelde diffusie. Uit de resultaten van ons onderzoek volgt dus, dat bij het ontwerp van een kinetisch model voor glucose en fosfaattransporten in de proximale tubuli een ander uitgangspunt gekozen moet worden, dan door voornoemde auteurs is gedaan. Onze eigen resultaten laten, wat betreft de oorzaak van de splay geen stellingname toe. De grote gelijkenis tussen het glucose en het fosfaattransport maakt een verklaring uit anatomische eigenschappen wel aantrekkelijk. Een dergelijke verklaring behoeft dan nog niet in tegenspraak te zijn met de eerder gesuggereerde samenhang tussen T_{mP}/GFR_p en de per hoeveelheid tubulusweefsel voor fosfaattransport beschikbare hoeveelheid enzym, immers de typische anatomische eigenschappen van de nier kunnen zodanig zijn, dat zij de specifieke enzym-kinetische eigenschappen van het transport bij lage concentraties onwaarneembaar maken.

Wanneer men zich realiseert, dat de verhouding T_{mP}/GFR_p , zoals zij in deze studie werd gedefinieerd, overeenkomt met het begrip drempel, zoals dit 50 jaar geleden werd verstaan (Hoofdstuk II; I), dan is het boeiend om te bedenken dat de toen op intuïtieve gronden geformuleerde opvatting, dat een nierdrempel bepalend is voor de concentratie in het plasma, voor fosfaat, zij het in veel genuanceerdere vorm, nog steeds opgaat.



SAMENVATTING

BLOEDSPIEGEL, TUBULAIR MAXIMUM EN UITSCHIEDING VAN FOSFAAT

In de literatuur is een aantal parameters voorgesteld, bestemd om abnormale endokrine invloeden op de regulatie van de renale fosfaatuitscheiding op te sporen. Men kan echter niet nauwkeurig aangeven in hoeverre veranderingen in de regulatie van de fosfaatuitscheiding, die met behulp van deze parameters worden aangetoond, samenhangen met een regulatiepatroon, dat eigen is aan de structuur van het uitscheidingsmechanisme van de nier zelf en in hoeverre zij werkelijk samenhangen met endokrine invloeden op de activiteit van dit renale uitscheidingspatroon. In deze studie wordt getracht de onderscheiden invloeden van deze beide factoren op de fosfaatuitscheiding nader te analyseren, met het doel, te onderzoeken of het mogelijk is om een onafhankelijke beoordeling van endokrine invloeden op het renale uitscheidingsmechanisme te realiseren.

Omdat de betekenis van de resultaten van een dergelijk onderzoek vooral samenhangt met hun toepasbaarheid in pathologische omstandigheden, werd in dit onderzoek geen onderscheid gemaakt tussen z.g. normale of abnormale proefpersonen. Omdat het verder van belang is, dat de resultaten van het onderzoek niet gebonden zijn aan bepaalde vooronderstellingen over het mechanisme van de fosfaatuitscheiding, werden alle gegevens uitgedrukt als plasmafosfaatconcentratie en fosfaatuitscheiding, of direkt hiermede samenhangende grootheden.

In hoofdstuk I wordt een overzicht gegeven van een aantal literatuurgegevens over het mechanisme van de fosfaatuitscheiding. Gebleken is, dat 10 tot 15% van het plasmafosfaat niet ultrafiltreerbaar is, maar, dat de fosfaatconcentratie in glomerulaire urine toch nagenoeg gelijk is aan die in plasma, omdat de lagere filtraatwaarde, die op grond van de eiwitbinding in het plasma verwacht mag worden, vrijwel geheel gecompenseerd wordt door het Donnan-effect en door het feit, dat plasma ca 93% water bevat. Een deel van het gefiltreerde fosfaat wordt in de proximale tubuli van de nier teruggeresorbeerd. Het is niet mogelijk gebleken gegevens te verkrijgen, die het aannemen van tubulaire fosfaatsekretie bij de mens noodzakelijk maken. Enkele waarnemingen, die als

argument voor het bestaan van tubulaire sekretie zijn gebruikt, zijn indirect, kunnen soms ook anders worden geïnterpreteerd, ofwel zijn onbevestigd gebleven.

In hoofdstuk II worden de waarnemingen besproken, waaruit blijkt, dat het vermogen van de tubuli om fosfaat terug te resorberen tijdens toedienen van grote hoeveelheden fosfaat slechts tot een bepaalde grens, het tubulaire maximum voor fosfaat (TmP), kan toenemen. De grootte van het tubulaire maximum is, ook bijgezonden, zeer variabel. Een deel van de variabiliteit blijkt samen te hangen met variaties in de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) en een deel met variaties in endokrine invloeden op de terugresorptiecapaciteit van de nier. De verhouding van het tubulaire maximum tot de glomerulusfiltratiesnelheid (TmP/GFR) korreleert goed met pathologische variaties in de sekretie van een aantal hormonen. Men heeft echter gesuggereerd dat het toedienen van fosfaat, nodig om de verhouding TmP/GFR te meten, op zich reeds de instelling van het uitscheidingsmechanisme kan beïnvloeden. Een systematisch onderzoek naar de relatie tussen de grootte van TmP/GFR en variaties in de verhouding tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie bij de nuchtere patiënt ontbreekt in de literatuur.

In hoofdstuk III worden die studies besproken, die bij het onderzoek naar de regulatie van de fosfaatuitscheiding uitsluitend van bij nuchtere patiënten verkregen gegevens gebruik maken. Deze onderzoeken hebben alleen tot resultaat gehad, dat een aantal indices kon worden geformuleerd, waarvan aangenomen mag worden, dat zij in meerdere of mindere mate korreleren met extrarenale invloeden op de nier, zonder dat hun relatie tot deze invloeden nauwkeurig kon worden gedefinieerd. In hoofdstuk IV wordt de invloed van veranderingen van de fosfaatopname op de fosfaatuitscheiding besproken. Langdurige veranderingen in de grootte van de fosfaatopname blijken onmiskenbaar van invloed op de regulatie van de fosfaatuitscheiding. De reactie van de fosfaatuitscheiding op akute veranderingen in het fosfaataanbod aan de nier blijkt anders te zijn, naarmate er tekenen zijn van te grote, normale, of te geringe activiteit van de bijnieren. De grootte van de glomerulusfiltratiesnelheid blijkt in dit verband eveneens een belangrijke rol te spelen. Tenslotte zijn er bij een aantal gezonde volwassenen met gelijke grootte van TmP, tijdens geleidelijk toenemende fosfaatbelasting veranderingen in de snelheid van terugresorptie beschreven, die gelijkenis tonen met veranderingen in de terugresorptie van glucose, zoals deze door Smith c.s. bij gezonde volwassenen zijn beschreven als splay in de glucosereabsorptie.

De hoofdstukken V tot en met VIII zijn gewijd aan het eigen onderzoek en betreffen probleemstelling, methoden, resultaten en discussie van een analyse van het verband tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie bij een groot aantal nuchtere patiënten met onderscheiden klinische afwijkingen. Bij deze analyse werd gebruik gemaakt van het feit, dat tijdens akute, intraveneuze fosfaatbelasting, zodanig uitgevoerd, dat een met de tijd lineair stijgende plasmafosfaatconcentratie wordt verkregen, ook een lineair verband tussen uitscheiding en plasmafosfaatconcentratie ontstaat. De factoren, die dit verband bij de onderscheiden patiënten karakteriseren, werden vergeleken met de waarnemingen, die bij dezelfde patiënt in nuchtere toestand werden verkregen. Deze factoren zijn TmP/GFR_p en GFR_p , die gedefinieerd worden als, respectievelijk de negatieve waarde van het intercept met de y-as, de waarde van het intercept met de x-as en de helling van de regressielijn, die in een grafiek van uitscheiding tegen plasmafosfaatconcentratie tijdens fosfaatbelasting, door de laatste waarnemingen is berekend.

Uit de waarnemingen kunnen de volgende konklusies worden afgeleid:

1. Het verband tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie toont bij alle patiënten, ongeacht de grootte van het TmP , een uniform patroon. Dit patroon wordt gekenmerkt door een rechte, die een lineaire relatie tussen uitscheiding en plasmafosfaatconcentratie weergeeft, welke bij lage plasmafosfaatconcentraties overgaat in een kromme. Tussen de kromme en de rechte bestaat een konstante relatie, dat wil zeggen, dat iedere verandering in de vorm en in de positie van de kromme gemeten kan worden als een verandering van de grootheden, die de positie van het rechte lijnstuk bepalen. Dit uitscheidingspatroon toont opvallende overeenkomsten met het uitscheidingspatroon voor glucose, zoals dit door Smith c.s. bij gezonden is vastgesteld. Vermoedelijk hangt het patroon samen met structurele eigenschappen van de nier.
2. De variaties in de relatie tussen fosfaatuitscheiding en plasmafosfaatconcentratie, die men bij nuchtere patiënten aantreft, kunnen herleid worden tot, enerzijds een uniform effect van het beschreven renale uitscheidingsmechanisme, anderzijds tot verschillen tussen de patiënten in de factoren, die de grootte en positie van de kromme, en dus ook de positie van het rechte lijnstuk bepalen. Als uitdrukking voor deze factoren kan men nemen, hetzij TmP en TmP/GFR_p , hetzij TmP en GFR_p , hetzij TmP/GFR_p en GFR_p . Op grond van vroegere waarnemingen mag worden aangenomen, dat TmP/GFR_p en GFR_p hiervan de meest van elkaar onafhankelijke variabelen zijn. De verschillen tussen de patiënten onderling worden dus gekarakteriseerd als verschillen in GFR_p en

TmP/GFR_p . Op grond van literatuurgegevens wordt aangenomen, dat GFR_p gelijk is aan de glomerulusfiltratiesnelheid en variaties in TmP/GFR_p kunnen dus gezien worden als karakteristiek voor variaties in de regulatie van de fosfaatuitscheiding, die niet van het uitscheidingspatroon, of van variaties in GFR , maar van extrarenale invloeden afhankelijk zijn.

3. De bij nuchtere patiënten gemeten verschillen in de fosfaatuitscheiding bleken niet samen te hangen met verschillen in de regulatie van de activiteit van het renale uitscheidingsmechanisme, uitgedrukt als TmP/GFR_p .

