

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/107377>

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

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON
ONDER NORMALE EN
PATHOLOGISCHE OMSTANDIGHEDEN

P. W. C. KLOPPENBORG

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON
ONDER NORMALE EN PATHOLOGISCHE OMSTANDIGHEDEN

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

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON
ONDER NORMALE EN
PATHOLOGISCHE OMSTANDIGHEDEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. S.J. GEERTS,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEITEN DER GENEESKUNDE
EN DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP DINSDAG 28 JUNI 1966
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

PETRUS WILHELM CAROLUS KLOPPENBORG

GEBOREN TE ROTTERDAM

1966

THOBEN OFFSET NIJMEGEN

De Nederlandse Organisatie voor Zuiver-Wetenschappelijk Onderzoek (Z.W.O.) verleende subsidie voor dit onderzoek.

"Where voluntary collaboration of preclinical scientist and clinical investigator occurs, that is fine, but the line at which the clinical investigator stops and relinquishes intellectual responsibility for his problem must be a flexible one, to be drawn by each according to his abilities."

ALEXANDER LEAF
J.Clin.Invest. 1965, 44, 1022

Dit onderzoek werd in nauwe samenwerking met Th.J.Benraad verricht. Zijn vakmanschap en stimulerende interesse waren voor de totstandkoming van dit proefschrift van grote waarde.

Dit onderzoek werd verricht in de Universiteitskliniek voor Inwendige
Geneeskunde van het St.Radboudziekenhuis te Nijmegen.

(Directeur Prof. Dr. C.L.H. Majoor)

Voor Wies
en de kinderen
6

INHOUD

Blz.

INLEIDING	11
---------------------	----

HOOFDSTUK I:

GEGEVENS OVER DE ONTDEKKING, DE FUNCTIE, HET WERKINGSMECHANISME ENDE STOFWISSELING VAN ALDOSTERON	13
1.1 Inleiding	13
1.2 Kort historisch overzicht van de ontdekking van aldosteron	13
1.3 Gegevens over de functie van aldosteron	16
1.3.1 Mineralocorticoïde werking van aldosteron op de nier	16
1.3.2 Mineralocorticoïde werking van aldosteron buiten de nier	20
1.4 Aanwijzingen voor het werkingsmechanisme van aldosteron	24
1.5 De stofwisseling van aldosteron	26
1.5.1 Secretie, circulatie en verdwijning van aldosteron: het stofwisselingsmodel	27
1.5.2 De stofwisselingsprodukten van aldosteron onder normale en pathologische omstandigheden	43

HOOFDSTUK II:

REGELMECHANISMEN VAN DE SECRETIE VAN ALDOSTERON .	47
2.1 Inleiding	47
2.2 De betekenis van verstoringen van de natriumbalans en van op andere wijze veroorzaakte veranderingen van de circulatie	48
2.2.1 De betekenis van verstoringen van de natriumbalans	49
2.2.2 De betekenis van experimenteel aangebrachte veranderingen van de circulatie	56
2.2.3 Samenvattende beschouwing over hyperaldosteronisme door natriumdepletie en bepaalde circulatieveranderingen	58
2.3 De betekenis van verstoringen van de kaliumbalans	62
2.4 De betekenis van het adrenocorticotrope hormoon (ACTH) .	66
2.5 De betekenis van het centraal zenuwstelsel	68

HOOFDSTUK III:
HET BEGINSSEL VAN METINGEN VAN DE SECRETIESNELHEID
VAN ALDOSTERON MET BEHULP VAN ISOTOOPVERDUNNING. 71

- 3.1 Inleiding 71
- 3.2 Het principe van de meting van de secretiesnelheid van aldosteron met behulp van isotoopverdunning in vivo . . . 72
- 3.3 Voorwaarden waaraan bij de secretiemeting van aldosteron moet zijn voldaan 74
- 3.4 Normale waarden voor de secretiesnelheid van aldosteron. 79

HOOFDSTUK IV:
DE METING VAN DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON
MET BEHULP VAN EEN DUBBEL-ISOTOOP METHODE EN
OVERIGE METHODEN. 81

- 4.1 Inleiding 81
- 4.2 Schets van de methode ter bepaling van de secretiesnelheid van aldosteron 82
- 4.3 Enkele aspecten van de betrouwbaarheid en de gevoeligheid van de meting van de secretiesnelheid 85
 - 4.3.1 De nauwkeurigheid van de bepaling van de ingespoten hoeveelheid dpm ³H-aldosteron 86
 - 4.3.2 De nauwkeurigheid van de verzameling van de urine en van de radioactieve metaboliet 86
 - 4.3.3 Enkele opmerkingen over de nauwkeurigheid van de bepaling van de specifieke activiteit van de metaboliet 89
- 4.4 Overige methoden 92

HOOFDSTUK V:
DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON ONDER NORMALE
EN EXPERIMENTELE OMSTANDIGHEDEN. 93

- 5.1 Inleiding 93
- 5.2 De secretiesnelheid van aldosteron bij veranderingen van de opneming van natrium met het dieet 93
 - 5.2.1 Inleiding 93
 - 5.2.2 Eigen waarnemingen en commentaar 96
- 5.3 De secretiesnelheid van aldosteron onder invloed van ACTH en angiotensine 101
 - 5.3.1 Inleiding 101
 - 5.3.2 Eigen waarnemingen en commentaar 104

HOOFDSTUK VI:
DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON ONDER INVLOED
VAN HEPARINE EN HEPARINOIDEN. 111

- 6.1 De wijze waarop heparine en verwante verbindingen de

functie van nieren en bijniereën beïnvloeden - Literatuur- overzicht	111
6.1.1 Heparine en de renale uitscheiding van natrium, kalium, titreerbaar zuur en water	111
6.1.2 De natriuretische werking van met heparine verwante verbindingen (heparinoiden).	112
6.1.3 Heparine en heparinoiden en de functie van de bij- nierschors	114
6.1.4 Heparine en heparinoiden in het dierexperiment	116
6.1.5 Heparine en heparinoiden en de activiteit van het renine-angiotensine-systeem	117
6.2 Eigen onderzoek	118
6.3 Samenvatting en beschouwing	131

HOOFDSTUK VII:

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON BIJ DECOMPEN- SATIO CORDIS

7.1 Literatuuroverzicht	135
7.2 Eigen waarnemingen	142
7.2.1 De onderzochte patiënten ende opzet van de klinische studies	142
7.2.2 Resultaten van de metingen van de secretiesnelheid	
7.2.3 De secretiesnelheid van aldosteron bij decompensa- tio cordis en het biologische effect van het hormoon	143
7.2.4 Het effect van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron bij decompensatio cordis	158
7.3 Samenvatting en beschouwing	160

HOOFDSTUK VIII:

WAARNEMINGEN BIJ TWEE PATIENTEN MET EEN ALDOSTE- RON PRODUCEREND BIJNIE RADENOOM

8.1 Inleiding	165
8.2 Eigen waarnemingen	169
8.2.1 Ziektegeschiedenissen en gegevens van het algemeen klinische onderzoek	169
8.2.2 Waarnemingen over de nierfunctie en over de huis- houding van water en mineralen	178
8.2.2.1 Nierfunctie en diuresis	178
8.2.2.2 Veranderingen van de concentratie van na- trium en van kalium in het plasma en de re- latie tussen de uitscheiding van natrium en van kalium met de urine bij variaties in de opneming van deze mineralen	179

8.2.2.3	Het effect van veranderingen van de opening van chloride op de concentraties van bicarbonaat en van chloride in het plasma	. 182
8.2.3	Waarnemingen over de secretiesnelheid van aldosteron 185
8.3	Samenvatting 188
SAMENVATTING	 191
SUMMARY	 193
LITERATUUR	 195

INLEIDING

De waarnemingen van MAJOOR en medewerkers over het natriuretische effect van heparine en de aanwijzingen voor remming van de produktie van aldosteron als oorzaak van deze natriurese, vormden de aanleiding tot dit onderzoek.

Het werd mede gericht door de voor een klinicus boeiende waarnemingen, dat bij falende circulatie verhoogde produktie van aldosteron het optreden van oedeem bevordert en dat overproduktie van het hormoon zonder primaire stoornis van de circulatie tot het ontstaan van hypertensie bijdraagt.

De beschrijving van het eigen onderzoek wordt voorafgegaan door een overzicht van literatuurgegevens over de functie en stofwisseling van aldosteron en de regeling van zijn produktie. Metingen van de secretiesnelheid werden verricht bij normale personen onder verschillende experimentele omstandigheden. Het effect van heparine en verwante verbindingen op de secretiesnelheid van aldosteron wordt getoond. Vervolgens worden de waarnemingen besproken over de secretiesnelheid van aldosteron bij patiënten met *decompensatio cordis*. Tenslotte worden de bevindingen bij twee patiënten met hypertensie en een aldosteron producerend *bijnieradenoom* vermeld.

In deze studies werd de secretiesnelheid van aldosteron gemeten door isotoopverduunning *in vivo*. Het principe en de voorwaarden van deze meetwijze worden uiteengezet. De door ons gebruikte dubbelisotoop methode is beschreven en verantwoord in de dissertatie van BENRAAD (1966).

HOOFDSTUK I

GEGEVENS OVER DE ONTDEKKING, DE FUNCTIE, HET WERKINGSMECHANISME EN DE STOFWISSELING VAN ALDOSTERON

1.1 INLEIDING

Na een kort overzicht van de ontdekking van aldosteron worden een aantal gegevens vermeld, die licht kunnen werpen op zijn functie. Vervolgens wordt de stofwisseling van het hormoon onder de loupe genomen. Aangetoond wordt, dat beschouwing van de stofwisseling van aldosteron in de zin van een "two compartment model" de werkelijkheid goed benadert. In een volgende paragraaf worden de belangrijkste metabolieten en de wijze van hun uitscheiding uit het lichaam besproken. Hierbij zullen speciaal die gegevens vermeld worden, welke voor de argumentatie van de superioriteit van secretiemetingen boven bepalingen van de uitscheiding van metabolieten, ter verkrijging van informatie over de activiteit van de bijnierschors, van belang lijken.

1.2 KORT HISTORISCH OVERZICHT VAN DE ONTDEKKING VAN ALDOSTERON

In 1927 stelden BAUMANN en KURLAND vast, dat adrenalectomie van katten en konijnen tot hyponatriëmie, hypochloremie en hyperkaliëmie leidde. MARINE en BAUMANN deelden in hetzelfde jaar mede, dat de overlevingstijd van geadrenalectomeerde katten kon worden verlengd door toevoeging van natriumzouten aan het dieet. In 1932 beschreef LOEB het optreden van hyponatriëmie en hyperkaliëmie bij een patiënt met bijnierschorsinsufficiëntie. In 1933 deelde hij mede, dat toediening van een oplossing van keukenzout de klinische toestand van Addison-patiënten duidelijk verbeterde. In hetzelfde jaar deelde KREUZWEN-DEDICH VON DEM BORNE (1933) op een bijeenkomst van het Genootschap ter Bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam mede, dat bij behandeling van een Addison-patiënt met een bijnierschorsextract het natriumchloridegehalte van het plasma, dat verlaagd was, steeg. In dezelfde fase van de behandeling nam ook het bicarbonaatgehalte van het plasma toe. LOEB c.s. (1933) stelden vast, dat honden na adrenalectomie grote hoeveelheden natriumchloride met de urine verloren. Dit zoutverlies achtten deze onderzoekers de belangrijkste oorzaak van de optredende hyponatriëmie. THORN c.s.

meldden in 1936, dat ruwe bijnierextracten de stoornissen in de mineralenhuishouding van de Addison-patiënt kunnen corrigeren. BORST en VIERSMA (1937) deden op een bijeenkomst van de Nederlandse Algemene Ziektekundige Vereniging in hetzelfde jaar (1936) verslag van waarnemingen over de invloed van cortine op de keukenzouhuishouding van een lijder aan de ziekte van Addison. Zij stelden vast, dat zonder behandeling met cortine hyponatriëmie, hypochloremie en een verlaging van het bicarbonaatgehalte van het plasma optraden. Na behandeling met cortine verdwenen deze afwijkingen van het mineralenspectrum.

Een groot aantal onderzoekingen werd verricht naar de stoffen, die verantwoordelijk zijn voor de zoutretinerende capaciteit van bijnierschorsextracten. Isolering van verbindingen als corticosteron en desoxycorticosteron waren het resultaat. De groep van THORN (1939) stelde het belang van het chemisch gesynthetiseerde desoxycorticosteron voor de behandeling van de patiënt met bijnierschorsinsufficiëntie vast. In ons land deelden KREUZWENDEDICH VON DEM BORNE en LOPES CARDOZO (1940) hun ervaringen met desoxycorticosteron bij de behandeling van een patiënte met de ziekte van Addison mede. Het sterk mineralocorticoïde effect van dit preparaat werd daarbij goed vastgelegd.

Na de isolering uit bijnierschorsextracten van een aantal steroiden met een duidelijke invloed op de huishouding van mineralen, bleef het opmerkelijk dat ruwe extracten aanzienlijk actiever waren dan de daaruit geïsoleerde steroiden gezamenlijk. De bij de fractionering achterblijvende amorfe fracties bleken een bijzonder duidelijke mineralocorticoïde werking te bezitten (REICHSTEIN en SHOPPEE 1943).

In het begin van de vijftiger jaren werkten SIMPSON en TAIT (1952a) in het Middlesex Hospital te Londen een zeer verfijnde en gevoelige biologische bepalingstechniek uit voor de meting van mineralocorticoïde activiteit van bijnierschorsextracten. Op geleide van deze test onderzochten zij door chromatografie verkregen fracties van deze extracten. Zij slaagden erin een tot dan toe onbekende stof te isoleren, die nagenoeg kwantitatief het natriumretinerend effect van de ruwe extracten representeerde. In 1952 deelden GRUNDY c.s. dit mede. In samenwerking met steroidchemici rond REICHSTEIN en medewerkers van Ciba - Basel onder leiding van WETTSTEIN werd de chemische structuur van deze stof opgehelderd (SIMPSON c.s. 1954). Het 11 β ,21-dihydroxy-3,20-diketo-4-pregnen-18-al kreeg de triviale naam aldosteron. De stof bleek rechtsdraaiend te zijn (d-aldosteron)*).

*) Aangezien de biologische activiteit van d,1-aldosteron half zo sterk is als van d-aldosteron, is de conclusie gerechtvaardigd, dat 1-aldosteron geen mineralocorticoïde werking heeft. ULICK (1961) toonde aan, dat 1-aldosteron in vivo bij de mens niet wordt omgezet in de natuurlijke metabolieten, het pH-1-conjuaat en het tetrahydro-aldosteron-glucuronide.

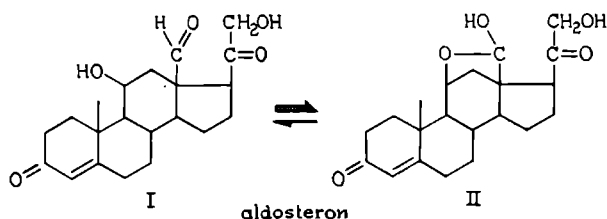


Fig.1. Structuurformule van aldosteron (I).
 In waterig milieu is het hormoon voornamelijk
 in de cyclische halfacetaal-vorm (II) aanwezig.

De groep van TAIT maakte aannemelijk, dat het nieuwe uit bijnierweefsel verkregen steroïd als een hormoon moest worden beschouwd. Uit het bloed, waarmee een geïsoleerde bijnier van een aap was geperfundeerd, werd een stof geëxtraheerd, die qua chromatografisch gedrag en mineralocorticoïde activiteit identiek aan aldosteron was (SIMPSON 1952b). Ook in de zona glomerulosa van bijnieren van de mens (AYRES c.s. 1958) en in perifere bloed van proefpersonen werd tenslotte aldosteron aangetoond (AYRES c.s. 1957).

Intussen waren door de groep van LUETSCHER een groot aantal waarnemingen verricht over de klinische betekenis van hetgeen door deze onderzoekers aanvankelijk "sodium retaining factor" werd genoemd en later als aldosteron werd herkend. Reeds in 1950 beschreven DEMING en LUETSCHER een biologische bepalingstechniek voor de natriumretinerende activiteit van extracten van urine van mensen. Deze onderzoekers stelden vast, dat de urine van patiënten, die in een toestand van natriumretentie verkeerden door een decompensatio cordis of een nefrose, meer "sodium retaining factor" bevatte dan urine van normale proefpersonen. Door samenwerking met de Ciba-groep te Basel onder leiding van WETTSTEIN werd aldosteron kristallijn verkregen uit urine van een patiëntje met een nefrotisch syndroom (LUETSCHER c.s. 1955) en uit urine van patiënten met decompensatio cordis (LUETSCHER c.s. 1956). Naast deze en andere bijdragen van klinische betekenis, verdient vermelding, dat LUETSCHER en medewerkers erop wezen, dat hydrolyse bij pH 1 gedurende 24 uur de natriumretinerende activiteit van de extracten belangrijk verhoogde (LUETSCHER en AXELRAD 1954a, AXELRAD c.s. 1955). Door deze vondst was de eerste metabooliet van aldosteron, het zogenaamde pH-1-conjugaat van aldosteron, aangetoond.

MACH c.s. (1954) en PRUNTY c.s. (1954) hebben als eersten het effect van aldosteron bij de mens bestudeerd. Het nieuwe mineralocorticoïd bleek ook in deze studies aanzienlijk actiever dan het voordien als zodanig gebruikte desoxycorticosteron.

Nu was gebleken dat aldosteron het belangrijkste mineralocorticoïd

voor de mens is, werd een aanvang gemaakt met de bestudering van het metabole lot en de regelmechanismen van de produktie van dit hormoon. Aanvankelijk werd aldosteron in biologische milieus (bijnierextracten, bloed, urine) gemeten met methoden, die beruften op de combinatie van isolerende chromatografie en biologische of fysischemische eindpuntsbepalingen. Meting van zeer kleine hoeveelheden (in de orde van nanogrammen) werd eerst mogelijk door invoering van de zogenaamde "double label"-technieken, die in volgende hoofdstukken nader besproken zullen worden. Gezien de geringe hoeveelheid aldosteron, die onder normale omstandigheden geproduceerd wordt en de lage bloedspiegels (rond 10 ng per 100 ml) van dit hormoon, behoeft het geen betoog, dat het aldosteron-onderzoek door deze meetmethodieken een krachtige impuls heeft gekregen. Een kort overzicht van de ontdekking van aldosteron mag dan ook niet onvermeld laten, dat SIMPSON en TAIT (1953) de weg hebben aangegeven, waarlangs een "double label"-techniek voor de meting van zeer kleine hoeveelheden aldosteron kon worden ontwikkeld. Zij wezen er reeds in 1953 op, dat acetylering van de hydroxylgroepen van aldosteron met radioactief gemerkt azijnzuuranhydride gebruikt zou kunnen worden voor een zeer gevoelige aldosteronbepaling. Gebruik makend van voorbereidend werk van AVIVIC, s. (1954), konden KLIMAN en PETERSON in 1960 een volledig uitgewerkt voorschrift voor een dergelijke "double label"-techniek voor de meting van aldosteron geven.

1.3 GEGEVENS OVER DE FUNCTIE VAN ALDOSTERON

Het lijdt thans weinig twijfel, dat de belangrijkste functie van aldosteron zijn werking als "mineralocorticoid" is. Hiermee wordt bedoeld, dat aldosteron een belangrijke rol speelt bij de regeling van de natrium- en kaliumhuishouding van de intra- en extracellulaire ruimte. De plaats waar en de wijze waarop aldosteron deze functie vervult, was en is onderwerp van talrijke studies. In de bespreking van de functie van aldosteron wordt allerm minst getracht deze grote hoeveelheid publicaties te releveren. Er wordt naar gestreefd, die studies onder de loupe te nemen, welke aan het huidige inzicht in de werkingswijze van aldosteron als "mineralocorticoid" belangrijk hebben bijgedragen.

1.3.1 Mineralocorticoidewerking van aldosteron op de nier

Zoals in de vorige paragraaf werd vermeld, kwam de ontdekking van aldosteron tot stand door de bestudering van een fractie van bijnierschorsextracten, die sterker dan andere fracties de uitscheiding van

natrium (en chloride) met de urine van bijnierloze ratten, muizen en honden deed dalen en de excretie van kalium deed stijgen. Het natriumretinerende effect van het zuivere aldosteron was kwantitatief belangrijker dan de toeneming van de kaliumexcretie. MACH c.s. (1954), PRUNTY c.s. (1954) en THORN c.s. (1955) maten bij de mens deze vermindering van de uitscheiding van natrium en de toeneming van de kaliumexcretie door chemisch zuiver d,1-aldosteron. Het hormoon werd in deze experimenten parenteraal toegediend. De gebruikte doses overschreden de later herkende fysiologische hoeveelheden niet buiten sporig. In een aantal waarnemingen, zowel bij patiënten met de ziekte van Addison en bij zieken zonder bijniere als bij bijnierloze dieren, werd onomstotelijk vastgesteld, dat natrium- en chlorideretentie en kaliumexcretie via de nier door aldosteron worden bevorderd. Het effect op de uitscheiding van natriumchloride door de nier heeft tenminste twee opvallende kenmerken:

1. Het komt pas enige tijd, nadat het aldosteron de nier heeft bereikt.
2. Het verdwijnt na enkele dagen, ondanks voortgezette toediening van aldosteron.

Ad 1. MACH c.s. (1954) en PRUNTY c.s. (1954) meenden na intramusculaire injectie van aldosteron in olie bij patiënten met de ziekte van Addison, het natriumretinerende effect eerst na 2 tot 3 uur waar te nemen. MAJOR c.s. (1962) vonden tijdens een ritmedieet (BORST c.s. 1960) bij een gezonde vrouw geen effect gedurende de eerste 3 uur en duidelijke natriumretentie tot 9 uur na het begin van een 6 uur durend intraveneus infuus met 50 of 150 μ g aldosteron. Een zelfde latente periode voor het natriumretinerende effect van aldosteron werd gevonden bij een man met de ziekte van Addison (niet gepubliceerde, eigen waarneming). BARGER c.s. (1958) onderzochten dit verschijnsel bij normale en geadrenalectomeerde honden. Bij infusie van aldosteron, in een voor een hond hoge dosis (10 μ g d,1-aldosteron in 2 uur), direct in de arteria renalis, trad eerst na één uur het effect op. Het effect bereikte een maximum in een tijd variërend van rond 4 tot rond 12 uur na toediening (intraveneus of intramusculair) van het hormoon. Deze *latentietijd* kon niet worden verkort door vergroting van de dosis aldosteron.

Ad 2. AUGUST c.s. publiceerden in 1958 waarnemingen, die illustreerden dat bij voortgezette toediening van aldosteron in hoge dosering aan twee normale proefpersonen, die een natriumhoudend dieet gebruikten, slechts gedurende enkele dagen water- en zoutretentie met toeneming van het lichaamsgewicht optrad. Hierna nam de natriumuitscheiding met de urine weer toe. Na enkele dagen waren zoutopneming en zoutuitscheiding weer aan elkaar gelijk, zij het bij een hoger lichaamsgewicht dan aan het begin van het onderzoek. Dit verschijnsel

was al eerder als "*escape-fenomeen*" door RELMAN en SCHWARZ beschreven (1952). De uitscheiding van kalium met de urine nam aanvankelijk weinig toe. Na enkele dagen kwam ook de kaliumbalans weer in evenwicht. ROSEMBERG c.s. (1962) en ROSS en HURST (1965) deden soortgelijke waarnemingen.

Deze beide kenmerken van het effect van aldosteron op de nier zijn van belang voor een juiste waardering van zijn mineralocorticoïde werking.

Wegens de *latentietijd* kunnen veranderingen van de aldosteronproductie niet prompt door veranderingen van de zoutuitscheiding via de nier gevolgd worden. Bij houdingsverandering (overeind komen) en bij acuut optredende veranderingen van het circulerende volume *) b.v. door aderlating of spontaan groot bloedverlies kan de uitscheiding van natriumchloride binnen een half uur (MULLER 1961) dalen. Bij deze situaties treedt hyperaldosteronisme op. Dit hyperaldosteronisme kan, wegens de latentietijd, niet de oorzaak van de vermindering van de zoutuitscheiding zijn.

Het "*escape-fenomeen*" leert, dat ten gevolge van een blijvend hyperaldosteronisme geen voortdurende retentie van zout (en water) op kan treden. Indien dit toch het geval is, kan deze chronische zout- en waterretentie niet door het hyperaldosteronisme verklaard worden. BORST en medewerkers (1954, 1960) hebben hierop in ons land bij herhaling gewezen.

De plaats waar en de wijze waarop aldosteron mineralocorticoïde werking in de nier ontplooit, is nog geenszins duidelijk. VANDER c.s. (1958, 1960) localiseerden door middel van z.g. "stop flow"-experimenten de werkingsplaats van aldosteron in de niertubulus. Zij trokken uit hun waarnemingen de conclusie, dat dit steroïd distaal van de lis van Henle werkzaam moet zijn. CRABBÉ (1962) nam waar, dat aldosteron de osmolaliteit van de urine van normale proefpersonen deed stijgen. Hieruit werd de te voorbarige conclusie getrokken, dat aldosteron de resorptie van natriumchloride stimuleert in dat deel van de tubulus, waar zoutresorptie tot toeneming van niermerghypertonie en op deze wijze tot vergroting van het concentrerend vermogen kan voeren. In het licht van de opvattingen over het concentrerend vermogen vervult het opstijgende been van het distale deel van de tubulus deze functie. CRABBÉ concludeerde daarom, dat aldosteron in dat deel van de tubulus werkzaam moest zijn.

YUNIS c.s. (1964) hebben deze experimenten herhaald in een nauwkeuriger proefopstelling. Zij namen tijdens antidiurese door vasopressine bij normale proefpersonen waar, dat aldosteron de natrium- en

*) Onder circulerend volume wordt verstaan het volume van het circulerende bloed.

chloride-uitscheiding, de diurese en de osmolenklaring deed dalen, terwijl de ureumconcentratie van de urine steeg. De z.g. "non-urea solute concentration" van de urine (dit is de osmolaire concentratie van opgeloste bestanddelen minus ureum) veranderde door toediening van het hormoon niet. Aannemend, dat tijdens antidiurese de "non-urea solute concentration" de natriumchlorideconcentratie van het niermerg presenteert, concludeerden YUNIS c.s., dat aldosteron in hun experimenten natriumchloride deed retineren, zonder verandering van deze concentratie. Dit zou betekenen dat aldosteron niet in het opstijgende been van het distale deel van de tubulus werkzaam kan zijn. Aangezien aldosteron de wateronttrekking door de tubulus tijdens osmotische diurese door mannitol niet veranderde, achtten deze onderzoekers ook een werking in het proximale deel van de tubulus uitgesloten. De stijging van de ureumconcentratie bij daling van de diurese onder invloed van aldosteron wijst er op, dat toeneming van water- en zoutresorptie door aldosteron plaats vindt in een deel van de tubulus, dat relatief impermeabel is voor ureum onder omstandigheden van antidiurese. LASSITER c.s. (1961) en ULLRICH c.s. (1963) toonden aan, dat tijdens antidiurese de ureumconcentratie in het distale convoluut van de tubulus duidelijk steeg. Op grond van deze waarnemingen concludeerden YUNIS c.s. (1964), dat aldosteron de resorptie van zout (en water tijdens antidiurese) bevordert in dit deel van de tubulus. SONNENBLICK c.s. (1961) deden waarnemingen, die in deze voorstelling passen. Deze onderzoekers onderzochten het effect van aldosteron bij proefpersonen tijdens waterdiurese. Een duidelijke natriumretentie met een iets minder uitgesproken retentie van chloride trad op zonder significante vermindering van de diurese. De z.g. vrij-water-klaring nam dus toe. Tijdens waterdiurese kan onder invloed van aldosteron blijkbaar natriumchloride gereteneerd worden zonder water. De mogelijkheid van selectieve zoutresorptie tijdens waterdiurese bestaat slechts "at a locus distal to the site of isosmotic reabsorption".

Zowel in het werk van YUNIS c.s. (1964) als in dat van SONNENBLICK c.s. (1961) bleek het effect van aldosteron op de kaliumexcretie gering, zoals ook uit vroegere waarnemingen reeds bekend was. Dat dit effect onafhankelijk van dat op de natriumuitscheiding moest zijn, bleek uit de waarneming van laatstgenoemde auteurs, dat de kaliurese in de tijd niet gekoppeld was aan de natrium- en chlorideretentie. Ook de grootte van de kaliurese was voor elke afzonderlijke proefpersoon niet in overeenstemming met de grootte van de natriumretentie. In dit verband zij gewezen op het werk van MILLS c.s. (1960, 1961) over de effecten van aldosteron en cortisol op de uitscheiding van natrium, kalium, chloride en titreerbaar zuur door de nieren van gezonde proefpersonen. Zij stelden vast, dat beide steroïden in het kortdurende experiment kaliurese veroorzaakten, evenwel cortisol veel duidelijker dan aldosteron. Daarentegen bleek cortisol een veel geringer effect

op de uitscheiding van natrium te hebben, terwijl nagenoeg geen effect op de uitscheiding van chloride werd vastgesteld. Deze waarnemingen vormen wederom een argument voor de voorstelling, dat effecten van aldosteron op de resorptie van natriumchloride en de uitscheiding van kalium twee te onderscheiden effecten zijn. Het eerste effect is voor het mineralocorticoïd aldosteron het meest uitgesproken effect, terwijl de kaliurese-bevorderende werking ook door andere steroiden zoals cortisol gedeeld wordt en van dit steroid zelfs sterker is dan die van aldosteron.

1.3.2 Mineralocorticoïde werking van aldosteron buiten de nier

Hoewel tot op de dag van vandaag de belangstelling voor de renale effecten van aldosteron groot is geweest, hebben ook extrarenale mineralocorticoïde werkingen van aldosteron de aandacht getrokken.

MACH c.s. meldden in 1954 reeds, dat na toediening van aldosteron, de natrium/kalium-verhouding in het *speeksel* van patiënten met de ziekte van Addison verminderde. Ook KEKWICK en PAWAN (1954) en SIMPSON en TAIT (1955) wezen op dit effect. DAVIS (1957) wees er op, dat honden met hyperaldosteronisme ten gevolge van een aangebrachte obstructie van de vena cava inferior een verlaagde natrium/kalium-verhouding in het speeksel hadden. Een fraaie illustratie van een extrarenal mineralocorticoïd effect van aldosteron levert het werk van de groep van DENTON (BLAIR WEST c.s. 1963) te Melbourne. In een reeks publicaties toonden zij overtuigend aan, dat de natrium/kalium-verhouding van speeksel, verkregen via een fistel uit de glandula parotis van schapen, over een aanzienlijk dosisbereik van exogeen toegediend aldosteron zo varieerde, dat zij deze meting van de natrium/kalium-verhouding konden hanteren ter beoordeling van de produktie van aldosteron. Zij toonden later aan, dat het verband tussen stijgende aldosteronproduktie en dalende natrium/kalium-verhouding een exponentiële functie was.

LARAGH (1960) liet in proeven bij mensen zien, dat aldosteron de natrium/kalium-verhouding van *feces* deed dalen. DAVIS (1957) vond, dat de natrium/kalium-verhouding van feces daalde, wanneer door obstructie van de vena cava inferior van honden hyperaldosteronisme ontstond. WRONG (1964) mat de natrium- en kaliumconcentraties van dialysaten van feces van normale proefpersonen. Na toediening van aldosteron daalde de natrium/kalium-verhouding. LEVITAN en INGEL-FINGER (1965) publiceerden waarnemingen over het effect van aldosteron op de resorptie van natrium, chloride, kalium en water uit het *colon* van gezonde mensen. Een keukenzoutoplossing werd met een constante snelheid in het coecum geïnfundeed. De waterresorptie werd

gemeten door de concentratiestijging te bepalen van polyethyleenglycol, dat niet door de darm wordt geresorbeerd. Na perfusie door het colon werd de oplossing via een sonde in het rectum verzameld. De resorptie van natrium, chloride (in ongeveer equivalente hoeveelheden) en water nam onder invloed van aldosteron toe, terwijl de kaliumexcretie niet veranderde. Opvallend was, dat dit effect van aldosteron op de resorptie van water en mineralen door het colon eerst 24 uur na intraveneuze toediening van aldosteron duidelijk werd.

CONN (1955a, 1955b) liet zien, dat bij patiënten met primair hyperaldosteronisme de natrium/kalium-verhouding van *zweet* duidelijk lager was dan bij normale proefpersonen en dat na verwijdering van de aldosteronproducerende tumor weer normale waarden werden gevonden. De verandering van de verhouding werd voornamelijk veroorzaakt door een verandering van de natriumconcentratie van het zweet.

De onderzoeken over het mineralocorticoïde effect van aldosteron hebben zich niet bepaald tot een aantal excernerende en resorberende organen als de nieren, de speekselklier, de zweetklieren en het colon. De vraag, of aldosteron ook een rol speelt bij de verdeling van natrium en kalium over de extra- en intracellulaire ruimten in andere delen van het lichaam, heeft een aantal onderzoekers intensief bezig gehouden. De moeilijkheid bij de beoordeling van werk van wat oudere datum is veelal, dat zulke hoge concentraties van aldosteron werden gebruikt, dat men zich moet afvragen of de gevonden effecten wel van fysiologische betekenis zijn.

Enkele recente onderzoeken suggereren echter dat aldosteron ook in concentraties, die onder normale omstandigheden in de extracellulaire ruimte aanwezig zijn, de verdeling van natrium en kalium over de extra- en intracellulaire ruimte kan beïnvloeden.

Het transport van natrium en kalium door de *erythrocytmembraan* is dikwijls onderzocht. Na de ontdekking van aldosteron als mineralocorticoïd hebben een aantal onderzoekers het effect van dit hormoon op het mineralentransport door deze membraan bestudeerd. GLYNN (1957) zag geen effect op het kaliumtransport door hoge concentraties aldosteron (10^{-5} Mol). FRIEDMAN en FRIEDMAN (1958) stelden vast, dat vergelijkbare concentraties van dit hormoon (500-2000 μ g/l) de snelheid van natriumopneming van gekoelde erythrocyten en die van natriumafgifte bij terugbrengen op 37°C vertraagden. Deze pogingen om met hoge concentraties aldosteron effecten op dit mineralentransport aan te tonen, maakten o.a. GROSS (1962) cynisch ten aanzien van de fysiologische betekenis van aldosteron op dit punt. In een recente publicatie toonden SPACH en STREETEN (1964) aan, dat onder invloed van aldosteron radioactief natrium duidelijk trager uit plasma naar de erythrocyten overgaat. Bij gebruik van intacte honden als donor waren hoge concentraties in de orde van 60 - 100 μ g per liter plasma nodig. Werd

dit experiment herhaald na adrenalectomie en substitutie van de hond met cortisol en zout, dan werd bij aldosteronconcentraties tussen 0,2 en 2,0 μ g per liter plasma een duidelijke vertraging van de opneming van natrium in de erythrocyten gevonden. De steroidconcentratie uitgezet tegen de natriumopneming leverde een omgekeerde log-dosiswerkingscurve op. Misschien is het belangrijkste resultaat van dit onderzoek de bevinding, dat na adrenalectomie (zonder substitutie met aldosteron), bij normale plasmawaarden van natrium, de "sodium influx" naar de erythrocyten veel groter was dan voor adrenalectomie (gemiddeld 22,30 meq per liter cellen per uur na adrenalectomie tegen gemiddeld 13,88 voor de operatie).

Ook *spierweefsel* was object van een aantal studies ter beantwoording van de vraag of mineralocorticoïde activiteit van betekenis is voor de verdeling van natrium en kalium over de intra- en extracellulaire ruimten. Waarnemingen over de concentraties van natrium en kalium in spierweefsel van patiënten met primair hyperaldosteronisme suggereren, dat bij deze ziekte de natriumconcentratie duidelijk te hoog en de kaliumconcentratie duidelijk te laag is (CONN 1955b, CHALMERS c.s. 1956, MILNE c.s. 1957). Dat het hyperaldosteronisme hiervoor verantwoordelijk was door een direct effect op het mineralentransport van de spiercellen, was niet duidelijk. Bij primair hyperaldosteronisme bestaat de combinatie van een min of meer groot extracellulair natriumoverschot en kaliumtekort (CHALMERS c.s. 1956, CRANE c.s. 1958). Bovengenoemde veranderingen van de concentraties van natrium en kalium in spierweefsel zouden dus ook een gevolg kunnen zijn van zoutretentie en kaliumverlies elders in het lichaam.

In 1954 publiceerden FLÜCKIGER en VERZÁR gegevens over het effect van aldosteron op de permeabiliteit van het spierweefsel van geïsoleerde diafragmata voor radioactief natrium en kalium. Zij stelden vast, dat ^{24}Na sneller en ^{42}K trager permeëerden onder invloed van aldosteron. Proeven van KRÜCK (1959) en TOMPKINS (1959) over het effect van aldosteron op de verdeling in vivo van natrium en kalium over de intra- en extracellulaire ruimte van spierweefsel van geëviscereerde en genefrectomeerde ratten wezen eveneens op een direct effect van dit hormoon op de mineralenhuishouding van spierweefsel. Bij deze onderzoeken werden onfysiologisch hoge aldosteronconcentraties in de extracellulaire ruimte bereikt. FRENCH en MANERY (1964) hebben in een recente mededeling gegevens gepubliceerd over het effect van geringe hoeveelheden aldosteron (2,5 - 25 μ g d,1-aldosteron per rat per dag) op de natrium- en kaliumconcentraties van serum, nierschors en spierweefsel van jonge ratten. Waarnemingen werden verricht bij intacte dieren, geadrenalectomeerde dieren en geadrenalectomeerde dieren, die met aldosteron gesubstitueerd werden. Overeenkomstig de verwachting daalde het natrium- en steeg het kaliumgehalte van het serum na adrenalectomie. Ook de bevinding, dat

het natriumgehalte van het spierweefsel daalde en het kaliumgehalte een weinig steeg bij deze groep, was niet verbazingwekkend. Merkwaardig was echter, dat bij gebruik van een natriumrijk dieet, de natriumconcentratie van het spierweefsel steeg tot waarden, hoger dan van de contrôle-dieren, die met hetzelfde dieet waren gevoed, terwijl het natriumgehalte van het serum bij dit dieet niet veranderde.

De groep van dieren, die na adrenalectomie met aldosteron gesubstitueerd werd, toonde geen stijging van de natriumconcentratie van het spierweefsel bij gebruik van een zoutrijk dieet. Bij gebruik van een normaal zouthoudend of zoutloos dieet corrigeerde aldosteron, zoals verwacht mocht worden, de ten gevolge van de adrenalectomie verlaagde natriumconcentratie van het spierweefsel. De auteurs concludeerden, dat aldosteron belangrijk is voor het constant houden van de spiernatriumconcentratie ongeacht de serumconcentratie van dit mineraal en dat dit hormoon naast zijn natriumretinerende functie een direct effect op de distributie van natrium over extracellulaire ruimte en spierweefsel heeft. Voor nierschorsweefsel werden vergelijkbare resultaten verkregen.

De onderzoeken over het effect van aldosteron op het natriumtransport door de wand van de *paddeblaas*, leverden een belangrijke bijdrage tot het inzicht in de rol van fysiologische concentraties van aldosteron voor regeling van natriumtransport tussen compartimenten. CRABBÉ (1961b) toonde met behulp van de gevoelige fysische meetmethode van USSING en ZERAHN (1951) aan, dat aldosteron in concentraties van $2,0 - 2,5 \times 10^{-7}$ Molair, na een latente periode van ongeveer een uur, het natriumtransport door de geïsoleerde paddeblaas van *Bufo marinus* stimuleert. SHARP en LEAF (1964a) verfijnden de proefopstelling zodanig (modificatie volgens McAFEE en LOCKE (1961)), dat zelfs bij een concentratie van $3,3 \times 10^{-10}$ Molair aldosteron (overeenkomend met 1,3 nanogram per ml incubatievloeistof) nog een toename van het natriumtransport door de paddeblaas kon worden aangetoond.

Indien men bedenkt dat bij de mens onder normale omstandigheden plasmaconcentraties van rond 10 nanogram per 100 ml gemeten worden, leverende bovenstaande experimentele gegevens enige aanwijzingen, die ervoor pleiten, dat het natriumconserverend vermogen van fysiologische concentraties van aldosteron ook buiten de nieren (darm, speekselklieren, huid) aantoonbaar is. Wellicht kan men bovendien stellen, dat ernstig rekening gehouden moet worden met een regelende functie van aldosteron bij de natriumdistributie tussen intra- en extracellulaire compartimenten.

1.4 AANWIJZINGEN VOOR HET WERKINGSMECHANISME VAN ALDOSTERON

Over de wijze waarop aldosteron mineralocorticoïde activiteit ontplooit zijn slechts enkele gegevens bekend. Uit onderzoekingen van de groep van GROSS (1960) werd een eerste aanwijzing verkregen voor het bestaan van een invloed van aldosteron op intracellulaire processen. De glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-activiteit van de cellen van de macula densa van de niertubuli en van de afvoergangen van de speekselklieren van ratten verminderde, wanneer deze dieren met hoge doses aldosteron behandeld werden.

CRABBÉ (1961a, 1961b) stelde vast, dat aldosteron het natriumtransport door de blaaswand van de pad, *Bufo marinus*, stimuleert, zowel wanneer het hormoon in vivo wordt toegediend als wanneer het in vitro aan het incubatiemedium wordt toegevoegd. Hij nam tevens waar, dat het glycogeengehalte van de blaaswand vermindert, wanneer aldosteron het natriumtransport in vitro stimuleert. CRABBÉ concludeerde dat de vermindering van de glycogeenconcentratie bij zouttransport zou kunnen wijzen op glycolyse, nodig voor energielevering. Tevens stelde hij vast (CRABBÉ 1963), dat binnen 15 minuten na toevoeging van aldosteron aan het incubatiemedium de weefselconcentratie van het hormoon groter is dan van de incubatievloeistof. Het effect op het zouttransport treedt pas na een latente periode van ongeveer één uur op (bij incubatie bij kamertemperatuur). De latentietijd kan niet verkort worden door vergroting van de initiële aldosteronconcentratie van het incubatiemedium. Deze gegevens suggereerden, dat de bevordering van het natriumtransport door aldosteron geen direct effect van het hormoon is. Dat stofwisseling van het hormoon noodzakelijk zou zijn voor het biologisch effect werd uitgesloten door de waarneming, dat het hormoon in dit preparaat nagenoeg niet in metaboliëten wordt omgezet. CRABBÉ en DE WEER (1965) concludeerden op grond van recente meetresultaten, dat onder invloed van aldosteron niet alleen het natriumtransport naar de serosazijde toeneemt, maar ook de hoeveelheid natrium in de wand die aan dit transport kan deelnemen ("active sodium transport pool"). CRABBÉ (1963) toonde eerder aan, dat aldosteron geen toeneming van natriumtransport van serosa- naar mucosazijde bewerkstelligt. CRABBÉ en de WEER (1965) concludeerden op grond van deze gegevens, dat aldosteron via een onbekend proces de permeabiliteit voor natrium van de mucosazijde van de membraan vergroot.

In tegenspraak met deze conclusie meende de groep van EDELMAN (EDELMAN c.s. 1963, PORTER c.s. 1964a), dat aldosteron geen invloed heeft op de permeabiliteit van de mucosazijde van de paddeblaas, maar dat dit hormoon door een of ander proces de energielevering voor het natriumtransport vergroot. Deze onderzoekers stelden vast dat aldosteron zich snel en selectief in de kernen van de epitheelcellen

ophoopt. Deze stapeling vindt plaats relatief lange tijd voordat enig effect op het natriumtransport optreedt. In hun proefopstelling trad dit effect eerst op één tot drie uur na toevoeging van het hormoon aan het incubatiemedium. Indien aldosteron 45 minuten na het begin van de incubatie nagenoeg kwantitatief uit de blaaswand werd geëluëerd, bleef het biologische effect behouden. Hieruit trokken deze onderzoekers de conclusie, dat aldosteron zelf na korte tijd van incubatie niet meer aanwezig hoeft te zijn voor het biologische effect. Deze combinatie van selectieve ophoping in celkernen en indirecte werking deed deze onderzoekers vermoeden, dat een relatie zou kunnen bestaan tussende synthese van ribonucleïnezuren in de kern en het biologische effect. Toevoeging van actinomycine-D, een remmer van de ribonucleïnezuursynthese, aan het incubatiemedium deed het biologische effect van aldosteron te niet. Ook puromycine, een remmer van RNA-afhankelijke eiwitsynthese, gaf hetzelfde resultaat. Op grond van deze gegevens postuleerden deze onderzoekers de hypothese, dat aldosteron als inductor van synthese van ribonucleïnezuren in de celkern optreedt. Deze ribonucleïnezuren zouden op hun beurt eiwitsynthese ergens in de cel induceren. Deze eiwitsynthese zou noodzakelijk zijn voor de koppeling van energielevering en natriumtransport. Aldosteron zou een hormoon zijn, dat niet direct de energielevering voor het natriumtransport regelt, maar de synthese van enzymen induceert, die deze functie zouden kunnen vervullen. Voortgezette studies van deze groep (PORTER c.s. 1964b, EDELMAN 1965) leerden, dat de inbouw van ^3H -uridine in de ribonucleïnezuren van de celkernen door aldosteron wordt vergroot. Deze versterkte inbouw ging vooraf aan het biologische effect van aldosteron. Om aan te tonen, dat de bovengenoemde effecten wezenlijk zijn voor de specifieke werking van aldosteron als natriumtransportbevorderend hormoon, bestudeerden deze onderzoekers ook het effect van een chemisch verwant steroid op deze parameters. Progesteron, in gelijke concentraties, wordt niet selectief in de celkernen opgehoopt, heeft geen effect op de inbouw van uridine in RNA en veroorzaakt geen toeneming van het natriumtransport.

Ook de groep van LEAF deed een aantal waarnemingen over het werkingsmechanisme van aldosteron. Evenals CRABBÉ stelden zij (SHARP en LEAF 1964a) vast, dat aldosteron de natriumpool van het blaas-epitheel vergroot en dus niet werkzaam kan zijn als een stof, die primair het actief transport-mechanisme, dat aan de seroszijde van het membraan gelocaliseerd is (FRAZIER 1962), tot hogere activiteit aanzet. Van een dergelijke activiteit zou immers een verkleining van de weefselpool van natrium het verwachte gevolg zijn. Voortgezet onderzoek (SHARP en LEAF 1964b) bracht aan het licht dat de stimulering van het natriumtransport door aldosteron aanzienlijk versterkt wordt, wanneer pyruvaat aan het incubatiemedium wordt toegevoegd. Pyruvaat stimuleerde het natriumtransport niet, wanneer geen aldosteron in het

incubatiemedium aanwezig was. Substraten, die door stofwisseling pyruvaat leveren, hadden onder dezelfde omstandigheden een vergelijkbaar effect als pyruvaat. Substraten voor energielevering die door oxidatie geen pyruvaat leveren zoals acetaat, missen het vermogen in aanwezigheid van aldosteron het natriumtransport van de paddeblaas te vergroten. Puromycine bracht het stimulerende effect van pyruvaat op het aldosteron-afhankelijke natriumtransport tot verdwijning. Op grond van deze en de boven vermelde gegevens kwamen deze onderzoekers tot de voorstelling, dat aldosteron via verhoogde RNA-synthese leidt tot toeneming van pyruvaat-decarboxylase-activiteit. Nader onderzoek op dit punt wordt verricht.

De genoemde studies wijzen er op, dat het werkingsmechanisme van aldosteron mogelijk berust op inductie van enzyme-synthese, zoals ook voor een aantal andere steroïden thans is aangetoond. Voorzichtigheids-halve moge hieraan worden toegevoegd, dat HECHTER en HALKERSTON (1965) een overzichtsartikel over "effects of steroid hormones on gene regulation and cell metabolism" beginnen met de opmerking: "Although in one way or another, steroid hormones participate in almost every biological process operative in the mammalian organism, the basic mechanisms involved in steroid hormone action remain frustratingly elusive".

1.5 DE STOFWISSELING VAN ALDOSTERON

Kennis van de stofwisseling van een hormoon is nodig voor inzicht in zijn functie. Elk hormoon komt na productie in de endocriene klier door secretie in de circulatie. Vanuit het circulerende bloed bereikt het hormoon zijn werkingsplaats via het extravasale deel van de extracellulaire ruimte. Uit het eindorgaan komt een groter of kleiner deel weer in de circulatie. Voortdurend wordt het hormoon geïnactiveerd. De hierbij gevormde metabolieten kunnen langs verschillende wegen worden uitgescheiden. In deze stofwisseling is de concentratie van het hormoon in het bloed van grote betekenis. Zij is de resultante van het dynamische evenwicht tussen secretie, diffusie in de extravasale compartimenten, teruggediffusie daaruit en omvorming tot metabolieten. Voor de beschrijving van de huishouding en stofwisseling van een aantal steroïd-hormonen moet hieraan toegevoegd worden, dat uit metabolieten soms weer het oorspronkelijke hormoon kan worden teruggevormd. In het stofwisselingsmodel van zulke steroïden moet dus rekening gehouden worden met secretie uit andere bron dan de endocriene klier, die het betreffende hormoon produceert. Voor steroïden als cortisol en aldosteron zijn tot op heden geen argumenten gevonden, die aanleiding geven om met productie buiten de bijnier rekening te houden.

1.5.1 Secretie, circulatie en verdwijning van aldosteron: het stofwisselingsmodel

De bestudering van de stofwisseling van cortisol heeft als voorbeeld gediend voor die van de andere corticosteroiden. Na de ontwikkeling van technieken, waarmee steroiden met een α -ketolzijketen aan het C-17-atoom gemeten konden worden, was het mogelijk de cortisolconcentratie van plasma met een redelijke specificiteit te bepalen. Aanvankelijk werd over de stofwisseling van cortisol informatie verkregen in experimenten, waarin farmacologische doses van het hormoon aan proefpersonen werden toegediend. Nu wordt de snelheid, waarmee de cortisolspiegel van plasma daalt, bepaald door de snelheid van afbraak en de snelheid van secretie van het hormoon. Door het gebruik van onfysiologisch grote doses wordt de stofwisseling van het hormoon echter belangrijk veranderd. Daarom mag men uit de resultaten van dergelijke waarnemingen geen conclusies trekken over de metabole gebeurtenissen onder fysiologische omstandigheden.

Het gebruik van radioactieve isotopen maakte het mogelijk de stofwisseling van cortisol te bestuderen zonder toediening van onfysiologische hoeveelheden van het hormoon. De snelheid, waarmee de specifieke activiteit (d.i. radioactiviteit per gewichtshoeveelheid) van het cortisol van het plasma, na injectie van een speurdosis radioactief hormoon, daalt, is een maat voor de vervanging of vernieuwing ("turn-over") van het in het lichaam aanwezige cortisol ("cortisol pool"). De specifieke activiteit van het hormoon verandert immers niet door de metabole afbraak van cortisol, indien althans radioactief en niet gemerkt cortisol op dezelfde wijze worden gestofwisseld.

De groepen van SAMUELS (BROWN c.s. 1954) en PETERSON (1955) maten de verdwijning van cortisol uit bloed na infusie van grote hoeveelheden van het hormoon (in de experimenten van de groep van SAMUELS 1 mg per kg lichaamsgewicht en in die van PETERSON 50 - 500 mg per infuus). De logaritme van de cortisolconcentratie van plasma uitgezet tegen de tijd (op de abscis) leverde een rechte. De halfwaardetijd van de verdwijningskrommen werd gehanteerd als maat voor de snelheid van metabole verdwijning. Het snijpunt van de rechte met de ordinaat is de logaritme van de concentratie van het hormoon in het plasma, wanneer onmiddellijk na injectie een ideale verdeling over de voor cortisol beschikbare verdelingsruimte zou zijn opgetreden. De totale hoeveelheid ingespoten cortisol gedeeld door deze virtuele concentratie levert wat SAMUELS c.s. het "apparent distribution volume" van het hormoon noemden. In deze proefopstelling werd door de groep van SAMUELS een verdelingsvolume voor cortisol tot 90% (!) van het totale lichaamsvolume van normale volwassenen gevonden. PETERSON c.s. vonden bij 20 normalen een gemiddeld verdelingsvolume van 70 liter (!).

PETERSON en WIJNGAARDEN (1956) deden bij negen proefpersonen 13 waarnemingen over de vernieuwingsnelheid en het verdelingsvolume van cortisol met behulp van een speurdosis radioactief cortisol. De vernieuwingsnelheid varieerde van 0,70 - 1,22 mg per uur en het verdelingsvolume van 8 tot 17 liter. De berekeningen van deze experimenten zijn gebaseerd op de voorstelling, dat de stofwisseling van cortisol beschreven zou kunnen worden met een z.g. "one-compartment-model": het cortisol wordt gesecerneerd in één ruimte met een bepaald volume (verdelingsvolume) en een bepaalde concentratie (gelijk aan de concentratie van plasma) en verdwijnt daaruit door stofwisseling.

SAMUELS c.s. (1957) hebben een systematisch onderzoek verricht naar de vernieuwingsnelheid van cortisol en het verdelingsvolume van het hormoon bij sterk uiteenlopende aanvangsconcentraties van cortisol in het plasma (van gemiddeld 3,5 tot gemiddeld 126 µg per 100 ml plasma). De cortisolconcentratie van plasma werd gevarieerd door toediening van wisselende hoeveelheden (ongemerkt) cortisol. De vernieuwingsnelheid werd met behulp van een speurdosis ¹⁴C-cortisol gemeten. Dat bij hogere concentraties in plasma van ongemerkt cortisol een lagere vernieuwingsnelheid werd gevonden, was enigermate te verwachten. Moeilijker te begrijpen was de stijging van het berekende verdelingsvolume van gemiddeld 26% voor de laagste tot gemiddeld 78% van het lichaamsvolume voor de hoogste cortisolconcentraties van plasma aan het begin van de verdwijning. De interpretatie van dit gegeven was, dat bij toenemen van de cortisolconcentratie van plasma procentueel meer cortisol naar de extravasculaire ruimte diffundeert. Deze waarnemingen van SAMUELS c.s. over de vergroting van het verdelingsvolume en de vermindering van de vernieuwingsnelheid bij verhoging van de cortisolconcentratie van het plasma, vormen reeds een aanwijzing, dat beschrijving van de stofwisseling van cortisol met behulp van het één-compartment-model tenminste een simplificatie is.

SCHEUER en BONDY (1957) en later DE MOOR c.s. (1960) en ook NUGENT c.s. (1961) van de groep van SAMUELS hebben in andere experimenten nog een aantal argumenten verzameld voor de stelling, dat het stofwisselingsmodel van cortisol geen simpel één-compartment-model kan zijn. Het werk van de groep van TAIT over de verdwijningsnelheid van radioactief aldosteron na injectie van een speurdosis ³H-aldosteron leerde, dat de meest eenvoudige beschrijving van de verdwijning van steroïden uit plasma verkregen wordt, wanneer men zich het verdelingsvolume van steroïden niet opgebouwd denkt uit één compartiment, maar uit tenminste twee compartimenten, uit elk waarvan het hormoon exponentieel verdwijnt. YATES en URQUHART (1962) en later TAIT en BURSTEIN (1964) hebben de problemen bij de bestudering van de kinetiek van de stofwisseling van steroïden in den brede beschreven. De geïnteresseerde lezer zij naar deze publicaties verwezen.

In 1957 publiceerden AYRES, A.J., GARROD, O., TAIT, S.A.S., TAIT, J.F. en WALKER, G. van het Middlesex Hospital te Londen in samenwerking met PEARLMAN, W.H. van het Guy's Hospital te Londen de eerste studie waarin het vraagstuk van de stofwisseling van aldosteron werd aangesneden. Bij twee gezonde jonge mannen spoten zij intraveneus respectievelijk 2 en 6 μ g ($16\text{-}^3\text{H}$ -)aldosteron in en maten tweemaal na 2 uur en in één van de experimenten ook éénmaal na 3 uur de hoeveelheid tritium van de aldosteronfractie, per liter plasma.

Voor een juiste waardering van deze studie met radioactief aldosteron zij vermeld, dat deze onderzoekers hun radioactieve preparaat zelf bereidden door incubatie van bijnierschorsweefsel van ossen met ^3H -progesteron. De specifieke activiteit van het preparaat was, vergeleken met die van de huidige handelspreparaten, laag (0,9 μ C per mg). Na isolering van de betreffende plasmafractie werd meting van de hoeveelheid radioactiviteit uitgevoerd in een eenvoudige gas flow counter: een gevoeliger meting in een liquid scintillation counter was toen nog niet mogelijk. Het is dus duidelijk dat deze onderzoekers in hun omstandigheden, primitief vergeleken met de huidige mogelijkheden, zich niet tevreden stelden met de meting van de verdwijning van tritium uit het plasma.

De resultaten van deze eerste metingen van de verdwijningssnelheid van ^3H -aldosteron uit plasma waren in goede overeenstemming met de resultaten van later verricht onderzoek onder veel idealer omstandigheden. De gemeten radioactiviteit in de aldosteronfractie van het plasma bedroeg in deze twee experimenten respectievelijk 0,060 en 0,059% van de ingespoten dosis tritium per liter plasma, twee uur na injectie van de speurdosis ^3H -aldosteron. Deze waarden zijn veel lager dan de overeenkomende voor cortisol (variërend van 1,23 tot 1,63% per liter plasma) en voor corticosteron (van 0,19 tot 0,40% per liter plasma) (MIGEON c.s. 1956a, 1956b). TAIT en medewerkers vroegen zich af welke betekenis aan deze veel snellere plasmaverdwijning moest worden toegekend. Twee mogelijkheden werden overwogen: het volume, waarin aldosteron zich na intraveneuze injectie kan verdelen is veel groter dan dat van de andere steroïden, waardoor de verdunning in de fase van menging, kort na injectie, veel groter zou zijn, of, de stofwisselingssnelheid van aldosteron is veel groter. Dat deze laatste verklaring waarschijnlijk de juiste was, bleek uit de gemeten radioactiviteit in de aldosteronfractie, drie uur na injectie van de speurdosis. Deze was 6 x zo laag als die na twee uur voor aldosteron, terwijl de overeenkomende waarnemingen voor cortisol en corticosteron respectievelijk een 1,6 x en een 2,2 x zo lage waarde na drie uur, vergeleken met die na twee uur, lieten zien. Met deze gegevens werden de halfwaarde-tijden voor aldosteron, corticosteron en cortisol berekend: respectievelijk 0,4, 1,0 en 1,4 uur. De conclusie van deze eerste experimenten was dus, dat aldosteron zeer snel wordt gestofwisseld. In de volgende jaren heeft de groep onderzoekers rond J.F.TAIT deze waarnemingen uitgebreid en verrijkt. In

1961 publiceerden zij de resultaten van soortgelijke metingen van de verdwijning van aldosteron uit plasma bij vijf vrouwen met een normaal dieet. Zij hadden toen de beschikking over een preparaat ^3H -aldosteron van hogere specifieke activiteit ($20\mu\text{C}/\text{mg}$, $7\text{-}^3\text{H}$ -aldosteron). Na injectie van $2\mu\text{C}$ van dit aldosteron werden metingen verricht na $7\frac{1}{2}$, 15, $22\frac{1}{2}$, 30, 50 en 70 minuten en bij twee proefpersonen nog na 120 en 180 minuten. In alle experimenten werd een verdwijningskromme van eenzelfde type gezien. Figuur 2, ontleend aan deze publicatie (met

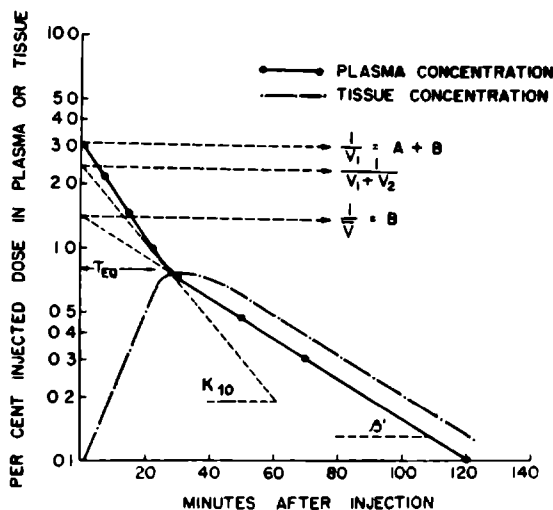


Fig.2. De concentratie van radioactiviteit (in % van het ingespoten aantal dpm ^3H -aldosteron) in compartiment 1 ("plasma") en compartiment 2 ("tissue") na injectie van de tracer op $t = 0$

(Met toestemming van de uitgevers en auteurs met één wijziging overgenomen van TAIT c.s., J.Clin.Invest. 1961, 40, 72)

enkele wijzigingen), geeft de resultaten schematisch weer. TAIT c.s. (1961) besloten uit de karakteristiek van deze verdwijningskromme, dat de concentratie (x) van radioactiviteit (als percentage van de geïnjecteerde hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron) per liter plasma als een functie van de tijd (t) als de algebraïsche som van twee e-functies kan worden beschreven:

$$x = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}.$$

A , B , α en β zijn constanten die hieronder zullen worden besproken. Figuur 3 geeft het stofwisselingsmodel, dat men zich bij deze verdwijningswijze van aldosteron kan voorstellen: het zogenaamde "two-compartment-model". In compartiment 1, waartoe tenminste het circuleren-

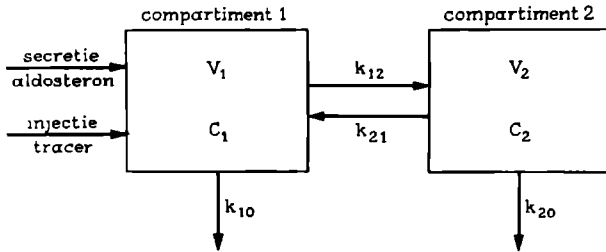


Fig.3. Het stofwisselingsmodel van aldosteron
 Voor de beschrijving van het twee-compartimenten-model: zie tekst.

de bloed behoort, wordt aldosteron geseerneerd en onder experimentele omstandigheden eventueel (intraveneus) gespoten. Slechts uit dit compartiment worden in de boven genoemde experimenten monsters voor metingen genomen. Compartiment 1 heeft een volume, V_1 , en een aldosteronconcentratie, C_1 . Compartiment 2 wordt vanuit compartiment 1 van aldosteron voorzien. Dit compartiment heeft een volume, V_2 , en in een toestand van metabool evenwicht ("steady state") een aldosteronconcentratie, C_2 . De constanten k_{12} en k_{21} zijn de grootheden die de snelheid van transport van compartiment 1 naar 2, respectievelijk van 2 naar 1 bepalen. De constanten k_{10} en k_{20} zijn de grootheden, die de snelheid van verdwijning door stofwisseling, respectievelijk in compartiment 1 en 2, bepalen. Aangezien in de boven vermelde experimenten van TAIT c.s. slechts in compartiment 1 het concentratieverval van radioactief aldosteron na inspuiting van een speurdosis van dit aldosteron wordt gemeten, is het om mathematische redenen, die hier niet uiteengezet worden (zie hiervoor TAIT en BURSTEIN, 1964), voor de berekening van de grootten van de compartimenten en de snelheidsconstanten van het model noodzakelijk om aan te nemen, dat slechts stofwisseling in één van de compartimenten optreedt: k_{10} of k_{20} is dus gelijk aan 0. Deze suppositie is redelijk, omdat, zoals nog zal worden besproken, de stofwisseling van aldosteron zich voornamelijk in één orgaan, de lever, afspeelt.

Na injectie van een speurdosis ^3H -aldosteron (als in de experimenten van TAIT c.s. (1961)), zal het radioactieve aldosteron zich over de compartimenten 1 en 2 verdelen, als het door het lichaam geproduceerde aldosteron. In een toestand van evenwicht geldt, dat de concentraties radioactief en ongemerkt aldosteron in elk van beide compartimenten met elkaar evenredig zijn. De concentraties radioactief aldosteron van de compartimenten 1 en 2 uitgedrukt in percentages van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, noemen wij in onderstaande berekeningen C_1^* en C_2^* .

Boven zagen wij dat de grootheden A , B , α en β constanten zijn die de

verdwijningskromme van radioactief aldosteron karakteriseren. In figuur 2 zijn de punten van de getrokken kromme hypothetische waarden voor de concentratie van radioactief aldosteron. Deze waarden komen ongeveer overeen met die, welke gevonden zijn in de experimenten van TAIT c.s.. Deze kromme kan, zoals reeds werd vermeld, beschreven worden als:

$$C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t},$$

waarin C_1^* de concentratie van radioactief aldosteron per liter plasma (uitgedrukt als percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron) op een willekeurig ogenblik, t , is. B is het snijpunt van het naar $t = 0$ geëxtrapoleerde laatste deel van de verdwijningskromme met de ordinaat. β is de hoek van dit deel van de verdwijningskromme met de abscis. Indien men de waarden, behorend bij de punten van de kromme: $C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$, vermindert met die van het geëxtrapoleerde laatste deel van de verdwijningskromme: ' $C_1^* = B \cdot e^{-\beta t}$ ', verkrijgt men een aantal waarden, die uitgezet in figuur 2 de kromme $C_1^* - 'C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t}$ zouden leveren. Deze kromme, die niet in de figuur is aangegeven, blijkt bij hoge benadering een rechte te zijn. Het intercept van deze rechte met de ordinaat is A en de hoek, die deze lijn met de abscis maakt, α . Het snijpunt van de oorspronkelijke kromme met de ordinaat, dat wil zeggen de waarde voor C_1^* op $t = 0$, is $A + B$ (voor alle waarden van t geldt immers: $C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$).

In figuur 2 is tevens aangegeven het verloop in de tijd van wat TAIT c.s. "tissue concentration" noemden. Op $t = 0$ is de concentratie in het tweede compartiment 0. Vervolgens wordt dit compartiment vanuit het eerste van radioactief aldosteron voorzien, zodat na $t = 0$ de "tissue concentration" wordt opgebouwd. Na een bepaalde tijd (τ_{EQ}) is de "tissue concentration" gelijk geworden aan de "plasma concentration". Op dit ogenblik is de concentratie van radioactief aldosteron in beide compartimenten dus gelijk. De raaklijn aan de kromme $C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$ door het snijpunt van de krommen van "tissue" en "plasma concentration" heeft als helling k_{10} . Deze grootte representeert de snelheid van verandering van "tissue" en "plasma concentration" van radioactief aldosteron op het ogenblik, waarop geen concentratieverschil tussen beide compartimenten bestaat. De snelheid van concentratieverandering wordt dan slechts veroorzaakt door stofwisseling. k_{10} is dus de constante die de snelheid van stofwisseling bepaalt. Het snijpunt met de ordinaat van de rechte met helling k_{10} geeft de concentratie van radioactief aldosteron op $t = 0$, indien de ingespoten radioactiviteit zich onmiddellijk ideaal over de beide compartimenten 1 en 2 verdeeld had als vormden deze één compartiment. Het zij dus duidelijk, dat deze virtuele concentratie van radioactief aldosteron (immers uitgedrukt in percentage van de totale hoeveelheid ingespoten radioactief aldosteron per liter verdelingsruimte) gelijk moet zijn aan de reciproke waarde van de

som van de volumina 1 en 2.

Voor C_1^* geldt:

$$C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}.$$

Het verloop in de tijd van de concentratie, C_2^* , van compartiment 2, kan nu worden weergegeven door de vergelijking:

$$C_2^* = D \cdot e^{-\alpha t} + E \cdot e^{-\beta t} \text{ (zie SHEPPARD 1948).}$$

Op $t = 0$, d.w.z. op het ogenblik, waarop de speurdosis ^3H -aldosteron in compartiment 1 is ingespoten, bevindt zich nog geen ^3H -aldosteron in compartiment 2, dus voor $t = 0$ geldt:

$$t = 0 \quad C_2^* = 0.$$

Door substitutie van C_2^* in de voorgaande vergelijking volgt voor $t = 0$:

$$0 = D + E \quad \text{of} \quad D = -E.$$

De vergelijking:

$$C_2^* = D \cdot e^{-\alpha t} + E \cdot e^{-\beta t}$$

gaat door substitutie van $D = -E$ over in:

$$C_2^* = D \cdot (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}).$$

Samenvattend worden de grootheden van het stofwisselingsmodel als volgt gedefinieerd:

V_1 = Volume van compartiment 1

V_2 = Volume van compartiment 2

C_1 = Concentratie van aldosteron in compartiment 1. De totale hoeveelheid aldosteron in compartiment 1 bedraagt dus $C_1 \cdot V_1$.

