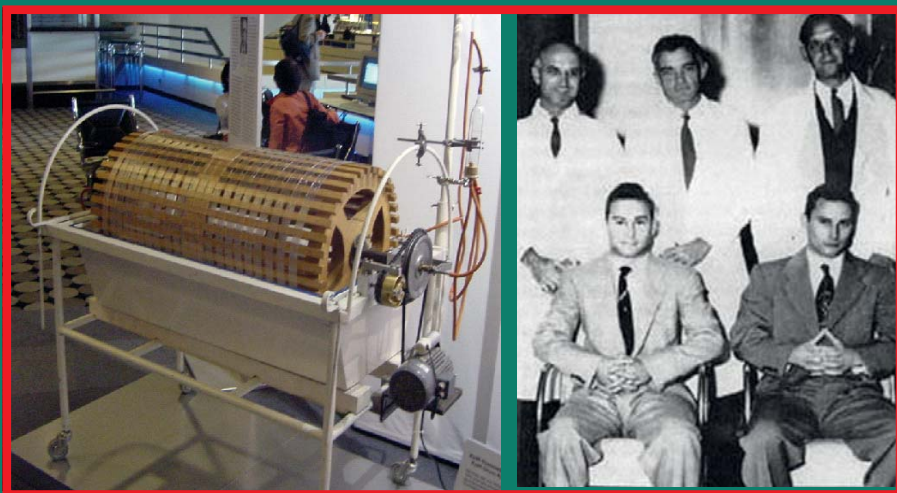


# Pionerer som har hatt betydning for utviklingen av moderne nefrologi



Lars Westlie  
Fredrikstad



Moderne nefrologi oppfattes av meg som tiden etter at moderne behandling av kronisk nyresyke ble tilgjengelig, med andre ord fra dialysestart via transplantasjon til dagens status. Hvem som har bidratt mest, vil selvsagt bli en subjektiv vurdering preget av egne preferanser, mennesker en har møtt, og personlige opplevelser gjennom et nefrologi-liv preget av pionertid.

En stor takk til Per Fauchald og Erling Saltvedt for gjennomlesning av manuskriptet og gode råd, og ikke minst til firmaet Vingmed for økonomisk støtte. En takk også til min kone Ingrid for språklige korreksjoner og stor tålmodighet.

Fredrikstad juni 2014



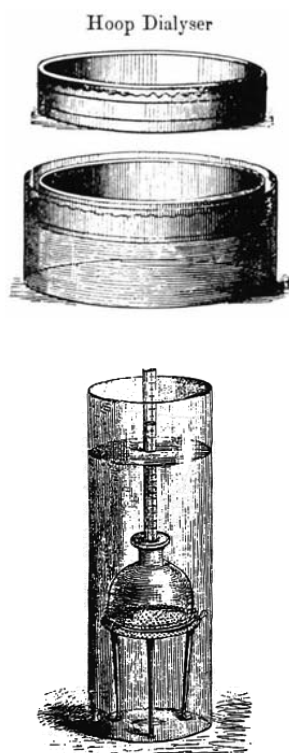
*Lars Westlie*

**Thomas Graham** (1805-1869) blir det umulig å komme utenom, selv om hans arbeider skriver seg helt tilbake til midten av 18-tallet.

Graham ble født i Glasgow i 1805 og utdannet seg til kjemiker, noe hans far satte seg sterkt i mot. Han ble i 1837 ansatt ved University College of London. Her utviklet han loven om gassdiffusjon (Grahams lov), han arbeidet med osmotiske krefter, og ikke minst interessant for nefrologien beskrev han hvordan separasjon av stoffer gjennom en semipermeabel membran foregikk. Han innførte begrepet dialyse for å beskrive prosessen, og er av den grunn blitt kalt "den kliniske dialysens far".



*Thomas Graham  
(1805–1869)*



*Ett av Grahams dialyseapparater, basert på en enkel "hoop" (tonneband) med pergamentpapir som separerer to forskjellige løsninger.*



*Statue av Thomas Graham på George Square i Glasgow.*



*Adolph Fick*

Samtidig med Graham arbeidet den tyske fysiologen **Adolph Fick** (1829-1901) med diffusjon over kolloidmembraner (cellulose-nitrat) og utarbeidet matematiske formler for diffusjon gjennom semipermeable membraner.



*John Jacob Abel*

Mange år skulle gå før noen benyttet dialyseprinsippet til å fjerne toksiske substanser fra blod in vivo. Førstemann var **John Jacob Abel**. (1857-1938).

Hans foreldre var tyske, men han ble født i Ohio, nær Cleveland i 1857. Det var lite penger, så etter noen års utdannelse ved universitetet i Michigan begynte han som lærer, senere rektor ved en highschool i Indiana. Han fikk imidlertid etter hvert arbeid som "postgraduate" ved John Hopkins Hospital, der han samarbeidet med fysiologen Newell Martin.

Etter noen år dro han til Europa for videre studier i Tyskland, Østerrike og Sveits. Tilbake i USA ble han tatt under vingene til Sir William Osler og utnevnt til professor i farmakologi og biokjemi.

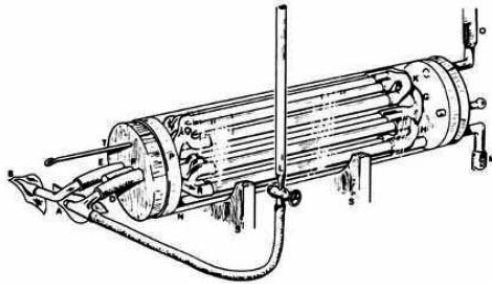
I 1913 beskrev Abel i samarbeid med **Leonard Rowntree** (1857-1938) og **Bernhard Turner** (1871-1945) følgende metode: "...by which the blood of a living animal be submitted to dialysis outside the body and again returned to the natural circulation without exposure to air, infection by micro-organisms or any alteration which would necessarily be prejudicial to life". De konstruerte et dialyseapparat der blodet fra arteriekanylen ble ledet inn i et system av 8 rør laget av kollodium (8mm x 40cm med en total overflate på 0,32 m<sup>2</sup>) omgitt av en glass-sylinder som inneholdt dialysevæske.



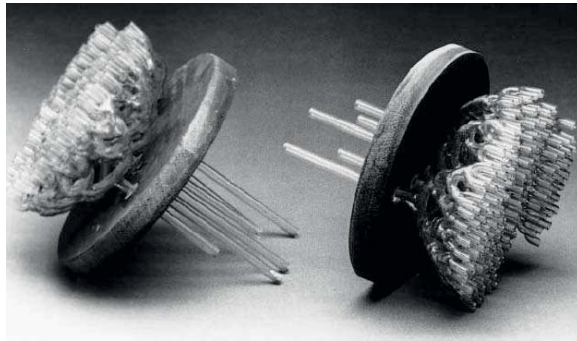
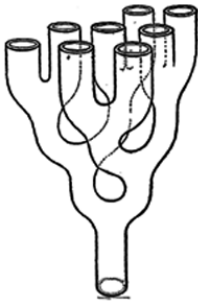
*Leonard Rowntree*



*Bernhard Turner*



Abel, Rowntree og Turners dialysator



Til v. det originale endestykket i glass. Til h. en videreutvikling med mangedobling av antallet rør

Med dette apparatet, ikke ulikt dagens kapillærfiltre, gjennomførte de in vivo dialyser på hunder, og de kalte prosessen for vivodiffusjon. Abels kanskje like stort bidrag til medisinenes utvikling var imidlertid krystallisering av insulin, noe han er lite kjent for.

*Fra Trans assoc Am Physician*  
1913;58:51-4

**ON THE REMOVAL OF DIFFUSIBLE SUBSTANCES  
FROM THE CIRCULATING BLOOD OF LIVING  
ANIMALS BY DIALYSIS**

**JOHN J. ABEL, LEONARD G. ROWNTREE AND B. B. TURNER**  
*From the Pharmacological Laboratory of the Johns Hopkins University*

Received for publication, December 18, 1913

**CONTENTS**

|   |     |
|---|-----|
| I. Introductory.....  | 275 |
| II. The method.....   | 277 |
| III. The apparatus: Types and methods of construction.....                          | 278 |
| IV. Technique of the experiments.....   | 295 |
| V. Preparation of the leech extract.....  | 302 |
| VI. Employment of the apparatus not detrimental to life.....                        | 305 |
| VII. Quantitative data on the elimination of salicylic acid by the apparatus.....   | 309 |
| VIII. Qualitative data on constituents of the blood separated by the apparatus..... | 314 |
| IX. Summary.....  | 316 |

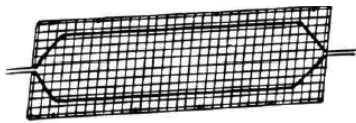


Heinrich Necheles

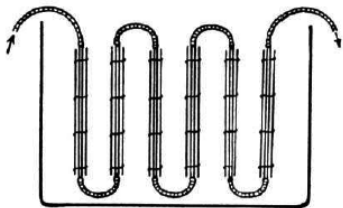
Første verdenskrig forsinket den videre utviklingen av dialyse. Men **Heinrich Necheles** (1897–1979) fra Hamburg, som var ferdig lege i 1922, startet umiddelbart på videreutdanning i fysiologi. Han utviklet stor interesse for dialyse, og allerede i 1923 publiserte han sin første artikkel om emnet. Senere flyttet han til Kina og fortsatte arbeidet med in-vivo dialyse ved Peking Universitetet.

Necheles H. Ueber dialysieren des strömendes Blutes am Lebenden. *Klin Wschr* 1923; 2: 1257.

