

**HYPERCIRCULATIE BIJ HYPERTHYREOIDIE  
EEN KLINISCHE STUDIE OVER DE INVLOED VAN  
HET BETA-ADRENERGISCHE SYSTEEM**

**PROEFSCHRIFT**

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR B. LEIJNSE  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN,  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP  
WOENSDAG 25 OKTOBER DES NAMIDDAGS  
TE 3.00 UUR PRECIES**

**DOOR**

**ROBERT PAUL VERHOEVEN**

**GEBOREN TE ROTTERDAM**

**Dr. W. BACKHUYS, Uitgever  
ROTTERDAM, 1978**

Promotor: Dr. M. A. D. H. Schalekamp  
Co-referenten: Prof. Dr. J. Gerbrandy  
Dr. G. Hennemann

*Voor Jeanette en de kinderen, die  
waarschijnlijk het meeste hebben  
geleden van mijn dadendrang.*



## INHOUD

	LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN. . . . .	11
Hoofdstuk 1	INLEIDING EN VRAAGSTELLING . . . . .	13
Hoofdstuk 2	HARTMINUUTVOLUME, BLOEDDRUK, NIERCIRCULATIE, RENINE EN VOLUMINA DER LICHAAMSVLOEISTOFFEN BIJ HYPERTHYREOIDIE . . . . .	16
	2.1 Hartminuutvolume en bloeddruk . . . . .	16
	2.2. Niercirculatie . . . . .	17
	2.3. Renine . . . . .	17
	2.4. Volumina der lichaamsvloeistoffen . . . . .	18
	2.4.1. Totaal lichaamswater . . . . .	18
	2.4.2. Plasmavolume, bloedvolume en erythrocytenvolume . . . . .	18
	2.4.3. Het extracellulaire vloeistof volume . . . . .	19
Hoofdstuk 3	HYPERTHYREOIDIE EN HET ADRENERGISCHE ZENUWSTELSEL . . . . .	20
	3.1. Verhoogde beta-adrenergische activiteit . . . . .	20
	3.1.1. Plasmaspiegels van catecholamines . . . . .	20
	3.1.2. Veranderd catecholamine metabolisme . . . . .	21
	3.2. Verhoogde gevoeligheid voor adrenaline en noradrenaline. . . . .	21
	3.3. Sympaticolytica bij de behandeling van hyperthyreoidie . . . . .	22
	3.3.1. Middelen met diverse aangrijpingspunten . . . . .	22
	3.3.2. Beta-adrenoceptor blokkerende middelen. . . . .	22

3.3.2.1.	Effecten op circulatie . . . . .	23
3.3.2.2.	Renine-angiotensine systeem . . . . .	23
3.3.2.3.	Tremoren . . . . .	23
3.3.2.4.	Oogverschijnselen . . . . .	24
3.3.2.5.	Vertraging van de Achillespeesreflex . . . . .	24
3.3.2.6.	Metabole effecten . . . . .	24
3.3.2.7.	Schildklierfunctie . . . . .	25
3.3.3.	Indicaties voor beta-blokkade . . . . .	25
3.3.3.1.	Thyreotoxische storm . . . . .	25
3.3.3.2.	Preoperatief . . . . .	25
3.3.3.3.	Tijdens graviditeit . . . . .	26
3.3.3.4.	Als tijdelijke therapie . . . . .	26
3.3.3.5.	Als definitieve monotherapie . . . . .	27
3.3.3.6.	Diverse andere indicaties . . . . .	27
3.3.3.7.	Conclusie . . . . .	27

#### Hoofdstuk 4                      PATIENTEN EN METHODEN . . . . . 28

4.1.	Patiënten . . . . .	28
4.2.	Technieken . . . . .	30
4.2.1.	De $^{99m}\text{Tc}$ Technetium-albumine dilutie methode ter bepaling van het hartminuutvolume. . . . .	30
4.2.1.1.	Inleiding . . . . .	30
4.2.1.2.	Uitvoering . . . . .	31
4.2.1.3.	Vergelijking met kleurstofdilutie methode . . . . .	33
4.2.2.	Bepaling van het plasmavolume met behulp van $^{99m}\text{Tc}$ -albumine . . . . .	33
4.2.2.1.	Uitvoering . . . . .	33
4.2.2.2.	Vergelijking tussen technetium en andere isotopen bij de bepaling van het plasmavolume . . . . .	35
4.2.3.	Bepaling van het totaal uitwisselbaar natrium en natriumruimte met behulp van $^{24}\text{NaCl}$ . . . . .	35
4.2.3.1.	Inleiding . . . . .	35
4.2.3.2.	Praktische uitvoering . . . . .	36
4.2.4.	Bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid en de renale plasmadoorstroming met behulp van $^{125}\text{I}$ -thalamaat en $^{131}\text{I}$ -hippuran. . . . .	37
4.2.4.1.	Literatuuroverzicht . . . . .	37

4.2.4.2.	Glomerulaire filtratiesnelheid . . . . .	39
4.2.4.3.	Renale plasmadoorstroming en renale bloeddoo- stroming . . . . .	41
4.2.4.4.	Praktische uitvoering . . . . .	43
4.2.4.5.	Evaluatie van deze technieken . . . . .	45
4.2.4.5.1.	Constante plasmaspiegels . . . . .	45
4.2.4.5.2.	Het nut van direkt centrifugeren . . . . .	46
4.2.4.5.3.	Infusie-klaring versus urine-klaring . . . . .	47
4.2.4.5.4.	Renale extractie van hippuran . . . . .	48
4.2.5.	Hormoonbepalingen . . . . .	50
4.2.5.1.	Bepaling van schildklierhormonen . . . . .	50
4.2.5.2.	Bepaling van actief en inactief renine . . . . .	50
4.2.5.3.	Bepaling van noradrenaline . . . . .	52
4.2.6.	Overige bepalingen . . . . .	53
4.3.	Uitvoering van het onderzoek . . . . .	53
4.3.1.	Protocol van het volledig onderzoekprogramma . . . . .	53
4.3.2.	Schatting van de stralenbelasting . . . . .	55
4.3.3.	Statistische methoden . . . . .	56

## Hoofdstuk 5

## RESULTATEN VAN HET HEMODYNAMISCHE ON- DERZOEK . . . . . 57

5.1.	Effecten van propranolol en carbimazol op de algemene circulatie . . . . .	57
5.1.1.	Hartminuutvolume . . . . .	57
5.1.2.	Bloeddruk en perifere weerstand . . . . .	62
5.1.3.	Bespreking . . . . .	62
5.2.	Effecten van propranolol en carbimazol op de renale cir- culatie . . . . .	69
5.2.1.	Renale plasma- en bloeddoo- stroming . . . . .	69
5.2.2.	Glomerulaire filtratiesnelheid, filtratie fractie en nier- vaatweerstand . . . . .	69
5.2.3.	Bespreking . . . . .	73
5.3.	Verband tussen algemene en renale circulatie . . . . .	73
5.3.1.	Veranderingen van de renale fractie . . . . .	73
5.3.2.	Correlatie tussen nierdoorbloeding en hartminuutvolu- me . . . . .	74
5.3.3.	Bespreking . . . . .	75

5.4.	Effect van isoprenaline op de hartfrequentie . . . . .	76
5.5.	Samenvatting en voorlopige conclusies . . . . .	76
5.6.	Volumina van lichaamsvloeistoffen . . . . .	78
5.6.1.	Plasmavolume en bloedvolume . . . . .	78
5.6.2.	Extracellulaire vloeistofvolume en interstitiële vloeistof- volume . . . . .	78
5.6.3.	Bespreking . . . . .	83
Hoofdstuk 6	RESULTATEN VAN HET ENDOCRINOLOGISCH ON- DERZOEK . . . . .	84
6.1.	Schildklierhormonen . . . . .	84
6.2.	Plasma-noradrenaline-spiegels . . . . .	90
6.3.	Het renine-angiotensine systeem . . . . .	91
6.3.1.	Inleiding . . . . .	91
6.3.2.	Resultaten . . . . .	92
6.3.3.	Bespreking . . . . .	92
6.4.	Conclusies . . . . .	97
Hoofdstuk 7	HEMODYNAMISCHE VERANDERINGEN BIJ PA- TIENTEN MET HYPOTHYREOIDIE . . . . .	100
7.1.	Inleiding . . . . .	100
7.2.	Patiënten en methoden . . . . .	101
7.2.1.	Patiënten . . . . .	101
7.2.2.	Methoden . . . . .	101
7.3.	Resultaten . . . . .	101
7.4.	Bespreking . . . . .	105
Hoofdstuk 8	SAMENVATTING EN CONCLUSIES . . . . .	108
	SUMMARY AND CONCLUSIONS . . . . .	112
	LITERATUUR . . . . .	115
	NASCHRIFT . . . . .	131
	CURRICULUM VITAE . . . . .	132



## LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ADH	- antidiuretisch hormoon
APR	- Achillespeesreflex
APRC	- actieve plasma renine concentratie
BSP	- broom sulphaleïne
BV	- bloedvolume
CO	- hartminuutvolume
DEPH	- diethyl-hexyl-phosphorzuur
ECV	- extracellulaire vloeistofvolume
EDTA	- ethylene-dinitro-tetra-acid
ER <sub>hipp</sub>	- extractie ratio van hippuran
ER <sub>PAH</sub>	- extractie ratio van PAH
(E)RBF	- (effectieve) renale bloeddorstroming
(E)RPF	- (effectieve) renale plasmadoorstroming
EV	- erythrocytenvolume
FF	- filtratie fractie
GFR	- glomerulaire filtratiesnelheid
Hb	- hemoglobine
HR	- polsfrequentie
HSA	- humaan-serum-albumine
Ht	- hematocriet
IPRC	- inactieve plasma renine concentratie
IF	- interstitiële vloeistofvolume
MAP	- gemiddelde intra-arteriële druk
Na <sub>E</sub>	- uitwisselbaar natrium
Na <sub>sp</sub>	- natrium ruimte

PACAH	- para-acetylaminohippuurzuur
PAH	- para-aminohippuurzuur
PBI	- het aan plasma-eiwit gebonden jodium
PNMT	- phenylethanolamine-n-methyltransferase
PRA	- plasma renine activiteit
(T)PRC	- (totale) plasma renine concentratie
PP	- polsdruk
PV	- plasmavolume
RP	- renale fractie
RIA	- radioimmunoassay
RR	- bloeddruk
RVR	- renale vaatweerstand
SAM	- s-adenosyl-l-methionine
SD	- standaard deviatie
SEM	- 'standard error of the mean'
SV	- slagvolume
T <sub>3</sub>	- triiodothyronine
T <sub>4</sub>	- thyroxine
rT <sub>3</sub>	- reverse thiiodothyronine
TBG	- thyroxine-bindend globuline
TPR	- totale perifere weerstand
VMA	- vanil-mandalic-acid

## HOOFDSTUK 1

### INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Hyperthyreoidie ten gevolge van een overmatige produktie van de schildklierhormonen thyroxine ( $T_4$ ) en triiodothyronine ( $T_3$ ) gaat gepaard met ingrijpende metabole veranderingen. De klinisch manifeste veranderingen hebben vooral betrekking op de bloedsomloop; men spreekt wel van hypercirculatie: de polsslag is snel en hartminuutvolume en polsdruk zijn toegenomen. Vaak zijn er klachten over palpitaties en de huid voelt warm aan als uiting van vasodilatatie. Er zijn aanwijzingen dat ook de nierdoorbloeding is toegenomen, evenals de plasma-renine activiteit. Deze verschijnselen vindt men ook bij een overmatige beta-adrenergische activiteit en zij suggereren een positieve relatie tussen de schildklierfunctie en het beta-adrenergische zenuwstelsel. Over deze intrigerende relatie is reeds veel onderzoek verricht (Harrison 1964, Waldstein 1966, Levey 1971, 1975, Spaulding en Noth 1975, Landsberg 1977). Ook heeft men op grond van het klinische beeld bij de behandeling van hyperthyreoidie veel gebruik gemaakt van sympatolytica. En met succes. Vooral de stoffen die de beta-adrenoceptor blokkeren zijn erg populair. Desondanks is het juiste verband tussen schildklierfunctie en het adrenergische zenuwstelsel tot nu toe niet opgehelderd.

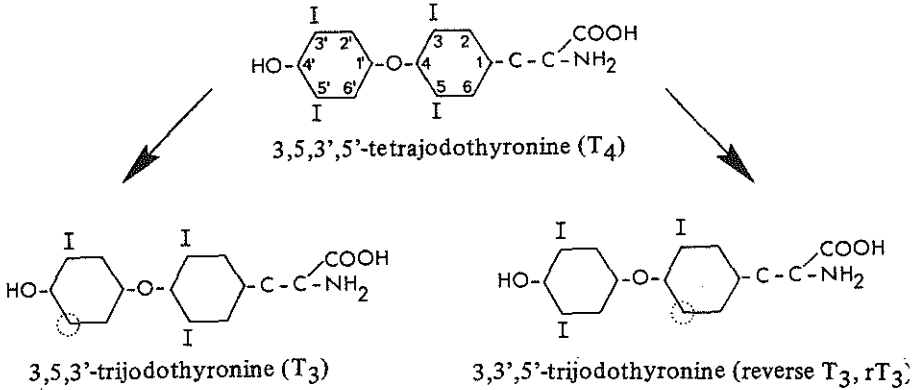
De studies over de circulatoire effecten van de adrenoceptor-blokkerende middelen op langere termijn vermelden over het algemeen slechts veranderingen van de polsfrequentie. Het doel van ons onderzoek was vooral om meer kwantitatieve gegevens te verkrijgen over de mogelijke betekenis van het beta-adrenergische zenuwstelsel bij de klinische verschijnselen van hyperthyreoidie. Evenals het hart wordt ook de nier door het adrenergische zenuwstelsel geïnnerveerd en ook bij de renine secretie lijkt het beta-adrenergische zenuwstelsel betrokken. Men kan veronderstellen dat de adrenergische activiteit bij patiënten met hyperthyreoidie is verhoogd, of

door een toegenomen adrenergische prikkeling of door een toegenomen gevoeligheid voor adrenergische prikkels. In het eerste geval zullen plasma-noradrenalinespiegels als maat voor de sympatische prikkeling wellicht verhoogd zijn. In het tweede geval zal de hemodynamische reactie op een beta-sympaticomimeticum (isoprenaline) tijdens hyperthyreoidie vergroot zijn. In beide gevallen zullen de hemodynamische veranderingen na beta-blokkade tijdens hyperthyreoidie mogelijk groter zijn dan bij normale proefpersonen.

De effecten van hyperthyreoidie zijn in belangrijke mate een gevolg van de hoge plasmaspiegels van  $T_4$  en  $T_3$ . Deze plasmaspiegels zijn niet slechts afhankelijk van de productie door de schildklier, doch ook van het perifere metabolisme van deze hormonen.  $T_4$  wordt in de bloedbaan voor een belangrijk deel gebonden aan de plasma-eiwitten: thyroxine-bindend globuline (TBG), pre-albumine en albumine. Slechts een zeer kleine fractie ( $< 0,1\%$ ) is beschikbaar voor overgang naar de perifere weefsels (Ingbar en Woerber 1974).  $T_3$  wordt minder sterk gebonden aan TBG en slechts in zeer geringe mate aan pre-albumine (Schimmel en Utiger 1977). In de cel is de belangrijkste wijze waarop  $T_4$  wordt gemetaboliseerd de dejodering. Bij dit proces waarvan is aangetoond, dat dit plaats vindt in nier, lever, huidfibroblasten, leukocyten en hartspierweefsel en waarschijnlijk ook in andere weefsels (perifere conversie), kan afhankelijk van de dejoderingsplaats  $T_3$  of reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) worden gevormd (figuur 1).

Aangezien  $T_3$  vier tot vijf maal actiever is dan  $T_4$  kan de omzetting van  $T_4$  naar  $T_3$  worden gekenschetst als een activeringsproces. Er bestaan aanwijzingen dat bij een normale schildklierfunctie meer dan 80% van de  $T_3$ -productie op deze wijze plaats vindt (Surks e.a. 1973, Chopra e.a. 1976). De laatste jaren hebben verschillende onderzoeken aangetoond dat bij euthyreoidie de plasmaspiegels van  $T_3$  onder diverse omstandigheden zoals acute of chronische ziekten of vasten, zijn verlaagd, waarschijnlijk door een effect op de perifere conversie van  $T_4$ . Men zou zich kunnen afvragen of de gunstige effecten van beta-blokkade, die zijn beschreven bij hyperthyreoidie, wellicht ook worden veroorzaakt door vermindering van circulerend actief schildklierhormoon, hetzij door een afname van de productie door de schildklier, hetzij door een verminderde perifere conversie van  $T_4$  naar  $T_3$ .