4. De plasmafosfaatconcentratie, die nodig was om een gegeven nuchtere fosfaatuitscheiding te bewerkstelligen, bleek nauw samen te hangen met de grootte van TmP/GFR_p . Hieruit wordt gekonkludeerd, dat variaties in de grootte van TmP/GFR_p karakteristiek zijn voor de invloed van humorale factoren op de door de nier bewerkstelligde homeostase van de plasmafosfaatconcentratie.

5. Uit de grote mate van overeenkomst tussen de bij de nuchtere patiënten verzamelde gegevens en de gegevens, bij dezelfde patiënten verzameld tijdens fosfaatbelasting, en uit het feit, dat deze overeenkomst geldt voor het gehele gebied van alle TmP -waarden, kan worden afgeleid, dat de hier toegepaste methode van fosfaatbelasten geen meetbare invloed heeft op de instelling van het renale uitscheidingspatroon.

6. De, bij de onderscheiden patiënten bepaalde grootte van TmP/GFR_p werd vergeleken met de, bij deze patiënten in nuchtere toestand gemeten indices: nuchtere plasmafosfaatconcentratie, fosfaatklaring, verhouding van fosfaatklaring tot kreatinineklaring en fosfaatuitscheidingsindex. Alleen de samenhang tussen TmP/GFR_p en de plasmafosfaatconcentratie en tussen TmP/GFR_p en de fosfaatuitscheidingsindex was voldoende nauw, om het mogelijk te maken uit metingen van deze waarden, onder bepaalde, nader aangegeven voorwaarden, een indruk te verkrijgen over de aanwezigheid van storingen van de renale fosfaatuitscheiding onder endokrine invloed. De theoretische samenhang tussen deze indices en TmP/GFR_p werd besproken.

7. Een bespreking van enkele van de in het vierde hoofdstuk samengevatte literatuurgegevens laat zien dat het mogelijk is om de individuele verschillen in de reactie van de fosfaatuitscheiding op akute veranderingen van het fosfaataanbod, ongedwongen te verklaren met het inzicht verkregen uit de bewerking van onze resultaten.

8. Gesuggereerd wordt, dat de grootte van de verhouding TmP/GFR_p in directe relatie staat tot de per eenheid tubulusweefsel voor het fosfaattransport beschikbare hoeveelheid enzym.

RESUME

TAUX SANGUIN, CAPACITE MAXIMUM DE LA REABSORPTION TUBULAIRE ET EXCRETION RENALE DES PHOSPHATES

On retrouve dans la littérature un certain nombre d'épreuves, destinées à déceler les influences hormonales pathologiques sur la régulation de l'excrétion rénale des phosphates. Cependant, il n'est pas facile de démontrer jusqu'à quel point les changements dans la régulation de l'excrétion, observés par ces épreuves, dépendent d'un mécanisme régulateur propre à la structure même du rein, et jusqu'à quel point ils dépendent des influences humorales sur l'activité de ce mécanisme.

On a tenté dans l'étude, resumée ici, d'analyser séparément les influences de chacun de ces deux facteurs sur l'excrétion des phosphates pour arriver à une évaluation des influences hormonales sur l'activité excrétoire du rein qui est indépendante.

La signification pratique des résultats obtenus de cette façon, dépend de leur applicabilité dans des conditions pathologiques. C'est la raison pour laquelle cette étude ne s'applique pas uniquement à des sujets normaux. Il est en outre important que les résultats obtenus ne soient pas limités dans leur signification par une dépendance des idées préconçues sur le mécanisme de l'excrétion. C'est pourquoi les résultats ont été uniquement exprimés en termes de taux plasmatique et débit urinaire des phosphates, ou suivant des valeurs qui expriment des relations entre ces entités.

Les quatre premiers chapitres de l'étude donnent un aperçu de la littérature sur l'évaluation de l'excrétion rénale des phosphates.

Le premier chapitre concerne les données expérimentales sur différents détails du mécanisme de l'excrétion. On constate que 10 à 15% des phosphates dans le plasma ne sont pas ultrafiltrables. Pourtant, la concentration des phosphates dans le filtrat glomérulaire est probablement égale à la concentration mesurée dans le plasma, à cause de l'effet compensatoire de l'équilibre de Donnan et par le fait que le plasma ne contient que 93% de l'eau. Une partie des phosphates filtrés est réabsorbée au niveau du tube contourné proximal. Certaines données expérimentales semblent indiquer l'existence d'une sécrétion tubulaire des

phosphates. Les arguments qu'on emploie ne sont pourtant pas directs ; les résultats peuvent être parfois interprétés d'une autre manière ou ils n'ont pas été confirmés.

Le second chapitre résume des expériences qui ont démontré l'existence d'une limite constante à la capacité de la réabsorption tubulaire (TmP). On a observé qu'il y a une variation importante dans la valeur mesurée de la TmP, même chez des sujets normaux. Cette variation va de pair en partie avec une variation dans la filtration glomérulaire (GFR) et elle est aussi liée partiellement à des variations des influences hormonales sur l'activité tubulaire de réabsorption. On constate, entre la valeur de la relation TmP/GFR et la présence de certains dérèglements hormonaux, une association qui est plus importante que l'association constatée entre ces dérèglements et d'autres indices ayant trait à l'excrétion rénale des phosphates. Cependant, certains faits suggèrent que la surcharge de phosphate, nécessaire pour mesurer la TmP, peut influencer directement ou indirectement l'activité du mécanisme régulateur propre au rein, ce qui limiterait la valeur de cet index. Il n'existe pas d'étude qui compare systématiquement les données sur l'excrétion rénale des phosphates obtenues à jeûn avec des données obtenues pendant surcharge dans différentes conditions pathologiques.

Les études chez des sujets à jeûn, resumées dans le troisième chapitre, ont abouti à la formulation de quelques épreuves, dont le résultat paraît plus ou moins en corrélation avec la pathologie hormonale, sans que la nature de cette corrélation puisse être définie d'une façon exacte.

Le quatrième chapitre décrit des études qui traitent de l'influence de la teneur en phosphates du régime alimentaire sur la régulation de l'excrétion rénale des phosphates. La régulation est sans doute influencée profondément par des changements prolongés dans le régime alimentaire. Mais il semble que même de petites variations aiguës dans la quantité filtrée des phosphates dans le rein peuvent provoquer des changements dans la clearance des phosphates dont la grandeur varie distinctement selon le degré d'activité parathyroïdienne chez le sujet examiné. Ces changements semblent également dépendre de variations dans le volume filtré. On a étudié, chez des sujets normaux à la TmP comparable, la réabsorption tubulaire des phosphates, en fonction de la quantité filtrée et on a constaté une similitude remarquable avec une courbe de titration de l'activité de réabsorption (splay) du glucose que Smith c.s. (210) ont mesuré chez des adultes normaux. Il s'agit à présent de savoir si le splay dans la réabsorption des phosphates change ou non, lorsque d'importantes variations dans la valeur de la TmP se présentent. De plus, il

n'est pas exclu que la variation de la réabsorption en fonction de la quantité filtrée, que l'on a constaté chez ces sujets normaux, soit causée en partie par une adaptation progressive de l'activité du mécanisme régulateur propre au rein, provoquée par l'élévation progressive de la quantité filtrée.

Les chapitres suivants contiennent l'introduction, les méthodes, les résultats et la discussion de l'étude expérimentale qui est le sujet de cette thèse.

L'étude utilise des données simultanées sur le taux plasmatique et le débit urinaire des phosphates, obtenus chez 100 sujets souffrant de fort différentes affections, étant à jeûn et en état de surcharge de phosphate. Elle profite d'une corrélation linéaire entre le débit urinaire et le taux plasmatique du phosphate, corrélation obtenue chez tous les sujets, lorsque la phosphorémie est élevée de façon linéaire par une technique spéciale d'infusion (Anderson, 1955) (6). Les constantes qui, pour chaque sujet, définissent la relation entre le débit urinaire et la phosphorémie pendant surcharge, sont comparées avec les valeurs du débit urinaire et de la phosphorémie mesurée à jeûn. Ces constantes sont désignées par T_{mP} , T_{mP}/GFR_p et GFR_p . T_{mP} est définie comme la valeur négative du point d'intersection avec l'axe-y, T_{mP}/GFR_p comme la valeur du point d'intersection avec l'axe-x et GFR_p comme l'inclinaison, d'une ligne droite de régression, unissant le débit urinaire par minute et le taux plasmatique du phosphate pendant surcharge, ceci sur un graphique où le débit est porté en ordonnée et le taux plasmatique en abscisse.

L'étude des résultats a permis de tirer les conclusions suivantes :

1. Le débit urinaire des phosphates chez tous les sujets est relié au taux plasmatique selon une fonction qui, considérée en relation avec les valeurs de la T_{mP} et de la T_{mP}/GFR_p , est uniforme. Pour des valeurs élevées du taux plasmatique cette fonction est caractérisée par une droite, représentant la relation entre le débit urinaire et le taux plasmatique. Pour des valeurs basses du taux la droite se change en courbe (splay). La forme et la position de la courbe correspondent étroitement à la position de la droite représentant la partie linéaire de la relation. Il s'ensuit que chaque changement dans la forme et la position de la courbe (splay) peut être interprété comme un changement dans les constantes qui définissent la position de la droite. La façon dont débit urinaire est relié au taux plasmatique des phosphates, à des valeurs basses de ce dernier, rappelle pour toutes les valeurs de la T_{mP} en détail la courbe de titration (splay) du glucose, observée par Smith c.s. (210) chez des

sujets normaux, et en conséquence cette courbe pourrait être causée par des propriétés structurelles du rein.

