

*Christopher Crowe*



# Christian Ulrik Crone

1. februar 1926-2. august 1990

Af Poul Kruhøffer

Christian Crone var et intellektuelt rigt udrustet menneske, som tillige besad en ekstraordinær arbejdsevne og arbejdsvilje. Ved siden af videnskab i videste forstand omfattede han også kunst, og da især musik og digtning, med dyb interesse. Ja, videnskab og kunst var vel i hans bevidsthed på en gang nært beslægtede og dog komplementære.

På dette sted må en omtale af den videnskabelige indsats naturligvis have forrang, men jeg finder det dog på sin plads at erindre om, at Crone i 1983 – med støtte fra dette selskab – fik iværksat drøftelser af forskellige temaer mellem kunstnere og videnskabsmænd. Crone forfattede to læseværdige, forberedende indlæg om kreativitet og om ansvar; de er aftrykt i Det Danske Akademis beretning for 1981-88.

Chr. Crone blev født i København i 1926 som søn af cand.jur., forsikringsdirektør Frederik Lønborg Crone og Betty Crone, født Bredsdorff. Faderen beskrives som et vitalt menneske, der først efter flere års omskiftelig tilværelse fandt sin plads i forsikringsverdenen. Her fik han betydelig indflydelse, et forhold der bl.a. fik afgørende betydning for oprettelsen af Københavns Universitets Institut for Eksperimentel Medicin og Kirurgi. Moderen var opvokset i et velstående hjem i Flensborg, hvor musiklivet indtog en fremtrædende plads. Forældrene var i øvrigt fælles om en dyb interesse for såvel musik som litteratur og billedkunst, og dette satte – sammen med faderens sans for festlige sammenkomster – sit præg på livet i hjemmet.

Chr. Crone har selv udtrykt, at han voksede op »On the sunny side of the street«. Han påskønnede i høj grad de impulser til en bred interesse for kunst, som hjemmet havde givet ham, og han værdsatte også den påvirkning, han havde fået gennem det utraditionelle og fordomsfrie levesæt, som prægede dette. En 13 år ældre broder, der blev neurolog, havde stor indflydelse på hans udvikling, og var nok stærkt medvirkende til hans studievalg. I ungdomsårene var Crone i øvrigt meget optaget af tidens venstre-radikale strømninger, dette kom bl.a. til udtryk ved hans



virke som redaktør af »Studenterbladet« 1950-51 og som medlem af redaktionen for tidsskriftet »Dialog« 1953-55.

Crone blev student i 1944, og samme år påbegyndte han det medicinske studium, som han afsluttede i 1952 med præ. En særlig interesse for fysiologien manifesterede sig under 1. dels-studiet ved deltagelse i et sommerkursus i Cambridge, hvor en række berømte forskere var lærere. Dette og et halvt års ophold som student ved Sorbonne under 2. dels-studiet bidrog til at give ham det udsyn og de sprogkundskaber, som blev så betydningsfulde for hans senere virke.

Efter embedseksamen fulgte 4 år med forskellige kliniske ansættelser, hvorunder der udfoldedes forskningsaktivitet med emner fra grænsegebetet mellem medicin og fysiologi. Crone var nu ikke i tvivl om, at hans hu stod til fysiologien, og i 1957 blev han ansat som videnskabelig assistent ved Medicinsk-Fysiologisk Institut. Herfra skrev han disputats i 1961, og i 64 blev han udnævnt til afdelingsleder. Ved professor Einar Lunds-gaards afgang i 1967 blev Crone hans efterfølger ved det institut, der nu bar navnet A-instituttet.

Crones forskningsindsats og hans fagligt litterære produktion var af meget betydeligt omfang, og jeg kan således kun opridse nogle hovedlinier. Det første arbejde var en besvarelse af Københavns Universitets pris-spørgsmål for 1953 vedrørende renal udskillelse af urinsyre – en besvarelse, der blev belønnet med guldmedalje. Ulrik Lassen havde også fået en besvarelse belønnet med guldmedalje, og han og Crone samarbejdede efterfølgende deres materialer til en række artikler. Kontakten blev opretholdt, og nogle år senere dannede de to – sammen med Ove Sten-Knudsen og Otto Wieth – en uformel diskussionsklub med biologisk membrantransport som hovedtema; givetvis en betydningsfuld kilde til gensidig inspiration og information.

Det er kendetegnende for Crones forskning, at den gennem alle årene til hans død ganske overvejende vedrørte passage af stoffer gennem celle-lagsmembraner, først og fremmest kapillærers endothel, men i de senere år også alveole-epithel. En række impulser, han modtog under de kliniske ansættelser i årene 52-56, var utvivlsomt stærkt medvirkende til at spore ham ind på denne kurs.

På Kommunehospitalets 3. afdeling oplevede han hæmodialysens indtog i behandlingen af svigtende nyrefunktion. Han deltog med stor interesse i dette arbejde og var medforfatter af flere artikler om emnet. Crone har fortalt mig, at hans tanker – under de senere undersøgelser af stofpas-

sage gennem kapillærvægge – ofte gik tilbage til hæmodialysatorens kunstige membran og de faktorer, der er limiterende for stofpassage gennem denne. Betydningsfuldt var det nok også, at Crone og andre indgik i et samarbejde med Niels A. Lassen og Ole Munck, der havde videreudviklet Kety-Schmidts metode til bestemmelse af organgennemblødning – en teknik, der er baseret på passiv stofpassage fra blod til væv.