C_2 = Concentratie van aldosteron in compartiment 2. De totale hoeveelheid aldosteron in compartiment 2 bedraagt dus $C_2 \cdot V_2$.

C_1^* = Percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, per liter van compartiment 1

C_2^* = Percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, per liter van compartiment 2

k_{10} = Snelheidsconstante, die aangeeft welk deel van het in compartiment 1 per liter aanwezige percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron per tijdseenheid gestofwisseld wordt.

k_{20} = Snelheidsconstante, die aangeeft welk deel van het in compartiment 2 per liter aanwezige percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron per tijdseenheid gestofwisseld wordt.

k_{12} = Snelheidsconstante, die aangeeft welk deel van het in compartiment 1 per liter aanwezige percentage van de ingespoten hoe-

veelheid dpm ^3H -aldosteron per tijdseenheid naar compartiment 2 wordt getransporteerd.

k_{21} = Snelheidsconstante, die aangeeft welk deel van het in compartiment 2 per liter aanwezige percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron per tijdseenheid naar compartiment 1 wordt getransporteerd.

Boven werd reeds aangegeven, dat bij de berekeningen van de grootten van de compartimenten en snelheidsconstanten één van de stofwisselingsconstanten gelijk aan 0 gesteld wordt: $k_{20} = 0$. Uit het stofwisselingsmodel moge dan blijken, dat bij deze hypothese: $k_{21} = k_{12}$. Uit de experimenteel verkregen verdwijningskromme (fig. 2) kunnen de grootheden A, B, α en β berekend worden. Om het stofwisselingsmodel kwantitatief te karakteriseren, zullen de grootheden V_1 , V_2 , C_1^* , C_2^* , k_{12} , k_{10} en de constante D in de grootheden A, B, α en β uitgedrukt moeten worden.

Uit de volgende zeven vergelijkingen kunnen deze zeven onbekende grootheden opgelost worden:

$$C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad (\text{Vgl. 1})$$

$$C_2^* = D \cdot (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \quad (\text{Vgl. 2})$$

Op $t = 0$, d.w.z. op het ogenblik, waarop de speurdosis ^3H -aldosteron ingespoten is, bevindt de totale hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron zich in compartiment 1. Voor $t = 0$ geldt dus:

$$t = 0 \quad C_1^* \cdot V_1 = 1. \quad (\text{Vgl. 3})$$

(C_1^* is immers de concentratie radioactief aldosteron van compartiment 1, uitgedrukt in percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron per liter verdelingsvolume.)

Voor compartiment 1 geldt:

$$V_1 \cdot \frac{dC_1^*}{dt} = -V_1 \cdot k_{12} \cdot C_1^* + V_1 \cdot k_{21} \cdot C_2^* - V_1 \cdot k_{10} \cdot C_1^*.$$

Aangezien $k_{12} = k_{21}$ is, kan deze vergelijking vereenvoudigd worden tot:

$$\frac{dC_1^*}{dt} = -k_{12} \cdot (C_1^* - C_2^*) - k_{10} \cdot C_1^*.$$

Substitutie van C_1^* en C_2^* uit de vergelijkingen 1 en 2 in deze vergelijking geeft:

$$-\alpha \cdot A \cdot e^{-\alpha t} - \beta \cdot B \cdot e^{-\beta t} = -k_{12} [(A - D) \cdot e^{-\alpha t} + (B + D) \cdot e^{-\beta t}] - k_{10} (A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}).$$

Deze betrekking geldt slechts voor alle waarden van t , indien:

$$-\alpha \cdot A = -k_{12}(A - D) - k_{10} \cdot A \quad (\text{Vgl. 4})$$

en

$$-\beta \cdot B = -k_{12}(B + D) - k_{10} \cdot B. \quad (\text{Vgl. 5})$$

Voor compartiment 2 geldt:

$$V_2 \cdot \frac{dC_2^*}{dt} = V_1 \cdot k_{12} \cdot C_1^* - V_1 \cdot k_{21} \cdot C_2^* - V_2 \cdot k_{20} \cdot C_2^*.$$

Aangezien $k_{20} = 0$ en $k_{21} = k_{12}$ is, volgt door vereenvoudiging

$$\frac{dC_2^*}{dt} = \frac{V_1}{V_2} \cdot k_{12} (C_1^* - C_2^*).$$

Substitutie van C_1^* en C_2^* uit de vergelijkingen 1 en 2 in deze vergelijking geeft:

$$-\alpha \cdot D \cdot e^{-\alpha t} + \beta \cdot D \cdot e^{-\beta t} = \frac{V_1}{V_2} \cdot k_{12} \left[(A - D) \cdot e^{-\alpha t} + (B + D) \cdot e^{-\beta t} \right].$$

Deze betrekking geldt slechts voor alle waarden van t , indien:

$$-\alpha \cdot D = \frac{V_1}{V_2} \cdot k_{12} (A - D) \quad (\text{Vgl. 6})$$

en

$$\beta \cdot D = \frac{V_1}{V_2} \cdot k_{12} (B + D). \quad (\text{Vgl. 7})$$

Uit Vgl. 1 volgt voor $t = 0$:

$${}^{t=0}C_1^* = A + B.$$

Door substitutie van ${}^{t=0}C_1^*$ in Vgl. 3 volgt:

$$(A + B) \cdot V_1 = 1 \quad \text{of} \quad \boxed{V_1 = \frac{1}{A + B}}.$$

Uit Vgl. 6 en 7 volgt door deling:

$$-\frac{\alpha}{\beta} = \frac{A - D}{B + D} \quad \text{of} \quad -\alpha \cdot B - \alpha \cdot D = \beta \cdot A - \beta \cdot D \quad \text{en} \quad D = \frac{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}{\beta - \alpha}.$$

Substitutie van D in Vgl. 2 geeft:

$$\boxed{C_2^* = \frac{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}{\beta - \alpha} \left[e^{-\alpha t} - e^{-\beta t} \right].}$$

Uit Vgl. 4 en 5 kan k_{10} geëlimineerd worden:

$$\alpha \cdot A \cdot B = k_{12} \cdot B \cdot (A - D) + k_{10} \cdot A \cdot B$$

$$-\beta \cdot B \cdot A = k_{12} \cdot A \cdot (B + D) - k_{10} \cdot A \cdot B.$$

Hieruit volgt door aftrekking:

$$AB(\alpha - \beta) = -k_{12} \cdot (A + B) \cdot D$$

en na substitutie van D:

$$k_{12} = -\frac{A \cdot B \cdot (\alpha - \beta)}{(A + B) \cdot D} = \left[-\frac{A \cdot B \cdot (\alpha - \beta)}{A + B} \right] \cdot \left[-\frac{\alpha - \beta}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A} \right].$$

Hieruit volgt door vereenvoudiging:

$$k_{12} = \frac{A \cdot B}{A + B} \cdot \frac{(\alpha - \beta)^2}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}.$$

Uit Vgl. 4 volgt:

$$k_{10} \cdot A = A \cdot \alpha - k_{12}(A - D).$$

Substitutie van k_{12} en D geeft:

$$k_{10} \cdot A = A \cdot \alpha - \frac{A \cdot B}{A + B} \cdot \frac{(\alpha - \beta)^2}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A} \cdot \left[A - \frac{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}{\beta - \alpha} \right].$$

Hieruit volgt door vereenvoudiging:

$$k_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta \cdot (A + B)}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}.$$

Uit Vgl. 7 volgt:

$$V_2 = \frac{V_1 \cdot k_{12} \cdot (B + D)}{\beta \cdot D}.$$

Substitutie van V_1 , k_{12} en D geeft:

$$V_2 = \frac{1}{A + B} \cdot \frac{AB}{A + B} \cdot \frac{(\alpha - \beta)}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A} \cdot \left[B + \frac{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}{\beta - \alpha} \right] \cdot \frac{1}{\beta \cdot \frac{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}{\beta - \alpha}}$$

Hieruit volgt door vereenvoudiging:

$$V_2 = \frac{A \cdot B}{A + B} \cdot \frac{(\alpha - \beta)^2}{(\alpha \cdot B + \beta \cdot A)^2}.$$

Samenvattend werden de volgende relaties tussen de grootheden α , β , A en B, verkregen uit de experimentele verdwijningskrommen en de grootheden V_1 , V_2 , C_1^* , C_2^* , k_{10} en k_{12} van het stofwisselingsmodel vastgesteld:

$$V_1 = \frac{1}{A + B}$$

$$V_2 = \frac{AB}{A + B} \cdot \frac{(\alpha - \beta)^2}{(\alpha \cdot B + \beta \cdot A)^2}$$

$$C_1^* = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

$$C_2^* = \frac{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}{\beta - \alpha} \cdot (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

$$k_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta (A + B)}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}$$

$$k_{12} = \frac{AB}{A + B} \cdot \frac{(\alpha - \beta)^2}{\alpha \cdot B + \beta \cdot A}.$$

TAIT c.s. (1961) berekenden uit hun waarnemingen bij gezonde volwassenen een gemiddeld volume van compartiment 1 en 2 samen van 40,6 liter. Bij analyse van de verdwijningskrommen met behulp van het één-compartiment-model (zie boven) werd door deze onderzoekers een verdelingsvolume van 80,1 liter berekend. Uit gegevens van PETERSON en WIJNGAARDEN (1956) berekenden zij voor cortisol met behulp van het twee-compartimenten-model een initieel verdelingsvolume (compartiment 1) van omstreeks 6 liter en een totaal volume van beide compartimenten van omstreeks 13 liter. PETERSON en WIJNGAARDEN (1956) berekenden zelf met behulp van het één-compartiment-model een verdelingsruimte variërend van 8 tot 17 liter.

Uit de berekeningen van TAIT c.s. en PETERSON c.s. van het verdelingsvolume van cortisol blijkt, dat zowel de analyse met behulp van een één- als met een twee-compartiment(en)-model tot ongeveer dezelfde waarden van het uiteindelijke verdelingsvolume ($V_1 + V_2$ in het model van TAIT c.s., V in het model van PETERSON c.s.) van cortisol voert. Voor aldosteron is het verdelingsvolume in het één-compartiment-model (V) aanzienlijk groter dan in het twee-compartimenten-model ($V_1 + V_2$), zoals boven reeds werd vermeld.

Het grote verschil tussen de beschouwingwijze van de stofwisseling van aldosteron met behulp van een één- en met een twee-compartiment(en)-model kan goed worden geïllustreerd aan de hand van de berekening van de zogenaamde metabole klaring van het hormoon met elk van beide modellen. Onder metabole klaring wordt verstaan het aantal liters verdelingsvolume met de concentratie van plasma, dat per tijdseenheid door stofwisseling van aldosteron wordt ontdaan. Indien het één-compartiment-model wordt gehanteerd, wordt als verdelingsvolume (V) gebruikt dat, wat berekend wordt uit de helling (β) van het tweede, trage deel van de verdwijningskromme: $C_1^* = B \cdot e^{-\beta t}$. Uit fig. 2 en de vergelijking $C_1^* = B \cdot e^{-\beta t}$ zij duidelijk, dat de grootte β gelijk is aan de verandering van de concentratie van radioactief aldosteron in het compartiment per tijdseenheid. De metabole klaring (M_1) is volgens dit één-compartiment-model gelijk aan het produkt van β en het volume van het compartiment (V). Uit de vergelijking $C = B \cdot e^{-\beta t}$ volgt voor $t = 0$, $C = B$, d.w.z. bij ideale verdeling van de ingespoten spurtdosis van het hormoon over het gehele compartiment, is de concentratie, juist na injectie, B . Indien de concentratie radioactief aldosteron wordt uitgedrukt als percentage van de totaal ingespoten hoe-

veelheid dpm ^3H -aldosteron per volume-eenheid, geldt voor $t = 0$:

$B = \frac{1}{V}$. In het één-compartiment model is de metabole klaring dus:

$$M_1 = \beta \cdot V = \frac{\beta}{B} .$$

In het twee-compartimenten-model is de metabole klaring (M_2) gelijk aan de stofwisselingsconstante k_{10} , vermenigvuldigd met het volume V_1 , indien, zoals in het boven beschreven model werd aangenomen, $k_{20} = 0$ (zie fig.3) (hier zij eraan herinnerd, dat de constante k_{10} de dimensie heeft van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron per liter verdelingsvolume, dat per tijdseenheid gestofwisseld wordt). Dus:

$$M_2 = V_1 \cdot k_{10} = \frac{\alpha\beta(A+B)}{A\beta + B\alpha} \cdot \frac{1}{A+B} \quad (\text{zie boven}),$$

$$\text{of: } M_2 = \frac{\alpha \cdot \beta}{A\beta + B\alpha} = \frac{\beta}{B} \cdot \frac{1}{1 + \frac{A}{B} \cdot \frac{\beta}{\alpha}},$$

$$\text{of: } M_2 = M_1 \cdot \frac{1}{1 + \frac{A}{B} \cdot \frac{\beta}{\alpha}}$$

TAIT c.s. (1961) berekenden uit hun gegevens, verkregen bij gezonde proefpersonen, dat de metabole klaring van aldosteron volgens het één-compartiment-model rond 2400 liter plasma en volgens het twee-compartimenten-model rond 1600 liter plasma per dag zou bedragen.

Door een ingenieus experiment werd door TAIT c.s. (1962) aangetoond, waarom het twee-compartimenten-model de werkelijkheid goed benadert. In een serie experimenten bij gezonde proefpersonen, werd die snelheid van infusie van ^3H -aldosteron bepaald, waarbij de ^3H -aldosteronconcentratie van het plasma tijdens het infuus constant bleef. Voor deze periode van infusie geldt, dat de hoeveelheid radioactief aldosteron, die door stofwisseling verdwijnt, gelijk is aan de hoeveelheid, die wordt geïnfundeerd. Uit deze "constant infusion"-experimenten kan de metabole klaring van aldosteron berekend worden: deze wordt verkregen door de hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, die per tijdseenheid geïnfundeerd moet worden, te delen door de bereikte constante concentratie van radioactief aldosteron per volume-eenheid plasma. Bij 16 gezonde proefpersonen werd aldus een metabole klaring van 1515 ± 70 ($1 \times \text{S.D.}$) liter plasma per dag berekend. Bij 12 normalen werden verdwijningskrommen na éénmalige injectie van ^3H -aldosteron vervaardigd. Analyse met behulp van het twee-compartimenten-model leverde een metabole klaring van 1676 ± 154 ($1 \times \text{S.D.}$) liter plasma per dag. Bij gebruik van het één-compartiment-model werd een metabole kla-

ring van rond 2400 liter plasma per dag berekend. Het is daarom duidelijk, dat analyse met behulp van het twee-compartmenten-model reële gegevens voor de metabole klaring oplevert.

Als een tweede argument voor de bruikbaarheid van het twee-compartmenten-model mag gelden de treffende overeenkomst tussen de direct gemeten en de uit dit stofwisselingsmodel berekende waarden van de aldosteronconcentratie van plasma. PETERSON (1963) en BOJESSEN (1963) publiceerden de resultaten van directe metingen van de aldosteronconcentratie van plasma. Met twee verschillende "double isotope dilution derivative"-methodieken werden bij proefpersonen op een normaal zouthoudend dieet, in liggende houding, waarden gevonden variërend van 2 - 17 ng/100 ml plasma. TAIT c.s. hadden in 1961 plasmaconcentraties van proefpersonen (in vergelijkbare omstandigheden) berekend uit de metabole klaring en de secretiesnelheid van aldosteron. De metabole klaring was berekend uit de verdwijningskromme van ^3H -aldosteron met behulp van het twee-compartmenten-model. De secretiesnelheid was bepaald met behulp van een methodiek, waarbij gegevens van de verdwijningskromme van ^3H -aldosteron niet werden gebruikt (de secretiesnelheid werd bepaald door bepaling van de specifieke activiteit van een urinemetabooliet, zoals in hoofdstuk 3 zal worden besproken). Aangezien de metabole klaring het aantal liters plasma is, dat per dag van aldosteron wordt ontdaan, is het duidelijk dat de secretiesnelheid in een toestand van metabool evenwicht gelijk is aan het produkt van de metabole klaring en de plasmaconcentratie (TAIT c.s. (1961) gebruiken voor dit begrip het woord "turnover rate"). De plasmaconcentratie kan dus worden berekend door deling van de secretiesnelheid door de metabole klaring. TAIT c.s. vonden op deze wijze zonder één directe meting plasmaconcentraties variërend van 2,6 tot 14,9 ng/100 ml plasma. Indien de waarden van de metabole klaring, verkregen uit het één-compartment-model, voor deze berekening gebruikt zouden zijn, zouden de concentraties 33% lager geweest zijn (de gemiddelde metabole klaring is in dit model immers 1,5 x zo groot als in het twee-compartmenten-model).

Een aantal recente waarnemingen over de stofwisseling van aldosteron verdienen hier nog vermelding. Deze werden mogelijk, mede doordat het boven geciteerde onderzoek een beter inzicht had gegeven in de grootte van de metabole klaring van het hormoon. De groep van LIDDLE (COPPAGE c.s. 1962) publiceerde waarnemingen over het effect van oraal toegediend aldosteron. Vier mg d-aldosteron, toegediend aan een normale proefpersoon, had - zoals anderen voor hen (THORN c.s. 1955 en LEDINGHAM c.s. 1961) ook reeds vastgesteld hadden - geen enkel effect op de uitscheiding van natrium en kalium met de urine, terwijl een tienmaal lagere dosis, intramusculair toegediend, een zeer duidelijk effect had: aanzienlijke natriumretentie en geringe

toeneming van de kaliurese. Dit ontbreken van het biologische effect van aldosteron bij orale toediening was niet het gevolg van onvoldoende resorptie door de darm: van een speurdosis ^3H -aldosteron, in deze experimenten aan het ongemerkte aldosteron toegevoegd, werd, zowel na orale als na intramusculaire toediening, een vergelijkbare hoeveelheid getritieerde metabolieten in de urine uitgescheiden. Na orale toediening kon na 30, 60 en 90 minuten geen onveranderd ^3H -aldosteron in perifeer plasma aangetoond worden, terwijl dit na intramusculaire injectie van een tienmaal lagere dosis nog twee uur na de injectie wél mogelijk was. Dat afbraak van ^3H -aldosteron tot metabolieten verantwoordelijk was voor de biologische onwerkzaamheid van oraal aldosteron werd aangetoond in experimenten bij een lijder aan levercirrose met een porta-cavale shunt. Bij deze proefpersoon kon na orale toediening van aldosteron (met een speurdosis ^3H -aldosteron) een verdwijningskromme uit perifeer plasma vervaardigd worden, gelijkend op die, verkregen na intraveneuze injectie van het hormoon. De conclusie mocht dus zijn, dat zelfs zeer grote hoeveelheden aldosteron, oraal toegediend, bij normalen totaal door de lever gestofwisseld worden en wel bij de eerste passage, zodat er geen biologisch effect kan optreden en evenmin onveranderd ^3H -aldosteron in perifeer plasma kan worden aangetoond.

TAIT c.s. (1962) wezen er op, dat de waarden van de metabole klaring (berekend op basis van het twee-compartimenten-model) nagenoeg gelijk waren aan de waarden van het lever-minuut-volume, door andere onderzoekers bepaald met stoffen als ^{131}J -albumine, indocyaangroen en broomsulfaleïne. Eigen waarnemingen van tegelijkertijd gemeten lever-minuut-volumes (bepaald door constante infusie van ^{131}J -Rose Bengal en metabole klaringen van aldosteron (door constante infusie van ^3H -aldosteron) gaven steun aan de voorstelling, dat de lever aldosteron nagenoeg totaal klaart, d.w.z. dat al het aldosteron, dat de lever via de poortader en de arteria hepatica bereikt, gemetaboliseerd in de levervenen komt. Een fraaie illustratie van de overeenkomst tussen lever-minuut-volume en metabole klaring van aldosteron werd verkregen in experimenten, waarbij in een nagenoeg gelijke proefopstelling als waarmee door CULBERTSON c.s. (1951) lever-minuut-volumes gemeten waren, door BOUGAS c.s. (1964) metabole klaringen van aldosteron werden bepaald. Na acht uur liggen werd bij gezonde proefpersonen een gemiddelde metabole klaring van 1631 liter plasma per dag berekend (CULBERTSON c.s. vonden in 1951 een lever-minuut-volume van 1713 ml bloed per minuut). Onmiddellijk na overgang van staande naar liggende houding werd een gemiddelde waarde van 1035 liter per dag gemeten. In staande houding bedroeg de metabole klaring gemiddeld 849 liter. De overeenkomende waarden voor het lever-minuut-volume in de experimenten van CULBERTSON c.s. bedroegen respectievelijk 1312 en 1070 ml bloed per minuut. LITTLE c.s. (1963) van de groep van TAIT bepaalden bij 3 proefpersonen de extractie van aldosteron door

de lever door metingen van de concentraties van getritieerd aldosteron in perifere en in levervene-bloed en gelijktijdige bepalingen van het lever-minuut-volume. Zij vonden dat 92% van het aldosteron, dat de lever bereikt, wordt geklaard.

De beschouwingwijze van het stofwisselingsmodel van aldosteron door de groep van TAIT maakte het mogelijk vrij nauwkeurig kwantitatief te bepalen, hoeveel van het gesecerneerde aldosteron in de lever en hoeveel hiervan buiten de lever onder normale en pathologische omstandigheden wordt afgebroken. De totale metabole klaring van aldosteron kan beschreven worden als de som van hepatische en extrahepatische klaring. De hepatische klaring kan berekend worden door meting van het concentratieverschil van aldosteron in perifere en in levervene-bloed (aangenomen wordt hierbij dat de concentratie van aldosteron in perifere bloed gelijk is aan die van het bloed van de vena portae en de arteria hepatica) en het lever-minuut-volume (door meting van de verdwijning van stoffen als broomsulfaleïne of indocyaangroen bij passage door de lever). De totale metabole klaring kan worden berekend uit de verdwijningskromme van ^3H -aldosteron uit plasma (na intraveneuze injectie van een speurdosis) met behulp van het twee-compartimentenmodel. Het verschil tussen totale en hepatische metabole klaring levert het extrahepatische aandeel aan de stofwisseling van aldosteron. Voor normale personen berekende TAIT (1965) dat ongeveer 17% van de totale metabole klaring extrahepatisch plaats vindt. Bij de daling van het lever-minuut-volume door houdingsveranderingen (zie boven) of decompensatio cordis daalt de totale metabole klaring. Deze daling wordt voornamelijk veroorzaakt door daling van het lever-minuut-volume. Bij patiënten met decompensatio cordis daalt bovendien het percentage van het aan de lever aangeboden aldosteron, dat bij de passage wordt geëxtraheerd (CAMARGO c.s. 1965, TAIT c.s. 1965). Bij hypothyreoïdie daalt dit extractiepercentage eveneens (LUETSCHER c.s. 1965). Onder deze omstandigheden van vermindering van metabole klaring zal constante secretie van aldosteron tot hogere plasmaspiegels en dus tot een groter biologisch effect van aldosteron kunnen leiden. Indien bij daling van de totale metabole klaring het procentuele aandeel van hepatische en extrahepatische afbraak van aldosteron verandert, zal een verandering van het metaboliëtenpatroon van aldosteron optreden, indien de stofwisseling door de lever geen gelijke percentages van de verschillende metaboliëten levert.

De groep van LIDDLE (1964) deed op het tweede internationale endocrinologie-congres te Londen mededeling van experimenten, waarbij aan gezonde vrijwilligers oraal ^{14}C -aldosteron en intraveneus ^3H -aldosteron werd toegediend. De $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio van onveranderd uitgescheiden aldosteron en van elk van de twee belangrijkste metaboliëten in urine (het tetrahydro-aldosteron en het pH-1-conjugaat) werd ge-

meten. De ratio van het tetrahydro-aldosteron bleek gelijk te zijn aan die van het vrije aldosteron. De ratio van het pH-1-conjugaat evenwel was duidelijk hoger. Hieruit werd de conclusie getrokken, dat van intraveneus toegediend ^3H -aldosteron procentueel meer pH-1-conjugaat wordt gevormd dan van oraal toegediend en dus door de lever geëxtraheerd aldosteron.

Blijkbaar wordt bij de extrahepatische stofwisseling procentueel meer pH-1-conjugaat gevormd dan in de lever. Deze wijze van besturing van de stofwisseling van aldosteron scheidt de mogelijkheid de verhouding van hepatische en extrahepatische afbraak van aldosteron te bepalen zonder catheterisatie ter verkrijging van levervene-bloed als in de experimenten van TAIT c.s. (1965). Op het Pan American Congress of Endocrinology in 1965 deelde TAIT mede, dat bij normale proefpersonen beide methoden, de directe en de indirecte, tot vergelijkbare resultaten voeren.

In dit overzicht van het stofwisselingsmodel van aldosteron verdienen enkele gegevens over de plaats van extrahepatische afbraak van aldosteron vermelding. De Canadese onderzoekers SANDOR en LANTHIER (1962) incubeerden slices van humaan nierweefsel met aldosteron. Zij toonden aan, dat dit weefsel nagenoeg geen metaboliëten van gereduceerd aldosteron - als het tetrahydro-aldosteron-glucuronide - maar wel een conjugaat als het pH-1-conjugaat kan vormen. Deze waarneming is, in het licht van de door LIDDLE (1964) langs indirecte weg opgebouwde argumentatie, dat buiten de lever procentueel meer pH-1-conjugaat dan tetrahydro-aldosteron-glucuronide wordt gevormd (zie boven), interessant. De groep van SIEGENTHALER (MANN c.s. 1964) stelde vast, dat gehepatectomeerde honden nagenoeg geen tetrahydro-aldosteron-glucuronide, maar nog wel het pH-1-conjugaat van aldosteron kunnen vormen. De hoeveelheid van deze metaboliëte, die door gehepatectomeerde honden kan worden gevormd, wijkt niet sterk af van die gevormd door intacte honden. Hierbij dient men wel te bedenken, dat honden normaliter slechts rond 0,4% van een ingespoten speurdosis aldosteron als deze metaboliëte uitscheiden. GFELLER en SIEGENTHALER (1965) bepaalden de renale klaring van aldosteron en zijn twee belangrijkste metaboliëten (tetrahydro-aldosteron-glucuronide en het pH-1-conjugaat). Met de supposities, die boven werden besproken, berekenden zij een klaring van het pH-1-conjugaat ter grootte van gemiddeld 861% van de glomerulusfiltratie. Aannemend, dat de renale plasmadoorstroming bij normale proefpersonen vijfmaal zo groot is als de glomerulusfiltratie, berekenden deze onderzoekers, dat de klaring van het pH-1-conjugaat groter is dan de plasmadoorstroming. Op grond hiervan concludeerden zij, dat de nier deze metaboliëte van aldosteron moet vormen. De veronderstellingen in het werk van deze onderzoekers zijn te speculatief om de resultaten voldoende bewijskracht voor deze conclusie te geven. In het licht van de bovenge-

noemde gegevens van LIDDLE c.s. (1964), TAIT (1965) en TAIT c.s. (1965) verdienen deze experimenten herhaling met een scherpere proefopstelling.

Op één belangrijke consequentie van de relatie tussen productie, stofwisseling en concentratie van het hormoon in het plasma werd nog niet gewezen. Aangezien, zoals boven werd uiteengezet, de productie van een hormoon onder omstandigheden van metabool evenwicht gelijk is aan het produkt van de metabole klaring en de plasmaconcentratie, zal de hoogte van deze concentratie bij een bepaalde produktiesnelheid omgekeerd evenredig zijn aan de grootte van de metabole klaring.

Indien het biologische effect van een hormoon een functie is van zijn plasmaconcentratie, leert deze overweging, dat secretiemetingen van een hormoon bij toestanden van verschillende metabole klaring een verschillende interpretatie van het biologische effect van een bepaalde secretiesnelheid behoeven. Voor een doelmatige bestudering van biologische effecten van aldosteron is de combinatie van metingen van de secretiesnelheid en van de concentratie van het hormoon in het plasma gewenst. Een dergelijke combinatie van metingen is ook noodzakelijk voor de bestudering van regelmechanismen van de aldosteronproductie en de afhankelijk daarvan bereikte plasmaconcentraties.

1.5.2 De stofwisselingsprodukten van aldosteron onder normale en pathologische omstandigheden

In de vorige paragraaf kwam reeds ter sprake, dat de twee belangrijkste metaboliëten van aldosteron het tetrahydro-aldosteron-glucuronide en het pH-1-conjugaat zijn. Tevens werd er op gewezen, dat met de mogelijkheid rekening gehouden moet worden, dat het procentuele aandeel van elk van deze metaboliëten aan het totale metaboliëtenpatroon van aldosteron onder bepaalde omstandigheden veranderen kan. Aangezien informatie over de productie van aldosteron aanvankelijk slechts werd verkregen door metingen van de excretie van één van deze metaboliëten, is het van belang te weten, onder welke omstandigheden deze excretiemetingen tot verkeerde conclusies over de productie van het hormoon geleid kunnen hebben.

De groep van LUETSCHER heeft, in de periode van 1950 tot 1955, een groot aantal waarnemingen gedaan over de uitscheiding van wat aanvankelijk "sodium-retention factor" genoemd werd en wat later het hormoon aldosteron bleek te zijn. Zij stelden vast, dat hydrolyse van urine bij pH 1 gedurende 24 uur aldosteron vrij maakt (vandaar de naam 3-oxo-conjugaat). Aangezien van matig zure hydrolyse geen oxyderende werking op de A-ring van een steroidmolecuul verwacht mocht worden, werd aangenomen, dat de in niet gehydrolyseerde urine aanwezige metaboliëten een oxo-groep aan het koolstofatoom 3 bevatte. Daarom

kreeg dit conjugaat van aldosteron de naam: 3-oxo-conjugaat. Het werk van de groep van LUETSCHER werd in een samenvattende studie in 1956 gepubliceerd (LUETSCHER 1956).

Door de groep van TAIT werd de eerste studie van de uitscheiding van metaboliëten van aldosteron met de urine gemaakt. Deze was mogelijk, nadat getritieerd aldosteron door deze groep biosynthetisch was verkregen. In 1957 werd op het eerste internationale aldosteron-symposium te Genève (AYRES c.s. 1958) medegedeeld, dat meer dan 95% van de ingespoten hoeveelheid radioactiviteit binnen 48 uur in de urine werd teruggevonden. Na zure hydrolyse van de eerste 24-uurs urine na injectie van een speurdosis werd ongeveer 5% als aldosteron teruggevonden (3-oxo-conjugaat). Na incubatie van de urine met β -glucuronidase werd rond 30% van de ingespoten dosis tritium in de "glucuronide fractie" verzameld. Omdat een belangrijk deel van dit door β -glucuronidase vrijgemaakte radioactieve materiaal, chromatografisch een en dezelfde stof bleek te zijn, die in loopsnelheid over bepaalde kolommen met tetrahydro-cortisol vergelijkbaar was en omdat dit steroid bij 254 μ m geen licht absorbeerde, kreeg het de naam tetrahydro-aldosteron.

Studies over de structuur van het 3-oxo-conjugaat door de groepen van TAIT (UNDERWOOD en TAIT, 1964) en van PASQUALINI (PASQUALINI c.s. 1965) hebben een aantal argumenten geleverd, dat dit conjugaat een glucuronide zou zijn. Gesuggereerd werd, dat het koolstofatoom 18 van deze verbinding de glucuronide-groep zou dragen. Het bewijs voor de laatste suggestie is echter nog niet geleverd.

De chemische structuur van het tetrahydro-aldosteron is door ULICK en medewerkers (ULICK en LIEBERMAN 1957, ULICK c.s. 1961, ULICK c.s. 1962) opgehelderd. De stof bleek het 3 α , 11 β , 21-trihydroxy-5 β -pregnan-20-on-18-al te zijn.

Het 3-oxo-conjugaat en het tetrahydro-aldosteron zijn in studies van de huishouding van aldosteron veelvuldig gebruikt. Door de groep van LIEBERMAN (KELLY c.s. 1962a, 1962b, KELLY c.s. 1963a, 1963b) werden een aantal andere stofwisselingsprodukten van aldosteron geïsoleerd uit urine van gezonde vrijwilligers, aan wie een farmacologische dosis aldosteron gegeven was. Een van deze (de zogenaamde M₁-metaboliëet) wordt in een betrekkelijk grote hoeveelheid (8% van de ingespoten farmacologische dosis) met de urine uitgescheiden. Voor een overzicht van dit werk moge worden verwezen naar het verslag van het tweede aldosteron-symposium te Praag (KELLY en LIEBERMAN 1964).

Na de eerste mededeling over de uitscheiding van de stofwisselingsprodukten van aldosteron door de groep van TAIT (AYRES c.s. 1957, 1958) hebben deze onderzoekers in de volgende jaren deze studies systematisch voortgezet. JONES c.s. (1959) rapporteerden, dat van een aan normale proefpersonen toegediende speurdosis ³H-aldosteron 0,14-0,43% als onveranderd aldosteron, 3,6 - 8,9% als het 3-oxo-conjugaat

en 34 - 62% in de glucuronidase-fractie werden teruggevonden. In een tweede studie over dit onderwerp meldden FLOOD c.s. (1961), dat na zure hydrolyse van de eerste 24-uurs urine na injectie van een speurdosis 5,9 - 9,5% (gemiddeld 7,3%) van het ingespoten tritium in het chlo-roformextract werd verzameld. De tetrahydro-aldosteron-fractie bevatte 33 - 43% (gemiddeld 36,5%) van de dosis, die bij 6 normale vrouwen was ingespoten.

Het percentage van het geproduceerde aldosteron, dat in het 3-oxo-conjugaat wordt omgezet, is veel hoger dan 7,3%, berekend uit de opbrengst van zure hydrolyse en extractie van het vrije aldosteron. BOUGAS c.s. (1964) deelden mede, dat van een bekende hoeveelheid met tritium gemerkt 3-oxo-conjugaat, die aan een portie urine zonder radioactiviteit werd toegevoegd, na zure hydrolyse, extractie en chromatografie volgens de door FLOOD c.s. (1961) aangegeven methode, slechts rond 40% van het tritium als aldosteron werd teruggevonden. Bovendien stelden deze onderzoekers vast, dat van een bekende hoeveelheid, intraveneus ingespoten, radioactief 3-oxo-conjugaat ongeveer 80% als deze metaboliet in de urine werd uitgescheiden. Uit deze gegevens kan berekend worden dat de hoeveelheid 3-oxo-conjugaat die uit het in het lichaam geproduceerde aldosteron wordt gevormd ongeveer 20% van de secretiesnelheid bedraagt.

In een aantal klinische toestanden en onder enkele experimentele omstandigheden verandert het metabolietenpatroon van aldosteron. COPE c.s. (1961) en LUETSCHER c.s. (1962) lieten zien, dat het percentage van een ingespoten speurdosis getritieerd aldosteron dat als tetrahydro-aldosteron wordt uitgescheiden, van persoon tot persoon vrij aanzienlijk varieert. Bovendien stelden deze onderzoekers vast, dat dit percentage geringer is bij hoge waarden van de aldosteronproductie. Het percentage van de geïnjecteerde dosis, dat als 3-oxo-conjugaat wordt uitgescheiden, is constanter en varieert minder met de grootte van de aldosteronproductie. JONES c.s. (1959) vonden een aanzienlijke verandering van het metabolietenpatroon bij zwangeren. Procentueel was de uitscheiding van het tetrahydro-aldosteron-glucuronide belangrijk lager dan normaal (gemiddeld 24,5% van de ingespoten dosis bij 6 zwangeren tegen 39% bij 5 normale vrouwen). De procentuele uitscheiding als het 3-oxo-conjugaat bedroeg bij 6 zwangeren gemiddeld 13,3% tegen gemiddeld 5,1% bij 6 normale vrouwen (voor de verliezen bij de hydrolyse, extractie en chromatografie werd niet gecorrigeerd).

LAYNE c.s. (1962) van de groep van TAIT stelden vast, dat vrouwen, die met een ovulatieremmer als enovid (98,5% nor-ethynodrel en 1,5% ethynyl-estradiol-3-methyl-ether) behandeld werden, een aanzienlijk lager percentage van een speurdosis ³H-aldosteron als tetrahydro-aldosteron-glucuronide uitscheiden (gemiddeld 21% bij de behandelde tegen 36% bij onbehandelde proefpersonen). Het percentage van de in-

gespoten dosis, dat als aldosteron door zure hydrolyse uit urine werd vrijgemaakt, verschilt niet significant van dat van de controle-groep.

HURTER en NARBARRO (1960) en COPPAGE c.s. (1962) stelden eveneens aanzienlijke veranderingen van het metabolietenpatroon bij patiënten met belangrijke leverschade vast. De laatstgenoemde onderzoekers vonden bij 12 controle-personen 8,5% van een speurdosis ³H-aldosteron in de 3-oxo-conjugaat-fractie en 40,4% in de tetrahydro-aldosteron-fractie. Bij 9 patiënten met levercirrose waren deze percentages respectievelijk 15,8 en 28,9%.

Deze voorbeelden van veranderingen in het metabolietenpatroon van aldosteron illustreren, dat conclusies over de produktie van het hormoon uit metingen van de uitscheiding van één metaboliet slechts getrokken mogen worden, wanneer tevens wordt vastgesteld, dat het metabolietenpatroon vergelijkbaar is met dat van normalen. Het behoeft daarom geen betoog, dat meting van de secretiesnelheid van aldosteron ter verkrijging van informatie over de activiteit van de zona glomerulosa de voorkeur verdient boven metingen van de excretiesnelheid van metabolieten van het hormoon.

HOOFDSTUK II

REGELMECHANISMEN VAN DE SECRETIE VAN ALDOSTERON

2.1 INLEIDING

Sinds de vaststelling, dat aldosteron onder normale omstandigheden het belangrijkste mineralocorticoïd is, zijn een groot aantal onderzoeken verricht waarin de invloed van een aantal factoren op de excretie van dit hormoon werd bestudeerd. Aanvankelijk werd hierbij gebruik gemaakt van biologische bepalingstechnieken. De ontwikkeling van chromatografische scheidingsmethoden en van een aantal chemische reacties maakte echter een bepalingstechniek mogelijk zonder de specificiteit van de biologische methoden, maar met minder spreiding en dus doorgaans grotere precisie. Het bezwaar tegen deze bepalingstechnieken was dat bij de vele, noodzakelijke zuiveringsprocedures grote verliezen kunnen optreden. Eerst nadat het mogelijk was geworden deze verliezen te meten door toevoeging van een radioactief gemerkte spurdosis van het hormoon, verkreeg men redelijk betrouwbare meetmethoden.

Deze opmerkingen over bepalingstechnieken zijn in een inleiding van de bespreking van literatuurgegevens over regelmechanismen van de aldosteronsecretie van belang, omdat een deel van soms tegenstrijdige conclusies aan het gebruik van gebrekkige bepalingstechnieken moet worden geweten.

In een aantal studies over de regeling van de aldosteronsecretie werden metingen verricht bij proefdieren, die door het missen van vitale organen als het cerebrum, de hypofyse, de lever en de nieren, in een allerminst duidelijke toestand van biologisch evenwicht verkeerden. Vaak werden onvoldoende controle-experimenten gedaan om het effect van deze chirurgische ingrepen op zich vast te stellen. Hierdoor zijn een aantal van deze studies moeilijk op juiste waarde te schatten.

Bij een bespreking van regelmechanismen van de productie van een hormoon zouden een aantal vragen beantwoord moeten worden:

1. Waar bevindt zich de receptor van een regelmechanisme en op welke wijze wordt deze receptor over de grootte van de secretie of een of andere daarvan afhankelijke grootte (plasmaconcentratie, concentratie in de extracellulaire of intracellulaire ruimte, biologisch effect van het hormoon) geïnformeerd?

2. Op welke wijze wordt dit signaal vertaald in verandering van de secretie:
 - a. hoe wordt de informatie aan de klier met inwendige secretie doorgegeven?
 - b. op welke wijze wijzigt dit orgaan door deze informatie de secretie van het hormoon?
3. Op welke wijze worden de activiteiten van een aantal verschillende regelmechanismen gecoördineerd?

Voor geen van de thans bekende factoren, die de secretie van aldosteron beïnvloeden, is het mogelijk een antwoord op elk van deze drie vragen te geven. Met name het ontbreken van voldoende betrouwbare en in redelijke tijd uitvoerbare metingen van de concentratie van dit hormoon in het bloed, maakt experimenten, waarin naar de beantwoording van bovengenoemde vragen wordt gestreefd, onmogelijk.

Het behoeft na deze inleidende opmerkingen geen betoog dat een bespreking van regelmechanismen van de aldosteronsecretie slechts fragmentarisch kan zijn en veel vraagpunten zal oproepen. In dit hoofdstuk wordt de betekenis besproken van:

1. Verstoringen van de natriumbalans en van op andere wijze veroorzaakte veranderingen van de circulatie.
2. Verstoringen van de kaliumbalans.
3. Het adrenocorticotrope hormoon.
4. Het centraal zenuwstelsel.

2.2 DE BETEKENIS VAN VERSTORINGEN VAN DE NATRIUMBALANS EN VAN OP ANDERE WIJZE VEROOORZAAKTE VERANDERINGEN VAN DE CIRCULATIE

Voor het behoud van een normaal circulerend volume is het handhaven van de natriumbalans een vereiste. Bij verstoring van de natriumbalans treden doorgaans veranderingen van het circulerende volume op. Omgekeerd brengt bijna elke verandering van het circulerende volume een verandering van de natriumbalans met zich mee.

De in hoofdstuk I besproken waarnemingen van de groep van LUETSCHER (1956a), waarin een relatie tussen de aldosteronproductie en de natriumbalans werd aangetoond, suggereerden dat aldosteron voor het behoud van de natriumbalans van belang is. Naast deze relatie werd door een aantal onderzoekers een duidelijk verband vastgesteld tussen veranderingen van het circulerende volume en de productie van aldosteron. Ook wijzigingen van het circulerende volume zonder verstoringen van de natriumbalans (bereikt door kunstgrepen, zie verder in dit hoofdstuk) beïnvloedden de aldosteronsecretie. Tenslotte werden aanwijzingen verkregen die ervoor pleitten, dat verstoringen van de

natriumbalans bij gelijkblijvend circulerend volume (ook weer bereikt door kunstgrepen) de produktie van aldosteron ongemoeid lieten. Deze waarnemingen leidden tot de voorstelling, dat veranderingen van de natriumbalans via een wijziging van het circulerende volume de aldosteronproduktie zouden kunnen beïnvloeden. In de laatste jaren werd een aantal argumenten verkregen voor de stelling dat dit voornamelijk zou geschieden door middel van het renine-angiotensine-systeem.

2.2.1 De betekenis van verstoringen van de natriumbalans

LUETSCHER c.s. (DEMING en LUETSCHER 1950, LUETSCHER en AXELRAD 1954b, LUETSCHER en JOHNSON 1954, LUETSCHER en CURTIS 1955a en b, LUETSCHER 1956b) hebben gewezen op het feit, dat natriumdepletie bij de mens leidt tot vergroting van de "sodium retaining activity" van urine-extracten. Zij konden aantonen dat deze "sodium retaining activity" berustte op de aanwezigheid van aldosteron. VENNING c.s. (1955), BARTTER (1956), MULLER c.s. (1956a en b) en HERNANDO c.s. (1957) konden deze waarnemingen bevestigen. AYRES c.s. (1957) van de groep van TAIT en ULICK c.s. (1958) maten secretiesnelheden van aldosteron bij de mens en stelden vast, dat natriumdepletie tot toeneming van de produktie van aldosteron leidt.

Vele onderzoekers hebben zich bezig gehouden met de vraag, op welke wijze natriumonttrekking aan het lichaam een verhoogde produktie van aldosteron veroorzaakt. Belangrijke bijdragen werden geleverd door de groep van BARTTER (1956a, 1956b, 1959) in Bethesda, BECK c.s. (1955) in Montreal en MULLER c.s. (1956a) in Genève. Zij stelden vast, dat hyperaldosteronisme bij natriumdepletie slechts dan optrad, wanneer met natrium ook water verloren werd. Gezonde proefpersonen kregen water en pitressine toegediend. Bij overgang van een natriumrijk naar een natriumarm dieet werd de natriumbalans negatief, terwijl water werd getineerd. Onder deze omstandigheden van negatieve natriumbalans zonder waterverlies bleef de aldosteronproduktie onveranderd of daalde deze. Na het staken van de pitressine-toediening werd het getineerde water uitgescheiden. Eerst in deze fase van het experiment trad het hyperaldosteronisme op.

De groep van MULLER (FALBRIARD c.s. 1955) beschreef toeneming van de aldosteronproduktie door natriumverlies ten gevolge van excessief zweten. Het hyperaldosteronisme trad niet op wanneer het waterverlies tijdens het zweten door vochttoediening werd gecompenseerd. CRABBÉ c.s. (1958) stelden vast, dat de produktie van aldosteron bij natriumdepletie groter was naar mate het gewichtsverlies van de proefpersonen sterker was. Zij concludeerden hieruit dat de graad van hy-

peraldosteronisme bij een negatieve natriumbalans afhankelijk is van de grootte van het begeleidende waterverlies.

BARTTER c.s. (1959) concludeerden dat veranderingen van de natriumbalans tot veranderingen van de aldosteronproductie leiden via een of ander mechanisme dat reageert op veranderingen van het extracellulaire volume.

Dat de verandering van het extracellulaire volume op zich de prikkel voor de verandering van de produktie van aldosteron zou zijn, leek alleen al onwaarschijnlijk omdat men zich de perceptie van een zodanige volumeverandering niet gemakkelijk kan voorstellen. Een experimenteel gegeven, dat pleitte tegen de grootte van het extracellulaire volume als prikkel voor de aldosteronsecretie, was reeds door LUETSCHER en JOHNSON (1954) verkregen. Bij klinische toestanden met toegenomen extracellulair volume, zoals bij het nefrotische syndroom, werden hoge excretiewaarden van aldosteron gevonden. Lijders aan een nefrotisch syndroom met oedemen verschillen van normale proefpersonen met een kunstmatig verkregen vergroting van het extracellulaire volume (zoals door toediening van anti-diuretisch hormoon en water), doordat bij eerstgenoemden het extracellulaire volume vergroot is ten koste van het intravasculaire volume, terwijl bij laatstgenoemden beide compartimenten in grootte zijn toegenomen. De logische consequentie van deze waarnemingen was, dat experimenten werden opgezet, die tot doel hadden, het effect op de aldosteronsecretie te bestuderen van meer selectieve veranderingen van het intravasculaire volume. De groep van BARTTER (1958, 1959) bestudeerde het effect van verkleining en vergroting van het intravasculaire volume door respectievelijk aderlating en infusie van albumine. Door flinke aderlatingen (van rond 750 ml bloed) trad hyperaldosteronisme op. Intraveneuze infusie van natriumarme albumine-oplossingen aan proefpersonen met hyperaldosteronisme door natriumdepletie, deed de aldosteronproductie dalen pari passu met een stijging van het lichaamsgewicht en een daling van het hemoglobinegehalte door vergroting van het intravasculaire volume. Het hyperaldosteronisme door aderlating verdween niet geheel wanneer na de aderlating de natriumbalans werd hersteld door infusie van een hoeveelheid natriumchloride equivalent aan de hoeveelheid natrium die door de aderlating aan het lichaam was onttrokken. Eerst na re-infusie van de afgenomen hoeveelheid erythrocyten, dus na volledig herstel van het intravasculaire volume, daalde de aldosteronproductie tot een normale waarde.

Wanneer men reserve in acht neemt voor de nauwkeurigheid van de aldosteronbepalingen, althans in een deel van deze betrekkelijk vroege onderzoeken, kan men de genoemde waarnemingen als volgt samenvatten: belangrijke verkleining van het intravasculaire volume voert evenals natriumdepletie tot hyperaldosteronisme. Natriumdepletie zonder vermindering van het totale extracellulaire volume leidt niet tot

hyperaldosteronisme. Vergroting van het intravasculaire volume zonder toevoeging van natrium leidt tot daling van de aldosteronsecretie. Blijkbaar treden wijzigingen van de aldosteronsecretie bij veranderingen van de natriumbalans alleen op, wanneer daarmee verkleining of vergroting van het intravasculaire volume gepaard gaat.

De waarneming, dat bij patiënten met decompensatio cordis met onmiskenbare vergroting van het totale intravasculaire volume de aldosteronproductie verhoogd kan zijn, is als argument tegen het intravasculaire volume op zich als prikkel voor de bijnierschors aangevoerd. BARTTER c.s. (1959) spreken voorzichtigheidshalve van "some function of intravascular volume" als de factor, die voor de regeling van de aldosteronproductie verantwoordelijk zou zijn.

Door een aantal onderzoekers werden zogenaamde volumereceptoren in het arteriële deel van de circulatie en in het hart gezocht. BARTTER c.s. (1959) stelden bij honden vast, dat veranderingen van de vulling van de halsslagaderen met veranderingen van de aldosteronproductie gepaard kunnen gaan. Vermindering van vulling en van druk ter plaatse leidde tot hyperaldosteronisme, tenzij de arterie ter plaatse van de afplitsing van de schildklierarterie gedenerveerd was. De conclusie uit deze waarnemingen was, dat veranderingen van het intravasculaire volume via reflexen, opgewekt door veranderingen van druk in dit deel van het arteriële systeem, tot veranderingen van de aldosteronproductie kunnen leiden. De groepen van BARTTER (1959) en FARRELL (ANDERSON c.s. 1959) suggereerden het bestaan van een tweede "reflex" waardoor de aldosteronsecretie beïnvloed zou kunnen worden. Door rekken van het rechter atrium kon het hyperaldosteronisme door aderslating voorkomen worden. Uit deze experimenten werd de geforceerde conclusie getrokken, dat ten gevolge van deze manipulaties impulsen via de nervus vagus en het verlengde merg een neurale of humoraal mechanisme tot remming van de aldosteronsecretie zouden aanzetten.

De groep van DAVIS (CARPENTER c.s. 1961) heeft de rol van volume- of drukreceptoren in het arteriële deel van de circulatie bij de regeling van de aldosteronsecretie hardnekkig ontkend. Zij vonden geen effect van constrictie van de arteriae carotides op de aldosteronsecretie. Denervering zowel van de arteriae carotides als van de aortaboog had geen enkel effect op het hyperaldosteronisme door vena cava-constrictie (zie volgende paragraaf). Evenmin had doorsnijding van de nervi vagi enig effect op deze vorm van hyperaldosteronisme. Het antwoord op aderslating bij deze gedenerveerde honden was identiek aan dat van intacte dieren: stijging van de aldosteronsecretie. Deze onderzoekers bestudeerden ook het effect van constrictie van de arteria coeliaca en mesenterica superior en van doorsnijding van de nervi splanchnici op de aldosteronsecretie: geen enkel effect werd waargenomen.

Het werk van BARTTER en FARRELL dient met grote reserve bekeken te worden. BARTTER en medewerkers vonden rond vijfmaal zo hoge, FARRELL c.s. drie- tot vijfmaal zo hoge secretiewaarden van aldosteron als DAVIS c.s. in vergelijkbare proeven. Laatstgenoemde onderzoekers bepaalden aldosteron met een goed verantwoorde "double label"-techniek (YANKOPOULOS c.s. 1959), BARTTER en FARRELL maakten gebruik van, thans obsolete, biologische bepalingmethoden.

Belangrijke bijdragen tot de oplossing van het vraagstuk van hyperaldosteronisme tengevolge van natriumdepletie en "some function of intravascular volume" werden geleverd door de zo juist genoemde groep van J.O.DAVIS van de National Institute of Health te Bethesda. Zij verrichtten een systematisch onderzoek naar het antwoord op aderlating van gehypofysectomeerde honden, aan welke bovendien delen van het centraal zenuwstelsel, de lever of de nieren ontnomen waren. In deze experimenten werden gehypofysectomeerde honden gebruikt, opdat het effect van specifieke, aldosteronproductie-stimulerende factoren niet gemaskeerd zou kunnen worden door de specifieke stimulering van de productie van dit hormoon tengevolge van vermeerderde ACTH-afgifte, veroorzaakt door de prikkel die de ablatie-operatie zelf verwekt (DAVIS c.s. 1960a, 1960b). DAVIS c.s. stelden vast, dat nefrectomie de enige ingreep was, die het aldosteronproductie-stimulerende effect van aderlating te niet deed. Bovendien vonden zij dat het hyperaldosteronisme veroorzaakt door forse natriumdepletie (door de combinatie van natriumarm dieet en natriuretica) binnen één uur na nefrectomie verdween. Dat de bijnieren in deze proefopstelling ook na nefrectomie met hyperaldosteronisme kunnen reageren, bewezen de onderzoekers in experimenten, waarin een eenvoudig extract van de geëxstirpeerde nieren intraveneus aan het proefdier werd toegediend (DAVIS c.s. 1961b). De aldosteronproductie bereikte onder deze proefomstandigheden weer waarden, die vóór nefrectomie gevonden waren. Voor uitvoeriger documentatie zij naar de oorspronkelijke literatuur verwezen (DAVIS c.s. 1960a, 1960b, DAVIS 1961, YANKOPOULOS c.s. 1959, DAVIS c.s. 1961a, 1961b, 1961c, 1964a).

Ook DENTON en medewerkers (1959) in Melbourne leverden een belangrijk argument voor de conclusie, dat in perifeer bloed van schapen met chronische natriumdepletie een humorale factor voor de hypersecretie van aldosteron aanwezig is. Het bloed van een donor-schaap in een toestand van extreme natriumdepletie werd geïnfundeerd bij een receptor-schaap in een toestand van normale natriumbalans. Eén van de bijnieren van het receptor-schaap was geëxstirpeerd, de andere bijnier was naar het subcutane weefsel van de nek getransplanteerd op zodanige wijze, dat deze bijnier normaal van bloed werd voorzien maar gedenerveerd was. Deze geïsoleerde bijnier werd door het bloed van het schaap met natriumdepletie tot verhoogde aldosteronsecretie aangezet. Ook door deze Australische groep onderzoekers werd vast-

gesteld, dat deze humorale factor van de nier afkomstig was. DENTON (1964) rapporteerde op het tweede Internationale Endocrinologie-Congresse Londen dat de aldosteronproductie van schapen, aan welke zout was onttrokken, vier tot vijf uur na nefrectomie tot zeer lage waarden was gedaald. DAVIS c.s. (1962) verzamelden een aantal argumenten voor de conclusie, dat deze renale, humorale factor renine was. De secretie-stimulerende factor bevond zich in de niet dialyseerbare eiwitfractie van het nierextract. Fractionering van het extract met ammoniumsulfaat bracht aan het licht, dat de fractie die met 1,7 of 2,5 Molair ammoniumsulfaat werd neergeslagen een aldosteronsecretie-stimulerende en bloeddrukverhogende activiteit had als renine, dat onder dezelfde omstandigheden precipitabel is. Evenals renine kon ook deze eiwitfractie door verwarming gedurende 10 minuten bij 80°C onwerkzaam gemaakt worden. De dialyseerbare fractie van de nierextracten had geen effect op aldosteronsecretie en bloeddruk. De conclusie van DAVIS c.s. was dat het renine verantwoordelijk is voor het hyperaldosteronisme, dat optreedt bij zoutdepletie en verkleining van het intravasculaire volume. BROWN c.s. (1964) en BINNION c.s. (1965) van de groep van DAVIS verrichtten metingen van de renine-activiteit van perifere plasma en van de secretie van aldosteron bij normale honden en bij dieren met natriumdepletie. De duidelijke tijdsrelatie die werd gevonden tussen de stijging van de renine-activiteit enerzijds en die van de aldosteronsecretie anderzijds als gevolg van natriumdepletie, suggereerde het bestaan van een causale betrekking.

GANONG en MULROW (1961) en MULROW c.s. (1962) trokken dezelfde conclusie op grond van overeenkomstige experimenten. GANONG c.s. (1965) vonden bovendien dat de aldosteronsecretie van honden op een zoutarm dieet geremd kan worden door de toediening van antilichamen tegen renine.

De waarnemingen van BROWN c.s. (1963), FASCIOLO c.s. (1964), VEYRAT c.s. (1964) en AJZEN c.s. (1965) betreffende de relatie tussen renine-activiteit van plasma en de zoutbalans van gezonde proefpersonen passen bij de voorstelling, dat ook voor de mens geldt, dat tijdens zoutdepletie de afgifte van renine-activiteit door de nieren verantwoordelijk is voor het bij deze toestand behorende hyperaldosteronisme. In overeenstemming hiermee zijn ook de daling van de renine-activiteit van het plasma bij zoutbelasting en de zeer hoge waarden die bij patiënten met een sterk negatieve natriumbalans, als lijders aan de ziekte van Addison, gevonden worden (BROWN c.s. 1964).

Een aantal recente gegevens lijken in tegenspraak met de conclusies van de groep van DAVIS. SLATER c.s. (1963) van de groep van BARTTER stelden vast, dat angiotensine, intraveneus toegediend aan gehypofysectomeerde en genefrectomeerde honden, niet alleen de produktie van aldosteron, maar ook die van corticosteron en cortisol duidelijk deed

stijgen. Aangezien bij natriumdepletie geen toeneming van cortisolproductie optreedt, suggereren de bevindingen van SLATER c.s., dat de selectieve toeneming van de aldosteronsecretie bij zoutdepletie niet verklaard kan worden door verhoogde vorming van angiotensine onder invloed van renine (het zogenaamde renine-angiotensine-systeem).

De groep van DAVIS heeft deze aanval vaardig gepareerd. BINNION c.s. (1965) van deze groep toonden aan, dat de toegenomen productie van corticosteron bij natriumonttrekking alleen optreedt wanneer gehypofysectomeerde honden worden ontzout. Indien intacte honden in deze experimenten worden gebruikt, is de toeneming van de corticosteronproductie slechts van korte duur. Een verklaring van dit verschijnsel zoeken DAVIS c.s. in een terugkoppelingsmechanisme via de hypofyse. Bij natriumdepletie treedt via vermeerderde afgifte van renine verhoging van de angiotensine-activiteit van het bloed op. Deze bevordert de productie van aldosteron, maar ook, zij het in mindere mate, van corticosteron. De vergrote corticosteronproductie leidt tot verminderde afgifte van ACTH door de hypofyse. Het resultaat van deze terugkoppeling zou zijn, dat de corticosteronsecretie zeer snel na het optreden van natriumdepletie weer tot normale waarden terugkeert.

Een tweede gegeven, dat niet eenvoudig te rijmen is met de voorstelling van DAVIS, is de waarneming van SLATER c.s. (1965), dat de aldosteronsecretie van normaal gevoede en ontzoute, gehypofysectomeerde honden 18 uur na nefrectomie niet significant verschilde van de meetresultaten vóór de verwijdering van de nieren. BLAIR WEST c.s. (1964a, 1964b) deelden mee, dat nefrectomie, voor of na hypofysectomie (met decerebratie), bij sterk natriumdeplete schapen evenmin een significante daling van de aldosteronsecretie ten gevolge had. De metingen van de aldosteronsecretie werden in deze experimenten verricht een tot zeven uur na nefrectomie.

Dat met de mogelijkheid van hyperaldosteronisme door natriumdepletie zonder tussenkomst van het renine-angiotensine-systeem rekening gehouden moet worden, blijkt ook nog uit een aantal waarnemingen bij ratten. EILERS en PETERSON (1964) lieten zien, dat ratten op een zeer streng zoutloos dieet na hypofysectomie en nefrectomie slechts een geringe, maar niet significante daling van de aldosteronproductie toonden. De gevonden waarden onder deze proefomstandigheden waren ruim vijf maal zo hoog als van gehypofysectomeerde en genefrectomeerde ratten zonder natriumbeperving in het dieet. Tevens toonden deze onderzoekers aan, dat renine en angiotensine van ratten, zelfs in zeer grote doses, bij deze proefdieren geen significante toeneming van de aldosteronsecretie veroorzaakten. CADE en PERENICH (1965) stelden vast, dat gebruik van een nagenoeg natriumloos dieet gedurende één week, de aldosteronsecretie van ratten belangrijk deed stijgen, terwijl de corticosteronproductie daalde. Angiotensine daarentegen deed de aldosteronproductie van gehypofysectomeerde en ge-

nefrectomeerde ratten niet stijgen (tenzij gebruik werd gemaakt van enorme hoeveelheden), maar de corticosteronsecretie wel. Deze onderzoekers beschouwen dit gegeven als een aanwijzing voor de stelling, dat het renine-angiotensine-systeem geen enkele rol speelt bij het hyperaldosteronisme, dat optreedt wanneer ratten in een toestand van natriumdepletie worden gebracht.

De opgesomde bezwaren tegen de voorstelling, dat natriumgebrek uitsluitend via verhoogde afgifte van renine en vermeerderde vorming van angiotensine zou leiden tot hyperaldosteronisme, kunnen op dit moment niet ontkend worden. Voor een juiste waardering van de argumenten pro en contra de renine-angiotensine-theorie dienen nog enkele opmerkingen gemaakt te worden.

In een groot aantal experimenten werd verzuimd na te gaan, hoe groot het natriumverlies van de proefdieren was en of de toestand van natriumdepletie met hyponatriëmie gepaard ging. Hyponatriëmie kan door een direct adrenaal effect, dus zonder tussenkomst van het renine-angiotensine-systeem, tot hypersecretie van aldosteron leiden. BLAIR WEST c.s. (1962) en DAVIS c.s. (1963) onderzochten dit verschijnsel bij schapen en honden. Eén van de bijniere van deze dieren werd door transplantatie geïsoleerd. Verlaging van de natriumconcentratie van het bloed, dat naar deze geïsoleerde bijnier stroomde, in de orde van grootte van 5 - 15 meq per liter plasma, had een duidelijke stijging van de aldosteronsecretie van deze bijnier tot gevolg. Bij de normale mens en het intacte proefdier treedt door natriumbepanking in het dieet geen hyponatriëmie op, zodat dit directe adrenale effect van de natriumconcentratie van het plasma geen rol kan spelen bij deze vormen van hyperaldosteronisme. In experimenten evenwel, waarin proefdieren worden gebruikt, die tevoren aan grote chirurgische ingrepen (hypofysectomie, nefrectomie etc.) onderworpen zijn, is zorgvuldige controle van de natriumbalans en de natriumconcentratie van het plasma vereist, opdat eventueel optredende hyponatriëmieën niet onontdekt blijven. In de genoemde onderzoekingen van SLATER c.s. (1965) en EILERS en PETERSON (1964) vindt men noch over de natriumbalans noch over het natriumgehalte van het plasma enige informatie. In de studies van BLAIR WEST c.s. wordt doorgaans verantwoording over de natriumbalans afgelegd. Deze onderzoekers vermeldden in de boven besproken studies dat de natriumdepletie bij hun schapen, die op nefrectomie niet met daling van de aldosteronsecretie reageerden, zeer aanzienlijk was en tot hyponatriëmie leidde. Hierin zou de oorzaak gelegen kunnen zijn van het onverwachte resultaat van hun werk. DENTON (1964) van dezelfde Australische groep onderzoekers deelde op het tweede Internationale Endocrinologie-Congres te Londen mee, dat schapen met een matig natriumgebrek op nefrectomie (en hypofysectomie) wel met een belangrijke daling van de aldosteronsecretie reageren.

Een tweede bijzonderheid, die opvalt bij de bestudering van deze con-

tradictoire gegevens, is, dat in de studies van SLATER c.s. en EILERS en PETERSON verzuimd werd na te gaan wat het effect van herstel van het natriumgebrek op de aldosteronsecretie was. Bij betrekkelijk onfysiologische proefopstellingen, zoals in deze experimenten werden gebruikt, mag eerst van een sluitende waarneming gesproken worden wanneer niet alleen het effect van een bepaalde verandering (b.v. natriumgebrek) is geobserveerd, maar ook is aangetoond, dat wegnemen van de prikkel het geobserveerde effect weer te niet doet.

De wijze, waarop natriumgebrek tot verhoogde afgifte van renine door de nieren leidt, is nog onderwerp van studie. In de samenvattende beschouwing van deze paragraaf zullen de spaarzame gegevens, die met betrekking hierop bekend zijn, besproken worden.

2.2.2 De betekenis van experimenteel aangebrachte veranderingen van de circulatie

In een aantal klinische en experimentele situaties komt de combinatie van hypersecretie van aldosteron en chronische natriumretentie voor. Hiervan zijn bepaalde vormen van decompensatio cordis, levercirrose met ascitesvorming en het nefrotische syndroom met oedeem goede voorbeelden. Anatomische veranderingen van de circulatie die in dierexperimenten regelmatig hyperaldosteronisme en chronische natriumretentie veroorzaken zijn:

1. aangebrachte klepgebreken, met name pulmonaalstenose en tricuspidaalinsufficiëntie, die door overbelasting van de rechter ventrikel tot decompensatie van het hart leiden.
2. aangebrachte arterio-veneuze fistels, die door overbelasting van de linker ventrikel tot decompensatie leiden.
3. vernauwing van de vena cava inferior boven de inmonding van de levervenen.

De hemodynamische veranderingen bij deze experimenteel aangebrachte wijzigingen van de circulatie zijn:

1. verhoging van de druk in het vena cava-stroomgebied, gevolgd door ascites- of oedeemvorming.
2. verkleining van het minuut-volume van het hart, absoluut of relatief (bij arterio-veneuze fistels).
3. vergroting van het totale volume van de extracellulaire ruimte, wanneer althans natrium met de voeding wordt opgenomen.

DAVIS en medewerkers hebben gedurende ruim 15 jaren dit syndroom van hyperaldosteronisme en chronische natriumretentie door anatomische circulatieveranderingen bestudeerd. Bij een groep gedecompenseerde honden was de produktie van aldosteron gemiddeld vijfmaal, bij dieren met vena cava-constrictie gemiddeld zesmaal zo hoog als bij normale honden (DAVIS 1961).

De toestand van chronische natriumretentie kon worden doorbroken door dubbelzijdige adrenalectomie. Wanneer aan deze geadrenalectomeerde honden voldoende natriumchloride werd aangeboden kon de natriumbalans worden gehandhaafd. Wanneer hoge doses van het mineralocorticoïd desoxycorticosteron werden toegediend, bleef de toestand van natriumretentie bestaan. Werd tijdens deze forse behandeling met mineralocorticoïden de circulatieverandering opgeheven, bijvoorbeeld door verwijdering van de vena cava-teugel, dan trad prompt uitscheiding van water en natriumchloride op en verloren de dieren ascites en oedemen. Een meetbare verandering van de nierfunctie trad door deze manipulaties niet op: veranderingen van de glomerulusfiltratie leken noch voor de retentie van natriumchloride tijdens, noch voor de uitscheiding ervan na het opheffen van de vena cava-constrictie, verantwoordelijk.

Deze gegevens wijzen er op, dat het hyperaldosteronisme bij deze toestanden van veranderde circulatie wel een uiterst belangrijke factor voor de natriumretentie is, doch dat ook andere mechanismen hierbij van belang zijn. Een aantal factoren die deze rol zouden kunnen vervullen werden door DAVIS c.s. uitgesloten. Bij vena cava-constrictie treedt verhoging van druk in de nierven op. Wellicht zouden ook reflexmechanismen via het centraal zenuwstelsel een rol bij deze chronische natriumretentie kunnen vervullen. DAVIS c.s. (1964b) hebben bij een aantal honden beide bijnieren en de rechter nier verwijderd en de linker nier met zijn vaatvoorziening naar de nek getransplanteerd. Op deze wijze konden noch een verhoogde veneuze druk, noch neurale mechanismen van betekenis zijn bij het bewerkstelligen van chronische natriumretentie tijdens vena cava inferior-constrictie. De dieren kregen desoxycorticosteronacetaat of aldosteron. Ook bij deze dieren had constrictie van de vena cava chronische natriumretentie tot gevolg. De conclusie uit dit type waarnemingen was, dat buiten mineralocorticoïde activiteit ofwel een humorale factor, ofwel een "as yet undefined renal functional change" mede verantwoordelijk moet zijn voor de chronische water- en natriumretentie in de bestudeerde proefopstelling. Een zeer fraai argument voor het bestaan van "extra-adrenale" factoren, werkzaam bij chronische water- en zoutretentie, werd door CIRKSENA c.s. (1965) verkregen. Bij honden werd de resorptie van natrium en water in het proximale deel van de niertubulus gemeten. Daartoe werden micropuncties van deze tubuli verricht en van de op deze wijze verkregen oplossing werd de concentratie van inuline en natrium bepaald. Onmiddellijk na vena cava-constrictie nam deze proximale resorptie van water en natrium zeer belangrijk toe. Onmiddellijk na losmaken van de vena cava-teugel werden de gereteneerde hoeveelheden natrium en water uitgescheiden, waarna de resorptie van beide weer tot de uitgangswaarde terugkeerde. Veranderingen van aldosteronproductie konden hiervoor onmogelijk verantwoordelijk zijn wegens de latentietijd van de hormonale activiteit (zie Hoofdstuk I). Bovendien gaven deze onderzoe-

kers de honden gedurende het gehele experiment een zo grote hoeveelheid aldosteron, dat veranderingen van endogene productie geen wezenlijke verandering van aldosteronspiegels van het plasma zouden kunnen veroorzaken.