Bovengenoemde overwegingen n.l. a. de overeenkomst tussen de klinische verschijnselen van hyperthyreoidie en adrenergische hyperactiviteit, b. de gunstige resultaten die werden bereikt met beta-blokkade bij de behandeling van deze ziekte en c. de suggestie dat wellicht een lagere plasmaconcentratie van actief schildklier-



hormoon hierbij een rol zou kunnen spelen, vormden de grondslag voor ons onderzoek. Bij patiënten met een onbehandelde hyperthyreoidie hebben we een aantal hemodynamische en endocrinologische studies verricht, teneinde meer inzicht te verkrijgen over de betekenis van het (beta-)adrenergische systeem bij deze ziekte. Onderzocht werden: hartminuutvolume (CO), slagvolume (SV), polsfrequentie (HR), bloeddruk (RR), polsdruk (PP) en totale perifere weerstand (TPR), zowel bij de onbehandelde patiënten als na toediening van een beta-adrenoceptor blokkerend middel (propranolol) en na thyreostatische behandeling, tijdens euthyreoidie. Bovendien werden bij deze patiënten onder dezelfde omstandigheden renale circulatoire parameters, zoals de renale plasmadoorstroming (RPF), de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), de renale vaatweerstand (RVR) en de plasma-renine-spiegels onderzocht. Bovendien werden bij enkele patiënten plasma-noradrenaline-spiegels bepaald. Tevens werd het effect van propranolol op de plasmaspiegels van de schildklierhormonen T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> en rT<sub>3</sub> bestudeerd. Tenslotte konden de resultaten van het hemodynamische onderzoek bij patiënten met hyperthyreoidie worden vergeleken met de resultaten van dergelijke waarnemingen bij enkele patiënten met een hypothyreoidie.

## HOOFDSTUK 2

### HARTMINUUTVOLUME, BLOEDDRUK, NIERCIRCULATIE, RENINE EN VOLUMINA VAN LICHAAMSVLOEISTOFFEN BIJ HYPERTHYREOIDIE

#### 2.1. Hartminuutvolume en bloeddruk

Uit vele hemodynamische studies die bij patiënten met thyreotoxicose werden verricht, is gebleken dat er bij deze mensen een overactiviteit van het hart bestaat (Rowe e.a. 1956, Graettinger e.a. 1959, Abrahamsen e.a. 1963, Wilson e.a. 1964, 1966, Goldstein en Killip 1965, Howitt en Rowlands 1966, 1967, 1968, Aoki e.a. 1967, Buccino e.a. 1967, Theilen en Wilson 1967, Wiener e.a. 1969, de Groot e.a. 1970, Grossman e.a. 1971, Pietras e.a. 1972, Freedberg en Hamolsky 1974). Zowel de hartfrequentie als het slagvolume zijn verhoogd (Howitt e.a. 1968, Wiener e.a. 1969, de Groot 1972). De totale toename van het hartminuutvolume (CO) is vaak zelfs groter dan de toename in het zuurstofverbruik. Dit heeft tot gevolg dat het verschil tussen het arteriële- en veneuze zuurstofgehalte kleiner is dan bij normalen (Buccino e.a. 1967, Freedberg en Hamolsky 1974).

Waardoor wordt de toename van CO bij hyperthyreoidie veroorzaakt? De meningen hierover zijn verdeeld. In de eerste plaats leidt een verhoogde beta-adrenergische activiteit tot een toename van hartfrequentie en CO (Howitt en Rowlands 1966, 1967). De verhoogde CO wordt eveneens toegeschreven aan een direkt effect van thyroxine op het myocard (Editorial 1964, Howitt en Rowlands 1966, 1967, Buccino e.a. 1967, Cairoli en Crout 1967, Levey 1971). Tenslotte lijken ook veranderingen in de perifere vaatweerstand via een reflexmechanisme verantwoordelijk voor een toename van CO (Howitt en Rowlands 1967, Theilen en Wilson 1967). Het is overigens niet precies bekend hoe de perifere vasodilatatie tot stand komt. Wel is bekend dat een verhoogde warmteproductie via het temperatuurregulatie systeem leidt tot een vasodilatatie (Friedberg 1956). Er zijn ook aanwijzingen dat ac-

cumulatie van metaboliëten bij een verhoogde stofwisseling een lokale vasodilatatie veroorzaakt (Wilson e.a. 1964, Howitt en Rowlands 1967).

Terwijl de gemiddelde bloeddruk bij thyreotoxicose patiënten in het algemeen niet duidelijk is veranderd, blijkt dat bij deze patiënten de polsdruk wel is toegenomen door een stijging van de systolische druk en een daling van de diastolische druk (Freedberg en Hamolsky 1974, Dratman 1976). Bij sommige personen met hyperthyreoidie is echter zowel de systolische- als diastolische bloeddruk verhoogd, mogelijk door beta-adrenergisch geïnduceerde hyperactiviteit van het renine-angiotensine systeem (Dratman 1976). Bij die patiënten verdient behandeling met beta-blokkers de voorkeur (Ivy e.a. 1966).

## 2.2. Niercirculatie

Hoewel de gegevens schaars zijn en soms zelfs tegenstrijdig, bestaan er aanwijzingen dat ook in de nieren sprake is van een hypercirculatie. Corcoran en Page (1947) konden voor het eerst bij twee patiënten met hyperthyreoidie geen verhoogde renale plasmadoorstroming (RPF), noch een verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) vaststellen. Later beschreven Aas en Blegen (1949) een toename van de RPF bij patiënten met hyperthyreoidie. Deze resultaten werden bevestigd door Hlad e.a. (1954) en Ford e.a. (1961). Daarentegen bleken ook Cutler e.a. (1967) niet in staat om bij patiënten met hyperthyreoidie een significante verandering van GFR en RPF aan te tonen, terwijl door dezelfde auteurs wel een toename van GFR en RPF werd waargenomen bij normale proefpersonen na toediening van schildklierpoeder.

## 2.3. Renine

Milech e.a. (1970) vonden bij 12 patiënten met hyperthyreoidie een verhoogde plasma renine activiteit (PRA). Later werden soortgelijke bevindingen beschreven door Hauger-Klevane e.a. (1972), Cain e.a. (1973), Fuchuki e.a. (1973) en Ogihara e.a. (1973). De oorzaak van deze renine stijging is nog niet geheel opgehelderd. Er bestaan duidelijke aanwijzingen dat het sympatische zenuwstelsel de renine productie kan beïnvloeden (Winer e.a. 1969, 1971, Chonko e.a. 1975). Het lag dus voor de hand om te veronderstellen dat de PRA stijging tijdens hyperthyreoidie werd veroorzaakt door een toegenomen beta-adrenergische activiteit (Hauger-Klevane e.a. 1972, Cain e.a. 1973, Fuchuki e.a. 1973). Propranolol had bij hyperthyreoidie patiënten inderdaad een daling van de PRA tot gevolg (Hauger-Klevane, Cain, Fuchuki). Met nadruk moet echter worden vermeld, dat normale waarden niet werden bereikt. Andere factoren die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op de verhoog-

de PRA werden onderzocht door Cain e.a. (1973) en Fuchuki e.a. (1973). Extra kalium toediening via het dieet resulteerde in een normalisering van de PRA (Cain e.a.). Fuchuki e.a. waren van mening dat mogelijk ook een toegenomen natriurese tijdens hyperthyreoidie een rol zou spelen bij de renine afgifte, een mening, die zij overigens slechts baseerden op een nog verdere PRA stijging na het toedienen van furosemide. Bij geen der aangehaalde studies werd ingegaan op mogelijke veranderingen van de volumina der lichaamsvloeistoffen, terwijl bekend is dat deze de plasma-renine-spiegels beïnvloeden.

#### **2.4. Volumina van lichaamsvloeistoffen**

De literatuurgegevens over de omvang en de verdeling van de extracellulaire vloeistof bij patiënten met hyperthyreoidie zijn vaak niet met elkaar in overeenstemming. Tegenstrijdige bevindingen kunnen misschien worden verklaard doordat de gevonden waarden wel of niet werden gecorrigeerd voor lichaamsoppervlak of lichaamsgewicht. Aangezien bij thyreotoxicose ook een verlies van metabool minder actief vetweefsel optreedt (Wayne 1960), lijkt het verstandig om de waarden te betrekken op de voor vetweefsel gecorrigeerde lichaamsmassa (lean body mass). Deze grootte is direkt gerelateerd aan de totale hoeveelheid lichaamswater (Muldowney 1957a, Wayne 1960).

##### **2.4.1. Totaal lichaamswater**

Mokler (1959) vond bij thyreotoxisch gemaakte honden geen verandering van het totale lichaamswater, dat werd bepaald met behulp van zgn. 'zwaar water' (D<sub>2</sub>O). Muldowney e.a. (1957b) bepaalden de verdelingsruimte van antipyrine als maat voor het totale lichaamswater. Bij patiënten met hyperthyreoidie vonden zij dat het lichaamswater was verminderd; na behandeling van de hyperthyreoidie werden normale waarden bereikt.

##### **2.4.2. Plasmavolume, bloedvolume en erytrocytenvolume**

Ook over de omvang van het plasmavolume (PV) en het bloedvolume (BV) tijdens hyperthyreoidie zijn de meningen verdeeld. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat PV is toegenomen (Chang 1931, Goldbloom 1933, Goldbloom en Liblin 1935, Gibson en Harris 1939, Read 1954, Muldowney e.a. 1957b, Wayne 1969, Abrahamson e.a. 1963, Das e.a. 1975). Daarentegen vonden Clark en Linden (1948) een afname van het circulerend bloedvolume bij deze patiënten, hetgeen werd toegeschreven aan een eiwitdepletie, als gevolg van een versterkte calorieënbehoefte. Read (1954) gebruikte met <sup>51</sup>Cr-gemerkte erytrocyten en vond een verkleind erytrocytenvolume (EV) bij hyperthyreoidie. Een groot EV, direkt gecorreleerd aan de basa-



le zuurstofconsumptie, werd daarentegen weer door Muldowney (1957a) gevonden.

Deze tegenstrijdigheden kunnen wellicht worden verklaard, nu de laatste jaren is gebleken dat hyperthyreoidie vaak gepaard gaat met een anemie op basis van een ijzer- of vitamine B<sub>12</sub> gebrek (Das e.a. 1975). Bij patiënten zonder deficiënties blijkt een versterkte erytropoëse te bestaan, met hogere erythropoëitine spiegels dan bij normalen, waardoor EV is toegenomen (Das e.a. 1975). PV zou hierbij vaak compensatoir zijn vergroot.

#### 2.4.3. Het extracellulaire vloeistofvolume

Er zijn aanwijzingen dat ook het extracellulaire vloeistofvolume (ECV) bij hyperthyreoidie is toegenomen. Cachera e.a. (1949 a.b.c.) vonden een toename van de verdelingsruimte van thiocyanaat bij patiënten met hyperthyreoidie. Mokler (1959) vond slechts een geringe toename van de thiosulfaat-ruimte bij honden, die langdurig thyroxine kregen. Diverse auteurs hebben de hoeveelheid totaal uitwisselbaar natrium (Na<sub>E</sub>) bepaald, hetgeen eveneens een indruk geeft over de grootte van het ECV (Miller en Wilson 1955). Hoewel Arons e.a. (1956) en Munro e.a. (1958) aanvankelijk geen toename van Na<sub>E</sub> konden vaststellen, vonden Wayne (1960) en Shizume e.a. (1966) dat Na<sub>E</sub> tijdens hyperthyreoidie was vergroot. De discrepantie tussen de laatste waarnemingen zou kunnen worden verklaard door het al dan niet corrigeren voor vetvrije lichaamssmassa (Wayne 1960).

## HOOFDSTUK 3

### HYPERTHYREOIDIE EN HET ADRENERGISCHE ZENUWSTELSEL

De klinische verschijnselen van hyperthyreoidie, die eveneens aanwezig zijn bij patiënten onder stress, suggereren dat er een relatie bestaat tussen de schildklierfunctie en het sympatische zenuwstelsel. Over deze relatie is reeds veel onderzoek verricht, hetgeen in dit hoofdstuk zal worden besproken. Zoals gezegd is het denkbaar dat de adrenergische activiteit tijdens hyperthyreoidie is verhoogd. Plasmaspiegels van catecholamines en een veranderd catecholamine metabolisme, als mogelijke maat voor deze activiteit, komen ter sprake. Voorts bestaat de mogelijkheid dat de adrenergische activiteit niet is verhoogd, maar dat er wel een verhoogde gevoeligheid van de adrenoceptor voor adrenergische prikkels bestaat; dit komt eveneens aan de orde. In het tweede gedeelte van dit hoofdstuk gaan we wat dieper in op de praktische toepassing van sympaticolytica, die reeds lang gebruikt worden bij de behandeling van hyperthyreoidie. Middelen die de beta-adrenoceptor blokkeren, nemen hierbij een belangrijke plaats in.

#### 3.1. Verhoogde beta-adrenergische activiteit

##### 3.1.1. Plasmaspiegels van catecholamines

Plasmaspiegels van catecholamines zijn mogelijk een maat voor de (toegenomen) adrenergische activiteit. Men dient hierbij te bedenken dat deze plasmaspiegels afhankelijk zijn van produktie, re-uptake en enzymatische afbraak van catecholamines. Over de direkte invloed van catecholamines op de schildklierfunctie is veel onderzoek verricht (Harrison 1964, Waldstein 1966, Spaulding en Noth 1975, Landsberg 1977). Diller en Kilpatrick (1958) en Goldfien e.a. (1961) vonden verhoogde adrenaline- en noradrenaline-spiegels in urine en bloed van patiënten met hyperthyreoidie, terwijl deze spiegels tijdens hypothyreoidie waren verlaagd. Nadien hebben

andere onderzoekers deze bevindingen niet meer kunnen bevestigen (Harrison 1964, 1967). Integendeel, sommige auteurs beschreven juist verlaagde noradrenaline-spiegels in bloed (Kuschke 1960, Christensen 1973) en urine (Levine e.a. 1962) van hyperthyreoidie patiënten, terwijl bij deze patiënten eveneens de VMA uitscheiding was verlaagd (Levine e.a. 1962). Bovendien bleken zowel de catecholamine uitscheiding (Wiswel e.a. 1963) als de plasma catecholamines (Christensen 1972, 1973, Coulombe e.a. 1976a,b) bij patiënten met hypothyreoidie verhoogd. Ook Stoffer e.a. (1973) vonden een omgekeerde relatie tussen schildklieractiviteit en plasma-catecholamine-spiegels. Hierbij dient te worden opgemerkt dat in vrijwel alle bovengenoemde studies catecholamines werden bepaald met een fluorimetrische bepalingsmethode. Inmiddels beschikt men over nieuwere radioënzymatische bepalingsmethoden, die meer specifiek en gevoeliger lijken te zijn (Henry e.a. 1975). Gegevens over catecholamine-spiegels tijdens hyperthyreoidie bepaald met dergelijke methoden zijn schaars.

### **3.1.2. Veranderd catecholamine metabolisme**

Er zijn studies waaruit zou blijken dat de relatie tussen het sympatische zenuwstelsel en hyperthyreoidie mogelijk gezocht moeten worden in een veranderd catecholamine metabolisme tijdens hyperthyreoidie (Spaulding en Noth 1975). Omdat normaliter ca 90% van de noradrenaline, die in de synapsspleet wordt uitgestort, weer direct door het zenuwuiteinde wordt opgenomen (re-uptake), zullen kleine veranderingen in deze re-uptake een belangrijke invloed hebben op de hoeveelheid effectieve neurotransmitter (Spaulding en Noth, 1975). Studies van Wurtman e.a. (1963) en van Landsberg en Axelrod (1968) wijzen er op dat de uptake van respectievelijk  $^3\text{H}$ -adrenaline en  $^3\text{H}$ -noradrenaline in het zenuwweefsel van het hart tijdens thyreotoxicose is verminderd. Zodoende zouden er bij een remming van de catecholamine re-uptake door schildklierhormonen meer vrije catecholamines beschikbaar zijn voor de receptor.

Bovendien is het mogelijk dat thyroxine eveneens zou kunnen dienen als substraat voor tyrosine hydroxylase, een belangrijk enzym in de catecholamine synthese (Dratman 1974). Dit zou kunnen betekenen dat een overmaat aan  $\text{T}_4$  wellicht op die manier verantwoordelijk is voor een hogere produktie van actieve neurotransmitter.

### **3.2. Verhoogde gevoeligheid voor adrenaline en noradrenaline**

Publicaties, daterend van voor 1960 leken er op te wijzen dat de hemodynamische veranderingen na toediening van (nor)adrenaline bij thyreotoxische proefdieren of patiënten groter waren dan normaal. Zowel bij thyreotoxische konijnen

(Rosenblum e.a. 1933) als bij thyreotoxische muizen (Peltola 1951) bleek de letale dosis van adrenaline veel lager dan bij euthyreotide dieren. Ook bij thyreotoxische honden leek het effect van adrenaline en noradrenaline op hartfrequentie, bloeddruk en hartminuutvolume sterker dan bij normale honden (Brewster e.a. 1956). Tenslotte bleek ook bij patiënten met hyperthyreoidie de pressor dosis van noradrenaline geringer dan tijdens euthyreoidie (Schneekloth 1953). Onderzoekingen van recentere datum hebben deze bevindingen niet kunnen bevestigen en hebben met tegengestelde resultaten veel twijfels gezaaid (Wilson e.a. 1966, Aoki e.a. 1967, 1972, Varma 1976), zodat dit probleem nog lang niet is opgehelderd. Er bestaan recente aanwijzingen dat in vitro het aantal beta-receptoren in hartspierweefsel van de rat onder invloed van thyroxine toeneemt (Kunos 1976, Ciaraldi en Marinetti 1977, Williams e.a. 1977, Bannerjee en Kung 1978, Kempson e.a. 1978). Deze gegevens, die suggereren dat daarom ook in vivo de gevoeligheid voor catecholamines onder invloed van thyroxine zou kunnen toenemen, hebben de onduidelijkheid nog meer versterkt.