Selv var Crone ikke i tvivl om, at det, der fik størst betydning for hans kommende arbejde med kapillærpermeabilitet, var, at han fik til opgave at iværksætte bestemmelser af lungekarrenes blodperfusion efter Hamiltons indikator-fortyndingsprincip; det var nemlig arbejdet hermed, der førte ham frem til anvendelse af dobbeltindikator-teknikken. Ved Hamilton-metoden injicerer man i tilløbsblodet til lungekarrene en kendt mængde af et indikatorstof, der forbliver i karbanen, og bestemmer koncentrationstids-forløbet i udløbsblod ved successiv opsamling af prøver af arterieblod.

En dag kom Crone på den tanke, at man måtte kunne få oplysning om lungekapillærernes permeabilitet for et permeerende stof ved at injicere dette sammen med det intravaskulære indikatorstof og sammenligne koncentrationsforløbene for de to stoffer i arterieblod. Valget faldt på ætylalkohol som teststof. Koncentrationsforløbene viste – som Crone erkendte, han kunne have gjort sig klart på forhånd – at alkohol passerede overordentlig let fra blodet til lungevævet, og at det derefter returnerede hurtigt fra vævet til blodet. Målingerne tillod således ikke bestemmelse af kapillærpermeabiliteten for teststoffet, men data blev brugt til bestemmelse af et fordelingsvolumen for dette – et volumen, som kunne antages at være et godt mål for lungernes vandindhold.

Selv om data således blev brugt til andet formål, var den eksperimentelle procedure helt den samme som den, Crone i de følgende år anvendte til bestemmelse af kapillærpermeabiliteter. Det vil således forstås, at han – ved ansættelsen ved Medicinsk-Fysiologisk Institut – medbragte en klar forestilling om, hvorledes han skulle udforme en metode til bestemmelse af kapillærpermeabiliteter i organer: den metode, han betegnede »*indikator-diffusionsmetoden*«.

Før jeg går nærmere ind på denne metode, der var redskabet bag hans disputats og andre betydningsfulde arbejder, vil det være rimeligt i kortshed at redegøre for nogle relevante grundbegreber og at berøre enkelte dengang foreliggende undersøgelser.



Ved *permeabiliteten* af en membran for et givet stof forstår man forholdet mellem flux af stoffet – mængde per tid – gennem membranen og forskellen mellem koncentrationerne i de tilgrænsende medier. Betragtes *enhed af membranareal* – således at fluxen vil være mængde per tidsenhed per arealenhed – vil den definerede størrelse være en *permeabilitetskoefficient*, der symboliseres ved  $P$ .

I biologien er det, der kan måles, en flux gennem et membranareal,  $S$ , der ofte kun kan bestemmes med tilnærmelse. Det der kan bestemmes er således en »*helmembran-permeabilitet*«, altså et *PS-produkt*: Produktet af membranareal og en  $P$ -værdi. Hvis  $P$  er ens over hele membranarealet, giver division af  $PS$ -produktet med  $S$  denne  $P$ -værdi, men hvis  $P$  varierer på ukendt vis over fladen, vil der kun kunne opnås en ikke-veldefineret »middel«  $P$ -værdi.

Flux af et opløst stof gennem en biologisk membran kan ske ved simpel diffusion, men den kan også foregå ved andre mekanismer, f.eks. ved aktiv transport og ved ækvilibrerende carrier-transport. Kun når stofpassagen alene sker ved simpel diffusion, vil  $P$  – altså forholdet mellem flux og koncentrationsforskel – være uafhængigt af koncentrationsforskellens størrelse, og kun sådanne  $P$ -værdier har mulighed for at give oplysning om vidderne af »membranporer«, gennem hvilke passiv stofpassage finder sted.

I 1951 publicerede Pappenheimer, Renkin og Bolero et vigtigt arbejde baseret på en såkaldt osmotisk-transient metode, ved hvilken man søgte at bestemme koncentrationsforskellen af et teststof over et præparats kapillærvægge ud fra en udløst osmotisk effekt. Selv om det snart blev klart, at metoden var behæftet med mange fejkilder, fik arbejdet stor betydning af to grunde: For det første tillod forsøgsdata beregning af  $PS$ -produkter for hydrofile stoffer af forskellig molekylstørrelse i præparatet. For det andet var sådanne data blevet anvendt til at beregne, hvilken vidde ensartede vandfyldte porer eller spalter skulle have, såfremt stofferne alene passerede kapillærvæggene ved diffusion gennem strukturer af den art.