Necheles konstruerte en ”sandwich”-løsning med et gitter på hver side av membranene, og på den måten kunne han kontrollere volumet og blodfilmens tykkelse. Både Abels team og Necheles benyttet hirudin fra blodigler som antikoagulasjonsmiddel. Igler ble etter hvert en kostbar vare, og det førte til bestialske fremstillingsmetoder. Blant annet skal franskmenn ha benyttet hester som iglemat.



(a)



(b)

Necheles' dialyseapparat fra 1926.  
a) viser to membraner (kalveperitoneum) klemt sammen av et gitter, mens b) viser flere slike seriekoblet og nedsunket i et kar med dialysevæske.



Omtrent samtidig i Tyskland arbeidet **Georg Ganter** (1885-1940) med dialyse ved hjelp av pasientens egen peritoneum. I 1923 utførte han den første peritonealdialyse (PD) på mennesker. Han regnes av de fleste som *peritonealdialysens far*.

Georg Ganter

Vår engelske venn **James Stewart Cameron** (kjent blant mange norske nefrologer for sine glomerulonefritt - symposier - i regi av Haukeland sykehus) mener imidlertid i sin bok om dialysens historie at fysiologen **Ernest Henry Starling** (1866-1927) fortjener denne tittelen. Han begrunner dette med Starlings studier av væsketransport over kapillærer, og påvisningen av at distale tubuli i nyrene reabsorberer vann og elektrolytter.



*James Stewart  
Cameron*



*Ernest Henry Starling*

Georg Ganter behandlet to pasienter – begge døde – sannsynligvis fordi Ganter ikke forsto at behandlingen måtte gjentas. Hendelsen ble beskrevet i *Munchener Medizinische Wochenschrift* i 1923.

**Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.  
(Vorstand: Prof. Morawitz.)  
Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute  
durch Dialyse.  
Von Prof. G. Ganter.**

Wir wissen, dass die Urämie durch Stoffe zustande kommt, die infolge ungenügender Tätigkeit der erkrankten Nieren im Körper retiniert werden.

Die Natur dieser Urämie Stoffe ist unbekannt, nur soviel steht fest, dass bei vorhandener Urämiebereitschaft der Rest-N-Gehalt des Blutes erhöht ist. Da eine Abhängigkeit besteht zwischen der Urämiebereitschaft und dem Reststickstoffgehalt des Blutes, so sind wir gewohnt, diesem Reststickstoffgehalt des Blutes eine besondere Beachtung zu schenken.

Ganter flyttet etter hvert til Rostock som sjef for medisinsk avdeling. I følge **Horst Klinkman** (1935-), som senere ble ansvarlig for nyrepasientene i Rostock, ble Ganter fjernet fra sin stilling av nazistene. Grunnen var at han nektet å ikke behandle jøder. I 1940 begikk han selvmord av frykt for konsentrasjonsleirene. Klinkmann, som også er godt kjent blant norske nefrologer, ble etter hvert en av de store i europeisk nefrologi, blant annet som president i EDTA.



*Horst Klinkmann*



*Stephen Rosenak*

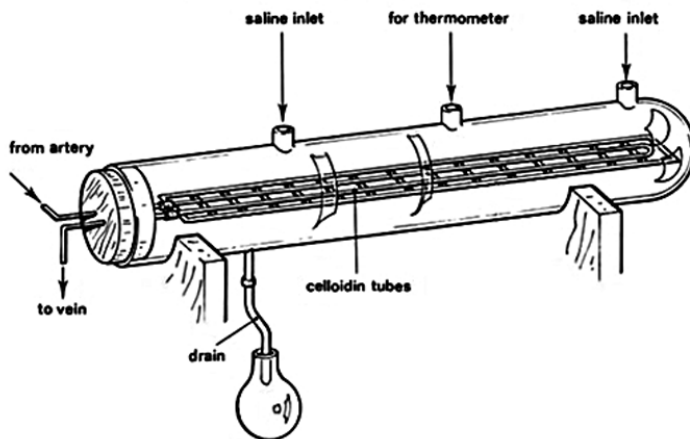
Syv år etter at Ganter hadde utført sin første PD på menneske (1930) var det ungareren **Stephen Rosenak** (1900-1990) som ble den ledende forsker innen feltet. Han arbeidet i nefrologien først i Berlin, deretter i England på Hammersmith, for så å avslutte karrieren i USA. Han var den første som konstruerte et kateter som var designet spesielt for PD. Alle før ham hadde brukt tilfeldige rør, slanger etc. som opprinnelig hadde andre funksjoner.



*Georg Haas*

Parallellt med arbeidet med PD pågikk det studier innenfor hemodialyse også.

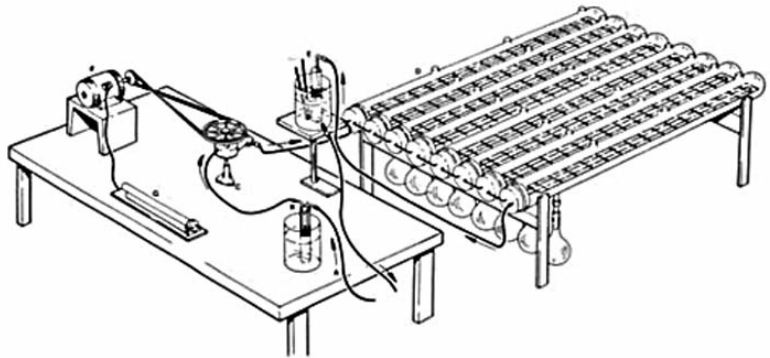
Førstemann ut var **Georg Haas** (1886-1971) fra Gieszen i Tyskland. Før første verdenskrig arbeidet han med dialyse i et laboratorium i Strassburg med studier av aminosyresyntese. Under krigen opplevde han flere pasienter med ”skyttergravsnefritt”, en raskt progredierende sykdom. Han overveide om dialyse kunne anvendes på disse pasientene, og i oktober 1924 ble han den første til å gjennomføre hemodialyse på menneske med uremi. Dialysen varte i 15 minutter, og det var ingen komplikasjoner!



*Skisse av en del av dialyseapparatet til Haas*

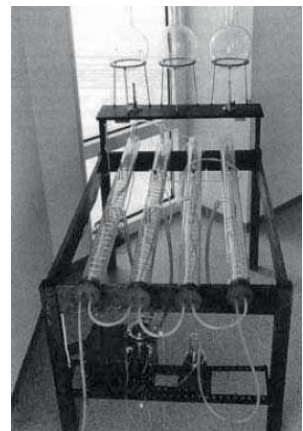


Hans dialyseapparat besto av kolloidnrør omgitt av dialysevæske inne i en glass-sylinder. Sylinderen kunne kobles i serie slik at membranoverflaten ble stor nok. Dialysen foregikk på den måten at blod fra pasienten ble tappet, dialysert og reinfundert, gjerne mange ganger etter hverandre (fraksjonert behandling)



Åtte slike sylindre koplet sammen.

Haas opplevde imidlertid mye motgang og vanskeligheter, særlig med membranene, og med hirudin, som fortsatt var eneste antikoagulasjonsmiddel. Han utførte 4-5 dialysebehandlinger årlig uten at noen av pasientene overlevde. I 1928 kunne han for første gang bruke heparin. Han benyttet fortsatt metoden med å tappe ut blodet, dialysere og reinfundere. Nå opptil 9 ganger og med tydelig bedring for pasientene. Hvorfor han ga seg med disse forsøkene vites ikke sikkert, men det medisinske akademiske miljøet i Tyskland var ikke på hans side.



En rekonstruksjon av Haas' nyre

Oppdagelsen av *heparin* er noe kontroversiell. Et anti-koagulerende fosfolipid ble beskrevet først fra leverekstrakt av en medisinerstudent ved navn **Jay Maclean** (1890-1957). Hans sjef, hematologen og fysiologen James H. Howell (1860-1945) var ikke begeistret over oppdagelsen fordi den kolliderte med hans egne teorier om koagulasjon. Etterhvert innså han det urettferdige i dette, og kalte stoffet heparin etter sitt utspring fra lever. Den første til å benytte heparin til dialyse (av hunder) var Necheles i Kina, senere som nevnt Haas i 1928.



Jay Maclean



James Henry Howell

Like viktig som heparin var fremstillingen av cellulose og senere cellofanmembraner. En som var opptatt av begge deler var amerikaneren **William Thalimer** (1886-1961). Han var opprinnelig elev av Abel, og hadde sett hans dialysator. At cellofan, som ble brukt til innpakning, kunne egne seg til å lage rør utnyttet Thalimer, og i samarbeid med **Gordon Murrays** team i Toronto (se senere), som hadde videreutviklet og rensset heparin, konstruerte han på 30-tallet en dialysator av cellofanrør som var 30 cm lange med en diameter på 2 cm. Denne ble brukt til å dialysere uremiske hunder. Dialysetiden var 3-5 timer og opp til 1,5 g urinstoff ble fjernet.



*William Thalimer*

Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 1086–1091

### **Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalimer (1884–1961)**

J. Stewart Cameron

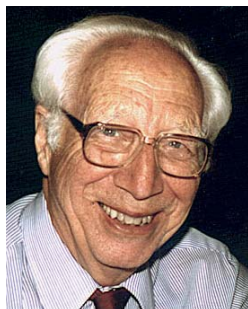
Historien om **Wilhelm Kolff** (1911- 2009) er vel kjent, men en kortversjon kan vel ikke skade.