### **3.3. Sympaticolytica bij de behandeling van hyperthyreoidie**

Bij de behandeling van hyperthyreoidie heeft men, afgaand op het klinisch zo duidelijk aanwezige verband tussen thyreotoxicose en adrenergische hyperactiviteit, veel gebruik gemaakt van middelen die aangrijpen op het sympatische zenuwstelsel.

#### **3.3.1. Middelen met diverse aangrijpingspunten**

Canary e.a. (1957), de Groot e.a. (1960, 1961) en Waldstein e.a. (1964) beschreven goede resultaten, die werden bereikt met reserpine. De gunstige effecten van guanethidine tijdens door exogeen T<sub>3</sub> veroorzaakte thyreotoxicose werden beschreven door Gaffney e.a. (1961) en bij hyperthyreoidie patiënten door Lee e.a. (1962), de Groot e.a. (1961) en Goldstein en Killip (1965). Ook behandeling met alpha-methyl-dopa had succes (Theilen e.a. 1962). Zowel reserpine als guanethidine bleken eveneens een gunstige werking te hebben op de oogverschijnselen (vooral ptosis en lid-retractie) bij hyperthyreoidie (Canary e.a. 1957, Lee e.a. 1962, Sneddon en Turner 1966), doch de schildklierfunctie (PBI en jodiumopname door de schildklier) veranderde niet.

#### **3.3.2. Beta-adrenoceptor blokkerende middelen**

Bij de behandeling van hyperthyreoidie met sympaticolytica waren zulke goede resultaten verkregen, dat het logisch was, om de beta-adrenoceptor blokkerende middelen na hun introductie in 1964, ook hiervoor te gebruiken. Inmiddels zijn vele ervaringen over deze behandelingsmethode gepubliceerd (Levey 1975). Achtereen-

volgens zullen aan de hand van literatuurgegevens de verschillende effecten van deze zgn. beta-blokkers tijdens hyperthyreoidie worden besproken. Daarna volgt een overzicht van de verschillende indicaties, waarbij het gebruik van deze middelen algemeen is geaccepteerd.

### 3.3.2.1. Effecten op de circulatie

Wilson e.a. (1964) vonden bij hyperthyreoidie patiënten geen duidelijke veranderingen van CO, polsfrequentie en bloeddruk na acute of chronische behandeling met de beta-blokker pronethalol. De chronotrope en inotrope effecten van isoprenaline werden wel geremd, zodat een effectieve blokkade van de beta-receptoren zeer aannemelijk was. Ook acute parenterale toediening van propranolol had geen effect op deze parameters bij normale proefpersonen met een door exogeen T<sub>3</sub> veroorzaakte thyreotoxicose (Wilson e.a. 1966). Sedertdien zijn er echter vele publicaties verschenen over de effecten van beta-blokkers, vooral propranolol, bij thyreotoxicose. Helaas zijn slechts enkele studies dubbelblind uitgevoerd (Shanks e.a. 1969, Grossmann e.a. 1971, Nelson en Mc Devitt 1975). Rowlands e.a. (1965) beschreven voor het eerst bij patiënten met hyperthyreoidie een daling van de hartfrequentie na een intraveneuze injectie van 10 mg propranolol. Vervolgens hebben vele auteurs een daling van de polsfrequentie bij patiënten met hyperthyreoidie na acute beta-blokkade (Turner e.a. 1965, 1968, Howitt e.a. 1966, 1968, Mc Devitt e.a. 1968, Wiener e.a. 1969) en chronische beta-blokkade (Parsons en Jewitt 1967, Hadden e.a. 1968, Buckle e.a. 1968, Vinik e.a. 1968, Shanks e.a. 1969, Distiller e.a. 1975, Nelson en Mc Devitt 1975) bevestigd. Deze afname van de polsfrequentie lijkt zeker te worden veroorzaakt door blokkade van de beta-receptoren; de rechtsdraaiende isomeer (d-propranolol), welke geen beta-blokkerende eigenschappen heeft (Howe en Shanks 1966), had namelijk geen effect op de tachycardie bij hyperthyreoidie (Mc Devitt e.a. 1968).

Ook CO daalde na intraveneuze toediening van propranolol tijdens hyperthyreoidie (Howitt e.a. 1966, 1968, Wiener e.a. 1969). Het slagvolume bleek hierbij niet significant veranderd.

### 3.3.2.2. Renine-angiotensine systeem

Het effect van beta-blokkade op de plasma-renine-spiegels tijdens hyperthyreoidie kwam reeds ter sprake in hoofdstuk 2.3.

### 3.3.2.3. Tremoren

In diverse onderzoeken werd het effect van beta-blokkade op de bij hyperthyreoidie voorkomende tremoren bestudeerd (Marsden e.a. 1968, Shanks e.a.

1969, Grossman e.a. 1971, Nelson en Mc Devitt 1975). Na propranolol en sotalol werd een duidelijke afname van de tremoren waargenomen (Marsden e.a. 1968, Shanks e.a. 1969, Grossman e.a. 1971b), doch daarentegen leek de invloed van practolol op deze tremoren minder uitgesproken (Nelson en Mc Devitt 1975).

#### 3.3.2.4. Oogverschijnselen

Hoewel er aanvankelijk aanwijzingen bestonden dat propranolol een gunstig effect op de oogverschijnselen (exophthalmos, ptosis en lid-retractie) bij hyperthyreoïdie zou hebben (Buckfield en Davies 1966) konden Sneddon en Turner (1966) in een enkelvoudige studie en Shanks e.a. (1969) in een dubbelblind opgezette studie dit niet bevestigen. Grossman e.a. (1971b) onderzochten bij 10 patiënten met hyperthyreoïdie de perifere effecten van een andere beta-blokker nl. sotalol. Bij 3 van de 4 patiënten met een lidretractie werd een objectieve verbetering waargenomen.

#### 3.3.2.5. Vertraging van de Achillespeesreflex

Marsden e.a. (1968) vergeleken bij patiënten met hyperthyreoïdie het effect van dl-propranolol intraveneus op de verkorte Achillespeesreflex (APR) met het effect van inactief d-propranolol en het effect van fysiologisch zout. Alleen dl-propranolol veroorzaakte een verlenging van de reflexduur, doch normale waarden werden niet bereikt. Deze waarneming werd gesteund door soortgelijke bevindingen met sotalol (Grossman e.a. 1971b) en pindolol (Schelling e.a. 1973).

#### 3.3.2.6. Metabole effecten

De verhoogde zuurstofconsumptie en het verhoogde basaalmetabolisme tijdens hyperthyreoïdie lijken niet te worden beïnvloed door beta-blokkers (Wilson e.a. 1964, Howitt en Rowlands 1966, Grossman e.a. 1971b). Ramsay (1974) onderzocht het effect van sotalol op de nuchtere bloedsuikerspiegel en de BSP-retentie bij 8, resp. 7 patiënten met hyperthyreoïdie. De nuchtere bloedsuikerspiegels vertoonden na sotalol een stijging, wellicht als gevolg van een verminderde insuline secretie door een relatieve alpha-stimulatie op de pancreas. De aanvankelijk gestoorde BSP-test verbeterde bij alle 7 patiënten. Gesuggereerd werd dat deze verbetering mogelijk werd veroorzaakt door een meer 'efficiënte' bloeddoorstroming.

Georges e.a. (1974) onderzochten de invloed van beta-blokkade op het stikstof- en het calcium metabolisme bij 8 patiënten met hyperthyreoïdie. Na propranolol werd een significante stikstof retentie waargenomen. Propranolol had echter geen invloed op de verhoogde calcium-, fosfaat- en hydroxyproline uitscheiding. Er zijn aanwijzingen dat hypercalciëmie bij hyperthyreoïdie vermindert na intraveneuze propranolol toediening (Rude e.a. 1976). Daarentegen bleek dat een chronische

onderhoudsdosering propranolol (160 mg per dag), slechts bij twee van de vier patiënten met hyperthyreoidie invloed had op de - milde - hypercalciëmie (Georges en Sode 1976).

### 3.3.2.7. Schildklierfunctie

Beta-blokkers hebben geen invloed op PBI (Krikler 1966, Shanks e.a. 1969, Schelling e.a. 1973, Michie e.a. 1974) en op de  $T_3$ -Hars uptake (Mc Larty e.a. 1973, Mazzaferri e.a. 1976). Evenmin worden de jodiumopname door de schildklier (Krikler 1966, Hadden e.a. 1969, Mc Larty e.a. 1973, Mazzaferri e.a. 1976) en de serum  $T_4$ -spiegels (Mc Larty e.a. 1973, Nauman 1974, Mazzaferri e.a. 1976) door beta-blokkers beïnvloed. Hoewel Mazzaferri e.a. (1976) vonden dat de serum  $T_3$ -spiegels evenmin werden beïnvloed door propranolol, zijn recent enkele publicaties verschenen (Nauman 1974, Wiersinga en Toubert 1976, 1977, Verhoeven e.a. 1977, Theilade e.a. 1977) waarin de serum  $T_3$ -spiegels wel daalden tijdens propranolol. Waarschijnlijk betreft het hier een verandering van het perifere thyroxine metabolisme en geen verandering van de  $T_3$  secretie door de schildklier.

### 3.3.3. Indicaties voor beta-blokkade tijdens hyperthyreoidie

#### 3.3.3.1. Thyreotoxische storm

Nadat door Hughes (1966) het succes van pronethalol bij de behandeling van een thyreotoxische crisis werd beschreven, zijn er diverse publicaties verschenen, waarin melding werd gemaakt van de goede resultaten met pronethalol (Parsons en Jewitt 1967, Buckle 1968) en propranolol (Mc Lean 1967, Parsons en Jewitt, 1967, Buckle 1968, Das en Krieger 1969). Zowel parenteraal (Mc Lean, Das en Krieger) als oraal (Parsons en Jewitt, Buckle) bleken deze middelen effectief. Momenteel worden beta-blokkers, in het bijzonder propranolol, dan ook algemeen aanbevolen voor behandeling van een thyreotoxische crisis (Mackin e.a. 1974). Hoewel in het algemeen hoge doses gegeven werden, bleek ook een geringe orale dosis van 60 mg per dag (Parsons en Jewitt 1967) reeds effectief.

Tegenover deze gunstige berichten over propranolol voor de behandeling van de thyreotoxische storm, is echter onlangs ook gebleken dat propranolol toch niet altijd in staat is om een dergelijke crisis, zij het met een relatief lage polsfrequentie, te voorkomen (Eriksson e.a. 1977).

#### 3.3.3.2. Pre-operatief

Het pre-operatief vóórbehandelen met propranolol werd voor patiënten met hyperthyreoidie, die plotseling een operatie dienen te ondergaan, aanbevolen door

Parsons en Jewitt (1967). Maar ook bij de chirurgische behandeling van hyperthyreoidie is veel gebruik gemaakt van propranolol (Vinik e.a. 1968, Pimstone en Joffe 1970, Lee e.a. 1973, Bewsher e.a. 1974, Michie e.a. 1974). Diverse auteurs vonden dat de schildklier bij patiënten die met beta-blokkade waren behandeld, vaster aanvoelde en minder gevasculariseerd was, dan bij conventionele therapie. Propranolol is in combinatie met een thyreostaticum, maar ook afzonderlijk gebruikt (Lee e.a. 1973, Bewsher e.a. 1974, Michie e.a. 1974). Hoewel aanvankelijk werd aanbevolen om propranolol te combineren met jodium (Pimstone en Joffe 1970) konden Michie e.a. geen verschillen aantonen tussen een groep patiënten behandeld met propranolol en lugol, en een groep die alleen propranolol kreeg. Pre-operatieve voorbehandeling met jodium lijkt daarom dan ook achterwege te kunnen blijven. Over het tijdstip waarop men met propranolol dient te starten, heerst geen eenstemmigheid; men geeft op minimaal 4 dagen (Lee e.a. 1973) tot maximaal 25 dagen pre-operatief (Michie e.a. 1974).

### 3.3.3.3. Tijdens graviditeit

De behandeling van een hyperthyreoidie tijdens de zwangerschap kan gepaard gaan met problemen. Bij een schildklieroperatie zou er een kleine kans op abortus of partus prematurus bestaan. De gebruikelijke thyreostatica kunnen de placenta passeren, waardoor er een kans op foetale hypothyreoidie bestaat. Bovendien kan het gebruik van deze middelen in de eerste maanden van de zwangerschap worden ontraden met het oog op een eventuele teratogene werking. Over het nut van beta-blokkade tijdens de zwangerschap zijn de meningen verdeeld. Aangezien beta-blokkers mogelijk de uterus contractiliteit bevorderen (Sapeika 1969), oordeelden Pimstone e.a. (1970) dat zwangerschap een contra-indicatie was voor deze vorm van therapie. Nadien werden echter door Langer e.a. (1974) en Bullock e.a. (1975) uitstekende resultaten beschreven bij 4, resp. 2 zwangere thyreotoxische patiënten: door beide auteurs werd propranolol juist als middel van eerste keus aanbevolen.

### 3.3.3.4. Als tijdelijke therapie

Wanneer de klinische toestand een onmiddellijke therapie vereist, doch de diagnostische procedures nog niet geheel zijn afgerond, zou alvast kunnen worden gestart met beta-blokkerende middelen. Deze middelen beïnvloeden wel de perifere effecten van de hyperthyreoidie, doch niet de schildklierfunctie op zich (Vinik 1968). Met beta-blokkers zou eveneens de periode kunnen worden overbrugd tussen de datum waarop de behandeling (bijv. met radio-actief jodium) wordt gestart en het tijdstip waarop deze behandeling het gewenste effect sorteert, voor radio-actief jodium meestal een periode van enkele weken (Hadden e.a. 1968, Vinik e.a. 1968).



### 3.3.3.5. Als definitieve monotherapie

Door sommige auteurs werd propranolol gebruikt als enige therapie bij de behandeling van hyperthyreoïdie. Pimstone e.a. (1969) behandelden 27 patiënten. Na enkele maanden werd bij 47% een zowel subjectief als objectief duidelijke verbetering vastgesteld. Bij bijna de helft hiervan normaliseerde ook de jodium opname door de schildklier. Bij nog eens 34% werd weliswaar enige klinische verbetering waargenomen, doch met name de gewichtsvermindering bleef bestaan. Slechts bij 19% kon geen verbetering worden vastgesteld. Mc Larty e.a. (1973) vervolgden 21 patiënten met hyperthyreoïdie die gedurende 1 jaar met alleen propranolol waren behandeld (3 x 40 mg per dag). Een symptomatische en objectieve verbetering werd waargenomen bij alle patiënten. De gemiddelde polsfrequentie daalde van 111 naar 78 slag/min. Slechts bij 5 patiënten was er een verbetering van de jodium opname door de schildklier. Montgomery e.a. (1975) bestudeerden 25 patiënten, die alleen met propranolol werden behandeld. Na één jaar bleek 40 procent euthyroid. Mazzaferri e.a. (1976) behandelden 8 patiënten met alleen propranolol: bij alle patiënten was een duidelijke daling van de polsfrequentie, niet verschillend van een groep patiënten, die met behulp van  $^{131}\text{I}$  euthyroid geworden was. Twee patiënten werden euthyroid na propranolol; bij de overige patiënten was er weliswaar een klinische verbetering, doch euthyreoïdie werd niet bereikt.

### 3.3.3.6. Diverse andere indicaties

Pimstone e.a. (1968) constateerden bij 18 patiënten met een hyperthyreoïdie, dat er een verbetering van de myopathie optrad na behandeling met propranolol. Ook werd na propranolol een verbetering beschreven van de thyreotoxische paralyse, welke o.a. in verband wordt gebracht met een laag gehalte van het lichaamskalium (Conway e.a. 1974).

### 3.3.3.7. Conclusie

Op grond van bovenstaande literatuurgegevens, kan men concluderen dat propranolol momenteel erg populair is voor tal van indicaties bij de behandeling van hyperthyreoïdie.

## HOOFDSTUK 4

### PATIENTEN EN METHODEN

#### 4.1. Patiënten

In de periode november 1974 tot en met april 1977 werden 16 patiënten (9 vrouwen, leeftijd 23 - 66 jaar, gemiddeld 40 jaar; zie tabel I) met een hyperthyreoïdie als gevolg van de ziekte van Graves in ons hemodynamisch onderzoek betrokken. Daarnaast werden bij nog vier patiënten (nrs. 17 - 20, tabel I) enige aanvullende gegevens verkregen betreffende plasma-noradrenaline-spiegels, de renale extractie van hippuran en de hemodynamische reactie op isoprenaline. De meeste van deze patiënten waren door de huisarts als nieuwe patiënt naar de polikliniek verwezen. Bij 2 patiënten (nr. 4 en 16, tabel I) was enige tijd na het staken van thyreostatica een recidief hyperthyreoïdie ontstaan; patiënt nr. 13 heeft 10 jaar geleden reeds een subtotale thyreoïdectomie ondergaan.