Evenals voor het hyperaldosteronisme bij chronische natriumdepletie, zochten o.a. DAVIS c.s. naar de verklaring van het hyperaldosteronisme bij de bovengenoemde anatomische veranderingen van de circulatie. Ook ter verklaring van deze vorm van hyperaldosteronisme verzamelden zij een aantal argumenten, die ervoor pleitten, dat het renine-angiotensine-systeem de verantwoordelijke factor is. Deze conclusie kon worden getrokken uit de resultaten van experimenten, die op dezelfde wijze uitgevoerd werden als in 2.2.1 voor het hyperaldosteronisme door zoutdepletie is besproken. Voor een meer gedetailleerde informatie zij naar de oorspronkelijke literatuur verwezen (DAVIS c.s. 1957, YANKOPOULOS c.s. 1959, DAVIS 1961, DAVIS c.s. 1961a, 1961b, DAVIS 1962, DAVIS c.s. 1962, HIGGINS c.s. 1964).

2.2.3 Samenvattende beschouwing over hyperaldosteronisme door natriumdepletie en bepaalde circulatieveranderingen

Zowel natriumdepletie als de boven besproken circulatieveranderingen leiden tot verhoogde activiteit van het renine-angiotensine-systeem en hyperaldosteronisme. Aangezien angiotensine ook in concentraties, die de bloeddruk niet doen stijgen, toeneming van de aldosteronsecretie kan veroorzaken (LARAGH c.s. 1963) lijkt het verantwoord de vormen van hyperaldosteronisme, die thans besproken worden, door de daarbij vastgestelde hyperangiotensinemie veroorzaakt te achten. DAVIS c.s. bewezen dit voor experimenteel aangebrachte circulatieveranderingen als vena cava-constrictie en arterio-veneuze fistels.

Op welke wijze de nieren geïnformeerd worden over de natriumbalans en deze circulatoire veranderingen, is niet duidelijk. Experimentele en ook klinische argumenten maken zeer waarschijnlijk, dat onder beide omstandigheden de isotone resorptie van natriumchloride in het proximale deel van de niertubulus toeneemt. Indien de natriumconcentratie van het plasma en de glomerulusfiltratie onveranderd zijn, wordt onder de genoemde omstandigheden minder natrium aan het distale deel van de tubulus aangeboden. Op enigerlei wijze zal deze intrarenale functieverandering in verhoogde activiteit van het renine-angiotensine-systeem resulteren. Bij een aantal experimentele circulatieveranderingen neemt bovendien de perfusiedruk van de nieren doorgaans af, hetgeen - zoals nog wordt besproken - de afgifte van renine door de nieren kan bevorderen.

Op twee plaatsen staat het nefron in direct contact met het renineproducerende apparaat. In de wand van de preglomerulaire arterioli bevinden zich de juxtaglomerulaire cellen van RUYTER (1925), ook wel aangeduid als het "Polkissen" van Zimmerman. In de wand van het distale deel van de tubulus vormt de macula densa een onderdeel van het renine-vormende apparaat. Deze beide structuren zijn door de zogenaamde "Goormaghtigh"-cellen met elkaar verbonden. Op grond van histologische en histochemische argumenten, gesteund door bepalingen van de renine-activiteit, kon worden aangetoond, dat renine in het juxtaglomerulaire apparaat aanwezig is. Het grootste deel van de totale renine-activiteit bevindt zich onder normale omstandigheden in de macula densa, een aanzienlijk geringere hoeveelheid in het "Polkissen". Door onderzoekingen van de groepen van GROSS en BING werden een aantal argumenten verkregen voor de stelling, dat de productie van renine waarschijnlijk in de macula densa plaats vindt. Secretie van renine zou kunnen optreden in de afferente arterioli en in lymfbanen, die in het juxtaglomerulaire apparaat ontspringen (voor nadere gegevens wordt verwezen naar de samenvattende studies van BING, 1963 en HESS, 1963).

De gegevens over de vormingsplaats van renine zijn wellicht van belang voor de juiste waardering van een aantal experimentele gegevens over de wijze, waarop de nier geïnformeerd wordt over veranderingen van natriumbalans en circulatie.

De groep van PAGE (SKINNER c.s. 1964) heeft vastgesteld dat bij geringe dalingen van de perfusiedruk van de nier (10 - 20 mm Hg) bij de hond een duidelijke toeneming van reninesecretie optreedt. Daling van de perfusiedruk werd in deze experimenten bereikt zonder verandering van het bloed-minuut-volume van de nier. Op grond van deze gegevens veronderstelden bovengenoemde onderzoekers, dat drukdaling in de preglomerulaire arterioli het juxtaglomerulaire apparaat tot vermeerderde reninesecretie aanzet. VANDER en MILLER (1964) maten de renine-activiteit in niervene-bloed van honden en stelden vast, dat deze activiteit onder normale omstandigheden omgekeerd evenredig was met de grootte van de natriumuitscheiding. Zij vonden onder normale omstandigheden geen correlatie tussen renine-activiteit en arteriële bloeddruk of renale bloeddorstrooming. Bij vermindering van de gemiddelde druk in de arteria renalis door een klem op de aorta, daalde de uitscheiding van natrium en water volgens verwachting. De renine-activiteit van het niervene-bloed steeg onder deze omstandigheden tot rond 400% van de controlewaarde. Deze toeneming van de renine-activiteit kon tot verdwijnen worden gebracht door toediening van osmotische diuretica als ureum, mannitol en natriumsulfaat. Werden deze diuretica reeds vóór afklemming van de aorta gegeven, dan bleef de stijging van de renine-activiteit door aorta-afklemming uit. Toediening van natriuretica als chlorothiazide of acetazolamide had een gelijk gericht effect, evenwel minder uitgesproken

dan van de osmotische diuretica.

Bij de bespreking van hun resultaten wijzen VANDER en MILLER er op, dat de vermindering van de reninesecretie tijdens toediening van diuretica en natriuretica in het acute experiment niet verklaard kan worden door veranderingen van perfusiedruk, renale plasmadoorstroming of glomerulusfiltratie: slechts in de experimenten met chlorothiazide of acetazolamide werd een geringe verandering, en dan nog een daling, van de glomerulusfiltratie en de renale plasmadoorstroming vastgesteld. Zij onderzochten of drukstijging in de tubuli (die door de werking van osmotische diuretica optreedt) de verklaring zou kunnen bieden voor de onderdrukking van de toeneming van de renine-activiteit in deze proeven. Indien drukstijging in de tubuli door afsluiting van een ureter werd veroorzaakt, bleek de renine-activiteit van het niervene-bloed juist te stijgen.

Veranderingen noch van hemodynamiek noch van intratubulaire druk bieden dus een mogelijkheid tot verklaring van het besproken effect.

De enige duidelijke verandering, die door de osmotische diuretica en de natriuretica optrad, was de toeneming van uitscheiding van natrium en water. Werden deze stoffen tijdens aorta-afklemming gegeven, dan werd de natrium- en waterretentie te niet gedaan, en werd de aorta afgeklemd tijdens diurese en natriurese door deze stoffen, dan trad geen duidelijke natrium- en waterretentie door deze ingreep op. Aangezien de renine-activiteit van het niervene-bloed ook zonder afklemming van de aorta negatief gecorreleerd was met de mate van natriumuitscheiding, was de suggestie gerechtvaardigd, dat een of ander intrarenaal gebeuren, betrokken bij veranderingen van "sodium-handling" in de tubulus, verantwoordelijk moet zijn voor de door VANDER en MILLER waargenomen veranderingen van de renine-afgifte.

Deze onderzoekers stelden de hypothese op, dat verandering van natriumaanbod (of osmolaliteit) *ter plaatse van de macula densa* de verantwoordelijke factor voor de regeling van de reninesecretie zou kunnen zijn. Vermindering van natriumaanbod aan de macula densa (of een daarvan afhankelijke grootte) zou leiden tot vermeerdering van de reninesecretie, toeneming van natriumaanbod zou de reninesecretie doen dalen.

Iedere verandering van natriumbalans of circulatie, die met vermeerdering van natriumresorptie in het proximale deel van de tubulus gepaard gaat, leidt tot vermindering van natriumaanbod aan de macula densa en volgens deze hypothese tot toeneming van de reninesecretie.

Fig. 4 tracht de betrekkingen tussen de circulatie, de natriumbalans, de activiteit van het renine-angiotensine-systeem en de aldosteronsecretie schematisch weer te geven.

Hierbij dient een enkele opmerking gemaakt te worden over de mogelijkheid, dat aldosteron en angiotensine of beide via een terugkoppelingsmechanisme de renine-afgifte door de nier kunnen beïnvloeden. De

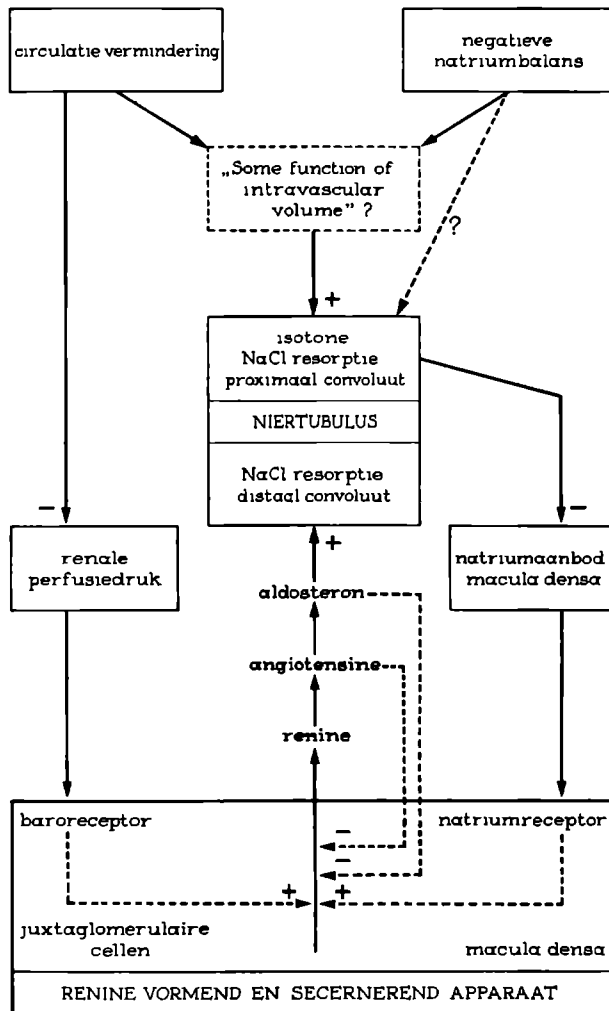


Fig.4. Proeve tot illustratie van de betrekkingen tussen veranderingen van de circulatie en de natriumbalans en de activiteit van het renine-angiotensine-systeem en de secretie van aldosteron

groep van GROSS (1958, 1965) stelde vast, dat toediening van forse hoeveelheden aldosteron de renine-activiteit van het nierweefsel van ratten in enkele dagen tot lage waarden doet dalen. De groep van PAGE (MASSON c.s. 1962) toonde aan, dat de secretie van renine door nieren van ratten, een betere maat voor dit effect van mineralocorticoiden was dan de renine-activiteit van het nierweefsel zelf. Onder invloed van desoxycorticosteron was de secretie na vijf dagen onmeetbaar klein.

Tenslotte mag als argument voor de remming van de reninesecretie door aldosteron vermeld worden, dat GENEST c.s. (1962), CONN c.s. (1964a) en de groep van PEART (BROWN c.s. 1964a, b) vaststelden, dat patiënten met primair hyperaldosteronisme door een aldosteronoom een zeer lage renine-activiteit van het bloed hebben.

De groep van GENEST (de CHAMPLAIN c.s., 1966) bestudeerde het acute effect van infusie van angiotensine op de renine-activiteit van perifere bloed bij de mens. Zij stelden vast, dat onder deze omstandigheden de renine-activiteit in enkele uren zeer duidelijk daalde. Op grond van deze gegevens is het zeer wel denkbaar, dat er een terugkoppeling bestaat van aldosteron en angiotensine op de reninesecretie.

Deze beschouwingswijze van de interactie tussen natriumbalans, circulatie, renine-angiotensine-systeem en aldosteron biedt de mogelijkheid een aantal experimentele gegevens beter te verstaan. Uit de bespreking van natriumgebrek als prikkel voor de aldosteronsecretie bleek, dat verandering van "some function of intravascular volume" conditio sine qua non lijkt voor de daarbij optredende toeneming van de aldosteronsecretie. In het bovenstaande schema wordt van deze nog mysterieuze "function" verondersteld, dat zij op een of andere wijze toeneming van isotone terugresorptie van natriumchloride en water in het proximale deel van de niertubulus veroorzaakt. Verminderd aanbod van natrium aan de macula densa kan hiervan het gevolg zijn met toeneming van de reninesecretie en hyperaldosteronisme als resultaat.

Bij de bespreking van het hyperaldosteronisme door experimentele circulatieveranderingen bleek deze toeneming van de aldosteronproductie op zich niet de verklaring te kunnen vormen voor de chronische retentie van natriumchloride en water. Een of ander, van de toestand van de circulatie afhankelijk, mechanisme leidt volgens het gegeven schema tot toeneming van de isotone terugresorptie proximaal in de niertubulus. Bij deze toestanden zou volgens deze voorstelling langs twee wegen toeneming van de reninesecretie en hyperaldosteronisme kunnen optreden: via daling van de perfusiedruk in de preglomerulaire arterioli en via vermindering van het natriumaanbod aan de macula densa.

2.3 DE BETEKENIS VAN VERSTORINGEN VAN DE KALIUMBALANS

SINGER en STACK-DUNNE (1954, 1955) stelden vast, dat kaliumgebrek door dieetmaatregelen (4 weken kaliumarm dieet) de aldosteronconcentratie van het bijniervene-bloed van ratten zeer sterk deed dalen. Met een biologische bepalingsmethodiek werd onder deze omstandigheden een daling tot 10% van de uitgangswaarde gemeten. De con-

concentratie van corticosteron daalde onder deze omstandigheden niet. Daarom concludeerden deze onderzoekers dat de daling van de aldosteronconcentratie niet veroorzaakt werd door vermindering van ACTH-productie onder deze omstandigheden, maar door een voor kaliumgebrek min of meer specifiek mechanisme.

Op grond van histologisch onderzoek hadden DEANE c.s. (1948) vastgesteld, dat bij vergroting van het kaliuaanbod hypertrofie van de zona glomerulosa van ratten optrad. STOERK c.s. (1955) verrichtten metingen van de breedte van de zona glomerulosa van bijniere van ratten bij verschillende kaliumconcentraties van het plasma. Zij stelden vast, dat er een positieve correlatie bestaat tussen de hoogte van de kaliumconcentratie van het plasma en de breedte van de zona glomerulosa.

Een directe relatie werd vastgesteld tussen de kaliumconcentratie van het arteriële bloed, dat naar de bijnier stroomt, en de productie van aldosteron. BLAIR WEST c.s. (1962) onderzochten dit verschijnsel in experimenten bij schapen, waarvan één bijnier was geëxstirpeerd en de andere met zijn vaatvoorziening naar een nekplooi was getransplanteerd. Verhoging van de kaliumconcentratie lokaal in het, naar de bijnier stromende, arteriële bloed met rond 1 meq/l, bleek een krachtige prikkel tot vermeerderde secretie van aldosteron. In een aantal van deze experimenten nam ook de productie van corticosteron onder deze omstandigheden toe. Terwijl de toeneming van de aldosteronsecretie positief gecorreleerd leek met de hoogte van de kaliumconcentratie, bleek dit voor de corticosteronsecretie minder duidelijk het geval te zijn.

De groep van DAVIS (1963) publiceerde soortgelijke waarnemingen bijhonden over het effect van veranderingen van de kaliumconcentratie in het arteriële bloed van een bijnier, die naar de buikwand was getransplanteerd. Met concentratieveranderingen van dezelfde orde van grootte traden vergelijkbare stijgingen van de aldosteronsecretie op. In deze experimenten nam de productie van corticosteron ook toe, zij het in geringere mate. Geen van beide groepen vond een positief effect van verandering van kaliumconcentratie op de productie van cortisol. DAVIS c.s. lieten bovendien zien, dat dit antwoord op lokale veranderingen van de kaliumconcentratie in het bijnierbloed ook verkregen werd bij gehyposysectomeerde en genefrectomeerde honden, zodat tussenkomst van ACTH of het renine-angiotensine-systeem voor dit effect niet nodig was. BARTTER c.s. (1964) lieten eveneens zien, dat infusie van kaliumchloride in de arterie van een in de hond verplaatste bijnier (na hypofysectomie en nefrectomie), de aldosteronsecretie matig stimuleerde. Het effect op de secretie van corticosteron was van dezelfde grootte-orde als dat op de aldosteronsecretie. De productie van cortisol nam ook in deze experimenten bij hyperkaliëmie niet toe.

Ook de productie van corticoiden door bijnierweefsel in vitro kan beïnvloed worden door de kaliumconcentratie van het incubatiemedium.

GIROUD c.s. (1956) hadden kort na de ontdekking van aldosteron reeds gevonden, dat zeer hoge concentraties van kalium in het incubatiemedium de aldosteronproductie in vitro stimuleren. In de laatste jaren zijn met goede meetmethodieken voor aldosteron nauwkeuriger waarnemingen verricht. De Zwitserse onderzoeker MÜLLER (1965) liet zien, dat bij incubatie van bijnierweefsel van ratten verhoging van de kaliumconcentratie in het medium van 3,6 tot 5,9 meq/l een significante stijging van de aldosteronproductie tot gevolg had. Verhoging van de kaliumconcentratie tot 8,4 meq/l deed de productie tot meer dan 200% van die bij 3,6 meq/l toenemen. Deze onderzoeker vond met een goed verantwoorde techniek geen toeneming van de productie van corticosteron. KAPLAN (1965) bestudeerde het effect van de kaliumconcentratie op de productie van aldosteron, corticosteron en cortisol door runderbijnierweefsel. Stapsgewijze verhoging van de kaliumconcentratie van het medium van 1,5 tot maximaal 11,0 meq/l deed de productie van aldosteron geleidelijk stijgen van 2,5 tot 8,0 μg per gram weefsel van de zona glomerulosa van deze bijnieren. De productie van corticosteron nam in deze experimenten zelfs sterker toe (van 2,7 tot 13,0 μg per gram zona glomerulosa-weefsel). De productie van cortisol door bijnierschorsweefsel nam onder deze omstandigheden niet significant toe. Een interessante nevenbevinding van de experimenten van KAPLAN was, dat het aldosteronproductie-bevorderend effect van stijgende kaliumconcentraties gepotentieerd kon worden door toevoeging van angiotensine aan het medium in een concentratie, die op zich geen stimulerend effect op de productie van het hormoon bewerkte.

Ook over de betekenis van de kaliumbalans en de kaliumconcentratie van het plasma voor de productie van aldosteron bij de mens werden een aantal waarnemingen gedaan. LUETSCHER en CURTIS (1955b) en JOHNSON c.s. (1957) vonden, dat vergroting van het kaliumaanbod een veel minder sterke prikkel voor de aldosteronsecretie was dan vermindering van het natriumaanbod. FALBRIARD c.s. (1955) namen een toeneming van de excretie van het pH-1-conjugaat van aldosteron waar bij kaliumbelasting. LIDDLE c.s. (1955) stelden vast, dat toediening van kaliumchloride aan gezonde proefpersonen slechts dan tot toeneming van de uitscheiding van aldosteron leidde, wanneer daarbij verlies van natrium en water optrad. BARTTER c.s. (1959) bestudeerden vervolgens of kaliumbelasting tot hyperaldosteronisme leidde via een effect op de natriumbalans. Toediening van kaliumchloride leidt bij normale proefpersonen tot een tijdelijke toeneming van de uitscheiding van natrium, ter begeleiding van het chloride, dat onder deze proefomstandigheden wordt uitgescheiden (BUNGE 1873). Via een op deze wijze optredend natriumdeficit zou hyperaldosteronisme kunnen optreden.

GANN c.s. (1964) toonden in balansstudies bij normale proefpersonen aan, dat ook bij het in evenwicht houden van de natriumbalans (door

studies te verrichten onder omstandigheden van zoutloos dieet of door correctie van natriumverliezen) veranderingen van de kaliumbalans met veranderingen in aldosteronexcretie gepaard gaan. Kaliumdepletie leidde tot vermindering, kaliumrepletie tot toeneming van de excretie van het pH-1-conjugaat van aldosteron. Deze waarnemingen brachten de groep van BARTTER tot de conclusie, dat veranderingen van de kaliumbalans bij de mens de aldosteronproductie beïnvloeden door een mechanisme, onafhankelijk van veranderingen van de natriumbalans. De veranderingen van de kaliumconcentratie van het plasma, die in deze experimenten optraden (daling bij kaliumdepletie, stijging bij kaliumbelasting), werden door deze onderzoekers (BARTTER c.s. 1959, GANN c.s. 1964) niet voldoende geacht om deze effecten door een directe invloed van de kaliumconcentratie op de bijnier te verklaren.

In de literatuur zijn naast de genoemde studies een groot aantal mededelingen verschenen over de rol van de kaliumbalans bij de regeling van de aldosteronsecretie. Uit de meeste van deze waarnemingen blijkt niet duidelijk dat gestreefd werd de natriumbalans bij verstoringen van de kaliumbalans in evenwicht te houden. Daardoor zijn veel van deze studies niet eenvoudig te interpreteren. Bij nauwkeurige lezing van bovvermelde studie van GANN c.s. blijkt evenmin in alle zeven experimenten het behoud van de natriumbalans tijdens de waarnemingen gelukt te zijn. Slechts van vier studies worden balansgegevens vermeld en slechts tweemaal blijkt de natriumbalans min of meer voldoende in evenwicht gehouden te zijn bij veranderingen van de kaliumbalans. In één van deze (fig.3 van deze publicatie) blijkt de aldosteronexcretie, gemeten met een biologische methode, bij een kaliumdepletie van omstreeks 180 meq te dalen van rond 150 tot 60 μg ("urinary aldosterone"). Direct bij aanbod van meer kalium (rond 70 meq per dag) stijgt het "urinary aldosterone" tot boven 100 μg daags. In de tweede waarneming (fig.4 van deze publicatie) die aan bovengenoemde eis van behoud van de natriumbalans min of meer voldoet, trad bij kaliumdepletie een daling van "urinary aldosterone" op van rond 100 tot rond 50 μg per dag. Figuur 2 van deze publicatie illustreert dat kaliumbelasting ook in een toestand van natriumdepletie nog tot verhoging van aldosteronexcretie kan leiden. Niettemin levert deze recente studie over de "control of aldosterone secretion by change of body potassium in normal man" zo weinig goed gedocumenteerde waarnemingen, dat men zich mag afvragen of de conclusie "the results suggest that changes in body potassium influence aldosterone secretion by mechanisms independent of those responsive to changes in body sodium or fluid volume" gerechtvaardigd is.

Bij beschouwing van deze gegevens dringt zich de conclusie op, dat nog onvoldoende goed verantwoorde gegevens bekend zijn, waaruit tot een belangrijke rol van de kaliumbalans voor de regeling van de aldosteronsecretie van de mens besloten zou kunnen worden. De directe effecten van het kalium-ion op de bijnierschors in in vitro experimen-

ten zijn van grote betekenis voor het onderzoek naar de biosynthese van corticoïden. Het is merkwaardig dat dit effect van het kalium-ion alleen optreedt bij de synthese van aldosteron en waarschijnlijk ook van corticosteron en niet bij de vorming van cortisol. Niettemin zijn de concentratieveranderingen, die in deze experimenten effectieve prikkels voor steroid-synthese bleken te zijn zo groot, dat een belangrijk regelend effect van de kaliumconcentratie op de aldosteronsecretie onder normale omstandigheden nauwelijks kan worden verwacht. In pathologische situaties kunnen echter aanzienlijke variaties van de kaliumconcentratie van het plasma optreden. Onder deze omstandigheden lijken effecten van de kaliumconcentratie op de aldosteronsecretie van de mens zeker mogelijk.

2.4 DE BETEKENIS VAN HET ADRENOCORTICOTROPE HORMON (ACTH)

HOUSSAY en SAMMARTINO (1933) stelden vast, dat hypofysectomie wel tot atrofie van de zona fasciculata en reticularis leidde, maar in de zona glomerulosa van de bijnier van honden geen duidelijke veranderingen veroorzaakte. SWANN (1940) sprak het vermoeden uit, dat de regeling van de productie van mineralocorticoïden moest verschillen van die van de productie van glucocorticoïden, omdat een groot aantal diersoorten ook zonder hypofyse tot behoud van de natriumbalans in staat is. SINGER en STACK-DUNNE (1955) vonden, dat hypofysectomie van ratten de aldosteronsecretie deed dalen, terwijl ACTH, in hoge doses aan deze dieren toegediend, de productie van aldosteron deed stijgen.

In de eerste jaren na de ontdekking van aldosteron werden door verscheidene onderzoekers waarnemingen gedaan over het effect van ACTH bij gezonde proefpersonen en over de aldosteronexcretie bij patiënten met hypopituitarisme. LUETSCHER en JOHNSON (1954) en VENNING c.s. (1954) stelden een vermindering van de natriumretinerende activiteit van urine-extracten tijdens chronische behandeling van patiënten en proefpersonen met ACTH vast. LIDDLE c.s. (1956) deden bij negen personen elf waarnemingen over het effect van grote hoeveelheden ACTH op de uitscheiding van "aldosterone-like steroids", 17-hydroxysteroiden en natrium. Zij stelden vast, dat ACTH de uitscheiding van "aldosterone-like steroids" gedurende enkele dagen deed toenemen. Het effect was duidelijker wanneer proefpersonen werden onderzocht, die een natriumarm dieet gebruikten. Na deze korte periode van toeneming van uitscheiding van mineralocorticoïden, daalde de excretie tot soms subnormale waarden. De excretie van 17-hydroxysteroiden bleef verhoogd. Deze onderzoekers concludeerden tot het bestaan van een "dual mechanism regulating adrenocortical function in man". De daling van

mineralocorticoïde activiteit na enige dagen werd door deze onderzoekers verklaard als een gevolg van de, door ACTH optredende, natriumretentie en vergroting van het extracellulaire volume.

ROSS c.s. (1960) deelden mede, dat de uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron bij patiënten met een lang bestaand hypopituitarisme significant lager was dan van normale personen. Wel deed het gebruik van een natriumarm dieet de uitscheiding van deze metaboliet toenemen, zij het minder uitgesproken dan bij normale proefpersonen. Ook onthouding van pitressine aan een patiënt met diabetes insipidus ten gevolge van hypofysectomie deed de uitscheiding van de metaboliet duidelijk toenemen. Deze auteurs concludeerden dat ACTH de bijnier in staat stelt om op fysiologische prikkels tot vermeerderde afgifte van aldosteron normaal te reageren, hoewel dit hormoon per se voor de produktie van aldosteron niet onontbeerlijk is.

In 1961 deelden KLIMAN c.s. mede, dat toediening van zeer grote hoeveelheden ACTH aan normale proefpersonen op een zoutarm dieet, de secretiesnelheid van aldosteron (gemeten met een dubbel-isotoop methode) deed stijgen (toeneming variërend van 60 - 300% op de vierde dag van ACTH-toediening). Voortgezette toediening deed de secretie dalen tot waarden gelijk aan of lager dan de uitgangswaarden (gemeten op de achtste dag van ACTH-toediening). Tevens stelden zij vast, dat het plasmavolume door de voortgezette toediening van ACTH gemiddeld 10% steeg. Aderlating van 1000 ml bloed op de 7e dag van ACTH-toediening deed de aldosteronsecretie stijgen tot de uitgangswaarden voor ACTH-toediening. Werd het bloed op de 9e dag bij de donor geïnfundeerd, dan daalde de aldosteronsecretie weer. KLIMAN c.s. concludeerden dat de daling van de aldosteronsecretie bij voortgezette ACTH-toediening veroorzaakt wordt door toeneming van het plasmavolume.

Waarnemingen over de rol van ACTH bij diverse vormen van hyperaldosteronisme werden door de groepen van DAVIS (1959 en 1960a) en GANONG (1959) gepubliceerd. Zij namen een zeer sterke daling waar van de aldosteronsecretie van honden met hyperaldosteronisme door vena cava-constrictie, binnen enkele uren na hypofysectomie. Werden enkele dagen na hypofysectomie metingen verricht aan honden met dezelfde vorm van hyperaldosteronisme, dan bleken deze proefdieren nog duidelijk met hypersecretie van aldosteron te reageren op aderlating en overeenkomstige prikkels. Wel was de reactie van de bijnier minder sterk dan bij aanwezigheid van de hypofyse (DAVIS c.s. 1960b, DAVIS 1961).

Uit deze experimenten werd de conclusie getrokken dat ACTH van groot belang is voor het niveau van de aldosteronsecretie, maar niet essentieel voor de reactie van de zona glomerulosa op specifieke prikkels van aldosteronsecretie zoals circulatieveranderingen door vena cava-constrictie en aderlating.

2.5 DE BETEKENIS VAN HET CENTRAAL ZENUWSTELSEL

In 1956 deelden RAUSCHKOLB en FARRELL mede, dat decapitatie van honden de secretie van aldosteron binnen enkele uren na de ingreep tot zeer lage waarden deed dalen. Verwijdering van het diencephalon en telencephalon door doorsnijding van het mesencephalon ter hoogte van de colliculi bleek even effectief als decapitatie. Nader onderzoek van dit fenomeen door de groep van FARRELL (FARRELL 1959) bracht aan het licht, dat zeer omschreven lesies in het rostrale deel van het mesencephalon ter hoogte van de epifyse een selectieve verlaging van de aldosteronsecretie veroorzaakten, terwijl soortgelijke lesies in het caudale deel van het mesencephalon de aldosteronsecretie deden stijgen. Deze groep van onderzoekers bereidde extracten van het diencephalon en van de glandula pinealis. Een aantal van deze extracten bleek de secretie van aldosteron te vergroten. Bij verdere zuivering van deze ruwe extracten werd een fractie verkregen, welke de productie van aldosteron deed afnemen. Deze waarnemingen werden bij honden gedaan.

Het werk van de groep van FARRELL is door DAVIS aan ernstige kritiek onderworpen. Deze onderzoeker wees er op, dat de metingen van de aldosteronsecretie in deze experimenten niet aan hoge eisen van specificiteit voldeden. Bovendien hebben DAVIS c.s. (1961c) een aantal van de experimenten van FARRELL c.s. herhaald. Doorsnijding van het mesencephalon van honden op dezelfde wijze als in de experimenten van FARRELL bleek noch de productie van aldosteron noch van corticosteron significant te veranderen. (Deze metingen werden met een goed verantwoorde dubbel-isotoop methode verricht). De reactie van de bijnier op aderlating of vena cava-constrictie was bij deze honden identiek aan die bij intacte dieren. Ook verwijdering van de glandula pinealis had in de experimenten van DAVIS geen invloed op de productie van aldosteron.

In de laatste jaren zijn een aantal mededelingen verschenen, die in de richting wijzen dat aan het centraal zenuwstelsel toch enige betekenis voor de regeling van de secretie van aldosteron moet worden toegekend.

BLAIR-WEST c.s. (1964) stelden vast, dat decerebratie van schapen een duidelijke daling van de aldosteronsecretie na nefrectomie kon voorkomen. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat bij de proefdieren in deze experimenten een ernstig natriumtekort was veroorzaakt, zodat een direct effect van natriumdepletie op de productie van aldosteron door de bijnier verantwoordelijk geweest kan zijn voor dit resultaat. BARBOUR c.s. (1965) vonden dat de productie van aldosteron van gehy-pofysectomeerde en genefrectomeerde honden, na doorsnijding van het mesencephalon, significant hoger was dan van een controle-groep, die alleen aan hypofysectomie en nefrectomie onderworpen was. Deze

onderzoekers concludeerden dat het deel van het centraal zenuwstelsel dat rostraal van het mesencephalon gelegen is, op enigerlei wijze de secretie van aldosteron kan remmen.

Deze enkele gegevens vormen een aanwijzing dat nader onderzoek naar de betekenis van het centraal zenuwstelsel voor de regeling van de secretie van aldosteron nodig is. Het behoeft overigens geen betoog dat in dergelijke experimenten nauwkeurige controle van natriumbalans en circulatie noodzakelijk is. In de enkele besproken studies ontbreken over deze grootheden voldoende gegevens.

HOOFDSTUK III

HET BEGINSSEL VAN METINGEN VAN DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON MET BEHULP VAN ISOTOOPVERDUNNING

3.1 INLEIDING

De methoden, die gebruikt kunnen worden om de secretiesnelheid van een hormoon te bepalen, kan men indelen in directe en indirecte.

Bij de directe methode bepaalt men het verschil in concentratie van het hormoon in het veneuze en arteriële bloed van de endocriene klier en meet men bovendien het bloed-minuut-volume van dit orgaan. Vermenigvuldiging van de grootten van concentratieverschil en minuut-volume levert de secretiesnelheid van het hormoon. Deze methode wordt in het dierexperiment nog steeds gebruikt.

Indirect zou de secretiesnelheid van het hormoon op de volgende wijzen gemeten kunnen worden:

1. door meting van de totale hoeveelheid metaboliëten, die per tijds-eenheid worden uitgescheiden. Deze werkwijze is voor geen enkel hormoon praktisch uitvoerbaar.
2. door meting van de uitscheidingsnelheid van één of enkele metaboliëten van het hormoon. Indien men door belasting met het hormoon door exogene toediening tevens bepaalt, welk percentage in deze metaboliëte(n) wordt omgezet, kan men de secretiesnelheid van het hormoon redelijk nauwkeurig bepalen. SILBER (1955) gaf een goed voorbeeld, hoe meting van de uitscheiding van de zogenaamde Porter-Silber-chromogeenen met de urine vóór en na belasting van proefpersonen met cortisol, een redelijke bepaling van de produktiesnelheid van dit hormoon mogelijk maakt. Hij vond bij 20 normalen een gemiddelde secretiesnelheid van 21,9 mg/24 uur. Later, met verfijnder methoden, verkregen normale waarden wijken niet belangrijk van deze af (PETERSON c.s. 1955, PETERSON en WIJNGAARDEN 1956, MIGEON c.s. 1956a).
3. door meting van de verandering van de specifieke activiteit van een toegediend radioactief isotoop van het hormoon door verdunning met het in het lichaam gesecernerde hormoon (isotoopverdunning in vivo).

Aangezien in dit proefschrift meetresultaten, die met een dergelijke isotoopverdunningstechniek verkregen zijn, worden besproken, worden het beginsel van deze methodiek en de voorwaarden waaraan bij dergelijke metingen voldaan moet zijn, nader toegelicht.

3.2 HET PRINCIPE VAN DE METING VAN DE SECRETIE - SNELHEID VAN ALDOSTERON MET BEHULP VAN ISOTOOPVERDUNNING IN VIVO

Wanneer radioactief aldosteron bij een proefpersoon wordt ingespoten, vindt onder ideale omstandigheden verdeling over de ruimte plaats, waartoe ook het in het lichaam gesecerneerde hormoon toegang heeft. Indien deze verdeling is opgetreden, heeft het buiten de bijnier circulerende aldosteron een specifieke activiteit, afhankelijk van de specifieke activiteit van het ingespoten preparaat en van de totale hoeveelheid circulerend hormoon. Bij een hoge produktie daalt de specifieke activiteit sterk, bij een lage weinig; treedt geen secretie op dan blijft de specifieke activiteit van het hormoon onveranderd.

Het hormoon wordt omgezet in metaboliëten, die met de urine worden uitgescheiden. De metaboliëten hebben dezelfde specifieke activiteit als het aldosteron waaruit zij gevormd worden. Indien de radioactieve metaboliët volledig is verzameld, kan de specifieke activiteit van deze metaboliët worden bepaald, waarna de secretiesnelheid op eenvoudige wijze kan worden berekend.

PEARLMAN c.s. (1954) maakten als eersten gebruik van een dergelijke meetwijze ter bepaling van de produktie van oestron. Zij spotten met deuterium gemerkt oestron bij proefpersonen in en bepaalden de specifieke activiteit van de met de urine uitgescheiden metaboliët oestradiol. In samenwerking met PEARLMAN heeft de groep van TAIT dit principe gebruikt bij de ontwikkeling van een meetwijze voor de secretiesnelheid van aldosteron. Als isotoop werd met ^3H gemerkt d-aldosteron gebruikt (AYRES c.s. 1957).

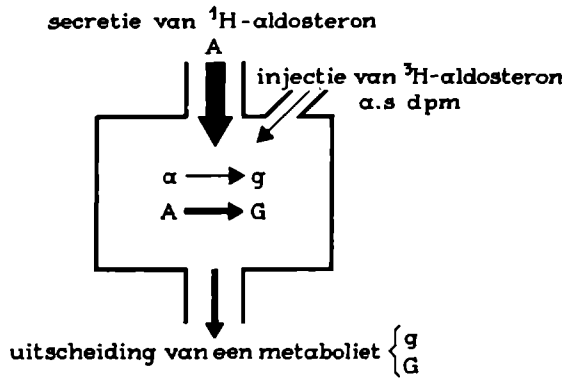
Figuur 5 illustreert het principe van de meting van de secretiesnelheid van aldosteron met behulp van isotoopverdunning op eenvoudige wijze.

Men injecteert op $t = 0$ een bekende hoeveelheid $a \mu\text{g}$ ^3H -aldosteron van bekende specifieke activiteit ($s \text{ dpm}/\mu\text{g}$). In totaal worden dus $a \cdot s \text{ dpm}$ ^3H -aldosteron ingespoten. In de uren waarover men meet secernerende bijniëren $A \mu\text{g}$ ^1H -aldosteron. Indien ^3H - en ^1H -aldosteron op dezelfde wijze worden gestofwisseld, zal eenzelfde percentage van beide soorten aldosteron als een bepaalde metaboliët, g respectievelijk $G \mu\text{g}$, worden uitgescheiden. In hoofdstuk I werd reeds besproken, dat van een ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron meer dan 95% met de urine wordt uitgescheiden. Van de totaal ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, $a \cdot s \text{ dpm}$, wordt als metaboliët (g) uitgescheiden:

$$\frac{g}{a} \cdot a \cdot s = g \cdot s \text{ dpm } ^3\text{H}.$$

De specifieke activiteit van de totale hoeveelheid metaboliët, G en g , is:

$$\frac{g \cdot s}{G + g} \text{ dpm } ^3\text{H}/\mu\text{g}$$



α = aantal μg ingespoten radioactief aldosteron
 s = aantal dpm ^3H per μg radioactief aldosteron
 A = aantal μg gesecerneerd aldosteron
 g = aantal μg radioactieve metaboliet
 G = aantal μg niet-radioactieve metaboliet

Fig.5. Principe van de meting der secretiesnelheid van aldosteron

In de tekst wordt afgeleid: $A = \frac{a \cdot s}{\frac{g \cdot s}{G}}$

en indien g verwaarloosbaar klein is ten opzichte van G :

$$\frac{g \cdot s}{G} \text{ dpm } ^3\text{H}/\mu\text{g}.$$

Aangezien wordt aangenomen dat van A en a hetzelfde percentage wordt omgezet in G en g , geldt:

$$\frac{G}{A} = \frac{g}{a} \quad (\text{I})$$

Hieruit volgt:

$$A = \frac{G \cdot a}{g} = \frac{a \cdot s}{\frac{g \cdot s}{G}} \quad (\text{II})$$

of in woorden: het produkt van de specifieke activiteit van het ingespoten ^3H -aldosteron en het aantal μg hiervan, gedeeld door de specifieke activiteit van de metaboliet is gelijk aan de secretiesnelheid van aldosteron.

Bij dit eenvoudige schema dienen enkele kanttekeningen te worden gemaakt:

1. Bij de afleiding werd opgemerkt, dat g verwaarloosbaar klein ten

opzichte van G dient te zijn. Aan deze voorwaarde kan worden voldaan indien radioactief aldosteron van hoge specifieke activiteit wordt gebruikt. De huidige handelspreparaten ^3H -aldosteron hebben een specifieke activiteit van rond 100 mC/mg. Dit betekent dat bij inspuiting van $2\ \mu\text{C}$ ^3H -aldosteron rond 20 ng aldosteron wordt toegediend.

2. Wanneer voldaan is aan de voorwaarde onder 1. genoemd, is bepaling van de specifieke activiteit van het in te spuiten ^3H -aldosteron voor de bepaling van de secretiesnelheid van aldosteron niet vereist. In de formule (vergelijking II) van de meting van de secretiesnelheid wordt de teller van de breuk gevormd door het produkt van de specifieke activiteit en de hoeveelheid van het ingespoten ^3H -aldosteron. Dit produkt is gelijk aan het totale aantal dpm tritium dat ingespoten wordt. Een betrouwbare meting van de secretiesnelheid van aldosteron is dus zonder meting van de specifieke activiteit van het in te spuiten radioactieve preparaat mogelijk, wanneer tenminste het preparaat radiochemisch zuiver is.

3.3 VOORWAARDEN WAARAAN BIJ DE SECRETIEMETING VAN ALDOSTERON MOET ZIJN VOLDAAN

Na de bespreking van het principe van de meting van de secretiesnelheid van een hormoon als aldosteron, moet aandacht worden besteed aan een aantal voorwaarden, waaraan voldaan moet zijn, opdat op de boven geschetste wijze inderdaad betrouwbare metingen van de secretiesnelheid worden verricht. Deze voorwaarden zijn:

1. Het ingespoten radioactieve preparaat moet in het lichaam op dezelfde wijze worden verwerkt als het gesecerneerde hormoon. Aan deze voorwaarde kan worden toegevoegd:
 - a. De dosis radioactief aldosteron moet intraveneus worden toegediend en daardoor op dezelfde wijze ter beschikking van de stofwisseling komen als het door de bijniere van de proefpersoon geproduceerde hormoon.
 - b. Het ingespoten radioactief hormoon moet zich ideaal verdelen over de ruimte, waartoe het gesecerneerde hormoon toegang heeft. Slechts onder deze omstandigheden zullen ook de metabolieten van de ingespoten speurdosis en het gesecerneerde hormoon, bij identieke stofwisseling, ideaal gemengd zijn en zal de specifieke activiteit van elke uit aldosteron gevormde metaboliet dezelfde zijn. Gezien de snelheid waarmee aldosteron gestofwisseld wordt (zie hoofdstuk I) zal de menging van de speurdosis en het in het lichaam aanwezige aldosteron zeer snel tot stand moeten komen.
 - c. Het radioactieve atoom moet hecht in het aldosteronmolecuul zijn

ingebouwd. Het behoeft geen betoog, dat slechts dan voor secretie-meting betrouwbare isotoopverduunning optreedt.

KOWARSKI c.s. (1964) maten de specifieke activiteit van het pH-1-conjugaat van aldosteron na intraveneuze toediening aan twee bijnierloze patiënten van mengsels van 1,2-³H-d-aldosteron en twee verschillende doses ongemerkt aldosteron. Ook de specifieke activiteit van de ingespoten mengsels werd bepaald. Significante verschillen tussen de specifieke activiteit van het ingespoten aldosteron en het uitgescheiden pH-1-conjugaat werden niet gevonden. Hieruit trokken deze onderzoekers de volgende twee conclusies:

1. het radioactieve en het ongemerkte aldosteron worden op gelijke wijze gestofwisseld.
2. het tritium-atoom wordt tijdens de waarnemingsperiode niet tegen een waterstof-atoom uitgewisseld.

BLEDSOE c.s. (1966) vonden zowel voor het pH-1-conjugaat als voor het tetrahydro-aldosteron-glucuronide dezelfde specifieke activiteit als voor de mengsels van 1,2-³H-aldosteron en ongemerkt aldosteron, die aan bijnierloze patiënten intraveneus werden toegediend. Bovendien deden deze onderzoekers een waarneming, die illustreert dat metingen van de secretiesnelheid door bepaling van de specifieke activiteit van een metaboliet tot verkeerde waarden kunnen leiden, wanneer de speurdosis aldosteron niet intraveneus zou worden toegediend maar bijvoorbeeld oraal (voorwaarde 1a.). Bij gelijktijdige toediening van radioactief 1,2-³H-d-aldosteron oraal en ongemerkt aldosteron intraveneus aan bijnierloze patiënten, bleek de specifieke activiteit van het uitgescheiden pH-1-conjugaat ongeveer half zo groot als van de toegediende combinatie van gemerkt en ongemerkt aldosteron. Werden gelijktijdig oraal ongemerkt aldosteron en intraveneus de radioactieve speurdosis toegediend, dan was de specifieke activiteit van het pH-1-conjugaat bijna tweemaal zo hoog als van de toegediende combinatie. Toediening van gemerkt én ongemerkt aldosteron langs dezelfde weg, oraal of intraveneus, leverde een pH-1-conjugaat met dezelfde specifieke activiteit als van het ingespoten mengsel. Het verschil in specifieke activiteit van de metaboliet en het gecombineerde aldosteronmengsel bij gescheiden toediening, oraal en intraveneus, bleek te berusten op verschil in stofwisseling van oraal en intraveneus aldosteron. Oraal toegediend aldosteron wordt geresorbeerd en komt via de poortader in de lever. Zoals in hoofdstuk I werd besproken, wordt nagenoeg de totale hoeveelheid aldosteron, die de lever bereikt, gestofwisseld.

BLEDSOE c.s. (1966) maakten waarschijnlijk, dat een deel van het pH-1-conjugaat in de nier gemaakt wordt. Aldosteron, dat oraal wordt toegediend, kan deze extrahepatische vormingsplaats van het pH-1-conjugaat niet bereiken. Aangezien een dergelijk verschil in stofwisseling van oraal en intraveneus aldosteron niet werd gevonden voor de omzetting in tetrahydro-aldosteron-glucuronide, trokken deze onder-

zoekers de conclusie, dat deze metaboliet uitsluitend in de lever gevormd wordt. Bovenstaande overwegingen maken duidelijk, dat van oraal toegediend aldosteron procentueel minder pH-1-conjugaat wordt gevormd dan van intraveneus toegediend of gesecerneerd hormoon. Hierdoor wordt het verschil in stofwisseling van oraal en intraveneus toegediend aldosteron duidelijk en kunnen de bovenbesproken verschillen in de specifieke activiteit van het pH-1-conjugaat worden verklaard.

Zoals gezegd, is deze waarneming een illustratie van de mogelijkheid van foutieve secretiesnelheidsbepaling door middel van meting van de specifieke activiteit van een metaboliet, indien niet voldaan is aan de voorwaarde, dat de stofwisseling van de speurdosis radioactief aldosteron identiek is aan die van het gesecerneerde hormoon.

2. De metaboliet, waarvan de specifieke activiteit wordt bepaald, moet uitsluitend uit aldosteron worden gevormd. Indien de metaboliet ook uit andere verbindingen dan aldosteron gevormd wordt, kan de specifieke activiteit van deze metaboliet natuurlijk niet gelden als een indicator voor de isotoopverdunding door het gesecerneerde aldosteron. Het is duidelijk, dat de specifieke activiteit van een metaboliet die ook uit andere verbindingen zou worden gevormd sneller daalt dan bij vorming uit aldosteron alleen. De met een dergelijke specifieke activiteit berekende secretiesnelheid zou te hoog uitvallen.

3. De radioactief gemerkte metaboliet moet in de periode waarin de urine na injectie van de speurdosis verzameld wordt, volledig uitgescheiden worden. Meting van de specifieke activiteit van de metaboliet levert een waarde, die de integraal is van de specifieke activiteiten van een groot aantal na injectie van de speurdosis uitgescheiden urineporties. Indien niet de totale hoeveelheid radioactief gemerkte metaboliet is verzameld, zal een te lage specifieke activiteit en dus een te hoge secretiesnelheid gemeten worden.

De thans goed bekende metabolieten van aldosteron, die in voldoende hoeveelheid gevormd worden om bepaald te kunnen worden, zijn het pH-1-conjugaat en het tetrahydro-aldosteron-glucuronide. Deze metabolieten worden met een verschillende snelheid uitgescheiden. Bij een normale nierfunctie is zes uur na enkelvoudige injectie van een speurdosis ^3H -aldosteron minstens 90% van het ^3H -pH-1-conjugaat uitgescheiden. Voor het tetrahydro-aldosteron-glucuronide is dit pas na 24 tot 48 uur het geval (TAIT 1963). MULLER (1964) gaf een goede illustratie van de fout, die men bij metingen van de secretiesnelheid door isotoopverdunding van een metaboliet kan maken, wanneer de radioactiviteit van de betreffende metaboliet niet volledig verzameld kan worden door onvoldoende nierfunctie.

4. In de periode van meting moet de hoeveelheid hormoon, die gesecer-

neerd wordt, gelijk zijn aan de hoeveelheid, die in metaboliëten wordt omgezet. Deze voorwaarde duidt erop, dat aan het begin en aan het einde van de meting de hoeveelheid hormoon in het lichaam even groot moet zijn. Strikt genomen immers wordt bij de isotoopverduunningsmethode niet alleen de secretie maar ook het verschil in grootte van de hoeveelheid aldosteron aan het begin en aan het einde van de meting bepaald. Aangezien bij een hormoon als aldosteron, dat zeer snel wordt gemetaboliseerd, de zogenaamde "pool" klein is ten opzichte van de hoeveelheid hormoon die gesecerneerd wordt, zal de factor van de "pool"-grootte geen belangrijke foutenbron zijn. Een belangrijker reden, waarom aan bovengenoemde voorwaarde voldaan moet zijn, is, dat, wil men aan de verdunning van de gemerkte door de ongemerkte metaboliët zinvolle betekenis als maat voor de secretiesnelheid ontleen, deze verdunning volkomen evenredig moet zijn met de verdunning van het radioactieve aldosteron door het gesecerneerde hormoon. Indien de secretiesnelheid tijdens de meting zou veranderen en de hoeveelheid hormoon, die per tijdseenheid in de metaboliët wordt omgezet, zou gelijk blijven - een situatie, die niet erg fysiologisch lijkt - verandert de verdunning van de radioactieve door de niet-radioactieve metaboliët niet. De specifieke activiteit van de urinemetaboliët verandert bij deze verandering van de secretiesnelheid dus niet. Daardoor zal de berekende secretiesnelheid gelijk zijn aan die, welke voor de verandering van de secretiesnelheid bestond. Onder deze omstandigheden wordt over de periode van de urineverzameling een foutieve secretiesnelheid berekend.

5. Het percentage van het in de meetperiode gesecerneerde hormoon, dat in de metaboliët - waarvan de isotoopverduunning wordt gemeten - wordt omgezet, moet constant zijn. Indien de radioactieve metaboliët in een kortere periode dan die van de urineverzameling is uitgescheiden en in de resterende tijd een hoger of lager percentage van het gesecerneerde hormoon in de metaboliët wordt omgezet, zal de gemeten "overall" specifieke activiteit van de metaboliët respectievelijk lager of hoger zijn dan de waarde, die gevonden zou zijn wanneer slechts die urineportie verzameld was, waarin de radioactieve metaboliët aanwezig was. Uit de meting van de specifieke activiteit van de metaboliët resulteert dan een respectievelijk te hoge of te lage waarde.

LAUMAS c.s. (1961a, 1961b) en GURPIDE c.s. (1962) hebben mathematisch verantwoord, dat de in deze paragraaf besproken relatie:

$$\text{secretiesnelheid} = \frac{\text{ingespoten hoeveelheid dpm radioactief aldosteron}}{\text{specifieke activiteit van een urinemetaboliët}}$$

ook geldt voor een hormoon, waarvan de stofwisseling het best weergegeven kan worden door een "two compartment model". De geïnteresseerde lezer zij naar deze studies verwezen.

T a b e l I

Literatuurgegevens over de secretiesnelheid van aldosteron
bij normale volwassenen

Auteur(s)	Aantal waar- ne- min- gen	Natrium- opneming dieet	Urine-metaboliët voor meting isotoopverdunding	Secretiesnelheid (laagste en hoogste waarde) µg per dag
AYRES c.s. (1957)	2	"normal"	pH-1-conjugaat	170 - 190
IDEM	1	"low"	idem	780
ULICK c.s. (1958)	2	"unselected diet"	tetrahydro- aldosteron- glucuronide	230 - 250
IDEM	1	"high sodium" (addition of 10 grams of NaCl daily)	idem	50
IDEM	1	"low" (depletion of 150 meq)	idem	930
JONES c.s. (1959)	6	"normal"	pH-1-conjugaat	72 - 315
IDEM	4	"normal"	idem	82 - 190
PETERSON (1959)	3	"normal"	pH-1-conjugaat	330 - 400*
IDEM	1	"200 mg sodium diet"	idem	560
LARAGH c.s. (1960)	8	"normal" (constant diet)	tetrahydro- aldosteron- glucuronide	150 - 330
FLOOD c.s. (1961)	5	"normal"	pH-1-conjugaat	50 - 118
TAIT c.s. (1961)	5	"normal"	pH-1-conjugaat	45 - 255
COPE c.s. (1961)	6	"normal"	tetrahydro- aldosteron- glucuronide	62 - 275
IDEM	1	"high sodium"	idem	55
IDEM	2	"low sodium"	idem	880 - 1817

T a b e l I (vervolg)

Auteur(s)	Aantal waarnemingen	Natrium-opneming dieet	Urine-metabooliet voor meting isotoopverdunding	Secretiesnelheid (laagste en hoogste waarde) µg per dag
SIEGENTHALER c.s. (1962)	10	"usual daily sodium intake"	pH-1-conjugaat	40 - 180
KLIMAN (1963)	15	100 - 200 meq	pH-1-conjugaat	50 - 272
KONO en MIYAKE (1964)	?	?	pH-1-conjugaat	54,1 - 162,0
THERVET c.s. (1965)	3	"Régime normalement salé"	pH-1-conjugaat	79 - 134
AMES c.s. (1965)	8	70 - 100 meq	pH-1-conjugaat	135 - 226
IDEM	9	8 - 18 meq	idem	215 - 520

* Deze waarnemingen werden gedaan met behulp van een "randomly ^3H -labelled" preparaat van d,1-aldosteron. Aangezien 1-aldosteron noch in het pH-1-conjugaat noch in tetrahydro-aldosteron-glucuronide wordt omgezet (ULICK c.s. 1962), moeten de waarden van PETERSON door twee gedeeld worden ter verkrijging van reële secretiesnelheden.

3.4 NORMALE WAARDEN VOOR DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON

In tabel I zijn een aantal literatuurgegevens over de secretiesnelheid van aldosteron bij gezonde proefpersonen vermeld. Een duidelijk verschil tussen de waarden, verkregen door meting van de specifieke activiteit van het pH-1-conjugaat of het tetrahydro-aldosteron-glucuronide, bestaat niet. In een aantal studies werd meting van de specifieke activiteit van de metabooliet verricht door de combinatie van een telling van tritium en bepaling van de hoeveelheid hormoon met behulp van een fluorescentie-meting van aldosteron in alkalisch milieu of met behulp van een meting van een fluorescerend derivaat van aldosteron. ULICK c.s. (1958), PETERSON (1959), COPE c.s. (1961), KLIMAN (1963), KONO en MIYAKE (1964), THERVET c.s. (1965) en AMES c.s. (1965) maakten gebruik van een zogenaamde dubbel-isotoop methode (zie hoofdstuk IV) voor de bepaling van de specifieke activiteit.

HOOFDSTUK IV

DE METING VAN DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON MET BEHULP VAN EEN DUBBEL-ISOTOOP METHODE

4.1 INLEIDING

In hoofdstuk III werden het principe en de voorwaarden van de meting van de secretiesnelheid van aldosteron besproken. Daar werd uiteengezet, dat het voor de bepaling van de secretiesnelheid noodzakelijk is na injectie van ^3H -aldosteron de specifieke activiteit te bepalen van een met de urine uitgescheiden metaboliet. Meting van de specifieke activiteit betekent bepaling van de ^3H -radioactiviteit per gewichtshoeveelheid van een metaboliet. In onze methode wordt gebruik gemaakt van het 3-oxoconjugaat van aldosteron. Hieruit kan door matig zure hydrolyse aldosteron worden vrijgemaakt, zodat de specifieke activiteit van de metaboliet aan authentiek aldosteron kan worden bepaald. Voor de bepaling van de gewichtshoeveelheid is het noodzakelijk het vrijgemaakte aldosteron volledig zuiver uit de urine af te zonderen, aangezien een specifieke reactie op het hormoon niet bekend is. Voor de bepaling van de gewichtshoeveelheid wordt door reactie met een radioactief reagens een tweede isotoop ingevoerd. Dit geschiedt door reactie met ^{14}C -azijnzuuranhydride, waarbij ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat wordt gevormd. Wanneer de specifieke activiteit van het ^{14}C -azijnzuuranhydride bekend is, kan, nadat het gevormde ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat volledig van specifieke ^{14}C -radioactiviteit is gezuiverd, de gewichtshoeveelheid van het aldosteron worden herleid uit de ^{14}C -radioactiviteit. De bepaling van de specifieke activiteit van de metaboliet, waarvan werd uitgegaan, komt nu neer op de meting van twee radioactieve isotopen, ^3H en ^{14}C . Daarom wordt van een dubbel-isotoop methode gesproken.

De dubbel-isotoop methode, die door ons werd ontwikkeld voor de bepaling van de secretiesnelheid van aldosteron (BENRAAD en KLOPPENBORG 1965), is gebaseerd op die van KLIMAN en PETERSON (1960). In de dissertatie van BENRAAD (1966) is de gebruikte methode uitvoerig beschreven en geanalyseerd. In § 2 van dit hoofdstuk wordt de methode kort geschetst. In § 3 wordt aandacht geschonken aan enkele aspecten van de betrouwbaarheid en de gevoeligheid van de meting van de secretiesnelheid met deze methode.

4.2 SCHETS VAN DE METHODE TER BEPALING VAN DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON

In figuur 6 is de methode schematisch weergegeven. Hieronder worden de verschillende stappen kort besproken.

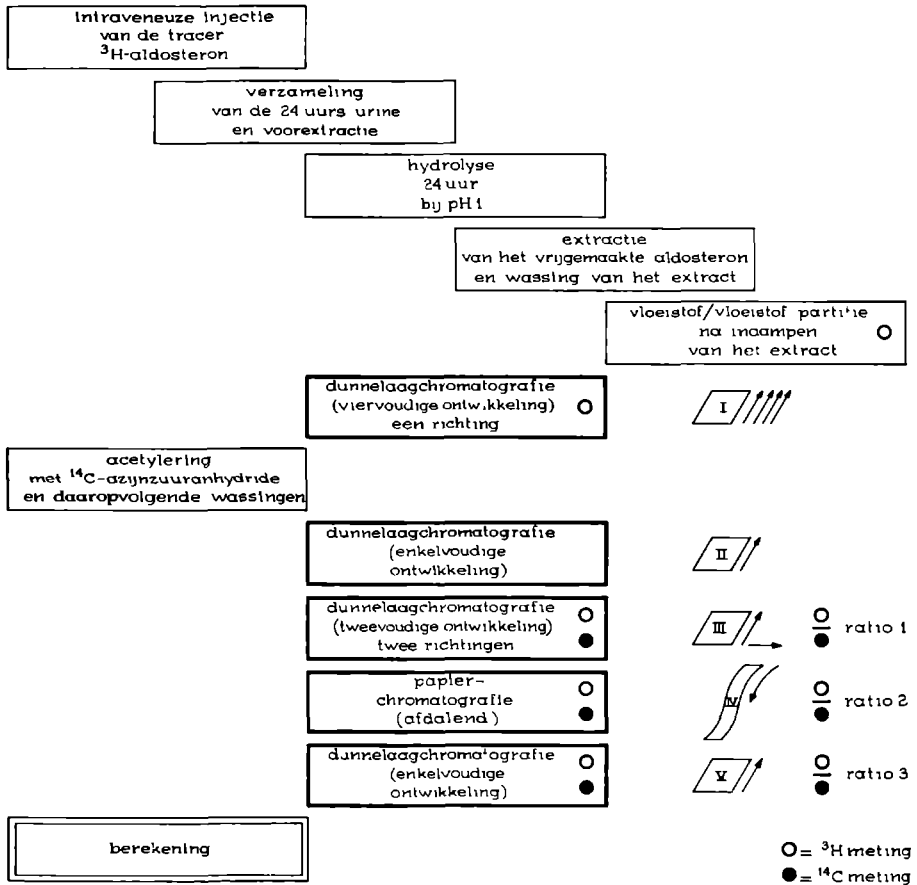


Fig.6. Schematische weergave van de gebruikte dubbel-isotoop methode ter bepaling van de secretiesnelheid van aldosteron

Injectie van de speurdosis

Aan het begin van de meting (doorgaans 's morgens te 8.30 uur) wordt intraveneus ^3H -aldosteron (2-4 μC per bepaling) toegediend. Van een alcoholische oplossing van ^3H -aldosteron wordt circa 2 ml in een weeg-

flesje gewogen. Vervolgens wordt een zo groot mogelijk volume van de afgewogen hoeveelheid opgetrokken in een injectiespuit, waarin 20 ml gesteriliseerde 5% glucose-oplossing aanwezig is. Het weeflesje wordt daarna weer gewogen. Nadat de inhoud van de spuit goed is gemengd, wordt de vloeistof langzaam intraveneus geïnjecteerd (met voldoende voorzorgen voor toediening van de totale inhoud van de spuit). De injectiespuit wordt vervolgens zorgvuldig met dichloormethaan gewassen, waarna de dichloormethaan wordt afgedampt en de radioactiviteit van het residu wordt gemeten. Uit de twee wegingen kan, met correctie voor de in de injectiespuit achtergebleven ^3H -radioactiviteit, de hoeveelheid ^3H -aldosteron, die werd geïnjecteerd, worden berekend.

Verzameling urine en voórextractie

Na de injectie wordt de urine over een periode van 24 uur verzameld (afwijkingen hiervan zullen bij de bespreking van de resultaten worden vermeld). Het volume van de verzamelde urine wordt gemeten. De volledigheid van de verzameling wordt gecontroleerd door bepaling van de kreatinine-uitscheiding en vergelijking met de kreatinine-uitscheiding van een aantal dagen voor en na de dag van de meting van de secretiesnelheid. Indien de kreatinine-uitscheiding constant is, wordt de urineverzameling volledig geacht.

De uitscheiding van ^3H -radioactiviteit wordt bepaald door in 1 ml van de urine de ^3H -radioactiviteit te meten en deze te vermenigvuldigen met het volume (in ml) van de 24-uurs urine. Het percentage van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, dat in de periode van de urineverzameling uitgescheiden wordt, geeft een aanwijzing voor de volledigheid van de verzameling van het ^3H -3-oxo-conjugaat.

Van de 24-uurs urine wordt een gedeelte (doorgaans 1/5 deel) genomen. Deze hoeveelheid urine wordt geëxtraheerd met dichloormethaan en van dit voórextract wordt het dichloormethaan afgedampt. De ^3H -radioactiviteit van het residu wordt gemeten om een indruk te krijgen van het gedeelte van het ingespoten ^3H -aldosteron, dat niet is gemetaboliseerd.

Hydrolyse bij pH 1, extractie en zuivering van het extract

Na de voórextractie wordt de urine op pH 1 gebracht en gedurende 24 uur weggezet. In deze periode wordt door hydrolyse aldosteron uit het 3-oxo-conjugaat vrijgemaakt. Het aldosteron wordt vervolgens met dichloormethaan geëxtraheerd. Het extract wordt gezuiverd om het geschikt te maken voor chromatografie. In het gezuiverde pH-1-extract wordt de hoeveelheid ^3H gemeten. De hoeveelheid ^3H in het pH-1-extract zal hoofdzakelijk afkomstig zijn van het ^3H -3-oxo-conjugaat.

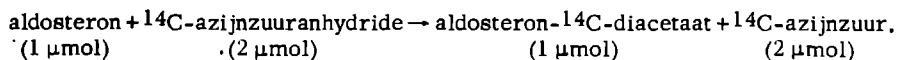
Chromatogram I

Door herhaalde chromatografie op één dunnelaag van silicagel wordt

aldosteron van een groot aantal steröiden, pigmenten en onzuiverheden gescheiden. De aldosteronzöne wordt vervolgens geëluëerd en in een deel van het eluaat wordt de ^3H -radioactiviteit gemeten. De hier gevonden ^3H -radioactiviteit is afkomstig van aldosteron.

Acetylering met ^{14}C -azijnzuuranhydride

Door acetylering met ^{14}C -azijnzuuranhydride wordt met ^{14}C gemerkt aldosterondiacetaat gevormd:



Uit deze vergelijking blijkt dat het aantal dpm ^{14}C per μmol gevormd aldosteron- ^{14}C -diacetaat gelijk is aan het aantal dpm ^{14}C per μmol azijnzuuranhydride. In feite wordt een mengsel van ^3H - en ^{14}C -aldosteron geacetyleerd met ^{14}C -azijnzuuranhydride. Het reactieproduct bevat derhalve aldosterondiacetaat, dat met twee verschillende isotopen is gemerkt (^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat). Na zuivering van het gevormde aldosterondiacetaat kan de daarin aanwezige ^{14}C -radioactiviteit, zoals boven reeds werd vermeld, worden herleid tot gewichtshoeveelheden aldosteron.

Chromatogrammen II, III, IV en V

Het gevormde ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat dient van alle aspecifieke ^{14}C -radioactiviteit te worden bevrijd. Hiertoe wordt het acetyleringsproduct tweemaal gechromatografeerd op een silicagellaag. Na elutie uit de silicagel van de laatste dunnelaag, wordt een radioactiviteitsmeting verricht. Hierbij worden zowel ^3H als ^{14}C gemeten ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio 1). Na deze zuiveringsprocedures wordt het aldosterondiacetaat op papier gechromatografeerd, waarna de radioactiviteitsverdeling over het papier door "scanning" wordt geregistreerd. De piek van het ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat wordt vervolgens geëluëerd. Ook van dit eluaat wordt een aliquot genomen voor de meting van ^3H - en ^{14}C -radioactiviteit ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio 2). Tenslotte wordt nog eenmaal op een dunnelaag van silicagel gechromatografeerd, waarna andermaal een radioactiviteitsmeting van ^3H en ^{14}C wordt verricht ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio 3).

Berekening

In hoofdstuk III werd afgeleid, dat de secretiesnelheid van aldosteron ($A \mu\text{g}/24 \text{ uur}$) gelijk is aan de totale hoeveelheid ingespoten dpm ^3H -aldosteron (a.s dpm) gedeeld door de specifieke activiteit van een uitgescheiden aldosteronmetaboliet ($\frac{\text{g}\cdot\text{s}}{\text{G}}$ ^3H dpm/ μg):

$$A = \frac{a \cdot s}{\frac{g \cdot s}{G}}$$

Indien de specifieke activiteit van het azijnzuuranhydride c dpm $^{14}\text{C}/\mu\text{mol}$ bedraagt, wordt per μg aldosteron $\frac{c}{360}$ dpm ^{14}C gemeten (moleculairgewicht van aldosteron: 360).