Kolff var født i Groningen i Nederland. Hans far var lege og drev et tuberkulosesanatorium. Kolff var til å begynne med ikke særlig interessert i medisin, men ble likevel uteksaminert ved universitet i Leiden i 1936. Han giftet seg i studietiden med en velstående kvinne. Det kom godt med. Hans første jobb, i Groningen, var ubetalt. Han fikk ansvar for 4 medisinske senger. Etter å ha vært vitne til at en av hans unge pasienter døde, etter en langsom uremisk tortur, ble han på samme måte som Georg Haas bestemt på å gjøre noe med det. Han oppsøkte professor i biokjemi, dr. Robert Brinkmann, som orienterte ham om cellofan og egne eksperimenter. For å gjøre en lang historie kortere:

” Since I had both heparin and cellophane, all that remained was to build a dialyser of sufficient capacity to make the application clinically worth while.” skrev Kolff senere.

Da krigen begynte og nazistene okkuperte Nederland, flyttet Kolff til byen Kampen. Der konstruerte han, i samarbeid med en lokal vaskemaskinprodusent (H. Th. J. Berk), maskinen han ble så berømt for.

Prinsippet var enkelt; cellofanrør fylt med pasientens blod ble surret rundt en tresylinder, sylindren senket ned i et kar med dialysevæske. En enkel elektrisk motor sørget for at trommelen roterte, og utveksling av uremiske toksiner mellom dialysevannet og blodet i cellofanrørene kunne starte.



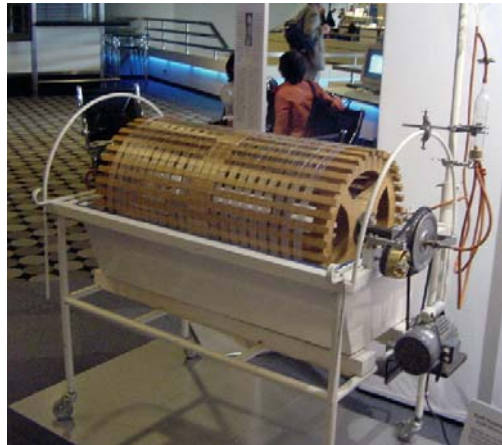
*Wilhelm Kolff*

Til å begynne med utførte Kolff og medarbeidere, kanskje først og fremst Jacob van Noordwijk, fraksjonert dialysebehandling. De gjorde ikke hundeforsøk, men startet direkte med pasienter. Etter hvert som erfaringen økte, ble dagens metode med kontinuerlig flow fra pasienten innført.

*De 13 første pasientene døde kort tid etter behandlingen.*

I 1945 ble en kvinne med sepsis og anuri, etter sulfainntak behandlet. Hun levde i 7 år etter behandlingen, og regnes som den historiske pasienten som beviste nytten av akutt dialysebehandling på mennesker.

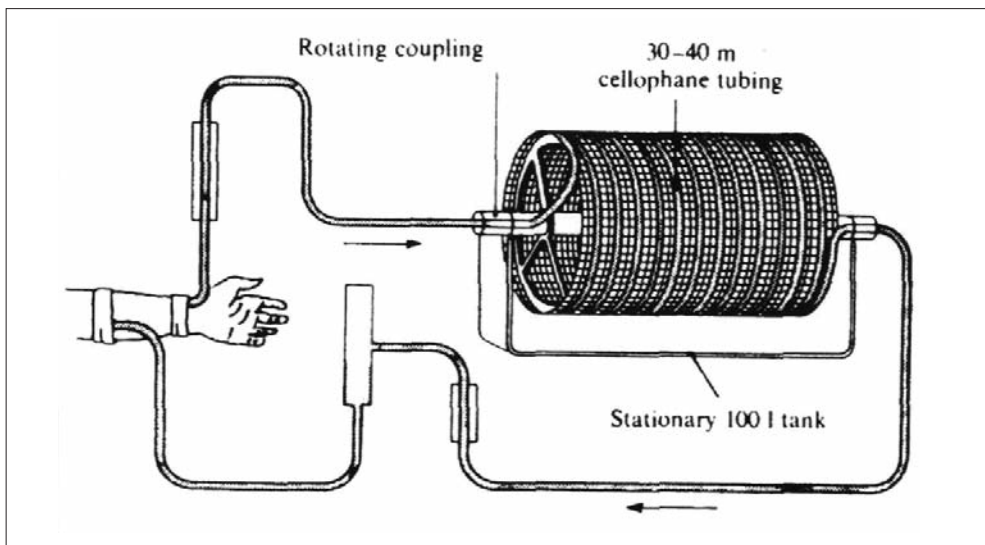
Til tross for krigen og alt det den førte med seg klarte Kolff å få publisert sine første arbeider, først i Nederland i 1943 og året etter i *Acta Med Scand*.



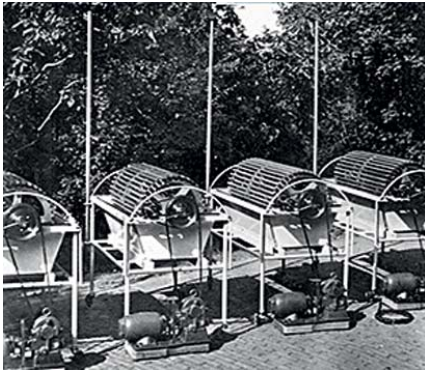
*En rekonstruksjon av Kolffs dialysator*

Kolff WJ, Berk HThJ. De kunstmatige nier: een dialysator met groot oppervlak. *Ned Tijdschr Geneesk* 1943;46/47:1684

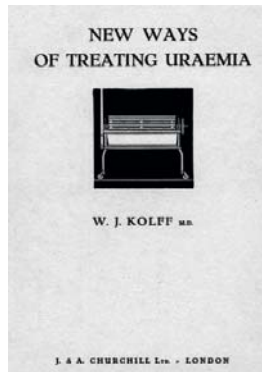
Kolff WJ, Berk HThJ, Ter Welle M van der Leg JW, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with greater area. *Acta Med Scand* 1944; 117: 121-134



*En prinsipp-skisse av Kolffs "trommelnyre"*



*Kolffs dialysemaskiner klare for verden*



1947

Kolffs maskin ble distribuert rundt til mange europeiske land, ikke minst til USA der Kollfs tegninger ble brukt til en videreutvikling av maskinen (se senere).



*Nils Alwall*

Uavhengig av Kolffs arbeid utviklet Nils Alwall (1904-1986) fra Sverige i 1945 sin egen dialysemaskin. Alwalls apparat var laget av stål, i prinsippet svært lik Kolffs, men med en vertikalt stilt sylinder med en løs "gittersylinder" i. På den innerste sylindere ble cellofanmembran surret på samme måte som på Kolffs maskin. Sylindere ble senket ned i den noe større sylindere, dialysevæske tilsatt og den innerste sylindere satt i bevegelse. Den store forskjellen fra Kolffs maskin var at den ytterste sylindere var tett i begge ender, hvilket gjorde det mulig å endre trykket over membranene og dermed introdusere *ultrafiltrasjon* for første gang. Fra 1942 dialyserte Alwall kaniner, og den første behandlingen av en pasient skjedde i Lund i 1946. Allerede i 1947 fikk han anledning til å innrede og utstyre noen rom på sykehuset til hemodialyse, sannsynligvis den første sykehusbaserte dialyseavdeling.



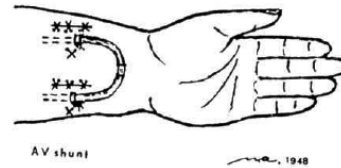
*Alwalls dialysator*

Nils Alwall var en innovatør.

I 1945 var han den første i verden til å utføre percutan nyrebiopsi med nål. Han benyttet retrograd pyelografi for å visualisere nyren, og gjorde 12 biopsier uten alvorlige komplikasjoner. Den 13. pasienten fikk allergisk sjokk, sannsynligvis pga kontrasten. Hun døde, og Alwall sluttet med biopsiene. Resultatene ble ikke beskrevet før i 1952.



*Christian Cappelen jr. og Willy Mathisen på Rikshospitalet behandler en pasient med Alwalls nyre*



I 1948 testet Alwall ut en arteriovenøs shunt på kaniner og mennesker. Shunten besto av en gummislange med glassrør i begge ender som ble innført i vena cephalica og arteria radialis, med andre ord samme prinsipp som Scribner anvendte til sin shunt senere.

Men Alwall arbeidet med for dårlige materialer, shunten koagulerte for raskt og for ofte, til tross for installasjon av heparin. Han forsøkte også å bearbeide innsiden av gummislangen med parafin, uten at det hjalp noe.



*Gordon Murray*

Helt uavhengig av både Kolff og Alwall utviklet kirurgen **Gordon Murray** (1894-1976) i 1945 sin variant av en kunstig nyre.

Murray var canadier og arbeidet ved Toronto Medical Hospital hele sin karriere. Spesialistutdannelsen som hjerte/kar kirurg skaffet han seg i London og New York. Sammen med Charles Best (også kjent som med-oppfinneren av insulin) satte han opp et kogulasjonslaboratorium for bl.a. studier av heparin. Samtidig skaffet han seg et meget godt rykte som hjertekirurg.

I 1945 konstruerte han sin første kunstige nyre, en coilnyre, der cellofanslanger med en diameter på bare 2 cm var 50 m lang. Slangene ble surret rundt en vertikal "gittersylinder" og senket ned i en glasskrukke med dialysevæske (ikke svært forskjellig fra Alwalls nyre). Murray anvendte venovenøs blodtilgang og måtte derfor benytte blodpumpe. Frem til 1949 hadde han behandlet 11 pasienter hvorav 5 overlevde.

Det er imidlertid ingen tvil om at æren for å ha utviklet det første praktisk anvendbare diayseapparatet må gå til Kolff.