De diagnose hyperthyreoïdie werd door ons gesteld op grond van de veelal typische anamnese, de bevindingen bij lichamelijk onderzoek en de uitslagen van het laboratoriumonderzoek, inclusief de verhoogde plasmaspiegels van  $T_4$  en  $T_3$ , de schildklierscan en de schildklieropname van  $^{131}\text{I}$  of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Deze initiële laboratoriumgegevens zijn vermeld in tabel I. Bij geen der patiënten was sprake van hypertensie of een insufficiëntia cordis. Zij gebruikten geen geneesmiddelen. Wanneer de diagnose eenmaal was gesteld, werd in overleg met de betrokken patiënt, besloten tot een kortdurende opname voor het hemodynamische onderzoek, onder gestandaardiseerde condities en tevens om de therapie klinisch te kunnen instellen. Alle patiënten waren tevoren volledig ingelicht over het onderzoekprogramma.

Tabel I : Initiële laboratoriumgegevens

pat. nr.	m/v	lft. jr.	lengte cm	T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>	Harsopname		Schildklieropname	
				μg/100ml	ng/100ml	Triosorb. %	Thyropac %	I % (24 <sup>u</sup> )	Tc % (15 min)
1	m	43	186	22,7	786	50,6	-	59	-
2	m	66	172	22,8	344	36,6	-	53	-
3	m	28	180	38,5	889	-	-	60	-
4	m	53	181	21,5	434	39,3	-	-	3,8
5	v	37	156	18,7	515	49,0	-	-	12,5
6	v	29	162	21,0	344	49,9	-	-	-
7	v	61	162	18,6	636	49,9	-	-	11,5
8	v	33	158	28,4	1140	58,0	-	-	40,0
9	v	67	161	17,0	292	-	-	-	7,2
10	v	30	164	36,4	656	-	76	-	10,0
11	v	27	163	26,5	414	-	74	-	17,5
12	v	27	162	25,5	874	-	67	-	27,5
13	v	50	170	18,6	355	-	100	-	2,5
14	m	45	174	29,4	560	-	75	-	-
15	m	23	186	16,9	680	-	61	-	-
16	m	36	179	32,2	1070	-	65	-	22,5
17	v	67	152	19,7	339	-	85	52	-
18	v	49	169	17,4	339	-	85	69	-
19	v	13	163	17,7	299	-	76	-	15,0
20	v	48	159	21,8	638	-	46	-	-
normaalwaarden				4,6-12,3	80-205	23-37	v:93-122 m:94-115	15-55	0,2-3,5

## 4.2. Technieken

### 4.2.1. De $^{99m}\text{Tc}$ Technetium-albumine-dilutie methode ter bepaling van het hartminuutvolume

#### 4.2.1.1. Inleiding

De diverse bepalingen van het hartminuutvolume (CO) zijn afgeleid van twee verschillende principes. De Fick methode berust op het principe dat de stroomsnelheid in een systeem per tijdseenheid gelijk is aan de hoeveelheid indicator die in de stroom verschijnt, gedeeld door het concentratieverschil van die indicator, proximaal en distaal van de plaats, waar de indicator verschijnt.

In formule uitgedrukt:

$$V = \frac{I}{[I] \text{ prox.} - [I] \text{ dist.}} \quad (4-1)$$

V = stroomsnelheid

I = hoeveelheid indicator

[I] prox., [I] dist. = concentratie van indicator proximaal resp. distaal

In de praktijk werd van dit principe gebruik gemaakt met behulp van zuurstof als indicator: de zgn. zuurstof-diffusie methode. De verhouding tussen  $\text{O}_2$ -opname door de longen (bepaald met een spirometer) en het verschil in  $\text{O}_2$ -concentratie tussen arteria pulmonalis en vena pulmonalis (hetzelfde als in arterieel bloed), was een maat voor CO.

De tweede methode, volgens Stewart en Hamilton, berust op een indicator-verdunningsprincipe. Na een bolus-injectie van een bekende hoeveelheid indicator in een systeem, wordt stroomafwaarts het concentratiebeloop in de tijd bepaald. Na een goede menging is de gemiddelde verdunning een maat voor de stroom in het tussenliggende vaatbed. Van dit principe zijn afgeleid:

#### a. Kleurstofdilutie methode:

In arterieel bloed wordt een concentratie/tijdcurve geregistreerd van een veneus geïnjecteerde hoeveelheid kleurstof. Tevens wordt in een apart systeem een standaardcurve geregistreerd met een bekende hoeveelheid kleurstof en een bekende stroomsnelheid (calibratie). De verhouding tussen beide concentratie/tijdcurves is een maat voor CO.

#### b. Thermodilutie methode:

Een hoeveelheid gekoelde vloeistof wordt in het rechter atrium geïnjecteerd. Distal hiervan in de a. pulmonalis wordt een temperatuur/tijdcurve geregistreerd.

Uit het temperatuurverschil van bloed en injectaat, de hoeveelheid injectaat en het oppervlak van de temperatuur/tijdcurve kan CO worden berekend, na correctie voor de temperatuurstijging van het injectaat tijdens het verblijf in de catheter.

Hartcatheterisatie en/of arteriepuncties zijn voor bovenstaande methoden noodzakelijk. Deze methoden zijn ingrijpend en voor de patiënt zeer belastend. Ze zijn daarom niet geschikt om regelmatig te worden herhaald, tenzij er een continue intra-arteriële lijn of een catheter in het rechterhart aanwezig is, zoals bijvoorbeeld op een intensieve bewakingsafdeling.

Sinds enkele jaren maken we op onze afdeling gebruik van een isotoopdilutie methode, eveneens afgeleid van het Stewart-Hamilton principe. Hierbij kan de verdunning van de indicator in het hart uitwendig boven de hartstreek worden geregistreerd en gerelateerd aan de concentratie van de indicator in het plasma gedurende een evenwichtssituatie. Voor deze methode wordt een zeer kortlevend isotoop gebruikt: technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ , halfwaardetijd: 6 uur), gekoppeld aan humaan albumine, zodat deze stof in de bloedbaan blijft.

De voordelen van deze methode boven de conventionele technieken zijn:

- a. voor de patiënt is deze methode weinig belastend: intra-arteriële lijnen noch hartcatheterisatie zijn noodzakelijk;
- b. door de korte halfwaardetijd van het isotoop is de meting bij uitstek geschikt om enkele malen binnen een kort tijdsverloop te worden herhaald.

#### 4.2.1.2. Uitvoering

Op de dag van het onderzoek waren de te onderzoeken personen onder basale omstandigheden gehouden, dat wil zeggen in bed en nuchter.  $^{99m}\text{Tc}$ technetium-per-technetaat werd 's morgens kort voor het meten van het hartminuutvolume met een electrolytische reactie gekoppeld aan humaan serum albumine (HSA), zoals beschreven door Dworkin e.a. (1971). Door middel van een precipitatie reactie met 20% trichloorazijnzuur werd telkens in vitro het bindingspercentage bepaald; dit was gemiddeld  $98,0 \pm 0,2\%$  (SEM;  $n=57$ ).

Een taps toelopende collimator, waarin zich een door thallium geactiveerd natriumjodide kristal bevond, verbonden met een versterker en een schrijver (fig. 2), werd loodrecht op de borstwand geplaatst, mid-sternaal ter hoogte van de 4e intercostaalruimte. Een tweede collimator werd boven de buikaorta geplaatst, zodat tegelijkertijd de radioactiviteit boven het hart en boven de aorta kon worden geregistreerd. Tevens werd op dat moment de hartfrequentie geregistreerd door middel van een ECG-apparaat met aparte schrijver.

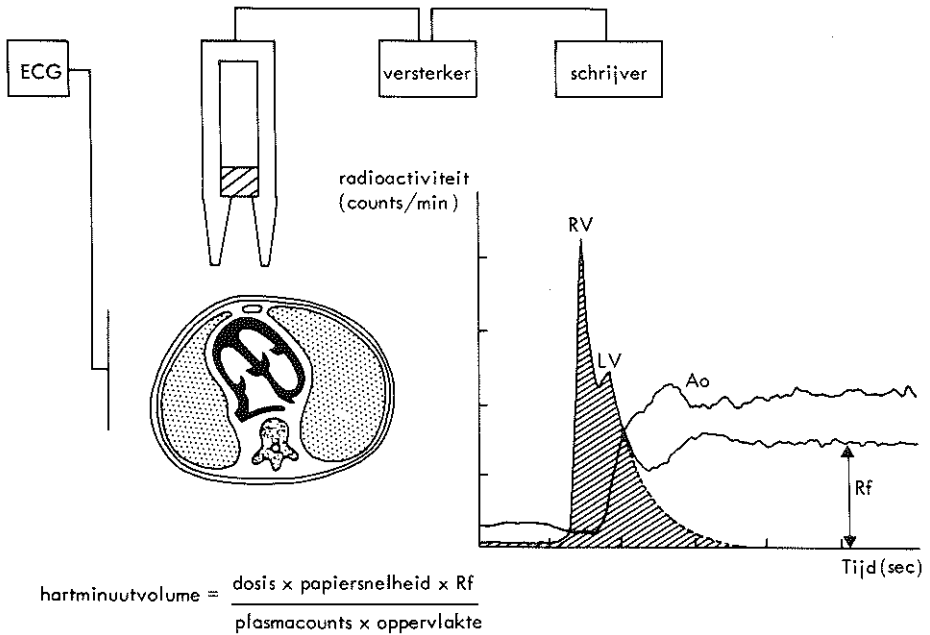


Fig. 2. Bepaling van hartminuutvolume: schematische weergave van proefopstelling met voorbeeld van een geregistreeerde curve. RV = rechter ventrikelcurve, LV = linker ventrikelcurve, Ao = verdunningscurve boven buikaorta. De activiteit in de aorta verschijnt op het moment dat de linker ventrikel zich ontleedt. Rf = restactiviteit boven het hart in een stabiele fase. Het gearceerde oppervlak werd verkregen na extrapolatie van het exponentieel verlopende afdalende been van de linker ventrikel.

Nadat een blanko bloedmonster was afgenomen, werd 0,2 ml  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA (200 - 500  $\mu\text{Ci}$ ) op tijdstip 0 ingespoten via een catheter in de vena cubiti, gevolgd door een snelle injectie van 10 ml fysiologisch zout. Nadien werd via de andere arm bloed afgenomen in gehepariniseerde buizen, precies 5 minuten, 10 minuten, 20 minuten en 30 minuten na de injectie. Registratie van de radioactiviteitscurve boven het hart geschiedde van vlak vóór tot één à twee minuten na de injectie. Tevens werd de restactiviteit tijdens de bloedafnames na vijf en tien minuten geregistreerd (reference waarde, Rf), dit teneinde de radioactiviteit in het plasma aan de curve te kunnen relateren (calibratie).

Na centrifugeren werd het plasma en een verdunde standaardoplossing geteld in een gammascintillatieteller (Packard).

Voor de berekening van CO werd het oppervlak van de geregistreeerde curve met een planimeter bepaald, nadat de exponentieel aflopende linker ventrikelcurve was geëxtrapoléerd om te corrigeren voor de recirculatie (fig. 2). Vervolgens werd CO

berekend volgens de gemodificeerde formule van Stewart en Hamilton, zoals beschreven door Donato e.a. (1971).

$$\text{CO (ml/min)} = \frac{d \cdot s \cdot v \cdot Rf}{\text{opp} \cdot \text{plasmacounts/ml} \cdot (1 - \text{Ht})} \quad (4-2)$$

d = ingespoten hoeveelheid (gram)

s = aantal counts van standaardoplossing, gecorrigeerd voor verval tijdens de telprocedure per ml

v = loopsnelheid van het papier (cm/min)

Rf = hoogte van restactiviteit vanaf basislijn (cm)

opp = oppervlak van de geëxtrapoleerde curve (cm<sup>2</sup>)

Ht = hematocriet

#### 4.2.1.3. Vergelijking met de kleurstofdilutie methode

Bij 27 patiënten (4 hyperthyreoidie, 23 hypertensie) en 3 normale proefpersonen werd in totaal 57 maal CO bepaald, zowel met <sup>99m</sup>Tc-HSA (isotoopdilutie) als met indocyaninegroen (kleurstofdilutie). Voor de kleurstofdilutie methode werd gebruik gemaakt van een 'Gilford model 140 cardiac output system', uitgerust met een minicomputer en een aparte mengkamer voor calibratie. Tussen beide technieken bestond een uitstekende correlatie ( $x = 0,87y - 1,14$ ;  $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ ; fig. 3). Andere gegevens over de reproduceerbaarheid en de invloed van collimatorstand en injectietechniek bij de isotoopdilutie methode zijn beschreven door Man in 't Veld e.a. (1978).

Het blijkt dat de waarden verkregen met isotoopdilutie hoger zijn dan de met kleurstofdilutie verkregen waarden. Verschillende factoren spelen hierbij een rol.

Ten eerste de verdwijning van isotoop uit de bloedbaan. In de tweede plaats de collimator grootte; bij de door ons gebruikte relatief grote collimator zal de bijdrage van extra-cardiale radioactiviteit van longweefsel en bot de Rf-waarde doen toenemen. Tenslotte is de soort isotoop belangrijk; de gammastraling van technetium heeft een lage energie, waardoor ook de relatieve bijdrage van extra-cardiale activiteit is toegenomen. Om hiervoor te corrigeren hebben we al onze waarden, verkregen met isotoopdilutie vermenigvuldigd met een factor 0,75 (Man in 't Veld e.a. 1978).

#### 4.2.2. Bepaling van het plasmavolume met behulp van <sup>99m</sup>Technetium-albumine

##### 4.2.2.1. Uitvoering

De bepaling van het plasmavolume (PV) met behulp van <sup>99m</sup>Tc-albumine vond gelijktijdig plaats met de bepaling van CO. Na de blanco bloedafname en de injectie

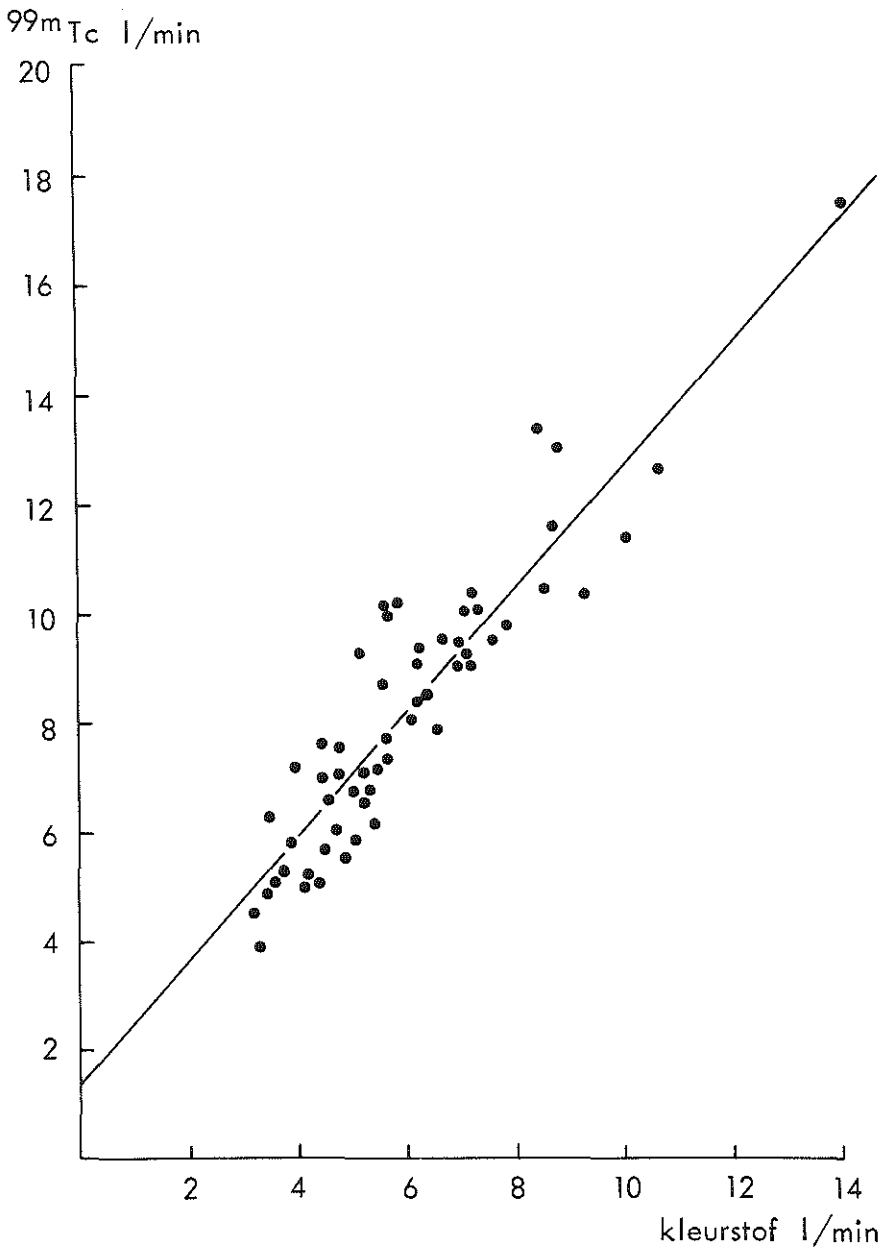


Fig. 3. Correlatie tussen isotoopdilutie ( $^{99m}\text{Tc}$ Technetium-HSA) en kleurstofdilutie (Indocyaninegroen, Cardiogreen ®) bij de bepaling van hartminuutvolume. (n = 57, r = 0,92, p < 0,001)



van 0,2 ml  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA op tijdstip 0, waarbij de spuit vóór en na injectie werd gewogen, werd bloed ongestuwd afgenomen uit de andere arm, precies 5, 10, 20 en 30 minuten na de injectie. Na centrifugeren werd 1 ml plasma van elk monster geteld in een gammascintillatieteller (Packard). Na correctie voor achtergrond activiteit en plasma blanko werd het aantal plasma counts op semilogaritmisch papier tegen de tijd uitgezet. Voor de berekening van PV werd het theoretisch aantal counts op tijdstip 0 gebruikt, dat werd verkregen door extrapolatie.