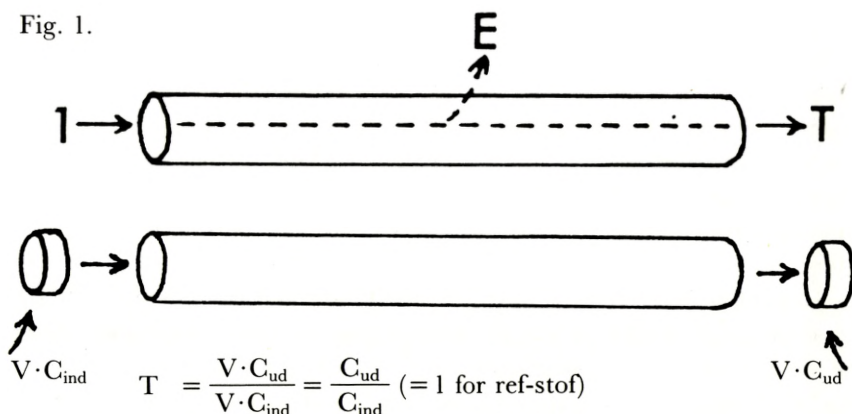
Dette var første gang permeabilitetsdata blev anvendt til at give et konkret bud på beskaffenheden af diffusionsvejene for hydrofile stoffer gennem kapillærvægge. Heri lå et kraftigt incitament til at efterspore et morfologisk korrelat ved elektronmikroskopi og til at indsamle mere pålidelige permeabilitetsdata. På begge felter kom Crone og forskellige medarbejdere til at yde vægtige bidrag.

Gennem 40-erne og 50-erne var forskellige andre metoder blevet an-

vendt til karakterisering af kapillærpermeabilitet. Nogle af disse var baseret alene på målinger af blodkoncentrationer, som blev brugt til beregning af indices for permeabiliteter. Her er det alene relevant at omtale den såkaldte ekstraktion.

Når et blodelement passerer gennem et kapillær, kan en del af den mængde af et givet stof, som det indeholder ved indløbet, blive afgivet til det omgivende væv. Denne fraktion betegnes *ekstraktionen*, og symboliseres ved E. Den komplementære fraktion betegnes *transmissionen*, T. Transmissionen vil således være koncentrationen i udløbsblod divideret med koncentrationen i indløbsblod, og ekstraktionen vil være 1 minus denne størrelse (jf. Fig. 1).

Fig. 1.



$$T = \frac{V \cdot C_{ud}}{V \cdot C_{ind}} = \frac{C_{ud}}{C_{ind}} \quad (= 1 \text{ for ref-stof})$$

$$E = 1 - T = \frac{C_{ind} - C_{ud}}{C_{ind}}$$

$$\text{Normaliseret } C_{ud}^{\text{ref}} = C_{ud}^{\text{ref}} \cdot \frac{\text{mgd test inj}}{\text{mgd ref inj}} = \text{tabsfri } C_{ud}^{\text{test}}$$

$$T^{\text{test}} = \frac{\text{aktuel } C_{ud}^{\text{test}}}{\text{normal} \cdot C_{ud}^{\text{ref}}}$$

For at være anvendelige til karakterisering af kapillærpermeabilitet må E-værdier referere til blod, der har passeret kapillærer under forhold, hvor koncentrationen af teststof på kapillærernes udside er negligeabel. Dette kan almindeligvis kun opnås kort efter at tilførsel af teststof til indløbsblodet er påbegyndt, men da vil koncentrationen af teststof i ind-

løbsblodet variere, og det vil ikke være muligt at måle samhørende værdier af teststof-koncentrationer i blod ved indløb i og udløb fra kapillærer.

Problemet kan – som allerede berørt – løses ved at kombinere injektion af teststof med injektion af referencestof, idet det derved er muligt indirekte at bestemme *forholdet* mellem samhørende værdier af teststof i indløbs- og udløbsblod, altså en T-værdi. Denne *dobbelt-indikator teknik* blev indført i begyndelsen af 50-erne af Chinard og medarbejdere, men både denne og andre forskergrupper brugte umiddelbart de beregnede ekstraktioner som mål for kapillærpermeabiliteter. Det er imidlertid sådan, at en ekstraktion – selv når den er bestemt ved negligabel ekstravaskulær teststof-koncentration – ikke fyldestgørende karakteriserer kapillærvæggens kapacitet for diffusiv passage af teststoffet. Ekstraktionen vil nemlig variere med blodgennemstrømningens hastighed: Når denne formindskes, tiltager ekstraktionen.

Det er Crones fortjeneste, at han ved udvikling af indikator-diffusionsmetoden kombinerede E-værdier – bestemt med dobbelt-indikator teknik – med værdier for blodgennemstrømning, således at organers kapillærpermeabiliteter kunne udtrykkes som PS-produkter. I korthed kan Crones metodik beskrives således: En støddosis af teststof og referencestof blev injiceret i arterien til et organ, og efterfølgende blev der opsamlet prøver af veneblod fra organet gennem et kort tidsrum. I hver blodprøve blev herefter målt koncentration af teststof og af referencestof, og hver målt koncentration af referencestof blev herefter normaliseret ved multiplikation med forholdet mellem injiceret mængde teststof og injiceret mængde referencestof. En sådan normaliseret referencestof-koncentration angiver den koncentration af teststof, der ville have været i blodprøven, såfremt intet teststof var blevet tabt fra blodet under passagen gennem organet. Ved at dividere en målt teststof-koncentration med den normaliserede referencestof-koncentration kan der således beregnes en teststof-transmission for en portion kapillært udløbsblod, der er indeholdt i blodprøven (jf. Fig. 1).