Indien bij de uiteindelijke meting d dpm ^3H en e dpm ^{14}C gevonden worden, geldt:

$$e \text{ dpm } ^{14}\text{C} \equiv \frac{e}{\frac{c}{360}} \mu\text{g aldosteron}$$

en

$$d \text{ dpm } ^3\text{H} = ^3\text{H}\text{-radioactiviteit van } \frac{e}{\frac{c}{360}} \mu\text{g aldosteron.}$$

De specifieke activiteit van de uitgescheiden metaboliet ($\frac{g \cdot s}{G}$) is dus gelijk aan:

$$\frac{c \cdot d}{360 \cdot e} \cdot$$

De bovenstaande vergelijking voor de secretiesnelheid van aldosteron wordt dan:

$$A = \frac{a \cdot s}{\frac{c \cdot d}{360 \cdot e}}$$

of

$$A = \frac{a \cdot s}{c} \cdot \frac{e}{d} \cdot 360,$$

waarin:

$a \cdot s$ = de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron

c = het aantal dpm ^{14}C per μmol ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat of μmol ^{14}C -azijnzuuranhydride

360 het moleculairgewicht van aldosteron is

$\frac{e}{d} = \frac{^{14}\text{C dpm}}{^3\text{H dpm}}$ bij de uiteindelijke meting: $\frac{1}{\text{ratio 3}}$

4.3 ENKELE ASPECTEN VAN DE BETROUWBAARHEID EN DE GEVOELIGHEID VAN DE METING VAN DE SECRETIESNELHEID

In de dissertatie van BENRAAD (1966) is ruime aandacht besteed aan de criteria van betrouwbaarheid van de bepaling van aldosteron met de boven geschetste dubbel-isotoop methode. Ter verantwoording van de betrouwbaarheid van de secretiesnelheidsmetingen, die door ons werden verricht en in dit proefschrift worden besproken, verdienen enkele punten nadere aandacht.

4.3.1 De nauwkeurigheid van de bepaling van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron

Uit de beschrijving van de wijze, waarop de hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron, die wordt ingespoten, berekend wordt, blijkt dat de nauwkeurigheid afhankelijk is van twee wegingen en de bepaling van de ^3H -radioactiviteit van de alcoholische oplossing van ^3H -aldosteron en van de ^3H -radioactiviteit, die in de injectiespuit achterblijft. Deze laatste hoeveelheid bleek nooit groter dan 1% van de geïnjecteerde dosis te zijn. Aangezien voor deze hoeveelheid wordt gecorrigeerd, is de fout in de bepaling ten gevolge van deze "rest-radioactiviteit" te verwaarlozen. Ook de fout van de twee wegingen (hoeveelheden rond 2000 mg werden ingewogen) en van de bepaling van de ^3H -radioactiviteit van de alcoholische oplossing van ^3H -aldosteron introduceert geen fout van enige betekenis.

4.3.2 De nauwkeurigheid van de verzameling van de urine en van de radioactieve metaboliet

Zoals bij de beschrijving van de methode werd opgemerkt, wordt de volledigheid van de verzameling van 24-uurs urine gecontroleerd aan de hand van de uitscheiding van kreatinine. De urineverzameling wordt volledig geacht wanneer de kreatinine-uitscheiding op de dag van de meting slechts weinig verschilt van die op voorafgaande en volgende dagen. De waarde van deze controle wordt gelimiteerd door de variatie in de kreatinine-uitscheiding als gevolg van de biologische spreiding en de fout in de bepaling van kreatinine. Uit de kreatinine-uitscheidingen van een aantal patiënten onder gestandaardiseerde omstandigheden (bedrust, dieet) kon worden berekend, dat de variatie-coëfficiënt circa 10% bedraagt. Bij een afwijking in de kreatinine-uitscheiding van meer dan 10% van de gemiddelde waarde kan een correctie van de duur van de verzamelperiode worden toegepast. Dit is slechts toegestaan indien voldoende garantie bestaat dat de afwijking veroorzaakt is door onvoldoende urinelozing aan het begin of aan het einde van de verzamelperiode. Deze garantie kan worden verkregen door de kreatinine-uitscheiding te vergelijken met die van de voorafgaande en volgende dag(en).

In hoofdstuk III werd aangetoond dat voor een betrouwbare meting van de secretiesnelheid volledige verzameling van het ^3H -3-oxo-conjugaat noodzakelijk is. MULLER (1964) liet zien, dat voldoende garantie voor volledigheid van de verzameling van het ^3H -3-oxo-conjugaat bestaat, wanneer tenminste 50% van het ingespoten aantal dpm ^3H in de eerste 24-uurs urine wordt uitgescheiden. De ^3H -radioactiviteit, die na deze periode wordt uitgescheiden, is niet afkomstig van het ^3H -3-

oxo-conjugaat, maar van metabolieten, die trager worden uitgescheiden. In eigen waarnemingen bij volwassenen met normale nierfunctie (33 waarnemingen bij 7 personen) was het percentage van de in de urine uitgescheiden totale ^3H -radioactiviteit op de eerste dag gemiddeld 89,3% (S.D. 7,4%).

Bij verminderde nierfunctie is een vertraging in de uitscheiding van de ^3H -radioactiviteit te verwachten. MULLER (1964) toonde gegevens over de relatie tussen de grootte van de glomerulusfiltratie, berekend aan de hand van de endogene kreatinineklaring en de snelheid van de uitscheiding van ^3H -radioactiviteit. Beide grootheden waren duidelijk positief gecorreleerd. Bij één patiënt met een slechte nierfunctie werd de uitscheiding van ^3H -radioactiviteit in de urine op de eerste en de tweede dag na injectie van de speurdosis gemeten. Tabel II toont de resultaten van deze metingen. Op de eerste dag werd gemiddeld 50,3% (S.D. 11,5%) en op de tweede dag gemiddeld 16,0% (S.D. 2,0%) van het ingespoten aantal dpm ^3H uitgescheiden. Bij elk van deze metingen werd de hoeveelheid ^3H berekend, die tijdens de eerste en de tweede dag van de

T a b e l II

Uitscheiding van het ^3H -3-oxo-conjugaat bij slechte nierfunctie
in de eerste en tweede 24-uurs periode
na injectie van een speurdosis ^3H -aldosteron
Patiënt B. Kreatinineklaring 40 ml/min.

Ex- pe- ri- ment no.	Uitgescheiden ^3H -radio- activiteit	Uitgescheiden ^3H -radio- activiteit	^3H -3-oxo- conjugaat na hydrolyse en chromatogram I*	^3H -3-oxo- conjugaat na hydrolyse en chromatogram I*	Uitscheiding van het ^3H -3- oxo-conjugaat op de 1e dag als % van de uitscheiding in de 1e en 2e 24-uurs periode samen
	(in % van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H - aldosteron)	(in % van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H - aldosteron)	(in % van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H - aldosteron)	(in % van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H - aldosteron)	
	1e 24-uurs periode	2e 24-uurs periode	1e 24-uurs periode	2e 24-uurs periode	
1	59,4	19,2	1,92	0,18	91,5
2	37,3	13,8	2,53	0,19	93,1
3	42,2	15,2	3,87	0,15	96,2
4	64,7	16,6	2,56	0,21	92,3
5	48,3	15,4	2,51	0,13	94,9

* voor chromatogram I: zie figuur 6.

urineverzameling werd uitgescheiden als ^3H -3-oxo-conjugaat. Hieruit kan worden berekend welk percentage van de totale hoeveelheid ^3H -3-oxo-conjugaat, die op de eerste en tweede dag samen werd uitgescheiden, in de urine van de eerste 24 uur aanwezig was. Tabel II toont, dat ondanks de zeer onvolledige uitscheiding van ^3H -radioactiviteit op de eerste dag, toch meer dan 90% van het in 48 uur uitgescheiden ^3H -3-oxo-conjugaat in de meetperiode werd verzameld.

In de volgende hoofdstukken worden de resultaten besproken van metingen van de secretiesnelheid van aldosteron bij gezonde volwassenen tijdens gebruik van een natriumhoudend en natriumarm dieet, tijdens toediening van angiotensine en ACTH (stimulering) en toediening van heparine en heparinoiden (remming). Bovendien komen secretiesnelheden ter sprake, welke gemeten werden bij patiënten met decompens-

T a b e l III

Uitscheiding van de ^3H -radioactiviteit
in de eerste 24-uurs periode na injectie van de speurdosis
in procenten van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H -aldosteron

Groepen onderzochte personen	Aantal personen per groep	Aantal waarne- mingen per groep	Gemiddelde uitscheiding ^3H -radio- activiteit in % van de ingespoten hoeveelheid dpm ^3H - aldosteron	Standaard- deviatie van het gemiddelde (%)
normalen	7	33	84,3	7,4
normalen (tijdens ACTH)	12	12	82,2	17,2
normalen (tijdens angiotensine)	12	12	78,9	19,8
normalen (tijdens heparine of Ro I-8307)	7	7	83,1	15,9
patiënten met decompensatio cordis	7	21	77,3	12,3
patiënt met het syndroom van CONN	1	8	75,1	11,4

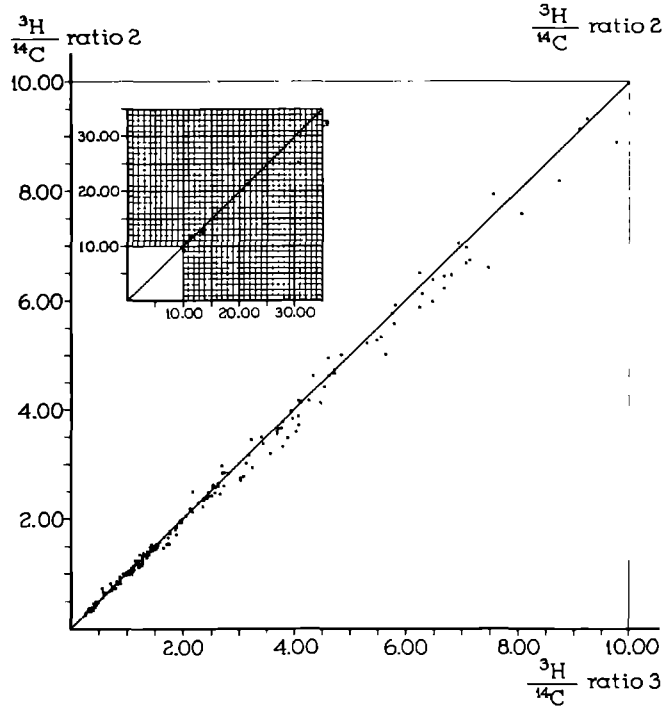
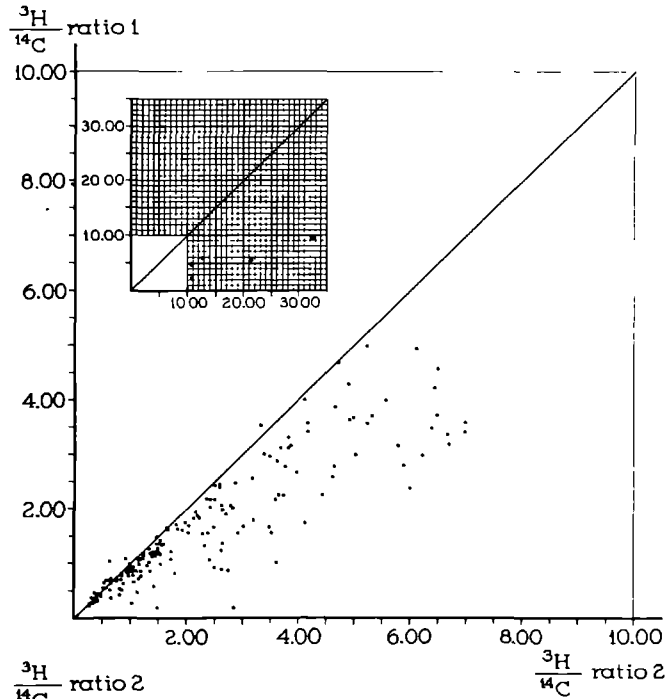
satio cordis en primair aldosteronisme. In tabel III zijn de gevonden waarden voor de uitscheiding van de totale ^3H -radioactiviteit met de urine op de dag van de meting opgenomen. Bij geen van de groepen werden lagere uitscheidingswaarden gevonden dan bij de boven besproken patiënt met slechte nierfunctie. Deze gegevens wettigen de conclusie, dat de uitscheiding van het ^3H -3-oxo-conjugaat met de urine op de dag van de meting voldoende volledig was.

4.3.3 Enkele opmerkingen over de nauwkeurigheid van de bepaling van de specifieke activiteit van de metaboliet

Uit het aantal dpm ^3H -aldosteron, dat wordt ingespoten en de specifieke activiteit van de metaboliet kan de secretiesnelheid berekend worden, indien de periode van de urineverzameling nauwkeurig berekend is. Boven werd stil gestaan bij de nauwkeurigheid van de bepaling van het ingespoten aantal dpm ^3H -aldosteron en van de duur van de verzamelperiode van urine. In de dissertatie van BENRAAD (1966) worden de experimenten, waarin de aspecten van de nauwkeurigheid der bepaling van de specifieke activiteit van de metaboliet zijn bestudeerd, uitvoerig verantwoord. Voor een goede beoordeling van de resultaten, die in de volgende hoofdstukken worden besproken, kan hier worden volstaan met enkele opmerkingen over de specificiteit en de gevoeligheid van onze methode.

De uiteindelijke meting van de specifieke activiteit van de metaboliet door de bepaling van de verhouding van ^3H en ^{14}C , bezit geen intrinsieke specificiteit. Deze is volledig afhankelijk van de chromatografische zuivering. Bij iedere bepaling kan de zuivering van het ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat worden gecontroleerd door de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio te meten na de diverse zuiveringsstappen. Blijkt de ratio constant te zijn na voortgezette chromatografie dan is dit een aanwijzing voor voldoende zuiverheid.

In figuur 7 wordt de correlatie weergegeven tussen de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio's na de drie stappen van de zuivering van het ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat (ratio's 1, 2 en 3, zie boven). De bovenste helft van de figuur toont de relatie tussen de ratio's vóór en na papierchromatografie (respectievelijk ratio 1 en 2 genoemd). Slechts bij lage ratio's, dat wil zeggen bij hoge secretiesnelheden, is in een aantal gevallen reeds een constante ratio bereikt, terwijl bij hogere ratio's ratio 2 steeds groter is dan ratio 1. Dit betekent, dat bij lage secretiesnelheden vóór papierchromatografie nog specifieke ^{14}C -radioactiviteit in het eluaat van het dunnelaagchromatogram aanwezig was. In de onderste helft van de figuur is 2 (ratio na papierchromatografie) uitgezet tegen 3 (ratio na



de laatste dunnelaagchromatografie). Ook bij de hoge ratio's blijkt nu een constante isotopenverhouding bereikt te zijn.

Aan de radioactiviteitsverdeling over het papierchromatogram kan bovendien visueel worden beoordeeld of een enkelvoudige piek van radioactiviteit na papierchromatografie is verkregen. Een enkelvoudige piek van radioactiviteit duidt, vooral in combinatie met een constante $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio, op een grote zuiverheid.

Onder gevoeligheid van de meting wordt hier verstaan het geringste verschil tussen secretiesnelheden, dat met de methode nog is aan te tonen. Aanwijzingen hiervoor werden op 2 manieren verkregen. In een aantal urinemonsters werd de meting herhaalde malen verricht. Uit de resultaten van deze experimenten blijkt, dat met een standaardafwijking van 9% rekening gehouden moet worden. Op grond van experimenten, waarbij na toevoeging van aldosteron aan urine werd geanalyseerd, kon worden besloten, dat in ongunstige gevallen met een afwijking van de ware waarden rekening moet worden gehouden van circa 15%. Voor een bespreking van deze experimenten en hun resultaten wordt naar de dissertatie van BENRAAD (1966) verwezen.

In hoofdstuk V worden de resultaten besproken van enkele metingen van de secretiesnelheid van aldosteron, bij dezelfde personen op 2 verschillende dagen, waarbij de natriumopneming in de gehele periode van de waarnemingen constant was. Bij elk van de onderzochte personen vertoonden de secretiesnelheden voor de 2 verschillende dagen een opvallende overeenkomst. De verschillen waren van dezelfde grootteorde als werden gevonden bij de bovengenoemde reproduceerbaarheidsproeven.

◀ Fig.7. De relatie tussen de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio's 1 en 2 (boven) en die tussen de ratio's 2 en 3 (onder) na drie opeenvolgende stappen van de zuivering van ^3H -aldosteron- ^{14}C -diacetaat

$^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio 1 is die vóór papierchromatografie (na chromatogram III, zie fig.6)
 $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio 2 is die na papierchromatografie (na chromatogram IV, zie fig.6)
 $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -ratio 3 is die na de laatste dunnelaagchromatografie (na chromatogram V, zie fig.6)

Bij de lage ratiowaarden, d.w.z. bij de hoge secretiesnelheden, is in een groot aantal gevallen reeds een constante ratio bereikt na chromatogram IV. Bij de hogere waarden is de ratio na chromatogram V constant.

De ratio's 1, 2 en 3, gemeten bij elk van de bepalingen van de secretiesnelheid van aldosteron, die in dit proefschrift worden besproken, zijn in deze figuur opgenomen.

4.4 OVERIGE METHODEN

In de volgende hoofdstukken worden meetresultaten van de secretiesnelheid van aldosteron geplaatst tegen de achtergrond van klinische waarnemingen onder gestandaardiseerde omstandigheden als constant dieet en gereguleerde bedrust. In deze studies werden een aantal klinisch-chemische bepalingen in bloed, serum, plasma en urine verricht.

Natrium en kalium werden vlamfotometrisch bepaald, bicarbonaat met de volumetrische methode van van Slyke, chloride door electrometrische titratie, ureum met de urease-fenolaat-hypochlorietmethode, kreatinine met de alkalische pikraatmethode, hemoglobine met een alkalische hematinemethode, totaal eiwit van serum met de biureetmethode, bilirubine volgens Evelyn en Malloy, alkalische fosfatase-activiteit met de p-nitrofenylfosfaatmethode van Bessey, glutamine-oxaalazijnzuur-transaminase- (SGOT) en glutamine-pyrodruivenzuur-transaminase-activiteit (SGPT) met colorimetrische methoden, gewijzigd naar Reitman en Frankel. Voor de uitvoering van deze methoden wordt verwezen naar de handboeken voor klinische chemie van GORTER en de GRAAFF (1955) en HENRY (1964).

HOOFDSTUK V

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON ONDER NORMALE EN EXPERIMENTELE OMSTANDIGHEDEN

5.1 INLEIDING

In dit hoofdstuk worden waarnemingen over de secretiesnelheid van aldosteron besproken onder de volgende omstandigheden:

- a. bij veranderingen van de opneming van natrium met het dieet
- b. bij toediening van ACTH
- c. bij toediening van angiotensine*).

Deze waarnemingen werden gedaan bij normale volwassenen**). De gebruikte diëten waren voor natrium en kalium gestandaardiseerd. In de perioden, waarin de waarnemingen verricht werden, was bedrust voorgeschreven, op de dagen van de metingen volledige, op de overige genoeg volledige. De urine werd in perioden van 24 uur verzameld. Van deze 24-uurs porties werden de hoeveelheid en de concentraties van natrium, kalium en kreatinine bepaald.

Ter nadere informatie over de normale waarden worden nog enkele gegevens vermeld over de secretiesnelheid van aldosteron onder andere dan normale omstandigheden. Het betreft gegevens, die in de volgende hoofdstukken niet aan de orde komen.

5.2 DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON BIJ VERANDERINGEN VAN DE OPNEMING VAN NATRIUM MET HET DIEET

5.2.1 Inleiding

In de hoofdstukken I en II werd reeds besproken, dat verandering van natriumopneming met het dieet verandering van de secretiesnelheid van aldosteron tot gevolg heeft en dat hierbij het renine-angiotensinesysteem hoogstwaarschijnlijk een regelende rol speelt. In tabel I

*) Met angiotensine wordt bedoeld angiotensine II (hypertensine Ciba, val⁵-hypertensine-II-asp- β -amide).

***) Met "normale volwassenen" worden patiënten bedoeld, die in de Nijmeegse Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten (hoofd: Prof. Dr. C.L.H.Majoor) waren opgenomen en niet aan een ziekte leden, die de regeling en stofwisseling van aldosteron zou kunnen beïnvloeden. Deze patiënten waren over de aard en het doel van de onderzoeken ingelicht.

Tabel IV

De secretiesnelheid van aldosteron bij gebruik van een natriumhoudend en een natriumarm dieet

Persoon No. Geslacht Leeftijd	Natrium dieet meq/dag	Kalium dieet meq/dag	K/Na- ratio dieet	Natrium urine meq/dag	Kalium urine meq/dag	K/Na- ratio urine	Secretie- snelheid bij natrium- houdend dieet $\mu\text{g}/24$ uur	Secretie- snelheid bij natrium- arm dieet $\mu\text{g}/24$ uur	Aantal dagen natrium- arm dieet		
1. ♀ 47 jr.	110	75	0,7	91,0	59,5	0,65	146				
	10	75	7,5	18,7	61,0	3,27				233	5
	10	75	7,5	9,8	57,0	5,81				312	12
2. ♂ 36 jr.	115	65	0,6	70,0	27,2	0,39	77				
	10	65	6,5	4,0	34,7	8,60				345	4
3. ♂ 49 jr.	115	65	0,6	93,0	51,0	0,55	106				
	15	65	4,3	4,5	32,0	7,20				295	5
	15	65	4,3	6,0	40,5	6,89				244	9
4. ♂ 21 jr.	15	130	8,7	3,5	90,0	25,70		402	5		
	80	130	1,6	51,0	96,0	1,88				120	
	150	130	0,9	102,0	108,0	1,06				101	

5. ♂ 44 jr.	10	55	5,5	14,8	36,2	2,44	307	11
	115	55	0,5	156,0	57,3	0,30		117
6. ♂ 25 jr.	10	120	12,0	17,5	114,0	6,51	408	3
	10	120	12,0	17,2	113,0	6,57	435	9
7. ♂ 41 jr.	20	120	6,0	5,7	56,5	9,91	275	11
8. ♂ 44 jr.	10	105	10,5	4,9	92,0	23,00	487	4
9. ♂ 52 jr.	10	80	8,0	14,5	55,7	3,84	290	4
10. ♀ 32 jr.	160	70	0,4	118,0	59,0	0,50		150
11. ♂ 64 jr.	115	55	0,5	79,0	29,2	0,37		94
12. ♂ 56 jr.	15	135	9,0	24,5	111,0	4,53	361	4
	15	135	9,0			9,04	360	9
13. ♂ 52 jr.	20	90	4,5	18,4	63,0	3,40	400	5
14. ♂ 40 jr.	10	60	6,0	22,6	60,0	2,65	481	7
	10	60	6,0			2,89	468	12

van hoofdstuk III werden samenvattend enkele gegevens vermeld over de secretiesnelheid van aldosteron bij gebruik van wisselende hoeveelheden natrium.

Een enkel literatuurgegeven wordt in verband met de eigen waarnemingen hier nog ter sprake gebracht. CRABBÉ c.s. (1958) van de groep van THORN vonden in elf studies bij zes jonge mannen geen evident verband tussen de efficiëntie van de natriumretentie bij verlaging van het zoutgehalte van het dieet en de toeneming van de excretie van het 3-oxo-conjugaat. In negen van de elf waarnemingen daalde de uitscheiding, na een aanvankelijke stijging, tot waarden gelijk aan of juist boven het uitgangsniveau. De periode van natriumbepanking was in deze studies doorgaans één week. In de periode van afnemende uitscheiding van de aldosteronmetaboliet bleef de efficiëntie van de natriumretentie door de nier dezelfde of nam deze nog toe. In de eerste dagen na hervatting van het gebruik van een natriumhoudend dieet retineerde de nier natrium ter aanvulling van het verlies, dat in de eerste dagen van gebruik van het natriumarme dieet was opgetreden. Desalniettemin was de uitscheiding van aldosteron in deze dagen gelijk aan die in de dagen van gebruik van een natriumhoudend dieet voor de periode van natriumbepanking. Aannemend dat excretie en secretie van aldosteron evenredig aan elkaar zijn, concludeerden CRABBÉ c.s. dat andere factoren dan aldosteron de uitscheiding van natrium door de nier, althans in deze situaties, regelen. Zij vonden geen negatieve correlatie tussen de uitscheiding van het 3-oxo-conjugaat en de natriumuitscheiding met de urine. Evenmin werd een positieve correlatie gevonden tussen de kalium/natrium-verhouding van de urine en de excretie van het 3-oxo-conjugaat.

5.2.2 Eigen waarnemingen en commentaar

Bij zeven volwassenen, in leeftijd variërend van 21 tot 64 jaar, werden 8 metingen van de secretiesnelheid van aldosteron verricht bij gebruik van een natriumhoudend dieet. Bij 12 volwassenen met nagenoeg dezelfde variatie in leeftijd werden 17 metingen van de secretiesnelheid verricht bij gebruik van een natriumarm dieet. Tabel IV vermeldt de resultaten van deze metingen tezamen met de leeftijd en het geslacht van de onderzochte personen, gegevens over de natrium- en kaliumgehalten van het dieet, de natrium- en kaliumuitscheidingen met de urine en de hieruit berekende kalium/natrium-verhoudingen. Tevens werd voor de metingen tijdens gebruik van een natriumarm dieet vermeld, gedurende hoeveel dagen (tot en met de dag van de meting) dit dieet gebruikt was.

De resultaten kunnen als volgt worden bijeengezet:

1. Bij gebruik van gestandaardiseerde diëten, in natriumgehalte variërend van 80 tot 160 meq, varieerden de secretiesnelheden van 77 tot

158 μg per dag. Figuur 8 toont de resultaten tezamen met die van AMES c.s. (1965) en KLIMAN (1963), die met een vergelijkbare methode verkregen werden.

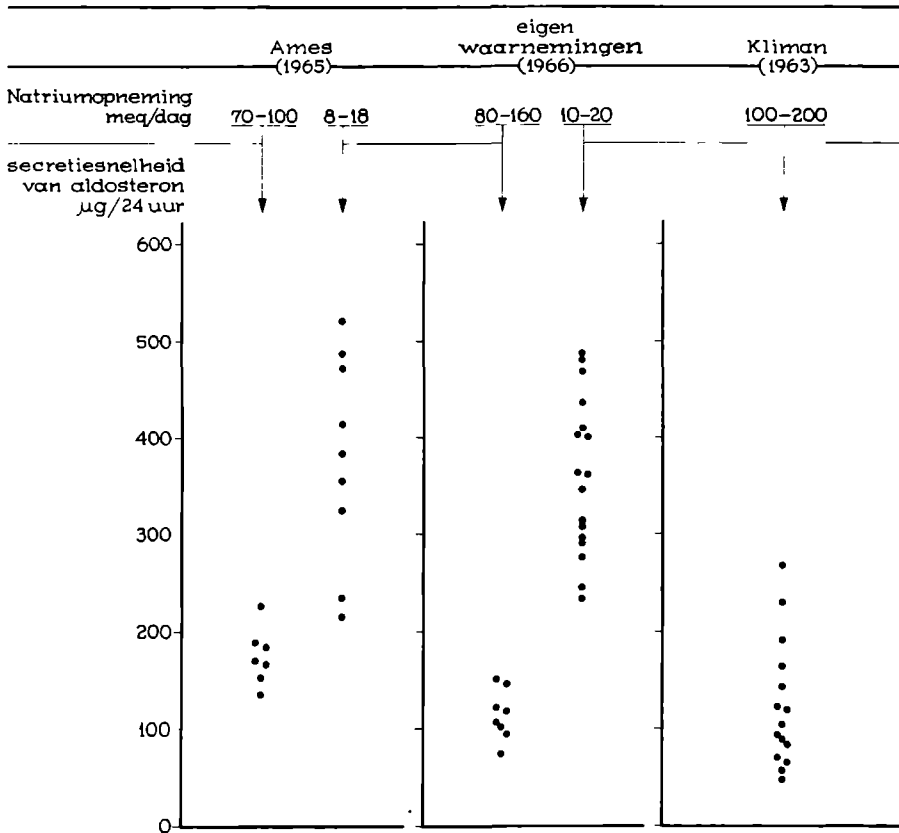


Fig.8. De secretiesnelheid van aldosteron bij gebruik van een natriumhoudend (80-160 meq per dag) en een natriumarm (10-20 meq per dag) dieet. De eigen waarnemingen zijn vergeleken met die uit de literatuur, die met vergelijkbare methoden werden verkregen.

2. Bij gebruik van gestandaardiseerde diëten, in natriumgehalte variërend van 10 tot 20 meq per dag, varieerden de secretiesnelheden van 233 tot 487 μg per dag (zie ook figuur 8).
3. Bij gebruik van een natriumarm dieet bleek de secretiesnelheid hoger dan bij gebruik van een natriumhoudend dieet, ongeacht de duur van gebruik van dit dieet. Figuur 9 toont de relatie tussen de secretiesnelheid van aldosteron en het aantal dagen, gedurende welke een natriumarm dieet was gebruikt. Over perioden, in duur variërend

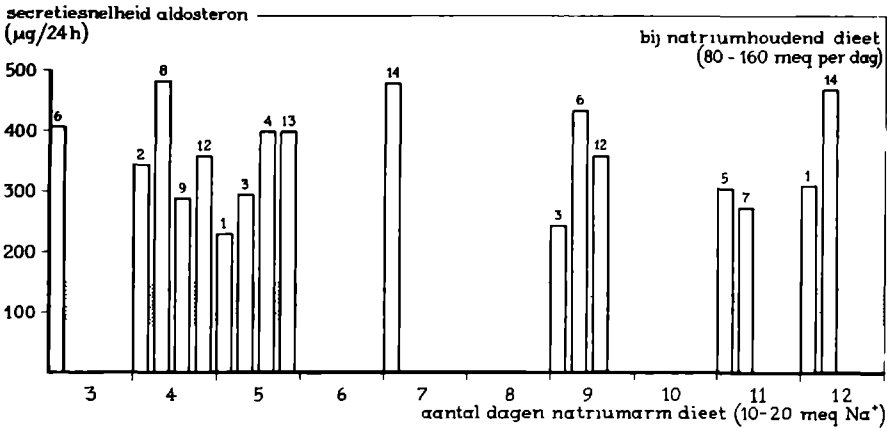


Fig.9. De relatie tussen de secretiesnelheid van aldosteron en het aantal dagen, gedurende welke een natriumarm (10-20 meq per dag) dieet was gebruikt. Het cijfer boven elke kolom duidt op het rangnummer, dat aan elke onderzochte persoon in tabel IV is gegeven.

Ter vergelijking is het gebied tussen de hoogste en laagste waarden, gevonden bij gebruik van een natriumhoudend (80-160 meq per dag) dieet, geschaduwd weergegeven.

T a b e l V

De secretiesnelheid van aldosteron van vijf personen bij gebruik van een natriumarm dieet over perioden van verschillende duur

Persoon	Aantal dagen natriumarm dieet	Secretiesnelheid aldosteron µg/24 uur	Aantal dagen natriumarm dieet	Secretiesnelheid aldosteron µg/24 uur
1	5	233	9	312
2	5	295	9	244
3	3	408	9	435
4	4	361	9	360
5	7	481	12	468

van 3 tot 12 dagen, bleef hyperaldosteronisme bestaan. Ondanks de duidelijke variatie in de secretiesnelheid bij verschillende proefpersonen, bleek de secretiesnelheid bij dezelfde persoon over de periode van gebruik van een natriumarm dieet opvallend constant. Tabel V

geeft de waarden van de secretiesnelheid bij 5 personen, bij welke tweemaal tijdens de periode van gebruik van een gestandaardiseerd natriumarm dieet, metingen werden verricht. De gevonden verschillen lijken nagenoeg volledig door de meetfout (zie hoofdstuk IV) te kunnen worden verklaard.

4. Bij twee personen werd driemaal tijdens gebruik van een natriumarm dieet de secretiesnelheid gedurende 12 uur bepaald: eenmaal overdag (van 8.30 uur tot 20.30 uur) en tweemaal 's nachts (van 20.30 uur tot 8.30 uur). De gevonden waarden, in tabel VI samengevat, illustreren dat de variatie in secretiesnelheid overdag en 's nachts, onder deze omstandigheden, bijzonder gering is.

T a b e l VI

De secretiesnelheid van aldosteron in twee perioden van de dag bij gebruik van een natriumarm dieet

Periode	Persoon 1	Aantal dagen natriumarm dieet	Persoon 2	Aantal dagen natriumarm dieet
8.30 - 20.30 uur	200 μ g	4	237 μ g	7
20.30 - 8.30 uur	161 μ g	4	244 μ g	7
20.30 - 8.30 uur	180 μ g	9	234 μ g	12

5. Figuur 10 illustreert de relaties tussen de aldosteronsecretiesnelheid en de natriumuitscheiding, de kaliumuitscheiding en de berekende kalium/natrium-ratio's van de normale proefpersonen. De waarnemingen werden gedaan bij slechts twee niveaus van natriumopneming: de natriumhoudende diëten varieerden qua natriumgehalte van 80 tot 160 meq, de natriumarme van 10 tot 20 meq per dag. Daardoor ontstonden twee groepen van waarnemingen, die wel illustreren, dat bij lage uitscheidingen van natrium (tot rond 25 meq per dag) de secretiesnelheden hoger zijn dan bij de metingen tijdens gebruik van een natriumhoudend dieet, maar die over de aard van de relatie tussen beide grootheden geen uitspraak toelaten. Tussen de kaliumuitscheiding en de secretiesnelheid bestaat geen correlatie, noch bij gebruik van een natriumarm noch bij gebruik van een natriumhoudend dieet.

Omdat de kalium/natrium-verhouding in de urine wel geldt als een biologische parameter voor aldosteronactiviteit en omdat deze ratio in de bovengenoemde studie van CRABBÉ c.s. met de excretie van het

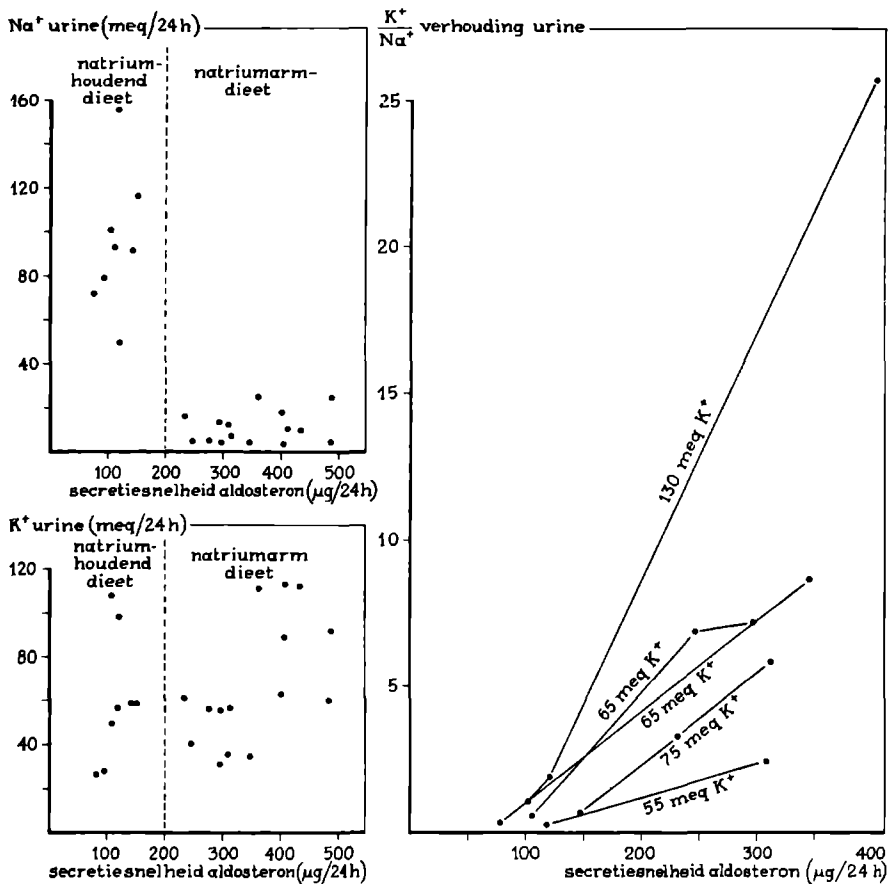


Fig.10. De relaties tussen de secretiesnelheid van aldosteron en de uitscheiding van natrium en kalium met de urine bij gebruik van een natriumhoudend (80-160 meq per dag) en een natriumarm (10-20 meq per dag) dieet (links).

Rechts in de figuur is de relatie tussen de kalium/natrium-verhouding van de urine en de secretiesnelheid van aldosteron weergegeven. De getrokken lijnen verbinden punten, die waarnemingen bij dezelfde persoon betreffen. Bij elke waarnemingenreeks is het kaliumgehalte van het dieet van de betreffende persoon vermeld.

3-oxo-conjugaat in verband werd gebracht, werden in figuur 10 ook deze ratio's tegen de secretiesnelheden uitgezet. Om dezelfde reden, als die welke boven werd genoemd voor de relatie tussen natriumuitscheiding en aldosteronsecretie, dient ook deze relatie met reserve bekeken te worden. Niettemin illustreren deze waarnemingen, dat bij lage ratio's de secretiesnelheid lager is dan bij hogere.

De waarneming, dat bij gebruik van een natriumarm dieet over pe-
100

rioden, variërend van 3 tot 12 dagen, de secretiesnelheid van aldosteron bij dezelfde persoon opvallend constant verhoogd is, strookt niet met de conclusie van de studie van de groep van THORN die in de inleiding werd besproken. Ook onze waarnemingen over de relatie tussen de secretiesnelheid en de natriumuitscheiding respectievelijk de kalium/natrium-verhouding van de urine zijn niet met die van deze auteurs in overeenstemming. Indien men de meetresultaten van deze onderzoekers nauwkeurig bekijkt, blijkt de spreiding van de, met een gewijzigde Neher-Wettstein-methode gemeten, uitscheiding van het 3-oxo-conjugaat buitengewoon groot (in controle-perioden onder gestandaardiseerde omstandigheden van 0,5 tot 8,0 $\mu\text{g}/24$ uur!). Deze grote spreiding maakt vergelijking van onze resultaten met die van de groep van THORN niet goed mogelijk.

Uit de recentere literatuur zijn ons geen gegevens bekend over herhaalde metingen van de secretiesnelheid van aldosteron bij dezelfde persoon, tijdens gebruik van een natriumarm dieet, gedurende een aantal dagen. Evenmin kennen wij resultaten van herhaalde metingen van de activiteit van het renine-angiotensine-systeem onder de zojuist genoemde omstandigheden. Het zou interessant zijn om te weten of, evenals de secretiesnelheid van aldosteron, ook de activiteit van dit systeem gedurende langere tijd bij gebruik van een natriumarm dieet verhoogd blijft. Immers, indien de activiteit van het renine-angiotensine-systeem onder deze omstandigheden niet chronisch verhoogd zou blijken, zou men moeten aannemen dat voor dit "fysiologische hyperaldosteronisme" een ander mechanisme verantwoordelijk is. Een argument hiervoor zou in een onderzoek van MULROW en GANONG (1964) gevonden kunnen worden. Deze onderzoekers maten tijdens "fysiologisch hyperaldosteronisme" door natriumarm dieet geen significant verhoogde activiteit van angiotensine in perifere bloed. Helaas werden geen herhaalde metingen bij dezelfde personen noch van de secretie van aldosteron noch van de angiotensine-activiteit verricht. Nader onderzoek in deze richting is noodzakelijk.

5.3 DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON ONDER INVLOED VAN ACTH EN ANGIOTENSINE

5.3.1 Inleiding

In hoofdstuk II werden gegevens besproken over het effect van ACTH op de excretie en secretie van aldosteron bij de mens. Na stimulering van de excretiesnelheid van het 3-oxo-conjugaat in de eerste dagen van ACTH-toediening, daalt deze tot soms subnormale waarden (LIDDLE c.s. 1956, VENNING c.s. 1956). KLIMAN c.s. (1961) deden op één van de bijeenkomsten van de Endocrine Society mededeling van gegevens

over de secretiesnelheid van aldosteron, gemeten met een dubbel-isotoopmethode, bij toediening van grote hoeveelheden ACTH aan normale proefpersonen (2 x 100 E intramusculair per dag). Op de vierde dag van toediening bleek de secretiesnelheid 60 tot 300% hoger te zijn dan op de dag van de controle-waarneming voor ACTH. Op de achtste dag van toediening was de secretiesnelheid gelijk aan of lager dan de uitgangswaarde. Zij gaven argumenten voor de stelling, dat deze secundaire daling van de secretiesnelheid veroorzaakt wordt door toeneming van het plasmavolume. ULICK c.s. (1964) lieten twee waarnemingen over het effect van ACTH op de secretiesnelheid van aldosteron zien. Bij twee "normal subjects" werd op de eerste dag van toediening van ACTH een duidelijke stijging vastgesteld.

VENNING c.s. (1962) hebben met een ouderwetse bepalingstechniek de invloed van veranderingen van natriumopneming met het dieet op het secretiestimulerende effect van ACTH aan de uitscheiding van het 3-oxo-conjugaat bestudeerd. Zij stelden vast, dat des te meer 3-oxo-conjugaat werd uitgescheiden naarmate minder natrium met het dieet werd opgenomen en de uitgangswaarden van de uitscheiding van de metaboliet dus hoger waren. De uitscheiding van tetrahydro-aldosteron gedroeg zich onder deze omstandigheden op dezelfde wijze, zodat hiermee een sterke aanwijzing was verkregen, dat veranderingen van de secretiesnelheid van aldosteron aan deze veranderingen van de uitscheiding van aldosteronmetaboliëten ten grondslag liggen.

De groep van GENEST meldde in 1960, dat angiotensine de excretie van het 3-oxo-conjugaat en het tetrahydro-aldosteron bij een aantal gezonde volwassenen sterk deed toenemen. Zij dienden het polypeptide intraveneus toe in doseringen van 1,25 tot 7,38 μg per minuut. De toeneming van de uitscheiding van het 3-oxo-conjugaat varieerde van 150 tot 900% van de uitgangswaarden. Er bestond geen correlatie tussen de hoeveelheid toegediend angiotensine en de graad van toeneming van de secretiesnelheid van aldosteron. LARAGH c.s. (1960a) publiceerden waarnemingen over de secretiesnelheid van aldosteron onder invloed van angiotensine. Ook deze onderzoekers dienden het angiotensine intraveneus toe, in doses variërend van 0,13 tot 1,38 μg per minuut. De secretiesnelheid van aldosteron steeg met 54 tot 230% van de uitgangswaarden. In een recente mededeling van de groep van LARAGH (AMES c.s. 1965) werd nog een aantal resultaten over het secretiestimulerende effect van angiotensine meegedeeld. In doseringen van 0,21 tot 2,2 μg per minuut bleek angiotensine duidelijk stimulerend werkzaam. De secretiesnelheid van aldosteron nam toe met 87 tot 511% van de uitgangswaarden. De gegevens van deze onderzoekers suggereren dat de hoogste dosering niet sterker stimulerend is dan de laagste, zodat waarschijnlijk steeds de secretiecapaciteit van de bijnier werd gemeten.

T a b e l VII

Effect van ACTH* op de secretiesnelheid van aldosteron
en op de uitscheiding van natrium en kalium met de urine van normale volwassenen

Persoon No. Geslacht Leeftijd	Secretiesnelheid aldosteron μg/24 uur		Natrium dieet meq/dag	Kalium dieet meq/dag	Natriumuitscheiding urine meq/24 uur			Kaliumuitscheiding urine meq/24 uur		
	vóór ACTH	tijdens ACTH			vóór ACTH	tijdens ACTH	ná ACTH	vóór ACTH	tijdens ACTH	ná ACTH
1. ♂ 25 jr.	408	552	10	120	3,5	4,2	6,8	41,3	104,0	37,4
2. ♂ 44 jr.	487	695	10	105	3,4	4,6		94,0	108,0	
3. ♂ 52 jr.	400	700	20	90	16,9	8,0	5,1	74,0	112,0	46,8
4. ♂ 44 jr.	117	230	115	55	148,5	30,5	8,5	47,0	70,0	38,0
5. ♀ 32 jr.	150	226	160	70	146,0	34,0	16,0	61,0	91,0	41,0
6. ♀ 64 jr.	94	420	115	55	79,0	13,0	31,0	29,0	59,0	35,0

* 120 E in 1000 ml 5% glucose, intraveneus in een 24 uur lopend infuus

5.3.2 Eigen waarnemingen en commentaar

Tabel VII bevat gegevens over het stimulerende effect op de secretiesnelheid van aldosteron van toediening van ACTH, intraveneus in een hoeveelheid van 120 E in een 24 uur lopend infuus van 1000 ml 5% glucose-oplossing. Tevens zijn in de tabel gegevens over de uitscheiding van natrium en kalium met de urine bijeengezet. Zowel bij gebruik van een natriumhoudend als bij gebruik van een natriumarm dieet bleek ACTH in de eerste 24 uur van toediening de secretiesnelheid van aldosteron te doen toenemen. Op de dag van ACTH-toediening was de kaliumuitscheiding duidelijk hoger dan op de controle-dag. Op de dag na ACTH-toediening bleek - met een uitzondering - kaliumretentie op te

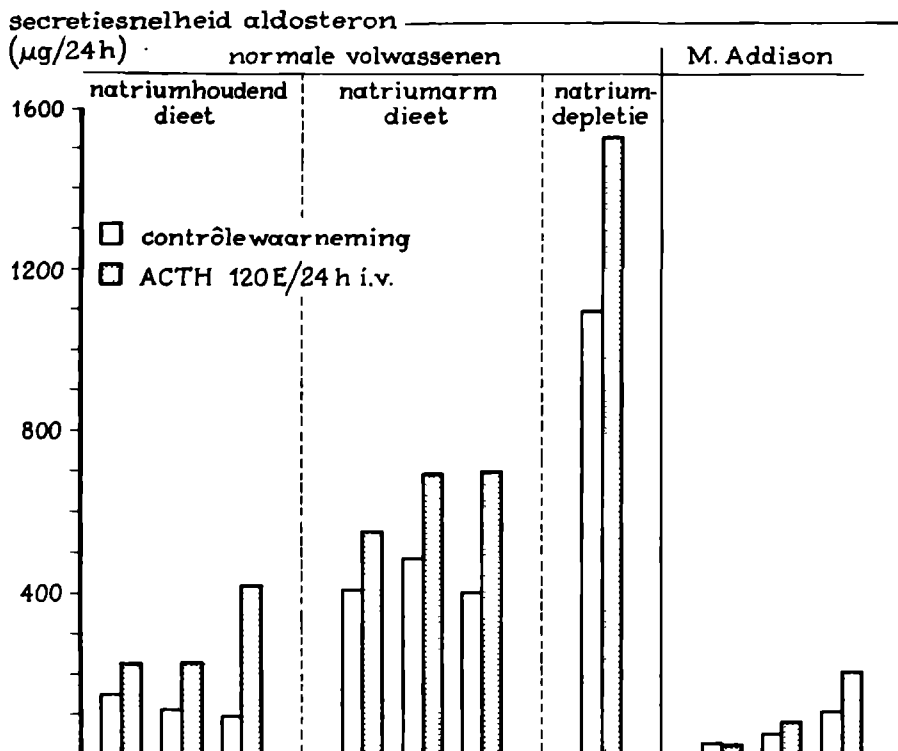


Fig.11. Het effect van ACTH op de secretiesnelheid van aldosteron bij normale volwassenen tijdens gebruik van een natriumhoudend (115-160 meq per dag) en natriumarm (10-20 meq per dag) dieet en in een toestand van natriumdepletie (door één injectie salyrgan). Ter vergelijking wordt het effect bij drie patiënten met de ziekte van Addison, in natriumbalans, getoond. Bij natriumdepletie is het effect van ACTH groter dan bij gebruik van een natriumarm en een natriumhoudend dieet. Bij één van de patiënten met de ziekte van Addison trad door ACTH verhoging van de secretiesnelheid van aldosteron op.

treden. Op de dag van en de dag ná ACTH-toediening trad natriumretentie op bij die personen die meer dan 10 meq natrium met het dieet gebruikten.

Figuur 11 illustreert het stimulerende effect van ACTH bij drie volwassenen bij gebruik van een natriumhoudend dieet, bij drie personen bij gebruik van een natriumarm dieet en bij één vrouw, die enkele dagen tevoren door middel van een injectie salyrgan ontzout was. Ter vergelijking worden tevens drie waarnemingen over het effect van ACTH bij patiënten met de ziekte van Addison weergegeven.

Bij natriumdepletie worden onder invloed van ACTH veel hogere secretiewaarden bereikt dan bij gebruik van een natriumarm dieet. De gevonden waarden tijdens gebruik van een natriumhoudend dieet suggereren, dat onder deze omstandigheden de secretiesnelheid lager is dan bij gebruik van een natriumarm dieet. Het effect van ACTH op de secretiesnelheid blijkt dus afhankelijk te zijn van het secretieniveau voor de stimulering. Bij twee van de drie patiënten met de ziekte van Addison was de grote hoeveelheid ACTH, die in deze experimenten werd gebruikt, nog tot enige stimulering in staat.

Figuur 12 toont het resultaat van herhaalde toediening van ACTH op

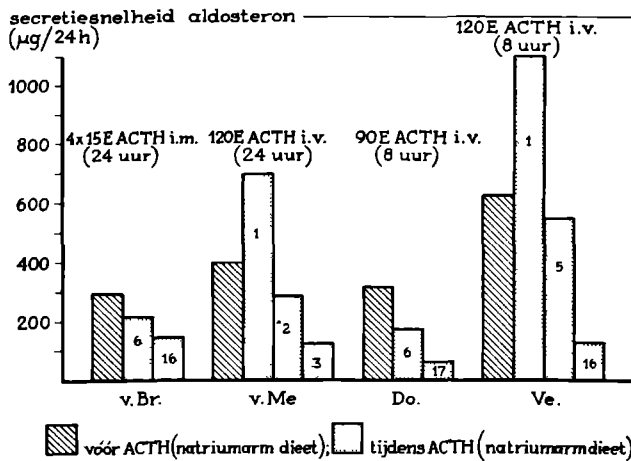


Fig.12. Het effect van herhaalde toediening van ACTH op de secretiesnelheid van aldosteron bij twee normale volwassenen (v.Br. en v.Me.), één patiënt met een subacute glomerulonefritis (Do.) en één patiënte met een ernstig nefrotisch syndroom door een glomerulonefritis (Ve.). De cijfers in de kolommen geven het aantal keren aan, dat gedurende 8 uur (intraveneus) of 24 uur (intramusculaire injecties) per dag ACTH gegeven was, gerekend tot en met de dag van de secretiesnelheidsmeting. De metingen werden verricht in een periode waarin een gestandaardiseerd natriumarm dieet werd gebruikt. Bij de eerste toediening stimuleert ACTH de secretiesnelheid. Bij herhaalde toediening daalt de secretiesnelheid beneden de waarde op de controle-dag.

T a b e l VIII

Effect van angiotensine* op de secretiesnelheid van aldosteron
en op de uitscheiding van natrium en kalium met de urine van normale volwassenen

Persoon No. Geslacht Leeftijd	Secretiesnelheid aldosteron µg/24 uur		Natrium dieet meq/dag	Kalium dieet meq/dag	Natriumuitscheiding urine meq/24 uur			Kaliumuitscheiding urine meq/24 uur		
	vóór angio- tensine	tijdens angio- tensine			vóór angio- tensine	tijdens angio- tensine	ná angio- tensine	vóór angio- tensine	tijdens angio- tensine	ná angio- tensine
1. ♀ 46 jr.	233	522	10	75	5,4	5,7	10,6	56,0	63,0	58,0
2. ♂ 35 jr.	345	658	10	65	8,9	5,2	6,4	32,0	31,0	47,0
3. ♂ 49 jr.	295	587	15	65	22,4	8,7	6,9	26,5	28,4	44,5
4. ♀ 59 jr.	485	547	10	65	7,0	4,9		35,0	36,0	
5. ♀ 32 jr.	150	228	160	70	146,0	9,7	174,0	61,0	24,4	59,5
6. ♀ 64 jr.	94	440	115	55	78,5	33,4	135,5	30,5	22,2	28,3

* 5-10 ng per kilogram lichaamsgewicht per minuut, intraveneus in een 24 uur lopend infuus van 1000 ml 5% glucose

de bovenbeschreven wijze bij twee normale volwassenen, één patiënt met een subacute glomerulonefritis zonder nefrotisch syndroom en één patiënte met een ernstig nefrotisch syndroom ten gevolge van een glomerulonefritis. Deze personen gebruikten een natriumarm dieet. Patiënt Me. kreeg driemaal ACTH, op de eerste, derde en vijfde dag van het onderzoek, de overige patiënten ontvingen op 16 respectievelijk 17 achtereenvolgende dagen het medicament. De figuur illustreert duidelijk dat ACTH bij herhaalde toediening de secretiesnelheid van aldosteron doet dalen tot lagere waarden dan die op de controle-dag.

Tabel VIII bevat gegevens over het stimulerende effect op de aldosteronsecretiesnelheid van toediening van angiotensine, intraveneus in hoeveelheden variërend van 5 tot 10 ng per kilogram lichaamsgewicht per minuut (of 0,35 tot 0,70 μ g per minuut), eveneens in een 24 uur lopend infuus van 1000 ml 5% glucose-oplossing. Tevens zijn in de tabel gegevens over de uitscheiding van natrium en kalium met de urine bijeen gezet. Op de dag van angiotensine-toediening trad - met één uitzondering - een duidelijke natriumretentie op. Kaliumretentie werd waargenomen bij de twee proefpersonen die een dieet gebruikten met relatief veel natrium. Zowel bij gebruik van een natriumhoudend als bij gebruik van een natriumarm dieet bleek angiotensine de secretiesnelheid van aldosteron te doen toenemen.

Figuur 13 illustreert het effect van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron bij twee volwassenen bij gebruik van een natriumhoudend dieet, bij vier personen bij gebruik van een natriumarm dieet en bij twee vrouwen, enkele dagen na ontzouting door salyrgan. Ter vergelijking wordt het effect van angiotensine bij twee patiënten met essentiële hypertensie en bij twee patiënten met de ziekte van Addison getoond.

Ook voor de stimulering door angiotensine geldt dat bij natriumdepletie veel hogere secretiewaarden worden bereikt dan bij gebruik van een natriumarm of een natriumhoudend dieet. Het effect van angiotensine op de secretiesnelheid blijkt dus, evenals dat van ACTH, afhankelijk te zijn van het secretieniveau vóór de stimulering. Bij beide patiënten met de ziekte van Addison was de gebruikte hoeveelheid angiotensine niet tot stimulering van de secretie in staat.

In onze experimenten werden hoeveelheden angiotensine gegeven, die hoger waren dan de laagste dosering die door de groep van LARAGH (zie boven) werd gebruikt. Zoals in de inleiding van deze paragraaf werd besproken, suggereren de gegevens van deze laatstgenoemde onderzoekers dat de hoogste dosering die zij gebruikten niet sterker stimuleerde dan de laagste. Op grond hiervan werd verondersteld, dat in deze experimenten steeds de secretiecapaciteit van de bijnier onder de gegeven omstandigheden werd bereikt. Een argument hiervoor leveren

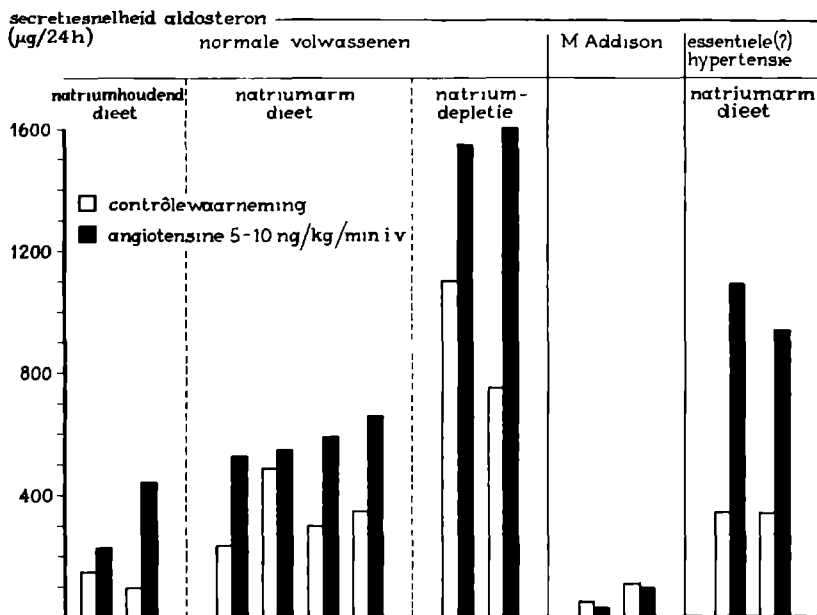


Fig.13. Het effect van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron bij normale volwassenen tijdens gebruik van een natriumhoudend (115-160 meq per dag) en een natriumarm (10-15 meq per dag) dieet en in een toestand van natriumdepletie (door één injectie salyrgan). Ter vergelijking wordt het effect bij twee patiënten met de ziekte van Addison, in natriumbalans, en bij twee patiënten met essentiële (?) hypertensie tijdens gebruik van een natriumarm dieet getoond. Bij natriumdepletie worden veel hogere secretiewaarden voor en tijdens toediening van angiotensine bereikt dan tijdens natriumarm en natriumhoudend dieet. Bij de patiënten met de ziekte van Addison trad geen stimulering op. Bij de twee patiënten met hypertensie was het stimulerende effect sterker dan bij de normale volwassenen.

wellicht de waarnemingen die in figuur 14 zijn getoond. Bij elk van drie volwassenen bleek het stimulerende effect van ACTH even groot als dat van angiotensine. De waarnemingen werden gedaan bij twee secretieniveaus vóór stimulering: tweemaal tijdens gebruik van een natriumhoudend dieet en eenmaal na ontzouting door salyrgan.

Onze twee waarnemingen over het effect van angiotensine bij twee patiënten met essentiële hypertensie (tijdens gebruik van natriumarm dieet) toonden een veel sterkere stimulering van de secretie van aldosteron dan bij normale, natriumarm gevoede, volwassenen (zie figuur 13). Indien ook in deze experimenten de maximale prestatie van de zona glomerulosa getest is, zou de suggestie gerechtvaardigd zijn, dat de secretiecapaciteit bij deze vorm van hypertensie groter is dan normaal. Nader onderzoek op dit punt zal in de toekomst wellicht recht van discussie geven.

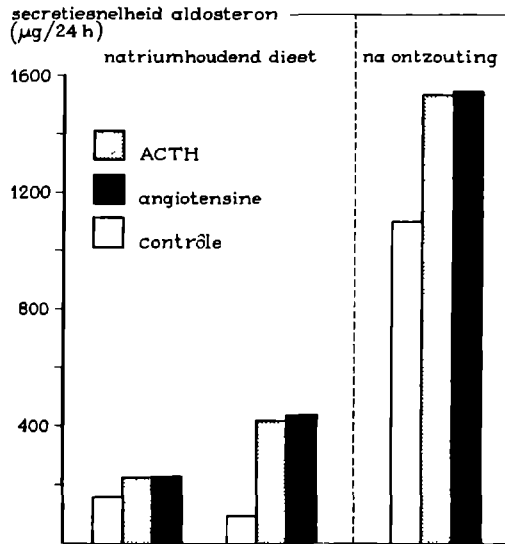


Fig.14. Vergelijking van het stimulerende effect van 120 E ACTH en 500 μg angiotensine, op 2 verschillende dagen bij drie personen, van welke twee een natriumhoudend dieet gebruikten en één een natriumarm dieet, na ontzouting door salyrgan. Het effect van de beide stimulatoren is gelijk.

HOOFDSTUK VI

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON ONDER INVLOED VAN HEPARINE EN HEPARINOÏDEN

6.1 DE WIJZE WAAROP HEPARINE EN VERWANTE VER- BINDINGEN DE FUNCTIE VAN NIEREN EN BIJNIEREN BEINVLOEDEN LITERATUUROVERZICHT

6.1.1 Heparine en de renale uitscheiding van natrium, kalium, titreerbaar zuur en water

In 1957 beschreven MAJOOR c.s. dat heparine de uitscheiding van natrium en chloride met de urine doet toenemen bij patiënten die een streng natriumarm dieet gebruiken. In deze studies werd heparine in een dosering van 300-400 mg daags, intraveneus, in drie of vier injecties, verdeeld over 24 uur, toegediend.

Het natriuretische effect trad pas 36 tot 48 uur na de eerste inspuiting op en hield na het staken van de injecties nog ongeveer 48 uur aan. Later bleek, dat de natriurese, vooral bij patiënten met ernstige decompensatio cordis, soms pas 4 tot 7 dagen na het begin van de heparine-behandeling begint (CEJKA c.s. 1960, MAJOOR c.s. 1960a en 1962a). Het effect bleef een enkele maal uit, vooral bij ernstige decompensatie en bij patiënten met een nefrotisch syndroom en zeer lage serumalbuminewaarden (MAJOOR c.s. 1960a en 1960b).

Bij één patiënt, bij wie de ritmische uitscheiding van natrium, kalium, en water werd bestudeerd voor en tijdens heparine-toediening, bleek heparine het 24-uurs ritme, voor zover het de uitscheiding van natrium en kalium betrof, niet te beïnvloeden (MAJOOR c.s. 1957). Wel bleek er tijdens de laatste dagen van de heparine-toediening een lichte maar onmiskenbare kaliumretentie te bestaan. De kaliumuitscheiding in 24 uur daalde van gemiddeld 95 meq voor de heparine-injecties tot gemiddeld 83 meq gedurende de drie laatste dagen van de vijf dagen durende behandelingsperiode. Onmiddellijk na het beëindigen van de heparine-toediening werd het gereteneerde kalium uitgescheiden (102 en 109 meq per 24 uur). In twee overeenkomstige ritmestudies (MAJOOR c.s. 1960a) werd eenmaal tijdens heparine kaliumretentie en eenmaal retentie van titreerbaar zuur zonder verandering van de kaliumuitscheiding waargenomen. De reden waarom de ene patiënt met retentie van kalium en de andere met retentie van waterstof-ionen reageerde, werd niet dui-

delijk. Bij ongeveer de helft van, onder minder rigoureuze gestandaardiseerde omstandigheden onderzochte patiënten werd ook kaliumretentie vastgesteld, meestal het duidelijkst op de dagen waarop de natriumexcretie belangrijk was toegenomen (MAJOOR c.s. 1960a, SCHLATMANN c.s. 1964). Een verhoogde kaliumuitscheiding werd in onze kliniek tijdens heparine-behandeling nooit gezien - ook niet tijdens de eerste drie uren na de eerste heparine-inspuiting (SCHLATMANN c.s. 1960a) - dit in tegenstelling tot de recente, niet bijzonder overtuigende bevindingen van VALLENT en FACHET (1965).

De uitscheiding van water nam tijdens heparine-behandeling meestal weinig toe, in enkele gevallen helemaal niet, ondanks een duidelijke toeneming van de natriumuitscheiding. Een goed voorbeeld van dit laatste reactiepatroon werd gevonden in de, ook wat de wateropneming betreft, nauwkeurig gestandaardiseerde studie, geïllustreerd in fig. 4 van een publicatie van MAJOOR (1960a). Tijdens één studie (MAJOOR c.s. 1957a) veranderde de ritmische uitscheiding van water toen heparine werd toegediend. Zij werd onregelmatig met kleine nachtelijke toppen, herinnerend aan de diuresepatronen die worden gezien bij onvoldoende productie van glucocorticoiden (BORST c.s. 1960). In latere studies werd deze verandering van de wateruitscheiding tijdens heparine-behandeling niet meer waargenomen.

Bij een statistische analyse van een aantal studies betreffende het diuretische effect van heparine bleek de natriumuitscheiding op de eerste dag van de heparine-behandeling niet alleen niet te stijgen maar zelfs significant lager te zijn dan op de laatste dag vóór de behandeling (SCHLATMANN c.s. 1964). Op dit merkwaardige effect zal aan het einde van dit hoofdstuk nog nader worden ingegaan.

6.1.2 De natriuretische werking van met heparine verwante verbindingen (heparinoiden)

Een aantal met heparine verwante, doorgaans half-synthetische verbindingen (heparinoiden) bleek eenzelfde werking uit te oefenen als het natuurlijke medicament. SCHLATMANN c.s. (1960b) vonden de typische vertraagde natriurese tijdens behandeling met xylan-polysulfaat (Thrombocid) zowel als met N-formylchitosan-polysulfaat (Ro 1-8307). Vooral deze laatste verbinding bleek zeer bruikbaar zowel voor klinisch onderzoek als, later, in experimenten bij honden, door haar uiterst geringe invloed op het stollingsproces en haar, zelfs voor honden die heparinoiden doorgaans slecht verdragen, geringe toxiciteit (STUDER c.s. 1956). Later bleek (SCHLATMANN c.s. 1964) dat ook andere heparinoiden een natriumdrijvende invloed kunnen uitoefenen. Waarschijnlijk staat dit effect in verband met het sulfaatgehalte van het medicament. Chondroitinesulfaat met een zwavelgehalte van slechts 6,3% bleek namelijk tot nu toe het enige heparinoïd zonder natriuretische werking

T a b e l IX *

Eigenschappen van heparine en enige verwante verbindingen

	Heparin	SN-175	Thrombocid	SP 54	Ro 1-8307	Ro 1-4724	Ro 1-2232
Chemical composition	Mixture of mucoitin polysulfates	Polysulfated ester of hyaluronic acid	Xylan polysulfuric acid	Xylan polysulfuric acid	N-formyl-chitosan polysulfuric acid	Chondroitin sulfate A	Chondroitin sulfate B- β -heparin
Molecular weight	12,000-20,000	ca. 50,000	ca. 3,000	ca. 2,000	ca. 5,000	ca. 15,000	12,000-14,000
Sulfur content	10-14%		+ 14%	+ 14%	14-16%	6.3%	5.7%
Approximate number of sulfate units per monomer	1.5	1.65	2	2	2	0,5	0,5
Carbohydrate part of the molecule	Glucosamine and glucuronic acid	N-acetyl glucosamine and glucuronic acid	Xylose	Xylose	N-formyl-glucosamine	N-acetyl-galactosamine and glucuronic acid	N-acetyl-galactosamine and L-iduronic acid
Anticoagulant effect in humans	+++	+	+	Very low	Very low	Very low	Very low
Natriuretic effect in humans in dogs	++ Not studied	++ Not studied	++ Not studied	++ +	+ +	None Very low	Not studied Very low
Daily dose necessary for action	+ 300 mg in humans	+ 300 mg in humans	600-800 mg in humans	600 mg in humans; 500 mg in dogs	800-1200 mg in humans; 500-600 mg in dogs	No response on 1000-2000 mg in humans; slight response in dogs on 600 mg	Unknown in humans; slight response in dogs on 500 mg
Observed decrease in urinary aldosterone excretion in humans	+	?	?	+	+	<u>+</u>	?

* Met toestemming van de auteurs en uitgevers ontleend aan: SCHLATMANN c.s., J.Clin.Endocr.1964, 24, 35

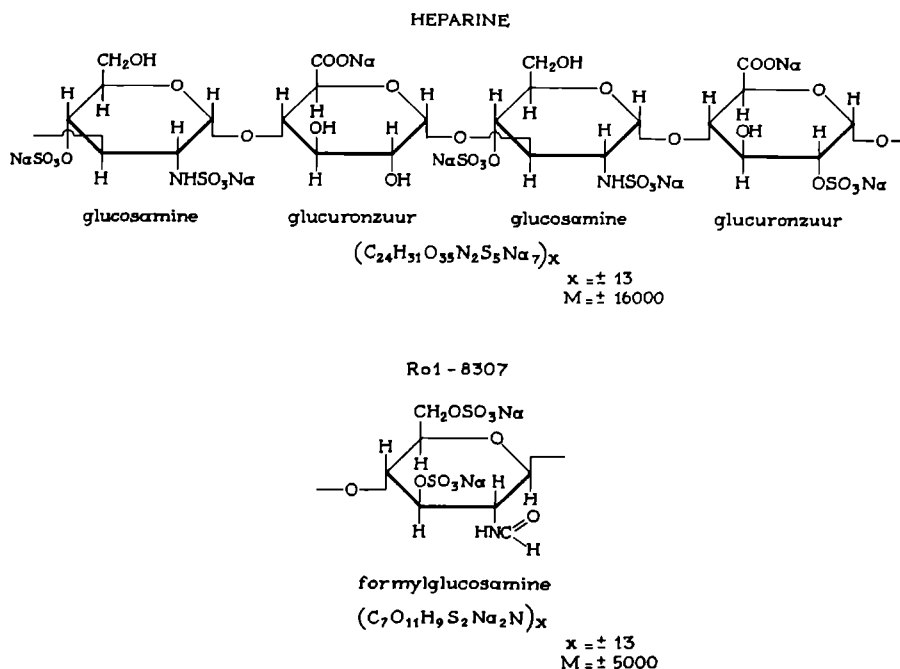


Fig.15. Gegevens over de structuurformules van heparine en het heparinoïd Ro 1-8307

bij de mens. De in onze kliniek onderzochte heparinoïden zijn bijeengezet in de aan SCHLATMANN c.s. (1964) ontleende tabel IX. Structuurformules van de bij het huidige onderzoek gebruikte verbindingen zijn geïllustreerd in fig.15.