Vervolgens kon PV worden berekend uit de formule:

$$PV \text{ (ml)} = \frac{d \cdot s}{P_o} \quad (4-3)$$

d = ingespoten dosis (gram)

s = aantal counts van de standaardoplossing, gecorrigeerd voor verval en verdunning per ml

$P_o$  = (afgeleide) aantal counts op  $t=0$  in plasma per ml

Het bloedvolume (BV) kon vervolgens worden afgeleid uit:

$$BV \text{ (ml)} = \frac{PV}{1 - Ht} \quad (4-4)$$

#### 4.2.2.2. Vergelijking tussen technetium en andere isotopen bij de bepaling van het plasmavolume

Bij 15 personen werd behalve  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA ook  $^{131}\text{I}$ -HSA gebruikt voor de bepaling van het plasmavolume. Bij 25 personen werd  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA vergeleken met  $^{113m}\text{In}$ -transferrine. Figuur 4 toont dat  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA in vergelijking met beide andere isotopen identieke resultaten gaf. Voor de berekening van PV behoeft dus geen correctiefactor te worden toegepast.

#### 4.2.3. Bepaling van het totaal uitwisselbaar natrium en de natriumruimte met behulp van $^{24}\text{NaCl}$

##### 4.2.3.1. Inleiding

Teneinde mogelijke veranderingen van het extracellulaire vloeistofvolume (ECV) tijdens hyperthyreoidie te kunnen registreren, werden bij een aantal patiënten de hoeveelheid uitwisselbaar natrium ( $\text{Na}_E$ ) en de natriumruimte ( $\text{Na}_{sp}$ ) bepaald. Omdat een gedeelte van het radioactieve natrium eveneens zal verdwijnen naar de intracellulaire ruimte en naar het bot, zal de berekende  $\text{Na}_{sp}$  gro-

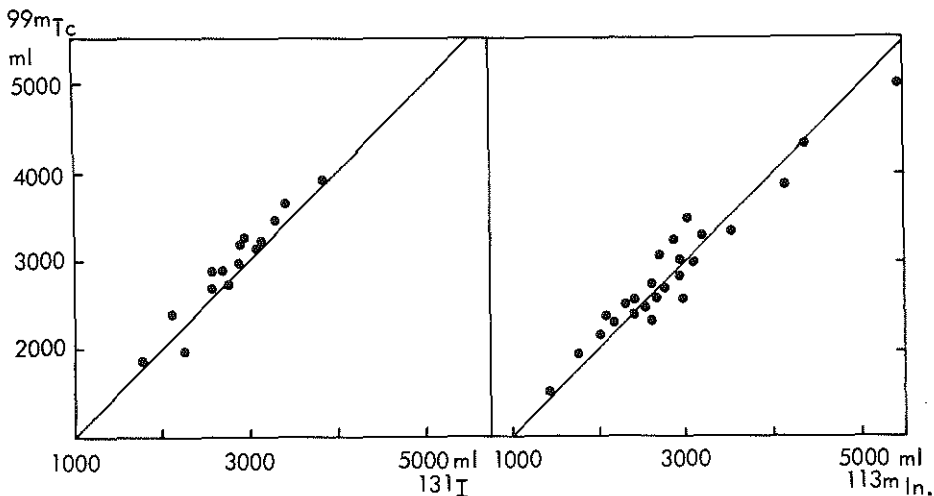


Fig. 4. Correlaties tussen  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA enerzijds en  $^{131}\text{I}$ -Jodium-HSA en  $^{113m}\text{In}$ -Indium-transferrine anderzijds bij de bepaling van het plasmavolume.  $^{99m}\text{Tc}$  versus  $^{131}\text{I}$ :  $n = 15$ ,  $r = 0,94$ ;  $^{99m}\text{Tc}$  versus  $^{113m}\text{In}$ :  $n = 25$ ,  $r = 0,97$

ter zijn dan het werkelijke ECV. Wayne (1960) toonde echter aan, dat de botfractie tijdens veranderingen van de  $\text{Na}_{sp}$  bij hyperthyreoidie geen belangrijke rol speelt.

#### 4.2.3.2. Praktische uitvoering

$^{24}\text{NaCl}$  (specifieke activiteit  $340 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) werd betrokken van het Radiochemical Centre Amersham, Engeland. Direct na aankomst werd een verdunde voorraad oplossing gemaakt ( $4-6 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ ). Bij de te onderzoeken personen werd eerst blanco urine en bloed afgenomen. Vervolgens werd een infuus ingebracht met een 5%-glucoseoplossing, waarna 10 ml van de zojuist bereide voorraad oplossing via het infuusslangetje werd ingespoten. Vóór en na de injectie werden de spuitjes gewogen. De volgende ochtend werd na 21 uur en na 22 uur opnieuw bloed afgenomen. De patiënten werden gedurende de laatste 12 uur onder basale omstandigheden gehouden, dat wil zeggen: in bed en nuchter; het laatste om interferentie van radioactief natrium met eventueel aanwezig natrium in de tractus digestivus te voorkomen. Ook werd urine verzameld vanaf het moment van de injectie tot de bloedafname. Na centrifugeren werden de plasmamonsters tesamen met een urinemonster en een verdunde standaardoplossing geteld in een gammascintillatieteller (Packard), afgesteld voor  $^{24}\text{Na}$ . Ook werd in de bloed- en urinemonsters het natrium- en kaliumgehalte bepaald. De natriumruimte werd vervolgens berekend door het verschil van de hoeveelheden ingespoten en uitgescheiden  $^{24}\text{Na}$  te delen door de concentratie van

$^{24}\text{Na}$  in het plasma na 21 en 22 uur.

In een formule uitgedrukt:

$$\text{Na}_{\text{sp}} \text{ (ml)} = \frac{d \cdot s - U \text{ vol} \cdot (U_x - U_o)}{P_x - P_o} \quad (4-5)$$

waarin:

d = geïnjecteerde dosis (gram)

s = aantal counts van de standaardoplossing gecorrigeerd voor verval en verdunning per ml

U vol = volume van urine tussen injectie en 2e bloedmonster (ml)

$U_x$  = aantal counts in de verzamelde urine per ml

$U_o$  = aantal counts van blanko urine monster per ml

$P_x$  = aantal plasma counts bloedmonster na 21 resp. 22 uur per ml

$P_o$  = aantal counts in blanko bloedmonster per ml

Met enige nadruk dient te worden vermeld, dat het aantal counts in 1e en 2e bloedmonster niet verschilde, zodat mag worden aangenomen dat 22 uur na de injectie een evenwicht in de verdeling van  $^{24}\text{Na}$  tussen bloedbaan en extracellulaire ruimte is bereikt (Davies en Robertson 1973).  $\text{Na}_E$  werd vervolgens berekend door de natriumruimte te vermenigvuldigen met de natrium concentratie in het bloedplasma.

#### 4.2.4. Bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid en de renale plasmadoorstroming met behulp van $^{125}\text{I}$ -thalamaat en $^{131}\text{I}$ -hippuran

##### 4.2.4.1. Literatuuroverzicht

Twee belangrijke renale hemodynamische parameters zijn de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en renale plasmadoorstroming (RPF). Sinds lange tijd kunnen deze parameters worden bestudeerd met behulp van klaringsstudies. De klaring van een stof door de nier wordt gedefinieerd als de hoeveelheid plasma, die per tijdseenheid van deze stof wordt gezuiverd (Smith 1951). Deze klaring wordt berekend door de concentratie van die stof in de urine per tijdseenheid te delen door de concentratie van dezelfde stof in het plasma.

Wanneer deze stof uitsluitend door de nier wordt uitgescheiden, en wel alleen door ultrafiltratie in de glomerulus, is de klaring gelijk aan de hoeveelheid plasma die per tijdseenheid wordt gefiltreerd ( GFR). Evenzo geldt dat de klaring van een andere stof gelijk is aan de RPF wanneer die stof uitsluitend en volledig door de

nier wordt uitgescheiden.

Voor de berekening van de klaring van een stof x volgens de standaardformule:

$$C_x = \frac{U_x \cdot V_u}{P_x} \quad (4-6)$$

waarbij:

$C_x$  = klaring van x in ml/min

$U_x$  = concentratie van x in urine per ml

$V_u$  = volume van urine per tijdseenheid in ml/min

$P_x$  = concentratie van x in plasma per ml,

is het noodzakelijk dat de urine nauwkeurig wordt verzameld. In de praktijk levert dit dikwijls enige moeilijkheden op. Enerzijds is het voor de patiënt vaak lastig om op vaste tijdstippen onder basale omstandigheden (liggend) spontaan de blaas te ledigen, anderzijds brengt het inbrengen van een urinecatheter de risico's van een mogelijke urineweginfectie met zich mee en wordt bovendien de dode ruimte vergroot.

Indien nu echter kan worden aangenomen dat een normaliter niet in het lichaam voorkomende, doch toegediende stof, uitsluitend door de nier wordt uitgescheiden en dat bovendien de plasmapijegel constant kan worden gehouden, dan volgt hieruit dat de per tijdseenheid uitgescheiden hoeveelheid  $U_x \cdot V_u$  gelijk is aan de per tijdseenheid toegediende hoeveelheid  $I_x \cdot V_i$ , waarbij  $I_x$  = concentratie van infusievloeistof en  $V_i$  = infusiesnelheid.

De klaringsformule kan dan worden geschreven:

$$C = \frac{I_x \cdot V_i}{P_x} \quad (4-7)$$

(Earle en Berliner 1946, Berger e.a. 1948, Smith 1951, Rose 1969, Cole e.a. 1972).

Bij gebruik van deze methode behoeft geen urine te worden verzameld. Men spreekt wel van infusie-klaring. Voorwaarde voor een betrouwbare uitkomst met de infusie-klaring is een constante plasma concentratie. Om dit te bewerkstelligen is het noodzakelijk dat de stof zich in een relatief korte periode (=equilibratie periode) over de extracellulaire ruimte heeft verdeeld. Dit kan worden bereikt door eerst een oplaaddosis te geven, waarna kan worden volstaan met een lagere onderhoudsdosering.

#### 4.2.4.2. Glomerulaire filtratiesnelheid

De ideale stof voor de bepaling van GFR moet volgens Smith (1951) aan een aantal criteria voldoen:

- a. fysiologisch inert en niet toxisch
- b. compleet filtreerbaar en niet aan eiwit gebonden
- c. geen terugresorptie of secretie van deze stof door de tubuluscel
- d. geen afbraak, vorming of opslag van deze stof in de nier
- e. geen uitscheiding bij aglomerulaire vissen
- f. de klaring mag niet worden beïnvloed door sterke verschillen in plasma concentratie.

Inuline, een polymeer van fructose (mol.gew. ca. 5000), voldoet aan deze criteria en deze stof wordt dan ook al sinds 1934 gebruikt voor de bepaling van GFR (Richards e.a. 1934, Shannon en Smith 1935). Aan het werken met inuline zijn echter ook enkele (vooral praktische) bezwaren verbonden. In de eerste plaats is de chemische bepaling van inuline moeilijk en tijdrovend (Elwood e.a. 1967, Skov 1970, Cangiano e.a. 1971, Ott en Wilson 1975). Bovendien is inuline slechts matig oplosbaar (Smith 1951, Martindale 1972), waardoor relatief grote volumina moeten worden toegediend, hetgeen de te onderzoeken parameter op zichzelf kan beïnvloeden. Daarom werd gezocht naar een gemakkelijker en vooral meer tijdsbesparende methode om GFR te meten. Diverse onderzoekers hebben hiervoor het gebruik van radioactieve stoffen aanbevolen. Zo werd o.a. gebruik gemaakt van  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamine (Nelp e.a. 1964, Breckenridge en Metcalfe-Gibson 1965, Cutler e.a. 1967),  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (Garnett e.a. 1967) en diverse soorten radioactief inuline zoals  $^{125}\text{I}$ -allylinuline (Concannon e.a. 1964),  $^{131}\text{I}$ -inuline (Adam e.a. 1967),  $^{51}\text{Cr}$ -inuline (Johnson e.a. 1967, 1968) en  $^{14}\text{C}$ -inuline (Cotlove 1955, Marlow en Sheppard 1970a,b). Ook deze stoffen hebben echter enkele bezwaren. Zo wordt  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamine voor een belangrijk deel aan plasma eiwitten gebonden (Foley e.a. 1967, Anderson e.a. 1968), hetgeen een dialyse procedure noodzakelijk maakt. Bovendien dient van te voren een grote hoeveelheid cyanocobalamine te worden toegediend, teneinde te voorkomen dat het radioactieve vitamine  $\text{B}_{12}$  direct in de lever wordt opgeslagen.  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA geeft een onderschatting van de resultaten (Heath e.a. 1968, Marlow en Sheppard 1970b) en de jodiumverbindingen met inuline zijn niet erg stabiel (Brooks e.a. 1960, Summers e.a. 1967).  $^{14}\text{C}$  is een isotoop met beta-activiteit, wat weer problemen geeft met het simultaan tellen van andere isotopen (Houwen e.a. 1971).

Thalamaat, een röntgen contrastmiddel, blijkt, indien gemerkt met radioactief jodium, goed te voldoen als vervangend middel voor inuline (Sigman e.a. 1965,

Elwood e.a. 1967a,b, Anderson e.a. 1968, Maher en Tauxe 1969, Skov 1970, Cangiario e.a. 1971, Donker e.a. 1971, 1977, Pedersen en Pedersen 1973, Ott en Wilson 1975). Binnen 3 uur na injectie van een dosis thalamaat verschijnt meer dan 40% in de urine (Griep en Nelp 1969). Enige indruk over de extrarenale uitscheiding van thalamaat werd door Houwen e.a. (1971) verkregen door bij 3 anefrische patiënten plasmaspiegels te bepalen na een injectie met thalamaat en inuline; 34 uur na toediening bleken de plasmaspiegels van inuline nog 84 % en van thalamaat nog 81% van de spiegels, die 4 uur na injectie waren verkregen. Deze vermindering die niet kon worden verklaard door dilutie, werd toegeschreven aan een verlies naar de intracellulaire ruimte en aan verlies in de tractus digestivus. In aanwezigheid van gezonde nieren blijkt echter minder dan 0,5 % terug te vinden in de gal (Griep en Nelp). Om de tijd te bekorten, welke nodig is voor het bereiken van constante plasmaspiegels, kan men een oplaaddosis geven, waarna kan worden volstaan met lagere onderhoudsdosering.

In tabel II zijn literatuurgegevens over de oplaaddosis, de onderhoudsdosis en de duur van equilibratieperiode weergegeven. Deze zijn zeer verschillend.

Tabel II

auteurs	oplaaddosis	onderhoudsdosis	equilibratietijd	urine- of infusieklaring
<b>thalamaat</b>				
Sigman ea ('65)	-	-	30-45 min	uri.
Elwood ea ('67)	0,5 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$	0,0025 $\mu\text{Ci}$ . GFR	60 min	uri.
Anderson ea ('68)	0,067 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$	0,00067 $\mu\text{Ci}/\text{kg}/\text{min}$	30-40 min	uri.
Houwen ea ('71)	0,125 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$	<u>0,125 <math>\mu\text{Ci}/\text{min}</math></u> serum kreat (mg%)	120 min	inf.
<b>hippuran</b>				
Cutler en Glatte ('67)	0,67 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$	0,0004 $\mu\text{Ci}/\text{kg}/\text{min}$	45-60 min	uri.
Houwen ea ('71)	0,16 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$	(afh. van nierf.)	120 min	inf.
Kolsters ('76)	10-12 $\mu\text{Ci}$	0,10-0,12 $\mu\text{Ci}/\text{min}$	90 min	inf.