De målte ekstraktioner var typisk størst i de første blodprøver, og når de var af moderat størrelse, dvs. 0,1-0,3, var værdierne næsten konstante, indtil koncentrationen af referencestof nåede en maksimalværdi. Dette blev med rimelighed taget til indtægt for, at den ekstravaskulære koncentration af teststof var forblevet negligabel i dette tidsrum.

Problemet var nu at transformere sådanne ekstraktioner til PS-værdier for organets mikrokar-system. For at komme igennem blev der benyttet en meget simpel model. De væsentligste simplifikationer bestod i, at det



blev antaget, at alle kapillærer var ens dimensionerede, at de havde samme konstante blodperfusion, og at permeabiliteten var ens over hele kapillær-fladen. Modellen analogiserede således et organs mikrokarsystem med et enkelt homogent, cylindrisk rør med konstant perfusion. For modellen udledte Crone – for et teststof med lav ekstraktion – følgende relation:

$$PS = F_{\text{blod}} \cdot \ln(1/T) = F_{\text{blod}} \cdot \ln[1/(1-E)] \quad P = F_{\text{blod}}/S \cdot \ln[1/(1-E)]$$

Altså: PS-produktet er lig blodperfusionen gange logaritmen til den reciproke værdi af transmissionen, hvorfra P findes ved division med S. De samme ligninger blev samtidig udledt af Renkin for en anden forsøgs-situation. Ligningerne er approksimative, idet der ikke er taget hensyn til, at den koncentration, der bevirker efflux fra blodet, er koncentrationen i blodplasmaets vandfase.

Af ligningerne fremgår det, at beregning af et PS-produkt fra en målt ekstraktion kræver kendskab til blodperfusionen, F, og at beregning af permeabilitetskoefficienten, P, yderligere kræver kendskab til kapillær-arealet, S. Crone valgte – som mange efter ham – at benytte data fra litteraturen i begge tilfælde. Herved indføres en usikkerhed, som almindeligvis nok er størst for S, der skal være areal af perfunderede kapillærer. Yderligere usikkerhed kommer naturligvis til, idet mikrokarsystemet udviser heterogenitet af forskellig art.

Crone var naturligvis klar over, at disse forhold medførte, at der kun kunne opnås approksimative P-værdier, men han påpegede, at man ved samtidig anvendelse af to teststoffer kunne få pålidelig oplysning om *forholdet* mellem disses P-værdier, idet F og S udgår af ligningen for forholdet.

I disputatsen og senere arbejder blev metodikken især anvendt til at studere hjernekapillærernes permeabilitetsforhold. Disse var nemlig sparsomt belyst, omend det var kendt, at permeabiliteten for små ioner og nogle små anelektrolytter er langt mindre end i andre organer som f.eks. muskulatur. Arbejdet, der omfattede særdeles tidskrævende analyser, var – som det dengang var almindeligt – enmandsværk med begrænset teknisk assistance, og efter Lundsgaards skik foregik det uden direktiver. Crone så imidlertid – med et vist vemod – tilbage på tiden på det gamle institut som den, der nok havde beredt ham størst tilfredsstillelse.

Blandt de resultater, der blev opnået med indikator-diffusionsmetoden, mener jeg i korthed at kunne resumere de vigtigste således:

(1) For *hjernekapillærer* blev det fastslået, at permeabiliteten for en række udtalt hydrofile stoffer – inulin, sukrose, fruktose og glycerol – er særdeles lav, indtil 2 størrelsesordener mindre end i ekstremitetskapillærer. For stoffer som ethanol og propanol, der blot er moderat lipid-opløselige, foregik permeering derimod med stor lethed. Disse resultater talte således for, at en vis opløselighed i endothelcellernes cellemembraner er en betingelse for hurtig permeering, og at stoffer, der er udtalt hydrofile, diffunderer gennem spalterne mellem endothelcellerne og her møder stor modstand.

(2) For *ekstremitetskapillærer* blev det – ved samtidig anvendelse af inulin og sukrose som teststoffer – fundet, at forholdet mellem disses permeabilitetskoefficienter var meget nær ved forholdet mellem stoffernes diffusionskoefficienter i vand. Dette blev taget til indtægt for, at de vandfyldte spalter mellem endothelcellerne er således dimensionerede, at de to stoffer – med molekylidiameter på 3 og 1 nm – kan diffundere gennem dem uden nævneværdig restriktion. Dette spørgsmål er endnu under debat.

(3) De mest betydningsfulde resultater vedrørte imidlertid hjernekapillærernes permeabilitet for D-glukose, hjernens hoved-brændselsstof. Her blev det nemlig påvist, at fluxen af  $^{14}\text{C}$ -D-glukose fra blod til væv ikke var proportional med koncentrationen af glukose i kapillærblodet, men gik mod en konstant værdi ved stigende koncentration. Sagt med andre ord: Den beregnede P-værdi aftog med stigende koncentration. Dette i modsætning til fruktose, hvor den målte permeabilitet fandtes koncentrations-uafhængig – og i øvrigt langt lavere. Disse fund var et klart vidnesbyrd om, at D-glukose passerer hjernekapillærernes væg ved en særlig transportmekanisme med maksimal transportkapacitet.