2. La variation qu'on observe chez des sujets à jeûn dans la relation entre débit urinaire et taux plasmatique des phosphates se réduit d'une part à l'effet du mécanisme d'excrétion rénale uniforme décrit ci dessus, d'autre part à des différences entre les sujets en ce qui concerne les valeurs qui déterminent la forme et la position du splay et en conséquence la position de la partie linéaire de la relation entre débit urinaire et taux plasmatique pendant surcharge. La position de la droite, décrivant cette relation linéaire, peut être définie par, soit TmP et TmP/GFR_p , soit TmP et GFR_p , soit TmP/GFR_p et GFR_p . Des données expérimentales, résumées dans le second chapitre, indiquent que la combinaison TmP/GFR_p et GFR_p est celle des trois combinaisons possibles qui comprend les deux variables les plus indépendantes l'une de l'autre. En prenant ce fait en considération on peut caractériser la variation observée chez les sujets à jeûn dans la relation entre débit urinaire et taux plasmatique comme variation dans les valeurs de GFR_p et TmP/GFR_p . Des données expérimentales permettent de considérer que GFR_p égale la filtration glomérulaire. Il s'ensuit que des variations dans la valeur de TmP/GFR_p représentent des variations dans la régulation de l'excrétion des phosphates en tant qu'elles ne dépendent pas du mécanisme régulateur propre au rein et de variations dans la filtration glomérulaire. On peut en conclure que les variations dans cette valeur représentent les influences extra-rénales sur l'activité du mécanisme de l'excrétion. Aussi, en rangeant les sujets selon la valeur de TmP/GFR_p , on obtient un groupement suivant leurs affections humérales.

3. La variation observée dans le débit urinaire des patients à jeûn n'était pas reliée à une variation dans la régulation de l'excrétion rénale des phosphates.

4. La variation observée dans le taux plasmatique à jeûn est, par contre, étroitement reliée à la variation de la valeur de TmP/GFR_p obtenue chez les mêmes sujets pendant surcharge de phosphate. Nous en concluons donc que les variations dans la valeur de TmP/GFR_p caractérisent l'influence des facteurs huméraux sur l'homéostasie de la phosphorémie effectuée par le rein.

5. On peut donc observer une corrélation étroite entre les valeurs dérivées des observations pendant surcharge de phosphate et les observations chez les mêmes sujets à jeûn. Cette corrélation est expliquée par l'uniformité chez tous les sujets du mécanisme rénal d'excrétion, qui ressemble au mécanisme de l'excrétion du glucose et qui est probablement causé

par des propriétés structurelles du rein. On déduit de ces résultats que la méthode de surcharge pratiquée n'influence pas l'activité du mécanisme d'excrétion.

6. Les valeurs TmP/GFR_p sont comparées aux valeurs des indices suivants : phosphorémie à jeûn, clearance des phosphates, rapport entre la clearance des phosphates et la clearance de la créatinine et le « phosphate excretion index » de Nordin et Fraser (167, 168). Seule l'association entre la TmP/GFR_p et la phosphorémie et l'association entre la TmP/GFR_p et le « phosphate excretion index » est telle, qu'elle permet de conclure que la mesure des deux derniers peut donner — dans certaines conditions — une indication suffisamment sûre de la présence ou absence d'un dérangement humoral de la phosphaturie. Les relations théoriques entre la TmP/GFR_p et les indices ont été décrites.

7. Les données expérimentales, décrites dans le quatrième chapitre peuvent être facilement expliquées selon l'optique résultant de notre étude.

8. Il est suggéré que la valeur de la TmP/GFR_p peut correspondre à la quantité d'enzyme disponible au transport des phosphates par unité de masse du tissu tubulaire.

SUMMARY

CONCENTRATION IN PLASMA, MAXIMAL RATE OF TUBULAR TRANSPORT, AND RENAL EXCRETION RATE OF INORGANIC PHOSPHATE

A number of tests has been proposed in the literature, meant to discover abnormal hormonal influences on the regulation of renal phosphate excretion. However, these tests fail to indicate precisely to what degree the observed changes in the regulation of renal phosphate excretion reflect a typical renal excretion mechanism, related to structural properties of the kidney, and to what degree they really represent changes in the activity of this excretion mechanism, caused by humoral agents. The aim of this study was to arrive at an independent evaluation of humoral influences on phosphorus excretion, and to investigate the nature of the renal excretory mechanism for phosphate. This was accomplished by analysing the relationship between phosphate excretion rate and plasma phosphate concentration under widely different circumstances. Because the usefulness of such a study depends very much on the applicability of its results to pathological circumstances, it was considered essential that the material used for the study comprised patients with widely different clinical conditions. It was, moreover, considered important that the results should not depend on any preconceived ideas about the mechanism of phosphate excretion. Therefore special care was taken to express all results in terms of excretion rate and plasma phosphate concentration, or in values expressing the relationship between those terms.

The first four chapters are devoted to a review of the literature; the remaining chapters form the experimental part.

Our current knowledge of the mechanism of phosphate excretion is reviewed in the first chapter. It appears that 10 to 15% of the plasma phosphate is not ultrafiltrable. Yet the phosphate concentration in the glomerular filtrate is equal to the phosphate concentration measured in the plasma, because of the compensatory effects of the Donnan-equilibrium and of the limited water-content of the plasma. Part of the filtered phosphate is reabsorbed in the proximal tubuli. It has not been possible

to find direct evidence for the presence of tubular phosphate secretion in man. Present evidence for the existence of this process in man is indirect and is either open to alternative interpretation, or has remained unconfirmed.

The second chapter reviews the experimental evidence for the existence of a limit to the tubular reabsorptive capacity for phosphate (TmP). The value of this maximum reabsorptive rate varies widely, even in healthy adults. Part of this variability is due to variability in glomerular filtration rate and part of it is due to variations in endocrine influences on the renal reabsorptive activity. The ratio of maximal reabsorptive rate to GFR (TmP/GFR-ratio) correlates well with endocrine pathology. It is, however, uncertain whether administration of the large quantities of phosphate necessary for measuring TmP may alter, directly or indirectly, the activity of the renal excretion mechanism. No experiments have been reported relating systematically measurements obtained under conditions of loading to measurements obtained in the same patients in fasting condition.

Chapter three reviews studies of phosphate excretion in the fasting subject. Those studies resulted in the formulation of a number of indices, which are more or less indicative of the presence or absence of endocrine pathology. An exact description of the nature of this association has not been given in the literature.

In the fourth chapter studies on the influence of phosphate intake on the regulation of phosphate excretion have been reviewed. Longterm changes in the amount of phosphate ingested influence the regulation of phosphate excretion. Acute, small changes in the filtered load are accompanied by greater or smaller changes in phosphate excretion rate in accordance with the degree of parathyroid activity in the subject. The change in phosphate excretion also depends on concomittant changes in glomerular filtration rate. Finally, the change of reabsorption activity in healthy adults with comparable TmP-values seems to be related to a concomittant change in filtered load according to a pattern, which resembled closely the glucose titration curve, (glucose splay) found by Smith c.s. (210) in healthy adults. However, no data are available on the nature of the splay in phosphate reabsorption in conditions, characterized by abnormal TmP-values. It is also unknown whether the behavior of phosphate reabsorption in the subjects did not partially reflect a progressive adaptation of the activity of the excretion mechanism to progressive changes of filtered load.

The remaining chapters five to eight contain introduction, methods,

results and discussion of the experimental study reported in this thesis. The study utilizes data on plasma phosphate concentration and concomitant phosphate excretion rate obtained in 100 subjects, suffering from widely different clinical conditions, during fasting conditions and during intravenous phosphate loading. Use was made of the property observed in all patients, that phosphate excretion rate is linearly related to plasma phosphate concentration when the latter is made to increase linearly with time by a specially designed phosphate infusion method (Anderson 1955) (6). The values, characterising this linear relationship were compared with the observations made in the same subjects in fasting condition. These values are: TmP , TmP/GFR_p and GFR_p , defined, respectively as: the negative value of the intercept with y-axis, the value of the intercept with x-axis and the slope of a regression line, calculated through points in a diagram, relating phosphate excretion rate in the loaded patient to the concomitant plasma phosphate concentration. From the results the following conclusions were derived:

1. In all patients phosphate excretion rate was related to plasma phosphate concentration according to an uniform pattern, regardless of the value of TmP or TmP/GFR_p found in the patient. The pattern is characterized by a straight line, relating excretion rate to plasma phosphate concentration at high values of the latter and changing at low values of plasma phosphate concentration to a curvilinear relationship (splay). Position and size of splay are directly related to the position of the line indicating the linear part of the relationship. Hence, any change in size and position of the splay corresponds to a change in the values determining the position of the line. This excretion pattern corresponds remarkably well at all TmP values to the glucose excretion pattern found by Smith c.s. (210) in healthy adults and may therefore be the result of certain structural properties of the kidney.

2. The observed variations in the relationship between phosphate excretion rate and plasma phosphate concentration in fasting patients could be reduced to the effect of the uniform renal excretion mechanism described above on the one hand and of differences between patients in factors determining size and position of the splay and, hence the position of the linear part of the relationship between excretion rate and plasma phosphate concentration under loading conditions on the other hand. The position of the line, describing this linear relationship can be defined by either TmP and TmP/GFR_p , or TmP and GFR_p , or TmP/GFR_p and GFR_p . From a number of published data, reviewed in the second chapter, can be derived that TmP/GFR_p and GFR_p are least dependent

on each other of these variables. Accordingly the differences between patients in the relationship between fasting plasma phosphate concentration and phosphate excretion rate may be characterized as differences in TmP/GFR_p and GFR_p . Experimental evidence shows that GFR_p may be considered equal to the glomerular filtration rate. Therefore, variations of the value TmP/GFR_p may be considered as representing variations in the regulation of phosphate excretion, which are neither due to the characteristic renal excretion pattern nor due to changes in GFR , but which are due to extrarenal, humoral influences on the activity of the renal excretion pattern. By arranging the patients examined according to their TmP/GFR_p values, an arrangement according to endocrine pathology was obtained.

3. The variation in the fasting phosphate excretion rate, observed in different patients was not related to variations in the regulation of phosphate excretion.

4. The variation in plasma phosphate concentration, observed in different patients, was closely related to the variation in TmP/GFR_p in the same patients after loading. It was concluded that variations in TmP/GFR_p characterize the influence of humoral factors on the homeostasis of plasma phosphate concentration maintained by the kidney.