6.1.3 Heparine en heparinoïden en de functie van de bijnierschors

Toen, reeds in 1957, bleekdat de invloed van heparine op de uitscheiding van natrium en chloride steeds pas na 36 tot 48 uur duidelijk wordt en dat - in tegenstelling tot wat met de gebruikelijke diuretica wordt gezien - gewoonlijk een lichte maar onmiskerbare kaliumretentie tijdens behandeling met heparine optreedt, werd de veronderstelling geopperd dat heparine niet direct op de nieren zou werken maar door "onderdrukking van de bijnierschorsfunctie" (MAJOOR c.s. 1957).

Aanvankelijk werd de invloed van heparine op de renale uitscheiding van de totale 17-hydroxycorticosteroiden bestudeerd. Een duidelijke daling werd niet gevonden, zelfs niet nadat de uitscheiding van dit metabolietenmengsel met ACTH op een verhoogd niveau was gebracht (MAJOOR c.s. 1960a, 1962a). Ook VEYRAT c.s. (1962, 1963) vonden geen

invloed van Ro 1-8307 op de renale uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden. Eigen, niet gepubliceerde waarnemingen (KLOPPENBORG en BENRAAD 1964) over de uitscheiding van 11-hydroxycorticosteroiden, bepaald met MATTINGLY's techniek (1964), tijdens toediening van heparine, toonden evenmin een daling.

Het uitscheidingspatroon dat tijdens behandeling met heparine en heparinoiden optreedt, bestaande uit duidelijk toegenomen uitscheiding van natrium en chloride met geringe kaliumretentie en vrijwel zonder vermeerderde uitscheiding van water, vormde een sterke aanwijzing voor de veronderstelling dat deze medicamenten werkzaam zouden kunnen zijn via vermindering van aldosteronproductie of -activiteit (zie ook hoofdstuk I). Toen in 1960 dan ook de excretie van aldosteron werd bestudeerd bij twee patiënten met ernstig secundair hyperaldosteronisme door decompensatio cordis en bij één patiënt met hypertensie tijdens een zoutloos dieet, bleek de excretie van het pH-1-conjugaat van aldosteron door injecties van Ro 1-8307 in enkele dagen te dalen tot niet meer meetbare hoeveelheden (CEJKA c.s. 1960, CEJKA 1962). Bij later gepubliceerde waarnemingen, verricht met NEHER en WETTSTEIN's methode, bleek de uitscheiding van het pH-1-conjugaat door Ro 1-8307 en het xylan-polysulfaat SP 54 wél duidelijk te dalen, echter zonder dat de metaboliet volledig uit de urine verdween (MAJOOR c.s. 1962, SCHLATMANN c.s. 1964). Moeilijkheden met NEHER en WETTSTEIN's techniek (die achteraf gezien waarschijnlijk de oorzaak waren waarom, in een in 1962 gepubliceerde studie (MAJOOR c.s. 1962), bij een patiënt met decompensatie, tijdens een uitsluitend door heparine opgewekte belangrijke natriurese, geen duidelijke daling van de aldosteronuitscheiding werd gevonden) werden tenslotte de aanleiding om een "double isotope-dilution-derivative method" voor de bepaling van de renale excretie en de adrenale secretie van aldosteron te ontwikkelen.

Inmiddels publiceerden VEYRAT c.s. (1962) een drietal waarnemingen over de daling van de 24-uurs uitscheiding van aldosteron onder invloed van Ro 1-8307 met behulp van een dubbel-isotoop methode. Er werden lage excretiewaarden bereikt, variërend van 2 tot 8 μg , maar aldosteron bleef tijdens de behandeling met heparinoïd in de urine aantoonbaar. In een volgende publicatie van de groep van MULLER (VEYRAT c.s. 1963) werd mededeling gedaan van de secretiesnelheid van aldosteron bij twee normale proefpersonen tijdens strenge zoutbeperking voor en tijdens behandeling met Ro 1-8307. De secretiesnelheid daalde van de relatief hoge waarden van 1135 en 1040 $\mu\text{g}/24$ uur tot 141 en 116 $\mu\text{g}/24$ uur op de 5e en 6e dag van de beide waarnemingen, d.w.z. tot uitkomsten die men bij gezonde mensen bij een normaal zoutgebruik mag verwachten. Tenslotte deelde LAIDLAW op het 2e International Congress of Endocrinology (Londen 1964, niet gepubliceerd) mede, dat tijdens behandeling met Ro 1-8307 niet alleen de secretie van aldosteron maar ook

die van 18-hydroxycorticosteron duidelijk daalde.

De boven besproken waarnemingen wettigen de conclusie dat heparine en heparinoiden de secretie van aldosteron door de bijnierschors selectief remmen. In dit verband mag worden gewezen op de mededeling van WILSON en GOETZ (1964), die een 38-jarige man met ernstige hypercholesterolemie, uitgebreide xanthomatosis, recidiverende hartinfarcten, hemiparese door insufficiëntie van de rechter arteria carotis, ulcus duodeni en renale glucosurie gedurende ongeveer 4 jaar behandelden met 200 mg heparine per dag. Toen bleken zich tekenen van een selectief hypo-aldosteronisme te hebben ontwikkeld met een hoog normale uitscheiding van Porter-Silber-chromogenen. Patiënt overleed plotseling tijdens het inlopen van een angiotensine-infuus. Bij de obductie werd (behoudens moerbeivormige galstenen) een zeer belangrijke atrofie van de zona glomerulosa van de bijnieren gevonden, terwijl de juxtaglomerulaire cel-index van de nieren vijfvoudig verhoogd was. De auteurs weten dit selectieve hypo-aldosteronisme aan het langdurige gebruik van heparine.

Het is zinnig vast te stellen, dat de nieren tijdens behandeling met heparine en heparinoiden in staat blijven op de toediening van aldosteron te reageren met natriumretentie. Hierop hebben CEJKA (1962) en CEJKA c.s. (1962) reeds gewezen. In een studie uit onze kliniek (MAJOOR c.s. 1962) bleek eveneens, dat tijdens heparinoid-toediening 50 µg aldosteron, in 6 uur intraveneus toegediend, natriumretentie teweeg bracht, die na 3 uur aantoonbaar was en na het beëindigen van het infuus nog 3 uur bleef bestaan.

6.1.4 Heparine en heparinoiden in het dierexperiment

Natriuresis door heparinoiden werd ook vastgesteld bij honden die met een zeer natriumarm dieet werden gevoed (MAJOOR c.s. 1962a en b, SCHLATMANN c.s. 1964). Het excretiepatroon verschilde echter duidelijk met dat van de mens: de verhoogde natriumuitscheiding was reeds op de eerste dag waarop Ro 1-8307 intramusculair werd toegediend duidelijk aanwezig en ging - evenals bij de mens - enkele dagen door na het beëindigen van de injecties. Ook de kaliumuitscheiding op de eerste twee dagen van de inspuitingen was significant hoger dan op de dagen vóór de behandeling. Kaliumretentie werd niet waargenomen. Chondroitinesulfaat en β -heparine, beide heparinoiden met een laag zwavelgehalte, veroorzaakten slechts een langzame en geringe toeneming van de natriumuitscheiding. Het was tot nu toe niet mogelijk te verifiëren of de bij deze proefdieren waargenomen natriuresis berust op een verandering van de secretiesnelheid van aldosteron. De verhoogde kaliumuitscheiding op de eerste twee dagen van toediening van heparinoiden was vooral duidelijk in twee experimenten met het voor honden zeer toxische xylansulfaat SP 54 (MAJOOR c.s. 1962). Deze waarnemingen doen vermoeden

den dat de veranderingen van de uitscheiding van mineralen, door deze verbindingen bij dit proefdier, minstens ten dele onafhankelijk zijn van de aldosteronstofwisseling. In deze richting wijzen experimenten van MULDOWNY en BANKS (1960) die een verhoogde uitscheiding alléén van kalium vonden in kort durende experimenten bij geadrenalectomeerde honden als heparine intravasculair werd gegeven. Er is reeds gewezen op het feit dat versterkte kaliurese kort na een heparine-injectie door ons bij de mens nooit is waargenomen (SCHLATMANN c.s. 1960a).

GLÁZ (1960), GLÁZ c.s. (1964) en FACHET c.s. (1962) namen waar, dat zeer hoge doses van heparine en heparinoiden, in vivo aan ratten toegediend, de afgifte van aldosteron door de bijniere in vitro verminderten. Hierbij moet worden opgemerkt dat de meettechniek voor aldosteron van deze onderzoekers te insufficiënt was om dalingen van de produktie van dit hormoon in vitro ook maar enigermate betrouwbaar te kunnen meten. GLÁZ c.s. (1964) deelden ook het resultaat van waarnemingen van de produktie van corticosteron door deze zelfde bijniere in vitro mede. Wellicht liet de daarbij gebruikte meetmethodiek de conclusie toe, dat de produktie van dit steroid onder invloed van het in vivo toegediende heparine of heparinoid niet verandert.

Om aan te tonen dat de werkingwijze van heparinoiden duidelijk onderscheiden moet worden van die van Amphenone B gaven SWAEN en SCHLATMANN (1960, niet gepubliceerd) groepen konijnen 40 mg Ro 1-8307 per kg per dag gedurende 10 en 20 dagen. Vergeleken met series niet behandelde dieren trad geen hypertrofie op van bijniere en schildklieren (zoals na toediening van Amphenone B, HERTZ c.s. 1955), maar een geringe vermindering van de gewichten van beide organen, wat voorlopig als een niet specifiek effect werd beschouwd. Histologisch onderzoek van de bijniere van ratten, die gedurende 20 dagen met heparine behandeld waren, bracht echter afwijkingen van de zona glomerulosa aan het licht, die VALLENT c.s. (1964) duiden als wijzend op verminderde activiteit. ABBOT c.s. (1966) deelden onlangs mede, dat toediening van het heparinoid Ro 1-8307 aan ratten gedurende 2 weken, de breedte van de zona glomerulosa duidelijk deed afnemen, terwijl het effect van toediening gedurende 4 weken zeer sterk was.

6.1.5 Heparine en heparinoiden en de activiteit van het renine-angiotensine-systeem

In 1960 vonden JACQUES c.s. in dialyse-experimenten dat heparinezuur zich met angiotensine kon binden waardoor niet-dialyseerbare complexen ontstonden. Omdat men van de sterk negatief geladen heparinemoleculen moeilijk kan aannemen dat zij de bijniercellen kunnen binnendringen, leek het aantrekkelijk te veronderstellen dat heparine de stofwisseling van aldosteron zou kunnen beïnvloeden door een intra-

vasculaire werking in casu het onwerkzaam maken van circulerend angiotensine.

Om deze veronderstelling te toetsen hebben STEENBERGEN en SWAEN (niet gepubliceerde waarnemingen, 1962) in het Instituut voor Pathologische Anatomie te Nijmegen honden op een zoutarm dieet met Ro 1-8307 behandeld. Vóór en na de behandeling werd door operatie verkregen nierweefsel met de kleuring volgens Bowie onderzocht op de aanwezigheid van juxtaglomerulaire activiteit. De Hartroft-index nam in twee zorgvuldig gecontroleerde experimenten ongeveer met een factor 3,0 toe, evenals na toediening van conventionele diuretica. In 1964 vonden VALLENT c.s. bij gedurende 10 dagen met heparine behandelde ratten (2 mg/dag) een geringe stijging van de juxtaglomerulaire index volgens Hartroft van $19,7 \pm 0,96$ tot $23,3 \pm 1,12\%$. Deze gegevens passen, bij de huidige kennis van de relatie tussen graad van korreling en activiteit van het renine-angiotensine-systeem, in de voorstelling, dat het natriumverlies door de toediening van heparine en heparinoiden een verhoogde en niet een verminderde activiteit van het renine-angiotensine-systeem tot gevolg heeft. Bovendien pleitten deze resultaten tegen een indirect effect van heparine en heparinoiden op de aldosteronproductie door vermindering van renine-secretie.

CONN c.s. (1964) en FORD en BAILEY (1965, 1966) deelden mede, dat toediening van heparinoid (Ro 1-8307) respectievelijk heparine aan patiënten met primair hyperaldosteronisme, de aldosteronproductie duidelijk deed dalen. Bij deze patiënten kon geen angiotensine-activiteit in het plasma worden aangetoond: bij de patiënten van CONN noch vóór noch tijdens de behandeling met Ro 1-8307, bij de twee patiënten van FORD en BAILEY was vóór de behandeling met heparine angiotensine-activiteit evenmin meetbaar. Deze recente bevindingen hebben de veronderstelling, dat het effect van heparine en heparinoiden op de secretiesnelheid van aldosteron tot stand zou komen via interactie in of buiten de bijnier met renine of angiotensine of via tussenkomst bij de omzetting van angiotensinogeen in angiotensine, wel uiterst onwaarschijnlijk gemaakt.

6.2 EIGEN ONDERZOEK

Het doel van het onderzoek was het effect van heparine en heparinoiden op de secretiesnelheid van aldosteron nader te bestuderen. Ter oriëntatie over de wijze van werking werden een aantal waarnemingen gedaan over het effect van de combinatie van heparine en heparinoiden en bekende stimulators van de secretiesnelheid als angiotensine en ACTH, in experimenten waarin kortdurend of over langere tijdsduur heparine of het heparinoid Ro 1-8307 werden toegediend.

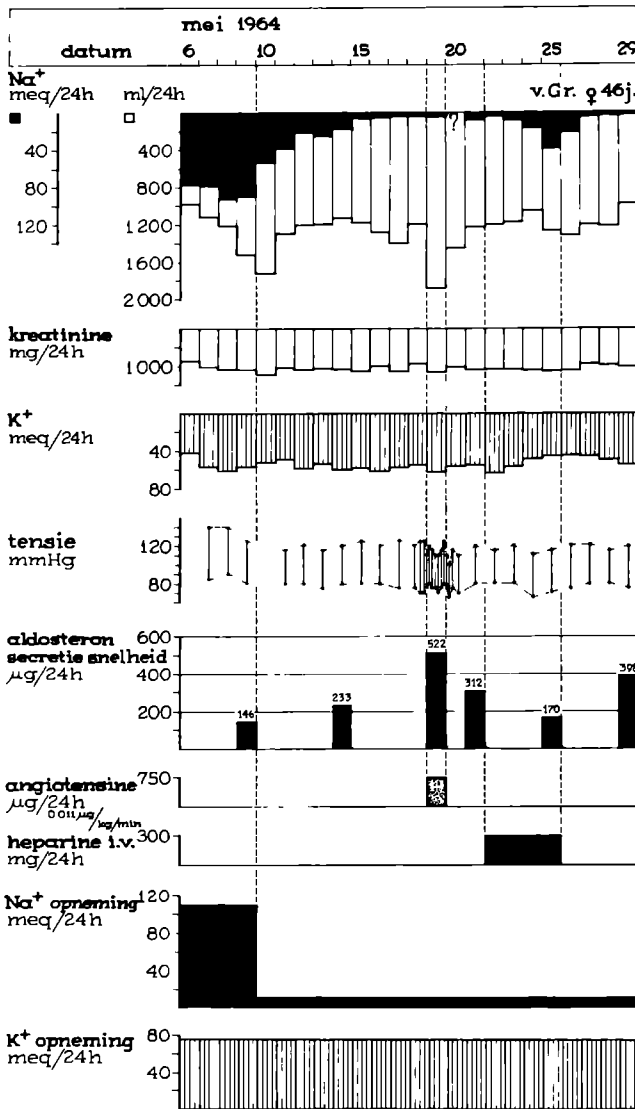


Fig.16. De vermindering van de secretiesnelheid van aldosteron onder invloed van heparine bij een normale volwassen vrouw tijdens gebruik van een natriumarm dieet (10 meq per dag). De tijdens heparine-toediening gemeten secretiesnelheid is van dezelfde grootte-orde als die tijdens het gebruik van een natriumhoudend dieet. Op de vierde dag na het staken van heparine is de secretiesnelheid hoger dan vóór toediening. Op de derde dag van heparine-toediening komt een geringe natriurese op gang.

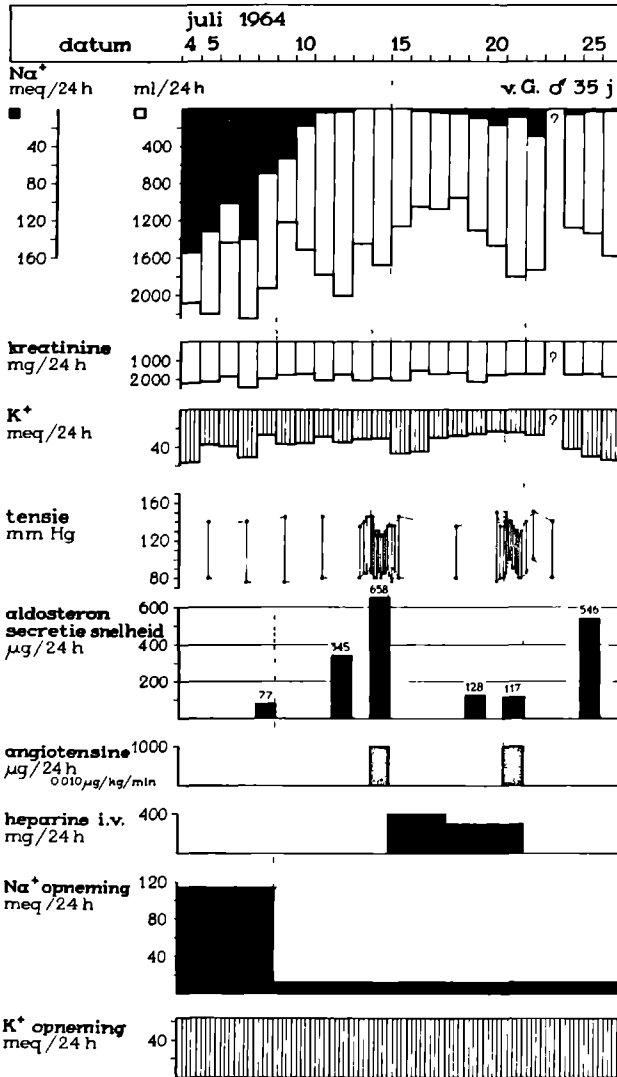


Fig.17. De vermindering van de secretiesnelheid van aldosteron onder invloed van heparine bij een normale volwassen man (zie ook onderschrift Fig.16). Angiotensine, toegediend vóór heparine, stimuleert de secretiesnelheid van aldosteron. Op de zevende dag van heparine-toediening is angiotensine niet meer tot stimulering in staat. Wel treedt op deze dag een geringe natriumretentie als biologisch effect van angiotensine op.

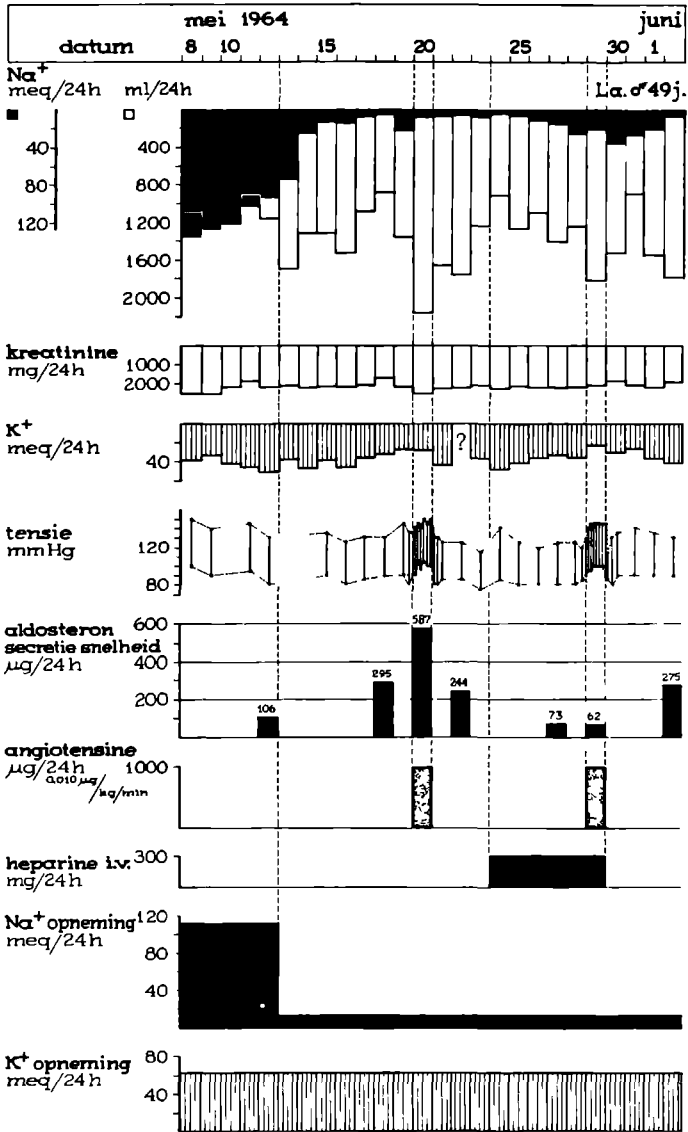


Fig.18. De vermindering van de secretiesnelheid van aldosteron onder invloed van heparine bij een normale volwassen man (zie ook onderschrift van Fig.16). Bij deze persoon is de secretiesnelheid op de vierde dag na het staken van heparine niet hoger dan voor heparine. De (geringe) natriurese houdt bij deze persoon na het staken van heparine ook langer aan. Op de zesde dag van heparine-toediening blijkt angiotensine niet meer tot stimulering van de secretiesnelheid in staat te zijn. Desalniettemin blijken zowel het bloeddrukverhogende als het natriumretinerende effect van angiotensine op te treden.

Bij drie volwassenen (v.Gr., v.G. en La.), die geen afwijking hadden, welke met stoornissen van de regeling van de secretiesnelheid van aldosteron gepaard kan gaan, werd het effect van heparine op deze secretiesnelheid onderzocht. Aan deze mensen werd op de dagen van de metingen volledige, op de tussenliggende dagen nagenoeg volledige bedrust voorgeschreven. Zij gebruikten een streng natriumarm dieet, dat ook wat betreft de hoeveelheid kalium gestandaardiseerd was. In de eerste periode van het onderzoek werd een constante hoeveelheid natrium in de vorm van poeders met keukenzout voorgeschreven. Nagenoeg dagelijks werden de klinische toestand, de polsfrequentie, de bloeddruk en het lichaamsgewicht gecontroleerd. De urine werd in perioden van 24 uur verzameld. Van elke 24-uurs portie werden de hoeveelheid en de concentraties van natrium, kalium en kreatinine bepaald. Ook de concentraties van mineralen en kreatinine van het plasma werden regelmatig gecontroleerd.

De figuren 16, 17 en 18 tonen de waarnemingen bij deze drie proefpersonen. Alle diagrammen suggereren het optreden van natriumretentie op de eerste dag van heparine-toediening en de figuren 16 en 17 geringe kaliumretentie tijdens de laatste dagen van de heparine-periode. Bij gebruik van rond 115 meq natrium per dag bedroeg de secretiesnelheid van aldosteron respectievelijk 146, 77 en 106 μg per 24 uur. Overgang naar een natriumarm dieet deed de secretiesnelheid stijgen tot respectievelijk 233, 345 en 295 μg . Angiotensine (10 ng per kg lichaamsgewicht per minuut), intraveneus in een 24 uur lopend infuus van 1000 ml 5% glucose toegediend, deed de secretiesnelheid stijgen tot respectievelijk 522, 655 en 587 μg . Bij v.Gr. en La. werd de secretiesnelheid vóór toediening van heparine nogmaals bepaald. De gevonden waarden waren 312 en 244 μg . Tijdens de periode van heparine-toediening (in 4 injecties van 75 of 100 mg per dag) daalde de secretiesnelheid tot respectievelijk 170, 128 en 73 μg . Bij de laatste twee waarnemingen (v.G. en La.) werd de invloed van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron tijdens heparine-toediening onderzocht. In tegenstelling tot het duidelijk stimulerende effect vóór heparine-toediening, had angiotensine tijdens deze behandeling geen enkel effect: de gevonden waarden waren 117 en 62 μg . Na afloop van de heparine-periode werd de secretiesnelheid nogmaals bepaald: bij één van de drie onderzochte personen was de grootte-orde dezelfde als vóór heparine, 275 μg (La.), terwijl de secretiesnelheid van v.Gr. en v.G. hoger was dan vóór heparine: 398 en 546 μg per 24 uur.

In de periode waarin heparine werd toegediend, trad een geringe natriurese van het bekende, vertraagde type op (zie de figuren). In deze fase van verhoogde natriumuitscheiding had angiotensine, bij ontbreken van effect op de aldosteronsecretiesnelheid, toch een lichte natriumretentie tot gevolg. Ook het bloeddrukverhogende effect van angiotensine was bij La. tijdens heparine-toediening identiek aan dat vóór heparine.

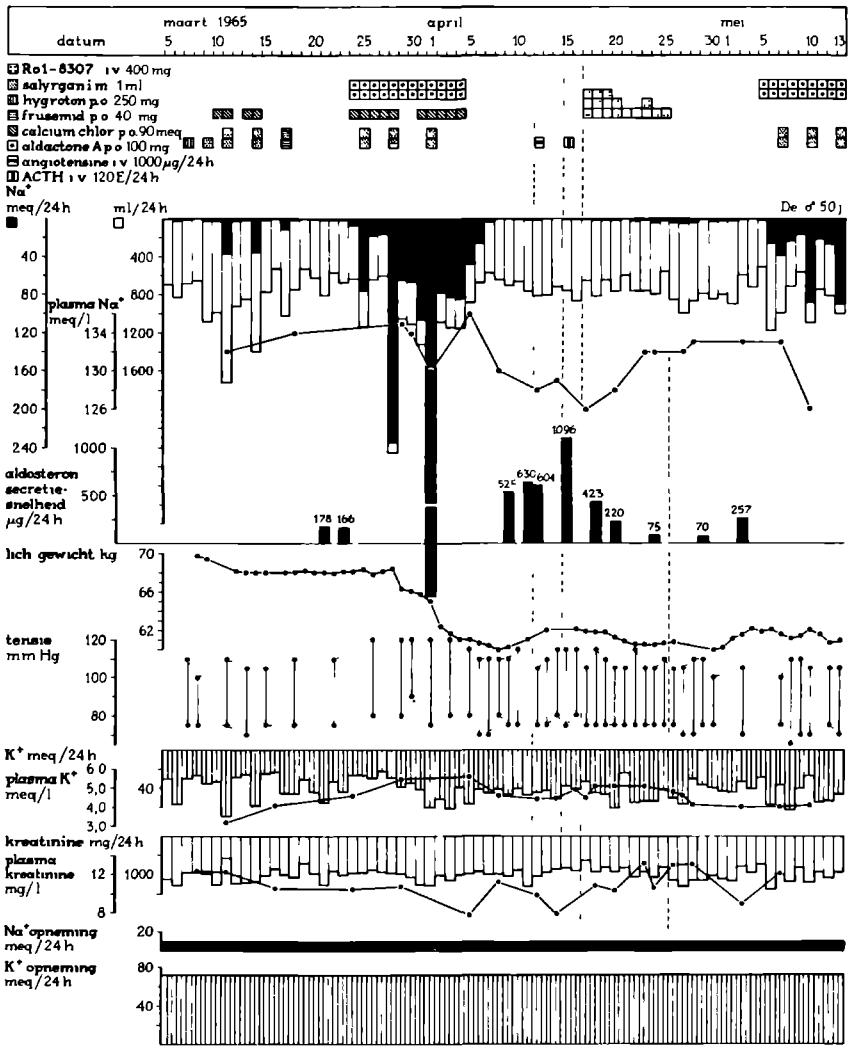


Fig.19. De vermindering van de secretiesnelheid van aldosteron onder invloed van Ro 1-8307 tijdens secundair hyperaldosteronisme na ontzouting (in de periode van 24 maart t/m 4 april) van een patiënt met ernstige decompensatio cordis. Het valt op, dat in de periode van toediening van het heparinoïd (van 17 t/m 25 april) geen natriurese optreedt. Behandeling met de combinatie van aldactone-A en salyrgan (na de periode van heparinoïd-toediening), (5 t/m 13 mei) leidt wel tot natriurese. Deze gaat niet met een gewichtsdaling, maar wel met een verergering van de bestaande hyponatriëmie gepaard.

In hoofdstuk VII wordt gewezen op de toeneming van de aldosteronsecretie door ontzouting (periode 21 maart t/m 11 april). Angiotensine vermeerderd de secretiesnelheid van aldosteron niet (12 april), terwijl ACTH hiertoe nog wel in staat is (15 april).

Bij een aantal patiënten met pathologisch hyperaldosteronisme werd het effect van het heparinoïd Ro 1-8307 op de secretiesnelheid van aldosteron nagegaan. De figuren 19, 20 en 21 tonen het effect bij drie patiënten met decompensatio cordis. De. en L. (figuur 19 en 20) waren patiënten die vóór toediening van het heparinoïd een duidelijk hyperaldosteronisme hadden, respectievelijk 525 en 630 μg (De.) en 1253 en 1265 μg aldosteron per 24 uur (L.). Bij beiden daalde de secretiesnelheid tot waarden welke niet verschillen van die van normale proefpersonen bij gebruik van een zouthoudend dieet, 75 μg (De.) en 197 μg (L.). Figuur 21 toont de waarneming bij patiënt St., die een duidelijke rechts- (en links-) decompensatie ontwikkelde bij gebruik van extra natriumchloride naast een natriumarm dieet. Na ontzouting met conventionele natriuretica ontstond een duidelijk hyperaldosteronisme van 919 μg per 24 uur. Tijdens de behandeling met heparine van de tweede, door natriumchloride-belasting manifest geworden toestand van decompensatie werd eenzelfde graad van ontzouting bereikt als na behandeling van de eerste met conventionele natriuretica. De secretiesnelheid van aldosteron bleek tijdens heparine duidelijk lager te zijn dan op het overeenkomende tijdstip in de behandeling van de eerste decompensatie (respectievelijk 200 μg en 919 μg per 24 uur). Na het staken van heparine steeg de secretiesnelheid zonder duidelijke verandering van de natriumbalans weer tot een waarde in de grootte-orde van die aan het einde van de behandeling van de eerste decompensatie, 738 μg per 24 uur.

Bij vergelijking van de waarnemingen bij de patiënten De. en L. (figuren 19 en 20) met die bij patiënt St. (figuur 21) blijkt, dat bij de eerste twee patiënten, ondanks zeer belangrijke vermindering van de aldosteronsecretie door het heparinoïd geen natriurese optreedt, terwijl dit bij patiënt St. wel het geval is. Dit natriuretische effect is vergelijkbaar met dat van de conventionele natriuretica (vergelijk de natriumuitscheiding en de gewichtsdaling in beide behandelperioden, figuur 21).

Het feit, dat onder invloed van heparine of het heparinoïd een verhoogde secretiesnelheid tot normale waarden daalt en het feit, dat angiotensine geen effect heeft op de secretiesnelheid van aldosteron, wanneer gedurende enkele dagen heparine is toegediend, zou verklaard kunnen worden door een directe werking van heparine (of het heparinoïd) op endogeen angiotensine *). Indien deze verklaring juist is, verwacht men van exogeen angiotensine - mits niet toegediend in onfysiologische hoeveelheden - geen effect op de secretiesnelheid, wanneer deze door heparine of het heparinoïd reeds is verlaagd.

*) In deze fase van ons onderzoek waren de waarnemingen van CONN c.s. (1964) en FORD en BAILEY (1966), in 6.1.5 vermeld, ons nog niet bekend.

Bij twee proefpersonen (Schw. en v.d.W.) werd hyperaldosteronisme opgewekt door een natriureticum en onderhouden door een streng natriumarm dieet. Figuur 22 toont beide waarnemingen. De secretiesnelheid van aldosteron bedroeg na ontzouting respectievelijk 747 en 1100 μg per 24 uur. Toediening van angiotensine (respectievelijk 9 en 8 ng per kg per minuut) deed de secretiesnelheid stijgen tot respectievelijk 1604 en 1548 μg . Toediening van de combinatie van angiotensine en heparine (Schw.) respectievelijk van heparinoïd Ro 1-8307 (v.d.W.) had een minder sterke stijging van de secretiesnelheid tot gevolg dan door angiotensine alleen (secretiesnelheid respectievelijk 764 en 1154 μg). Heparine respectievelijk heparinoïd, alleen toegediend, bleek bij deze graad van hyperaldosteronisme op de eerste dag van toediening reeds een duidelijke aldosteronsecretie-remming te veroorzaken (secretiesnelheid respectievelijk 415 en 135 μg).

In dit type experiment blijkt angiotensine in een fase waarin secretieremming door heparine of het heparinoïd reeds mogelijk is, tot vermeerdering van aldosteronsecretie te leiden. Vergelijkt men het antwoord van angiotensine alleen, heparine of heparinoïd alleen, en de combinatie van beide, dan lijkt de combinatie een effect te geven, dat de resultante is van de remming door heparine of heparinoïd en de stimulering door angiotensine. Deze waarnemingen pleiten tegen de voorstelling, dat heparine of heparinoïden door interactie met angiotensine werkzaam zouden zijn.

Naast deze waarneming over de relatie tussen het stimulerende effect van angiotensine en de remming van de secretiesnelheid van aldosteron door heparine en het heparinoïd Ro 1-8307, werden enkele gegevens verzameld over het stimulerende effect van ACTH tijdens toediening van deze verbindingen.

Wanneer ACTH immers tijdens heparine- of heparinoïd-toediening de aldosteronsecretie niet meer óf duidelijk verminderd zou kunnen prikkelen, zou dat een argument zijn voor een directe werking van heparinoïden op de bijnier en buiten het renine-angiotensine-systeem om.

◀ Fig. 21. Vergelijking van het effect van ontzouting door salyrgan (periode van 17 t/m 24 juni) en door heparine (periode van 8 t/m 17 juli) van een patiënt, die tweemaal tijdens natriumbelasting een decompensatio cordis ontwikkelde (let op het lichaamsgewicht en de veneuze druk). Na ontzouting door salyrgan bestond een onmiskenbaar hyperaldosteronisme. Na een vergelijkbare ontzouting was de secretiesnelheid tijdens toediening van heparine belangrijk lager dan na ontzouting door salyrgan. Na het staken van de heparine-toediening steeg de secretiesnelheid aanzienlijk in een periode, waarin noch de toestand van de circulatie noch de natriumbalans veranderde.

In hoofdstuk VII wordt de aanzienlijke daling van de secretiesnelheid van aldosteron tijdens de ontwikkeling van decompensatie door zoutbelasting (periode van 30 juni tot 6 juli) nader besproken.

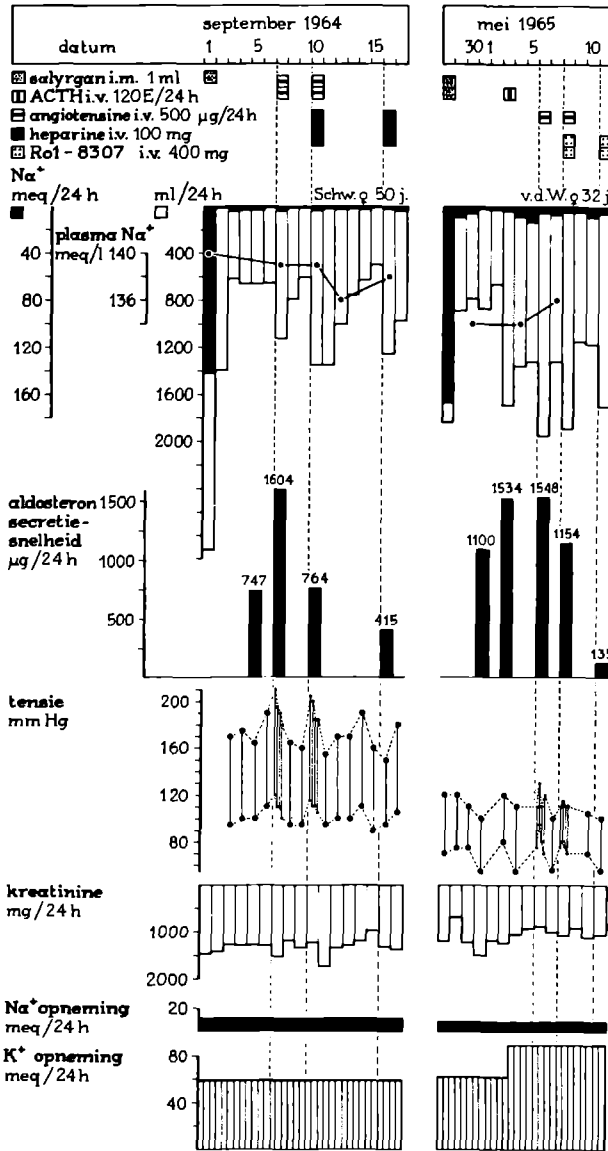


Fig.22. Vergelijking van het effect van angiotensine, van de combinatie van angiotensine en heparine (links, Schw.) respectievelijk het heparinoïd Ro 1-8307 (rechts, v.d.W), en van heparine of het heparinoïd alleen, op de secretiesnelheid van aldosteron. Angiotensine blijkt, ook in een fase, waarin remming van de aldosteronsecretie door heparine of het heparinoïd reeds mogelijk is, deze blokkade te kunnen doorbreken. Ook de waarneming, dat het bloeddrukstijgende effect van angiotensine door gelijktijdige toediening met heparine of het heparinoïd aanwezig blijft, pleit tegen een directe interactie van beide stoffen.

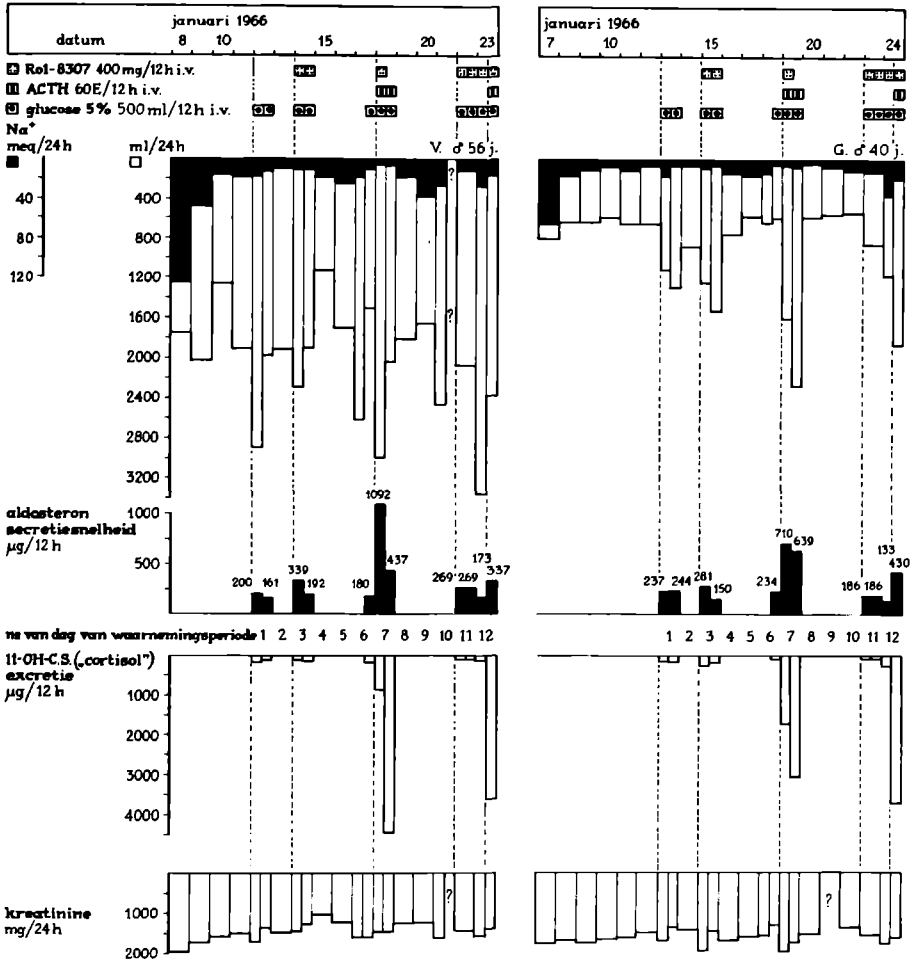


Fig. 23. Het effect van ACTH op de secretiesnelheid van aldosteron tijdens de eerste 12 uur van toediening van Ro 1-8307 en in de periode van 36 tot 48 uur na het begin van de toediening van dit heparinoïd, bij twee volwassen mannen, tijdens gebruik van een natriumarm dieet. Bij V. (links) blijkt ACTH in de eerste 12 uur sterker stimulerend te zijn dan in de daarop volgende 12 uur, zonder toediening van Ro 1-8307. Bij deze persoon neemt de secretiesnelheid door Ro 1-8307 zowel in de eerste 12 uur van toediening (dag no.3) als in de eerste 24 uur van toediening (dag no.11) toe (I). ACTH blijkt bij toediening in de periode van 36 tot 48 uur na het begin van Ro 1-8307-toediening (dag no.12) de secretiesnelheid duidelijk minder sterk te stimuleren dan in de periode van 0 - 12 uur (dag no.7). Dit effect wordt ook waargenomen bij G. (rechts).

Het effect van ACTH op de uitscheiding van 11-hydroxycorticosteroiden is in beide waarnemingen 's nachts sterker dan overdag. De uitscheiding van deze steroiden op dag no.12 wijst niet op vermindering van productie van cortisol en corticosteron door Ro 1-8307.

In paragraaf 1 van dit hoofdstuk werden waarnemingen getoond waaruit bleek, dat op de eerste dag van toediening van ACTH aan proefpersonen, die een natriumarm dieet gebruiken, een duidelijke stimulering van de secretiesnelheid van aldosteron optreedt.

Bij twee personen (figuur 23), die een streng natriumarm dieet gebruikten, werden enige keren de secretiesnelheid van aldosteron tweemaal in een periode van 24 uur gemeten: van 's morgens 8.30 uur tot 's avonds 20.30 uur en vervolgens van 's avonds 20.30 uur tot 8.30 uur van de volgende morgen. De gevonden waarden waren respectievelijk voor de eerste proefpersoon (V.) 200 en 161 μg per 12 uur en voor de tweede proefpersoon 237 en 244 μg . 48 uur na het begin van de eerste meting werd een 24 uur lopend infuus van 800 mg heparinoïd Ro 1-8307 gestart. Wederom werden op dezelfde wijze als op de dag van de controle-waarneming twee metingen van de secretiesnelheid van aldosteron verricht. De gevonden waarden bedroegen voor de eerste proefpersoon (V.) respectievelijk 339 en 192 μg en voor G. 281 en 150 μg . De uitkomsten bij V., die suggereren dat heparine tijdens de eerste 12 uur van toediening de aldosteronsecretie kan stimuleren, zijn verrassend. In de toekomst dienen de waarnemingen in deze richting te worden uitgebreid. Tijdens het tweede deel van de zesde dag van de waarnemingsperiode werd, wederom van 's avonds 20.30 uur tot 's morgens 8.30 uur, de secretiesnelheid van aldosteron gecontroleerd. De gevonden waarden waren respectievelijk 180 en 234 μg . In de aansluitende 24-uurs periode (7-de dag) werden 2 metingen van de secretiesnelheid op de bovenbesproken wijze verricht. In de eerste 12-uurs periode werden in een lopend infuus 60 E ACTH en 400 mg heparinoïd Ro 1-8307 toegediend. In de direct aansluitende 12-uurs periode werd slechts ACTH in dezelfde dosering op dezelfde wijze toegediend. Bij V., bij wie het heparinoïd in de eerste 12 uur van toediening een duidelijk hogere secretiesnelheid tot gevolg had, was het effect van de combinatie van ACTH en Ro 1-8307 sterker dan van ACTH alleen (respectievelijk 1092 en 437 μg). Bij de tweede proefpersoon (G.), bij wie het heparinoïd in de eerste 12-uurs periode de aldosteronsecretie niet duidelijk beïnvloedde, was de secretiesnelheid van aldosteron in de periode van toediening van ACTH en heparinoïd samen niet duidelijk sterker dan bij toediening van ACTH alleen (waarden respectievelijk 710 en 639 μg).

Tenslotte werd bij beide proefpersonen het effect van ACTH onderzocht in de periode van 36 tot 48 uur na het begin van intraveneuze toediening van het heparinoïd Ro 1-8307 (dagen nos. 11 en 12). Bij V. (linker helft, figuur 23), bij wie in de eerste 24 uur van toediening van het heparinoïd een duidelijke stijging van de secretiesnelheid van aldosteron optrad (dag no. 3), werd ook bij de tweede meting, verricht gedurende de eerste 24 uur van heparinoïd-toediening (dag no. 11), een duidelijk hogere secretiesnelheid gevonden dan op de controle-dag (respectievelijk 547 μg op dag no. 11 en $200 + 161 = 361 \mu\text{g}$ op dag no. 1).

Bij G. (rechterhelft, figuur 23) was de secretiesnelheid op dag no.11 lager dan op dag no.1 (respectievelijk $372 \mu\text{g}$ en $237 + 244 = 481 \mu\text{g}$). In de periode van 24 tot 36 uur na het begin van de toediening van Ro 1-8307 bleek de secretiesnelheid van beide proefpersonen lager te zijn dan in de overeenkomende 12-uurs periode van de controle-dag (bij V. $173 \mu\text{g}$ en bij G. $133 \mu\text{g}$). Blijkbaar was dus secretieremming door het heparinoïd opgetreden, bij G. overigens veel duidelijker dan bij V. Toediening van ACTH tezamen met het heparinoïd in de periode van 36 tot 48 uur na het begin van toediening van Ro 1-8307 deed de secretiesnelheid duidelijk minder stijgen dan in de periode van 0 tot 12 uur van toediening van de combinatie Ro 1-8307 en ACTH. Voor V. waren deze waarden respectievelijk 337 en $1092 \mu\text{g}$, voor G. respectievelijk 430 en $710 \mu\text{g}$ (zie ook figuur 23).

Deze enkele gegevens over het stimulerende effect van ACTH tijdens behandeling met het heparonoïd Ro 1-8307 suggereren dat de mate van stimulering door ACTH afhankelijk is van het effect, dat heparinoïd op de secretiesnelheid van aldosteron had. In de periode waarin het heparinoïd bij de eerste proefpersoon (V.) de secretiesnelheid van aldosteron stimuleerde, had ACTH in combinatie met het heparinoïd een sterkere werking dan toediening van dit polypeptide alleen. In de overeenkomende periode bij de tweede proefpersoon (G.) bleek heparinoïd niet stimulerend werkzaam en was het effect van de combinatie van ACTH en het heparinoïd nagenoeg gelijk aan dat van ACTH alleen. Beide experimenten illustreren, dat de stimulerende werking van ACTH - evenals die van angiotensine - door dit heparinoïd kan worden verminderd. Indien men in de uitscheiding van 11-hydroxysteroiden met de urine een relatieve maat mag zien voor de productie van cortisol en corticosteron door de bijnieren, vormen de gevonden waarden (zie figuur 23) een aanwijzing, dat specifieke stimulering door endogeen ACTH niet verantwoordelijk was voor de veranderingen van de secretiesnelheid van aldosteron in deze experimenten.

6.3 SAMENVATTING EN BESCHOUWING

De in 6.2 beschreven waarnemingen kunnen in de volgende punten worden samengevat:

1. Heparine en heparinoïden doen, zowel in toestanden van fysiologisch als in toestanden van pathologisch hyperaldosteronisme, de secretiesnelheid van aldosteron dalen tot waarden, die gewoonlijk gevonden worden bij gezonde proefpersonen die een normaal natriumhoudend dieet gebruiken.
2. Na het staken van de toediening van deze stoffen keert de secretiesnelheid van aldosteron in enkele dagen tot de uitgangswaarden terug.

3. Het stimulerende effect van angiotensine op de aldosteronsecretie werd bij twee proefpersonen met een door zoutonthouding veroorzaakt hyperaldosteronisme geheel te niet gedaan nadat de secretiesnelheid door toediening van heparine gedurende zes tot zeven dagen tot waarden tussen 50 en 100 μg per 24 uur was teruggebracht.
4. Bij twee patiënten met een uitgesproken hyperaldosteronisme door natriumdepletie, bij wie reeds gedurende een 24 uren durende toediening van heparine of het heparinoïd een duidelijke daling van de secretiesnelheid van aldosteron ontstond, werd tijdens een 24 uur inlopend infuus waarin angiotensine en heparine of heparinoïd tezamen werden gegeven een aldosteronsecretie gemeten van dezelfde grootte-orde als van de controle-waarneming, maar duidelijk lager dan wanneer aan het infuus angiotensine zonder heparine of heparinoïd was toegevoegd. In het acute experiment blijkt het angiotensine-effect op de secretiesnelheid door heparine (of heparinoïd) dus niet volledig te onderdrukken te zijn in een fase, waarin deze verbindingen, alleen toegediend, de secretiesnelheid sterk blijken te remmen.
5. In de twee experimenten waarin het effect van ACTH op de aldosteronsecretie tijdens kort durende toediening van het heparinoïd Ro 1-8307 werd onderzocht, bleek ook dit polypeptide, wanneer remming van de secretiesnelheid van aldosteron reeds was opgetreden, nog tot stimulering in staat te zijn. Toch leek de mate van stimulering door ACTH afhankelijk te zijn van de mate waarin het heparinoïd de secretiesnelheid van aldosteron reeds had doen dalen.
6. Bij één proefpersoon werd bij herhaling gedurende de eerste twaalf uur van heparinoïd-toediening een toeneming van de secretiesnelheid van aldosteron gevonden. Bij de meeste onderzochte proefpersonen en patiënten werd reeds op de eerste dag van heparine- of heparinoïd-toediening een daling van de aldosteronsecretie gezien. Het lijkt vooral nog dus niet waarschijnlijk dat de natriumretentie die bijna steeds gevonden wordt op de eerste dag van heparine-toediening door een tijdelijke prikkeling van de secretie geheel kan worden verklaard.
7. De in figuur 23 weergegeven onderzoeken illustreren, dat het heparinoïd Ro 1-8307 geen invloed uitoefent op de uitscheiding van 11-hydroxycorticosteroiden, noch op de belangrijke verhoging van deze uitscheiding door ACTH. Andere niet weergegeven waarnemingen wettigen dezelfde conclusie.

De suppositie van MAJOOR c.s. (1962) en SCHLATMANN c.s. (1964) dat een intravasculair of op het niveau van de bijniercellen zich afspeelende interactie van heparine en heparinoïden met het renine-angiotensine-systeem een verklaring zou kunnen bieden voor de selectieve remming van de aldosteronsecretie door deze polysulfaten, bleek on-

houdbaar toen CONN c.s. (1964) en FORD en BAILEY (1964, 1966) vaststelden dat ook in afwezigheid van aantoonbare activiteit van het renine-angiotensine-systeem zowel het heparinoïd Ro 1-8307 als het heparine in staat zijn het hyperaldosteronisme van patiënten met een aldosteronoom te doen verdwijnen. Ook de in bovenstaande punten 4 en 5 samengevatte bevindingen pleiten tegen de voorstelling dat heparine en heparinoïden als antagonisten van angiotensine (en ACTH) zouden werken.

Daarentegen lijken de waarnemingen niet in strijd met de voorstelling dat door heparine en heparinoïden de conditie van de zona glomerulosa-cellen wordt veranderd, tengevolge waarvan de voorwaarden die noodzakelijk vervuld moeten worden om stimulering door angiotensine en ACTH mogelijk te maken, niet optimaal meer zijn. Uit de literatuur is de mogelijkheid om het effect van angiotensine op de productie van aldosteron door de bijnierschors te verminderen, bekend, BLAIR WEST c.s. (1965) toonden aan, dat lokale verhoging van de natriumconcentratie van het perfusaat van door transplantatie in vivo geïsoleerde bijniere de mate van stimulering door angiotensine vermindert. De in hoofdstuk V getoonde waarnemingen over het effect van veranderingen in de natriumbalans op de mate van stimulering door ACTH en angiotensine wijzen eveneens op de mogelijkheid dat veranderingen in het eindorgaan (de bijnier) veranderingen in prikkelbaarheid door deze stoffen kunnen veroorzaken. Ook de waarnemingen van DAVIS c.s. en BLAIR WEST c.s. over de invloed van lokale veranderingen van de kaliumconcentratie in het perfusaat van geïsoleerde bijniere (zie hoofdstuk II) wijzen er op, dat conditieverandering van de aldosteron producerende cellen door veranderingen in de concentraties van mineralen mogelijk is. In dit verband zij gewezen op een korte mededeling van SHARMA c.s. (1966) van de groep van DORFMAN, die vaststelden, dat bij incubatie van adenoomweefsel van een patiënt met het syndroom van CONN de produktie van 18-hydroxycorticosteron en aldosteron door heparine in vitro kan worden geremd. De remming kon opgeheven worden door toevoegen van zodanige hoeveelheden calciumionen, dat de suggestie gerechtvaardigd leek, dat heparine door cheelaatvorming met calcium-ionen op enigerlei wijze de produktie van de genoemde steroïden zou remmen.

Indien men bedenkt dat heparine en heparinoïden stoffen zijn die door hun sterk negatieve lading (ook in het stollingsmechanisme) oppervlakte-actieve verbindingen zijn, wordt de hypothese aantrekkelijk, dat deze membraanactiviteit juist op het niveau van de, voor veranderingen van de huishouding van mineralen zeer gevoelige, cellen van de zona glomerulosa zou kunnen leiden tot verminderde aldosteronsecretie. Het feit dat heparine en met heparine verwante verbindingen de aldosteronsecretie niet totaal onderdrukken, terwijl de remming snel reversibel blijkt,

zou in een dergelijke hypothese van conditieverandering door een membraan-effect wel passen.

Toekomstig onderzoek zal moeten leren of deze denkwijze van nieuw gevonden feiten steun zal verkrijgen.

HOOFDSTUK VII

DE SECRETIESNELHEID VAN ALDOSTERON BIJ DECOMPENSATIO CORDIS

7.1 LITERATUUROVERZICHT

In 1950 meldden DEMING en LUETSCHER, dat van zes patiënten met decompensatio cordis vijf een duidelijk te hoge activiteit van de "sodium retaining factor" van de urine hadden. Na behandeling met een kwikdiureticum werd bij één patiënt een normale waarde verkregen. Klinische gegevens over de oorzaak en de graad van de decompensatie van deze patiënten ontbreken. In 1953 publiceerden SINGER en WENER waarnemingen over de uitscheiding van "urinary salt retaining substances" bij drie patiënten met "severe" en vier patiënten met "controlled" decompensatio cordis. De patiënten met ernstige decompensatie hadden een duidelijk te hoge uitscheiding vergeleken met die van een groep controle-personen. Bij de vier patiënten met behandelde decompensatie was de uitscheiding duidelijk minder, maar nog juist boven de norm. De natriumretinerende activiteit van de urine van deze groep decompensatie-patiënten liep ruwweg parallel met de graad van "congestive failure". Ook in deze studie ontbreken voldoende klinische gegevens en series waarnemingen bij één patiënt in verschillende fasen van behandeling. De conclusie van deze auteurs was, dat "it is becoming increasingly evident that overactivity of the adrenal cortex with increased secretion of the "mineralo-corticoids" may play a role in edema formation in many of the patients". In 1956 toonde LUETSCHER in samenwerking met NEHER en WETTSTEIN aan, dat de "sodium retaining factor" uit de urine van patiënten met decompensatie aldosteron was.

Dat een humorale factor betrokken zou zijn bij de natriumretentie van lijders aan decompensatio cordis was reeds vermoed, omdat dit fenomeen niet alleen op het niveau van de nier was vastgesteld, maar natriumretentie bij deze patiënten ook was aangetoond voor de speekselklieren (WHITE c.s. 1950), de zweetklieren (BERGER en STEELE 1952) en de darmwand (BERGER en STEELE 1952, DUNCAN 1953).

DUNCAN c.s. (1956) van de groep van BARTTER stelden vast, dat van drie patiënten met decompensatio cordis twee bij ontzouting door een kationenwisselaar een stijging van de excretie van het pH-1-conjugaat van aldosteron te zien gaven en één een daling. Terloops mag worden vermeld dat bij de laatstgenoemde patiënt in de fase voor ontzouting

een ernstige hyponatriëmie bestond die na behandeling met resinen en kwikdiuretica verdwenen was. Bij de bespreking van de eigen resultaten zal op deze waarneming nader worden teruggekomen.

WOLFF c.s. (1956a, 1957, 1958) bestudeerden de uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron bij 48 patiënten met verschillende vormen en in verschillende stadia van *decompensatio cordis*. *Zij gebruikten geen streng zoutloos dieet* (60-80 meq natrium per dag). Achtien patiënten van deze groep waren onbehandeld en toonden zeer veel oedeem, ascites en longstuwing. De uitscheiding van de aldosteronmetaboliet was verhoogd bij die patiënten, die water en zout retineerden en in gewicht toenamen. In de minderheid van de gevallen was de uitscheiding van aldosteron en van natrium niet verschillend van die van gezonde controle-personen, die hetzelfde dieet gebruikten.

Tijdens behandeling met digitalis en natriuretica bleek bij 20 patiënten de uitscheiding van aldosteron af te nemen en de natriumuitscheiding toe te nemen. Nadat een toestand was bereikt, die door de auteurs als "cardiac recompensation" wordt aangeduid, waren de waarden van de uitscheiding van aldosteron en natrium bij de meeste patiënten normaal.

Bij drastische ontzouting (door middel van grote hoeveelheden van een kationenwisselaar bij een natriumgehalte van het dieet van 60-80 meq/24 uur) meent WOLFF twee patronen van uitscheiding van de aldosteronmetaboliet te hebben waargenomen (WOLFF 1958). Bij drie patiënten, bij wie het oedeem moeilijk was uit te drijven, nam de uitscheiding van aldosteron aanzienlijk toe. Slechts van één van deze drie patiënten werden een aantal klinische gegevens vermeld. De aldosteronuitscheiding was bij deze zieke vóór de behandeling zeker niet verhoogd. Bij één patiënt, bij wie de behandeling met resinen gepaard ging met een aanzienlijk natriumverlies met de urine, daalde de aldosteronsecretie van te hoge tot normale waarden.

Deze observatie is, met de reeds geciteerde studie van DUNCAN c.s., de enige ons bekende waarneming uit de literatuur waarin enkele bepalingen van de uitscheiding van een aldosteronmetaboliet zijn geplaatst tegen de achtergrond van gegevens over het lichaamsgewicht, de water- en zoutuitscheiding enz., en waarbij tijdens het ontzouten een daling van de aldosteronuitscheiding werd gevonden. Helaas werd in deze studie van WOLFF c.s. het natriumgehalte van het plasma niet vermeld.

Bij negen patiënten met linksdecompensatie, dus zonder oedeem en ascites, was de uitscheiding van de aldosteronmetaboliet en van natrium normaal. Eén patiënt decompenseerde door arbeid, tijdens gebruik van een dieet met 100 meq natrium per dag. Het lichaamsgewicht en de venieuze druk stegen, terwijl de uitscheiding van natrium daalde. De uitscheiding van aldosteron nam in deze fase van decompensatie toe. Na recompensatie door bedrust en digitalis was de uitscheiding van aldosteron en van natrium weer normaal. Bij deze patiënt werd op het hoogte-

punt van de decompensatie aderlating verricht. In tegenstelling tot het gedrag van de aldosteronuitscheiding bij normale proefpersonen werd de daling van de veneuze druk door de aderlating gevolgd door vermindering van de uitscheiding van aldosteron. Volgens deze schrijvers zou de in dit geval opgetreden normalisering van de aldosteronsecretie het gevolg zijn van de verbetering van het prestatievermogen van het hart door de aderlating.

Bij een klein aantal patiënten werd een hartcatheterisatie verricht. De auteurs stellen - zonder hun resultaten te vermelden - dat een correlatie tussen de uitscheiding van de aldosteronmetaboliet en de einddiastolische druk in de rechter ventrikel niet werd gevonden. Wel vertoonden de meeste patiënten met een verhoogde centrale veneuze druk hyperaldosteronisme. Tevens werd vastgesteld dat de uitscheiding van de aldosteronmetaboliet en het hart-minuut-volume negatief gecorreleerd waren.

Tenslotte werd de correlatie tussen natriumuitscheiding en uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron bestudeerd. Bij gelijke aldosteronexcretie-waarden scheidde normale controle-personen met strenge natriumbeperving van het dieet meer natrium uit dan patiënten met decompensatio cordis. Bij beide groepen was de grootte van de natriumuitscheiding negatief gecorreleerd met de grootte van de excretie van de aldosteronmetaboliet.

WOLFF c.s. (1956b, 1958) bestudeerden ook een groep patiënten met levercirrose. De patiënten, die tijdens de observatie geen ascites vormden, toonden een geringe verhoging van de uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron. Bij gedecompenseerde cirrose-patiënten (ascites-vormers) werden zeer hoge aldosteronexcretie-waarden gevonden. In de periode, volgend op de ascitespunctie, werden deze waarden nog hoger. Metingen van het plasmavolume wezen op een voorbijgaande daling na de ascitespunctie (hierbij dient te worden opgemerkt, dat de interpretatie van plasmavolume-metingen bij ascitesvormende patiënten uitermate hachelijk lijkt). Deze daling ging gepaard met een tijdelijke stijging van de osmolaliteit en het natriumgehalte van het plasma. Werd op de 3e of 4e dag na de ascitespunctie één liter bloed geïnfundeerd, dan daalde de uitscheiding van aldosteron tijdelijk.

Deze waarnemingen werden door deze auteurs op de volgende wijze geïnterpreteerd: na ascitespunctie wordt veel water en zout uit het intravasculaire compartiment in de buikholte verloren. Hiermee gaan een daling van het plasmavolume en een stijging van de aldosteronproductie met extreme natriumretentie gepaard.

Deze gegevens worden vermeld, omdat het onderzoek van WOLFF c.s. bij patiënten met decompensatio cordis aan het licht bracht, dat de uitscheiding van aldosteron bij die patiënten het meest verhoogd was, bij wie ascites als complicatie van rechtsdecompensatie was opgetreden.

In de volgende jaren (na 1958) heeft de groep van WOLFF systema-

tisch onderzoek verricht naar de huishouding van aldosteron en natrium bij patiënten met decompensatio cordis. Op het aldosteronsymposium te Praag (1963) deelden zij de resultaten mee van metingen van plasma-spiegels van aldosteron bij normale proefpersonen en bij patiënten met decompensatio cordis. Opgemerkt dient te worden dat de normale waarden (variërend van 7 - 59 ng per 100 ml plasma bij gebruik van diëten, in natriumgehalte variërend van 90 - 120 meq per dag) zeer hoog waren, vergeleken met de waarden verkregen door PETERSON (1964) met een verfijnder methodiek; deze varieerden bij tien normale volwassenen op een normaal dieet van 2 - 15 ng per 100 ml plasma. Deze laatste waarden stemmen fraai overeen met die welke door TAIT c.s. (1961) werden berekend uit de metabole klaring en de secretiesnelheid van aldosteron: deze waarden varieerden van 3 - 15 ng per 100 ml plasma.

Met hun methodiek bepaalden WOLFF c.s. plasma-aldosteronwaarden bij tien patiënten met decompensatio cordis. Vier van deze tien patiënten hadden ascites. De waarden van deze patiënten waren hoger dan normaal. Vijf van de zes patiënten met decompensatio cordis zonder ascites hadden een normale waarde, één patient had een matig verhoogde plasma-aldosteronconcentratie (rond 85 ng per 100 ml plasma). Deze patiënt retineerde veel van het natrium dat de voeding bevatte. Bij een tweede patiënt van deze laatste groep werd een normale plasma-aldosteronwaarde gevonden, terwijl duidelijk natrium werd gereteneerd. De overige vier patiënten met normale plasma-aldosteronwaarden waren tijdens het onderzoek in natriumevenwicht.

WOLFF en medewerkers bepaalden bij een klein aantal normale proefpersonen en bij patiënten met decompensatio cordis ook de biologische halfwaardetijd van aldosteron. Deze was bij drie patiënten met ernstige decompensatie met ascites gemiddeld 46 minuten en bij vijf normale proefpersonen gemiddeld 33 minuten. De biologische halfwaardetijd van één patiënt met decompensatie bleek na behandeling normaal (36 minuten). Tevens zij hier vermeld, dat bij drie patiënten met gedecompenseerde levercirrose (dus met ascites) een zeer duidelijke verlenging van de halfwaardetijd werd gevonden (respectievelijk 48, 85 en 71 minuten). Twee patiënten met gecompenseerde levercirrose hadden eveneens een verlengde halveringstijd (respectievelijk 44 en 53 minuten).

In de jongste publicatie van de groep van WOLFF (1965) werden geen wezenlijk nieuwe bevindingen vermeld.

De conclusies van deze groep van onderzoekers kunnen als volgt worden samengevat:

1. De hoeveelheid uitgescheiden pH-1-conjugaat van aldosteron is bij ongeveer twee derde van de onderzochte patiënten groter dan normaal in die fase van decompensatie, waarin retentie van natrium en water gepaard gaat met oedeemvorming. De hoogste waarden worden gevonden bij patiënten die ascites vormen.

2. De hoogte van de veneuze druk en de uitscheiding van het pH-1-conjugaat zijn positief, de grootten van de natriumuitscheiding en de excretie van deze metaboliet zijn negatief met elkaar gecorreleerd.
3. Herstel van decompensatio cordis zonder gebruik van sterk werkende natriuretica leidt doorgaans tot daling van de uitscheiding van de aldosteronmetaboliet. Gebruik van resinen als natriumdrijvende middelen bij een klein aantal patiënten deed de uitscheiding van de metaboliet meestal toenemen.
4. De plasma-aldosteronwaarden van een klein aantal patiënten met decompensatio cordis, die geen ascites vormden, waren normaal. Bij enkele decompensatie-patiënten met ascites waren deze waarden hoger dan normaal evenals bij één patiënt zonder ascites, die duidelijk natrium retineerde.
5. De biologische halfwaardetijd van aldosteron van enkele patiënten met decompensatio cordis en ascites was matig verhoogd. Na klinisch herstel werd bij één patiënt een normale halveringstijd gevonden.

Met het oog op de eigen resultaten, wordt hierbij opgemerkt, dat de methoden, in deze studies gebruikt ter bepaling van de uitscheiding van het pH-1-conjugaat en van de concentratie van aldosteron in plasma, wellicht wel in staat stelden te hoge van normale, maar zeker niet om normale van te lage waarden te onderscheiden.

ULICK c.s. (1958) deden de eerste waarnemingen over de *secretiesnelheid* van aldosteron bij twee patiënten met decompensatio cordis. Beiden hadden oedeem en ascites en reageerden onvoldoende op de combinatie van digitalis, strenge zoutbeperking en kwikdiuretica. Bij één patiënt werden waarden gemeten (respectievelijk 435 en 500 µg per dag), die ook bij normale proefpersonen bij dezelfde zoutbeperking in het dieet door deze auteurs gevonden werden. Bij de tweede patiënt waren de uitkomsten van de secretiemetingen opvallend laag (respectievelijk 240 en 160 µg per dag).