Der forelå enkelte tidligere undersøgelser med grovere teknik, der talte for eksistensen af en transportmekanisme, som var specifik for visse oligosaccharider. Det er dog ubestrideligt Crones resultater, der førte til en klar forståelse af, at hjernens forsyning med nødvendige metaboliske substrater er betinget af forekomst af specifikke transportmekanismer i en blod-hjerne-barriere, som alment er meget tæt for hydrofile stoffer.

Karakteren af glukose-transportøren blev i de følgende år nøjere kortlagt af Crone og gæstemedarbejdere og af andre. Herved blev stereospecificiteten nærmere fastlagt – f.eks. D-glukose versus L-glukose – og kompetitiv interaktion og counterflow blev påvist. Det blev således klart, at der i endothelcellernes lumenale og ablumenale membraner findes transportører, der medierer en ækvilibrerende transport. I de følgende år søgte medarbejdere på Crones institut og andre at karakterisere kinetikken for



et sådant komplekst transportsystem ud fra stærkt forenkende model-antagelser.

Indikator-diffusionsmetoden fik betydelig udbredelse, især efter at den var blevet forelagt og diskuteret på et succesrigt Alfred Benzon Symposium, som Crone og Niels Lassen arrangerede i 1969. Metoden ligger således til grund for en væsentlig del af de data for PS-værdier og P-værdier, der foreligger for forskellige stoffer i forskellige væv.

Crone var – som allerede nævnt – klar over, at P-værdier, der blev bestemt med metoden, kunne være behæftet med ikke ubetydelige fejl, dels på grund af uvished om den funktionelle kapillæroverflades størrelse, og dels som følge af »enkeltpapillær-modellens« manglende hensyntagen til forekomst af forskellige typer af heterogenitet. Det blev således klart, at der var behov for at afprøve validiteten af de P-værdier, der var fundet med indikator-diffusionsmetoden og andre »helorgan-metoder«. Hertil krævedes en metodik, hvori de omtalte fejlkilder ikke indgik, og Crone indså, at det krævede forsøg udført på det enkelte kapillær. På dette felt havde Landis i 1927 ydet en pionerindsats ved bestemmelse af kapillær-vægges filtrationspermeabilitet. Målinger af permeabilitetskoefficienter for opløste stoffer forelå derimod ikke.

Et gennembrud blev muligt, da en medarbejder – med andet formål for øje – indførte ionsensitive mikroelektroder på instituttet. Crone så, at elektroderne besad de påkrævede egenskaber: Koncentrationer kunne bestemmes med god topisk og tidsmæssig opløsning. Sammen med forskellige medarbejdere udviklede han sidst i 70-erne på kort tid tre procedurer til bestemmelse af P-værdier for kalium i enkeltpapillærer. Målinger blev foretaget på kapillærer i frøers tarmkrøs, muskulatur og hjerne. Få år senere blev permeabiliteten for små ioner som kalium-ioner vurderet af Crone og medarbejdere i de samme objekter ud fra målinger af kapillærvægges elektriske membrankonduktans.

De P-værdier, der blev opnået med K-sensitive mikroelektroder, og de, der blev beregnet approksimativt fra membrankonduktanser, stemte indbyrdes godt overens, og værdierne viste også god overensstemmelse med dem, som målinger med »helorgan-metoder« havde givet for små ioner og hydrofile anelektrolytter i tilsvarende organer hos pattedyr.

Resultaterne befæstede erkendelsen af, at permeabiliteterne for sådanne stoffer i såkaldt »kontinuerede« kapillærer i hjerne, muskulatur og krøs indbyrdes forholder sig nogenlunde som 1 til 100 til 1000, og at de absolutte værdier stiller kapillærerne på linie med epitheler spændende fra såkaldt »ticht« til »very leaky«.



Med den viden, der i øvrigt var erhvervet, stod det klart, at årsagen til disse store permeabilitetsforskelle – kapillærer imellem – måtte søges i de intercellulære spalterums morfologi. Denne problematik blev et af udgangspunkterne for omfattende elektronmikroskopiske studier af kapillærvægges finstruktur. Crone var her iværksætterten, men undersøgelserne blev overvejende udført af yngre medarbejdere. Her skal alene i kort-hed omtales to vigtige resultater.

Hvad spaltmorfologien angår, blev det ved omfattende seriesnit-undersøgelser af de såkaldte tight junctions klarlagt, at de »kontaktlister«, der svejser nabo-endothelceller sammen, ikke er fortløbende, men udviser diskontinuiteter af forskellig størrelse (jf. Fig. 2). Hermed bestyrkedes formodninger om, at tight junctions byder på slyngede diffusionsveje med lokale forsnavringer, og det må forventes, at fortsatte studier kan få afgørende betydning for forståelsen af disse strukturers rolle som permeabilitetsbegrænsende element.