#### 4.2.4.3. Renale plasmadoorstroming en renale bloeddorstrooming

Er bestaan diverse technieken om de renale plasmadoorstroming (RPF) te bepalen. Een direkte methode welke vaak in studies met proefdieren wordt gebruikt, is het plaatsen van een electromagnetische flowmeter op de nierarterie. Het zal duidelijk zijn dat deze techniek niet bij mensen kan worden toegepast. Andere technieken maken gebruik van radioactieve 'microspheres' (ook alleen voor proefdieren), of van het 'wash-out' principe zoals bijv. van  $^{133}\text{Xenon}$  (Kolsters 1976). De meest gehanteerde wijze om de RPF te bepalen, is het toepassen van een klaringsformule volgens het Fick-principe (zie ook 4.2.1.1.). Hierbij geldt nl. voor iedere stof:

$$\text{RPF} = \frac{[U] \cdot V_u}{P_a - P_v} \quad (4-8)$$

waarbij:

[U] = concentratie van die stof in de urine

$V_u$  = volume van urine per tijdseenheid

$P_a$  = concentratie van die stof in de nierarterie

$P_v$  = concentratie van die stof in de niervene

Als gebruik wordt gemaakt van stoffen die uitsluitend door de nier worden uitgescheiden, en wel zodanig dat het bloed na één doorstroming volledig van die stof is gezuiverd, behoort de concentratie van die stoffen in de niervene nihil te zijn, en is de renale bloeddorstrooming dus gelijk aan de klaring van die stof.  $P_a - P_v$  (formule 4-8) kan dan worden geschreven als P (formule 4-6). Sinds vele jaren wordt gebruik gemaakt van para-aminohippuurzuur (PAH), (Finkelstein e.a. 1941, Smith e.a. 1945). Deze stof wordt behalve gefiltreerd, ook door de tubuluscellen gesecerneerd en wel zodanig dat, indien de concentratie van PAH in het bloed niet hoger is dan een bepaald maximum (het tubulaire maximum voor PAH:  $T_m^{\text{PAH}}$ ), het bloed dat langs deze tubuluscellen wordt gevoerd, volledig wordt gezuiverd van PAH. De renale extractie van PAH is echter niet volledig. Omdat de extractie van aromatische zuren, waaronder PAH, voornamelijk in de schors plaats vindt (Smith 1951, Kolsters 1976), zal het bloed in de niervene nog een geringe hoeveelheid PAH bevatten, wat afkomstig is van de doorstroming van het nierkapsel, van het nierbekken, van arterio-veneuze shunts en van de onder normale omstandigheden slechts geringe medullaire doorstroming (Thureau 1964). In het verleden werd deze onvolledige extractie dan ook als maat gezien voor de niet-corticale circulatie (Kolsters). Er zijn echter nog andere factoren die de renale extractie van PAH ( $ER_{\text{PAH}}$ ) beïnvloeden. Zo zal  $ER_{\text{PAH}}$  worden beïnvloed door de omzetting van PAH in para-acetylaminohippuurzuur (PACAH); deze reactie vindt voornamelijk in lever en nier

plaats. Setchel en Blanch (1961) vonden daarom de klaring van PACAH een betere maat voor de RPF dan de klaring van PAH. Stadius van Eps e.a. (1967) en Houwen e.a. (1971) vergeleken de urine-klaringen van PAH en PACAH met de infusie-klaringen van deze twee stoffen. In beide studies bleek de infusie-klaring van PAH hoger dan de urine-klaring, hetgeen kan worden verklaard door een extrarenale klaring via de lever. Daarentegen bleken de infusie-klaring en de urine-klaring van PACAH vrijwel gelijk. Bij het gebruik van PAH en PACAH gelden dezelfde bezwaren als die voor inuline bij de bepaling van de GFR. De chemische bepalingen van PAH en PACAH zijn moeilijk, tijdrovend en derhalve kostbaar. Ook is met name PACAH slecht oplosbaar (Martindale 1972), zodat voor het bereiken van adequate plasma-spiegels grote volumina noodzakelijk zijn. Daarom werd ook hier gezocht naar een gemakkelijker methode.

Radioactief jood-hippuran (kortweg hippuran), wat tegenwoordig zeer veel wordt gebruikt, heeft vrijwel dezelfde fysisch-chemische eigenschappen als PAH. Deze werden uitvoerig beschreven door Magnusson (1962) en Britton en Brown (1971). Er bestaat een geringe eiwitbinding en de stof wordt vrijwel volledig door de nier uitgescheiden. Minder dan 1% van de excretie vindt plaats via de galwegen; dit percentage neemt toe bij een meer gestoorde nierfunctie.

Met hippuran kunnen betrouwbare gegevens over de renale plasmadoorstroming worden verkregen, ongeacht of nu de 'single injection technique' (Stokes e.a. 1964, Wagoner e.a. 1964, Dabaj e.a. 1966), de urine-klaring (Dabaj e.a. 1966, Cutler en Glatte 1967, Maher en Tauxe 1969, Houwen e.a. 1971, Donker e.a. 1971, 1977) dan wel de infusie-klaring (Houwen e.a. 1971, Donker e.a. 1971, 1977) wordt gebruikt.

Ook de renale extractie van hippuran is niet volledig; deze bedraagt ca 75% (Dabaj e.a. 1966, Donker e.a. 1971, Houwen e.a. 1971, Jago 1973, Kolsters 1976), terwijl  $ER_{PACAH}$  ca 82% en  $ER_{PAH}$  ca 90% bedraagt (Smith 1951, Donker e.a. 1971, Houwen e.a. 1971). De belangrijkste oorzaak voor deze lagere  $ER_{hipp}$  is waarschijnlijk gelegen in de lage plasma concentraties van hippuran, waardoor een relatief groter deel aan plasma eiwitten gebonden zal zijn en de extractie, door de toegenomen competitie tussen tubuluscel en plasma eiwit, geringer zal zijn (Britton en Brown 1971, Jago 1973, Kolsters 1976). Een vals lage  $ER_{hipp}$  kan bovendien worden verkregen door teruggediffusie van hippuran uit de erythrocyten naar het niervene plasma, dat vrijwel geen hippuran meer bevat (Donker e.a. 1971, Kolsters 1976) en wellicht eveneens door een niet volledige uitscheiding van een hoog percentage ongebonden  $^{131}I$  (Donker e.a. 1971). De hoeveelheid vrij  $^{131}I$  in een hippuran oplossing is gering: 1 - 3% (Magnusson 1962, Houwen e.a. 1971) en wordt vooral veroorzaakt door autoradiolyse (Magnusson 1962). Deze kan worden be-



perkt door een zo vers mogelijke oplossing te gebruiken en deze koel en donker te bewaren.

Omdat voor de infusie-klaring constante plasmaspiegels vereist zijn, is het noodzakelijk te wachten totdat ook het hippuran zich over het extracellulaire vloeistof volume en de weefsels heeft verdeeld. Deze tijd kan worden bekort door het geven van een oplaaddosis. Uit tabel II blijkt dat ook voor hippuran verschillende doseringen worden opgegeven.

Op grond van bovenstaande gegevens kozen we voor ons onderzoek de infusie-klaring van thalamaat als maat voor de GFR en de infusie-klaring van hippuran als maat voor de RPF.

#### 4.2.4.4. Praktische uitvoering

Het onderzoek vond plaats in de morgen. De te onderzoeken personen hadden vanaf 22.00 uur de vorige avond bedrust; zij hadden een licht ontbijt genoten. Bij een aantal patiënten werd, om andere redenen, ruim een uur voor de aanvang van het onderzoek een blaascatheter ingebracht. Bij deze patiënten kon dan tegelijkertijd een infusie-klaring en een urine-klaring van thalamaat en hippuran, alsmede een urine-klaring van kreatinine worden berekend. Deze patiënten kregen na afloop een profylactische kuur met een chemotherapeuticum onder controle van het urinesediment; zo nodig werd een urinekweek ingezet. Alle patiënten waren tijdens het onderzoek goed gehydriseerd: gedurende de klaringsstudie bedroeg de vocht inname tenminste 200 ml per half uur.

$^{125}\text{I}$ -Thalamaat, kortweg thalamaat, werd betrokken in ampullen à 500  $\mu\text{Ci/ml}$  van het Radio Chemical Centre, Amersham, Engeland. De specifieke activiteit van dit preparaat is 5 - 25  $\mu\text{Ci/mg}$ . Na aankomst werd het opgelost in een fysiologische zoutoplossing in een concentratie van 10  $\mu\text{Ci/ml}$ . Het gehalte vrij jodide in deze oplossing bedraagt minder dan 2 % (Houwen e.a., Donker e.a. 1971).  $^{131}\text{I}$ -Hippuran (hippuran) werd eveneens betrokken van Amersham, in ampullen van 1 - 2 ml à 500  $\mu\text{Ci/ml}$ . Het gehalte vrij jodide in dit preparaat bedraagt eveneens minder dan 1 à 2% Oplossingen, ouder dan 2 weken, werden niet meer gebruikt. Beide preparaten werden koel en in het donker bewaard, teneinde autoradiolyse zo veel mogelijk te voorkomen. Kort voor de klaringsstudies werd de infusievloeistof bereid, door aan 100 ml fysiologische zoutoplossing 50  $\mu\text{Ci}$  thalamaat en 200  $\mu\text{Ci}$  hippuran toe te voegen. Van deze infusievloeistof werd dan 50 ml opgezogen in een gecalibreerde glazen spuit (Braun), welke werd bevestigd op een tevoren geijkte infusiepomp (Braun-perfusor). Na afname van een blanco bloedmonster werden de patiënten aangesloten op het infusiepompje. De oplaaddosis bedroeg 0,15 - 0,20 ml/kg lichaamsgewicht,

wat neerkomt op 4 - 5  $\mu\text{Ci}$  thalamaat en 16 - 20  $\mu\text{Ci}$  hippuran. Deze dosis werd geïnfundeed met een snelheid van 1 ml/min, waardoor sneller een evenwicht werd bereikt (Kolsters 1976). Nadien werd de infusiepomp teruggeschakeld tot een infusiesnelheid van 0,1 ml/min (= 0,05  $\mu\text{Ci}/\text{min}$  thalamaat en 0,2  $\mu\text{Ci}/\text{min}$  hippuran). Op deze wijze konden plasmaspiegels van ca 10.000 counts per 10 minuten worden bereikt. Tijdens de infusie werd uit de andere arm bloed afgenomen; 60, 90, 120, 150, 180 en 210 minuten na de start van het infuus. Deze bloedmonsters werden direct gecentrifugeerd en afgepipetteerd. Bij de patiënten met een blaascatheter werd behalve blanco urine, urine opgevangen op 90, 150 en 210 minuten na de start van het infuus.

Van elk plasma- en urine monster, en van de 100x verdunde infusievloeistof, werd 2 ml geteld in een gammascintillatieteller (Packard), afgesteld voor  $^{131}\text{I}$  en  $^{125}\text{I}$ , gedurende 10 minuten per monster. Eveneens werd telkens een monster van een verdunde hippuran oplossing geteld, om te kunnen corrigeren voor het aantal  $^{131}\text{I}$  counts in het  $^{125}\text{I}$  venster (Stokes en Ter-Pergossian 1964). Bovendien werd in bloed en urine kreatinine, natrium, kalium en totaal eiwit bepaald.

De infusie-klaring van hippuran ( ERPF) kon worden berekend uit:

$$\text{ERPF} = \frac{V_i \cdot S \cdot 100}{P_x - P_o} \quad (4-9)$$

ml/min

$V_i$  = infusiesnelheid (ml/min)

S = aantal counts van verdunde infusievloeistof, gecorrigeerd voor achtergrond activiteit per ml

$P_x$  = aantal counts in plasmamonster op tijdstip x per ml

$P_o$  = aantal counts in blanco plasma per ml

} in het  $^{131}\text{I}$ -venster

De infusie-klaring van thalamaat (= GFR) werd op dezelfde wijze berekend, nu echter met het aantal counts in het  $^{125}\text{I}$ -venster, gecorrigeerd voor de bijdrage van  $^{131}\text{I}$ .

Er van uitgaande, dat na 90 minuten wel een evenwicht tussen plasma en extracellulaire ruimte zou zijn bereikt, werden de klaringen berekend over de perioden 90 - 150 minuten en 150 - 210 minuten na de start van het infuus. Voor de berekeningen in ons hemodynamische onderzoek werd het gemiddelde van deze twee perioden aangehouden.

Alle resultaten werden gecorrigeerd voor 1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

#### 4.2.4.5. Evaluatie van deze technieken

##### 4.2.4.5.1. Constante plasmaspiegels

Zowel thalamaat als hippuran verdelen zich over de extracellulaire ruimte. Aangezien de infusieklaringen afhankelijk zijn van constante plasmaspiegels, is het noodzakelijk dat er een evenwichtssituatie is tussen het intravasculaire en het extravasculaire compartiment. Wij namen aan dat dit evenwicht was bereikt wanneer de plasmaspiegels per half uur niet meer dan 5% verschilden (Berger e.a. 1948). Bij de 16 patiënten met een hyperthyreoidie werd telkens het gemiddelde verschil van de plasmaspiegels van thalamaat en hippuran per half uur berekend.

Dit is weergegeven in figuur 5 en tabel III.

#### plasmaspiegels van thalamaat en hippuran

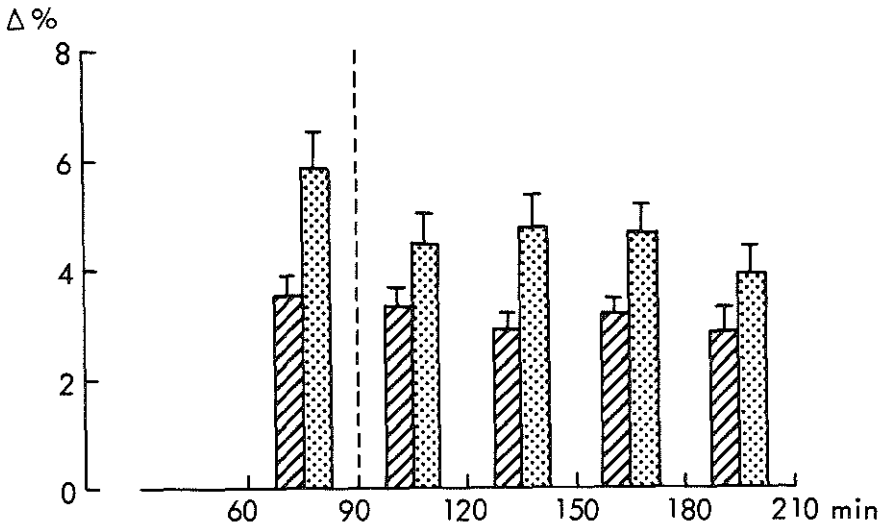


Fig. 5. Gemiddelde ( $\pm$  SEM) procentuele verschillen per half uur van de plasmaspiegels van thalamaat (▨) en hippuran (▩), vanaf 60 minuten na de start van het continu infuus.

Tabel III. Procentuele verschillen per half uur in plasmaspiegels van thalamaat en hippuran vanaf 60 min na de start van het infuus.

periode	thalamaat		hippuran	
	gem.	SEM	gem.	SEM
60 - 90 min	3,54	0,34	5,82	0,69
90 - 120 min	3,31	0,33	4,43	0,55
120 - 150 min	2,87	0,34	4,76	0,57
150 - 180 min	3,20	0,25	4,62	0,52
180 - 210 min	2,86	0,37	3,86	0,50

Hieruit blijkt dat constante plasmaspiegels voor thalamaat reeds na 60 minuten en voor hippuran na 90 minuten, gerekend vanaf de start van het continu infuus, waren bereikt.

#### 4.2.4.5.2. Het nut van direkt centrifugeren

Hoewel voor ons onderzoek alle bloedmonsters onmiddellijk na afname werden gecentrifugeerd, werd nagegaan wat het effect zou zijn wanneer de buizen enige tijd zouden zijn blijven staan. Van 7 patiënten met essentiële hypertensie, bij wie een catheterisatie van de nierven werd verricht, werden totaal 23 perifere bloedmonsters en 23 niervene bloedmonsters onderzocht. Het bloed werd direkt na afname verdeeld over 2 buizen, waarvan de ene helft (A) onmiddellijk werd gecentrifugeerd en de andere helft (B) minstens anderhalf tot twee uur bleef staan. Op deze wijze hoopten we te kunnen vaststellen of de plasmaspiegels van hippuran en thalamaat zouden kunnen worden beïnvloed door diffusie van of naar de erythrocyten, zoals voor hippuran werd beschreven door Magnusson (1962) en Kolsters (1976).

De resultaten zijn weergegeven in tabel IV. Noch voor hippuran, noch voor thalamaat bleek er een verschil tussen A en B van de perifere bloedmonsters. Daarentegen bleek er in het niervene bloed wel een verschil in hippuran-concentratie tussen A en B aantoonbaar. De buizen die langere tijd hadden gestaan bevatten meer hippuran dan wanneer direkt werd afgedraaid. Voor thalamaat was dit verschil niet significant. Hieruit blijkt dat er na extractie van hippuran een teruggdiffusie vanuit de erythrocyten naar het bloedplasma plaats vindt. Direkt centrifugeren na afname is dus vooral belangrijk bij de bepaling van hippuran in niervene bloed, zoals bij de bepaling van de extractie ratio.

Tabel IV : Verschillen in hippuran en thalamaat-concentratie tussen direkt en niet direkt gecentrifugeerde bloedmonsters (Student-t test).

	n	thalamaat		hippuran	
		t	p	t	p
perifeer bloed	23	-0,10	n.s.	-1,61	n.s.
niervene bloed	23	-0,61	n.s.	-2,99	<0,01

#### 4.2.4.5.3. Infusie-klaring versus urine-klaring

Bij totaal 65 patiënten met hyperthyreoidie en essentiële hypertensie werden de infusie-klaringen en de urine-klaringen van thalamaat en hippuran met elkaar vergeleken (fig. 6). Bovendien werd bij deze patiënten de urine-klaring van thalamaat vergeleken met de urine-klaring van kreatinine (fig. 7).

Er bleek een goede relatie te bestaan tussen de urine-klaring en de infusie-klaring van thalamaat ( $r = 0,84$ ), doch de infusie-klaring was hoger dan de urine-klaring, vooral bij een slechtere nierfunctie. Dit zou kunnen wijzen op een extrarenale klaring van thalamaat welke toeneemt bij een vermindering van de nierfunctie. Het is ook niet uitgesloten dat een fractie van thalamaat verdwijnt naar het intracellulair compartiment.