5. The close correlation between values obtained during phosphate loading and during fasting and the explanation of this correlation in terms of a uniform renal phosphate excretion mechanism, regardless of the value of TmP , indicate that the phosphate infusion method does not alter the activity of this excretion mechanism.

6. The TmP/GFR_p values were compared to the values of the following indices, measured in the same patients while fasting: plasma phosphate concentration, phosphate clearance, ratio of phosphate clearance to creatinine clearance and phosphate excretion index. Only the correlations with plasma phosphate concentration and with the phosphate excretion index were sufficiently close to conclude that measurements of these values may — under specified conditions — give a fair indication of the presence or absence of hormonal disturbances of phosphate excretion. The theoretical relationship between TmP/GFR_p and these indices is described.

7. The experimental data reviewed in the fourth chapter are easily explained from the point of view obtained in this study.

8. It is, finally, suggested that TmP/GFR_p is directly related to the amount of carrier available for phosphate transport per unit of mass of tubular tissue.

L I T E R A T U U R

1. Adolph, E.F.: The chemical sensitiveness of the kidneys. — *Amer. J. Physiol.* 74(1925), 93.
2. Albright, F., W. Bauer, D. Claffin, J.R. Cockrill.: Studies in parathyroid physiology. III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism. — *J. Clin. Invest.* 11(1932), 411.
3. Albright, F., W. Bauer, M. Ropes, J.C. Aub.: Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effect of parathyroid hormone. — *J. Clin. Invest.* 7(1929), 139.
4. Albright, F., R. Ellsworth.: Studies on the physiology of the parathyroid glands. I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. — *J. Clin. Invest.* 7(1929), 183.
5. Albright, F., E.C. Reifstein.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore, Williams & Wilkins, 1948.
6. Anderson, J.: A method for estimating T_m for phosphate in man. — *J. Physiol. (Lond.)* 130(1955), 268.
7. Anderson, J., J.B. Foster.: The effect of cortisone on urinary phosphate excretion in man. — *Clin. Sci.* 18(1959), 437.
8. Anderson, J., V. Parsons.: The tubular maximal resorptive rate for inorganic phosphate in normal subjects. — *Clin. Sci.* 25(1963), 431.
9. Arner, B.: Phosphate disappearance from plasma and the renal handling of phosphate after intravenous loading in man. — *Acta Med. Scand.* 176(1964), Suppl. 415.
10. Aub, J.C., W. Bauer, C. Heath, M. Ropes.: Studies of calcium and phosphorus metabolism. III. The effect of the thyroid hormone and thyroid disease. — *J. Clin. Invest.* 7(1929), 97.
11. Aurbach, G.D.: Extraction of parathyroid hormone with phenol. — *Arch. Biochem. Biophys.* 80(1959), 467.
12. Aurbach, G.D.: Isolation of parathyroid hormone after extraction with phenol. — *J. Biol. Chem.* 234(1959), 3179.
- 12a. Aurbach, G.D.: Parathyroid hormone. — *Amer. J. Med.* 42(1967), 1.
13. Ayer, J.L., W.A. Schiess, R.F. Pitts.: Independence of phosphate reabsorption and glomerular filtration in the dog. — *Amer. J. Physiol.* 151(1947), 168.
14. Barclay, J.A., W.T. Cooke, R.A. Kenney.: Evidende for a three-

- component system of renal excretion. — *Acta Med.Scand.* 128(1947), 500.
15. Barclay, J.A., W.T.Cooke, R.A.Kenney.: The renal excretion of inorganic phosphate in man and dog. — *Acta Med.Scand.* 134(1949), 107.
 16. Bartter, F.C.: The parathyroids. — *Ann.Rev.Physiol.* 16(1954), 429.
 17. Bartter, F.C.: The effect of the parathyroid on phosphate excretion. — The parathyroids, Eds.: R.O.Greep & R.V.Talmage. Springfield, Thomas, 1961.
 18. Baumann, E.J., D.S.Sprinson.: Hyperparathyroidism produced by diet. — *Amer.J.Physiol.* 125(1939), 741.
 19. Beisel, W.R., K.F. Austen, M.E.Rubini.: Comparison of certain metabolic effects of triiodothyronine, salicylate and dinitrophenol. — *Metabolism.* 9(1960), 905.
 20. Beisel, W.R., E.S.Gerard, K.G.Barry, E.G.Herndon, Jr., L.H. Kyle.: Phosphate abnormalities in hyperparathyroidism. — *Metabolism.* 10(1961), 771.
 21. Beisel, W.R., C.J.Zernan, Jr., M.E.Rubini, W.B.Blythe.: Phosphaturosis: a direct effect of triiodothyronine. — *Amer.J.Physiol.* 195(1958), 357.
 22. Bergheim, O.: Intestinal chemistry. VII. The absorption of calcium and phosphorus in the small and large intestine. — *J.Biol.Chem.* 70(1926), 51.
 23. Bernstein, D., Ch.R.Kleeman, R.Rockney, J.Th.Dowling, M.H. Maxwell.: Studies on the renal clearance of phosphate and the role of the parathyroid glands in its regulation. — *J.Clin.Endocr.* 22(1962), 641.
 24. Bernstein, M., H.S.Yamahiro, T.B.Reynolds.: Phosphorus excretion tests in hyperparathyroidism with controlled phosphorus intake. — *J.Clin.Endocr.* 25(1965), 895.
 25. Beutner, E.H., P.L.Munson.: Time course of urinary excretion of inorganic phosphate by rats after parathyroidectomy and after injection of parathyroid extract. — *Endocrinology.* 66(1960), 610.
 26. Bijvoet, O.L.M., A.P.Jansen, H.Prenen, C.L.H.Majoor.: The renal phosphate threshold: its evaluation and application in different clinical conditions. — *Water and electrolyte metabolism II*, 1963. Eds.: J.deGraeff & B.Leynse. Amsterdam, Elsevier, 1964.
 27. Bijvoet, O.L.M., C.L.H.Majoor.: The renal tubular reabsorption of phosphate in thyrotoxicosis. — *Clin.Chim.Acta.* 11(1965), 181.

28. Birkenhäger, W.H., H.B.A. Hellendoorn, J. Gerbrandy.: Enkele aspecten van de calcium- en fosfaatstofwisseling, in het bijzonder na intraveneuze injectie van calcium-levulinaat. — *Ned. T. Geneesk.* 101(1957), 1294.
29. Bloemendal, H.: Kansen in de biochemie. Inaug. Rv. Nijmegen, 1966.
30. Bortz, N., E. Eisenberg, C.Y. Bowers, M. Pont.: Differentiation between thyroid and parathyroid causes of hypercalcemia. — *Ann. Intern. Med.* 54(1961), 610.
31. Brain, R.T., H.D. Kay, P.G. Marshall.: Observations on phosphates in blood and on the urinary excretion of phosphates. — *Biochem. J.* 22(1928), 628.
32. Broadhurst, H.C., J.B. Leathers.: The excretion of phosphoric acid in the urine. — *J. Physiol. (Lond.)* 54(1920-1921), XXVIII.
33. Brodehl, J., K. Gellisen.: Der Einfluss des Angiotensins II auf die tubuläre Phosphatrückresorption beim Menschen. Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Angiotensins. — *Klin. Wschr.* 44(1966), 1171.
34. Brodwall, E., T. Bru.: Investigations on the renal threshold for phosphate. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15(1963), 573.
35. Bronner, F., D.D. Thompson.: Renal transtubular flux of electrolytes in dogs with special reference to calcium. — *J. Physiol. (Lond.)* 157(1961), 232.
36. Brull, L., G. Carbonesco.: L'action de la parathyroïde sur le rein. — *C. R. Soc. Biol. (Par.)* 131(1939), 800.
37. Brun, C., T. Hilden, F. Raaschou.: The significance of the difference in systemic arterial and venous plasma concentrations in renal clearance methods. — *J. Clin. Invest.* 28(1949), 144.
38. Brunner, F.P., F.C. Rector, Jr., D.W. Seldin.: Regulation of proximal fluid reabsorption as studied by stopped flow microperfusion of the rat kidney. — *J. Clin. Invest.* 44(1956), 1031.
39. Burgen, A.S.V.: A theoretical treatment of glucose reabsorption in the kidney. — *Canad. J. Biochem.* 34(1956), 466.
40. Campbell, J.A., T.A. Webster.: Day and night urine during complete rest, laboratory routine, light muscular work and oxygen administration. — *Biochem. J.* 15(1921), 660.
41. Cantarow, H., V.G. Haury.: Diffusion of calcium, magnesium and phosphorus into the peritoneum. The effect of intravenously injected calcium salts and of parathyroid hormone. — *Amer. J. Physiol.* 126(1939), 66.

42. Carrasquer, C., W.A. Brodsky.: Transient secretion of phosphate in the mammalian kidney. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101 (1959), 477.
43. Carrasquer, C., W.A. Brodsky.: Elimination of transient secretion of phosphate by alkalinization of plasma in dogs. — *Amer. J. Physiol.* 201(1961), 499.
44. Cejka, V., L.A. de Vries, M.E. Smorenberg-Schoorl, J.J. van Daatselaar, J.G.G. Borst, C.L.H. Majoor.: Effect of heparinoid and spiro lactone on the renal excretion of sodium and aldosterone. — *Lancet.* I(1960), 317.
45. Chambers, E.L., G.S. Gordan, L. Goldman, E.C. Reifstein.: Tests for hyperparathyroidism: tubular reabsorption of phosphate, phosphate deprivation, and calcium infusion. — *J. Clin. Endocr.* 16(1956), 1507.
46. Cohen, J.J., F. Berglund, W.D. Lotspeich.: Renal tubular reabsorption of acetoacetate, inorganic sulfate and inorganic phosphate in the dog as affected by glucose and phlorhizin. — *Amer. J. Physiol.* 184(1956), 91.
47. Collip, J.B.: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. — *J. Biol. Chem.* 63(1925), 395.
48. Conn, J.W., E.L. Cohen, D.R. Rovner.: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. — *J.A.M.A.* 190 (1964), 125.
49. Conn, J.W., D.R. Rovner, E.L. Cohen, S. Kleinberg.: A block in adrenal biosynthesis of aldosterone induced by heparinoid. — *Clin. Res.* 12(1964), 351.
50. Cook, P.B., J.R. Nassim, J. Collins.: Effect of thyrotoxicosis upon the metabolism of calcium, phosphorus and nitrogen. — *Quart. J. Med.* 28(1959), 505.
51. Corvilain, J.: Effet de l'hormone de croissance sur l'excrétion rénale des phosphates. — *Acta Clin. Belg. Suppl.* 3, 1966.
52. Corvilain, J., M. Abramow.: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. — *J. Clin. Invest.* 41(1962), 1230.
53. Corvilain, J., M. Abramow.: Hormone de croissance et physiopathologie rénale. — *J. Urol. Néphrol.* 69(1963), 1.
54. Corvilain, J., M. Abramow.: Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs. — *J. Clin. Invest.* 43(1964), 1608.