Et andet vigtigt resultat var, at det blev påvist, at det, der i snit gennem endothelceller ser ud som frie plasmamembran-vesikler, fremkommer ved snit gennem indfoldninger af cellernes cellemembraner (jvfr. Fig. 2). Dette resultat, der blev opnået ved rekonstruktioner fra ultratynne seriesnit, betød, at man kunne tilbagevise en hypotese, hvorefter makromolekyler skulle fragtes gennem endothelcellerne i vesikler, der dan-

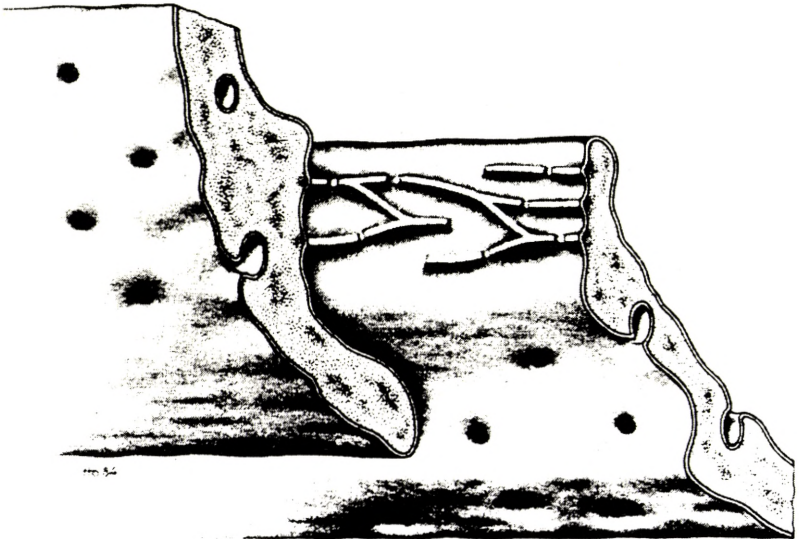


Fig. 2

nes ved afsnøring fra den luminale membran og – efter passage gennem cellen – fusionerer med den abluminale.

I begyndelsen af 80-erne indstillede Crone arbejdet med kapillærpermeabilitet. De sidste arbejder drejede sig om *ændringer* i permeabiliteten for ioner. Dette blev undersøgt med konduktansmetoden, der har kort responstid og ikke kræver koncentrationsændringer i blodet og omgivelserne. Det blev herved påvist, at en række stoffer, hvoraf nogle indgår i det inflammatoriske respons, udløser meget hurtige og reversible stigninger i ionpermeabiliteten, og det sandsynliggjordes, at Ca-ioner indgår i transduktionsmekanismen.

Crone gik nu i gang med to nye emner. Det ene – som han tog op under et ophold i 1983 som gæsteforsker ved McGill University – drejede sig om, hvilken rolle purinderivatet adenosin spiller for den tonus, som  $\alpha$ -adrenerge nervetråde opretholder i modstandskarrene i muskulatur. Med såkaldt »farmakologisk« teknik blev det sandsynliggjort, at endogent adenosin – såvel under funktionel hyperæmi som under muskelhvile – indgår som en tonushæmmende faktor, og at effekten til dels udøves via præsynaptiske receptorer.

Det andet emne, der blev studeret med franske kolleger under et ophold som gæsteforsker i Paris i 84-86, angik ioners og vands transport gennem alveole-epithelet hos voksne dyr. Undersøgelserne førte dels til bekræftelse af tidligere observationer og dels til erhvervelse af ny viden.

Det var dengang bekendt, at den væske, der findes i pattedyr-fostres lunger, fremkommer ved sekretion af ioner og vand i lungerne, og at dette omkring tidspunktet for fødslen ændres til absorption. De grundlæggende undersøgelser var udført på fårefostre af en engelsk forskergruppe i 70-erne. Kærnen i denne gruppes teknik var at tilsætte lungevæsken et markørstof, der ikke permeerer lungeepithelet. Ved at følge ændringerne i markørstoffets koncentration kunne man beregne passagen af vand mellem lungekapillærer og lungevæske, og passagen af opløste stoffer gennem epithelet kunne herefter beregnes ud fra målte ændringer i stoffernes koncentrationer i lungevæsken.

Crone og hans medarbejdere udførte forsøg på voksne rotters lunger, og de anvendte en lignende teknik med ikke-permeerende markørstof, men teknikken afveg derved, at lungerne blev kunstigt perfunderet – enten med blod fra et donordyr eller med Ringervæske. Det sidste havde den fordel, at man kunne påvirke alveole-epithelet fra blodsiden med høje koncentrationer af farmaka som f.eks. ouabain.

Ved undersøgelserne blev det bekræftet, at amilorid ved tilsætning til



væsken i lungerne hæmmer absorptionen af natrium og vand. Det blev også påvist, at absorptionen kunne hæmmes ved tilsætning af ouabain til perfusionsvæsken; hermed kunne man underbygge en af andre fremsat formodning om, at absorptionen drives af en Na-K-ATP-ase pumpe – en formodning som var baseret på forsøg på kulturer af alveole-epithelceller. Det blev endvidere bekræftet, at epitelet besidder en absorptionsmekanisme, der er specifik for D-glukose, og det blev påvist, at det drejer sig om en co-transport med natrium.

På grundlag af disse resultater blev det konkluderet, at absorption af natrium, og dermed vand, ligesom i mange andre epitheler, sker ved at natrium pumpes ud over den »blodvendte« celledmembran med en Na-K-pumpe, og at dette muliggør influx af natrium over den alveolevendte membran, dels ved en amiloridfølsom mekanisme og dels ved co-transport med glukose.