Likevel, samtidig, og uavhengig av hverandre, konstruerte Nils Alwall fra Lund i Sverige



*Murrays coilnyre med blodpumpe*

og Gordon Murray fra Canada apparater som også fungerte for pasientene.

Alwall var i tillegg den første som utførte en nyrebiopsi, og som hadde ideen til en AV-shunt som senere ble realisert av B.H. Scribner.

*Alvall er etter min mening den største innovatøren i moderne nefrologi.*

Den første brukbare platenyre ble konstruert av Leonard Skeggs (1918-2002) og Jack Leonard (1919-1978) i 1948.

Skeggs var kjemiker, og Leonards lege ved Case Western Reserve Hospital, Cleveland, Ohio. Skeggs var allerede kjent for sitt arbeide med angiotensin, men begge ble fascinert av Kolffs arbeid om den kunstige nyre, et arbeid som ble publisert i 1947. Hvordan tanken om en platenyre oppsto er noe uklart, selv om Necheles eksperimentelle dialysator var en platenyre i sin tid. Uansett, de valgte gummiplater med to cellofanark mellom seg som blodsider og dialysat på den andre siden. De startet med ett lag, men fant fort ut at lagene måtte bli flere for at dialysen skulle gi en ønsket effekt. Nyren trengte et



*Jack Leonards*

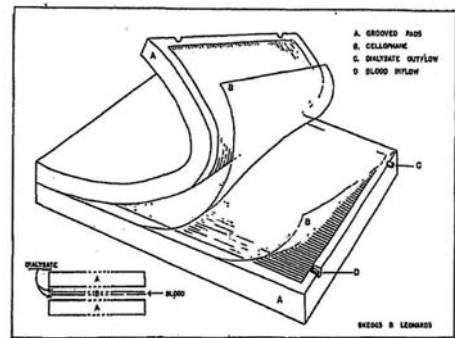


*Leonard Skeggs*

moderat "priming volume", og den ble etterhvert så effektiv at den ble spredd rundt, i den grad at den også nådde Bergen, og jeg siterer Jarle Ofstad: "Bergendialysen ble startet opp ved "Klinisk fysiologisk avdeling" som ren akuttodialyse med en Skegg-Leonard nyre som vel var antikvarisk da den ble kjøpt inn. Den hadde en slags kommandobro som på en vestlandsk bilferje og en syltekrukke av enorme dimensjoner hvor dialysevæsken ble blandet ved hjelp av en årelignende gjenstand".



*Skegg-Leonardnyren ferdig montert*



*Detalj fra Skegg-Leonards nyre*

Dette var aktive år. Det var ikke bare utviklingen av kunstige nyrer som bidro til byggverket som skulle føre til nefrologi som en spesialitet.

Som nevnt tidligere var Nils Alwall den første til å utføre nyrebiopsi med nålebiopsi slik vi kjenner det i dag, men i 1950 blandet **Claus Brun** (1914-) og **Poul Iversen** (1889-1961) fra Danmark seg inn i utviklingen, og det var disse to som spredte den store interessen for

nyrebiopsi, og dermed også nyrepatologi. **Robert Kark** fra Chicago møtte Iversen på en kongress i København i 1950, og sammen med RC Muercke videreutviklet de biopsimetodikken, blant annet ved å bruke en Vim Silverman nål som kuttet vevet i stedet for å aspirere, slik det opprinnelig ble gjort av Alwall.



*Poul Iversen*



*Clas Brun*



*Robert Kark*



*Volume 11, Issue 3, Pages 324-330 (September 1951)*

*Aspiration biopsy of the kidney*

*Poul Iversen, Claus Brun*

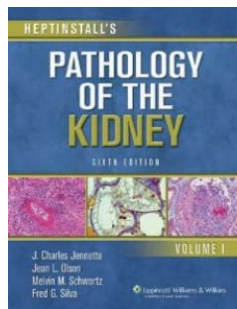
Rekkefølgen av hendelsene som fulgte innenfor nyrepatologien illustreres godt i denne tabellen fra:



|              |  |
|--------------|--|
| 1950–1960    | Renal biopsy   |
| 1950–1970    | Immunofluorescence microscopy, electron microscopy                           |
| 1960–present | Immune complex diseases, anti-GBM, lupus nephritis, post-infectious GN, IgAN |
| 1975–present | Focal segmental glomerulosclerosis   |
| 1980–present | ANCA disease   |
| 1980–present | Membranous glomerulopathy pathogenesis                                       |
| 1990–2009    | Hemolytic uremic syndrome  |
| 1990–present | Podocyte pathobiology  |
| 1990–present | Classification of diseases of the transplanted kidney                        |



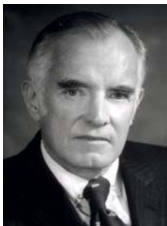
*Robert Heptinstall*



*Heptinstalls lærebok*

Pioneren som markerte seg tidlig innenfor nyrepatologien var **Robert Heptinstall** (1920-) egentlig fra Charing Cross Hospital i London, men fra 1954 John Hopkins Hospital i Baltimore. Hans hovedinteresser har først og fremst vært infeksjoner i nyrene, men også hypertensive forandringer i nyrene. Han var også tidlig ute med å vise sammenheng mellom hypertensjon og atherosclerose. Læreboken hans i nyrepatologi har stått seg i årevis.

**John P Merrill** (1917-1984) var utdannet lege fra Harvard Medical School i 1942. Han startet sin medisinske karriere ved Peter Bent Brigham hospitalet, men måtte tidlig inn i det militære flyvåpen. Der ble han lege for mannskapet på bombeflyet Enola Gay, flyet som senere slapp verdens første atombombe over Hiroshima. En av hans oppgaver var å studere bivirkninger på mennesker som ble utsatt for radioaktiv stråling. Mens Merrill var i luftforsvaret ble David Hume og Joseph Murray ansatt ved Peter Bent Brigham, og Hume startet forsøk med nyretransplantasjon. Han utførte i alt 9 transplantasjoner, hvorav den ene pasienten overlevde i 6 måneder.



*John Putnam Merrill*





*Kolff-Brigham nyren*



*Merrill i arbeid med maskinen*

Etter at Merrill avsluttet sin militærtjeneste kom han tilbake til Brigham. Der ble han introdusert til Kolffs maskin, og basert på Kolffs tegninger og sammen med legen Carl W. Walter konstruerte de det som ble kjent under navnet ”Kolff – Brigham” nyren. Firmaet, som produserte maskinen, solgte 40 maskiner til ca. 5000 \$ stykket. Hovedforskjellen fra Kolffs opprinnelige nyre var en mer sofistikert teknikk, og bruk av metall til rotoren i stedet for av tre, slik Kolff benyttet.

Under Koreakrigen (1950 – 1953) ble Kolff- Brigham nyren brukt i behandlingen av akutt nyresvikt med stort hell.

*Hemodialysis International 2011; 15:3-7*

## **Building an acute dialysis machine in Korea**

Paul E. TESCHAN

*Clinical Trials Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA*

I følge den kjente amerikanske nefrologen **Eli Friedman** (1933-) fra Mount Sinai hospitalet i New York, ble John Merrills videre karriere beseglet etter et opphold han hadde i Paris ved Hospital Necker hos professor **Jean Hamburger** (1909–1992).



*Jean Hamburger*



*Eli Friedman*

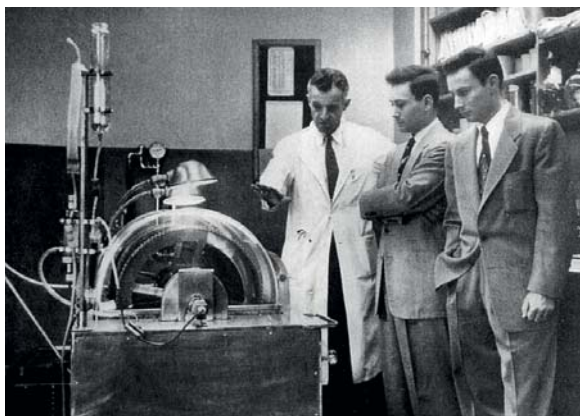
(Det var forøvrig også der vår egen professor Brodwall reiste hver sommer for sine studier innen nefrologi).

Under oppholdet i Paris erfarte Merrill tragiske forløp etter transplantasjonsforsøk, og han kom hjem til Brigham med en klar overbevisning om at her måtte det satses videre og på en annen måte. Han etablerte

et transplantasjonsteam bestående av **Joseph Murray** (1919–2012), **David Hume** (1917–1973), urologen **John Hartwell Harrison** (1909–1984), og seg selv.

Dette resulterte i den første vellykkede nyretransplantasjon på menneske. **Richard Herrick** fikk 23. desember 1954 nyre av sin identiske tvillingbror **Ronald**.

Etter åtte fantastiske år døde Richard av hjertesykdom. Broren Ronald døde 79 gammel, 56 år etter donasjonen.



*Merrill viser tvillingene Kolff-Brigham-nyren*

### **Nephrology Hall of Fame**

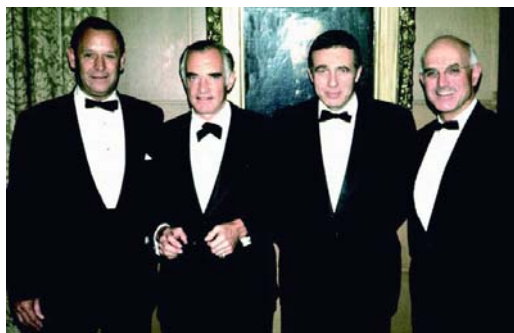
## **John P. Merrill: The Father of Nephrology as a Specialty**

Murray Epstein

*Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, and South Florida VA Foundation for Research and Education, Miami, Florida*

*Clin J Am Soc Nephrol 4: 2–8, 2009. doi: 10.2215/CJN.04830908*

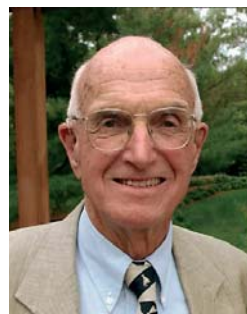
Disse erfaringene ga John P. Merrill en enestående posisjon, og betegnelsen "far til spesialiteten nefrologi" synes ikke ufortjent.