55. Cramer, C.F.: In vivo measurement of radiophosphorus and radiostrontium absorption in rats. — *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 100(1959), 364.
56. Crawford, J.D., D.Gribetz, N.B.Talbot.: Mechanism of renal tubular phosphate reabsorption and the influence thereon of vitamin D in completely parathyroidectomized rats. — *Amer. J.Physiol.* 108(1955), 156.
57. Crawford, J.D., M.M.Osborne, N.B.Talbot, M.L.Terry, M.F. Morrill.: The parathyroid glands and phosphorus homeostasis. — *J.Clin.Invest.* 29(1950), 1448.
58. Cushny, A.R.: The secretion of the urine. London, Longmans & Green, 1917.
59. Danowski, T.S.: Clinical endocrinology, III. Calcium, phosphorus, parathyroids, and bone. Baltimore, Williams & Wilkins, 1962.
60. Dean, R.F.A., R.A.McCance.: Phosphate clearances in infants and adults. — *J.Physiol.(Lond).* 107(1948), 182.
61. De Jong, W.F.: La substance minérale dans les os. — *Rec.Trav. Chim.* 45(1926), 445.
62. Dent, C.E.: Discussion on the physiology and clinical disorders of the parathyroid glands. *Physiology of the parathyroid glands.* — *Proc.Roy.Soc.Med.* 46(1953), 291.
63. Donaldson, I.A., J.R.Nassim.: The artificial menopause with particular reference to the occurrence of spinal porosis. — *Brit.Med.J.* I(1954), 1228.
64. Dossetor, J.B., H.M.Gorman, J.C.Beck.: The diurnal rhythm of urinary electrolyte excretion. I. Observations in normal subjects. — *Metabolism.* 12(1963), 1083.
65. Drake, T.G., F.Albright, B.Castleman.: Parathyroid hyperplasia in rabbits produced by parenteral phosphate administration. — *J.Clin.Invest.* 16(1937), 203.
66. Eggleton, G., S.Shuster.: Glucose and phosphate excretion in the cat. — *J.Physiol.(Lond).* 124(1954), 613.
67. Eggleton, G., S.Shuster.: The effect of insulin on the excretion of glucose and phosphate by the kidney of the cat. — *J.Physiol. (Lond).* 124(1954), 623.
68. Ellsworth, R.: Studies on the physiology of the parathyroid glands. V. Action of parathyroid extract on the renal threshold of phosphorus. — *J.Clin.Invest.* 11(1932), 1011.
69. Engfeldt, B., S.O.Hjerdquist, J.R.E.Strandh.: The parathyroid

- function in longterm dietary experiments. — *Acta Endocr.(Kbh)*. 15(1954), 119.
70. Fairhurst, B.J.: Urinary phosphate excretion in hypoparathyroidism. — *Lancet*. I(1963), 302, 497.
 71. Falbriard, A., P.Vassalli, G.Schaller.: Préparation de l'animal non anesthésié á des recherches rénales (en particulier à la diurèse interrompue). — *J.Urol.Néphrol*. 68(1962), 128.
 72. Falkenheim, M., W.F.Neuman, H.C.Hodge.: Phosphate exchange as the mechanism for absorption of the radioisotope by the calcified tissues. — *J.Biol.Chem*. 169(1947), 713.
 73. Fauley, G.B., S.Freeman, A.C.Ivy, A.J.Atkinson, H.S.Wigodsky.: Aluminium phosphate in the therapy of peptic ulcer. Effect of aluminium hydroxyde on phosphate absorption. — *Arch.Intern. Med*. 67(1941), 563.
 74. Fay, M., V.G.Behrmann, D.M.Buck.: The parathyroids and the clearance of inorganic phosphate. — *Amer.J.Physiol*. 136(1942), 716.
 75. Fiske, C.H.: Inorganic phosphate and acid excretion in the post-absorptive period. — *J.Biol.Chem*. 49(1921), 171.
 76. Fleisch, H., W.F.Neuman.: Mechanisms of calcification: Role of collagen, polyphosphates, and phosphatase. — *Amer.J. Physiol*. 200(1961), 1296.
 77. Follis, R.H.Jr.: Skeletal changes associated with hyperthyroidism. — *Bull.Johns Hopkins Hosp*. 92(1953), 305.
 78. Forbes, R.M., A.R.Cooper, H.H.Mitchell.: The composition of the adult human body as determined by chemical analysis. — *J.Biol.Chem*. 203(1953), 359.
 79. Forbes, R.M., H.H.Mitchell, A.R.Cooper.: Further studies on the gross composition and mineral elements of the adult human body. — *J.Biol.Chem*. 223(1956), 969.
 80. Foulks, J.G.: Homeostatic adjustment in the renal tubular transport of inorganic phosphate in the dog. — *Canad.J.Biochem*. 33(1955), 638.
 81. Fraser, R., E.J.King.: Diseases of bone and the parathyroid gland. — *Biochemical disorders in human disease*. Eds.: R.H.S. Thompson & E.J.King. London, Churchill, 1964.
 82. Frost, H.M., Ed.: *Bone biodynamics* London, Churchill, 1964.
 83. Fuchs, A.R., F.Fuchs.: Investigations on the plasma phosphate. — *Acta Physiol.Scand*. 30(1954), 191.
 84. Fuchs, A.R., F.Fuchs.: Investigations on the plasma phosphate.

- II. Diffusibility of the inorganic phosphate of guinea pig serum. — *Acta Physiol.Scand.* 32(1954), 363.
85. Gaillard, P.J.: Parathyroid and bone in tissue culture. — The parathyroids. Eds.: R.O.Greep & R.V.Talmage. Springfield, Thomas, 1961.
 86. Gershberg, H., D.Shields, S.S.Kove.: The acute effects of parathyroid extract in states of edema, diminished renal function and parathyroid disease. — *J.Clin.Endocr.* 19(1959), 681.
 87. Glimcher, M.J., S.M.Krane.: Studies on the interactions of collagen phosphate. — *Radioisotopes and bone*. Eds.: P.Lacroix & A.M.Budy. Oxford, Blackwell, 1962.
 88. Goldman, R., S.H.Bassett.: Renal regulation of phosphorus excretion. — *J.Clin.Endocr.* 18(1958), 981.
 89. Goldman, R., S.Bassett, G.B.Duncan.: Phosphorus excretion in renal failure. — *J.Clin.Invest.* 33(1954), 1623.
 90. Gorter, E., W.C.de Graaff.: Bepaling van creatinine met behulp van de reactie van Jaffé (M.Jaffé.: *Zschr.Physiol.Chem.* 10(1886), 391). — *Klinische diagnostiek*, I. Leiden, Stenvert Kroese, 1955.
 91. Govaerts, J.: Etude de l'état physico-chimique du phosphore minéral plasmatique à l'aide du radiophosphore $^{32}/_{15}$ P en rapport avec le seuil de l'élimination urinaire du phosphore. — *Bull.Acad.Roy.Méd.Belg.* 6(1943), 624.
 92. Govaerts, J.: Etude de l'état physico-chimique de l'ion phosphorique dans le plasma à l'aide du radiophosphore $^{32}/_{15}$ P en rapport avec le seuil de l'élimination urinaire de l'ion phosphorique. — *Arch.Int.Pharmacodyn.* 75(1947), 261.
 93. Govaerts, J.: Urinary excretion of phosphate with $^{32}/_{15}$ P as indicator. — *Nature (Lond).* 160(1947), 53.
 94. Govaerts, P.: Interprétation des relations mathématiques entre le taux du glucose sanguin et le débit urinaire de cette substance. — *Acta Clin.Belg.* 5(1950), 1.
 95. Graffin, A.L.: Renal function in marine teleosts. IV. The excretion of inorganic phosphate in the sculpin. — *Biol.Bull.* 71(1936), 360.
 96. Greene, C.H., M.H.Power.: The distribution of electrolytes between serum and the in vivo dialysate. — *J.Biol.Chem.* 91(1931), 183.
 97. Greenwald, I.: Effect of parathyroidectomy on metabolism. — *Amer.J.Physiol.* 28(1911), 103.
 98. Greenwald, I., J.Gross.: The effect of the administration of a potent parathyroid extract upon the excretion of nitrogen, phosphorus,

- calcium and magnesium, with some remarks on the solubility of calcium phosphate in serum and on the pathogenesis of tetany. — *J.Biol.Chem.* 66(1925), 217.
99. Greenwood, F.C., W.M.Hunter, V.J.Marrian.: Growth hormone levels in children and adolescents. — *Brit.Med.J.* 1(1964), 25.
 100. Hald, A.: Statistical theory with engineering applications. New York, Wiley & Sons, 1957.
 101. Handler, J.S.: A study of renal phosphate excretion in the dog. — *Amer.J.Physiol.* 202(1962), 787.
 102. Handler, P., D.V.Cohn.: Use of radiophosphorus in studies of glomerular permeability of plasma inorganic phosphate. — *Amer.J.Physiol.* 164(1951), 646.
 103. Handler, P., D.V.Cohn, W.J.A.DeMaria.: Effect of parathyroid extract on renal function. — *Amer.J.Physiol.* 165(1951), 434.
 104. Handley, C.A., J.H.Moyer.: Significance of the GFR/Tm ratio. — *Amer.J.Physiol.* 180(1955), 151.
 105. Harden, R.McG., M.T.Harrison, W.D.Alexander, B.E.C.Nordin.: Phosphate excretion and parathyroid function in thyrotoxicosis. — *J.Endocr.* 28(1963), 281.
 106. 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.Invest.* 20(1941), 47.
 107. Harrison, H.E., H.C.Harrison.: Intestinal transport of phosphate: Action of vitamin D, calcium, and potassium. — *Amer.J.Physiol.*, 201(1961), 1007.
 - 107a. Harrison, H.E., H.C.Harrison.: Sodium, potassium, and intestinal transport of glucose, l-thyroxine, phosphate, and calcium. — *Amer.J.Physiol.* 205(1963), 107.
 108. Harvard, R.E., G.A.Reay.: Normal variations of the inorganic phosphate of blood. — *Biochem.J.* 19(1925), 882.
 109. Hellman, D., H.P.Baird, F.C.Bartter.: Relationship of maximal tubular phosphate resorption to filtration rate in the dog. — *Amer.J.Physiol.* 207(1964), 89.
 110. Hellman, D., H.R.Baird, F.C.Bartter.: Relationship of maximal tubular phosphate reabsorption to dietary phosphate in the dog. — *Amer.J.Physiol.* 207(1964), 97.
 111. Henry, J.A., E.Jacobs, M.Verbanck.: Study of renal permeability to plasma inorganic phosphorus by means of P 32. — *Arch. Int.Pharmacodyn.* 94(1953), 235.