Andre nye observationer var, at ouabain ved tilsætning til væsken i lungerne udløste en sekretion af kalium, og at der findes en bariumfølsom kalium-kanal på den alveolevendte side af epitelet.

Fundene som helhed førte til en hypotese om, at epitelet indeholder to typer celler med forskellige transportfunktioner (jf. Fig. 3). Den ene har en Na-K-pumpe på den blodvendte side og beforder absorption af natrium og sekretion af kalium. Den anden har en Na-K-pumpe på den alveolevendte side og beforder sekretion af natrium og absorption af kalium. Den første celletype vil således kunne sikre, at epitelets alveolære flade normalt kun er dækket af en tynd væskefilm, og den anden vil kunne forhindre, at koncentrationen af kalium i filmen bliver uhensigtsmæssig høj.

Crones faglige produktion omfattede, foruden originalarbejder, over 30 oversigtsarbejder. Hovedparten af disse vedrører kapillærpermeabilitet anskuet fra forskellige synsvinkler, men enkelte behandler kapillærfysiologi i videre perspektiv. Arbejderne er næsten alle affattet på engelsk; en væsentlig undtagelse er en bred oversigt i Københavns Universitets Festskrift for 1974, 100-året for August Kroghs fødsel. Oversigterne giver et godt overblik over feltets udvikling, og de belyser Crones indsigt i videnskabens historie og hans evne til at foretage en syntese af egne og andres observationer.

Crone var en kosmopolit, som ved talrige rejser og en omfattende brevveksling opretholdt kontakt og venskabelige forbindelser med videnskabsmænd i mange lande. En del af denne aktivitet havde forbindelse



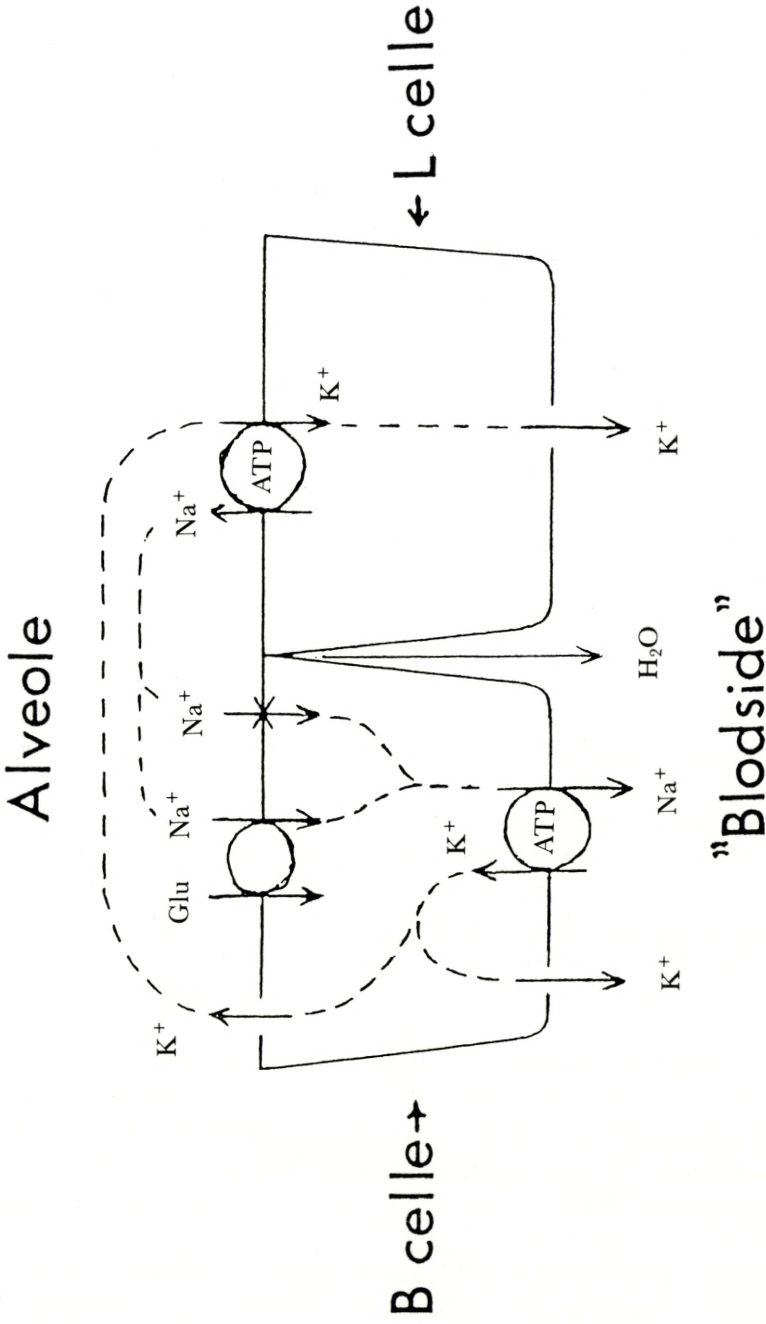


Fig. 3.

med hans medlemskab af rådet for International Union of Physiological Sciences fra 1980 og hans hverv som vicepræsident fra 83 til 89. Korrespondancen, der foregik på engelsk, fransk og tysk, vidner – ligesom de faglige publikationer – om Crones store sprog talent. Hans sprog var letløbende og dog prægnant, også når det skulle indordnes under et tidsskrifts regelsæt. Det var velbegrunderet, når Charles Michel fra Oxford i en mindetale efter Crones død udtalte: »He wrote English better than the English, and it was acknowledged by the English«.