*Deler av tx-teamet og tvillingene, og etterpå ble det fest*

I 1990 fikk **Joseph Murray** nobelprisen i medisin. På dette tidspunktet var de tre andre fra transplantasjonsteamet døde. I sitt nobelforedrag sier Murray om fremtiden: "Although thousands of young lives have already been saved by the use of various

immunosuppressive regimens. serious complications still occur as a result of the treatment. The ultimate aim is to achieve an immunological tolerance between donor and recipient, eliminating entirely the need for drugs. There are hints both in the laboratory (49) and in man (50) that the liver itself can produce tolerogenic factors which may reduce or eliminate the need for immunosuppressive drugs. Discovering or uncovering naturally occurring immunosuppressive substances seems likely. It surely is as probable as the prospect of obtaining successful organ transplants was 45 years ago.”



*Joseph Murray*

Det er naturlig i denne sammenheng også å nevne **Jean Dausset** (1916–2009) fra Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) i Paris, som i 1980 fikk nobelprisen i medisin i samarbeid med forskerne Baruj Benacerraf og George Davis Snell for deres forskning og oppdagelser angående «genetisk bestemte strukturer på celleoverflaten som regulerer immunologiske reaksjoner i menneskekroppen».



*Jean Dausset*

Nefrologer assosierer Dausset først og fremst som oppdageren av HLA-systemet ved å utføre eksperimenter med transplantasjon av hud på frivillige personer.

I 1955 besøkte østerrikeren **Bruno Watschinger** (1920-) Kolff på Clevelandklinikken i USA. På sin ująlete og direkte måte beskriver han hva han oppnådde der:

*Artificial Organs*  
9(8):870-876, Blackwell Science, Inc., Boston  
© 1995 International Society for Artificial Organs

### **From the Rotating Drum to the Pineapple-Cancoil Kidney: The Unpublished History of the Twin-Coil**

*Bruno Watschinger, Linz, Austria*

Many people, I am sure, do not know that I had the privilege to work with Kolff at the Cleveland Clinic. It was in 1955, when, working as a postdoc in his laboratory, I constructed the first usable dialyzer, later called the “Twin Coil.” This dialyzer marked the breakthrough for the world-wide use of dialysis as a clinically applicable procedure (1).



*Bruno Watschinger*



*Pineapple-Cancoil kidney*

Hans første Twin-Coil besto av cellofanslanger surret opp på en tom hermetikkboks med et plastgitter mellom hver surring. Bildet viser den opprinnelige nyren ved siden av det som ble Baxters coilnyre – en suksess over hele verden som den første engangsnyre.



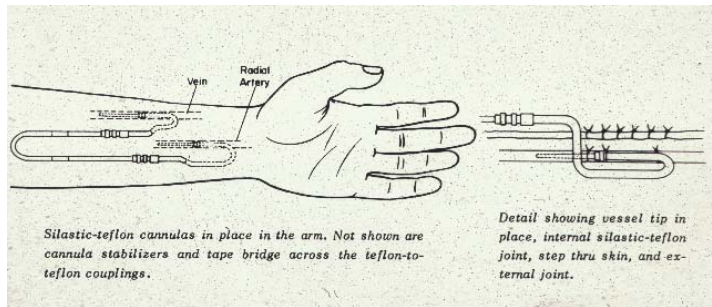
*Baxters Twin-Coil*

Mange norske nefrologer husker nok også Watschingers joviale figur da han mottok deltagerne på EDTA-kongressen i Wien i 1973, ved å håndhile på alle, samtidig som vi fikk tildelt hvert vårt glass slivowitch.

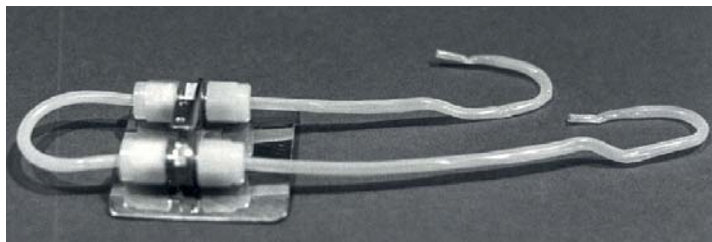
Det store gjennombruddet for hemodialyse som behandling av kronisk nyresyke kom i 1960. **Belding Hibbard Scribner** (1921-2003) sammen med **Wayne Quinton** (1921-) konstruerte den første A-V- shunten som skulle vise seg å kunne brukes i måneder/år. Som nevnt tidligere, var det gjort flere forsøk på å lage en slik shunt ( blant annet av Nils Alwall), men materialene som ble benyttet var ikke gode nok. Scribner, og ikke minst Quinton, som var en utvikler av biomedisinsk utstyr, benyttet teflon som da var på markedet sammen med silikon.



*Belding H. Scribner*

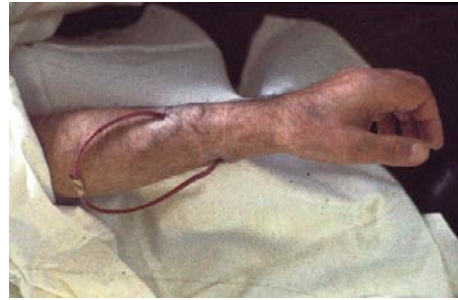


*Wayne Quinton*



*Den første utgaven av A-V- shunten*

9. mars 1960 ble den første Schribner-shunten implantert på **Clyde Shields**, en pasient med kronisk glomerulonefritt og alvorlig uremi. Dialysatoren som ble benyttet var to Skeggs-Leonards nyrer, og den første behandlingen varte i 76 timer. Clyde Shields ble legendarisk og levde i 11 år etter at den første dialysen ble påbegynt.



*Scribner-shunten ferdig utvklet*

Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 6: 114–122, 1960

## The Treatment of Chronic Uremia by Means of Intermittent Hemodialysis: A Preliminary Report

B. H. Scribner, R. Buri, J. E. Z. Caner, R. Hegstrom, and J. M. Burnell

Scribner nedla også et stort arbeid når det gjaldt kvantifisering av dialysebehandling. Han utarbeidet den såkalte ”dialysis index”, som ble benyttet flittig inntil kt/v overtok. Dette arbeidet ble utført i samarbeid med norgesvennen **Albert Leslie Babb** (1925-) og vår egen sivilingeniør **Lars Grimsrud** (1932-2000) fra Trondheim. Babb og Grimsrud var også de som først konstruerte en dialysemaskin basert på blanding av dialysat og vann i forholdet 1:34.



*Fredrik Kiil*

Samtidig med Scribnergruppens arbeid i Seattle hadde den norske indremedisineren og nyrefysiologen **Fredrik Kiil** (1921-) ved Ullevål sykehus forbedret Skegg Leonards nyre basert på ”parallel flow”-prinsippet. Konstruksjonen, som egentlig var planlagt som en membranoksygenator, ga mindre motstand i systemet og kunne benyttes uten blodpumpe. Kiil introduserte også bruken av cuprofan-membraner som var tynnere og mer permeable enn de vanlige cellofan-membranene. Dialysatoren med en overflate på ca 1 kvadratmeter var effektiv og relativt enkel å ”bygge” før hver behandling. Hans innsats på dette området var betydelig, og ”the Kiil kidney” ble internasjonal standard og benyttet over hele verden i 1960- og 70 årene. Fredrik Kiil har beskrevet tilblivelsen av nyren utførlig i ”Norsk Nyremedisin – et moderne eventyr”.



*Kiils oppsett på Ullevål*

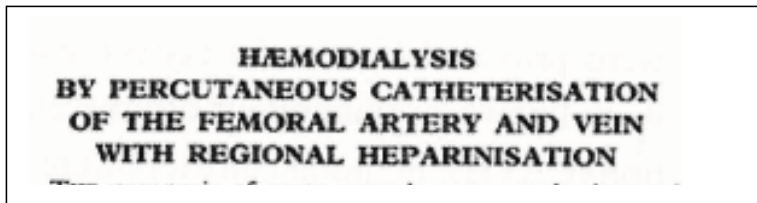


Det må være lov å påstå at kombinasjonen av Scribner-shunten og Kiil-dialysatoren var et gjennombrudd, som blant annet gjorde det mulig å starte med hjemme-hemodialyse. Også i denne sammenhengen ble Seattle og Scribner-gruppen med bl. andre **Christopher Blagg** USA's midtpunkt.

*Christopher R Blagg*

**Stanley Shaldon** (1931–2014 ) ved Royal Free Hospital i London var den dominerende i Europa, og den første til å la pasienten dialysere seg selv hjemme uten overvåking av noe personale. I 1960-årene etablerte han National Kidney Center (NKC) i London, og ut fra dette trente han opp personale fra de fleste stedene i Europa til hjemmedialyse. I Norge fikk Bergen glede av dette.