112. Herman, H., M.J. Dallemagne.: The main mineral constituent of bone and teeth. — *Arch.Oral.Biol.* 5(1961), 137.
113. Hernandez, Th., R.A. Coulson.: Renal clearance in the alligator. — *Fed.Proc.* 15(1956), 91.
114. Hiatt, H.H., D.D. Thompson.: The effects of parathyroid extract on renal function in man. — *J.Clin.Invest.* 36(1957), 557.
115. Hodgkinson, A.: Renal phosphate excretion indices in the diagnosis of hyperparathyroidism. — *Clin.Sci.* 21(1961), 125.
116. Hogben, C.A.M., J.L. Bollman.: Renal reabsorption of phosphate: normal and thyroparathyroidectomized dog. — *Amer.J.Physiol.* 164(1951), 670.
117. Howard, J.E., T.R. Hopkins, T.B. Connor.: On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. — *J.Clin.Endocr.* 13(1953), 1.
118. Hyde, R.D., R. Vaughan Jones, R.R. McSwiney, F.T.G. Prunty.: Investigation of hyperparathyroidism in the absence of bone disease. — *Lancet.* I(1960), 250.
119. Ingbar, S.H., E.H. Kass, Ch.H. Burnett, A.S. Relmann, B.A. Burrows J.H. Sissons.: The effect of ACTH and cortisone on the renal tubular transport of uric acid, phosphorus and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function. — *J.Lab. Clin.Med.* 38(1951), 533.
120. Irving, J.T.: Dynamics and function of phosphorus. — *Mineral metabolism. Vol II A. Eds. : C.L. Comar & F. Bronner. New York, Acad. Press, 1964.*
121. Jacobs, E., M. Verbanck.: The renal action of parathyroid hormone in man. — *Acta Med.Scand.* 145(1953), 143.
122. Jahan, I., R.F. Pitts.: Effect of parathyroid on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium. — *Amer.J.Physiol.* 155(1948), 42.
123. Kleeman, C.R., R.E. Cooke.: The acute effects of parathyroid hormone on the metabolism of endogenous phosphate. — *J.Lab.Clin.Med.* 38(1951), 112.
124. Kleeman, Chr., S. Tuttle, S.H. Bassett.: Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia. — *J.Clin.Endocr.* 18(1958), 477.
125. Kleitman, N.: Studies on the physiology of sleep. III. The effect of muscular activity, rest and sleep on the urinary excretion of phosphorus. — *Amer.J.Physiol.* 74(1925), 225.

126. Kloppenborg, P.W.C.: De secretiesnelheid van aldosteron onder normale en pathologische omstandigheden. Diss. Nijmegen, 1966.
127. Kloppenborg, P.W.C., Th.J.Benraad, C.L.H.Majoor.: Metingen van de secretiesnelheid van aldosteron. — *Ned.T.Geneesk.* 109(1965), 1178.
128. Krane, S.M., G.L.Brownell, J.B.Stanbury, H.Corrigan.: The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. — *J.Clin.Invest.* 35(1956), 874.
129. Kyle, L.H., Schaaf, M., J.J.Canary.: Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid dysfunction. — *Amer.J.Med.* 24(1958), 240.
130. Lambert, P.P.: A study of the mechanism by which toxic tubular damage changes the renal threshold for glucose. — *Ciba Found. Symp. on the kidney.* London, Churchill, 1954.
131. Lambert, P., J.Corvilain, A.Champenois.: L'excrétion des phosphates et son contrôle hormonal. — *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker.* Paris, Flammarion, 1965.
132. Lambert, P.P., F.Vanderveiken, J.P.de Koster, R.J.Kahn, M.De Myttenaere.: Study of phosphate excretion by the stop-flow technique. — *Nephron.* 1(1964), 103.
133. Lambert, P.P., E.van Kessel, C.Leplat.: Etude sur l'élimination des phosphates inorganiques chez l'homme. — *Acta Med. Scand.* 128(1947), 386.
134. Lambert, P.P., M.Verbanck, J.Corvilain, N.Telesman-Toppet, M.Abramow, R.J.Kahn.: L'excrétion urinaire des phosphates. Contrôle hormonal et déviations pathologiques. — *Maroc Méd.* 41(1962), 1074.
135. Levinsky, N.G., D.D.Davidson.: Renal action of parathyroid extract in the chicken. — *Amer.J.Physiol.* 191(1957), 530.
136. Lewis, J., R.V.Ford.: Correlation of glomerular filtration rate and tubular reabsorption of phosphate and the interrelationships of phosphate and para-aminohippurate clearance in man. — *J.Lab.Clin.Med.* 57(1961), 546.
137. Liljestrand, A., B.Swedin.: The urinary excretion of phosphate in the dog. — *Acta Physiol.Scand.* 25(1952), 168.
138. Longson, D., J.N.Mills, S.Thomas, P.A.Yates.: Handling of phosphate by the human kidney at high plasma concentrations. — *J.Physiol. (Lond),* 131(1956), 555.
139. Lotichius, P.N.: De phosphoris et phosphoro urinae. Diss. Leiden, 1737.

140. McCrory, W.W., C.W. Forman, H. McNamara, H.L. Barnett.: Renal excretion of phosphate in newborn infants: observations in normal infants and in infants with hypocalcemic tetany. — *Amer.J.Dis.Child.* 80(1950), 512.
141. McElroy, W.D., B. Glass.: Phosphorus metabolism. Vols I & II. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1951-1952.
142. McGeown, M.G.: The values of the calcium infusion test, tests of renal tubular function and changes in the serum proteins in the diagnosis of hyperparathyroidism. — *Proc.Roy.Soc.Med.* 54(1961), 642.
143. McGeown, M., G.M. Bull.: The pathogenesis of urinary calculus formation. — *Brit.Med.Bull.* 13(1957), 53.
144. McLean, F.C., M.R. Urist.: Bone. Chicago, Univ. Chicago Press, 1961.
145. McSwiney, R.R., H.E. DeWardener.: Renal-tract delay time and dead space. — *Lancet* I(1950), 845.
146. Majoor, C.L.H.: Heparin and osteoporosis. — *Lancet* II(1965), 641.
147. Majoor, C.L.H., H. Prene, P.J.J. van Munster, R.J.A.F.M. Schlatmann.: Het diuretische effect van heparine, in het bijzonder bij patiënten met het nefrotische syndroom. — *Ned.T.Geneesk.* 101(1957), 1301.
148. Malvin, R.L., W.D. Lotspeich.: Relation between tubular transport of inorganic phosphate and bicarbonate in the dog. — *Amer. J.Physiol.* 187(1956), 51.
149. Malvin, R.L., W.S. Wilde, L.P. Sullivan.: Localization of nephron transport by stop-flow analysis. — *Amer.J.Physiol.* 194(1958), 135.
150. Marshall, E.K. Jr., A.L. Grafflin.: Structure of kidney of *Lophius Piscatorius*. — *Bull.Johns Hopkins Hosp.* 43(1928), 205.
151. Marshall, E.K. Jr., A.L. Grafflin.: Excretion of inorganic phosphate by the glomerular kidney. — *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 31(1933), 44.
152. Metaxas, P., A. Billis, G.M. Bull.: A study of transport systems using the ischaemic stop-flow techniques. — *Clin.Sci.* 24 (1963), 259.
153. Milne, M.D.: Observations on the action of parathyroid hormone. — *Clin.Sci.* 10(1951), 471.
154. Milne, M.D., S.W. Stanbury, A.E. Thomson.: Observations on the Fanconi syndrome and renal hyperchloremic acidosis in the adult. — *Quart.J.Med.* 21(1952), 61.