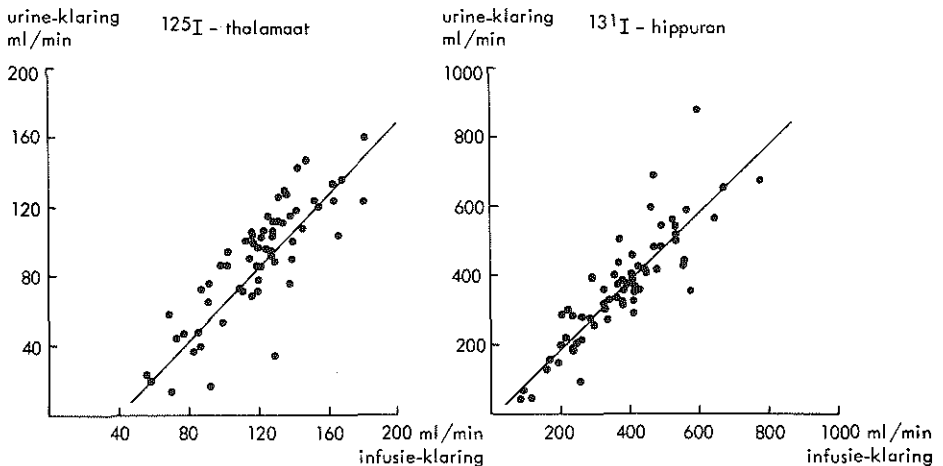


Fig. 6. Correlaties tussen de urine-klaring en infusie-klaring van thalamaat ( $n = 65$ ;  $y = 0,99x - 29,21$ ;  $r = 0,84$ ) en van hippuran ( $n = 65$ ;  $y = 0,99x - 8,51$ ;  $r = 0,88$ ).

Er bleek geen duidelijk verschil aantoonbaar tussen de urine-klaring en de infusie-klaring van hippuran ( $r = 0,88$ ).

Tussen de urine-klaringen van thalamaat en kreatinine bestond eveneens een uitstekende correlatie ( $r = 0,89$ ). De iets hogere kreatinine-klaring kan worden toegeschreven aan de geringe tubulaire secretie van kreatinine.

#### 4.2.4.5.4. Renale extractie van hippuran

Bij 25 patiënten met essentiële hypertensie bij wie om diagnostische redenen een niervene-catheterisatie moest worden uitgevoerd en bij 5 patiënten met onbehandelde hyperthyreoidie (nrs. 7, 16, 17, 18 en 19 - tabel I) werd de renale extractie van hippuran ( $ER_{\text{hipp}}$ ) bepaald. Dit onderzoek geschiedde in de röntgenkamer. Twee uur na de start van het infusiepompje met hippuran werd via een onder röntgendoorlichting ingebrachte catheter bloed opgezogen uit de vena renalis. De catheter werd hierbij zover mogelijk opgeschoven om bijmenging met bloed uit de vena cava inferior te vermijden. De lokalisatie werd bovendien nog geverifieerd door middel van een bloedgas analyse, gebruik makend van het feit dat zowel de

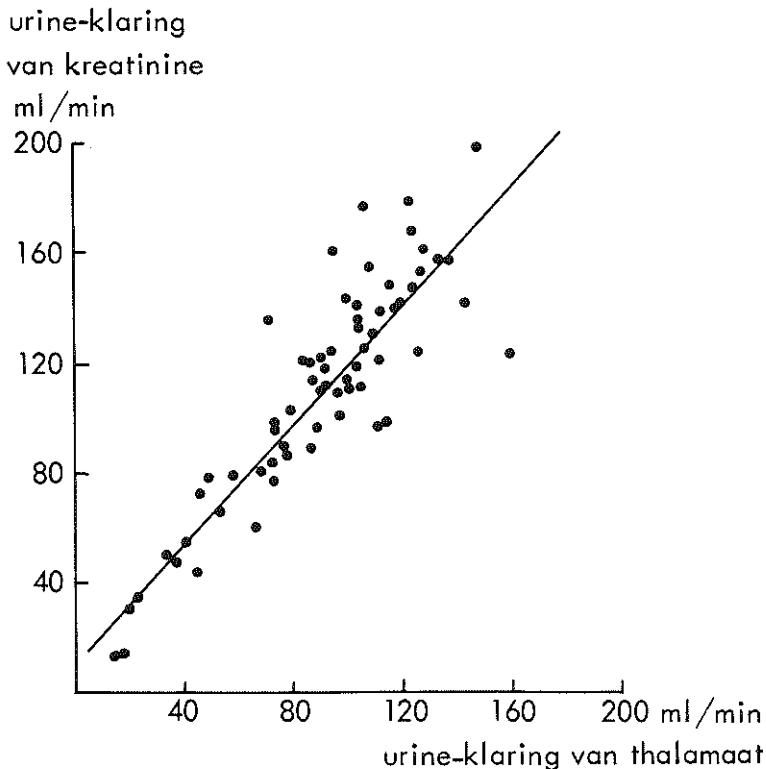


Fig. 7. Correlatie tussen endogene kreatinine-klaring en urine-klaring van thalamaat ( $n = 65$ ;  $y = 1,09x - 11,79$ ;  $r = 0,89$ )

PO<sub>2</sub> als de O<sub>2</sub>-saturatie in de vena renalis hoger zijn dan in de vena cava inferior. Gelijktijdig met het bloed opzuigen uit de vena renalis werd een perifere veneus bloedmonster afgenomen.

Bij 10 patiënten werd bovendien tegelijkertijd bloed opgezogen via een catheter, gelegen in de arteria renalis. Er bleek geen verschil aantoonbaar tussen het aantal counts in de arteria renalis en het perifere bloed ( $t = 0,93$ ,  $n = 32$ ,  $p < 0,4$ ).

Vervolgens werd ER<sub>hipp</sub> berekend volgens de formule:

$$ER = \frac{\text{aantal counts perifeer} - \text{aantal counts vena renalis}}{\text{aantal counts perifeer}} \cdot 100 \quad (4-10)$$

Om storende invloeden door bijmenging uit de vena spermatica of vena ovarica te vermijden, werd de ER van de rechter nier berekend. De resultaten zijn weergegeven in tabel V.

Tabel V : Gemiddelde ( $\pm$  SD) extractie van hippuran (ER<sub>hipp</sub>) en zuurstofconcentratie in niervene bloed en perifeer bloed bij patiënten met essentiële hypertensie en hyperthyroidie.

	n	ER <sub>hipp</sub> (%)	PO <sub>2</sub> v. ren. (mmHg)	O <sub>2</sub> sat. v. ren.	PO <sub>2</sub> perif. (mmHg)	O <sub>2</sub> sat. perif.
ess. hypertensie	25	75,12 $\pm$ 4,93	56,8 $\pm$ 5,2	0,88 $\pm$ 0,02	41,6 $\pm$ 7,1	0,73 $\pm$ 0,13
hyperthyroidie	5	76,42 $\pm$ 2,61	51,8 $\pm$ 1,8	0,87 $\pm$ 0,03	45,6 $\pm$ 13,7	0,78 $\pm$ 0,15
totaal	30	75,34 $\pm$ 5,00	55,6 $\pm$ 5,1	0,88 $\pm$ 0,02	42,7 $\pm$ 9,1	0,74 $\pm$ 0,13

ER<sub>hipp</sub> was gemiddeld 75% en was onafhankelijk van de renale plasmadoorstroming. Er was geen aantoonbaar verschil in ER<sub>hipp</sub> tussen de patiënten met essentiële hypertensie en de patiënten met hyperthyroidie. Aangezien werd aangenomen dat ER<sub>hipp</sub> van de linker nier en de rechter nier bij onze patiënten niet zouden verschillen, werden voor de berekening van de totale renale plasmadoorstroming (TRPF) de waarden van ERPF gedeeld door een constante factor 0,75.

## 4.2.6. Hormoonbepalingen

### 4.2.6.1. Bepaling van schildklierhormoon

De bepalingen van thyroxine ( $T_4$ ), triiodothyronine ( $T_3$ ) en reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) werden uitgevoerd met behulp van een radioimmunoassay, zoals beschreven door resp. Visser e.a. (1975), Docter e.a. (1972) en Visser e.a. (1977). Antiserum tegen  $T_4$ ,  $T_3$  en  $rT_3$  werd verkregen bij konijnen na injecties van resp. bovine thyreoglobuline,  $T_3$ -bovine serumalbumine en  $rT_3$ -bovine serumalbumine. De scheiding van gebonden en vrij aanwezige thyroid hormonen vond plaats door neerslag van de gebonden fractie met een tweede antiserum, opgewekt bij geiten en gericht tegen konijnen IgG-serum.

De intra-assay variabiliteit bedroeg 4 % voor  $T_4$ , 5 % voor  $T_3$  en 8% voor  $rT_3$ . Voor iedere assay werden zo mogelijk alle plasma monsters tegelijk ingezet, doch in ieder geval de 3 verschillende monsters per patiënt, zodat invloed van de inter-assay variabiliteit kon worden vermeden.

### 4.2.6.2. Bepaling van actief en inactief renine

Bepalingen van totale en actieve plasma renine concentratie werden uitgevoerd zoals beschreven door Derkx e.a. (1976). De in deze studie gebruikte resultaten zijn afkomstig van bloedmonsters, welke werden afgenomen op de dag van het nieronderzoek; de patiënten hadden bedrust sinds de vorige avond. Nadat bloed in gekoelde EDTA-buizen was afgenomen, werd het gecentrifugeerd bij 4<sup>o</sup> C en het plasma werd ingevroren totdat de bepaling kon worden uitgevoerd. Voor de bepaling van de totale plasma renine concentratie (actief en inactief renine) werden de plasma monsters gedurende 24 uur gedialyseerd bij een pH 3,3 teneinde:

- a. het in plasma aanwezige inactieve renine te activeren,
- b. het endogene substraat te denatureren en
- c. angiotensinases te inactiveren.

Hierna werden de monsters gedurende één uur gedialyseerd bij 32<sup>o</sup> C en dezelfde lage pH, teneinde de resterende angiotensinase activiteit te verwijderen, waarna de pH werd teruggebracht op 7,5 (fig. 8). Nadien werden de monsters bij een pH 7,5 en 37<sup>o</sup> C gedurende drie uur geïncubeerd in aanwezigheid van een overmaat aan schapen-renine substraat (0,83 nmol/ml), waarbij angiotensine I werd gegenereerd. Voor de bepaling van actief renine werd het plasma op dezelfde wijze voorbehandeld, echter nu bij een pH 4,5 (fig. 8). Bij deze pH wordt niet alle endogeen substraat vernietigd, doch dit bleek niet van invloed op de generatie van angiotensine I, daar de affiniteit van humaan renine voor schape substraat vele malen groter is dan voor humaan substraat (Derkx e.a. 1976). De hoeveelheid gegenereerde angioten-



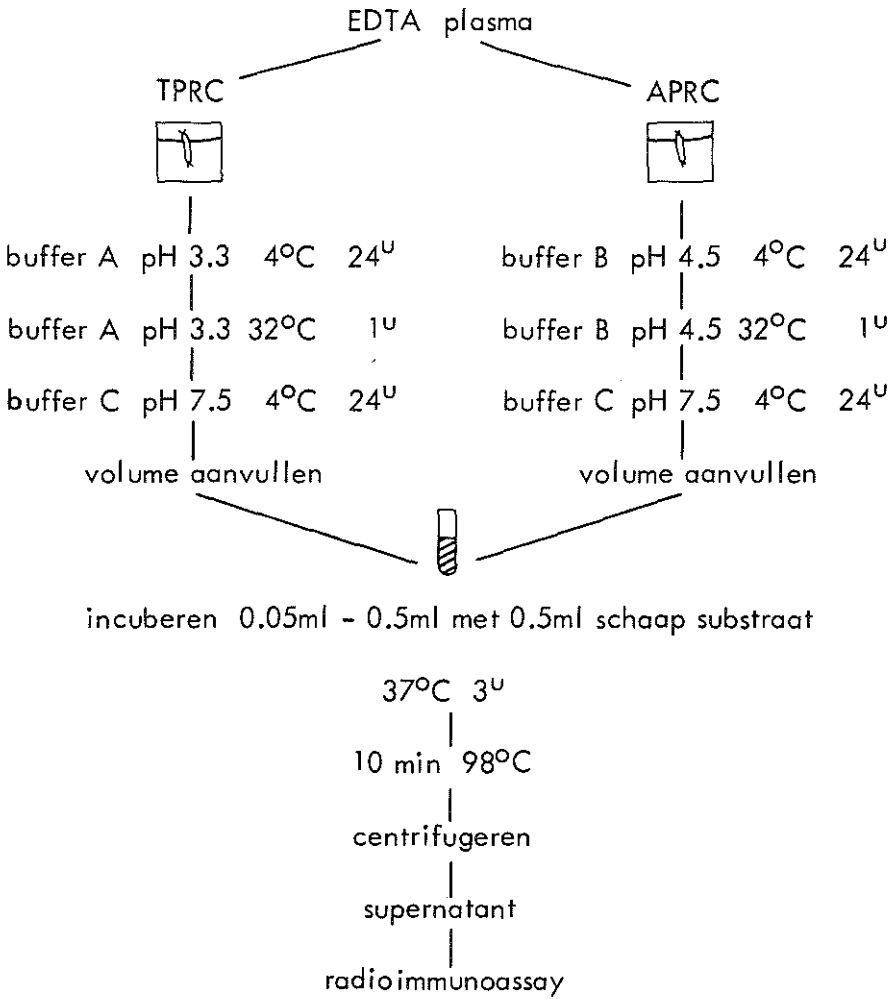


Fig. 8. Schematische weergave van de verschillen in de bepaling van actief renine (APRC) en totaal renine (TPRC).

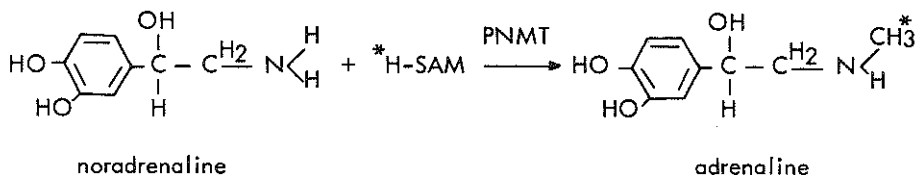
sine I werd bepaald door middel van een radio-immunologische methode (radioimmunoassay) met bij konijnen verkregen antilichamen tegen Asp<sup>1</sup>-ile<sup>5</sup>-angiotensine I en uitgedrukt in  $\mu\text{U/ml}$ .

De hoeveelheid inactief renine werd berekend uit het verschil van de met pH 3,3 voorbehandelde (TPRC) en met pH 4,5 voorbehandelde (APRC) gegenereerde hoeveelheid angiotensine I.

De normale waarden voor de actief-, inactief- en totaal renine bij gezonde proefpersonen, onder dezelfde gestandaardiseerde omstandigheden zijn voor ons laboratorium resp. 14 - 30  $\mu\text{U/ml}$ , 70 - 150  $\mu\text{U/ml}$  en 80 - 180  $\mu\text{U/ml}$ , terwijl de hoeveelheid actief renine gemiddeld 25% van totaal renine bedraagt (Derx e.a. 1976)

#### 4.2.5.3. Bepaling van noradrenaline

Voor de bepaling van noradrenaline in plasma werd gebruik gemaakt van een radio-enzymatische methode. Deze berust op de vorming van radioactief adrenaline uit noradrenaline, door toevoeging van het enzym phenylethanolamine-N-methyltransfrase (PNMT) en van met tritium gemerkt S-adenosyl-L-methionine (<sup>3</sup>H-SAM).



De bepaling werd uitgevoerd, zoals beschreven door Henry e.a. (1975) met enkele geringe modificaties.

Bloed werd afgenomen in gehepariniseerde buizen, die 15 mg glutathion bevatten om afbraak van noradrenaline te voorkomen. Direct na afdraaien werd het plasma onteiwit door toevoeging van 40 % trichloorazijnzuur. Aan 100  $\mu\text{l}$  plasma werd een overmaat (50  $\mu\text{l}$  verd. 1:5) PNMT, bereid uit runderbijnier extract, en een overmaat (18  $\mu\text{Ci}$ ) <sup>3</sup>H-SAM toegevoegd. De reactie bij 37° werd na één uur gestopt door toevoeging van fosfaatbuffer pH 8,6. Het gevormde adrenaline werd geïsoleerd door toevoeging van aluminiumoxide en de overmaat SAM werd verwijderd door een precipitatie reactie met behulp van fosforwolframeenzuur. Na toevoeging van K-fosfaat en 2 % diethyl-hexyl-fosforzuur (DEPH) in toluen werd 8 ml van de oplossing tesamen met 5 ml scintillatievloeistof geteld in een zgn. vloeistofscintillatieteller (Searle). Alle bepalingen werden in duplo uitgevoerd, tesamen met een interne standaard (= 100  $\mu\text{l}$  plasma + 500 pg noradrenaline).

Bij een controle groep werden onder dezelfde gestandaardiseerde omstandigheden, afhankelijk van de leeftijd, waarden gevonden van 80 - 350 pg/ml.

#### **4.2.6. Overige bepalingen**

Het hemoglobinegehalte (Hb) en de hematocriet (Ht) werden bepaald uit oxalaat-bloed. Het Hb volgens de cyaan-hemoglobine methode (Van Kampen en Zijlstra 1961) en Ht met de microcentrifuge methode (Mc Govern e.a. 1955).