De groep van MULLER in Genève heeft eveneens waarnemingen verricht ter bestudering van de rol van aldosteron bij het ontstaan van cardiaal oedeem. In een in 1959 gepubliceerde studie stelde MULLER vast, dat de uitscheiding van aldosteron bij patiënten met decompensatio cordis nooit zo sterk verhoogd is als bij patiënten met het nefrotische syndroom. Bij 12 patiënten met decompensatio cordis, bij welke de uitscheiding van het pH-1-conjugaat (NEHER-WETTSTEIN-methode) werd gemeten, vond deze onderzoeker vijfmaal een waarde van 10 µg of minder. Bij één patiënt werden twee metingen van de *secretiesnelheid* van aldosteron verricht. Ten gevolge van ontzouting steeg deze van een normale waarde (174 µg) tot 458 µg per dag. Bij forse ontzouting van twee andere patiënten werd beide keren een daling van de excretie van het pH-1-conjugaat vastgesteld. In 1961 deelden LOIZEAU c.s. van de groep van MULLER mede, dat de excretiesnelheid van het

pH-1-conjugaat bij patiënten met decompensatio cordis tijdens zoutbelasting minder sterk daalt dan bij normale proefpersonen. In enkele gevallen steeg de excretiesnelheid zelfs onder deze omstandigheden. In 1962 deelde MULLER de resultaten mede van 162 bepalingen van de uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron (gemeten deels met de oude Neher-Wettstein-, deels met een dubbel-isotoop verdunningsmethode) bij 45 patiënten met decompensatio cordis. In 57% van deze waarnemingen werden waarden lager dan $10\ \mu\text{g}$ per dag gevonden, in 26% tussen 10 en $20\ \mu\text{g}$ en slechts in 16% waren de waarden hoger dan $20\ \mu\text{g}$. Bij zeven patiënten werden tien metingen van de *secretiesnelheid* van aldosteron verricht. De gevonden waarden varieerden van 134 tot $660\ \mu\text{g}$ per 24 uur. De auteur vermeldt dat de secretiesnelheid van normale proefpersonen bij gebruik van natriumarme voeding tot $600\ \mu\text{g}$ per dag kan stijgen. Aangezien verscheidene van de decompensatiepatiënten op het moment van de meting natriumarm gevoed werden, concludeert hij, dat de secretiesnelheid lager is dan men onder overeenkomstige omstandigheden bij gezonde mensen verwacht zou hebben. Zij besluiten: "Darum haben wir persönlich immer etwas Hemmungen beim Herzpatienten von einem absoluten Hyperaldosteronismus zu sprechen".

COPE c.s. (1961) vonden bij vier patiënten met decompensatio cordis, die een matige hoeveelheid oedeem hadden bij een "low Na intake", secretiewaarden variërend van 75 tot $280\ \mu\text{g}$ per dag (gemiddeld $147\ \mu\text{g}$). Deze waarden bleken lager te zijn dan die van twee normale proefpersonen met een vergelijkbare natriumopneming. Na een gift chlorothiazide stegen de secretiewaarden van de vier patiënten tot een gemiddelde van $375\ \mu\text{g}$ (variërend van 111 - $620\ \mu\text{g}$).

SANDERS en MELBY (1964) bestudeerden tien patiënten met decompensatio cordis in een fase van actieve natriumretentie. De opneming van natrium met het dieet varieerde van 191 tot 265 meq per dag. De uitscheiding met de urine varieerde van 3 tot 156 meq natrium per 24 uur. De secretiesnelheid van aldosteron werd slechts bij vijf patiënten éénmaal gemeten (op de zeer weinig specifieke, en vreemde correcties noodzakelijk makende, meettechniek van deze onderzoekers wordt hier niet ingegaan). De gevonden waarden varieerden van 24 tot $627\ \mu\text{g}$ (bij normale mensen vonden deze auteurs 60 tot $200\ \mu\text{g}$ maar zij vermeldden geen gegevens over het natriumgehalte van de voeding tijdens deze metingen). De klinische toestand, waarin de patiënten verkeerden in de periode van meting, komt in deze studie helaas niet aan de orde. De auteurs concludeerden uit hun waarnemingen dat "aldosterone does not play a consistently primary role in the production or maintenance of cardiac edema".

Vatten wij de voornaamste resultaten van de bovenbesproken studies samen, dan valt allereerst op dat decompensatio cordis een aandoening

is, waarbij hyperaldosteronisme zeker niet obligaaf voorkomt. De waarnemingen van DUNCAN c.s., WOLFF c.s. en de groep van MULLER leerden dat, bij behandeling met oedeemdrijvende middelen of maatregelen, de uitscheiding of secretie van aldosteron op twee wijzen lijkt te kunnen reageren: bij de meeste patiënten neemt de aldosteronproductie toe, bij een klein aantal daarentegen af. Helaas worden van de patiënten in de betreffende studies onvoldoende klinische gegevens vermeld om een duidelijk beeld van de aard van de decompensatie bij de verschillende patiënten te verkrijgen.

Twee studies over de huishouding van aldosteron bij patiënten met gestoorde hartwerking verdienen in dit literatuuroverzicht nog vermelding. TAIT c.s. (1965) maten bij negen patiënten met "minimal" en bij zeven patiënten met "marked cardiac dysfunction" het bloed-minuut-volume van het hart en de lever, de druk in het rechter atrium en de rechter ventrikel, de totale metabole klaring van aldosteron en het aandeel van het splanchnicusgebied hieraan. De onvoldoende klinische gegevens doen vermoeden dat de patiënten in het kader van cardiologische diagnostiek gecatheteriseerd werden en derhalve onderzocht werden nadat een eventuele decompensatio cordis door klinische maatregelen was behandeld. Vermelding verdient, dat slechts één van deze patiënten op de dag van het onderzoek oedeem vertoonde, dat aan geen van de patiënten enige natriumbepanking was opgelegd en dat slechts aan drie van hen in de periode voorafgaande aan het onderzoek bedrust was voorgeschreven. Op grond van de gegevens over de bloed-minuut-volumina van het hart en de druk in rechter atrium en ventrikel werden de groep met "minimal" en "marked cardiac dysfunction" gevormd. De eerste groep had een gemiddelde totale metabole klaring van aldosteron van 1330 liter plasma per dag (waarden variërend van 930 tot 2240 liter) en de laatstgenoemde groep van 800 liter plasma per dag (waarden variërend van 500 tot 1010 liter). Het percentage van het aan het splanchnicusgebied van de circulatie aangeboden aldosteron, dat in dit deel van de circulatie bij passage werd geëxtraheerd ("splanchnic extraction"), bedroeg voor de groep met "minimal cardiac dysfunction" 89% (waarden variërend van 69 tot 96%) en voor de groep met "marked cardiac dysfunction" 71% (waarden variërend van 52 tot 91%). De normale waarden voor de totale metabole klaring en het extractie-percentage zijn volgens deze auteurs respectievelijk 1630 liter plasma per dag ($2 \times S.D. = + 760$ liter) en 92%. Een correlatie tussen de druk in het rechter atrium en het extractie-percentage werd niet vastgesteld. De schrijvers concluderen, dat patiënten met "marked cardiac dysfunction" bij een normale aldosteronsecretiesnelheid een verhoogde plasmaconcentratie van het hormoon kunnen hebben.

CAMARGO c.s. (1965) verrichtten een onderzoek naar de relatie tussen de secretiesnelheid van aldosteron, de totale metabole klaring van het hormoon en het extractie-percentage van het aan de lever aangeboden aldosteron bij zes patiënten met "advanced congestive failure" (groep 1), acht patiënten met "moderate to minimal functional impairment" (groep 2) en drie "asymptomatic" patiënten (groep 3). Van belang voor de interpretatie van de gegevens is, dat alle patiënten waren behandeld met bedrust en "medical therapy". Slechts twee patiënten hadden zeer veel oedeem ten tijde van het onderzoek ("intractable congestive failure"). Van de overige 15 hadden slechts 3 patiënten enig oedeem op de dag van onderzoek. Strikte zoutbepanking werd niet opgelegd. De patiënten van groep 1 verloren op de dag van het onderzoek met de urine hoeveelheden natrium variërend van 1 tot 132 meq. Hiermee zij geïllustreerd, dat het onderzochte patiëntenmateriaal van groep 1 ze-

ker niet homogeen genoemd mag worden. Een tweede bezwaar tegen deze studie is, dat evenals in het bovenvermelde onderzoek van TAIT c.s. niet herhaalde waarnemingen bij één patiënt in de verschillende fasen van de decompensatie werden verricht maar telkens slechts één waarneming bij patiënten met grote verschillen in hartfunctie. De patiënten van groep 1 hadden ook na behandeling nog aanzienlijke leverstuwung getuige de verhoogde bilirubineconcentratie van het plasma in vier van de zes en de verhoogde broomsulfaleïne-retentie in vier van de vijf onderzochten. Bij deze vier patiënten met duidelijke tekenen van leverstuwung werden na behandeling van de decompensatie duidelijk verlaagde metabole klaringen en leverextractie-percentages gevonden (respectievelijk 50, 51, 75 en 76%). De aldosteronsecretiesnelheden bij deze patiënten varieerden van 50 tot 400 µg per dag. De berekende plasmaconcentraties van aldosteron varieerden van 8 tot 52 ng per 100 ml plasma (normale waarden voor de aldosteronsecretiesnelheid: 40 tot 180 µg bij gebruik van "unrestricted diet"; normale waarden van de berekende plasmaconcentratie: 4 tot 12 ng per 100 ml plasma).

De patiënten van groep 2 hadden metabole klaringen, die niet significant verschilden van die van groep 3 en van normale proefpersonen. De secretiesnelheid van aldosteron varieerde in groep 2 van 91 tot 344 µg per 24 uur. De berekende plasmaconcentraties bleken bij vijf van de zeven patiënten van groep 2 normaal. De waarden voor de secretiesnelheid en de plasmaconcentratie van aldosteron van groep 3 waren normaal.

CAMARGO c.s. concluderen uit hun gegevens, dat de hoogste waarden van de plasmaconcentratie van aldosteron gevonden worden bij patiënten met matige tot ernstige decompensatie door de combinatie van verhoogde secretie en vertraagde metabole klaring. Aangezien deze groep bestudeerd werd onder omstandigheden "when overt symptoms of congestive failure had been controlled as far as feasible", voegen zij daaraan toe dat "it is possible that abnormalities of aldosteron metabolism would be more obvious in patients studied under different conditions."

7.2 EIGEN WAARNEMINGEN

7.2.1 De onderzochte patiënten en de opzet van de klinische studies

Bijeen groep patiënten met decompensatio cordis werden enkele keren, in verschillende fasen van de behandeling, metingen van de secretiesnelheid van aldosteron verricht. De patiënten waren in de kliniek opgenomen en hielden volledige of nagenoeg volledige bedrust. Op de dagen van de metingen werd aan alle patiënten volledige bedrust voorgeschreven. Zij gebruikten een streng zoutloos dieet, dat ook wat betreft de opneming van kalium gestandaardiseerd was. Tijdens de waarnemingsperiode werden van elke patiënt, doorgaans dagelijks, gegevens over de klinische toestand, het lichaamsgewicht, de bloeddruk en de polsfrequentie genoteerd. De centrale veneuze druk werd gemeten volgens BORST en MOLHUYSEN (1952).

De urine werd over periodes van 24 uur gespaard. Van deze urineporties werden de hoeveelheid, het soortelijk gewicht en de concentraties van natrium, kalium en kreatinine gemeten. Regelmatig werden de concentraties van de mineralen en het kreatinine van het plasma bepaald. De klinische gegevens van de patiënten zijn samengevat in tabel X.

Bij één patiënt (St.) werd het hart twee keer met natriumchloride in de vorm van poeders belast (zie figuur 21). Bij alle patiënten werd in de waarnemingsperiode tijdelijk of blijvend (patiënten Go., De. en L.) rechtsdecompensatie met oedeem vastgesteld. De patiënten Go. en L. hadden een positieve venepols door een tricuspidalis-insufficiëntie; patiënt Go. had geen ascites, patiënt L., beoordeeld naar klinische normen, wél. De behandeling van de decompensatie bestond uit bedrust en strenge natriumbeperving, doorgaans gecombineerd met digitalis en natriuretica (zie ook tabel XI). De patiënten Go., St., Br., We., Bo. en Re. reageerden op deze behandeling met een ruime natriumuitscheiding en verdwijnen van het oedeem. Bij patiënt Go. ontwikkelde zich na de waarnemingsperiode, met snel boezemfibrilleren een ernstige linksdecompensatie. Na elektrische defibrillatie geraakte patiënt in een ernstige "forward failure" en overleed. De patiënten De. en L. overleden binnen enkele weken na de onderzoeksperiode aan de gevolgen van de niet doeltreffend te behandelen decompensatie: patiënt De. onder het beeld van "chronische forward failure" met uremie en patiënt L. na een acute tensiedaling, waarschijnlijkten gevolge van een longembolie vanuit een trombosebeen.

Tabel XII vermeldt een aantal laboratoriumgegevens, die van belang leken voor een juiste waardering van de meetresultaten van de secretiesnelheid van aldosteron. Het lijkt van belang er op te wijzen dat twee patiënten tijdelijk (Br.) of blijvend (De.) bilirubinemie als chemisch teken van leverstuwings toonden. Slechts twee patiënten (St. en Bo.) hadden een normale glomerulusfiltratie, gemeten aan de kreatinineklaring. Van de overige vijf patiënten was de glomerulusfiltratie meer of minder uitgesproken te laag. Slechts bij één patiënt (L.) werd een zeer uitgesproken hypalbuminemie gevonden. Bij deze patiënt werd bij klinisch onderzoek ascites aangetoond.

7.2.2 Resultaten van de metingen van de secretiesnelheid

Onze uitkomsten zijn, tezamen met gegevens over de fase van de behandeling (lichaamsgewicht en centrale veneuze druk), de aard van de behandeling (natriumopneming met het dieet, natriuretica en digitalis) en de hoeveelheid natrium die op de dag van meting met de urine werd uitgescheiden bijeengezet in Tabel XI. De figuren 24 en 25 illustreren de belangrijkste gegevens verkregen bij het onderzoek van de patiënten Br. en Bo., de studies bij de patiënten St., De. en L. zijn in de figuren 21, 19 en 20 in beeld gebracht.

T a b e l X

Enkele klinische gegevens van ach

Patient Geslacht Leeftijd	Anamnese	Datum	Hart- frequentie slagen/min	Tensie mm Hg	Centrale veneuze druk cm H ₂ O	Oedeem ***
Go. ♂ 74 jr.	Astma cardiale aanvallen sinds twee jaar Oedeem sinds twee maanden	28- 1-1965	88 regulair	140/85	positieve venepols	+++
		11- 2-1965	104 regulair	115/85	idem	+++
		20- 2-1965	108 regulair	105/75	idem	+++
St. ♂ 54 jr.	Boezemfibrilleren sinds 1956 Tekenen rechts- en links- decompensatie sinds enkele maanden	15- 6-1964	60 irregulair	115/85	R - 5½	-
		29- 6-1964	72 irregulair			
		5- 7-1964	48 irregulair	105/80	R - 1½	+
		8- 7-1964	64 irregulair	115/75	R - 5½	-
		23- 7-1964	64 irregulair			
Br. ♂ 73 jr.	Boezemfibrilleren en klach- ten van rechts- en linksde- compensatie sinds 1962 Sinds enkele weken toene- mende rechts- en linksde- compensatie	29-12-1964	110 irregulair	205/95	R + 3	+++
		4- 1-1965	78 irregulair	140/85	R - 4½	-
		7- 1-1965	80 irregulair		R - 4½	-
		13- 1-1965	78 irregulair	165/85	R - 5½	-
De. ♂ 50 jr.	Recidiverend "reuma" in jeugd, decompensatieklach- ten sinds 1953 Status na commissurotomie (januari 1962) Chronische rechts- en links-decompensatie	3- 3-1965	80 regulair	120/80	positieve venepols	++
		29- 3-1965	58 regulair	110/80	idem	++
		9- 4-1965	70 regulair	110/75	idem	+
We. ♂ 73 jr.	Sinds jaren hypertensie Oud hartinfarct Sinds jaren klachten van links- en rechtsdecompen- satie Boezemfibrilleren	30- 1-1965	84 irregulair	140/95	R + 8	+++
		3- 2-1965	80 irregulair	130/85	R + 2	++
		11- 2-1965	80 irregulair	130/90	R - 4½	-

tiënten met decompensatio cordis

Lever- vergro- ting	Ascites	Cyanose (cen- traal)	Dyspnoe (in rust)	Hydro- thorax	Circulatie- tijd * seconden	Hart: Long- quotient	Cardiologische diagnose
-	-	+	+	+(rechts)	22 ⁿ	22½ : 31½ (29-1)	Rechts- en links- decompensatie
	-	+	+	+			Relatieve mitra- lis- en tricuspida- lis-insufficiën- tie
	-	+	+	+		20 : 31 (18-2)	
					16,5 ⁿ	14 : 28 (1-6)	Rechts- en links- decompensatie na zoutbelasting Boezemfibrilleren
-	-	-	-	-			
	-					15 : 29½	
	-						
(2-3 vi-br)**	-	-	+	+(rechts)	24 ⁿ	21½ : 32 (21-12)	Rechts- en links- decompensatie
-	-			+(rechts)			Boezemfibrilleren
(2-1)	-			-	24 ⁿ (11-1)	18½ : 32½ (8-1)	
-	-			-			
(2-3 vi-br)	-	+	+	-	45 ⁿ (4-3)	23 : 31½ (4-3)	Rechts- en links- decompensatie
idem	-	+	+	-	43 ⁿ (23-3)		Mitralis-stenose
idem	-	+	+	-	34 ⁿ (12-4)	22½ : 32 (1-6)	Mitralis-insuffici- entie Aorta-insufficiën- tie
-	-	-	+	+(dubb.- zijdig)	37 ⁿ	20 : 32½ (29-1)	Rechts- en links- decompensatie
-	-		+	+	28 ⁿ		Boezemfibrilleren
-	-		-	-	(fluoresceïne) 22 ⁿ (9-2) (fluoresceïne)		

T a b e l X (vervolg)

Patiënt Geslacht Leeftijd	Anamnese	Datum	Hart- frequentie slagen/min	Tensie mm Hg	Centrale veneuze druk cm H ₂ O	Oedeem ***
Bo. ♂ 55 jr.	Sinds jaren longemfyseem en benigne hypertensie Linksdecompensatie 1963 Rechts- en linksdecompensatie 1964	2-10-1964	108 regulair	135/95	R - 2½	++
		6-10-1964	80 regulair	135/90	R - 3	++
		13-10-1964	68 regulair	140/95	R - 5	-
		21-10-1964	68 regulair	140/90	R - 5	-
Re. ♀ 78 jr.	Sinds 1958 boezemfibrilleren en hartvergroting Sinds 1963 chronische rechts- en linksdecompensatie Primair chronisch reuma	13- 3-1966	76 irregulair	150/80	R + 4	+++
		1- 4-1966	68 irregulair	150/85	R - 4½	-
		23- 4-1966	64 irregulair	150/75	< R - 5	-
L. ♂ 62 jr.	Sinds 1961 chronisch gede- compenseerd cor pulmona- le t.g.v. chronische bron- chitis	13- 8-1965	88 irregulair	110/65	> R + 5	+++
		24- 8-1965	72 irregulair	110/80	> R + 5	+++
		27- 8-1965			> R + 5	+++

* bepaald met magnesiumsulfaat tenzij anders vermeld

** vi-br = vingerbreedte(n)

*** + flink spoor pretibiaal

++ onderbenen en sacrum

+++ massaal

Lever- vergro- ting	Ascites	Cyanose (cen- traal)	Dyspnoe (in rust)	Hydro- thorax	Circulatie- tijd * seconden	Hart: Long- quotient	Cardiologische diagnose
-	-	+	+	-	32 ⁿ	17 : 31½	Rechts- en links- decompensatie Longemfyseem
-	-	+	+	-			
-	-	+	+	-			
-	-	+	+	-			
+ (2-3 vi-br)	-	-	-	+(rechts)	25 ⁿ	16 : 26½ (9-3)	Rechts- en links- decompensatie Boezemfibrilleren Relatieve mitra- lis-stenose
	-	-	-	+(rechts)			
	-	-	-		17 ⁿ (13-4)	15 : 26 (14-4)	
?	+	+	+	-	20 ⁿ (15-8)	20 : 35 (bedfoto)	Gedecompenseerd cor pulmonale Boezemfibrilleren Multipele longem- bolieën (?)
?	+	+	+	-			
?	+	+	+	-		18½ : 34 (bedfoto) (8-9)	

Tabel XI

De stijging van de secretiesnelheid van aldosteron ten gevolge van behandeling van patiënten met decompensatio cordis (door oedeemdrijvende middelen en/of maatregelen)

Waarneming	Patiënt	Datum meting	Gewicht kg	Veneuze druk cm water ***	Natrium dieet meq/24 uur	Natrium urine meq/24 uur	Kalium/Natrium ratio urine	Natrium plasma meq/liter	Natriuretica in periode voor meting	Digitalis	Secretiesnelheid aldosteron $\mu\text{g}/24 \text{ u.}$
1	Go.	30- 1-1965	76,2	niet meetbaar t.g.v. positieve venepols	10	31	0,7	138	geen**	geen	258**
2		11- 2-1965	72,0		10	2	15,2	132	salyrgan chlotride	+	718
3		20- 2-1965	65,9		10	1	27,0	140	salyrgan	+	846
4	St.	5- 7-1964	72,8	R - $1\frac{1}{2}$	165	116	0,4	142	geen	+	67
5		23- 7-1964	69,8	R - 5	15	1	60,0	136	*	+	738
6		29- 6-1964	68,7	R - $5\frac{1}{2}$	15	1	67,5	137	salyrgan ethacrinezuur	+	919
7	Br.	29-12-1964	82,6	R + 3	10	130	?	138	geen	+	35
8		4- 1-1964	74,9	R - $4\frac{1}{2}$	10	48	1,0	139	geen	+	83
9		7- 1-1964	73,6	R - $4\frac{1}{2}$	10	9	5,1	139	geen	+	171
10		13- 1-1964	71,7	R - 5	10	1	23,1	?	chlotride salyrgan	+	485

11	De.	21- 3-1965	68,0	niet meetbaar t.g.v. positieve venepols	10	2	27,2	135	salyrgan, lasix, calciumchloride, hygrotone	+	178
12		23- 3-1965	68,1		10	2	20,3	135	idem	+	166
13		9- 4-1965	60,3		10	1	33,3	130	aldacton A, salyrgan, calciumchloride	+	525
14		11- 4-1965	61,0		10	1	31,0	129	idem	+	630
15	We.	3- 2-1965	78,3	R + 2	5	34	0,9	140	salyrgan, calciumchloride	+	92
16		11- 2-1965	72,9	R - 4½	5	11	2,0	138	idem	+	380
17	Bo.	6-10-1964	65,8	R - 3	15	45	0,4	139	geen	-	47
18		13-10-1964	63,0	R - 5	15	2	22,1	138	salyrgan	-	288
19		21-10-1964	62,8	R - 5	15	1	58,3	132	idem	-	754
20	Re.	13- 3-1966	51,4	R + 4	5	91	0,4	141	salyrgan (1x)	+	20
21		1- 4-1966	42,1	R - 4½	5	3	14,8	137	salyrgan	+	161
22		23- 4-1966	40,5	R - 5	5	2	14,7	136	idem	+	500
23	L.	24- 8-1965	86,9	>R + 5	10	6	3,4	130	salyrgan, lasix, aldacton A, calciumchloride	+	1265
24		27- 8-1965	86,0	>R + 5	10	3	4,2	132	idem	+	1253

* zie figuur 21

** in periode vóór opname d.d. 28-1-1965 poliklinisch natriuretica

*** BORST-MOLHUYSEN

T a b e l XII

Laboratoriumgegevens van acht

Patiënt Geslacht Leeftijd	Datum	Onderzoek naar chemische tekenen leverfunctie-verlies			
		Plasma bilirubine (totaal) mg%	Serum alkalische fosfatase Bessey- eenheden (mmol E)	Serum-trans- aminasen	
				SGOT E	SGPT E
Go. ♂ 74 jr.	29- 1-1965 11- 2-1965 23- 2-1965	0,6	2,7	17	34
St. ♂ 54 jr.	21- 5-1965 3- 6-1965 29- 6-1965 5- 7-1965 20- 7-1965	normaal	1,4	16	15
Br. ♂ 73 jr.	29-12-1965 1- 1-1966 4- 1-1966	1,5 1,0 normaal	1,8		
De. ♂ 50 jr.	4- 3-1965 24- 3-1965 8- 4-1965	4,3 1,4 1,4 (12-4)	3,0 3,2 (22-3) 2,9 (12-4)	42 33 (22-3)	17 12
We. ♂ 73 jr.	30- 1-1965 3- 2-1965 16- 2-1965	normaal normaal	1,8	34 25	< 5 < 5
Bo. ♂ 55 jr.	5-10-1964	normaal	4,7		
Re. ♀ 78 jr.	13- 3-1966 1- 4-1966 23- 4-1966	0,6	2,9		
L. ♂ 62 jr.	13- 8-1965 24- 8-1965 27- 8-1965	normaal normaal normaal	6,4 (longembolieën)	< 5 (17-8)	9

patiënten met decompensatio cordis

Onderzoek naar chemische tekenen
nierfunctie- verlies

Plasma ureum mg/l	Plasma kreatinine mg/l	Kreatinine- klaring ml/min	Spontaan hoogste soortelijk gewicht urine	Plasma- albumine gr/l	Hemo- globine gr/l
540	14,3	44	1020	39	15,2
990	14,0	36			
2430	42,2				
460	10,7		1026 (2-7)		16,8 (22-6)
	9,3	114			
	9,6	117			
	11,6	101			
371 (21-12)	8,8		1024	40 (30-12)	14,4
	9,3 (5-1)	84			
	10,0 (8-1)	80			
770 (8-3)	12,4 (8-3)		1023	44	15,9
638	10,6	43			
730 (12-4)	10,0 (12-4)	60			
500	12,0	62	1023 (7-2)	49 (1-2)	12,6 (3-2)
497	12,2	64			13,0 (6-2)
466	11,2				12,4
1315 (30-8)	8,1 (9-10)	116	1026		17,5 (2-10)
368 (8-3)	11,0	24	1019 (7-3)	30	15,2
552	11,4	26		37	17,9
	10,0	26		38	15,2
440	12,6	43	1015	24	17,6
	19,4	32		22 (2-9)	

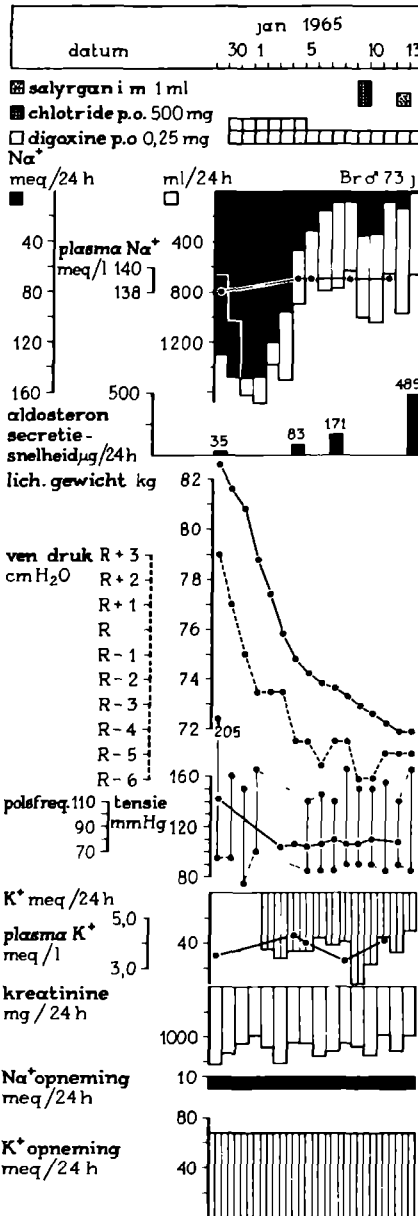


Fig.24. De stijging van de secretiesnelheid van aldosteron van extreem lage tot normale waarden tijdens behandeling van een man met decompensatio cordis (Br.). Behandeling met bedrust, digitalis en een natriumarm dieet leidt tot belangrijke daling van het lichaamsgewicht en de veneuze druk door oedeemverlies (zie voor klinische gegevens tabel X).

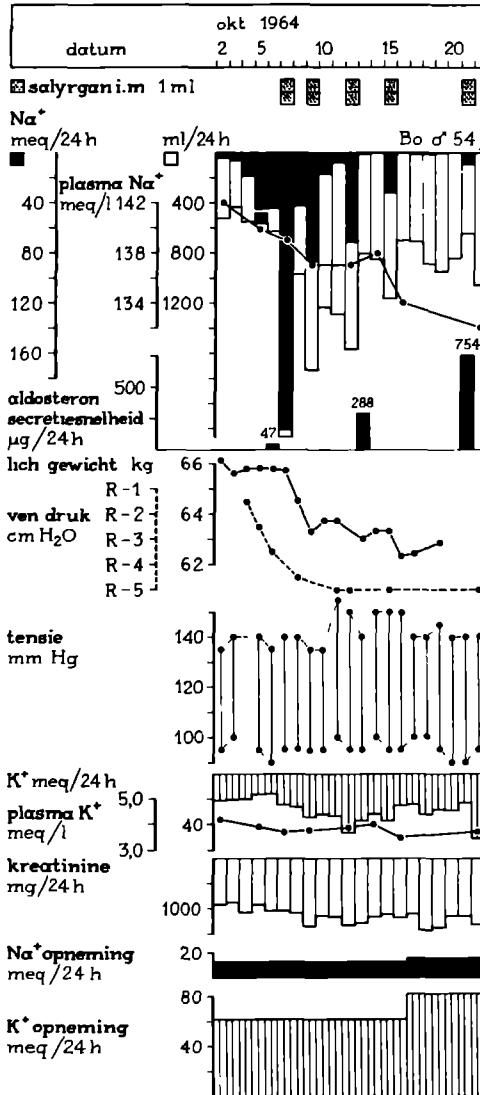


Fig.25. De stijging van de secretiesnelheid van aldosteron van extreem lage tot een normale waarde (13 oktober) tijdens de behandeling van een man met decompensatio cordis (Bo.). Behandeling met bedrust en salyrgan leidt tot daling van het lichaamsgewicht en de veneuze druk door oedeemverlies. De toeneming van de aldosteronsecretie in de periode van 13 tot 21 oktober gaat niet gepaard met oedeemverlies, wel met het ontstaan van een hyponatriëmie (zie voor klinische gegevens tabel X).

Het meest opvallende resultaat van de waarnemingen bij patiënten met decompensatio cordis is, dat de secretiesnelheid van aldosteron in de toestand vóór ontzouting duidelijk lager is dan bij normale proefpersonen bij gebruik van een dieet met ongeveer dezelfde hoeveelheid natrium. De eerste waarnemingen bij de patiënten St., We., Bo. en Br. werden verricht voordat oedeem verloren was. De gevonden waarden, respectievelijk 67, 92, 47 en 35 μg , zijn ongeveer twee- tot tienmaal zo laag als bij normale proefpersonen tijdens een zoutarm dieet (zie hoofdstuk V). Patiënte Re. kreeg vóór de eerste meting éénmaal een salyrgan-injectie. De secretiesnelheid bij deze patiënte was extreem laag: 20 μg per 24 uur.

De studie bij patiënt St. (figuur 21) lijkt in dit verband bijzonder belangrijk. Op 29-6, juist voor de tweede zoutbelasting, was patiënt vrij van oedeem en was de secretiesnelheid van aldosteron, ongetwijfeld tengevolge van de voorafgaande ontzouting, verhoogd tot 919 $\mu\text{g}/24$ uur (3e waarneming in Tabel XI). Tijdens belasting met 165 meq natrium per dag kwam de zoutuitscheiding matig vertraagd op gang en daalde de secretiesnelheid tot de hierboven reeds genoemde lage waarde van 67 μg per 24 uur. De op 16 - 7 vastgestelde uitkomst moet worden beschouwd als de resultante van de effecten van ontzouting en heparine. Dit onderzoek bewijst dus dat zoutbelasting bij hartpatiënten, ook wanneer zij tot decompensatie leidt, de secretiesnelheid van aldosteron tot zeer lage waarden kan doen dalen.

De eerste meting bij patiënt Go. (waarneming 1) leverde een relatief hoge waarde. Deze patiënt kreeg echter in de periode vóór opneming (gedurende 1 tot 2 weken vóór de datum van deze waarneming) als natriuretica salyrgan en preparaten uit de thiazide-reeks.

De waarnemingen bij patiënt Br. laten zien, dat verlies van natrium zonder natriuretica de secretiesnelheid doet stijgen, maar dat eerst na volledige ontzouting (door verlies van rond 11 liter oedeem, getuige de gewichtsdaling, Tabel XI, kolom 4) een waarde wordt gemeten, die in het bereik ligt van de uitkomsten, die bij gezonde proefpersonen tijdens gebruik van een natriumarm dieet worden gevonden. Ook bij de andere patiënten die door de behandeling oedeem verloren (allen behalve L.), steeg de secretiesnelheid van aldosteron. Dit moge blijken uit de negatieve correlaties tussen het lichaamsgewicht en de secretiesnelheid en die tussen de veneuze druk en de secretiesnelheid (Tabel XI en figuren 26 en 27).

De hoogste secretiewaarden bij maximale ontzouting blijken echter bijna steeds lager te zijn dan die van normale proefpersonen die met een natriureticum ontzout zijn. Figuur 28 illustreert dit gegeven waarbij dient te worden opgemerkt dat die secretiesnelheden, die gemeten werden tijdens het bestaan van hyponatriëmie, niet in deze figuur werden opgenomen (zie volgende alinea). Bij St. bleek de secretiesnelheid van aldosteron, na ontzouting, van vergelijkbare grootte als die van

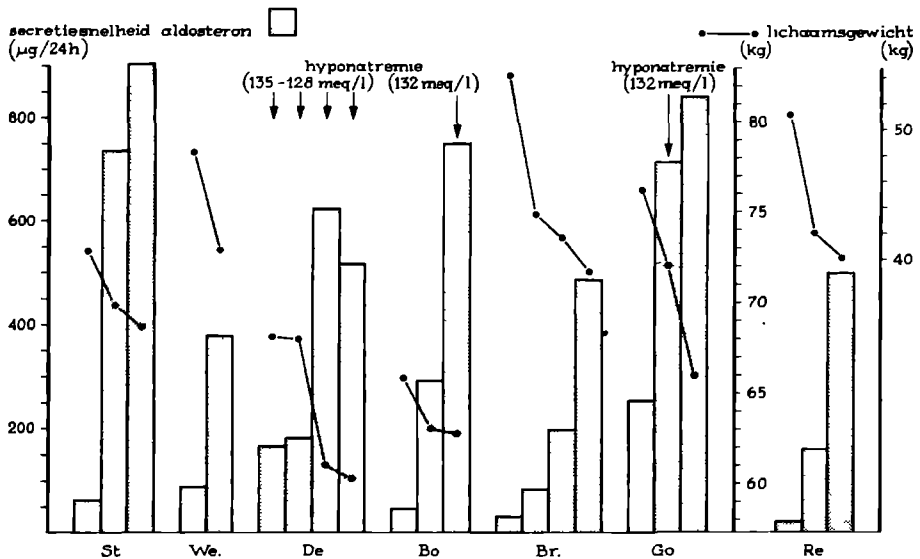


Fig. 26. Het verband tussen de secretiesnelheid van aldosteron en het lichaamsgewicht tijdens de behandeling van patiënten met decompensatio cordis met oedeemdrijvende middelen en/of maatregelen, waaronder gebruik van een natriumarm dieet (zie ook tabel XI). Bij ontzouting neemt de secretiesnelheid toe. De waarden voor ontzouting zijn zeer laag vergeleken met die van normale volwassenen bij gebruik van een natriumarm dieet (vergelijk hoofdstuk V).

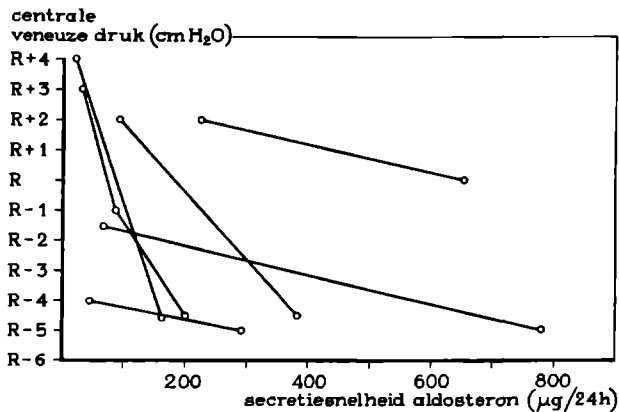


Fig. 27. Het verband tussen de centrale veneuze druk en de secretiesnelheid van aldosteron tijdens de behandeling van patiënten met decompensatio cordis met oedeemdrijvende middelen en/of maatregelen. Daling van de veneuze druk gaat gepaard met stijging van de secretiesnelheid van aldosteron (zie ook tabel X).

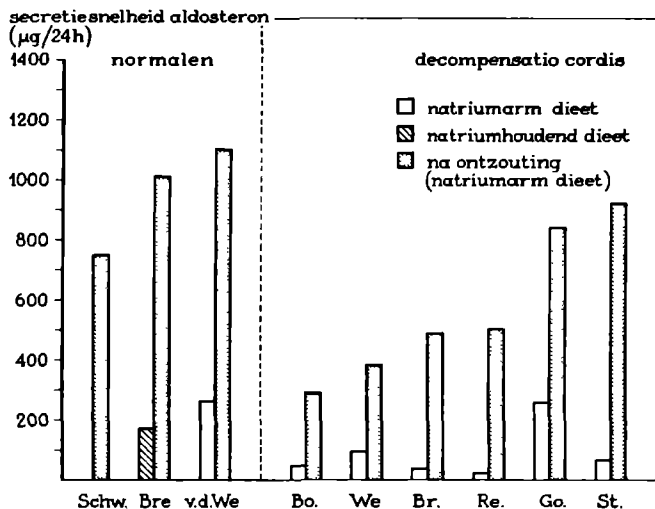


Fig.28. De secretiesnelheid van aldosteron (vóór en ná ontzouting van patiënten met decompensatio cordis vergeleken met enkele waarden ná ontzouting van normale volwassenen met salyrgan, enkele dagen voor de secretiemeting. In deze figuur zijn géén secretiewaarden opgenomen, gemeten tijdens het bestaan van hyponatriëmie. De secretiesnelheid ná ontzouting van decompensatie-patiënten zijn (evenals die vóór ontzouting) lager dan die van normale volwassenen (voor de waarnemingen bij de patiënten Go. en St. zie ook de tekst).

normale personen na één injectie salyrgan tijdens natriumarm dieet. Deze patiënt was de enige uit de groep, die bij opname niet gedecompenseerd was. De decompensatie trad bij deze patiënt eerst op tijdens belasting met natriumchloride (zie figuur 21). Van de onderzochte patiënten was deze dus degene wiens hartfunctie het minst van die van gezonde personen afweek. De betrekkelijk hoge secretiesnelheid na ontzouten bij patiënt Go, valt in deze reeks als uitzondering op. Vermelding verdient, dat deze patiënt daags na de laatste meting in een zeer ernstige "forward failure" raakte na een injectie salyrgan. Mogelijk was het opvallende hyperaldosteronisme van deze patiënt een uiting van latente "forward failure".

Opvallend is, dat bij patiënt Go, de grootte van de secretiesnelheid van waarneming 2 weinig lager is dan die van waarneming 3, terwijl het lichaamsgewicht tijdens de tweede waarneming 6,1 kg hoger was (zie Tabel XI). Vergelikt men de waarnemingen van 13 en 21 oktober bij patiënt Bo., dan blijkt het verschil in grootte van secretiesnelheid aanzienlijk te zijn, terwijl het lichaamsgewicht op de twee dagen van deze waarnemingen nagenoeg hetzelfde was. De verklaring voor deze waarnemingen wordt wellicht geleverd door de hyponatriëmie die bij patiënt Go, op 11 februari en bij patiënt Bo, op 21 oktober bestond. Ook de relatief hoge eerste secretiewaarde bij patiënt De, kan misschien

door de matige hyponatriëmie worden verklaard. In hoofdstuk II kwam ter sprake, dat een verlaging van de natriumconcentratie in de perfusievloeistof van geïsoleerde bijnieren door een direct adrenaal effect tot vergroting van de aldosteronsecretie voert.

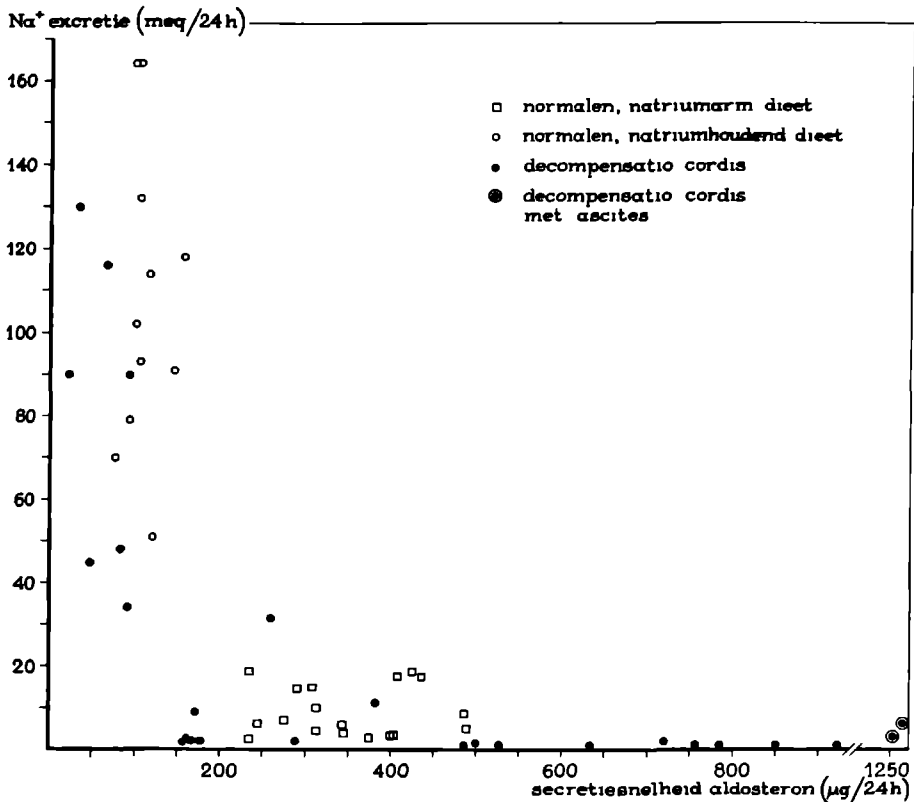


Fig.29. Het verband tussen de uitscheiding van natrium met de urine en de secretiesnelheid van aldosteron bij normale volwassenen en patiënten met decompensatio cordis in verschillende fasen van behandeling. De waarnemingen bij de normale volwassenen werden gedaan bij gebruik van een natriumhoudend of een natriumarm dieet (zie hoofdstuk V), die bij de patiënten bij gebruik van een natriumarm dieet (met één uitzondering, zie tabel XI). Bij vergelijkbare natriurese (meer dan 40 meq per dag) lijkt de secretiesnelheid van aldosteron van de patiënten lager dan die bij de normale volwassenen. De in grote trekken overeenkomstige relatie tussen natriumexcretie en aldosteronsecretie bij de patiënten en de normale volwassenen suggereert, dat het biologische effect van aldosteron bij beide groepen aanwezig is.

7.2.3 De secretiesnelheid van aldosteron bij decompensatie en het biologische effect van het hormoon

Figuur 29 toont het verband tussen de uitscheiding van natrium (per 24 uur) met de urine en de secretiesnelheid van aldosteron voor de onderzochte groep patiënten met decompensatio cordis en voor twee groepen van normale proefpersonen, waarvan één een natriumhoudend en één een natriumarm (gestandaardiseerd) dieet gebruikte. Het betreft hier waarnemingen over de natriumuitscheiding en de secretiesnelheid van aldosteron in dezelfde 24-uurs periode. In die fase van decompensatio cordis, waarin natriurese (meer dan 10 meq natrium per dag) zonder natriuretica mogelijk bleek te zijn, werden secretiewaarden gevonden, die overeenkomen met die van gezonde personen bij gebruik van een natriumhoudend dieet. Hoewel het aantal waarnemingen niet voldoende is voor statistische bewerking, suggereren zij, dat bij vergelijkbare natriurese de patiënten met decompensatio cordis een lagere secretiesnelheid hadden dan gezonde personen, die een natriumhoudend dieet gebruikten. In die fase van decompensatio cordis, waarin natriurese zonder natriuretica niet mogelijk bleek te zijn (natriumuitscheiding kleiner dan 10 meq per dag), varieerden de secretiesnelheden over een veel groter bereik dan bij gezonde proefpersonen, die een natriumarm dieet gebruikten.

Deze gegevens illustreren, dat bij deze groep van onderzochte patiënten met decompensatio cordis het vermogen om natrium met de urine uit te scheiden zonder gebruik van diuretica, mede afhankelijk is van de secretiesnelheid van aldosteron.

Figuur 30 suggereert dat de kalium/natrium-verhouding van de urine een relatieve maat is voor de secretiesnelheid van aldosteron, zowel bij gezonde mensen als bij lijdende aan decompensatio cordis. In deze figuur zijn secretiemetingen tijdens hyponatriëmie niet opgenomen. Indien men deze kalium/natrium-verhouding tijdens het gebruik van een dieet, dat gestandaardiseerd is voor deze mineralen, mag beschouwen als een indicator van het biologische effect van aldosteron en wanneer men aanneemt dat dit biologische effect afhankelijk is van de concentratie van het hormoon in het circulerende bloed, suggereren deze gegevens dat bij deze patiënten met decompensatio cordis de secretiesnelheid van aldosteron en de concentratie van het hormoon in het plasma op overeenkomstige wijze zijn gerelateerd als bij normale proefpersonen.

7.2.4 Het effect van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron bij patiënten met decompensatio cordis

Bij twee patiënten met decompensatio cordis (De. en Re.) werd nagegaan of angiotensine in staat is de bijnier aan te zetten tot hyperse-

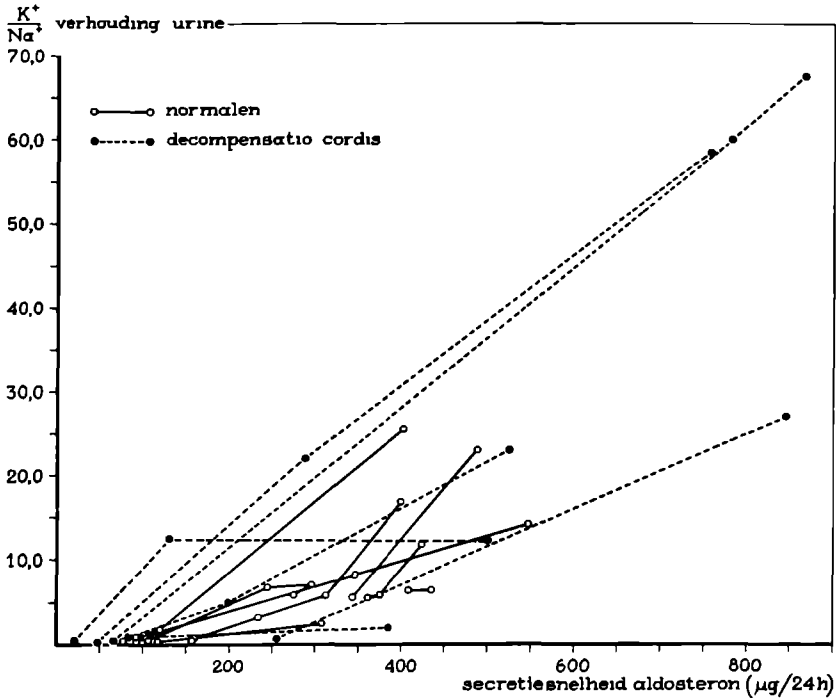


Fig.30. Het verband tussen de kalium/natrium-verhouding van de urine en de secretiesnelheid van aldosteron bij normale volwassenen en patienten met decompensatio cordis. De getrokken respectievelijk gestippelde lijnen verbinden punten, die waarnemingen bij dezelfde persoon betreffen. Het verband tussen beide grootheden is bij de beide groepen niet wezenlijk anders. De waarnemingen bij elke onderzochte persoon afzonderlijk tonen een positieve relatie tussen de twee grootheden. Deze waarnemingen illustreren, evenals die in Fig.29, dat het biologische effect van aldosteron bij beide groepen aanwezig is.

cretie van aldosteron als bij normalen. Figuur 31 vergelijkt de resultaten van deze metingen met die van het effect van angiotensine bij normale proefpersonen. Tot onze verrassing bleek angiotensine bij deze twee patiënten met decompensatio cordis niet of slechts in geringe mate tot stimulering van de secretiesnelheid in staat te zijn. Bij één van deze patiënten (De., fig.19) bleek ACTH wel in staat de secretiesnelheid van aldosteron belangrijk te verhogen. Slechts een groter aantal waarnemingen over dit verrassende effect, in combinatie met metingen van de renine-angiotensine-activiteit van plasma, zal in de toekomst recht van discussie geven.

secretiesnelheid aldosteron
($\mu\text{g}/24\text{h}$)

■ angiotensine (5-10 ng/kg. min i.v)

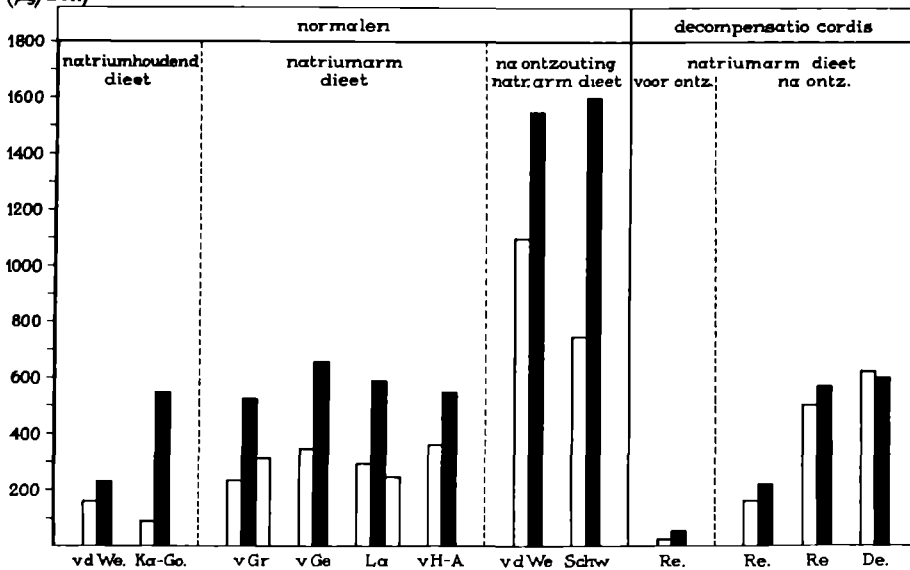


Fig.31. Vergelijking van het effect van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron bij normale volwassenen in verschillende toestanden van natriumbalans (zie ook hoofdstuk V) en twee patiënten met decompensatio cordis. Angiotensine blijkt bij één van hen (Re., zowel voor als na ontzouten) slechts een zeer geringe en bij een van hen (Re., zie ook fig.19) geen stijging van de secretiesnelheid van aldosteron te veroorzaken (zie voor klinische gegevens van deze patiënten tabel X).

7.3 SAMENVATTING EN BESCHOUWING

De in deze paragraaf beschreven waarnemingen kunnen in de volgende punten worden samengevat:

1. Bij niet behandelde patiënten met decompensatio cordis was de secretiesnelheid van aldosteron twee- tot tienmaal lager dan bij gezonde mensen bij gebruik van een natriumarm dieet. Zouttoevoer kan bij hartpatiënten, ook wanneer deze belasting decompensatie veroorzaakt, de secretiesnelheid tot zeer lage waarden doen dalen.
2. Tijdens ontzouten door middel van een natriumarm dieet eventueel in combinatie met natriuretica, stijgt de secretiesnelheid van aldosteron. Bij de meeste patiënten werden echter minder hoge waarden gevonden dan bij normale proefpersonen die tijdens een natriumarm dieet met een injectie salyrgan werden behandeld.
3. Enkele waarnemingen suggereerden, dat matige hyponatriëmie de secretiesnelheid van aldosteron bij patiënten met decompensatio cordis op een hoger niveau kan brengen.

4. Angiotensine bleek bij twee patiënten met decompensatio cordis niet of slechts in zeer geringe mate in staat te zijn de secretiesnelheid te verhogen.
5. Bij decompensatio cordis oefent aldosteron een biologisch effect uit dat overeenkomt met dat bij gezonde mensen.

De eerste in de literatuur vastgelegde waarnemingen over de renale excretie van aldosteron bij decompensatio cordis pleitten voor het bestaan van een secundair hyperaldosteronisme bij deze aandoening. Vooral toen de rol van het renine-angiotensine-systeem voor de regeling van de secretiesnelheid van aldosteron duidelijk werd, lag het voor de hand om aan te nemen dat het onvoldoende minuutvolume van het hart bij lijders aan decompensatio cordis via het juxtaglomerulaire apparaat en de angiotensine-activiteit van het plasma, zou kunnen leiden tot verhoogde aldosteronproductie en daardoor tot bevordering van de terugresorptie van natrium in de niertubuli. Langzaamaan werd echter duidelijk dat hyperaldosteronisme bij decompensatio cordis veel minder regelmatig voorkomt dan bijvoorbeeld bij levercirrose of het nefrotische syndroom (MULLER c.s. 1962, WOLFF c.s. 1964).

Onze kleine serie waarnemingen doet vermoeden dat een lage secretiesnelheid van aldosteron bij patiënten met niet behandelde, ongecompliceerde decompensatie eerder regel dan uitzondering is, en dat de activiteit van de zona glomerulosa bij deze patiënten door ontzouten minder gemakkelijk en door angiotensine als regel niet kan worden opgevoerd tot het niveau, dat bij gezonde proefpersonen bereikt kan worden.

Het lijkt op het ogenblik nog te vroeg om omstandig te speculeren over de oorzaak van deze geringe activiteit van de zona glomerulosa in een klinische situatie, waarbij de circulatie door een verminderd prestatievermogen van het hart wezenlijk is veranderd. De oorzaak van de lage secretiesnelheid kan niet gelegen zijn in de sterk positieve natriumbalans met de daarbij optredende oedemen. Immers, bij het nefrotische syndroom gaan deze verschijnselen nagenoeg altijd gepaard met een te hoge secretiesnelheid. Het is denkbaar, dat bij decompensatio cordis de in anatomisch opzicht bijzondere circulatie in de menselijke bijniere (SYMINGTON 1962) zo gewijzigd is, dat geen optimale condities voor de produktie van aldosteron meer bestaan. De waarneming bij één van onze patiënten, dat angiotensine géén, maar ACTH nog wel stimulering van de secretiesnelheid van aldosteron tot gevolg had, pleit overigens niet voor een dergelijke voorstelling.

De enige patiënt bij wie reeds bij opneming een hoge secretiesnelheid werd gevonden (L.) was reeds lang met natriumarm dieet en diuretica behandeld. Bovendien werden bij hem hypalbuminemie, hyponatriëmie en ascites gevonden als factoren die bij het verhogen van de secretiesnelheid een rol gespeeld zouden kunnen hebben. Dat hypo-

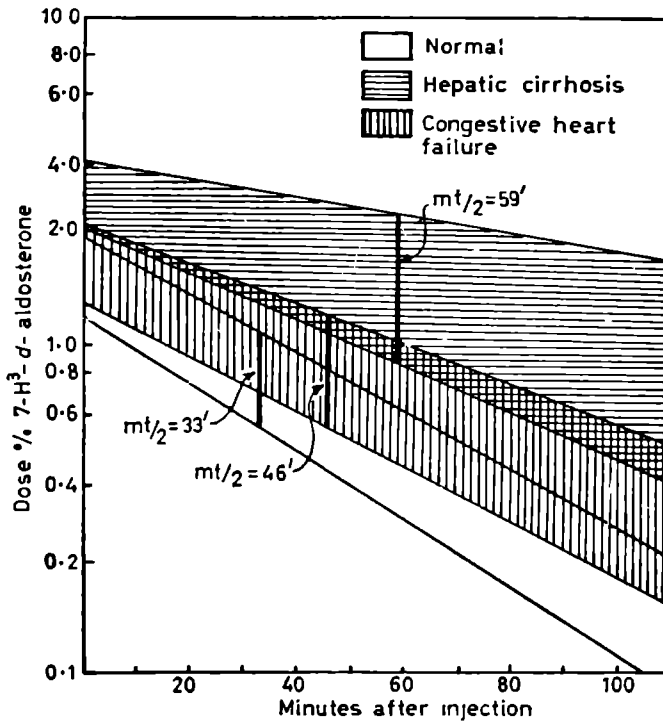


Fig.32. De biologische halfwaardetijd ($mt/2$) van aldosteron bij normale volwassenen, patiënten met decompensatio cordis en met levercirrose. De biologische halfwaardetijd van patiënten met decompensatio cordis (bij drie van de vier onderzochte patiënten gecompliceerd door de aanwezigheid van ascites) blijkt ongeveer 40% langer te zijn dan die van de normale volwassenen. Bij de patiënten met levercirrose (met ascites) is de halfwaardetijd duidelijk sterker verlengd. (Met toestemming van de auteurs en uitgevers overgenomen van: H.P.WOLFF c.s. in: Aldosterone (E.E.BAULIEU en P.ROBEL, Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1964, p.471)

natriëmie van matige graad in deze belangrijk zou zijn, werd ook door enkele waarnemingen bij andere patiënten gesuggereerd. In het literatuuroverzicht van deze paragraaf kwam ter sprake, dat bij een aantal patiënten met decompensatio cordis de biologische halfwaardetijd van aldosteron matig verlengd kan zijn. Figuur 32, ontleend aan één van de publicaties van de groep van WOLFF (1964) leert, dat bij vier patiënten met ernstige leverstuwings door rechtsdecompensatie de gemiddelde biologische halfwaardetijd van aldosteron 46 minuten bedroeg en ongeveer 40% langer was dan die van normale proefpersonen. Drie van deze patiënten hadden ascites. Wij zagen reeds, dat bij deze patiënten met ernstige decompensatio cordis en ascites de hoogste excretiewaarden van het pH-1-conjugaat van aldosteron gevonden werden. Waarschijnlijk behoorde onze patiënt L. tot deze groep van patiënten bij wie men

moet aannemen dat de combinatie van een hoge secretiesnelheid en een matig verlengde halfwaardetijd van aldosteron tot zeer hoge plasma-waarden en vermoedelijk ook tot een bijzonder grote biologische activiteit kan leiden.

Bij patiënten met decompensatio cordis die een natriumarm dieet gebruiken kunnen dus zowel factoren werkzaam zijn, die de secretiesnelheid merkwaardig sterk doen dalen als andere, die de secretiesnelheid boven de waarden van gezonde volwassenen (met hyperaldosteronisme door natriumbepanking) kunnen doen stijgen. Uitbreiding van het onderzoek is nodig om deze factoren op het spoor te komen.

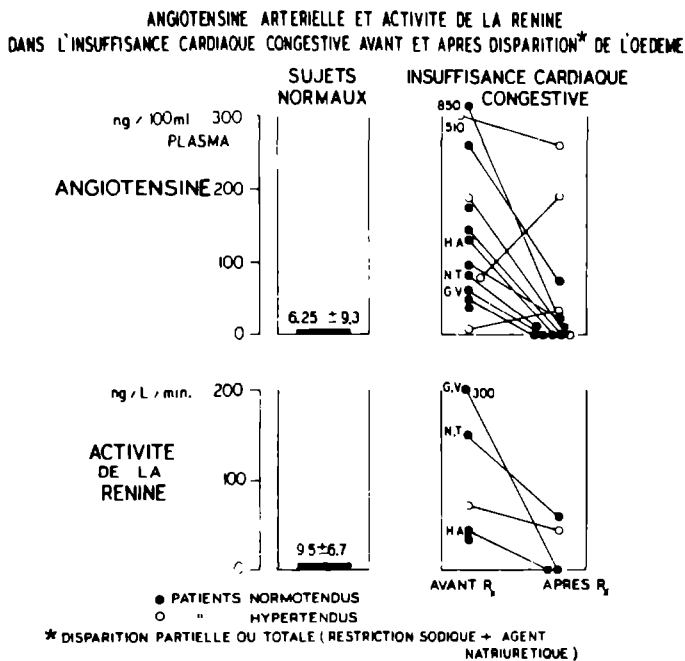


Fig.33. De renine- en angiotensine-activiteit in het plasma van patiënten met decompensatio cordis vóór en ná behandeling met oedeemdrijvende middelen en natriumarm dieet. Vóór de behandeling zijn de waarden veel hoger (met twee uitzonderingen voor de angiotensine-metingen) dan ná de behandeling. (Met toestemming van de auteurs en uitgevers overgenomen van: J.GENEST c.s., Union Méd. du Canada 94 (1965) 1113)

GENEST c.s. (1965) deed in een recente publicatie mededeling van de resultaten van metingen van de renine- en de angiotensine-activiteit van plasma van patiënten met decompensatio cordis, vóór en ná behandeling met oedeemdrijvende middelen. Vóór behandeling werden zeer hoge, ná behandeling normale of hoog normale waarden gevonden (figuur 33). Indien men deze gegevens zou mogen vergelijken met onze

meetresultaten van de aldosteronsecretiesnelheid vóór en ná uitdrijven van het oedeem, komt men tot de verrassende conclusie dat bij decompensatio cordis de combinatie van hoge renine- en angiotensine-activiteit met hypo-aldosteronisme mogelijk lijkt. Deze paradoxale bevinding zou kunnen worden verklaard als ook bij nader en vollediger onderzoek zou blijken dat in de toestand van decompensatie de zona glomerulosa van de bijnieren niet bij machte is op een flinke angiotensine-prikkel adequaat te reageren.

HOOFDSTUK VIII

WAARNEMINGEN BIJ TWEE PATIENTEN MET EEN ALDOSTERON PRODUCEREND BIJNIERADENOOM

8.1 INLEIDING

Ruim twee jaar na de ontdekking van aldosteron beschreef de Amerikaanse internist Jerome CONN (1955) de ziektegeschiedenis van een 34-jarige vrouw, die de combinatie van hypertensie, hypokaliëmie en verhoogde uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron toonde, veroorzaakt door een adenoom in de rechter bijnier van 14,8 gram. Na chirurgische verwijdering van het adenoom verdwenen de ziekteverschijnselen. CONN koos voor dit ziektebeeld de naam primair aldosteronisme om aan te duiden dat de bijnierpathologie de oorzaak van het ziektebeeld was. Tot 1965 werden rond 200 patiënten beschreven, die het ziektebeeld in zijn inmiddels klassiek te noemen vorm toonden. CONN c.s. (1964c) rangschikten de belangrijkste anamnestiche gegevens uit de ziektegeschiedenissen, naar frequentie van voorkomen in een groep van 103 patiënten samengesteld uit literatuurgegevens en uit eigen materiaal van deze onderzoeker, als weergegeven in tabel XIII (kolom 4). Spierzwakte, polyurie, hoofdpijn en polydipsie waren in deze volgorde de meest frequente verschijnselen. Opvallend in deze patiëntenreeks was, dat 76% vrouwen waren. De symptomatologie van mannelijke en vrouwelijke lijdens verschilde duidelijk wat betreft de frequentie van optreden van paresthesieën, intermitterende paralyse en tetanie: deze verschijnselen kwamen bij vrouwen frequent, bij mannen sporadisch voor. Opmerking verdient, dat een zeer klein aantal patiënten (6% van deze groep) in de jaren voorafgaande aan het onderzoek geen klachten had gekend.

Tabel XIII, kolom 4 vermeldt ook de gegevens van het lichaamsonderzoek in volgorde van frequentie van voorkomen. Het karakter van de hypertensie was nooit maligne tenzij door een tevens bestaand ernstig nierlijden. CONN vermeldt in totaal drie patiënten, die hypertensie van het maligne type toonden, gepubliceerd respectievelijk door EALES en LINDER (1959), HOET en MOLINEAUX (1960) en LAIDLAW c.s. (1960). Bij de eerste patiënte was het nierlijden een nefritis, gepaard gaande met natrium- en kaliumverlies door de nieren. Bij de obductie van deze patiënte werden twee kleine adenomen en dubbelzijdige bijnierhyperplasie vastgesteld. De beide overige patiënten hadden een solitair bijnieradenoom in combinatie met een nierarteriëstenose. KAPLAN

T a b e l XIII

Klinische gegevens van twee patiënten met een aldosteronoom

	Eigen patiënten		Frequentie van optreden in % (naar CONN) 103 patiënten
	G.-J.	B.	
ANAMN.GEGEVENS			
Spierzwakte	?	+	75
Polyurie	+	+	74
Polydipsie	?	+	46
Hoofdpijn	+	+	51
Paresthesieën	?	-	24
Visusstoornis	?	+	21
Paralyse (intermitterend)	-	-	21
Tetanie	-	+	21
Loomheid	-	+	19
Spierpijn	-	+	16
Geen	-	-	6
BEVINDINGEN			
Hypertensie	+	+	100
Retinopathie	+ (II)	+(III-IV)	50
Hartvergroting	-	-	41
Trousseau	?	-	17
Chvostek	-	-	9
Perifere verlammingen	-	-	4

(1963) deelde mede dat bij een patiënt zonder herkenbaar primair nierlijden de aanwezigheid van een groot aldosteronoom de oorzaak van de zeer ernstige hypertensie met papiloedeem was. De hypertensie bleek na verwijdering van het aldosteronoom langzaam te verdwijnen. Met deze gegevens over het voorkomen van maligne hypertensie bij patiënten met het syndroom van Conn voor ogen, is het duidelijk dat de retinopathie praktisch nooit van type IV is (gradering volgens Keith en Wagener).

Van de gegevens van het lichaamsonderzoek verdient zeker nog vermelding dat oedeem bij deze ziekte met hyperaldosteronisme slechts zeer sporadisch werd gevonden. Deze bevinding is bij de huidige kennis van de functie van aldosteron (zie hoofdstuk I) niet zo verrassend als in de eerste periode na de herkenning van het ziektebeeld.

De leeftijdsvariatie in deze groep van patiënten was groot: van 15 tot 75 jaar. 72% van deze patiënten waren tussen 30 en 50 jaar oud. Het aantal vrouwen in deze groep was 2,5 maal zo groot als het aantal mannen. Van de gepubliceerde patiënten, bij wie eerst door onderzoek na de dood de diagnose werd vastgesteld, bleken 3 aan een cerebrovasculair accident, 2 aan een decompensatio cordis en 2 aan nierinsufficiëntie overleden te zijn.

Van de laboratoriumgegevens waren hypokaliëmie in combinatie met relatief hoge uitscheidingswaarden van dit mineraal met de urine, metabole alkalose samen met een verminderd acidificerend vermogen van de nieren, hoog normale of verhoogde plasma-natrium- en meestal verlaagde plasma-chloridewaarden de meest frequente bevindingen. Bij alle onderzochte patiënten was de uitscheiding van 17-hydroxy- en 17-ketosteroiden normaal. 85% van de patiënten toonden enige proteinurie en 81% een verminderd concentrerend vermogen van de nier. Deze laatste functiestoornis wordt gemeenlijk aan de hypokaliëmie geweten. De glomerulusfiltratie was bij de meeste patiënten (63%) normaal.

De combinatie van hypertensie en hypokaliëmie is bij een betrekkelijk groot aantal ziektebeelden bekend. Tabel XIV, gemodificeerd naar CONN (1964c), geeft een geschematiseerd overzicht van de differentiële diagnostische mogelijkheden bij de combinatie van hypertensie en hypokaliëmie.

Van de genoemde mogelijkheden is de eerste de meest frequente oorzaak van samengaan van hypertensie en hypokaliëmie. Veel gebruikte diuretica als die uit de chlorothiazide-reeks maken herkenning van het syndroom van Conn meestal moeilijk. Niettemin is het ervaringsfeit vermeldenswaard, dat snel optreden van hypokaliëmie bij gebruik van deze diuretica in de groep van hypertensie-patiënten soms een eerste aanwijzing vormt, dat men met een patiënt met primair aldosteronisme te doen heeft (CONN 1964c). Voor een bespreking van de differentiële diagnose van het syndroom van Conn moge naar studies van deze onderzoeker worden verwezen (CONN 1963, 1964c).