155. Mitchell, H.H., T.S. Hamilton, F.R. Steggerda, H.W. Bean.: The chemical composition of the adult human body and its bearing on the biochemistry of growth. — *J. Biol. Chem.* 158(1945), 625.
156. Moleschott, J.: *Der Kreislauf des Lebens*, Mainz, v. Zabern, 1863.
157. Morgan, E.E., T.W. Williams.: Renal titration curve for reabsorption of phosphate in normal humans. — *Clin. Res.* 8(1960), 63.
158. Morrin, P.A.F., W.B. Gedney, E. Reiss.: Phosphate homeostasis: sensitivity of parathyroid-mediated response of renal excretion. — *J. Lab. Clin. Med.* 59(1962), 387.
159. Munson, P.L.: Studies on the role of the parathyroids in calcium and phosphorus metabolism. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 60(1955), 776.
160. Nassim, J.R., P.D. Saville, L. Mulligan.: The effect of stilboestrol on urinary phosphate excretion. — *Clin. Sci.* 15(1956), 367.
161. Neuman, W.F., M.W. Neuman.: *The chemical dynamics of bone mineral*. Chicago, Univ. Chicago Press, 1958.
162. Neuman, W.F., R.F. Riley.: The uptake of radioactive phosphorus by the calcified tissues of normal and choline deficient rats. — *J. Biol. Chem.* 168(1947), 545.
163. Nicholson, T.F.: The mode and site of the renal action of parathyroid extract in the dog. — *Canad. J. Biochem.* 37(1959), 113.
164. Nicholson, T.F., C.H. Downs.: A comparison of the effects of proximal and distal tubular damage on the action of desoxycorticosterone and aldosterone. — *Canad. J. Biochem.* 35(1957), 641.
165. Nicholson, T.F., G.W. Shepherd.: The effect of damage to various parts of the renal tubule on the excretion of phosphate. — *Canad. J. Biochem.* 37(1959), 103.
166. Nicolaysen, R., N. Eeg-Larsen.: The biochemistry and physiology of vitamin D. — *Vitamine Hormone.* 11(1953), 29.
167. Nordin, B.E.C., R. Fraser.: The indirect assessment of parathyroid function. — *Ciba Found. Symp. on bone structure and metabolism*. London, Churchill, 1956.
168. Nordin, B.E.C., R. Fraser.: Assessment of urinary phosphate excretion. — *Lancet* I(1960), 947.
169. Nordin, B.E.C., D.A. Smith.: *Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism*. London, Churchill, 1965.
170. Oestling, G., G. Totterman.: Specific activity of inorganic phos-

- phorus in plasma and urine during constant infusion of radioactive phosphate in man. — *Arch.Int.Pharmacodyn.* 92(1953), 362.
171. Oliver, J., M. McDowell.: The structural and functional aspects of the handling of glucose by the nephrons and the kidney and their correlation by means of structural-functional equivalents. — *J.Clin.Invest.* 40(1961), 1093.
 172. Ollayos, R.W., A.W. Winkler.: Urinary excretion and serum concentration of inorganic phosphorus in man. — *J.Clin.Invest.* 22(1943), 147.
 173. Parsons, V., J. Anderson.: The maximum tubular reabsorptive rate for inorganic phosphate in thyrotoxicosis. — *Clin.Sci.* 27(1964), 313.
 174. Partington, J.R.: A history of chemistry. Vols II & III. New York, Macmillan, 1961-1962.
 175. Patt, H.M., A.M. Luckhardt.: Relationship of low blood calcium to parathyroid secretion. — *Endocrinology.* 31(1942), 384.
 176. Pitts, R.F.: The excretion of urine in the dog. VII. Inorganic phosphate in relation to plasma phosphate level. — *Amer. J.Physiol.* 106(1933), 1.
 177. Pitts, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids. Chicago, Yearbook Med.Publ., 1964.
 178. Pitts, R.F., R.S. Alexander.: The renal reabsorption mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs. — *Amer. J.Physiol.* 142(1944), 648.
 179. Pitts, R.F., R.S. Gurd, R.H. Kessler, K. Hierholzer.: Localization of acidification of urine, potassium and ammonia excretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. — *Amer. J.Physiol.* 194(1958), 125.
 180. Pronove, P., F.C. Bartter.: Diagnosis of hyperparathyroidism. — *Metabolism.* 10(1961), 349.
 181. Pullman, T.N., A.R. Lavender, I. Aho, H. Rasmussen.: Direct renal action of a purified parathyroid extract. — *Endocrinology.* 67(1960), 570.
 182. Pyrah, L.N., A. Hodgkinson, C.K. Anderson.: Primary hyperparathyroidism, a critical review. — *Brit.J.Surg.* 53(1966), 245.
 183. Rasmussen, H., L.C. Craig.: Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution. — *J.Amer.Chem.Soc.* 81(1959), 5003.

184. Rasmussen, H., L.C. Craig.: The parathyroid polypeptides.—
Recent Progr. Hormone Res. 18(1962), 269.
185. Rasmussen, H., H.F. DeLuca.: Calcium homeostasis. — *Ergebn. Physiol.* 53(1963), 108.
186. Rees, S.B., S.S. Franklin, J.T. August, J.H. Small, A.R. Kendall, J.P. Merrill, J.G. Gibson.: Stop flow analysis of renal tubular potassium and phosphate flux. — *Fed. Proc.* 18(1959), 126.
187. Reifstein, E.C., F. Albright.: The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis. — *J. Clin. Invest.* 26(1947), 24.
188. Reiss, E., F. Alexander.: The tubular reabsorption of phosphate in the differential diagnosis of metabolic bone disease. — *J. Clin. Endocr.* 19(1959), 1212.
189. Reubi, F.C.: Glucose titration in renal glucosuria. — *Ciba Found. Symp. on the kidney.* London, Churchill, 1954.
190. Reynolds, T.B., H. Lanman, N. Tupikova.: Reevaluation of phosphate excretion tests in the diagnosis of hyperparathyroidism. — *Arch Intern. Med.* 106(1960), 48.
191. Reynolds, T.B., H. Lanman, N. Tupikova.: Maximum tubular reabsorption of phosphate (TmP) in hyperparathyroidism. — *J. Clin. Endocr.* 20(1960), 1136.
- 191a. Rieselbach, R.E., S.W. Shankel, E. Slatopolsky, H. Lubowitz, N.S. Bricker.: Glucose titration studies in patients with chronic progressive renal disease. — *J. Clin. Invest.* 46(1967), 157.
192. Roberts, K.E., R.F. Pitts.: The effects of cortisone and desoxycorticosterone on the renal tubular reabsorption of phosphate and the excretion of titratable acid and potassium in dogs. — *Endocrinology* 52(1953), 318.
193. Robertson, J.D.: Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and myxoedema. — *Lancet* I(1942), 672.
194. Roth, J., S.M. Glick, R.S. Yalow, S.A. Berson.: Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. — *Metabolism.* 12(1963), 577.
195. Salvesen, H.A., A. Baird Hastings, J.F. McIntosh.: Blood changes and clinical symptoms following oral administration of phosphates. — *J. Biol. Chem.* 60(1924), 311.
196. Samiy, A.H., P.H. Hirsch, A.G. Ramsay, G. Giordona, J.P. Merrill.: Localization of renal tubular action of parathyroid hormone. — *Endocrinology.* 67(1960), 266.
197. Sanderson, P.H., F. Marshall, R.E. Wilson.: Calcium and phosphorus homeostasis in the parathyroidectomized dog; evaluation

- by means of ethylene diamine tetraacetate and calcium tolerance test. — *J.Clin.Invest.* 39(1960), 662.
198. Schaaf, M., L.H.Kyle.: Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism. — *Amer.J.Med.Sci.* 228(1954), 262.
 199. Schachter, D., N.Freinkel, I.L.Schwartz.: Movement of inulin between plasma and interstitial fluid. — *Amer.J.Physiol.* 160(1950), 532.
 200. Schiess, W.A., J.L.Ayer, W.D.Lotspeich, R.F.Pitts.: The renal regulation of acid-base balance in man. II. Factors affecting the excretion of titratable acid by the normal human subject. — *J.Clin.Invest.* 27(1948), 57.
 201. Schlatmann, R.J.A.F.M., A.P.Jansen, H.Prenen, C.L.H.Majoor.: The natriuretic action of heparin and some related substances. — *Lancet* I(1960), 314.
 202. Schmid, E., M.v.Bubnoff, R.Taugner.: Zur Nierenausscheidung von organischem und anorganischem Phosphat beim Hund. — *Naunyn Schmiedeberg Arch.Exp.Pharm.* 228(1956), 207.
 203. Schmitt, F.O., H.L.White.: The phosphate content of renal capsular fluid in necturus. — *Amer.J.Physiol.* 84(1928), 401.
 204. Shannon, J.A., S.Fisher.: The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. — *Amer.J.Physiol.* 122(1938), 765.
 205. Sirota, J.H.: Renal tubule reabsorption of phosphate in hyperparathyroidism before and after removal of parathyroid adenoma. — *Fed.Proc.* 12(1953), 133.
 206. Smeenk, D.: Studies of bone of patients with hyperparathyroidism by means of phosphate exchange experiments in vitro and quantitative microradiography. — *J.Clin.Invest.* 40(1961), 433.
 207. Smith, D.A., B.E.C.Nordin.: The effect of a high phosphorus intake on total and ultrafiltrable plasma calcium and on phosphate clearance. — *Clin.Sci.* 26(1964), 479.
 208. Smith, H.W.: The physiology of the kidney. New York, Oxford Univ.Press, 1937.
 209. Smith, H.W.: The kidney. Structure and function in health and disease. New York, Oxford Univ.Press, 1951.
 210. Smith, H.W., W.Goldring, H.Chasis, H.A.Ranges, S.E.Bradley.: The application of saturation methods to the study of glomerular and tubular function in the human kidney. — *J.Mount Sinai Hosp.N.Y.* 10(1943), 59.

211. Smith, P.K., R.W. Ollayos, A.W. Winkler.: Tubular reabsorption of phosphate in the dog. — *J.Clin. Invest.* 22(1943), 143.
212. Smith, W.W.: The excretion of phosphate in the dogfish *squalus acanthias*. — *J.Cell.Comp.Physiol.* 14(1939), 95.
213. Stalder, G., R.Schmidt, I.Gerstner.: Die maximale tubuläre Phosphat Rückresorption (TmP) in den Nieren des Gesunden Kindes. — *Ann.Paediat. (Basel)*. 189(1957), 293.
214. Stanbury, S.W.: Some aspects of disordered renal tubular function. — *Advance Intern.Med.* 9(1958), 231.
215. Steendijk, R.: Skeletal calcification and phosphate metabolism. Diss. Amsterdam, 1959.
216. Stewart, G.S., H.F. Bowen.: Urinary phosphate excretion factor of parathyroid gland extracts: hormone or artefact? — *Endocrinology*. 51(1952), 80.
217. Strickler, J.C., D.D. Thompson, R.Klose, G.Giebisch.: Micro-puncture study of inorganic phosphate excretion in the rat. — *J.Clin. Invest.* 43(1964), 1956.
218. Sumner, J.B.: A method for the colorimetric determination of phosphorus. — *Science*. 100(1944), 413.
219. Tackett, H.S., C.R. Houck.: Measurement of renal hemodynamics in man by the «slope method» without urine analysis. — *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 74(1950), 317.
220. Talpers, S.J., J.D. Stein, Jr.: Tubular reabsorption of phosphorus as a measure of parathyroid activity. — *Metabolism*. 8(1959), 170.
221. Taugner, R., M.v. Bubnoff, W. Braun.: Gibt es eine tubuläre Phosphatsekretion? Ueber die Ausscheidung von anorganischem Phosphat bei der Katze. — *Pflüger Arch.Ges.Physiol.* 258(1953), 133.
222. Taugner, R., H.v. Egidy, J. Iravanly, G. Taugner.: Die Verteilung von radioaktivem Orthophosphat in der Katzenniere, untersucht mit Hilfe der Gefreirschnitt-Autoradiographie. — *Naunyn Schmiedeberg Arch.Exp.Path.* 238(1960), 419.
223. Thomas, W.F., T.B. Connor, H.G. Morgan.: Some observations on patients with hypercalcemia exemplifying problems in differential diagnosis especially in hyperparathyroidism. — *J.Lab. Clin.Med.* 52(1958), 11.
224. Thompson, D.D., H.H. Hiatt.: Renal reabsorption of phosphate in normal human subjects and in patients with parathyroid disease. — *J.Clin. Invest.* 36(1957), 550.