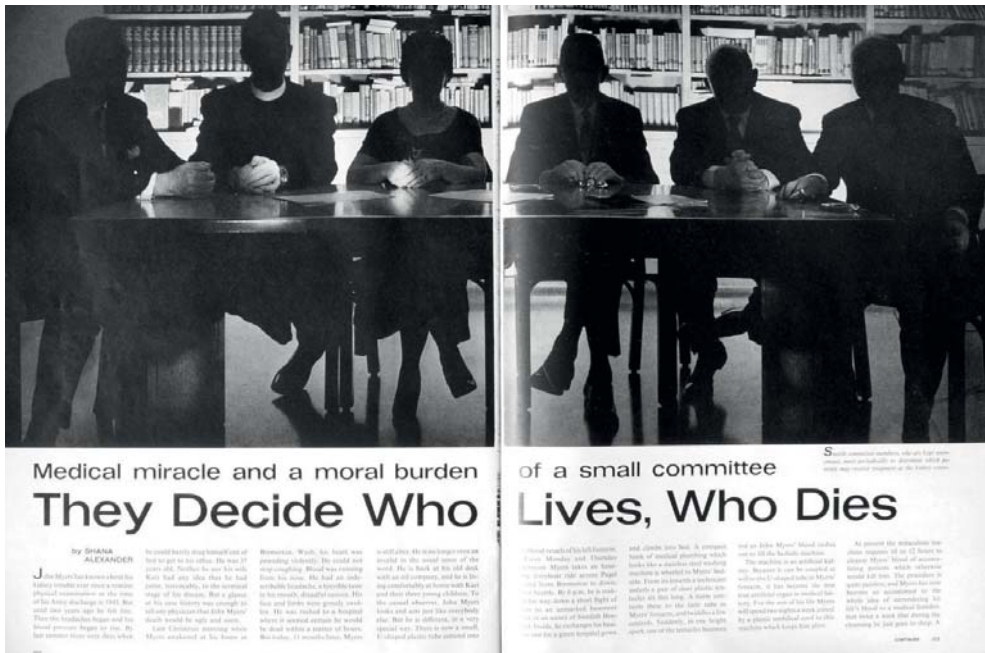
Shaldon var en av de såkalte "founding fathers" i Europa og en ivrig medgrunnlegger av EDTA. Flere norske nefrologer besøkte NKC for å få inspirasjon til oppstart av hjemmedialyseprogram i Norge. Helge Jansen fra Kristiansand var en stor beundrer av Shaldon, og etter hvert også en som administrerte flest hjemmebehandlinger i Norge. I 1961 konstruerte Shaldon et eget lyskekateter basert på Seldingers teknikk, et kateter som gjorde nefrologene uavhengig av kirurgene for å starte akutt hemodialyse.



*Stanley Shaldon ved siden av seg selv*

På den andre EDTA-kongressen (1965) presenterte Shaldons gruppe 6 arbeider innen hemo/peritonealdialyse, Europas mest aktive gruppe det året.

Etter hvert som det gikk opp for pasienter at det faktisk fantes et behandlingstilbud til pasienter med kronisk nyresykdom, kom også behandlingskravene. Og hvem skulle få behandling? Det var store diskusjoner og forskjellige løsninger. I Seattle var et av kravene at pasientens alder måtte være mellom 18 og 45 år, og snart ble det også ønsket om en medisinsk, sosial og psykologisk utredning. Dette førte til opprettelsen av en "Life and death committee" – syv anonyme individer som fikk i oppdrag å bedømme hvem som skulle få et tilbud om behandling.



## Medical miracle and a moral burden They Decide Who

By SHANA ALEXANDER

Just as the medical miracle of kidney transplantation is being hailed as the most important advance in the treatment of kidney disease in 50 years, the medical miracle of kidney transplantation is being hailed as the most important advance in the treatment of kidney disease in 50 years.

It is a miracle that has brought hope to thousands of people who have been told they would die within a matter of weeks. It is a miracle that has brought hope to thousands of people who have been told they would die within a matter of weeks.

It is a miracle that has brought hope to thousands of people who have been told they would die within a matter of weeks. It is a miracle that has brought hope to thousands of people who have been told they would die within a matter of weeks.

It is a miracle that has brought hope to thousands of people who have been told they would die within a matter of weeks. It is a miracle that has brought hope to thousands of people who have been told they would die within a matter of weeks.

## of a small committee Lives, Who Dies

Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant.

Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant. Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant.

Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant. Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant.

Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant. Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant.

Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant. Seven committee members, who sit in a room, decide who gets a kidney transplant.

Fra Time Magazine

På Mayoklinikken så de medisinske kriteriene for godkjenning til behandling slik ut i 1964:

**HEMODIALYSIS TRANSPLANT PROGRAM**

**Criteria for Acceptance**

1. Adult <50 yr. of age
2. Renal disease near terminal stage
3. Absence of other disabling disease
4. Emotional stability & cooperativeness
5. Available kidney donor
6. Accessibility to "Dialysis Center"

Slide, Dr. William Johnson

I 1966 beskrev James Cimino (1928-2010), Michael Brescia, Kenneth Appel og Baruch Hurwich kronisk dialysebehandling ved hjelp av en arteriovenøs fistel:

## Chronic Hemodialysis Using Venipuncture and a Surgically Created Arteriovenous Fistula

Michael J. Brescia, M.D.<sup>1</sup>, James E. Cimino, M.D.<sup>2</sup>, Kenneth Appel, M.D.<sup>3</sup>, and Baruch J. Hurwich, M.D.

N Engl J Med 1966; 275:1089-1092 November 17, 1966 DOI: 10.1056/NEJM196611172752002



*Cimino, Appel og Brescia*



*En ferdig utviklet A-V- fistel*

Dette ble en revolusjon nærmest over natten, og i dag er det nok ikke mange som anvender en Scribnershunt. (Selv har jeg nok mang en gang lengtet tilbake til den enkle, smertefrie og hjemmedialysevennlige shunten.)

I Sverige var Alwall stadig aktiv, og på EDTA-kongressen i 1968 presenterte han sin første engangsnyre (utviklet i samarbeid med Gambro), en Kiilvariant, enkel og effektiv, men et tungt monster å arbeide med.

### **A NEW DISPOSABLE ARTIFICIAL KIDNEY: EXPERIMENTAL AND CLINICAL EXPERIENCE**

**NILS ALWALL**

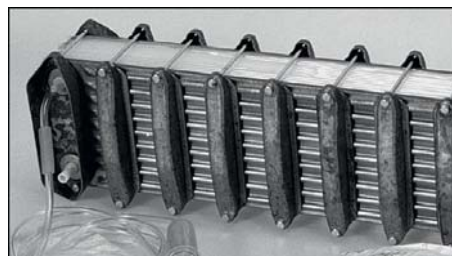
**University Medical Clinic B (Renal Clinic), Lund, Sweden**



I regi av **Richard Stewart** patenterte Dow Chemical Company i 1961 produksjonen av hule cellulosefibre med en diameter på 200µm, et produkt som i 1967 førte til utviklingen av den første kapillærnyren. I dag er kapillærnyren fra forskjellige produsenter den absolutt mest benyttede dialysatoren.



*Kapillærnyrer*



*Alwalls første engangsnyre*

I Frankrike ble det noe senere produsert en platenyre med en polyacrylonitrile-membran (PAN), en meget biokompatibel og ikke mins høypermeabel membran. Introduksjonen av denne dialysatoren (Rhone-Poulenc RP6) gjorde ultrafiltrasjonen enklere, og isolert ultrafiltrasjon ble et begrep.

Det var **Jonas Bergström** (1929-2001) ved St. Eriks Hospital i Stockholm som ved en tilfeldighet oppdaget at en pasient som ble ultrafiltrert uten samtidig hemodialyse var mye friskere etter dialysen enn om han ble dialysert og ultrafiltrert samtidig. Slik oppsto sekvensdialyse i 1976.



*Jonas Bergström*

EDTA Tel Aviv 1976:

## Dialysis, Ultrafiltration, and Blood Pressure

J BERGSTRÖM, H ASABA, P FÜRST, R OULÈS  
St Erik's Hospital, Stockholm, Sweden

Bergström var tidlig på 1950-tallet en av Sveriges fremste jazzklarinetter, og på 1970-80-tallet en av verdens mest siterte forskere innen nyremedisin.



Lee  
Henderson

Begrepene ”hemofiltrasjon” og ”hemodiafiltrasjon” som oppsto omtrent samtidig, må tilskrives gruppen rundt **Lee Henderson** (1930-) fra universitet i Pennsylvania.

I 1976 deltok undertegnede og Erik Arnesen fra Elverum på ASAIO-kongressen i San Fransisco. Vi fikk samtidig invitasjon til å besøke **Frank Gotch** (1926-) på ”The Northern California Kidney Center”.



Frank Gotch

Et kontor med papirer og bokstaber overalt. Formler av for oss ukjent slag, og en innføring i adekvat dialysebehandling som nok var ”perler for svin”, dessverre. Under et møte i Monterey året etter presenterte Gotch sine tanker om ”urea kinetic modeling”, begynnelsen på det senere velkjente Kt/v begrepet. Hovedartikkelen som for alvor viste sammenhengen mellom klinikk og kinetikk kom i 1985:



John Sargent

*Kidney International, Vol. 28 (1985), pp. 526-534*

### A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS)

FRANK A. GOTCH and JOHN A. SARGENT



George E.  
Schreiner

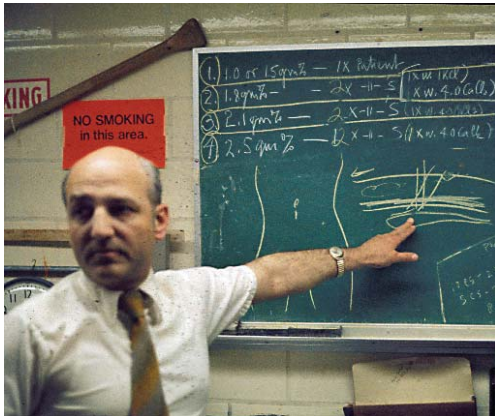
**George E. Schreiner** (1924-2012) var også en av de store amerikanske pionerene. Ikke så mye som førstemann med tekniske nyvinninger eller transplantasjon, men som organisator – han som i 1970-årene fikk kongressen til å vedta loven som ga alle kronisk nyresyke rett til dialysebehandling og transplantasjon uavhengig av inntekt eller formue. I tillegg til å være en fremragende kliniker og underviser, var Schreiner medstifter av de fleste amerikanske og internasjonale nyreforeningene (ASN, ISN, ASAIO, NKF).