Naast de thans klassieke vorm van primair aldosteronisme, die met hypokaliëmie gepaard gaat, heeft CONN in een aantal recente publicaties gewezen op het voorkomen van wat hij noemt "normokalemic primary aldosteronism". Metingen van de activiteit van het renine-angiotensine-systeem in perifere bloed bij patiënten met verschillende vormen van hypertensie hadden GENEST c.s. (1962) tot de verrassende conclusie gebracht dat bij patiënten met primair aldosteronisme geen of minimale activiteit aanwezig was. KIRKENDALL c.s. (1963) kwamen bij een patiënt met dit ziektebeeld tot dezelfde bevinding en suggereerden de mogelijk diagnostische betekenis daarvan. CONN c.s. (1964a) hebben deze waarnemingen bevestigd en bovendien aangetoond dat bij beperking van natriumopneming met het dieet tot 10 meq per dag de renine-activiteit niet als bij normalen toeneemt. Tenslotte heeft ook de

T a b e l XIV

Een aantal differentieel-diagnostische mogelijkheden
bij de combinatie van hypertensie en hypokaliëmie

1.	Elke vorm van hypertensie tijdens behandeling met diuretica
2.	Ernstige hypertensie bij ischemie van de nieren (één- of dubbelzijdig)
3.	Nieraandoeningen met renaal kaliumverlies: Renale tubulaire acidose Chronische (pyelo)nefritis Syndroom van Liddle Chronische hydronefrose door gestoorde urine-afvoer
4.	Chronisch gebruik van glycyrrizinezuur
5.	Aandoeningen met overproductie van hydrocortison: Syndroom van Cushing ACTH-producerende tumoren
6.	Juveniel aldosteronisme met bijnierhyperplasie (door CONN "congenital aldosteronism" genoemd)
7.	Primair aldosteronisme

groep van PEART (BROWN c.s. 1964a, 1964b) het belang van dit gegeven onderkend.

De combinatie van meting van de aldosteronsecretie en de renine-activiteit van het bloed van patiënten met hypertensie heeft CONN c.s. (1965, 1966) in staat gesteld bij in totaal zes patiënten zonder hypokaliëmie de diagnose primair aldosteronisme te stellen. Na verwijdering van het aldosteron producerende adenoom (respectievelijk de adenomen) bewees het verdwijnen van de hypertensie de juistheid van de diagnose.

CONN c.s. (1965, 1966) stellen op grond van een aantal argumenten, dat rekening gehouden moet worden met de mogelijkheid, dat een niet onaanzienlijk deel van alle patiënten met essentiële hypertensie aldosteron producerende bijnieradenomen herbergt. Zij grondde deze suppositie op de volgende feiten:

1. In 21% van 97 patiënten met hypertensie, bij wie bilaterale bijnier-exstirpatie werd verricht, werd een bijnierschorsadenoom gevonden (SHAMMA c.s. 1958, SHERWIN 1964). Bij 20% van 220 hypertensie-lidders, bij wie na de dood obductie werd verricht, werd eveneens een bijnieradenoom gevonden. Bij 220 obducties van patiënten, die geen hypertensie hadden, werd in slechts 1,8% een dergelijk adenoom

gevonden. Histologisch kan men de adenomen van deze patiënten niet onderscheiden van die welke worden gevonden bij het geheel klassieke syndroom van Conn.

2. Bij 25% van patiënten met essentiële hypertensie vonden GARST c.s. (1960) een duidelijk verhoogde uitscheiding van het pH-1-conjugaat van aldosteron. Nader onderzoek naar de oorzaak van deze hyperaldosteronurie werd door deze onderzoekers niet verricht.
3. BROWN c.s. (1964a) vonden bij 21% van 48 patiënten met hypertensie zonder aantoonbaar nierlijden lagere plasma-reninewaarden dan normaal.

CONN c.s. (1965) menen dat deze gegevens er op wijzen, dat rond 20% van lijdende aan essentiële hypertensie in werkelijkheid patiënten met primair aldosteronisme zijn.

8.2 EIGEN WAARNEMINGEN

Twee patiënten met het syndroom van Conn werden bestudeerd. Na een beschrijving van de klinische gegevens, volgen waarnemingen over de huishouding van water en mineralen, de nierfunctie en de secretiesnelheid van aldosteron.

8.2.1 Ziektegeschiedenissen en gegevens van het algemeen klinische onderzoek

Patiënte G.-J., geboren 1925

Voorgeschiedenis. Patiënte werd op 12 maart 1964 op de neurologische afdeling van het St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen (hoofd: J.J. Prick) opgenomen nadat zij na een epileptiform insult comateus was geworden. Enige tijd voor deze episode zou zij over moeheid en over hoofdpijn geklaagd hebben. De bloeddruk varieerde tijdens de opname van 220/120 - 280/180 mm Hg. Tevens werd een ernstige hypokaliëmie vastgesteld. Om deze reden werd patiënte door de internist (C.M. Ruland) mede in consult gezien. De neurologische diagnose werd gesteld op linkszijdig intracerebraal hematoom. Nadat medicamenteus bloeddrukdaling was opgetreden (tot waarden van 160 mm Hg systolisch maximaal) en extra kalium intraveneus was toegediend, werd het hematoom neurochirurgisch ontlast (E. Meijer). Postoperatief werd patiënte door de internist nader onderzocht. De bloeddruk bedroeg rond 165/105 mm Hg. Er waren geen tekenen van decompensatio cordis; het hart was niet duidelijk vergroot. De perifere arteriepolsen waren alle palpabel. Ter nader onderzoek en verificatie van de waarschijnlijkheidsdiagnose primair aldosteronisme werd patiënte naar onze kliniek overgeplaatst.

Lichaamsonderzoek. Bij het eerste onderzoek bestond een rechts-

zijdige hemiparese en een motorische afasie. De bloeddruk bedroeg 175/105 mm Hg. Depols sloeg regulair met een frequentie van 80 slagen per minuut. De centrale veneuze druk was normaal (R - 5 cm water). Het hart leek bij percussie weinig naar links vergroot. De oogfundi toonden zeer nauwe arteriën, doch bloedingen of exsudaten werden niet vastgesteld. Bij het overige interne onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Algemeen laboratorium onderzoek. De bezinkingssnelheid van de erythrocyten bedroeg 35 mm in het eerste uur. Het hemoglobinegehalte was 9,0 g per 100 ml en de hematokriet 28 volume procent. De bloeditstrijk toonde geen afwijkingen. Het mineralenspectrum van het plasma was als volgt: natrium 141 meq/l, kalium 3,2 meq/l, chloride 105 meq/l en bicarbonaat 26,9 meq/l. Er bestond geen metabole alkalose. Gegevens hierover en over de nierfunctie van patiënte komen in de volgende paragrafen ter sprake. Van het overige onderzoek verdient hier nog vermelding dat de uitscheiding van totale 17-hydroxycorticosteroiden en 17-ketosteroiden met de urine normaal was (respectievelijk bij twee bepalingen 7,1 en 10,2 mg per 24 uur en 12,8 en 9,8 mg per 24 uur).

Röntgenologisch onderzoek. Aan de borstorganen werd behoudens een wat forse hartfiguur geen afwijking gevonden. Het intraveneuze pyelogram toonde evenmin afwijkingen. Bij retroperitoneale luchtinsufflatie werd rechts een normale bijnierschaduw en links bij planigrafie ventraal van een normale bijnierschaduw een min of meer bolvormige schaduw met een breedte van ongeveer $2\frac{1}{2}$ cm vastgesteld. De röntgenoloog (A.B. Roelen, Instituut voor Röntgenologie, Dir. W.H.A.M. Penn) trok de conclusie dat deze schaduw mogelijk een afbeelding van een kleine bijnietumor zou kunnen zijn.

Klinische observatie. Tijdens de observatie had patiënte nog eenmaal een epileptiform insult in een periode waarin de bloeddruk niet hoger was dan bij opneming. Waarschijnlijk was dit insult het gevolg van littekenvorming in het gebied van het cerebrale hematoom. Voorts had patiënte tijdens de observatie een typische galsteenkoliek. Bij röntgenonderzoek werd de diagnose cholelithiasis gesteld. De hypertensie werd behandeld met reserpine (3 x daags 0,1 mg) en α -methyl-dopa (3 x daags 750 mg). In enkele perioden werden tevens een natriumarm dieet en chlotride voorgeschreven. De bloeddruk schommelde rond 140/95 mm Hg.

Operatie. Op 10 september 1964 werd door de chirurg (Prof. Dr. E. J. Moeys) een mediane bovenbuikslaparotomie verricht. In de linker bijnier werd een adenoom gevonden. De linker bijnier werd in toto verwijderd. Tenslotte werd cholecystectomie verricht. Het postoperatieve beloop was ongestoord. Op 21 september 1964 werd patiënte naar de afdeling voor Inwendige Ziekten teruggeplaatst.

Klinische observatie na operatie. De bloeddruk varieerde in deze periode (tot 15 oktober 1964) tussen 120/95 en 105/70 mm Hg zonder gerichte anti-hypertensieve behandeling.

Poliklinische controle. Sinds oktober 1964 werd patiënte regelmatig poliklinisch gecontroleerd. De bloeddruk bleef normaal. Wegens de restverschijnselen van hemiplegie en afasie werd zij inmiddels in een centrum voor revalidatie geplaatst.

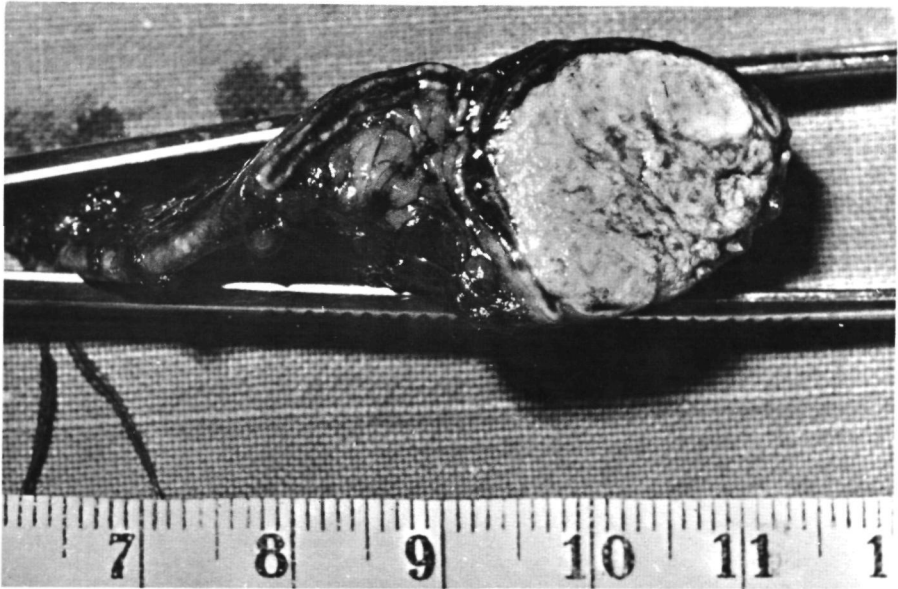


Fig.34. Sneevlak van de bij operatie verwijderde linker bijnier met het adenoom van patiënte G.-J.

Macroscopisch en microscopisch onderzoek van het operatie preparaat (Dr. G.J.V.Swaen, Instituut voor Pathologische Anatomie, Dir. destijds Prof. Dr. H.J.G.Wyers). Figuur 34 toont een foto van het sneevlak van de bij de operatie verwijderde bijnier en tumor. De tumor had het typische oranje-gele aspect. De bijnier toonde geen nodulaire hyperplasie. Microscopisch bleek de tumor opgebouwd te zijn uit cellen met een fijn vacuolair protoplasma en duidelijke celgrenzen (fig. 35). De kerngrootte wisselde sterk. Sommige kernen waren duidelijk hyperchromatisch en enkele bevatten een grote basofiele nucleolus. De cellen waren gelegen in kleine, door bindweefselschotten van elkaar gescheiden groepen, en elders meer in strengen gerangschikt. Mitosen werden niet gevonden. Plaatselijk waren in de tumor eilandjes eosino-

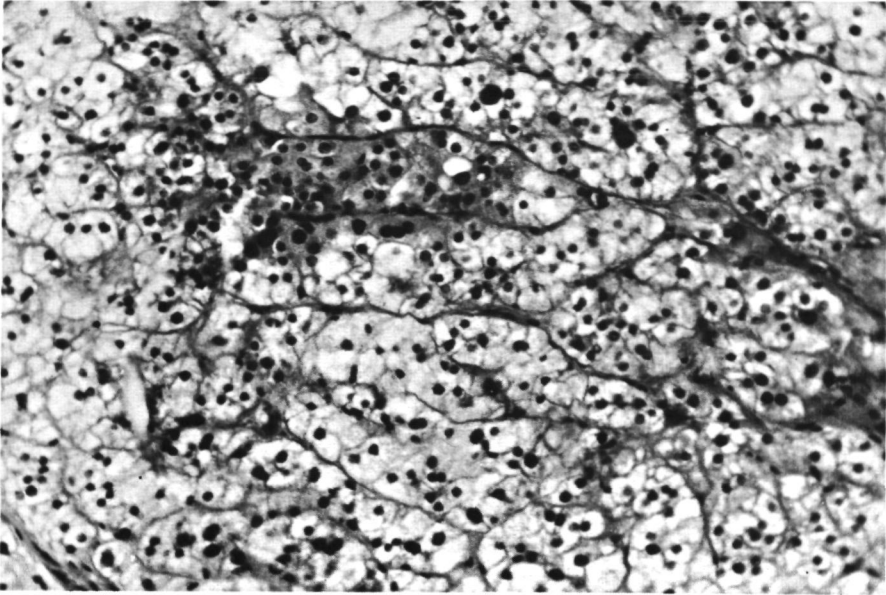


Fig.35. Microscopisch beeld (vergroting 160x) van het adenoom van patiënte G.-J. De cellen bezitten een fijn vacuolair protoplasma en duidelijke celgrenzen. Plaatselijk zijn eilandjes van eosinofiele cellen aanwezig. De cellen zijn deels in strengen gerangschikt.

fiele en nauwelijks gevacuoliseerde cellen aanwezig. De tumor was omgeven door een bindweefselkapsel, die op de plaats waar de tumor aan de normale bijnier grensde, moeilijk te vervolgen was. Figuur 36 toont een kleine vergroting van de schors van het normale bijnierweefsel. Opvallend is de zeer spaarzaam ontwikkelde zona glomerulosa. Hierbij dient men te bedenken dat deze patiënte vóór de operatieve ingreep in het kader van de hypertensie-behandeling fors ontzout was.

Patiënt B., geboren 1917

Voorgeschiedenis. Sinds 1956 was patiënt elders bekend wegens geleidelijk in ernst toenemende hypertensie. Aanvankelijk schommelde de bloeddruk rond 200/120 mm Hg, in 1961 werden elders waarden in de orde van 240/140 mm Hg gevonden. In deze periode werd patiënt niet met anti-hypertensieve middelen behandeld. In april 1961 werd hij elders opgenomen wegens geringe tekenen van motorische afasie met pijn in het achterhoofd en duizeligheid. De bloeddruk bedroeg 240/140 mm Hg. De nierfunctie bleek duidelijk gestoord te zijn: "urea-clearance" 37%, plasma-kreatinewaarde 16,5 mg/l. Tekenende van een feochromocytoom werden niet gevonden. Het intraveneuze pyelogram toonde geen

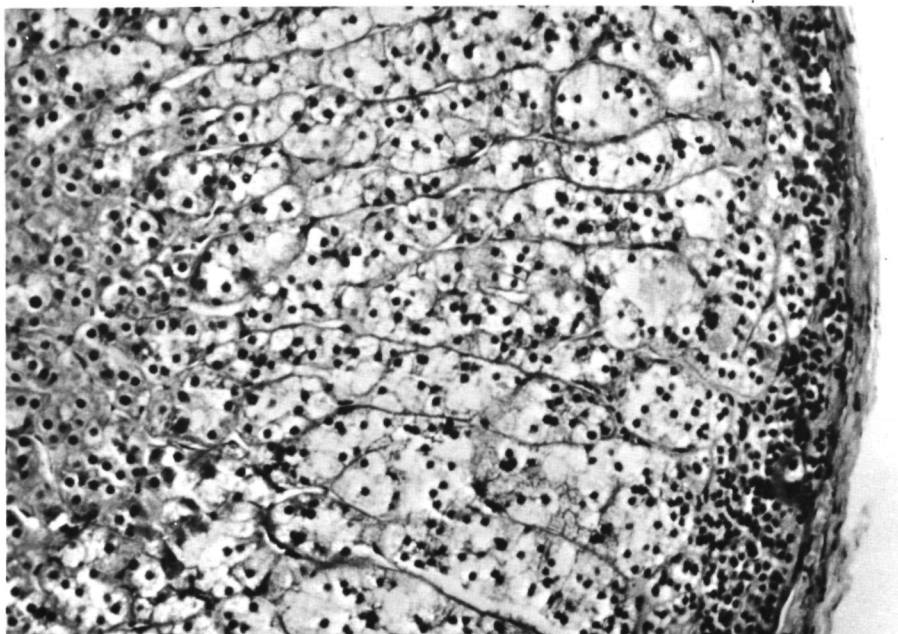


Fig.36. Microscopisch beeld (vergroting 160x) van de schors van het normale bijnierweefsel van patiënte G.-J. Het valt op, dat de zona glomerulosa spaarzaam ontwikkeld is. Men bedenke hierbij, dat patiënte pre-operatief fors ontzout was.

duidelijke afwijkingen. Patiënt werd behandeld met reserpine en een natriureticum uit de thiazide-reeks. De prognose werd ongunstig geacht.

In november 1961 werd patiënt voor klinische observatie op onze afdeling opgenomen. Hij had toen klachten over pijn in het achterhoofd, vooral 's morgens na het opstaan. Bij flinke lichamelijke inspanning trad wel eens een klemmende pijn, hoog achter het borstbeen, op. Gedurende een korte periode zou hij klachten van verminderd zien en bemoeilijkt lopen gehad hebben. Bij het onderzoek viel de slechte articulatie bij het spreken op. De bloeddruk bedroeg 245/155 mm Hg. De veneuze druk was normaal, R - 4 cm water. Het hart leek bij percussie te groot, geruisen waren niet te horen. Bij het overige lichaamsonderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij het laboratoriumonderzoek werden een hypernatriëmie (respectievelijk 150 en 146 meq/l plasma) en een hypokaliëmie (respectievelijk 2,6 en 3,0 meq/l plasma) vastgesteld. Het bicarbonaatgehalte van het plasma was verhoogd (30,0 meq/l plasma). De nierfunctie bleek gestoord te zijn: de kreatinineconcentratie van het plasma bedroeg 23,4 mg/l. Bij de concentratieproef werd een maximaal soortelijk gewicht van 1016 bereikt. Bij intraveneuze pyelografie werden, behoudens een niet optimale uitschei-

ding van het contrastmiddel, geen vormafwijkingen gevonden. Bij lumbale aortografie werden normale nierarteriën afgebeeld. Het electrocardiogram toonde tekenen van linksbelasting en hypokaliëmie. Onderzoek van de oogfundi (Prof. Dr. J.E.A. van den Heuvel) bracht aanzienlijke vernauwing van de netvliesarteriën aan het licht. Op enkele plaatsen, voornamelijk in het centrale deel van het netvlies bestonden exsudaten en lokaal oedeem. Er waren enkele bloedinkjes. De gezichtscherpte was normaal. De oogarts meende dat dit fundusbeeld duidde op een vroeg stadium van maligne hypertensie.

Gezien de belangrijke schade aan de nieren, het hart, de ogen en mogelijk ook de hersenen werd van nader diagnostisch onderzoek afgezien en getracht met conservatieve behandeling een redelijk resultaat te verkrijgen. Met guanethidine, reserpine en prominal bleek het mogelijk de bloeddruk te doen dalen tot waarden, in liggende houding variërend van 150/110 tot 220/120 en in staande houding van 100/80 tot 140/115 mm Hg. De nierfunctie verminderde ten gevolge van deze drastische verlaging van de bloeddruk: de kreatinine-concentratie van het plasma steeg van rond 25 tot rond 40 mg/l. Het papiloedeem nam duidelijk af. De prognose van deze toen als maligne beschouwde hypertensie werd ongunstig geacht.

In de periode van 1962 tot september 1964 werd patiënt regelmatig poliklinisch gecontroleerd. De bloeddruk varieerde in staande houding van 130/100 tot 225/145 en in liggende houding van 170/115 tot 250/170 mm Hg. Bij herhaling werden ondanks de gestoorde nierfunctie hoog normale tot verhoogde natriumconcentraties en normale tot te lage kaliumconcentraties van het plasma gevonden. Bovendien werden regelmatig duidelijk te hoge waarden voor het bicarbonaatgehalte van het plasma (tot 38,8 meq/l) gevonden. In september 1964 werd deze patiënt wederom ter observatie opgenomen.

Lichaamsonderzoek. De bloeddruk bedroeg in liggende houding 250/150 mm Hg. De pols sloeg regulair, 72 slagen per minuut. De veneuze druk was hoog normaal (R - 3 cm water). Het hart was sinds 1961 niet in grootte toegenomen. De perifere arteriepolsen waren alle palpabel. Het overige onderzoek bracht geen nieuwe afwijkingen aan het licht. De oogfundi toonden zeer nauwe arteriën. Papiloedeem werd niet gevonden. Wel waren op beide papillen enkele kleine puntvormige bloedinkjes te zien.

Algemeen laboratoriumonderzoek. De bezinkingsnelheid van de erythrocyten bedroeg 3 mm in het eerste uur. Het hemoglobinegehalte was 15,1 g per 100 ml en de hematokriet was 44 volume procent. Het mineralenspectrum van het plasma was als volgt: natrium 140 meq/l, kalium 2,7 meq/l, chloride 91 meq/l, en bicarbonaat 36,8 meq/l. Er bestond een duidelijke metabole alkalose. Gegevens hierover en over de nierfunctie in deze fase komen in de volgende paragrafen ter sprake.



Fig.37. Sneevlak van de bij operatie verwijderde linker bijnier met het adenoom van patiënt B.

Weldient hier nog vermeld te worden dat de uitscheiding van de totale 17-hydroxycorticosteroiden en 17-ketosteroiden met de urine normaal was (respectievelijk 12,3 en 9,3 mg per 24 uur).

Röntgenologisch onderzoek. Het hart-longquotiënt bedroeg $15 : 33\frac{1}{2}$. Bij retroperitoneale luchtinsufflatie werd een normale rechter bijnier afgebeeld. De röntgenoloog (A.B. Roelen) schreef: "links ziet men op de voor-achterwaartse planigrammen op de sneden 7 t/m 11 direct cranio-mediaal van de bovenpool van de nier een deels rond begrensd, wekdelen-schaduw met een diameter van ongeveer $3\frac{1}{2}$ cm. Op de zijdelingse planigrammen menen wij deze bolvormige schaduw terug te vinden op de sneden 16 t/m 19" (de voor-achterwaartse planigrammen werden vervaardigd terwijl de patiënt op de rug, de dwarse planigrammen terwijl patiënt op de rechter zijde lag). De conclusie werd getrokken dat de linker bijnier een tumor met een diameter van $\pm 3\frac{1}{2}$ cm moest bevatten.

Klinische observatie. Een aantal waarnemingen van de secretiesnelheid van aldosteron bij wisselingen in het aanbod van natrium en kalium werd verricht. Tijdens behandeling met reserpine (3 x daags $\frac{1}{4}$ mg) en apresoline (3 x daags 100 mg) schommelde de bloeddruk tus-

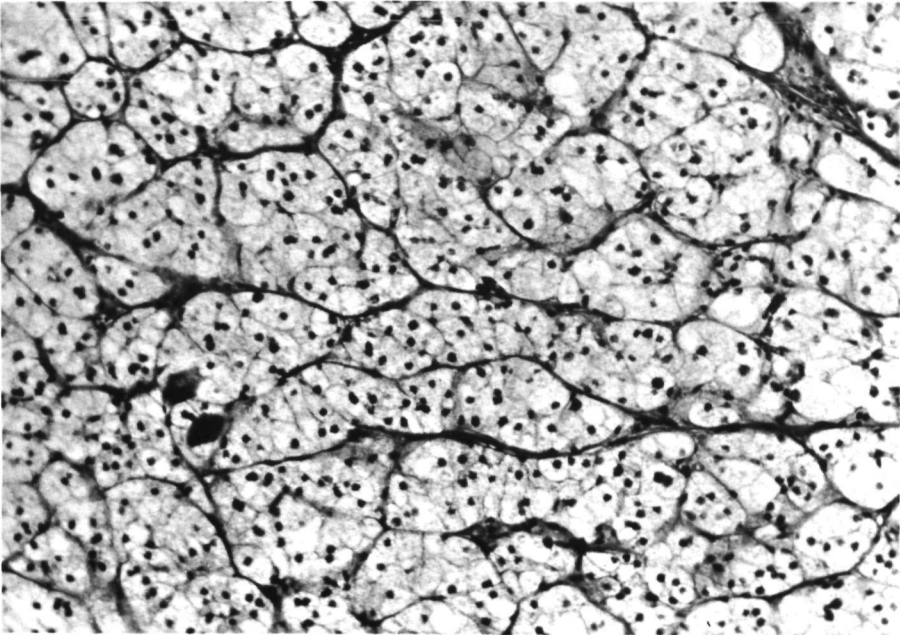


Fig.38. Microscopisch beeld (vergroting 160x) van het adenoom van patiënt B. Het protoplasma van de cellen is fijn vacuolair, terwijl de kernen relatief klein zijn. De cellen zijn vaak in strengen gerangschikt. In dit adenoom werden geen eilandjes van eosinofiele cellen aangetroffen.

sen waarden van 180/110 tot 215/140 in liggende en tussen 235/150 en 165/130 mm Hg in staande houding.

Operatie. Op 16 december 1964 werd door de chirurg (Prof.Dr.E.J. Moeys) de linker bijnier in toto verwijderd. Deze bevatte een tumor. Het postoperatieve beloop was ongestoord. Op 24 december 1964 volgde ontslag.

Klinische observatie na operatie. Van 15 tot 28 januari 1965 werd patiënt wederom klinisch geobserveerd. De hypertensie was niet verdwenen. De bloeddruk varieerde, tijdens behandeling met α -methyl-dopa in een dosering van driemaal daags 50 mg, in liggende houding van 210/140 tot 155/120 en in staande houding van 170/135 tot 140/120 mm Hg.

Poliklinische controle. Sinds januari 1965 werd patiënt regelmatig gecontroleerd. Hij gebruikt een natriumarm dieet op liberale wijze. Tweemaal per week krijgt hij 1 g chlotride. Als anti-hypertensieve therapie werd de combinatie van α -methyl-dopa en reserpine gekozen. De bloeddruk varieert, in liggende houding van 215/135 tot 158/105 mm Hg, in zittende houding van 205/140 tot 128/104 mm Hg

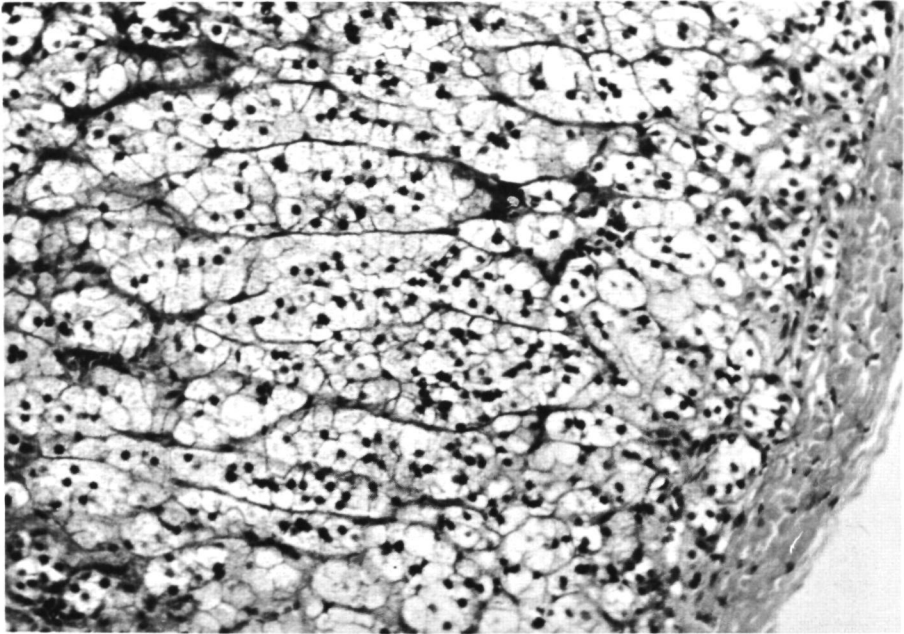


Fig.39. Microscopisch beeld (vergroting 200x) van de schors van het normale bijnierweefsel van patiënt B. Het valt op, dat de zona glomerulosa zeer spaarzaam ontwikkeld is. Pre-operatief gebruikte patiënt een natriumarm dieet.

en in staande houding van 190/140 tot 110/98 mm Hg. Ondanks gebruik van chlotride trad nooit meer een hypokaliëmie op. De nierfunctie bleef sinds de operatie onveranderd (plasma-kreatiniewaarden variërend van 24,4 tot 29,8 mg/l). Bij de laatste röntgencontrole van de thorax bedroeg het hart-longquotient 13 : 32½ cm. In de oogfundi waren geen bloedingen of exsudaten meer te zien.

Macroscopisch en microscopisch onderzoek van het operatiepreparaat (Dr. G.J.V.Swaen) Figuur 37 toont een foto van het sneevlak van het operatiepreparaat. Ook de tumor van deze patiënt had het typische oranje-gele aspect. Figuur 38 toont microscopische beelden van het tumorweefsel. Het adenoom bestond uit grote cellen met gevacuoliseerd protoplasma en relatief kleine ronde kernen, die aan fasciculata-cellen deden denken. Mitosen werden niet gezien. Ook deze tumor was omgeven door een bindweefselkapsel. Figuur 39 toont het microscopische beeld van de schors van het normale bijnierweefsel. In verscheidene hierop onderzochte coupes bleek de zona glomerulosa smal. Dit is des te meer opvallend indien men bedenkt dat ook deze patiënt pre-operatief een natriumarm dieet had gebruikt.

8.2.2 Waarnemingen over de nierfunctie en over de huishouding van water en mineralen

8.2.2.1 Nierfunctie en diurese

Bijherhaald routine-onderzoek van de urine werden bij patiënte G.-J. noch proteinurie noch sedimentafwijkingen gevonden. Bij patiënt B. werd bij herhaling proteïnurie vastgesteld, wisselend in graad van een spoor tot +++ (volgens de gebruikelijke gradering bij het eiwitonderzoek van de urine volgens Bang (GORTER en DE GRAAFF, 1955)). Ook werden bij deze patiënt sedimentafwijkingen gevonden tot maximaal 40 leucocyten en 5 erythrocyten per gezichtsveld.

De gegevens betreffende de glomerulusfiltratie, berekend met behulp van de kreatinineklaring, en het concentrerend vermogen van de nier, werden in tabel XV bijeengezet. In de periode van de klinische observatie tot enkele weken na de operatie bleek de glomerulusfiltratie van elk van beide patiënten niet te zijn veranderd. Zij was bij patiënte G.-J. normaal en bij patiënt B. duidelijk te laag. Het concentrerend vermogen van beide patiënten was in gelijke mate gestoord zowel vóór als ná de operatie.

T a b e l XV

Nierfunctie van twee patiënten met een aldosteronoom
vóór en ná de operatie

	Pre-operatief	Post-operatief
Kreatinine-klaring		
G.-J.	110	100
B.	45	45
Concentrerend vermogen		
G.-J.	1016	niet bepaald
B.	1015	niet bepaald

Patiënte G.-J. had vóór de operatie bij gebruik van een natriumarm dieet een gemiddelde diurese van 1170 ml. Bij gebruik van een natriumhoudend dieet in de pre-operatieve fase was de diurese gemiddeld 1425 ml. Na de operatie was de gemiddelde diurese bij gebruik van een natriumarm dieet 980 ml en bij gebruik van een natriumhoudend dieet 805

ml. Slechts het verschil tussen de gemiddelde diurese vóór en ná de operatie bij gebruik van een natriumhoudend dieet bleek duidelijk significant te zijn ($P < 0,001$, Student t-test). Deze gegevens wijzen overigens niet op het bestaan van duidelijke polyurie vóór de operatie bij deze patiënte.

Patiënt B. had vóór de operatie bij gebruik van een natriumarm dieet een gemiddelde diurese van 1890 ml en bij gebruik van een natriumhoudend dieet een gemiddelde diurese van 1610 ml. Na de operatie waren deze waarden respectievelijk 1490 en 1500 ml. Geen van de verschillen tussen de gemiddelde diureses vóór en ná verwijdering van de aldosteron producerende tumor was significant. Deze patiënt had dus zowel vóór als ná de operatie een matige polyurie, die zeer waarschijnlijk in verband gebracht moet worden met de belangrijk gestoorde nierfunctie.

8.2.2.2 Veranderingen van de concentratie van natrium en van kalium in het plasma en de relatie tussen de uitscheiding van natrium en van kalium met de urine bij variaties in de opneming van deze mineralen

Bij beide patiënten werd het effect van variaties in opneming van natrium en kalium op de concentraties van deze mineralen in het plasma onderzocht. Tabel XVI toont de resultaten. De figuren 40 en 42 laten deze gegevens in het verband van de klinische waarnemingen zien.

Bij patiënte G.-J. steeg het kaliumgehalte van het plasma in een periode (19 mei - 5 juni) van gebruik van een natriumarm dieet van 2,7 tot 3,9 meq/l. Bij patiënt B. werd een stijging van 2,3 tot 3,0 meq/l vastgesteld bij gebruik van een soortgelijk dieet (periode van 26 september tot 6 oktober) na een periode van natriumhoudende voeding. Toediening van extra kalium had vooral bij patiënt B. een stijging van het kaliumgehalte van het plasma tot gevolg: van 2,7 tot 4,5 meq/l (periode van 19 oktober tot 27 oktober). Duidelijke veranderingen van de natriumconcentratie van het plasma traden in deze perioden bij geen van beide patiënten op (zie tabel XVI).

Figuur 41 laat het effect zien van verhoging van natriumopneming bij patiënte G.-J. vóór de operatie op de cumulatieve balansen van natrium en kalium. Deze waarneming illustreert dat door verhoging van de opneming van natrium een positieve cumulatieve balans van dit mineraal gepaard gaat met een ongeveer equivalent kaliumverlies. Dat dit resultaat een gevolg van de aanwezigheid van de aldosteron producerende tumor is, wordt gesuggereerd door het uitblijven van kaliumverlies bij natriumbelasting in de postoperatieve fase.

datum	sept. 1964	okt.	okt.	nov.	jan. 1965
	12 20	30-2 8	14 20	31-2 4	16 20 27

verwijdering linker bijnier
10-12-1964

W.B. ♂ 47 j

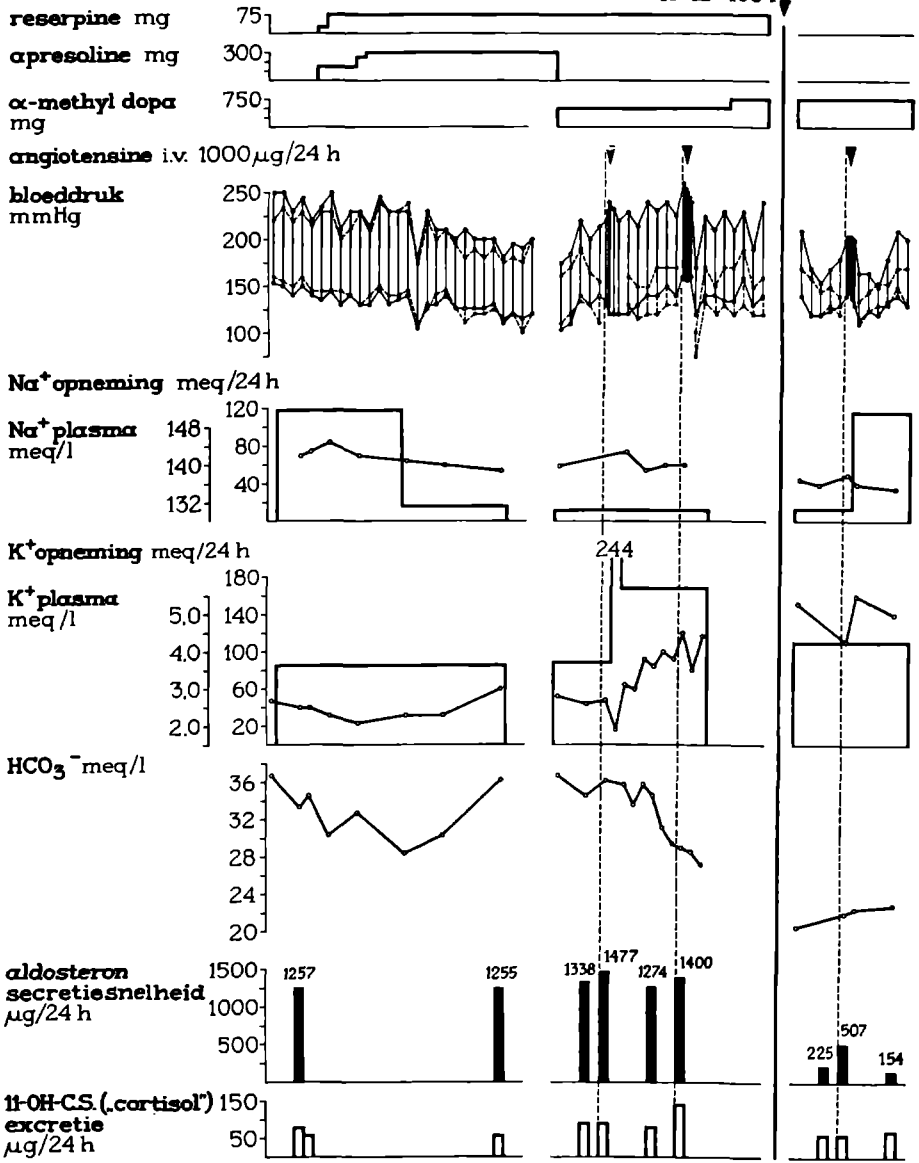


Fig.40. Het effect van veranderingen van de opneming van natrium en kalium met het dieet op de secretiesnelheid van aldosteron vóór de operatie en dat van verandering van de natriumopneming ná de operatie van patiënt B. Voor de operatie blijkt de secretiesnelheid noch door vermindering van het natriumaanbod noch door vermeerdering van het kaliumaanbod te veranderen. Na de operatie daalt de secretiesnelheid na vervanging van het natriumarmede door een natriumhoudend dieet. Angiotensine heeft voor de operatie noch tijdens het bestaan van een duidelijke hypokaliëmie noch na opheffen van het kaliumtekort een significante stijging van de secretiesnelheid tot gevolg. Na de operatie stimuleert angiotensine de secretiesnelheid op normale wijze. De bloeddruk is voor de operatie sterk en na de operatie nog duidelijk verhoogd. De excretie van 11-hydroxycorticosteroiden is zowel voor als na de operatie normaal. Voor de veranderingen van de plasmaconcentraties van natrium, kalium en bicarbonaat tijdens deze waarneming zie tabellen XVI en XVII.

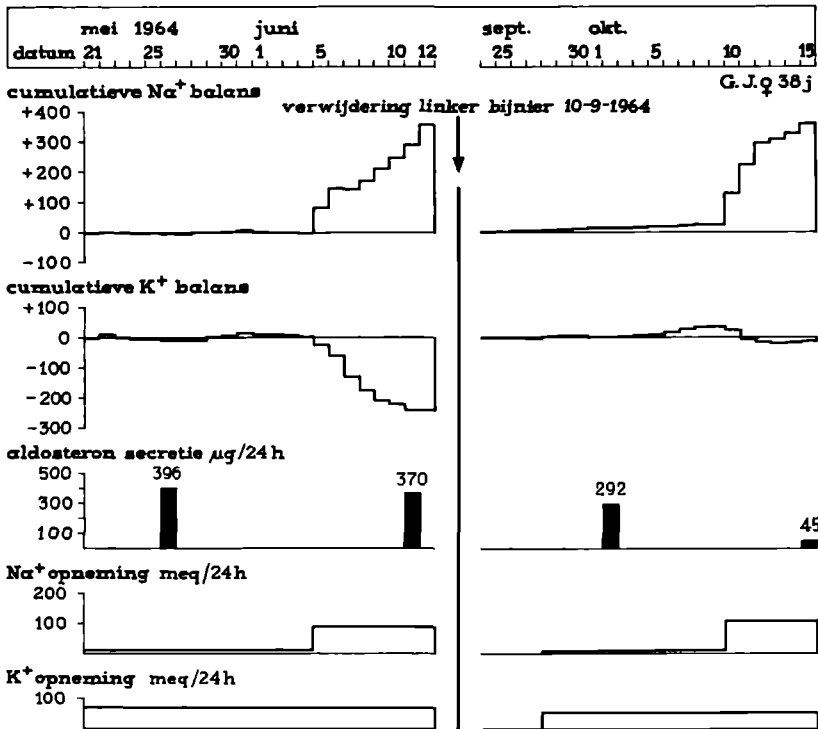


Fig.41. Het effect van verhoging van natriumopneming vóór en ná operatie op de cumulatieve balansen van natrium en kalium en op de secretiesnelheid van aldosteron bij patiënte G.-J. Verhoging van natriumopneming heeft zowel voor als na de operatie positief worden van de natriumbalans tot gevolg. Voor de operatie gaat dit gepaard met een ongeveer equivalent verlies van kalium. Na de operatie blijft de kaliumbalans bij verandering van de natriumopneming in evenwicht. De secretiesnelheid van aldosteron blijkt voor de operatie ten gevolge van de verhoging van het natriumaanbod niet te veranderen, terwijl na de operatie een sterke daling optreedt.

T a b e l XVI

Effect van veranderingen in de opneming van natrium en kalium op de concentraties van deze mineralen in het plasma

Patiënt	Periode	Natrium - opneming dieet meq/dag	Kalium- opneming dieet meq/dag	Verandering kalium- concentratie van het plasma (meq/l) per periode	Verandering natrium- concentratie van het plasma (meq/l) per periode
G.-J.	19/5 - 5/6	10	70	2,7 → 3,9	142 → 144
	5/6 - 11/6	95	70	3,9 → 3,1	144 → 145
	11/6 - 20/6	95	150	3,1 → 3,8	145 → 143
B.	-13/9	15	85		
	13/9 - 26/9	120	85	2,7 → 2,1 → 2,3	142 → 141
	26/9 - 6/10	15	85	2,3 → 3,0	141 → 139
	19/10 - 27/10	10	170	2,7 → 4,5	143 → 140

8.2.2.3 Het effect van veranderingen van de opneming van chloride op de concentraties van bicarbonaat en chloride in het plasma

Tabel XVII en figuur 40 laten de veranderingen zien van de bicarbonaatconcentratie van het plasma bij veranderingen van de opneming van chloride door toediening van extra natrium- of kaliumchloride. Bij patiënte G.-J. werden geen duidelijke veranderingen waargenomen. Deze patiënte had geen metabole alkalose (pH van gearterialiseerd capillair bloed dd. 12-05-1964 7,425, pCO₂ 40,5 mm Hg, base-overschot 2,0 meq/l, methode ASTRUP (1960)). Patiënt B. had een uitgesproken metabole alkalose, getuige de waarden van de pH en het base-overschot van gearterialiseerd capillair bloed op twee verschillende dagen in de eerste periode van de observatie tijdens gebruik van een natriumhoudend dieet (tabel XVIII).

Bij deze patiënt (B.) had verhoging van chloride-opneming zowel in de vorm van natriumchloride (periode van 13-25 september) als in de vorm van kaliumchloride (periode van 21-29 oktober) een duidelijke daling van de bicarbonaatconcentratie van veneus bloed tot gevolg.

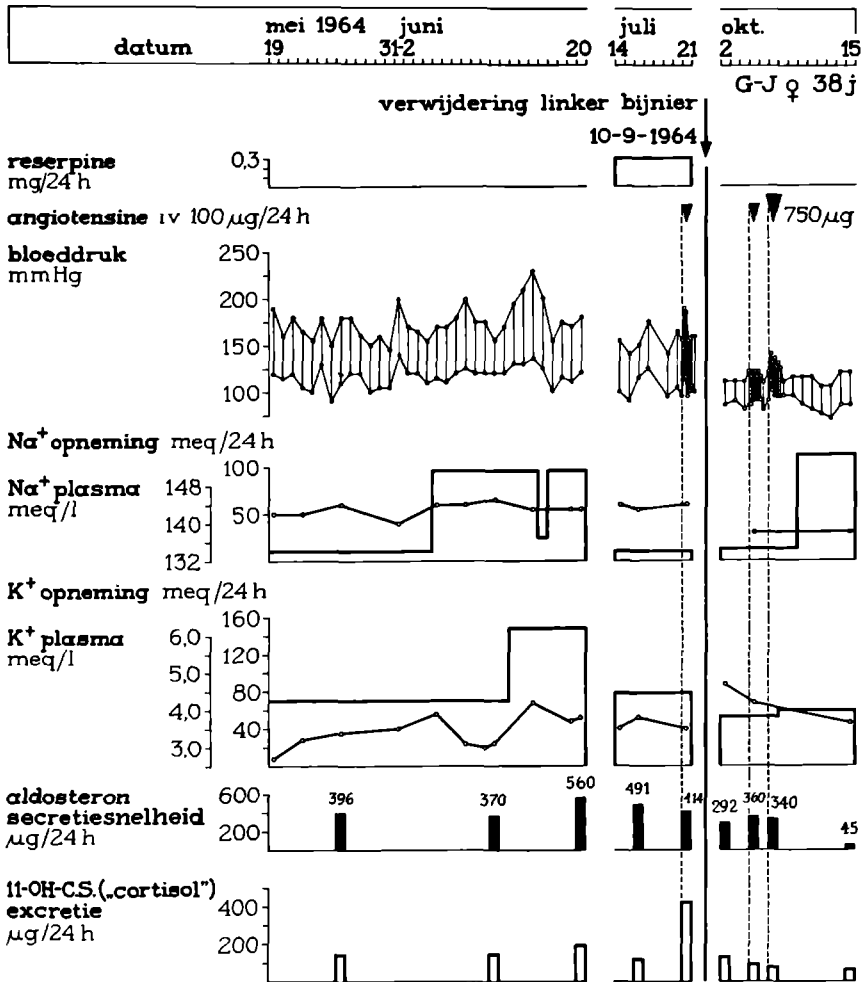


Fig.42. Het effect van veranderingen van de opneming van natrium en kalium met het dieet op de secretiesnelheid van aldosteron voor de operatie en dat van verandering van de natriumopneming na de operatie van patiënte G.-J. Voor de operatie gaat vergroting van het kaliumaanbod met een geringe stijging van de secretiesnelheid gepaard. Verandering van het natriumaanbod heeft geen effect. Na de operatie daalt de secretiesnelheid na vervanging van het natriumarme door een natriumhoudend dieet. Angiotensine in een zeer kleine dosering doet de secretiesnelheid voor de operatie niet en postoperatief, ook in een hogere dosering, niet duidelijk stijgen. De bloeddruk is voor de operatie verhoogd en na de operatie normaal. De excretie van 11-hydroxycorticosteroïden is zowel voor als na de operatie normaal (met uitzondering van de waarneming op 21 juli tijdens toediening van een kleine hoeveelheid angiotensine). Voor de veranderingen van de plasmaconcentraties van natrium en kalium bij variaties in de opneming van deze mineralen: zie tabel XVI).

T a b e l XVII

Effect van veranderingen in chloride-opneming
op de concentratie van bicarbonaat en chloride in het plasma

Patiënt	Periode	Natrium- opneming dieet meq/dag	Kalium- opneming dieet meq/dag	Chloride- opneming dieet meq/dag	Verandering plasma- bicarbonaat- concentratie (meq/l) per periode	Verandering plasma- chloride- concentratie (meq/l) per periode
G.-J.	19/5 - 5/6	10	70	x*	28,3→27,3	103→106
	5/6 -11/6	95	70	x + 85	27,3→28,6	106→106
	13/6 -20/6	95	150	x + 165	29,0→26,2	106→108
	14/7 -21/7	10	80	x + 10	29,0→28,3	103→106
B.	-13/9	15	85	y*		
	13/9 -25/9	120	85	y + 105	36,7→28,0	91→ 96
	26/9 - 6/10	15	85	y	28,0→36,2	96→ 90
	14/10-19/10	10	90	y	36,8→36,2	92→ 91
	21/10-29/10	10	170	y + 80	35,8→27,2	92→ 99

* x en y staan voor het niet berekende chloridegehalte van de nauwkeurig gestandaardiseerde diëten van beide patiënten.

T a b e l XVIII

Gegevens over de metabole alkalose van patiënt B. vóór operatie

Datum	15-9-1964	18-9-1964
pH	7,500	7,552
pCO ₂	47,0	41,0 mm Hg
base-overschot	10,5	12,2 meq/l

Beide dalingen waren van dezelfde grootte-orde. Daling van de chloride-opneming had weer een stijging van de bicarbonaatconcentratie tot gevolg (periode van 26 september - 6 oktober). De veranderingen van de chlorideconcentratie van het plasma in deze perioden waren omgekeerd aan die van de bicarbonaatconcentratie.

8.2.3 Waarnemingen over de secretiesnelheid van aldosteron

De figuren 40 en 42 tonen de waarden van de secretiesnelheid van aldosteron bij beide patiënten. Pre-operatief werden bij patiënte G.-J. waarden rond 400 μg per dag gevonden. Bij patiënt B. was het secretie-niveau rond 1250 μg per dag. Veranderingen van de opneming van natrium had bij beide patiënten nauwelijks wijzigingen van de secretiesnelheid tot gevolg. Bij patiënte G.-J. waren de waarden tijdens gebruik van een natriumarm dieet in twee perioden van de studie respectievelijk 396 en 491 μg per dag. Bij gebruik van een natriumhoudend dieet (95 meq natrium per dag) was de secretiesnelheid 370 μg . De kaliumopneming op de dagen van deze drie metingen was nagenoeg gelijk. Toediening van extra kalium in de vorm van kaliumchloride had een geringe stijging van de secretiesnelheid tot gevolg (560 μg).

Bij patiënt B. was evenmin enig effect van verandering van natriumopneming op de secretiesnelheid van aldosteron waarneembaar. Tijdens gebruik van een natriumhoudend dieet (118 meq natrium per dag) bedroeg de secretiesnelheid 1257 μg , terwijl de waarden bij gebruik van een natriumarm dieet respectievelijk 1255 en 1338 μg bedroegen. Ook deze drie waarnemingen werden gedaan bij ongeveer gelijke kaliumopneming met het dieet. Vergroting van het kaliumaanbod (tot 170 meq per dag) had geen duidelijk effect op de secretiesnelheid van aldosteron (1274 μg).

Bij beide patiënten werd vóór de operatie het effect van angiotensine op de secretiesnelheid van aldosteron onderzocht. In deze experimenten werd angiotensine intraveneus in een 24 uur lopend infuus van 1000 ml glucose 5% toegediend. Bij patiënte G.-J. had een zeer kleine dosis van 1 ng per kg lichaamsgewicht per minuut nog wel een bloeddrukverhogend effect. Er trad evenwel geen stijging van de secretiesnelheid van aldosteron op (414 μg). Bij patiënt B. werd tweemaal het effect van angiotensine in een dosering van 9 ng per kg lichaamsgewicht per minuut nagegaan, zowel tijdens het bestaan van een duidelijke hypokaliëmie (2,7 meq/l) als na opheffen van het kaliumtekort door extra kaliumchloride (4,5 meq/l). Onder beide omstandigheden bleek geen duidelijke stimulering van de secretiesnelheid op te treden (respectievelijk 1477 en 1400 μg , zie ook figuur 40). Het verdient wellicht nog vermelding, dat, ondanks het ontbreken van een stimulerend effect op de secretiesnelheid van aldosteron, bij beide patiënten op de dagen van angiotensine-toediening het bloeddrukverhogende effect gepaard ging met natriuresis. Deze was bij patiënte G.-J. gering, bij patiënt B. zeer duidelijk. Op de dag van angiotensine-toediening aan patiënt B. nam de kaliumuitscheiding met de urine tijdens het bestaan van hypokaliëmie niet toe, terwijl angiotensine na herstel van het kaliumtekort wel een duidelijk kaliuretisch effect had. Deze waarneming illustreert dat

ook bij een zeer hoge secretiesnelheid van aldosteron angiotensine natriuretisch en kaliuretisch werkzaam kan zijn.

Na verwijdering van de bijnier, die het adenoorn bevatte, werd bij beide patiënten nog een aantal waarnemingen van de secretiesnelheid van aldosteron verricht. (zie figuren 40 en 42). Bij patiënte G.-J. was de secretiesnelheid bij gebruik van een natriumarm dieet 292 μg per 24 uur. Na gebruik van een natriumhoudend dieet gedurende 5 dagen was de secretiesnelheid gedaald tot 45 μg per 24 uur. Angiotensine had een zeer gering stimulerend effect op de secretiesnelheid (bij toediening van 1 ng per kg lichaamsgewicht per minuut 360 μg en van $7\frac{1}{2}$ ng 340 μg). Bij patiënt B. was de secretiesnelheid bij gebruik van een natriumarm dieet 225 μg en na gebruik van een natriumhoudend dieet gedurende 4 dagen 154 μg . Angiotensine, in een dosering van 9 ng per kg lichaamsgewicht per minuut, had bij patiënt B. een duidelijk stimulerend effect op de secretiesnelheid van aldosteron (tot 507 μg).

Het verdient nog vermelding, dat angiotensine bij patiënte G.-J. ook in de hoogste dosering, toen de bloeddruk na de operatie normaal geworden was, geen natriurese noch kaliurese tot gevolg had. Bij patiënt B. daarentegen, bij wie ook na verwijdering van het adenoorn nog hypertensie bestond, had angiotensine een duidelijk natriuretisch en kaliuretisch effect.

De waarneming, dat bij beide patiënten veranderingen van opneming van natrium met het dieet geen duidelijke invloed op de secretiesnelheid van aldosteron veroorzaakten, past bij de voorstelling dat de secretie van het hormoon door deze adenomen autonoom was. Ook het uitblijven van stimulering van de secretie van aldosteron door angiotensine pleit voor deze autonomie. De waarneming dat na verwijdering van de adenoorn bevattende bijnier zowel verandering van natriumaanbod als angiotensine de secretiesnelheid van het hormoon op de normale wijze beïnvloedde, mag tezamen met de bovengenoemde waarnemingen welhaast als bewijs gelden voor autonome produktie vóór operatie.

Eén van de gevolgen van niet regelbare aldosteronproduktie wordt geïllustreerd in figuur 41. Het optreden van kaliurese bij natriumbelasting vóór de operatie, werd na de operatie bij G.-J. niet meer waargenomen. De figuur illustreert, dat vóór de operatie de secretiesnelheid van aldosteron vóór en tijdens natriumbelasting gelijk is, terwijl ná de operatie bij natriumbelasting een duidelijke daling optreedt. Deze waarneming vormt wellicht de verklaring voor het klinische gegeven dat de verschijnselen van hypokaliëmie bij patiënten met het syndroom van Conn manifest worden bij gebruik van een natriumhoudend dieet.

Figuur 43 laat het verband zien tussen de kalium/natrium-verhouding van de urine en de secretiesnelheid van aldosteron bij de twee patiënten met het syndroom van Conn, een aantal normale proefpersonen en een patiënt met een chronische renale hypokaliëmie door een ob-

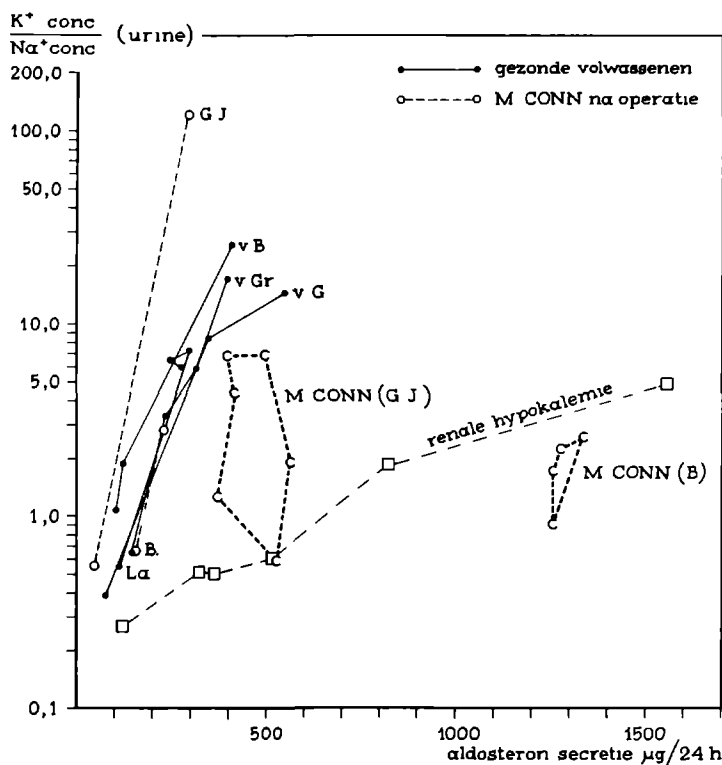


Fig.43. Het verband tussen de kalium/natrium-verhouding van de urine en de secretiesnelheid van aldosteron bij de twee patiënten met het syndroom van Conn zowel voor als na de operatie, bij één patiënt met een chronische renale hypokaliëmie en bij een aantal normale volwassenen. De getrokken en onderbroken lijnen verbinden punten, die waarnemingen bij dezelfde persoon presenteren. Het biologische effect van het hormoon blijkt bij de normale volwassenen en de beide patiënten met het syndroom van Conn na de operatie positief gecorreleerd te zijn met de secretiesnelheid van aldosteron. Bij de patiënt met de renale hypokaliëmie is dit eveneens het geval, zij het dat het biologische effect bij dezelfde secretiesnelheid veel geringer is dan bij de zojuist genoemde personen.

De figuur illustreert, dat het biologische effect van aldosteron bij de patiënten met het syndroom van Conn eveneens geringer is dan bij de normale volwassenen en dan bij deze patiënten na verwijdering van de adenoom bevattende bijlmer.

structie van de urine-afvoer. Terwijl bij de normale proefpersonen en de patiënt met renale hypokaliëmie bij stijgen van de secretiesnelheid van aldosteron het biologische effect van het hormoon toeneemt, blijkt dit bij de twee patiënten met het syndroom van Conn niet het geval te zijn. De veranderingen van de kalium/natrium-verhouding van de urine waren het gevolg van veranderingen van de opname van deze mineralen. Zij kwamen voornamelijk tot stand door variaties in de opne-

ming van natrium. Patiënten met het syndroom van Conn tonen geen chronische natriumretentie ondanks overproductie van aldosteron. Zij verkeren in een toestand van blijvende "escape" (zie hoofdstuk I). Hierdoor wordt wellicht de ontbrekende correlatie tussen de kalium/natrium-verhoudingen en de secretiesnelheid van aldosteron verklaard. De waarneming dat de patiënt met renale hypokaliëmie een weliswaar duidelijk verminderd maar qua richting normaal antwoord op aldosteron toont, maakt hypokaliëmie of kaliumgebrek als verklaring voor de abnormale relatie tussen aldosteronsecretiesnelheid en kalium/natrium-verhouding van de urine bij patiënten met het syndroom van Conn erg onwaarschijnlijk.

8.3 SAMENVATTING

Waarnemingen bij twee patiënten met primair aldosteronisme door een bijnieradenoom werden besproken. Een van de patiënten (G.-J.) had als eerste verschijnsel een hersenbloeding. De tweede patiënt (B.) was reeds jaren behandeld wegens ernstige hypertensie met aanzienlijk nierfunctie-verlies en passagere verschijnselen van cerebrale ischemie, terwijl tijdelijk papiloedeem bestond. Na verwijdering van het adenoorn was de bloeddruk van G.-J. normaal. De bloeddruk van B. handhaafde zich postoperatief op hetzelfde niveau met minder agressieve medicamenteuze behandeling zonder verdere vermindering van de nierfunctie (zoals in de pre-operatieve fase). Patiënte G.-J. voldoet dus aan het belangrijkste criterium voor de diagnose primair aldosteronisme: verdwijning van de hypertensie na verwijdering van het adenoorn. Patiënt B. hoort tot de volgens de literatuurgegevens zeer kleine groep van patiënten, wier primair aldosteronisme gecompliceerd wordt door een nierlijden. Het feit, dat na verwijdering van het adenoorn bij deze patiënt de hypokaliëmie en de metabole alkalose verdwenen, maar de hypertensie bleef bestaan, mag als argument voor de opvatting gelden, dat deze afwijking door de nierbeschadiging wordt onderhouden. Voortgezette observatie zal moeten leren of de prognose van deze patiënt door verwijdering van de adenoorn bevattende bijnier gunstig is beïnvloed.

Bij beide patiënten bleek de secretiesnelheid van aldosteron preoperatief verhoogd. Hierbij dient de restrictie gemaakt te worden, dat de gevonden waarden bij patiënte G.-J. bij gebruik van een natriumarm dieet niet hoger waren dan die van een aantal van onze normale volwassenen (zie hoofdstuk V). De secretiesnelheid van aldosteron bleek weinig variabel te zijn door de bekende regelende factoren als de natriumbalans en angiotensine. Opheffing van het kaliumtekort had bij patiënte G.-J. een gering, bij patiënt B. geen enkel effect op de secretiesnelheid van aldosteron. Postoperatief was de secretiesnelheid bij G.-J. normaal, bij patiënt B. bij gebruik van een natriumhoudend dieet hoog normaal, ze-

ker wanneer men bedenkt, dat slechts één bijnier voor deze produktie verantwoordelijk was. Bij gebruik van een natriumarm dieet was de secretiesnelheid van dezelfde grootte-orde als bij normale volwassenen (zie hoofdstuk V). Angiotensine had bij beide patiënten postoperatief een stimulerend effect.

Op de consequentie van het ontbreken van de normale regeling van de secretiesnelheid van aldosteron voor de kaliumbalans werd gewezen: belasting met natriumchloride leidde pre-operatief tot kaliumverlies en hypokaliëmie, postoperatief niet meer. Ook werd erop gewezen dat de metabole alkalose van patiënt B. zowel door toediening van extra kaliumchloride als natriumchloride gedeeltelijk en in dezelfde mate op te heffen was. Chloride-depletie speelt dus bij deze vorm van metabole alkalose een belangrijke rol.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I zijn, na een kort historisch overzicht van de ontdekking van aldosteron, een aantal gegevens besproken, die erop wijzen dat aldosteron niet alleen een natriumretinerend effect op uitscheidingsorganen als de nier heeft, maar hoogstwaarschijnlijk tevens betrokken is bij de verdeling van natrium tussen extra- en intracellulaire compartimenten. Vervolgens zijn enkele gegevens vermeld over de wijze waarop aldosteron op cellulair niveau werkzaam zou zijn. Tenslotte zijn enkele aspecten van de stofwisseling van het hormoon onder de loupe genomen. Hierbij is de betekenis van het twee-compartimenten-model voor het inzicht in de stofwisseling benadrukt. De betekenis van de metabole klaring van het hormoon is toegelicht. De relatie tussen de produktie, de metabole klaring en de concentratie van het hormoon in het circulerende bloed is besproken.

In hoofdstuk II zijn literatuurgegevens over de regeling van de secretiesnelheid van aldosteron vermeld. De aandacht is speciaal gevestigd op de betrekkingen tussen de natriumbalans, de circulatie, het renine-angiotensine-systeem en de produktie van aldosteron. Bovendien is er op gewezen, dat verstoringen van de natriumbalans en wijzigingen van het natrium- en kaliumgehalte van het plasma door directe effecten op de bijnier tot veranderingen van aldosteronproduktie kunnen leiden.

Meting van de secretiesnelheid van aldosteron door middel van isotoopverdunding in vivo is een betere maatstaf voor de activiteit van de zona glomerulosa dan bepaling van de uitscheiding van metabolieten. In de hoofdstukken III en IV zijn het beginsel en de voorwaarden van de meting van de secretiesnelheid toegelicht en is de gebruikte dubbelisotoop methode kort geschetst.

In hoofdstuk V is aangetoond dat bij vervanging van natriumhoudende door natriumarme voeding een verhoging van de secretiesnelheid van aldosteron optreedt, die blijft bestaan en voor dezelfde persoon opvallend constant is. Tevens zijn resultaten vermeld over de stimulering van de secretiesnelheid door ACTH en angiotensine. Door natriumdepletie wordt het effect van beide stimulators versterkt.

Hoofdstuk VI is gewijd aan het effect van heparine en heparinoïden op de secretiesnelheid van aldosteron. Deze verbindingen zijn in staat zowel bij primair als bij secundair aldosteronisme de secretiesnelheid te doen dalen. In de eigen experimenten bleek dat het secretie-rem-

mende effect na staken van de toediening van deze stoffen snel verdwijnt. Bovendien werd aangetoond dat zowel het stimulerende effect van angiotensine als dat van ACTH door heparine en heparinoïden kan worden te niet gedaan of onderdrukt. De hypothese, dat deze verbindingen de secretiesnelheid van aldosteron onderdrukken door een directe invloed op de bijnier, lijkt ook voor de verklaring van onze resultaten de meest aantrekkelijke. Recente gegevens over het effect van heparine op de produktie van aldosteron door bijnieradenoomweefsel in vitro steunen deze opvatting.

Bij een aantal patiënten met decompensatio cordis in ongecompliceerde vorm (d.w.z. zonder ascites, hypalbuminemie of hyponatriëmie) werden in de fase vóór behandeling met oedeemdrijvende middelen zeer lage waarden voor de secretiesnelheid van aldosteron gevonden (Hoofdstuk VII). Ná uitdrijven van het oedeem steeg de secretiesnelheid tot waarden, die lager waren dan of gelijk aan die welke bij normale volwassenen na één injectie salyrgan werden gemeten. Het biologische effect van aldosteron was bij alle onderzochte patiënten duidelijk aantoonbaar. Bovendien werd in een klein aantal waarnemingen vastgesteld, dat angiotensine de secretiesnelheid van aldosteron bij patiënten met decompensatio cordis zowel vóór als ná ontzouting niet of minder stimuleert dan bij normale volwassenen. Deze waarnemingen zijn, tegen de achtergrond van de vaak verwarrende gegevens uit de literatuur, van commentaar voorzien.

De waarnemingen over het bestaan van hypo-aldosteronisme in de oedeemfase van decompensatio cordis bieden wellicht een verklaring voor het feit dat MAJOUR en medewerkers in enkele studies over het effect van heparine bij de behandeling van decompensatio cordis geen natriuresis zagen optreden vóór uitdrijven van het oedeem, maar wél na ontzouten.

In hoofdstuk VIII zijn waarnemingen bij twee patiënten met hypertensie en een aldosteron producerend bijnieradenoom besproken. Voor de verwijdering van de adenoorn bevattende bijnier bleek de produktie van aldosteron autonoom. Noch natriumbeperving in het dieet noch angiotensine hadden een stimulerend effect. Aangetoond werd dat deze autonomie voor de natrium- en kaliumbalans consequenties kan hebben. Tenslotte zijn nog enkele aspecten van de mineraalhuishouding van deze patiënten vóór en ná verwijdering van de adenoorn bevattende bijnier besproken.

SUMMARY

A short historical sketch of the discovery of aldosterone is given in chapter I. Data are considered suggesting that aldosterone not only exerts a sodium retention effect on excretory organs such as the kidneys but that it is also involved in the partitioning of sodium between extra- and intracellular spaces. Mechanisms of action of the hormone at the cellular level are briefly discussed. Various aspects of the metabolism of aldosterone with special emphasis on the two-compartment model are reviewed. The concept of the metabolic clearance rate is explained and the relationship between production, metabolic clearance and plasma concentration is described.

The regulation of aldosterone secretion is discussed in chapter II. The influence of factors such as sodium balance, circulation and the renin-angiotensin system on the hormonal production is reviewed. It is emphasized that disturbances in sodium balance and alterations in the concentrations of sodium and potassium in plasma exert direct effects on the adrenal which can lead to alteration in production of aldosterone.

Measuring the rate of aldosterone secretion by isotope dilution in vivo provides a better index for the activity of the zona glomerulosa than is obtained by determining the excretion rates of aldosterone metabolites. In this connection chapters III and IV set forth principles, conditions and requirements for measurement of the secretion rate. The double isotope method is briefly outlined.

In chapter V it is shown that upon changing from a sodium-containing to a sodium-poor diet the aldosterone secretion rate rises. This increase in any given patient is remarkable constant. Results of experiments on the ACTH- and angiotensin-induced acceleration of aldosterone secretion rate are presented. The effects of both stimulants are intensified by sodium depletion.