225. Thompson, D.D., H.H. Hiatt.: Effects of phosphate loading and depletion on the renal excretion and reabsorption of inorganic phosphate. — *J. Clin. Invest.* 36(1957), 566.
226. Tobian, L.: Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension. — *Physiol. Rev.* 40(1960), 280.
227. Toribara, T.Y., A.R. Terepka, P.A. Dewey.: The ultrafiltrable calcium of human serum. I. Ultrafiltration methods and normal values. — *J. Clin. Invest.* 36(1957), 738.
228. Tornblöm, N.: On the functional relationship between the pituitary gland and the parathyroids. — *Acta Endocr.(Kbh) Suppl.* 4, (1949).
229. Vallent, K., J. Facht, M. Palkovits, I. Dévényi.: Ueber die Wirkung der Heparinbehandlung auf das histologische Bild der Nebennierenrinde und auf den Index der juxtaglomerulären granulierten Zellen im Nierengewebe. — *Z. Zellforsch.* 63(1964), 728.
230. Vander, A.J., R.L. Malvin, W.S. Wilde, L.P. Sullivan.: Localization of the site of action of chlorothiazide by stop-flow analysis. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 125(1959), 19.
231. Van Slyke, D.D., H. Wu, F.C. McLean.: Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. — *J. Biol. Chem.* 56(1923), 765.
232. VerEecke, A.: Etude de l'influence de la sécrétion interne du corps thyroïde sur les échanges organiques. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* 4(1898), 81.
233. Veyrat, R., E.L. Manning, J. Fabre, A.F. Muller.: Mesure de la sécrétion de l'aldostérone sous administration d'un adrénostatique semi-synthétique, l'héparinoïde Ro1-8307. — *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol* 8(1963), 667.
234. Walker, A.M.: Quantitative studies on the composition of glomerular urine. X. The concentration of inorganic phosphate in glomerular urine from frogs and necturi determined by an ultramodification of the Bell-Doisy method. — *J. Biol. Chem.* 101(1933), 239.
235. Walker, A.M., Ch.L. Hudson.: The role of the tubule in the excretion of inorganic phosphates by the amphibian kidney. — *Amer. J. Physiol.* 118(1937), 167.
236. Wallis, L.A., R.L. Engle.: Adult Fanconi syndrome. Review of eighteen cases. — *Amer. J. Med.* 22(1957), 13.
237. Walser, M., M.J. Ford, S. Butler.: Protein-binding of inorganic

- phosphate in plasma of normal subjects and patients with renal disease. — *J.Clin. Invest.* 39(1960), 501.
238. Walser, M.: Ion association. VI. Associations between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. — *J.Clin. Invest.* 40(1961), 723.
239. Wesson, L.G.: Electrolyte excretion in relation to diurnal cycles of renal function. — *Medicine.* 43(1964), 547.
240. White, H.L.: Further observations on glomerular function. — *Amer.J.Physiol.* 102(1932), 222.
241. Widdowson, E.M., R.A.McCance, C.M.Spray.: The chemical composition of the human body. — *Clin.Sci.* 10(1951), 113.
242. Wigglesworth, V.B., C.E.Woodrow.: The relation between phosphate in blood and urine. — *Proc.Roy.Soc.* B95(1924), 558.
243. Winters, R.W., J.B.Graham, T.F.Williams, V.W.McFalls, C.H. Burnett.: A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. — *Medicine.* 37(1958), 97.
244. Wilde, W.S., R.L.Malvin.: Graphical placement of transport segments along the nephron from urine concentration pattern developed with stop-flow technique. — *Amer.J.Physiol.* 195(1958), 152.
245. Yendt, E.R., Z.F.Jaworski.: The relationship of urinary phosphate changes to parathyroid activity. — *The parathyroids.* Eds. R.O.Greep & R.V.Talmage. Springfield, Thomas, 1961.

Printed in Belgium

ERRATA

- blz. 41, regel 22: III; II, 6 *lees* III; IV, 5, 6
blz. 42, regel 20: I; II, 3 *lees* I; II, III
blz. 71, regel 34: in het aanhangsel *lees* op blz. 14 en 15
blz. 80, regel 4: IV, 4 *lees* IV, 3
blz. 92, regel 10: hoofdstuk IV *lees* hoofdstuk III
blz. 96, regel 35: II; III, 4 *lees* II; III, IV
blz. 97, regel 2: IV; III, 4 *lees* IV; III, IV
blz. 115, regel 4: (X/c,) *lees* (x/c),
blz. 117, regel 5: { — 1(T/TmP)/(L/TmP) } *lees* { 1 — (T/TmP)/
(L/TmP) }
blz. 128, regel 3: III; IV, 5 *lees* III; IV, 6
blz. 136, regel 26: V; II, 5, a *lees* VI; II, 5, a

STELLINGEN

- I De invloed van de nier op de fosfaatconcentratie in het plasma kan, voorzover zij voor humorale factoren toegankelijk is, het nauwkeurigst gekarakteriseerd worden door de maximale hoeveelheid fosfaat, die de nier per volume glomerulusfiltraat vermag terug te resorberen (TmP/GFR).
- II Het meten van de plasmafosfaatconcentratie bij de nuchtere patiënt is bij voldoende glomerulusfiltratiesnelheid een goed hulpmiddel voor het herkennen van afwijkingen in de activiteit van de nier bij de terugresorptie van fosfaat.
- III In tegenstelling tot de gebruikelijke opvatting moet als waarschijnlijk aangenomen worden, dat een aanzienlijk deel van het calcium en fosfaat in het skelet niet als hydroxyapatietkristallen, maar in amorfe vorm aanwezig is.
- IV De gebruikelijke klassifikatie van de skoliose geeft geen inzicht in de verscheidenheid van oorzaken, die aan dit ziektebeeld ten grondslag liggen.
- V Bij het bestuderen van calciumtransporten door hartspiermembranen dienen calciumconcentraties steeds in relatie tot concentraties van andere elektrolyten bestudeerd worden.
- VI Voor de verbetering van de behandeling van terminale nierinsufficiëntie met dialysetechnieken is een verdieping van het inzicht in de mogelijkheid van meer conservatieve therapieën een van de voorwaarden.
- VII Het vervaardigen van een portio-uitstrijk bij iedere, in een ziekenhuis opgenomen patiënte zou een belangrijke eerste stap zijn op weg naar de bestrijding van de mortaliteit door cervix-carcinoom via bevolkingsonderzoek.
- VIII Omdat het enzym lactodehydrogenase (L.D.H.) tijdens de bloedstolling wordt geactiveerd, is opgave van de wijze waarop serum is verkregen noodzakelijk voor de juiste waardering van de daarin gemeten L.D.H.-activiteit.
- IX De weerstand tegen sommige respiratoire vira moet gezocht worden in γ A-antilichamen, waarvan de titer in het serum niet behoeft te korreleren met de lokale neutraliserende effectiviteit.
- X De konklusie van Shuster, dat huidafwijkingen soms primair zijn bij het ontstaan van de combinatie van huid- en dundarmslijmvliessaandoeningen, wordt door onvoldoende gegevens gesteund.

- XI Door een eenzijdige nadruk op het instructieve aspect, dat alle welgeregelde openbare eredienst eigen is, loopt de kultische houding waarin alle menselijke vermogens een rol vervullen, gevaar voor een louter verstandelijk begrijpen te worden ingevuld.
- XII De waardering voor de excentriciteit in de kunstenaar miskent het handwerk van de kunst; voor de kunstenaar is het belangrijker door zijn werk de mensen te doen zien, dan daarin door de mensen te worden gezien.

L I T E R A T U U R

- I Dit proefschrift, Hoofdstuk VIII; 1, 2.
- II Dit proefschrift, Hoofdstuk VII; IV, 1.
- III Termine, J.D., A.S. Posner.: Amorphous/crystalline interrelationships in bone mineral. — *Calc. Tiss. Res.* 1 (1967), 8.
- IV Roaf, R.: *Scoliosis*. London, Livingstone, 1966.
- V Langer, G.A.: The ionic basis for control of myocardial contractility — *Progr. Cardiovasc. Dis.* 9 (1966), 2.
- VI Wijdeveld, P.G.A.B.: *Leven zonder nieren. Drie jaar ervaring met intermitterende dialyse*. Openbare les. Nijmegen, 1967.
- VII Handy, V.C., E. Wieben.: Detection of cancer of the cervix: a public health approach. — *Obstet. Gynec.* 25 (1965), 348.
- VIII L. Cohen, L. Larson.: Activation of serum lactic dehydrogenase. — *New Engl. J. Med.* 275 (1966), 465.
- IX Smith, C.B., R.H. Purcell, J.A. Bellanti, R.M. Chanock.: Protective effect of antibody, — *New Engl. J. Med.* 275 (1966), 1145. Leading Article: A defence against virus. — *Lancet* I(1967), 549.
- X Shuster, S., J. Marks.: Dermatogenic enteropathy. — *Lancet* I(1965), 1367.