## Hva skjedde med peritoneal dialyse?

Faktum er at i begynnelsen av 1960, før Scribnershunten ble introdusert, ble PD startet på en kronisk nyresyk 33 år gammel kvinne på Mt. Zinai Hospital i San Fransisco. Dette regnes som den første PD med sikte på kronisk behandling. Hun fikk imidlertid pericarditt og døde i juni 1960.

Scribner var raskt ute her også. Han ”importerte” dr. **Fred Boen** (1927-) fra Amsterdam, og da en av Scribners pasienter ikke hadde flere muligheter til å anvende shunt, fikk Boen ansvaret for å behandle ham med kronisk PD.

Fred Boen og **Henry Tenckoff** (1930-) utviklet PD katetre basert på teflon og silikon, og i 1964 var de klare med den første hjemme PD- behandling. Modifikasjoner av Tenckoffs katetre brukes stadig.



Tenckoff underviser norske nefrologer i Seattle i 1976



Fred Boen

I 1965 la Scribners gruppe frem sine første erfaringer med kronisk PD behandling på EDTA-kongressen i Amsterdam. Seattle-gruppen var også først ute med utviklingen av en automatisk peritoneal dialysemaskin.

### CHRONIC HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS

S. T. Boen, F. K. Curtis, H. Tenckhoff, B. H. Scribner\*

FOUR AND ONE-HALF YEARS' EXPERIENCE WITH CHRONIC HEMODIALYSIS

Til tross for den enkle metoden PD-behandling representerte, tok det tid før behandlingsformen ”satte seg” i det nefrologiske miljøet. Men i 1975 dukket det opp en pasient i Austin Texas som hadde brukt opp AV-shunten og AV-fistelens muligheter, og som heller ikke var lysten på den tradisjonelle PD- behandlingen.



*Jack W Moncrief og Robert Popowitch*

Pasienten fikk inspirert nefrologene **Jack W Moncrief** og **Robert Popowitch** (1939–2012), nefrologene fra Austin Diagnostic Clinic, University of Texas til å sette sammen et system med 2- liters flasker med dialysevæske, Tenckoffkateter, 3 timers ”dwell-time” og 5 utskiftinger daglig. Sammen med **Karl D Nolph** og andre fra universitetet i Missouri, presenterte de resultatene fra 9 pasienter behandlet på denne måten i *Annals of Internal Medicine* i 1978;



*Karl D Nolph*

## Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

ROBERT P. POPOVICH, Ph.D.; JACK W. MONCRIEF, M.D.; KARL D. NOLPH, M.D., F.A.C.P.; AHAD J. GHODS, M.D.; ZBYLUT J. TWARDOWSKI, M.D.; and W. K. PYLE

[+] Article and Author Information

*Ann Intern Med.* 1978;88(4):449-456. doi:10.7326/0003-4819-88-4-449

Text Size: **A** A A

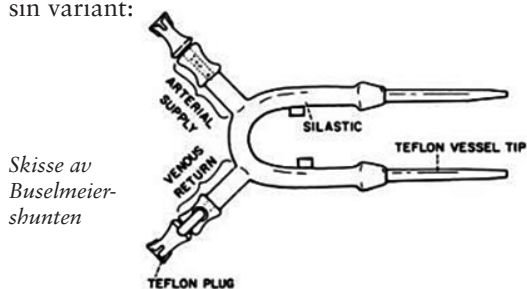
CAPD var etablert, og med dette fikk PD-behandling et skikkelig fotfeste.



*Dimitrios Oreopoulos*

I Toronto Western Hospital, Canada, videreutviklet **Dimitrios Oreopoulos** (1947–2012) metoden med innføring av plastikkposer for dialysevæske i stedet for glassflasker. På dette tidspunktet var det bare Canada som produserte slike poser. Et lite skritt, men avgjørende for bruken av PD hjemme.

Flere varianter av tilkøpling til blodbanen ved hemodialyse dukket opp med jevne mellomrom. I 1973 presenterte Ted Buselmeier fra Minneapolis på EDTA kongressen i Wien sin variant:



Shuntten i bruk

En ganske praktisk tilnærming, men den fikk ikke et stort publikum, selv om vi i Fredrikstad hadde glede av den en periode.

Ikke alle pasientene hadde årer som gjorde det mulig å konstruere brukbare A-V- fistler. Kunstige årer ble produsert, og nefrologene var nok blant de første som stiftet bekjentskap med Goretex, som ble brukt i kunstige graft i varianter av A-V- fistler.

Uten at en kan frembringe noen pionerer, må det likevel være naturlig å nevne *hepatitt B-epidemiene* på verdens dialyseavdelinger. I ettertid er det lett å se at det måtte komme, med en uhemmet transfusjonsbruk til de superanemiske pasientene. En slik epidemi fikk selvsagt stor betydning for driften av dialyseavdelingene. En av de tidligste epidemiene kom i Manchester i 1965, der 3 av 14 ansatte døde på grunn av hepatitt. Hepatitt B var svært infektøst, antigenet ble kalt "Australia-antigen" etter at det ble påvist hos en aboriginer i Australia. Bedre sterilisering av dialysemaskinene ble nødvendig, og den varmesteriliserende norske Nycotronmaskinen kom på markedet.

I begynnelsen av 70-årene dukket det opp en ny "epidemi". Enkelte pasienter begynte å utvikle demenssymptomer etter ca 15 måneders behandling, sykdommen progredierte raskt og førte til død i løpet av 1-2 år. "*Dialyседemens*" ble et begrep, og det tok lang tid før årsaken ble funnet. Forskjellige toksiner ble diskutert, men først i 1976 kunne Allen C. Alfrey og medarbeidere fra universitetet i Colorado publisere et arbeid i New England Journal of Medicine:

## The Dialysis Encephalopathy Syndrome — Possible Aluminum Intoxication

Allen C. Alfrey, M.D., Gary R. LeGendre, M.S., and William D. Kaehny, M.D.

N Engl J Med 1976; 294:184-188|January 22, 1976|DOI: 10.1056/NEJM197601222940402

For pasientene var det to kilder til aluminium; Dialysevannet og aluminiumhydroksyd fra antacida. Endret medikasjon og innføring av vannrenseanlegg ble konsekvensen.

## Hvordan gikk det med nyretransplantasjon?

Etter tvilling- transplantasjonen i Boston i 1954 spredte virksomheten seg til resten av USA og Europa. I USA ble **Thomas Starzl** (1926-) den ledende (av mange kalt "the father of modern transplantation."), mens **Roy Calne** (1930-) fra England ble den dominerende i Europa. Vår egen Audun Flatmark hospiterte hos Starzl og kopierte hans tx-program på Rikshospitalet.



Thomas Starzl



Roy Calne

Både Starzl og Calne dominerte gjennom behandling med total strålebehandling, azathioprine og cyklosporin, og deres etterfølgere, blant andre Chris Barnard, dro nytte av deres erfaring. Calne publiserte allerede i 1978 og 1979 i Lancet sine kliniske erfaringer med Cya ved nyre-, lever- og pancreastransplantasjon.

Cyklosporin kom på markedet i 1983 og representerte en revolusjon innen immunterapi. Hvem som skal ha æren eller representere pioneren her, er det ikke noe enkelt svar på. Her hjemme soler vi oss i glansen av at soppen som ledet til medikamentet, ble funnet på Hardangervidda.

Agents and Actions  
vol. 6/4 (1976)  
Birkhäuser Verlag, Basel

### Biological Effects of Cyclosporin A: A New Antilymphocytic Agent

by J. F. BOREL, CAMILLE FEURER, H. U. GUBLER<sup>1)</sup> and H. STÄHELIN  
Biological and Medical Research Division Sandoz Ltd, CH-4002 Basle, Switzerland



Jean Francois Borel



Hartmann Stähelin

Den immunsuppressive effekten av cyklosporin ble oppdaget den 31. januar 1972 av ansatte ved Sandoz (nå Novartis) i Basel, Sveits. Det var under en screening-undersøkelse av immunsuppresjon som ble designet og implementert av **Hartmann F. Stähelin** (1925-2011). Suksessen av cyklosporin A's forhindring av organreaksjon, ble vist i levertransplantasjoner utført av Starzl ved Universitetssykehuset i Pittsburgh. Den første pasienten var en 28 år gammel kvinne, som gjennomgikk transplantasjonen den 9. mars, 1980. Stähelin var en sveitsisk farmakolog med bakgrunn fra universitetet i Basel, og kanskje ikke minst fra laboratoriet til John Enders ved Harvard . Etter hvert ble han leder

for laboratoriet for immunologi ved Sandoz i Basel. Der oppdaget han sammen med **Jean Francois Borel** (1933-) Cyklosporin A's immunosuppressive effekt i 1972.

Ett av uremikernes hovedproblemer var den renale anemi. Allerede på 60-tallet ble behandling med androgener lansert . Det hadde en margfinal effekt, men betydelige bivirkninger. Fra egen erfaring huskes sykepleiernes klager på de ellers nokså ”dvaske” mannlige pasienter som plutselig forårsaket blåmerker og med et ordforråd de ellers ikke var vant med. Anemien var svært uttalt hos enkelte. Det var ikke uvanlig å sende hjem pasienter etter dialysebehandling med en hgb mellom 4 og 6g/dl. Livskvaliteten til de som opplevde dette, var naturligvis elendig.