Chapter VI deals with the effects of heparin and heparinoids on the aldosterone secretion rate. These compounds inhibit secretion both in primary as in secondary aldosteronism. Upon discontinuing the administration of these substances the inhibitory effect disappears rapidly. It could also be demonstrated that heparin and heparinoids completely or partially suppress the stimulating effects of angiotensin and ACTH. The hypothesis that heparin decreases aldosterone secretion

by a direct effect on the adrenal is supported by recent observations on aldosterone production by adrenal tissue in vitro.

In a few patients with uncomplicated cardiac failure (i.e. without ascites, hypalbuminemia or hyponatremia) aldosterone secretion rates are very low before treatment with diuretics (chapter VII). After disappearance of the edema the secretion rate rises to values which are still lower than — or at best equal to those measured in normal adults after salyrgan injection. It could be shown that the biological action of aldosterone is not absent in cardiac failure. The effect of angiotensin has been investigated in two patients. In one case the effect was absent, in the other one it was much smaller than in normal adults, both before and after diuretic therapy. The observation that hypoaldosteronism occurs simultaneously with edema in patients with cardiac failure, may explain the results obtained by MAJOUR et al. who found that heparin in some of these patients induced natriuresis after, but not before diuretic treatment.

In chapter VIII observations in two patients with hypertension and aldosterone producing adenomas are reported. Before adrenalectomy the production of aldosterone was refractory to low sodium intake as well as to angiotensin. It has been demonstrated that such an autonomy can effect reciprocal changes in sodium and potassium balance — high sodium intake leads to potassium loss. These effects have been disappeared after operation. Further aspects of the mineral metabolism of the patients both before and after removal of the adenoma by adrenalectomy are described.

LITERATUUR

- ABBOTT C.E., F.C.MONKHOUSE, J.W.STEINER en J.C.LAIDLAW (1966) - Effect of a sulfated mucopolysaccharide (Ro 1-8307) on the zona glomerulosa of the rat adrenal gland. - *Endocrinology*, 78, 651
- AJZEN H., J.L.SIMMONS en J.W.WOODS (1965) - Renal vein renin and juxtaglomerular activity in sodium depleted subjects. - *Circ.Res.* 17, 130
- AMES R.P., A.J.BORKOWSKI, A.M.SICINSKI en J.H.LARAGH (1965) - Pronloged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance and aldosterone and cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites. - *J.Clin. Invest.* 44, 1171
- ANDERSON C.H., M.McCALLY en G.L.FARRELL (1959) - The effects of atrial stretch on aldosterone secretion. - *Endocrinology* 64, 202
- ASTRUP P., K.JØRGENSEN, O.S.ANDERSEN en K.ENGEL (1960) - The acid-base metabolism, A new approach. - *Lancet* i, 1035
- AUGUST J.T., D.H.NELSON en G.W.THORN (1958) - Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. - *J.Clin.Invest.* 37, 1549
- AVIVI P., S.A.SIMPSON, J.F.TAIT en J.K.WHITEHEAD (1954) - The use of ^3H and ^{14}C labelled acetic anhydride as analytical reagents in micro-biochemistry. - *Proc. 2nd Radioisotope Conference, Oxford* 1, 313
- AXELRAD B.J., J.E.CATES, B.B.JOHNSON en J.A.LUETSCHER Jr. (1955) - Aldosterone in urine of normal man and of patients with oedema. (Its increased recovery after hydrolysis with acid and with β -glucuronidase). - *Brit.Med. J.* i, 196
- AYRES P.J., O.GARROD, W.H.PEARLMAN, S.A.S.TAIT, J.F.TAIT en G.WALKER (1957) - The use of [^{16-3}H] -aldosterone in studies on human peripheral blood. - *Ciba Found.Coll.Endocrin.* 11, 309
- AYRES P.J., J.BARLOW, O.GARROD, A.E.KELLIC, S.A.S.TAIT, J.F.TAIT en G.WALKER (1958) - The metabolism of ^{16-3}H -aldosterone in man. - In: *Intern.Symp. on Aldosterone*, Muller A.F. en O'Connor (Eds.), Churchill, Londen, p.73
- BAILEY R.E. en H.C.FORD (1965) - The relationship of heparin administration to the secretion, metabolism, and biological effects of

- aldosterone in man. - Vth Pan American Congress of Endocrinology, Excerpta Med., Congr.Series no.99, E 113
- BARBOUR B.H., J.D.H.SLATER, A.G.T.CASPER en F.C.BARTTER (1965) - On the role of the central nervous system in control of aldosterone secretion. - Life Sci. 4, 1161
- BARGER A.C., R.D.BERLIN en J.F.TULENKO (1958) - Infusion of aldosterone, 9 α -fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized, unaesthetized dogs: effect on electrolyte and water excretion. - Endocrinology 62, 804
- BARTTER F.C. (1956) - The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain diseases. - Metabolism 5, 369
- BARTTER F.C., G.W.LIDDLE, L.E.DUNCAN Jr. en C.DELEA (1956a) - The role of extracellular fluid volume in the control of aldosterone secretion. - J.Clin. Invest. 35, 688
- BARTTER F.C., G.W. LIDDLE, L.E.DUNCAN Jr., J.K.BARBER en C.DELEA (1956b) - The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. - J.Clin.Invest. 35, 1306
- BARTTER F.C., E.G.BIGLIERI, P.PRONOVE en C.DELEA (1958) - Effect of changes in intravascular volume on aldosterone secretion in man. - In: Intern.Symp. on Aldosterone, Muller A.F. en O'Connor (Eds.), Churchill, Londen, p.100
- BARTTER F.C., I.H.MILLS, E.G.BIGLIERI en C.DELEA (1959) - Studies on the control and physiologic action of aldosterone. - Rec. Progr.Hormone Res. 15, 311
- BARTTER F.C., B.H.BARBOUR, A.A.CARR en C.S.DELEA (1964) - On the role of potassium and of the central nervous system in the regulation of aldosterone secretion. - In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.221
- BAUMANN E.J. en S.KURLAND (1927) - Changes in the anorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. - J.Biol.Chem. 71, 281
- BECK J.C., L.DYRENFURTH, C.GIROUD en E.H.VENNING (1955) - Observations on the regulatory mechanisms of aldosterone secretion in man. - Arch.Int.Med. 96, 463
- BENRAAD Th.J. - Dissertatie, Nijmegen - 1966
- BENRAAD Th.J. en P.W.C.KLOPPENBORG (1965) - Double isotope assay of aldosterone in urinary extracts with the combined use of thin layer and paper chromatography. - Clin.Chim.Acta 12, 565
- BERGER E.Y. en J.M.STEELE (1952) - Suppression of sodium excretion by the colon in congestive heart failure and cirrhosis of the liver demonstrated by the use of cation exchange resins. - J.Clin. Invest. 31, 451
- BING J. (1963) - Morphological aspects of the renin-angiotensin system. - In: Boerhaave Course on Hypertension, de Graeff J. (Ed.),

Leiden, p.4

- BINNION P.F., J.O.DAVIS, T.C.BROWN en M.J.OLICHNEY (1965) - Mechanisms regulating aldosterone secretion during sodium depletion. - *Amer.J.Physiol.* 208, 655
- BLAIR-WEST J.R., J.P.COGLAN, D.A.DENTON, J.R.GODING, J.A.MUNRO, R.E.PETERSON en M.WINTOUR (1962) - Humoral stimulation of adrenal cortical secretion. - *J.Clin.Invest.* 41, 1606
- BLAIR WEST J.R., J.P.COGLAN, D.A.DENTON, J.R.GODING, M.WINTOUR en R.D.WRIGHT (1963) - The control of aldosterone secretion. - *Rec.Progr. Hormone Res.* 19, 311
- BLAIR WEST J.R., G.W.BOYD, J.P.COGLAN, D.A.DENTON, J.R.GODING, M.WINTOUR en R.D.WRIGHT (1964a) - Experimental observations on aldosterone secretion in sheep. - In: *Aldosterone*, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.203
- BLAIR WEST J.R., J.P.COGLAN, D.A.DENTON, J.A.MUNRO, M.WINTOUR en R.D.WRIGHT (1964b) - The effect of bilateral nephrectomy and midcollicular decerebration with pinealectomy and hypophysectomy on the corticosteroid secretion of sodium-deficient sheep. - *J.Clin.Invest.* 43, 1576
- BLED SOE T., G.W.LIDDLE, A.RIONDEL, D.P.ISLAND, D.BLOOMFIELD en B.SINCLAIR-SMITH (1966) - Comparative fates of intravenously and orally administered aldosterone: evidence for extrahepatic formation of acid-hydrolyzable conjugate in man. - *J.Clin. Invest.* 45, 264
- BOJESEN E. (1963) - Aldosterone in peripheral plasma of normal man. - In: *Aldosterone*, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.163
- BORST J.G.G. en H.J.VIERSMA (1937) - De invloed van cortine op de keukenzouthuishouding van een lijder aan morbus ADDISONII. - *Ned.T.Geneesk.* 81, II, 2009
- BORST J.G.G. en J.A.MOLHUYSEN (1952) - Exact determination of the central venous pressure by a single clinical method. - *Lancet* ii, 304
- BORST J.G.G. (1954) - The characteristic renal excretion pattern associated with excessive or inadequate circulation. - In: *Ciba Foundation Symp. on the Kidney*, Churchill, Londen, p.255
- BORST J.G.G., L.A.de VRIES, A.M.van LEEUWEN, G.J.H.den OTTOLANDER en V.CEJKA (1960) - The maintenance of circulatory stability at the expense of volume and electrolyte stability. - *Clin. Chim. Acta* 5, 887
- BOUGAS J., C.FLOOD, B.LITTLE, J.F.TAIT, S.A.S.TAIT en R.UNDERWOOD (1964) - Dynamic aspects of aldosterone metabolism. - In: *Aldosterone*, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.25

- BROWN H., D.G.WILLARDSON, L.T.SAMUELS en F.H.TYLER (1954) - 17-Hydroxysteroid metabolism in liver disease. - *J.Clin.Invest.* 33, 1534
- BROWN J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER en J.I.S.ROBERTSON (1963) - Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma-renin in man. - *Lancet* ii, 278
- BROWN J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER en J.I.S.ROBERTSON (1964a) - Variations in plasma renin concentration in several physiological and pathological states. - *Canad.Med.Ass.J.* 90, 201
- BROWN J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, W.S.PEART en J.I.S. ROBERTSON (1964b) - Plasma renin in a case of Conn's syndrome with fibrinoid lesions: use of Spironolactone in treatment. - *Brit. Med.J.* 2, 1636
- BROWN T.C., J.O.DAVIS, P.F.BINNION en M.J.OLICHNEY (1964) - Aldosterone secretion and the renin-angiotensin system during sodium depletion. - *Physiologist* 7, 96
- BUNGE G. (1873) - Über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus. - *Z.Biol.* 9, 104
- CADE R. en Th.PERENICH (1965) - Secretion of aldosterone by rats. - *Amer.J.Physiol.* 208, 1026
- CAMARGO C.A., A.J.DOWDY, E.W.HANCOCK en J.A.LUETSCHER (1965) - Decreased plasma clearance and hepatic extraction of aldosterone in patients with heart failure. - *J.Clin.Invest.* 44, 356
- CARPENTER C.C.J., J.O.DAVIS, J.E.HOLMAN, C.R.AYRES en R.C. BAHN (1961) - Studies on the response of the transplanted kidney and the transplanted adrenal gland to thoracic inferior vena caval constriction. - *J.Clin.Invest.* 40, 196
- CEJKA V., L.A.de VRIES, M.E.SMORENBERG-SCHOORL, J.J. van DAATSELAAR, J.G.G.BORST en C.L.H.MAJOOR (1960) - Effect of heparinoid and spiro lactone on the renal excretion of sodium and aldosterone. - *Lancet* i, 317
- CEJKA V., L.A.de VRIES, J.J. van DAATSELAAR en J.G.G.BORST (1962) - Het effect van aldosteron en aldosteron-antagonisten bij patiënten met hypo-aldosteronisme door heparinoid. - *Ned.T.Geneesk.* 106, 617
- CEJKA V. (1962) - Clinical studies with some aldosterone antagonists - *Folia Med. Neerl.* 5, Additamentum I, 40
- CHALMERS T.M., M.G.FITZGERALD, A.H.JAMES en H.SCARBOROUGH (1956) - Conn's syndrome with severe hypertension. - *Lancet* i, 127
- CHAMPLAIN J.de, J.GENEST, R.VEYRAT en R.BOUCHER (1966) - Factors controlling renin in man. - *Arch.Intern.Med.* 117, 355
- CIRKSENA W.J., J.H.DIRKS en R.W.BERLINER (1965) - Effect of caval ligation on response of proximal tubular sodium reabsorption to saline infusion. - *J.Clin.Invest.* 44, 1035

- CONN J.W. (1955a) - Primary aldosteronism, a new clinical syndrome - J.Lab.Clin.Med. 45, 3
- CONN J.W. (1955b) - Primary aldosteronism. - J.Lab.Clin.Med. 45, 661
- CONN J.W. (1963) - Aldosteronism in man: some clinical and climatological aspects. J.A.M.A. 183, 871
- CONN J.W., E.L.COHEN en D.R.ROVNER (1964a) - Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. - J.A.M.A. 190, 125
- CONN J.W., D.R.ROVNER, E.L.COHEN en S.KLEINBERGS (1964b) - A block in adrenal biosynthesis of aldosterone induced by heparinoid. - Clin. Research, 12, 351
- CONN J.W., R.F.KNOPF en R.M.NESBIT (1964c) - Clinical characteristics of primary aldosteronism from analysis of 145 cases. - Amer. J.Surg. 107, 159
- CONN J.W., D.R.ROVNER en E.L.COHEN (1965) - Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable "essential" hypertension. - J.A.M.A. 193, 200
- CONN J.W., D.R.ROVNER, E.L.COHEN en R.M.NESBIT (1966) - Normokalemic primary aldosteronism: its masquerade as "essential" hypertension. - J.A.M.A. 195, 21
- COPE C.L., G.NICOLIS en B.FRAZER (1961) - Measurement of aldosterone secretion rates in man by the use of a metabolite. - Clin. Sci. 21, 367
- COPPAGE W.S. Jr., D.P.ISLAND, A.E.COONER en G.W.LIDDLE (1962) - The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. - J.Clin.Invest. 41, 1672
- CRABBÉ J., E.J.ROSS en G.W.THORN (1958) - The significance of the secretion of aldosterone during dietary sodium deprivation in normal subjects. - J.Clin.Endocr. 18, 1147
- CRABBÉ J. (1961a) - Stimulation of active sodium transport across the isolated toad bladder after injection of aldosterone to the animal. - Endocrinology 69, 673
- CRABBÉ J. (1961b) - Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro. - J.Clin.Invest. 40, 2103
- CRABBÉ J. (1962) - The role of aldosterone in the renal concentration mechanism in man. - Clin.Sci. 23, 39
- CRABBÉ J. (1963) - The sodium-retaining action of aldosterone - Editions Arscia S.A. - Bruxelles
- CRABBÉ J. en P.de WEER (1965) - Action of aldosterone and vasopressin on the active transport of sodium by the isolated toad bladder. - J.Physiol. (London) 180, 560
- CRANE M.G., G.SHORT en R.F.PETERSON (1958) - Observations of a case of primary aldosteronism. - Amer. J.Med. 24, 313

- CULBERTSON J.W., R.W.WILKINS, F.J.INGELFINGER en S.E.BRADLEY (1951) - The effect of the upright position upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects. - *J.Clin.Invest.* 30, 305
- DAVIS J.O. (1957) - Some aspects of the physiology of aldosterone. - *J.Nat.Med.Ass.* 49, 42
- DAVIS J.O., M.M.PECHET, W.C.BALL Jr. en M.J.GOODKIND (1957) - Increased aldosterone secretion in dogs with right-sided congestive heart failure and in dogs with thoracic inferior vena cava constriction. - *J.Clin.Invest.* 36, 689
- DAVIS J.O., R.C.BAHN, N.A.YANKOPOULOS, B.KLIMAN en R.E.PETERSON (1959) - Acute effects of hypophysectomy and diencephalic lesions on aldosterone secretion. - *Amer. J.Physiol.* 197, 380
- DAVIS J.O., C.C.J.CARPENTER, C.R.AYRES en R.C.BAHN (1960a) - Relation of anterior pituitary function to aldosterone and corticosterone secretion in conscious dogs. - *Amer.J.Physiol.* 199, 212
- DAVIS J.O., YANKOPOULOS N.A., F.LIEBERMAN, J.HOLMAN en R.C.BAHN (1960b) - The role of the anterior pituitary in the control of aldosterone secretion in experimental secondary hyperaldosteronism. - *J.Clin.Invest.* 39, 765
- DAVIS J.O. (1961) - Mechanisms regulating the secretion and metabolism of aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. - *Rec.Progr.Hormone Res.* 17, 293
- DAVIS J.O., C.C.J.CARPENTER, C.R.AYRES, J.E.HOLMAN en R.C.BAHN (1961a) - Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney. - *J.Clin.Invest.* 40, 684
- DAVIS J.O., C.R.AYRES en C.C.J.CARPENTER (1961b) - Renal origin of an aldosterone-stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium-depleted dogs. - *J.Clin.Invest.* 40, 1466
- DAVIS J.O., E.ANDERSON, C.C.J.CARPENTER, C.R.AYRES, W.HAYMAKER en W.T.SPENCE (1961c) - Aldosterone and corticosterone secretion following midbrain transection. - *Amer.J.Physiol.* 200, 437
- DAVIS J.O. (1962) - Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure. - *Circulation* 25, 1002
- DAVIS J.O., P.M.HARTROFT, E.O.TITUS, C.C.J.CARPENTER, C.R.AYRES en H.E.SPIEGEL (1962) - The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. *J.Clin.Invest.* 41, 378
- DAVIS J.O., J.URQUHART, J.T.HIGGINS, A.CASPER en E.CAVANAUGH (1963) - The effects of alterations of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion. - *J.Clin.Invest.* 42, 597
- DAVIS J.O., J.E.HOLMAN, C.C.J.CARPENTER, J.URQUHART en J.T.HIGGINS (1964b) - An extra-adrenal factor essential for chronic renal sodium retention in presence of increased sodium-retaining

- hormone. - *Circ. Res.* 14, 17
- DAVIS J.O., T.J.HIGGINS en J.URQUHART (1964a) - Relation of renin and angiotensin II to aldosterone secretion and sodium excretion. - In: *Aldosterone*, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.175
- DEANE H.W., J.H.SHAW en R.O.GREEP (1948) - The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex. - *Endocrinology* 43, 133
- DEMING Q.B. en J.A.LUETSCHER Jr. (1950) - Bioassay of desoxycorticosterone-like material in urine. - *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.* 73,171
- DE MOOR P., W.de BACKER, A.HENDRIKX, M.HINNEKENS en A.de BOCK (1960) - Analysis by means of an analog computer of plasma corticoid values during adrenocorticotropic hormone infusion. - *J.Clin.Invest.* 39, 816
- DENTON D.A., J.R.GODING en R.P.WRIGHT (1959) - Control of adrenal secretion of electrolyte-active steroids. - *Brit.Med.J.* ii, 447 en 522
- DENTON D.A. (1964) - Control of aldosterone secretion. - "Stop Press Session on Aldosterone". - 2nd Intern.Congr.Endocrinol., London
- DUNCAN L.E. (1953) - Effect of edema and dietary sodium on efficacy of sodium removal by cation exchange resin. - *Amer.Heart J.* 45, 802
- DUNCAN L.E. Jr., G.W.LIDDLE en F.C.BARTTER (1956) - The effect of changes in body sodium on extracellular fluid volume and aldosterone and sodium excretion by normal and edematous men. - *J.Clin.Invest.* 35, 1299
- EALLES L. en G.C.LINDER (1956) - Primary aldosteronism: some observations on a case in a Cape coloured woman. - *Quart.J.Med.* 25, 539
- EDELMAN I.S., R.BOGOROCH en G.A.PORTER (1963) - On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: the role of protein synthesis. - *Proc.Nat.Acad.Sci. U.S.A.* 50, 1169
- EDELMAN I.S. (1965) - Mechanism of action of aldosterone. - *Proc. 2nd Intern.Congr.Endocrinol., London*, p.60
- EILERS E.E. en R.E.PETERSON (1964) - Aldosterone secretion in the rat. - In: *Aldosterone*, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.251
- FACHET J., E.STARK, K.VALLENT en M.PALKOVITS (1962) - Some observations on the functional interrelationship between the thymus and the adrenal cortex. - *Acta Med.Acad.Sci.Hung.* 18, 461
- FALBRIARD A., A.F.MULLER, R.NEHER en R.S.MACH (1955) - Étude des variations de l'aldostéronurie sous l'effet de surcharges en potassium et de déperditions rénales et extra rénales de sel et d'eau. - *Schw.Med.Wschr.* 85, 1218

- FARRELL G.L. (1959) - The physiological factors which influence the secretion of aldosterone. - *Rec.Progr.Hormone Res.* 15, 275
- FASCIOLO J.C., E.de VITO, J.C.ROMERO en J.N.CUCCHI (1964) - The renin content of the blood of humans and dogs under several conditions. - *Canad.Med.Ass.J.* 90, 206
- FLOOD C., D.S.LAYNES, S.RAMCHARAN, E.ROSSIPAL, J.F.TAIT en S.A.S.TAIT (1961) - An investigation of the urinary metabolites and secretion rates of aldosterone and cortisol in man and a description of methods for their measurements. - *Acta Endocr.* 36, 237
- FLÜCKIGER E. en F.VERZÁR (1954) - Action of aldosterone ("electrocortin") on the sodium, potassium and glycogen metabolism of the isolated muscle. - *Experientia* 10, 259
- FORD H.C. en R.E.BAILEY (1966) - The effect of heparin on aldosterone secretion and metabolism in primary aldosteronism. - *Steroids* 7, 30
- FRAZIER H.S. (1962) - The electrical potential profile of the isolated toad bladder. - *J.Gen.Physiol.* 45, 515
- FRENCH I.W. en J.F.MANERY (1964) - The effect of aldosterone on electrolytes in muscle, kidney cortex and serum. - *Canad.J.Biochem.Physiol.* 42, 1459
- FRIEDMAN S.M. en C.L.FRIEDMAN (1958) - Effect of aldosterone and hydrocortisone on sodium in red cells. - *Experientia* 14, 452
- GANN D.S., C.S.DELEA, J.R.GILL Jr., J.PICTON THOMAS en F.C.BARTTER (1964) - Control of aldosterone secretion by change of body potassium in normal man. - *Amer.J.Physiol.* 207, 104
- GANONG W.F., A.H.LIEBERMAN, W.J.R.DAILY, V.S.YUEN, P.J.MULROW, J.A.LUETSCHER Jr. en R.E.BALLEY (1959) - Aldosterone secretion in dogs with hypothalamic lesions. - *Endocrinology* 65, 18
- GANONG W.F. en P.J.MULROW (1961) - Evidence of secretion of an aldosterone-stimulating substance by the kidney. - *Nature* 190, 1115
- GANONG W.F., T.C.LEE, E.E.van BRUNT en E.G.BIGLIERI (1965) - Aldosterone secretion in dogs immunized with hog renin. - *Endocrinology* 76, 1141
- GARST J.B., N.P.SHUMWAY, H.SCHWARTZ en G.L.FARRELL (1960) - Aldosterone excretion in essential hypertension. - *J.Clin.Endocr.* 20, 1351
- GENEST J., W.NOWACZYNSKI, E.KOIW, T.SANDOR en P.BIRON (1960) - Nebennierenrindenfunktion bei essentieller Hypertonie. - In: *Essentielle Hypertonie, Ein Internationales Symposium*, Bock K.D. en T.P.Cottier (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, p.126
- GENEST J., P.BIRON, M.CHRETIEN, R.BOUCHER en E.KOIW (1962) - Blood angiotensin levels in normal subjects and hypertensive patients. - *J.Clin.Invest.* 41, 1360
- GENEST J., J.de CHAMPLAIN, R.BOUCHER, R.VEYRAT en E.KOIW (1965) - Les relations physiologiques entre le système renine-

- angiotensine et l'aldostérone. - Union Méd. du Canada 94, 1113
- GFELLER J. en W.SIEGENTHALER (1965) - Die renale Clearance des Aldosterons und seiner Hauptmetabolite beim Menschen. - Acta Endocrin. 49, 510
- GIROUD C.J.P., M.SAFFRAN, A.V.SCHALLY, J.STACHENKO en E.H. VENNING (1956) - Production of aldosterone by rat adrenal gland in vitro. - Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 92, 855
- GLÁZ E. (1960) - Regulation der Aldosteronsekretion. - Handbook 6th International Congress of Internal Medicine p.123
- GLÁZ E. en K.SUGÁR (1964) - Effect of heparin and heparinoids on the synthesis of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal gland. - Endocrinology 74, 159
- GLYNN I.M. (1957) - The action of cardiac glycosides on sodium and potassium movements in human red cells. - J.Physiol. (London) 136, 148
- GORTER E. en W.C.de GRAAFF (1955) - Klinische diagnostiek. - H.E. Stenfort Kroese N.V., Leiden 1955
- GROSS F. (1958) - Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? - Klin.Wschr. 36, 693
- GROSS F. en R.HESS (1960) - Histochemical changes in kidneys and salivary glands of rats with experimental hypertension. - Proc.Soc. Exp.Biol.Med. 104, 509
- GROSS F. (1962) - The extrarenal effects of aldosterone. - Aldosterone, Symposium Nijmegen, Additamenta ad Folia Med.Neerl., Erven F. Bohn N.V., Haarlem, p.64
- GROSS F., H.BRUNNER en M.ZIEGLER (1965) - Renin-angiotensin system, aldosterone, and sodium balance. - Rec.Progr.Hormone Res. 21, 119
- GRUNDY H.M., S.A.SIMPSON en J.F.TAIT (1952) - Isolation of a highly active mineralocorticoid from beef adrenal extract. - Nature 169, 795
- GURPIDE E., J.MANN, R.L.VANDEWIELE en S.LIEBERMAN (1962) - A discussion of the isotope dilution method for estimating secretory rates from urinary metabolites. - Acta Endocr. 39, 213
- HECHTER O. en I.D.K.HALKERSTON (1965) - Effects of steroid hormones on gene regulation and cell metabolism. - Ann.Rev.Physiol. 27, 133
- HENRY R.J. (1964) - Clinical Chemistry, principles and technics. - Hoeber Medical Division, Harper & Row, Publishers
- HERNANDO L., J.CRABBÉ, E.J.ROSS, W.J.REDDY, A.E.RENOLD, D.H.NELSON en G.W.THORN (1957) - Clinical experience with a physicochemical method for estimation of aldosterone in urine. - Metabolism 6, 518
- HERTZ R., W.W.TULLNER, J.A.SCHRICKER, F.G.DHYSE en L.F. HALLMAN (1955) - Studies on amphenone and related compounds. -

- Rec.Progr.Hormone Res. 11, 119
- HESS R. (1963) - Considerations on the histochemistry of renal and extrarenal enzyme systems with reference to renin and angiotensinase. - In: Boerhaave Course on Hypertension, de Graeff J. (Ed.), Leiden, p.22
- HIGGINS J.T., J.O.DAVIS en J.URQUHART (1964) - Demonstration by pressor and steroidogenic assays of increased renin in lymph of dogs with secondary hyperaldosteronism. - Circ.Res. 14, 218
- HOET J.J. Jr. en L.MOLINEAUX (1960) - Conn's syndrome: the effect of amphenone. - Acta Endocr. 33, 375
- HOUSSAY B.A. en R.SAMMARTINO (1933) - Modifications histologiques de la surrenale chez les chiens hypophysoprives ou à tuberculésé. - C.R.Soc.Biol. (Paris) 114, 717
- HURTER R. en J.D.N.NABARRO (1960) - Aldosterone metabolism in liver disease. - Acta Endocrin. 33, 168
- JAQUES R., K.KÜTTNER, H.J.BEIN en R.MEIER (1960) - "Bindung" eines synthetischen Polypeptides (Hypertensin) und Heparin und Freisetzung des peptides durch Compound 48/80 in vitro. - Experimentia, 16, 147
- JOHNSON B.B., A.H.LIEBERMAN en P.J.MULROW (1957) - Aldosterone excretion in normal subjects depleted of sodium and potassium. - J.Clin.Invest. 36, 757
- JONES K.M., R.LLOYD-JONES, A.RIONDEL, J.F.TAIT, S.A.S.TAIT, R.D.BULBROOK en F.C.GREENWOOD (1959) - Aldosterone secretion and metabolism in normal men and women and in pregnancy. - Acta Endocr. 30, 321
- KAPLAN N.M. (1963) - Primary aldosteronism with malignant hypertension. - New Engl.J.Med. 269, 1282
- KAPLAN N.M. (1965) - Biosynthesis of adrenal steroids: Effects of angiotensin II, adrenocorticotropin and potassium. - J.Clin.Invest. 44, 2029
- KEKWICK A. en G.L.S.PAWAN (1954) - Oral aldosterone: effects in a case of Addison's disease. - Lancet ii, 162
- KELLY W.G., L.BANDI, J.N.SHOOLERY en S.LIEBERMAN (1962a) - Isolation and characterization of aldosterone metabolites from human urine; two metabolites bearing a bicyclic acetal structure. - Biochemistry 1, 172
- KELLY W.G., L.BANDI en S.LIEBERMAN (1962b) - Isolation and characterization of human urinary metabolites of aldosterone. III. Three isomeric tetrahydro metabolites. - Biochemistry 1, 792
- KELLY W.G., L.BANDI en S.LIEBERMAN (1963a) - Isolation and characterization of human urinary metabolites of aldosterone. IV. The synthesis and stereochemistry of two bicyclic acetal metabolites. Biochemistry 2, 1243
- KELLY W.G., L.BANDI en S.LIEBERMAN (1963b) - Isolation and cha-

- racterization of human urinary metabolites of aldosterone. V. Dihydroaldosterone and 21-deoxytetrahydroaldosterone. - *Biochemistry* 2, 1249
- KELLY W.G. en S.LIEBERMAN (1964) - Isolation and characterization of human urinary metabolites of aldosterone. In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.103
- KLIMAN B. en R.E.PETERSON (1960) - Double isotope derivative assay of aldosterone. - *J.Biol.Chem.* 235, 1639
- KLIMAN B., J.RAHILL en F.C.BARTTER (1961) - Alterations in aldosterone secretion during sustained, maximal ACTH therapy. - *Endocrine Soc. Abstr.*, 43th Meeting, p.75
- KLIMAN B. (1963) - Clinical applications of aldosterone in vivo secretion rate. - *Atomlight* no.32
- KONO T. en T.MIYAKE (1964) - The volume of distribution, metabolic clearance rate, secretion rate and mean plasma concentration of aldosterone, cortisol and corticosterone in various clinical conditions. - *Proc.2nd.Intern.Congr.Endocrinol.*, London, p.246
- KOWARSKI A., J.FINKELSTEIN, B.LORAS en C.J.MIGEON (1964) - The in vivo stability of the tritium label in 1,2-³H-d-aldosterone when used for measurement of aldosterone secretion rate by the double isotope dilution technique. - *Steroids* 3, 95
- KREUZWENDEDICH VON DEM BORNE G.A. (1933) - Behandeling van de ziekte van Addison met bijnierschorsextracten. - *Ned.T.Geneesk.* 77, I, 433
- KREUZWENDEDICH VON DEM BORNE G.A. en E.LOPES CARDOZO (1940) - Clinische ervaringen met desoxycorticosteronacetaat bij de ziekte van Addison. - *Ned.T.Geneesk.* 84, I, 231
- KRÜCK F. (1959) - Originalien extrarenale Elektrolytverschiebungen unter Einwirkung von Aldosteron. - *Klin.Wschr.* 37, 625
- LAIDLAW J.C., E.R.YENDT en A.G.GORNALL (1960) - Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism. - *Metabolism* 9, 612
- LARAGH J.H. (1960) - Aldosterone in fluid and electrolyte disorders: hyper- and hypo-aldosteronism. - *J.Chronic Dis.* 11, 292
- LARAGH J.H., S.ULICK, V.JANUSZEWICZ, Q.B.DEMING, W.G.KELLY en S.LIEBERMAN (1960) - Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. - *J.Clin.Invest.* 39, 1091
- LARAGH J.H., M.ANGERS, W.G.KELLY en S.LIEBERMAN (1960a) - Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. - *J.A.M.A.* 174, 234
- LARAGH J.H., P.J.CANNON, C.J.BENTZEL, A.M.SICINSKI en J.I.MELTZER (1963) - Angiotensin II, norepinephrine and the renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis

- with ascites. - *J.Clin.Invest.* 42, 1179
- LASSITER W.E., C.W.GOTTSCHALK en M.MYLLE (1961) - Micropuncture study of net transtubular movement of water and urea in non-diuretic mammalian kidney. - *Amer.J.Physiol.* 200, 1139
- LAUMAS K.R., J.F.TAIT en S.A.S.TAIT (1961a) - The validity of the calculation of secretion rates from the specific activity of a urinary metabolite. - *Acta Endocr.* 36, 265
- LAUMAS K.R., J.F.TAIT en S.A.S.TAIT (1961b) - Further considerations on the calculations of secretion rates. A correction. *Acta Endocr.* 38, 469
- LAYNE D.S., C.J.MEYER, P.S.VAISHWANAR en G.PINCUS (1962) - The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and in steroid treated women. - *J.Clin.Endocr.* 22, 107
- LEDINGHAM J.G.G., F.I.R.MARTIN, A.MOXHAM, R.HURTER en J.D.N. NABARRO (1961) - The metabolic effects of aldosterone given by mouth. - *Lancet* i, 630
- LEVITAN R. en F.J.INGELFINGER (1965) - Effect of d-aldosterone on salt and water absorption from the intact human colon - *J.Clin. Invest.* 44, 801
- LIDDLE G.W., F.C.BARTTER, L.E.DUNCAN Jr., J.K.BARBER en C. DELEA (1955) - Mechanisms regulating aldosterone production in man. - *J.Clin.Invest.* 34, 949
- LIDDLE G.W., L.E.DUNCAN Jr. en F.C.BARTTER (1956) - Dual mechanism regulating adrenocortical function in man. - *Amer.J.Med.* 21, 380
- LIDDLE G.W. en A.RIONDEL (1964) - "Stop Press Session on Aldosterone" - 2nd. Intern.Congr. Endocrinol., London
- LITTLE B., B.BOUGAS, J.F.TAIT en S.A.S.TAIT (1963) - *Proc.Endocrin.Soc.* p.2
- LOEB R.F. (1932) - Chemical changes in the blood in Addison's disease. - *Science* 76, 420
- LOEB R.F. (1933) - Effect of sodium chloride in treatment of a patient with Addison's disease. - *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 30, 808
- LOEB R.F., ATCHLEY D.W., E.M.BENEDICT en J.LELAND (1933) - Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. - *J.Exp.Med.* 57, 775
- LOIZEAU E., R.VEYRAT en A.F.MULLER (1961) - Surcharge de NaCl et d'aldosterone dans l'insuffisance cardiaque. - *Helv. Med.Acta* 28, 527
- LUETSCHER J.A. Jr., en B.J.AXELRAD (1954a) - Sodium-retaining corticoid in the urine of normal children and adults and of patients with hypo-adrenalism or hypopituitarism. - *J.Clin.Endocr.* 14, 1086
- LUETSCHER J.A.Jr. en B.J.AXELRAD (1954b) - Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men. - *Proc.Soc. Exp.Biol.Med.* 87, 650

- LUETSCHER J.A. Jr., en B.B.JOHNSON (1954) - Observations on the sodium retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. - J.Clin.Invest. 33, 1441
- LUETSCHER J.A. Jr. en R.H.CURTIS (1955a) - Observations on aldosterone in human urine. - Fed. Proc. 14, 746
- LUETSCHER J.A. Jr. en R.H.CURTIS (1955b) - Aldosterone: observations on the regulation of sodium and potassium balance. - Ann. Int.Med. 43, 658
- LUETSCHER J.A. Jr., A.DOWDY, J.HARVEY, R.NEHER en A.WETTSTEIN (1955) - Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a child with the nephrotic syndrome. - J.Biol.Chem. 217, 505
- LUETSCHER J.A. Jr. (1956a) - Aldosterone. - Adv.Intern.Med. 8, 155
- LUETSCHER J.A. Jr. (1956b) - Studies of aldosterone in relation to water and electrolyte balance in man. - Rec.Progr.Hormone Res. 12, 175
- LUETSCHER J.A. Jr., R.NEHER en A.WETTSTEIN (1956) - Isolation of crystalline aldosterone from the urine of patients with congestive heart failure. - Experientia 12, 22
- LUETSCHER J.A. Jr., A.J.DOWDY, A.M.CALLAGHAN en A.P.COHN (1962) - Studies of secretion and metabolism of aldosterone and cortisol. - Trans.Ass.Amer.Physicians. 75, 293
- LUETSCHER J.A. Jr., A.P.COHN, C.A.CAMARGO, A.J.DOWDY en A.M.CALLAGHAN (1963) - Aldosterone secretion and metabolism in hyperthyroidism and myxedema. - J.Clin.Endocr. 23, 873
- MACH R.S., J.FABRE, A.DUCKERT, R.BORTH en P.DUCOMMUN (1954) - Action clinique et métabolique de l'Aldosterone. - Schweiz. Med.Wschr. 84, 407
- MAJoor C.L.H., H.PRENEN, P.J.J.van MUNSTER en R.J.A.F.M.SCHLATMANN (1957a) - Heparine, een werkzaam diureticum, niet alleen bij het nefrotische syndroom. - Ned.T.Geneesk. 101, 1289
- MAJoor C.L.H., H.PRENEN, P.J.J.van MUNSTER en R.J.A.F.M.SCHLATMANN (1957b) - Het diuretische effect van heparine, in het bijzonder bij patiënten met het nefrotische syndroom (voorlopige mededeling). - Ned.T.Geneesk. 101, 1301
- MAJoor C.L.H., R.J.A.F.M.SCHLATMANN, A.P.JANSEN en H.PRENEN (1960a) - Excretion pattern and mechanism of diuresis induced by heparin. - Clin.Chim.Acta, 5, 591
- MAJoor C.L.H., R.J.A.F.M.SCHLATMANN, A.P.JANSEN, H.PRENEN en V.CEJKA (1960b) - The amphenone-like action of heparin and some heparinoids. - Acta Endocr. (Kbh) suppl. 51, 191 (Abstract).
- MAJoor C.L.H., A.P.JANSEN, R.J.A.F.M.SCHLATMANN, J.van der KORST en H.PRENEN (1962a) - Heparin and related sulphated polysaccharides as diuretic and aldosterone suppressing drugs in man and dog. - Acta Cardiologica. 17, 657

- MAJOOR C.L.H., R.J.A.F.M.SCHLATMANN, A.P.JANSEN, H.FROHN en H.PRENEN (1962b) - Investigations on the influence of heparin and some heparinoids upon the renal excretion of sodium and adrenal steroids - especially aldosterone - in man and dog. - *Folia Med. Neerl.* 5, Additamentum I, Erven F.Bohn N.V., Haarlem, p.79
- MANN M., W.SIEGENTHALER, K.KRAMPF en E.ZINGG (1964) - Experimentelle Untersuchungen zur Frage des extrahepatischer Stoffwechsels von Aldosteron. - *Klin.Wschr.* 42, 319
- MARINE D. en E.J.BAUMANN (1927) - Duration of life after suprenalectomy in cats and attempts to prolonge it by injections of solutions containing sodium-salts, glucose and glycerol. - *Am.J.Physiol.* 81, 86
- MASSON G.M.C., A.MIKASA, H.YASUDA en I.H.PAGE (1962) - Relationship of renin content and secretion following treatment with corticosteroids. - *Circulation* 26, 758
- MATTINGLY D., P.M.DENNIS, J.PEARSON en C.L.COPE (1964) - Rapid screening test for adrenal cortical function. - *Lancet* ii, 1046
- McAFEE R.D. en W.LOCKE (1961) - Effects of certain steroids on bioelectric current of isolated frog skin. - *Amer. J.Physiol.* 200, 797
- MIGEON C.J., A.A.SANDBERG, H.A.DECKER, D.F.SMITH, A.C.PAUL en L.T.SAMULES (1956a) - Metabolism of 4-¹⁴C-cortisol in man: body distribution and rates of conjugation. - *J.Clin.Endocr.* 16, 1137
- MIGEON C.J., A.A.SANDBERG, A.C.PAUL en L.T.SAMUELS (1956b) - Metabolism of 4-¹⁴C-corticosterone in man. - *J.Clin.Endocr.* 16, 1291
- MILLS J.N., S.THOMAS en K.S.WILLIAMSON (1960) - The acute effects of hydrocortisone desoxycorticosterone and aldosterone upon the excretion of sodium, potassium and acid by the human kidney. - *J.Physiol. (London)* 151, 312
- MILLS J.N., S.THOMAS en K.S.WILLIAMSON (1961) - The effects of intravenous aldosterone and hydrocortisone on the urinary electrolytes of the recumbent human subject. - *J.Physiol. (London)* 156, 415
- MILNE M.D., R.C.MUEHRCKE en I.AIRD (1957) - Primary aldosteronism. - *Quart. J.Med.* 26, 317
- MULDOWNEY F.P. en P.BANKS (1960) - Kaluretic effect of heparin. - *Lancet* i, 548
- MULLER A.F., A.M.RIONDEL en R.S.MACH (1956a) - Control of aldosterone excretion by changes in volume of body fluid. - *Lancet* i, 831
- MULLER A.F., A.M.RIONDEL, E.C.MANNING en R.S.MACH (1956b) - Étude de l'aldostérone chez le sujet normal et chez le cardiaque oedémateux. I. Effets des variations de l'apport en chlorure de sodium. - *Schw.Med.Wschr.* 86, 1335
- MULLER A.F. (1959) - Aldostérone et oedème. - *J.Suisse de Méd.* 89,

- MULLER A.F. (1961) - Some aspects of the hormonal control of water and electrolytes. In: Symp. Water and Electrolyte Metabolism, Stewart C.P. en Th. Strengers (Eds.), Elsevier Publishing Company, Amsterdam, p.64
- MULLER A.F. (1962) - Wasserhaushalt bei Herzinsuffizienz. - Schw. Med. Wschr. 92, 836
- MULLER A. (1964) in discussion of C.L. COPE - Measurements of aldosterone secretion rates. - In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P. Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.93
- MULLER J. (1965) - Aldosterone stimulation in vitro. I. Evaluation of assay procedure and determination of aldosterone-stimulating activity in a human urine extract. - Acta Endocr. 48, 283
- MULROW P.J., W.F. GANONG, G. CERA en A. KULJIAN (1962) - The nature of the aldosterone stimulating factor in dog kidneys. - J. Clin. Invest. 41, 505
- MULROW P.J. en W.F. GANONG (1964) - The role of the renin-angiotensin system in the regulation of aldosterone secretion in the dog and man. - In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P. Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.221
- NUGENT C.A., K. EIK NES en F.H. TYLER (1961) - The disposal of plasma 17-hydroxycorticosteroids. I. Experimental disposal from a single compartment. - J. Clin. Endocr. 21, 1106
- PASQUALINI J.R., F. UHRICH en M.F. JAYLE (1965) - Contribution to the study of the structure of the aldosterone-conjugate isolated from human urine. - Biochim. Biophys. Acta 104, 515
- PEARLMAN W.H., M.R. J. PEARLMAN en A.E. RAKOFF (1954) - Estrogen metabolism in human pregnancy. A study with the aid of deuterium. - J. Biol. Chem. 209, 803
- PETERSON R.E., J.B. WIJNGAARDEN, S.L. GUERRA, B.B. BRODIE en J.J. BUNIM (1955) - The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man. - J. Clin. Invest. 34, 1779
- PETERSON R.E. en J.B. WIJNGAARDEN (1956) - The miscible pool and turnover rate of endogenous hydrocortisone in man. - J. Clin. Invest. 35, 552
- PETERSON R.E. (1959) - The miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. - Rec. Progr. Hormone Res. 15, 231
- PETERSON R.E. (1963) - Determination of peripheral plasma aldosterone. - In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P. Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.145
- PORTER G.A. en I.S. EDELMAN (1964a) - The action of aldosterone and related corticosteroids on sodium transport across the toad bladder. - J. Clin. Invest. 43, 611
- PORTER G.A., R. BOGOROCH en I.S. EDELMAN (1964b) - On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: the role of

- RNA synthesis. - Proc.Nat.Acad.Sci. U.S.A. 52, 1326
- PRUNTY F.T.G., R.R.McSWINEY, I.H.MILLS en M.A.SMITH (1954) - The effects of aldosterone in Addison's disease and adrenal pseudohermaphroditism. - Lancet ii, 620
- RAUSCHKOLB E.W. en G.L.FARRELL (1956) - Evidence for diencephalic regulation of aldosterone secretion. - Endocrinology 59, 526
- REICHSTEIN T. en C.W.SHOPPEE (1943) - The hormones of the adrenal cortex. - In: Vitamins and Hormones 1, Academic Press, New York, p.345
- RELMAN A.S. en W.B.SCHWARTZ (1952) - The effect of DOCA on electrolyte balance in normal man and its relation to sodium chloride intake. - Yale J.Biol.Med. 24, 540
- ROSEMBERG E., M.DEMANY, E.BUDWITZ, R.UNDERWOOD en R.S.LEARD (1962) - Effects of administration of large amounts of D-aldosterone in normal subjects and in patients with Sheehan's syndrome. - J.Clin.Endocr. 22, 465
- ROSS E.J., W.van 't HOFF, J.CRABBÉ en G.W.THORN (1960) - Aldosterone excretion in hypopituitarism and after hypophysectomy in man. - Amer.J.Med. 28, 229
- ROSS E.J. en P.E.HURST (1965) - Effect of prolonged administration of aldosterone and corticosterone on plasma and urinary electrolytes in man. - Clin.Sci. 28, 91
- RUYTER J.H.C. (1925) - Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa Afferentia in den Mauseiere. - Z.Zellforsch. 2, 242
- SAMUELS L.J., H.BROWN, K.EIK NES, F.H.TYLER en O.V.DOMINGUEZ (1957) - Extra-adrenal factor affecting the levels of 17-hydroxycorticosteroids in plasma. - In: Ciba Found.Coll. on Endocrin. 11, 208, Churchill, London
- SANDERS L.I. en J.C.MELBY (1964) - Aldosterone and the edema of congestive heart failure. - Arch.Int.Med. 113, 331
- SANDOR Th. en A.LANTHIER (1962) - The metabolism of aldosterone. - Acta Endocrin. 39, 87
- SCHEUER J. en P.K.BONDY (1957) - The effect of intravenous cortisol injections on the plasma cortisol concentrations. - J.Clin.Invest. 36, 67
- SCHLATMANN R.J.A.F.M., H.PRENEN, A.P.JANSEN en C.L.H.MAJOOR (1960a) - Effects of heparin on kaluresis. - Lancet i, 880
- SCHLATMANN R.J.A.F.M., H.PRENEN, A.P.JANSEN en C.L.H.MAJOOR (1960b) - The natriuretic action of heparin and some related substances. - Lancet i, 314
- SCHLATMANN R.J.A.F.M., A.P.JANSEN, H.PRENEN, J.K. van der KORST en C.L.H.MAJOOR (1964) - The natriuretic and aldosterone-suppressive action of heparin and some related polysulfated polysaccharides. - J.Clin.Endocr. 24, 35
- SHAMMA A.H., J.W.GODDARD en S.C.SOMMERS (1958) - Study of

- adrenal status in hypertension. - J.Chron.Dis. 8, 587
- SHARMA D.C., C.NERENBERG, J.L.GABRILOVE en R.I.DORFMAN (1966) - Effect of heparin on aldosterone biosynthesis. - Fed.Proc. 25, 769
- SHARP G.W.G. en A.LEAF (1964a) - Biological action of aldosterone in vitro. - Nature 202, 1185
- SHARP G.W.G. en A.LEAF (1964b) - The central role of pyruvate in the stimulation of sodium transport by aldosterone. - Proc.Nat.Acad. Sci. U.S.A. 52, 1114
- SHEPPARD C.W. (1948) - The theory of the study of transfers within a multi-compartment system using isotopic tracers. - J.Appl.Physics 19, 70
- SHERWIN R. (1964) - Present status of pathology of adrenal gland in hypertension. - Amer. J.Surg. 107, 136
- SIEGENTHALER W.E., A.DOWDY en J.A.LUETSCHER Jr. (1962) - Determination of the secretion rate of aldosterone in normal man by use of 7-³H-d-aldosterone and acid hydrolysis of urine. - J. Clin.Endocr. 22, 172
- SILBER R.H. (1955) - Estimation of hydrocortisone secretion. Method of calculation from urinary-excretion data. - Clin.Chem. 1, 234
- SIMPSON S.A. en J.F.TAIT (1952a) - A quantitative method for the bioassay of the effect of adrenal cortical steroids on mineral metabolism. - Endocrinology 50, 150
- SIMPSON S.A., J.F.TAIT, I.E.BUSH (1952b) - Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. - Lancet ii, 226
- SIMPSON S.A. en J.F.TAIT (1953) - The determination of adrenocortical steroids and their metabolites. - Mem.Soc.Endocrin. 2, 9
- SIMPSON S.A., J.F.TAIT, A.WETTSTEIN, R.NEHER, J.von EUW, O.SCHINDLER en T.REICHSTEIN (1954) - Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids. - Experientia 10, 132
- SIMPSON S.A. en J.F.TAIT (1955) - Recent progress in methods of isolation, chemistry and physiology of aldosterone. - Rec.Progr. Hormone Res. 11, 183
- SINGER B. en J.WENER (1953) - Excretion of sodium-retaining substances in patients with congestive heart failure. - Amer.Heart J. 45, 795
- SINGER B. en M.P.STACK-DUNNE (1954) - Secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal. - Nature 174, 790
- SINGER B. en M.P.STACK-DUNNE (1955) - The secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal. - J.Endocrinol. 12, 130
- SKINNER S.L., J.W.McCUBBIN en I.H.PAGE (1964) - Control of renin secretion. - Circ. Res. 15, 64
- SLATER J.D.H., B.H.BARBOUR, H.H.HENDERSON, A.G.T.CASPER en F.C.BARTTER (1963) - Influence of the pituitary and the renin-angiotensin system on the secretion of aldosterone cortisol and

- corticosterone. - *J.Clin.Invest.* 42, 1504
- SLATER J.D.H., B.H.BARBOUR, H.H.HENDERSON, A.G.T.CASPER en F.C.BARTTER (1965) - Physiological influence of the kidney on the secretion of aldosterone, corticosterone and cortisol by the adrenal cortex. - *Clin.Sci.* 28, 219
- SONNENBLICK E.H., P.J.CANNON en J.H.LARAGH (1961) - The nature of the action of intravenous aldosterone: evidence for a role of the hormone in urinary dilution. - *J.Clin.Invest.* 40, 903
- SPACH C. en D.H.P.STREETEN (1964) - Retardation of sodium-exchange in dog erythrocytes by physiological concentrations of aldosterone in vitro. - *J.Clin.Invest.* 43, 217
- STOERK J.H., A.I.KNOWLTON en E.N.LOEB (1955) - The correlation between serum potassium and the weight of the adrenal glomerulosa in rats. - *J.Clin.Invest.* 34, 965
- STUDER A., F.KOLLER, P.KAEGI, K.VOGLER, W.OBERHÄNSLI en M.KOFLER (1956) - Eigenschaften eines neuen Heparinoids im Tierversuch und am Menschen. - *Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss.* 13, 239
- SWANN H.G. (1940) - The pituitary-adrenocortical relationship - *Physiol.Rev.* 20, 493
- SYMINGTON T. (1962) - Morphology and secretory cytology of the human adrenal cortex. - *Brit.Med.Bull.* 18, 117
- TAIT J.F., S.A.S.TAIT, B.LIDDLE en K.R.LAUMAS (1961) - The disappearance of 7-³H-d-aldosterone in the plasma of normal subjects. - *J.Clin.Invest.* 40, 72
- TAIT J.F., B.LITTLE, S.A.S.TAIT en G.FLOOD (1962) - The clearance rate of aldosterone in pregnant and non-pregnant subjects estimated by both single-injection and constant-infusion methods. - *J.Clin. Invest.* 41, 2093
- TAIT J.F. (1963) - The use of isotopic steroids for the measurement of production rates in vivo. - *J.Clin.Endocr.* 23, 1285
- TAIT J.F. en S.BURSTEIN (1964) - In vivo studies of steroid dynamics in man. - In: *The hormones*, 5, Academic Press, New York, p.441
- TAIT J.F. (1965) - The overall metabolism of aldosterone-VIth Pan American Congress of Endocrinology, Excerpta Med., Congr.Series no.99, E 112
- TAIT J.F., J.BOUGAS, B.LITTLE, S.A.S.TAIT en G.FLOOD (1965) - Splanchnic extraction and clearance of aldosterone in subjects with minimal and marked cardiac dysfunction. - *J.Clin.Invest.* 25, 219
- THERVET F., A.SALAS, F.DRAY, J.SEBAOUN, J.C.SAVOIE en GILBERT-DREYFUS (1965) - Applications cliniques de la mesure de la sécrétion d'aldostérone par une méthode de double dilution isotopique. - *Ann.Endocr.* 26, 161
- THORN G.W., H.R.GARBUTT, F.A.HITCHCOCK en F.A.HARTMAN (1936) - Effect of Cortin upon renal excretion and balance of elec-

- trolytes in the human being. - *Proc.Soc.Exp.Biol. Med.* 35, 247
- THORN G.W., H.R.GARBUTT, F.A.HITCHCOCK en F.A.HARTMAN (1936) - Effect of Cortin upon renal excretion and balance of electrolytes in the human being. - *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 35, 247
- THORN G.W., R.P.HOWARD en K.EMERSON Jr. (1939) - Treatment of Addison's disease with DOCA, a synthetic adrenal cortical hormone. (Preliminary report). - *J.Clin.Invest.* 18, 449
- THORN G.W., R.H.SHEPPARD, W.I.MORSE, W.J.REDDY, P.M.BIEGELMAN en A.E.RENOLD (1955) - Comparative action of aldosterone and 9 α -fluorohydrocortisone in man. - *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 61, 609
- TOMPKINS M.J., E.ECKMAN en L.SHARE (1959) - Extrarenal action of the adrenal cortex on electrolyte metabolism in nephrectomized and nephrectomized-eviscerated rats. - *Amer.J.Physiol.* 196, 141
- ULICK S. en S.LIEBERMAN (1957) - Evidence for the occurrence of a metabolite of aldosterone in urine. - *J.Amer.Chem.Soc.* 79, 6567
- ULICK S., J.H.LARAGH, S.LIEBERMAN en R.F.LOEB (1958) - The isolation of a urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex of man. - *Trans.Ass.Amer.Physicians* 61, 225
- ULICK S. (1961) - Stereospecificity in the metabolism of aldosterone in man. - *J.Biol.Chem.* 236, 680
- ULICK S., K.KUSCH en J.T.AUGUST (1961) - Correction of the structure of a urinary metabolite of aldosterone. - *J.Amer.Chem.Soc.* 83, 4482
- ULICK S., K.KUSCH en K.K.VETTER (1962) - Identification of two C18 oxygenated corticosteroids isolated from human urine. - *J. Biol.Chem.* 237, 3364
- ULICK S., G.L.NICOLIS en K.KUSCH VETTER (1964) - Relationship of 18-hydroxycorticosterone to aldosterone. - In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.3
- ULLRICH K.J., B.SCHMIDT-NIELSEN, R.O'DELL, G.PEHLING, C.W.GOTTSCHALK, W.E.LASSITER en M.MYLLE (1963) - Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney. - *Amer.J.Physiol.* 204, 527
- UNDERWOOD R.H. en J.F.TAIT (1964) - Purification, partial characterization and metabolism of an acid labile conjugate of aldosterone. - *J.Clin.Endocr.* 24, 1110
- USSING H.H. en ZERAHN (1951) - Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. - *Acta Physiol.Scand.* 23, 110
- VALLENT K., J.FACHET, M.PALKOVITS en I.DÉVÉNYI (1964) - Über die Wirkung der Heparinbehandlung auf das histologische Bild der Nebennierenrinde und auf den Index der Juxtaglomerulären

- granulierten Zellen im Nierengewebe. - Ztschr.Zellforsch.Mikrosk. Anat. 63, 728
- VALLENT K. en J.FACHET (1965) - Die Wirkung von Heparin in der Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. - Klin.Wschr. 43, 235
- VANDER A.J., R.L.MALVIN, W.S.WILDE, J.LAPIDES, L.P.SULLIVAN en V.M.McMURRAY (1958) - Effects of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption. - Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 99, 323
- VANDER A.J., W.S.WILDE en R.L.MALVIN (1960) - Stop flow analysis of aldosterone and steroidal antagonist SC-8109 on renal tubular sodium transport kinetics. - Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 103, 525
- VANDER A.J. en R.MILLER (1964) - Control of renin secretion in the anesthetized dog. - Amer.J.Physiol. 207, 537
- VENNING E.H., A.CARBALLEIRA en I.DYRENFURTH (1954) - Excretion of sodium-retaining substances. J.Clin.Endocr. 14, 784
- VENNING E.H., J.C.BECK, I.DYRENFURTH en C.J.P.GIROUD (1955) - Studies on the excretion of the sodium-retaining corticoid. - J.Clin. Endocr. 15, 853
- VENNING E.H., I.DYRENFURTH en J.C.BECK (1956) - Effect of ACTH and prednisone on excretion of aldosterone in man. - J.Clin.Endocr. 16, 1541
- VENNING E.H., I.DYRENFURTH, J.B.DOSSETOR en J.C.BECK (1962) - Influence of alterations in sodium intake on urinary aldosterone response to corticotropin in normal individuals and patients with essential hypertension. - Metabolism 11, 254
- VEYRAT R., J.FABRE en A.F.MULLER (1962) - Inhibition sélective de la sécrétion de l'aldostérone par un héparinoïde semi-synthétique (Ro 1-8307). - Helv.Med.Acta 29, 543
- VEYRAT R., E.L.MANNING, J.FABRE en A.F.MULLER (1963) - Mesure de la sécrétion de l'aldostérone sous administration d'un adrénostatique semi-synthétique, l'héparinoïde Ro 1-8307. - Rev. Franç.Études Clin.et Biol. 8, 667
- VEYRAT R., J.de CHAMPLAIN, R.BOUCHER en J.GENEST (1964) - Measurement of human arterial renin activity in some physiological and pathological states. - Canad.Med.Ass.J. 90, 215
- WHITE A.G., H.GORDON en L.LEITER (1950) - Studies in Edema II: The effect of congestive heart failure on saliva electrolyte concentrations. - J.Clin.Invest. 29, 1445
- WILSON I.D. en F.C.GOETZ (1964) - Selective hypoaldosteronism after prolonged heparin administration. - Am.J.Med. 36, 635
- WOLFF H.P., K.R.KOCZOREK, E.BUCHBORN en M.KÖHLER (1956a) - Über die Aldosteronaktivität und Natriumretention bei Herzkranken und ihre Pathophysiologische Bedeutung. - Klin.Wschr. 34, 1105
- WOLFF H.P., K.R.KOCZOREK, W.JESCH en E.BUCHBORN (1956b) -

- Untersuchungen über die Aldosteronausscheidung bei Leberkranken. - *Klin.Wschr.* 34, 366
- WOLFF H.P., K.R.KOCZOREK en E.BUCHBORN (1957) - Pathophysiologische und klinische Untersuchungen über sekundärer Hyperaldosteronismus. - *Schw.Med.Wschr.* 87, 163
- WOLFF H.P., K.R.KOCZOREK en E.BUCHBORN (1958) - Aldosteronuria in oedema. In: Intern.Symp.on Aldosterone, Muller A.F. en O'Connor (Eds.), Churchill, Londen, p.193
- WOLFF H.P., D.LOMMER, J.JAHNECKE en M.TORBICA (1964) - Hyperaldosteronism in oedema. - In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.471
- WOLFF H.P., D.LOMMER en M.TORBICA (1965) - Untersuchungen über das Plasmaaldosteron und den Aldosteronstoffwechsel bei Gesunden, Herz-, Leber- und Nierenkranken. - *Schw.Med.Wschr.* 95, 387
- WRONG O.M. (1964) - Discussion. In: Aldosterone, Baulieu E.E. en P.Robel (Eds.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.513
- YANKOPOULOS N.A., J.O.DAVIS, B.KLIMAN en R.E.PETERSON (1959) - Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex to secrete aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. - *J.Clin.Invest.* 38, 1278
- YATES F.E. en J.URQUHART (1962) - Control of plasma concentrations of adrenocortical hormones. - *Physiol.Rev.* 42, 359
- YUNIS S.L., D.D.BERCOVITCH, R.M.STEIN, M.F.LEVITT en M.H.GOLDSTEIN (1964) - Renal tubular effects of hydrocortisone and aldosterone in normal hydropenic man: comment on sites of action. - *J.Clin.Invest.* 43, 1668

WOORDEN VAN WAARDERING

Dit proefschrift is het resultaat van samenwerking tussen de afdeling voor medische biologie en de kliniek voor inwendige ziekten van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Dr. W.J.van Dongen, directeur van het medisch-biologisch laboratorium bevorderde het klimaat voor samenwerking en verleende een groot aantal faciliteiten, die voor het onderzoek onmisbaar waren.

Mej. M.L.A.Verwilghen verrichtte het grootste deel van de aldosteronbepalingen. Haar kwaliteiten maakten het gezamenlijke werk tot een voortdurend genoegen. De heer E.K.Wilms en de dames M.H.Roos, M.W.J.Engels en T.J.M.Stiphout leverden bijdragen, die voor de totstandkoming van dit proefschrift eveneens onmisbaar waren. Mej. B.M.G.Keyser werkte het manuscript zorgvuldig uit. Mej. W.M.J.Sluis corrigeerde de drukproeven op deskundige wijze.

De medische en verpleegkundige staf van de kliniek voor inwendige ziekten leverde een belangrijk aandeel door de hulp bij de klinische observatie.

Het laboratorium van de kliniek voor inwendige ziekten (hoofd: Dr. A.P.Jansen) verrichtte een groot aantal klinisch-chemische bepalingen, waarvan de resultaten in dit proefschrift zijn opgenomen.

Ir. W.J.Reichert was bij de redactie van de paragraaf over het stofwisselingsmodel van aldosteron (hoofdstuk I) bijzonder behulpzaam.

Dr. J.H.Veerkamp verleende in de beginperiode van dit onderzoek steun bij de uitvoering van de radioactiviteitsmetingen en toonde gedurende het gehele onderzoek gewaardeerde interesse.

De heer J.Konings van de medische tekenkamer (hoofd: Chr.van Huyzen) verzorgde in samenwerking met de afdeling voor medische fotografie (hoofd: A.Th.A.I.Reynen) de figuren in dit proefschrift.

Tenslotte mag een woord van dank aan het personeel van de medische bibliotheek Heyendaal (hoofd: E.de Graaff) niet ontbreken.

STELLINGEN

I

Bij decompensatio cordis kan in de oedeemfase hypo-aldosteronisme optreden.

Dit proefschrift, hoofdstuk VII

II

Bij de differentiatie tussen primair en secundair aldosteronisme kan van het renine-produktie remmende effect van desoxycorticosteron-acetaat gebruik worden gemaakt.

MASSON G.M.C., A.MIKASA, H.YASUDA en I.H.PAGE (1962) - Relationship of renin content and secretion following treatment with corticosteroids. - Circulation 26, 758

GROSS F., H.BRUNNER en M.ZIEGLER (1965) - Renin angiotensin system, aldosterone and sodium balance. - Recent Progr. Hormone Res. 21, 119

BIGLIERI E.G. in discussie met J.W.CONN c.s., Sec.Int.Congr. Hormonal Steroids, Milaan, mei 1966

III

Aangezien bij "essentiële" hypertensie aldosteron producerende bijneradenomen, soms met een diameter van 0,5 cm of minder, als oorzaak van dit ziektebeeld aanwezig kunnen zijn, dient een chirurgische techniek ontwikkeld te worden, waardoor tijdens een exploratieve operatie bijnieren in situ nauwkeurig kunnen worden onderzocht. Verwijdering van normale bijnieren zal dan voorkomen kunnen worden.

CONN J.W., D.R.ROVNER, E.L.COHEN en R.M.NESBIT (1966) - Normokalemic primary aldosteronism: its masquerade as "essential" hypertension. - J.A.M.A. 195, 21

IV

De hypothese van de groep van LEAF, dat aldosteron werkzaam zou zijn door specifieke inductie van synthese van het enzym pyruvaat-decarboxylase, is in het licht van nieuwere gegevens van deze onderzoekers moeilijk houdbaar.

SHARP G.W.G. en A.LEAF (1964) - The central role of pyruvate in the stimulation of sodium transport by aldosterone. - Proc.Nat.Acad.Sci. U.S.A. 52, 1114

LEAF A. en G.W.G.SHARP (1966) - On the mechanism of action of aldosterone. - Sec.Int.Congr.Hormonal Steroids, Milaan, mei 1966, Exc.Med., Int.Congr.Ser.no. 111, p.74

V

De alkalische fosfatase-activiteit van het serum is in de periode van één tot drie weken na het optreden van een longembolie, die tot infarctering leidt, meestal verhoogd. Nader onderzocht moet worden, of deze stijging berust op verhoogde fibroblasten-activiteit van het geïnfarcteerde longweefsel.

KLOPPENBORG P.W.C. en J.H.DIJKMAN (1965) - Verhoogde alkalische fosfatase-activiteit van serum bij longembolie. - Ned.T.Geneesk. I, 494

DIJKMAN J.H. en P.W.C.KLOPPENBORG (1966) - Increased serum alkaline phosphatase activity in pulmonary infarction. - Acta med.Scand., ter perse

VI

Aangezien kinderen met een schedelomtrek onder de P 3-lijn volgens de tabellen van VICKERS en STUART vrijwel steeds een achterstand in geestelijke ontwikkeling vertonen, is meting van de schedelomtrek een onmisbaar onderdeel van het pediatrische lichaamsonderzoek.

O'CONNELL E.J., R.H.FELDT en G.B.STICKLER (1965) - Head circumference, mental retardation and growth failure. - Pediatrics 36, 62

VII

De antigene variabiliteit van parasieten kan ook een verklaring bieden voor het chronische karakter van de malaria-infectie bij de mens.

BROWN K.N. en I.N.BROWN (1965) - Immunity to malaria: antigenic variation in chronic infections of plasmodium Knowlesi. - Nature 208, 1286

VIII

Het onderzoek van THOULD en SIMON toont wel overtuigend aan, dat röntgenologisch aantoonbare afwijkingen bij reumatoïde artritis ten minste even vaak aan de voeten als aan de handen gevonden worden, maar levert niet het overtuigende bewijs, dat de afwijkingen van het voetskelet beter zouden informeren over de ernst en de progressie van het ziektebeeld dan die van de handen.

THOULD A.K. en G.SIMON (1966) - Assessment of radiological changes in the hands and feet in rheumatoid arthritis. - Ann. Rheum.Dis. 25, 220

IX

De belangrijkste reden waarom epoxy-harsen bij caviae een contact-sensibilisatie geven is de aanwezigheid van eindstandige epoxy-groepen in de harsmoleculen.

MALTEN K.E., L.M.E. VERWILGHEN, G.F. DISSE en E. SEUTTER (1966) - The sensitizing capacity of a simple epoxy-resin as demonstrated in the guinea-pig nipple test. - Acta Derm. venerol., ter perse

MALTEN, K.E., E. SEUTTER, L.M.E. VERWILGHEN en G.F. DISSE (1966) - The sensitizing capacity of a simple epoxy-resin as demonstrated in the guinea-pig nipple test. II. - XV. Int. Congr. Bedrijfs-geneesk., Wenen, 1966

X

Voor de uitoefening van klinische endocrinologie op verantwoord niveau is niet alleen een goed geleid en uitgerust, gespecialiseerd laboratorium noodzakelijk, maar bovendien samenwerking tussen op dit terrein werkzame instituten.

XI

De zo geheten "gezinsverpakking" van geneesmiddelen die door sommige farmaceutische industrieën ter verkoop wordt aangeboden, is een ongewenste vorm van reclame. Zij werkt onverantwoord gebruik van geneesmiddelen in de hand.