Sprogbeherskelsen var, ved siden af den faglige indsigt, et vigtigt redskab ved Crones øvrige internationale virke. Det gælder en række internationale symposier og kurser, hvor han var initiativtager og organisator, og det gælder de talrige lejligheder, hvor han var inviteret som taler ved kongresser og lignende.

Den estimate, som Crone nød i videnskabelige kredse, gav sig udtryk i mange hædersbevisninger. Han fik således tildelt en række danske og udenlandske priser, og han blev æresdoktor ved Université de Paris og æresmedlem af American Physiological Society. En anden manifestation var tildeling af en række tillidshverv, hvor jeg allerede har omtalt dem, der havde relation til IUPS. I hvervene indgik også medlemskab af redaktionerne af 4 internationale fag-tidsskrifter. På dette sted må det specielt fremhæves, at Crone i 1971-80 var medlem af Carlsbergfondets direktion, og at han i 1980-85 var sekretær for dette selskab. Mange her vil erindre den dygtighed, ihærdighed og elegance, hvormed han røgtede dette hverv.

I Københavns Universitets tjeneste havde Crones indsats sit tyngdepunkt i oprustning af forskningen på det institut, som hans professorat var knyttet til. I en tid, hvor staben blev udvidet hurtigt, og tilgangen mest bestod af begyndere, lykkedes det på få år at skabe et frugtbart forskningsmilieu, der var centreret om kapillærforskning, men tillige kom til at omfatte andre gebeter med biologisk membrantransport som fællesnævner.

Crone tillagde intuition stor betydning ved forskning men – efter dansk tradition – lagde han ikke mindre vægt på kritisk analyse ved kvantitativ »fysiologisk ræsonneren«. Med sin entusiasme og store krav til kvalitet og perspektiv blev Crone en kraftig katalysator for yngre medarbejdere.

Crone undslog sig for at gå ind i universitetets styrende organer, men han nærede stor interesse for undervisningens strukturering, og i udvalgsarbejde bidrog han stærkt til, at den prægraduate undervisning fik et rimeligt omfang, og at dens sigte blev defineret. Som led i arbejdet

herfor tog han i begyndelsen af 80-erne initiativ til en ny dansk lærebog med over 20 forfattere; en endelig udgave forelå kort efter Crones død.

I december 1986 blev Crone ramt af et svært hjerteinfarkt, der – sammen med efterfølgende akutte episoder – reducerede hans fysiske ydeevne stærkt. Intellektet var imidlertid intakt, og – med aflastning fra medarbejderes side – forblev han til det sidste dybt engageret i fagligt arbejde. Han var således i gang med et projekt, der sigtede mod at belyse ionkanaler i endothelcelle-membraner med patch-clamp-teknik. Han bevarede også sin brede interesse for naturvidenskaben. Dette dokumenterede han så sent som dagen før sin død ved et smukt og indholdsrigt brev, som han sendte til Abraham Pais efter at have læst dennes bog om Einstein.

Under studiet var Crone blevet gift med en holdkammerat, Monna Nyeborg, som kom fra et lægehjem. Hun var i en årrække ansat ved Institut for Eksperimentel Immunologi, indtil hun kort før Christians sygdom besluttede at holde op før tiden. Hun var en uvurderlig støtte for ham under sygdommen såvelsom tidligere, og det var ikke mindst hendes indsats i et stort hjem med 4 børn, der gav ham mulighed for at realisere det store potentielle, han besad.

I 1661 havde Malpighi klarlagt, at William Harveys »Porositates Carnis« var kapillærer. I Crones tid var porositeter atter i fokus, men nu drejede det sig om transportveje for molekyler gennem kapillærernes vægge. Her kom Crone og hans medarbejdere til at yde en betydningsfuld indsats. Et indtryk heraf kan man få af et autobiografisk essay fra 1979, som fik titlen »Ariadne's Thread«. Den ledetråd, der sigtedes til, var dansk fysiologisk forskningstradition, således som den især kom til udtryk ved Chr. Bohrs, August Kroghs og Einar Lundsgaards arbejder. Med denne ledetråd fik Crone rundet adskillige hjørner i labyrinten, men han måtte – som andre – erkende, at der endnu resterer nogle før udgangen er i sigte.

Ved Chr. Crones død mistede vort land en betydelig forsker og en fremtrædende og multifacetteret personlighed. For mit eget vedkommende betyder hans bortgang ikke blot tabet af en inspirerende kollega, men også af en trofast ven. Christian og jeg har haft mange gode diskussioner og oplevelser sammen. Jeg kan endnu høre hans stadig ungdommelige stemme, ofte tilsat lidt staccato latter, når han – med varierende betoning af de fire ord alt efter omstændighederne – sagde: »Jamen Er Det Rigtigt?«