I 1980 beskrev **Joseph Eschbach** (1933-) og **John Adamson** sin forskning på uremiske og anemiske sauer. De behandlet sauene med plasma rikt på erythropoetin, og samtlige fikk sin anemi korrigeret. I regi av firmaet Amgen klarte **Fu-Kuen Lin** i 1983 å klone det humane EPO- genet, og i 1987 beskrev Eschbach og medarbeidere de første resultatene etter behandling av 25 pasienter med rHu-EPO.



*Joseph  
Eschbach*



*John  
Adamson.*



*Fu-Kuen Lin*

Vol. 316 No. 2

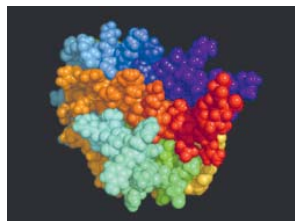
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

73

**CORRECTION OF THE ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN**

**Results of a Combined Phase I and II Clinical Trial\***

JOSEPH W. ESCHBACH, M.D., JOAN C. EGRIE, PH.D., MICHAEL R. DOWNING, PH.D.,  
JEFFREY K. BROWNE, PH.D., AND JOHN W. ADAMSON, M.D.



*EPO-molekyl*

Den videre historien er godt kjent.

For pasientene og nefrologien må en trygt kunne si at 1980-årene representerte de viktigste fremskrittene, med både Cyklosporin (1983) og EPO (1987), siden behandlingen av kronisk nyresyke startet med dialyse og transplantasjon.

## Hva med nyrefysiologien?



Richard Bright

Selv om **Richard Bright** (1789-1858) fra Guys Hospital i England neppe hører til blant dem som har hatt betydning for utviklingen av moderne nefrologi, vil nok mange mene at man ikke kan snakke om nyrefysiologi uten å nevne ham. Bright beskrev årsaker og symptomer ved nyresykdommer og er av mange kalt "the father of nephrology". "Brights disease" er et velkjent begrep.



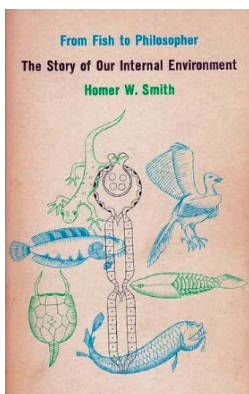
Homer Smith

Som representant for utviklingen av moderne nefrologi kommer vi imidlertid ikke utenom **Homer Smith** (1895-1962), ingen over, ingen ved siden.

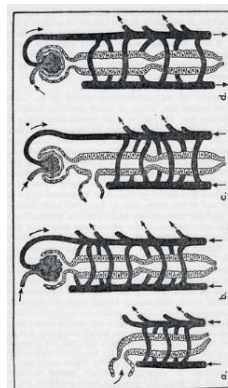
Som sjef ved fysiologiavdelingen ved New York University var han sentral fra midten av 1930-tallet i 33 år. Hans avdeling ble etter hvert kalt "the germinal center of renal physiology".

Før han kom til avdelingen, hadde han forsket på vertebraters kroppsvæske, og blant annet gitt ut boken "From fish to Philosopher – The story of our internal environment".

Av andre eksotiske ting Smith underholdt seg med var nitrogenutskillelsen hos kameler. Men det han ble kjent for, var hans forståelse av clearancebegrepet og hans forskning rundt dette. Det var van Slyke som introduserte begrepet med urea utskillelse som utgangspunkt. Homer Smith og hans gruppe arbeidet med kreatinin i stedet, påviste den tubulære sekresjon av kreatinin og endte med inulin som det mest perfekte agens for clearancemålinger. Laboratoriet interesserte seg også for tubulær kapasitet, og ikke minst vann og elektrolyttutskillelse.



From fish  
to Philosopher



4 stadier i  
evolusjonen av  
nefronet hos  
vertebratene



**Carl W. Gottschalk** (1922-1997) var også en av de store. Han arbeidet ved Chapel Hill i USA, og utførte der en rekke studier med mikropunksjonsteknikk. Han var spesielt opptatt av nyrenes evne til å konsentrere urinen, og han postulerte teorien som kalles motstrømsmultiplikasjon.



*Carl W. Gottschalk*

**Hugh de Wardener** (1915-2014) var den eneste ikke-amerikaner blant de moderne fysiologene. Hans hovedbase var Charing Cross Hospital i London. Hovedinteressen hans var salt og vannbalanse. Han ble mest kjent for sin ”tredje faktor”, med hvilken han demonstrerte at natriumbalansen i nyrene kunne bli regulert uavhengig av GFR og aldosteronaktiviteten. Dette førte senere til oppdagelsen av de natriuretiske peptider.



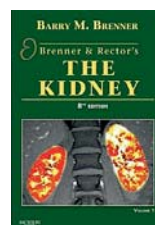
*Hugh de Wardener*

**Donald Wayne Seldin** (1920-) var professor ved The University of Texas Southwestern Medical School. Han konsentrerte seg om syrebase-homeostase, reguleringen av ammoniumproduksjon, tubulære surgjørings-mekanismer og motstrømssystemet Seldin var også tidlig ute med å forklare diuretikas virkningsmåter.



*Donald W. Seldin*

**Barry Morton Brenner** (1937-) er det vanskelig å komme utenom. Han er forfatter av den mest kjente læreboken i nefrologi og sentral på de store kongressene. Brenner er sannsynligvis den fysiologen som flest av nefrologene i Norge har et forhold til. Han startet i San Francisco ved University of California der han arbeidet med sin teori om peritubulær kontroll over væskereabsorpsjon i proksimale tubuli, en teori som er ment å forklare den glomerulotubulære balanse. I 1976 flyttet han til Harvard Medical school og ble direktør for nyreavdelingen ved Brigham and Women Hospital. I begynnelsen av 1980-årene presenterte han sine arbeider om glomerulær hyperfiltrasjon, studier som ledet til hans ”glomerulære hypertensjonsteori”. Teorien mente han kunne forklare den ”onde sirkel” og den progressive utviklingen av kronisk nyresykdom. Brenner sto også bak introduksjonen av angiotensin-hemmere som middel til å bremse utviklingen av kronisk nyresykdom.



*Barry M. Brenner*



**Robert Schrier** (1936-) arbeidet tidlig ved University of California, San Francisco, senere ved University of Colorado. Hans arbeider er sentrert rundt patogenesen ved akutt nyresvikt, genetiske nyresykdommer og diabetesnefropati. Han er også kjent for sin kunnskap om kontrollmekanismene rundt kroppsvæskene. Han har lansert en hypotese om natrium og vannregulering ved både sykdom og helse.

*Robert Schrier*

## *Til slutt; hvor står Norge i dette internasjonale bildet av pionerer?*

Jeg velger å sitere **Jarle Ofstad** (1927-) som i 1999 skriver i "Norsk nyremedisin-et moderne eventyr": "Norsk klinisk nefrologi har gitt to bidrag av betydning til medisinsk historie; Kiils platedialysator og vårt bidrag til opprettelsen av Scandiatransplant. **The rest is silence**".



*Jarle Ofstad*



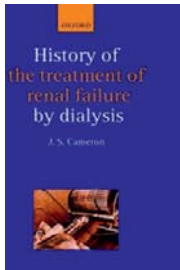
*Knut Aukland*



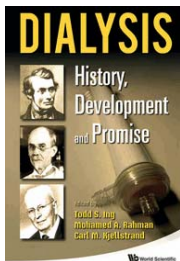
*Bjarne Iversen*

Det er gått 15 år siden denne uttalelsen. For egen del synes jeg det må være på sin plass å nevne **Fredrik Kiil** og **Knut Aukland** (1929-2014) som nyrefysiologer i verdensklassen. **Bjarne Iversen** (1942-2011) og hans Bergensteam fortjener også omtale for sin eksperimentelle nefrologi-forskning. Skal en nyansere ytterligere, bør det nevnes at **Leif Efskind** (1904-1987) i 1956 utførte den første nyretransplantasjonen i Skandinavia, bare to år etter Murray og Merrill i Boston.

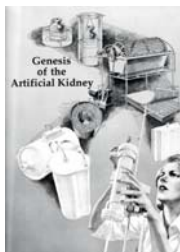
## Referanser:



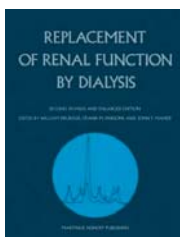
J.S. Cameron: History of the treatment of renal failure by dialysis (Oxford university press 2002)



Todd S. Ing, Mohammed A. Rahman, Carl M. Kjellstrand: History, Development and Promise (World Scientific publishing 2012)



Patric T. Bride: Genesis of the Artificial Kidney (Travenol Laboratories inc. 1979)



Drukker, Parson, Maher: Replacement of renal function by dialysis (Kluwer Academic Publishers. Second edition 1983)

Samt er rekke vitenskapelige artikler fra forskjellige tidsskrifter. Om ønsket kan referanser fåes ved henvendelse til forfatteren (lwestlie@online.no)

Fotografier og illustrasjoner er hentet fra de refererte bøkene, fra internett og egne bilder.



## **Kjære Jubilant!**

Som samarbeidspartner gjennom alle disse år,  
vil vi ønske Norsk Nyremedisinsk Forening  
tillykke med 40 års jubileum nå i 2014.

Alle gode ønsker fra oss i

**VINGMED**