De overige biochemische parameters werden in het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium bepaald. De bepalingen van natrium, kalium (vlamfotometrisch) in lithium-heparine bloed en van kreatinine (Jaffé methode) en totaal eiwit (biureet methode) in het serum, werden uitgevoerd met de Technicon-SMA 1260 volgens voorschrift van de fabrikant.

Natrium en kalium in de urine werden bepaald met de I.L. vlamfotometer 343 en de kreatinine bepaling in de urine geschiedde volgens de methode Jaffé, zoals beschreven in het normvoorschrift NEN 2417. De variatie-coëfficiënt bedroeg voor elk van deze bepalingen minder dan 2%.

### **4.3. Uitvoering van het onderzoek**

#### **4.3.1. Protocol van het volledige onderzoekprogramma**

Alle patiënten gebruikten tijdens de opnameperiode een gestandaardiseerd zoutarm dieet (3 gram NaCl per dag) om diverse redenen. Zowel het renine-angiotensine systeem als de natriumruimte worden beïnvloed door veranderingen in de zoutopname. De enigszins arbitrair gekozen hoeveelheid is gebaseerd op het feit dat vrijwel alle hemodynamische onderzoeken op onze afdeling, o.a. bij patiënten met essentiële hypertensie, worden verricht bij dit dieet, zodat de resultaten (hemodynamica en plasma-renine-spiegels) bij hyperthyreoidie patiënten eventueel zouden zijn te vergelijken met andere groepen patiënten.

Gedurende de opnameperiode werd dagelijks 24 uur urine verzameld voor de bepaling van kreatinine en elektrolyten. Aan de hand van de natriumexcretie kon worden vastgesteld wanneer de natriumbalans een evenwicht had bereikt. Bij de patiënten die thuis enkele dagen voor opname reeds een zoutarm dieet hadden gebruikt, bleek dit evenwicht binnen twee dagen bereikt. Dagelijks werd enkele malen de bloeddruk en de polsfrequentie opgenomen. Vervolgens werd het volgende programma afgewerkt. Omstreeks:

2e dag van de ziekenhuisopname: bepaling van hartminuutvolume en plasmavolume

3e en 4e dag: bepaling van extracellulaire ruimte

5e dag: onderzoek van niercirculatie: gelijktijdige bepaling van glomerulaire filtra-

tiesnelheid en renale plasmadoorstroming.

Tevens werd in deze periode bloed afgenomen voor de bepaling van kreatinine, elektrolyten, renine, noradrenaline (4 patiënten) en schildklierhormonen :  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$ .

Nadat het onderzoek in de eerste week was afgerond, werden de patiënten behandeld met propranolol 4 x 80 mg per dag. In de literatuur bestaat geen eenstemmigheid over de dosering van propranolol bij hyperthyreoidie (zie ook hoofdstuk 3). Zelfs voor de behandeling van de thyreotoxische crisis loopt de dosering uiteen van 3 x 20 mg per dag (Parsons en Jewitt 1967) tot 4 x 80 mg per dag (Buckle 1968). De meest gebruikelijke dosering is echter 120 - 160 mg per dag. Wij kozen voor een relatief hoge dosering om een zo groot mogelijke kans op een volledige beta-blokkade te verkrijgen. De mate van blokkade voor exogene catecholamines werd bij enkele patiënten (nrs. 4, 17, 18, 19 en 20) door het toedienen van isoprenaline in een opklimmende dosering, zowel vóór als tijdens propranolol onderzocht. Fig. 10 toont de gemiddelde dosis-response curve en geeft het effect van isoprenaline op de hartfrequentie weer. Hieruit blijkt dat tijdens propranolol een

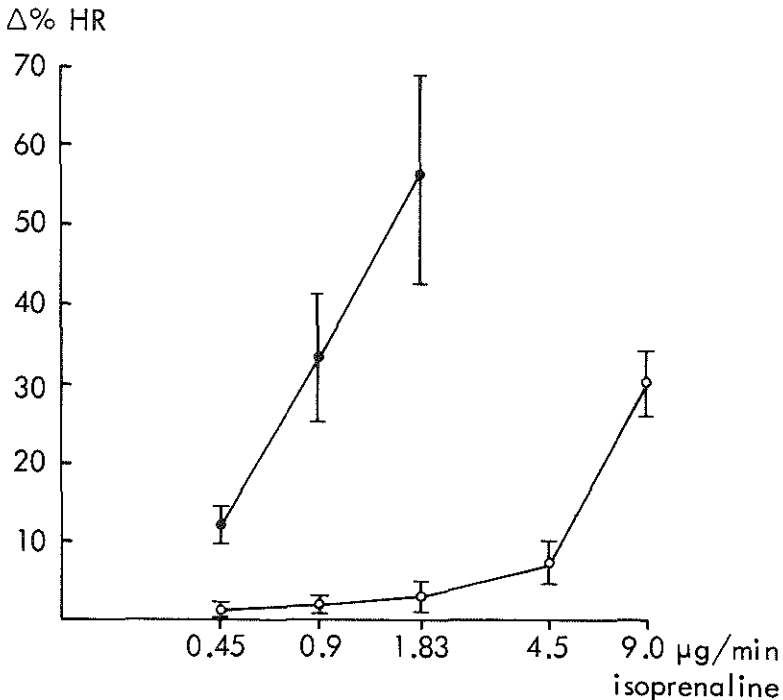


Fig. 10. Gemiddelde ( $\pm$  SEM) dosis-respons curves betreffende het effect van isoprenaline op de hartfrequentie (HR) tijdens onbehandelde hyperthyreoidie (●-●) en tijdens propranolol (○-○). De hellingshoeken van beide curves zijn gelijk, hetgeen duidt op een gelijk blijvende gevoeligheid van de receptor voor isoprenaline. De evenwijdige verschuiving naar rechts wijst op een competitief effect van propranolol.

tienvoudige dosis isoprenaline resulteert in bijna dezelfde polsversnelling als zonder propranolol. Een effectieve blokkade van de beta-receptoren is dus zeer aannemelijk.

Na 2 weken behandeling met propranolol werd het gehele onderzoekprogramma herhaald (CO, PV,  $Na_{sp}$  en  $Na_E$ , GFR en RPF en diverse hormoonspiegels). Daarop werd de propranolol gestaakt en werd gestart met carbimazol 30 - 40 mg per dag. Bewust werd gekozen voor behandeling met slechts één thyreostaticum. Thyroxine werd dus niet aan de behandeling toegevoegd; dit zou immers de interpretatie van hemodynamische veranderingen hebben bemoeilijkt. De patiënten werden frequent poliklinisch gecontroleerd totdat euthyreoidie was bereikt, waarna opnieuw een korte opname volgde voor een herhaling van het gehele programma.

#### 4.3.2. Schatting van de stralenbelasting

Met behulp van de al wat oudere gegevens van 'The International Commission on Radiological Protection' (1971) kon een globale schatting worden gemaakt van de stralenbelasting per patiënt tijdens het onderzoek. Dit is weergegeven in tabel VI:

Tabel VI : Berekening van de stralenbelasting door de toegepaste isotopen.

isotoop	verbinding	hoeveelheid ( $\mu$ Ci)	stralenbelasting (mrad/ $\mu$ Ci)	gemiddelde lichaamsdosis (mrad)
$^{125}I$	thalamaat	15	0,004	0,06
$^{131}I$	hippuran	60	0,003	0,18
$^{24}Na$	natrium- chloride	40 - 60	1,7 - 2,0	70 - 120
$^{99m}Tc$	albumine	200 - 500	0,02 - 0,05	4 - 25
<b>totaal</b>				<b>75 - 145</b>

De geschatte totale stralenbelasting bedroeg derhalve per onderzoeksfase maximaal 145 mrad. Dit is vergelijkbaar met de jaarlijkse dosis ioniserende stralen uit natuurlijke bronnen (Gregg 1977). De feitelijke stralenbelasting zal waarschijnlijk nog lager geweest zijn, omdat voor de berekening steeds de hoogste waarden uit de tabel werden gebruikt.

### 4.3.3. Statistische methoden

Voor de analyse van de door ons geregistreerde veranderingen werd gebruik gemaakt van de gepaarde Student-t-toets. Voor correlatie berekeningen werden de standaard-methoden gevolgd. De berekeningen werden verricht met behulp van zelf te programmeren rekenmachines (Wang of Hewlett Packard). De overschrijdingskansen werden gevonden met behulp van de tabellen in *Wissenschaftliche Tabellen Documenta Geigy* (7e druk 1968) en *Snedecor en Cochran* (1974). Een overschrijdingskans kleiner dan 5% ( $p < 0,05$ ) werd significant genoemd.

## HOOFDSTUK 5

### RESULTATEN VAN HET HEMODYNAMISCHE ONDERZOEK

#### 5.1. Effecten van propranolol en carbimazol op de algemene circulatie

##### 5.1.1. Hartminuutvolume

De gegevens over het hartminuutvolume (CO), slagvolume (SV) en polsfrequentie (HR) van 13 patiënten zijn vermeld in tabel VII. In figuur 11 zijn de gemiddelden ( $\pm$  SEM) van deze parameters tijdens elke fase van het onderzoek weergegeven. Alle onbehandelde patiënten hadden een toegenomen CO, veroorzaakt door een vergroot SV en een snelle hartactie. Na twee weken propranolol was CO bij iedere patiënt afgenomen (gemiddeld met  $28,9 \pm 4,7\%$ ). Normale waarden werden echter niet bereikt. Deze vermindering van CO werd voornamelijk veroorzaakt door een vermindering van de hartfrequentie (gemiddeld met  $29,1 \pm 2,8\%$ ) bij iedere patiënt. Hoewel er individuele verschillen waren, bleek de gemiddelde waarde van het slagvolume tijdens beta-blokkade niet veranderd. Na behandeling met carbimazol daalde CO verder en bereikte normale waarden. Bovendien bleek nu ook het slagvolume verminderd. De door carbimazol teweeggebrachte daling in CO ten opzichte van de periode zonder behandeling bedroeg  $41,1 \pm 5,1\%$ , terwijl SV met  $15,9 \pm 6,5\%$  was afgenomen.

Er bleek een negatieve correlatie te bestaan tussen CO en de leeftijd tijdens hyperthyreoidie (fig. 12). Deze negatieve correlatie bleef aanwezig tijdens beta-blokkade doch was niet aantoonbaar na behandeling met carbimazol. Uit fig. 21 (hoofdstuk 6) blijkt ook dat de spiegels van  $T_4$  en  $T_3$  negatief waren gecorreleerd aan de leeftijd, dus een hogere CO bij jongere patiënten hangt waarschijnlijk samen met de hogere schildklierhormoonspiegels.

In fig. 13 zijn CO, SV en HR uitgezet tegen de plasmaspiegels van  $T_4$  en  $T_3$ , zowel onbehandeld als tijdens euthyreoidie. CO, SV en HR bleken inderdaad sterk gecorreleerd met de plasmaconcentratie van de schildklierhormonen.

Tabel VII : Individuele gegevens van hartminuutvolume (CO), hartfrequentie (HR) en slagvolume (SV) tijdens de behandeling van hyperthyreoidie. Alle waarden zijn gecorrigeerd voor 1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

patiënt	onbehandeld			propranolol			carbimazol		
	CO l/min	HR s/min	SV ml	CO l/min	HR s/min	SV ml	CO l/min	HR s/min	SV ml
4	5,56	94	59,1	5,46	64	85,3	3,61	77	46,9
5	10,19	108	94,3	9,23	78	110,4	7,29	88	82,9
6	13,24	92	143,8	7,43	78	95,3	4,65	68	68,4
7	8,69	115	75,6	7,06	80	81,1	6,47	80	83,1
8	16,28	108	150,8	7,71	84	91,7	5,02	71	70,7
9	8,54	115	74,3	6,27	68	92,3	5,97	80	75,0
10	10,09	124	81,4	9,59	100	95,9	5,33	80	66,8
11	9,07	108	83,9	7,10	58	122,3	6,01	70	85,5
12	10,95	108	101,4	5,93	87	68,1	8,93	94	95,0
13	5,52	78	64,7	3,40	51	66,6	4,24	69	61,4
14	9,00	114	78,8	6,19	69	89,6	6,88	72	95,6
15	16,44	120	137,1	11,13	102	100,9	5,39	60	89,9
16	15,69	126	124,6	8,10	81	101,3	5,95	79	75,4



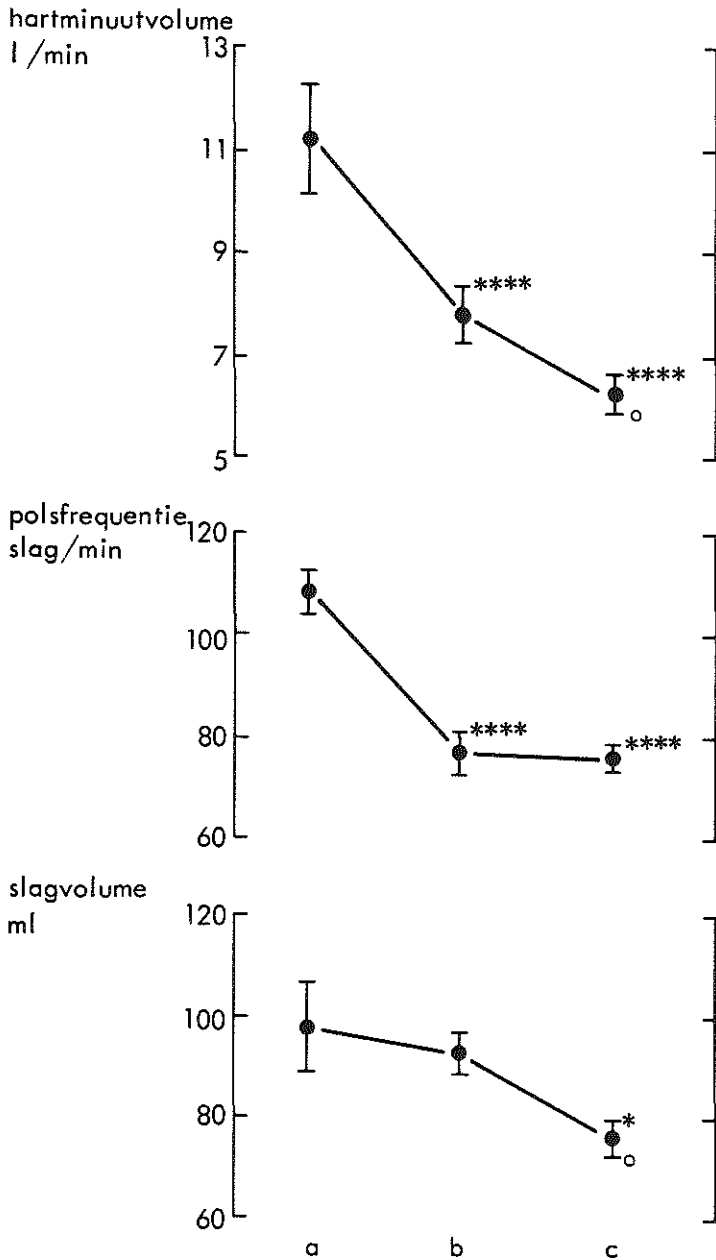


Fig. 11. Gemiddelde ( $\pm$  SEM) veranderingen van hartminuutvolume, hartfrequentie en slagvolume. a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.

\*, \*\*\*\*: verschil t.o.v. a. a.  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$

o : verschil t.o.v. b.  $p < 0,05$

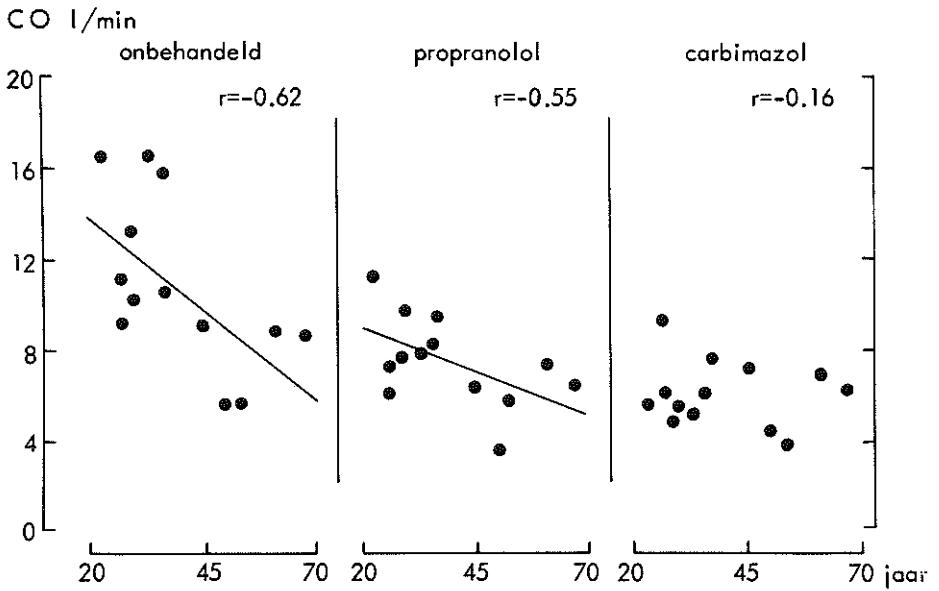


Fig. 12. Correlaties tussen hartminuutvolume (CO) en leeftijd gedurende de verschillende stadia van het onderzoek.

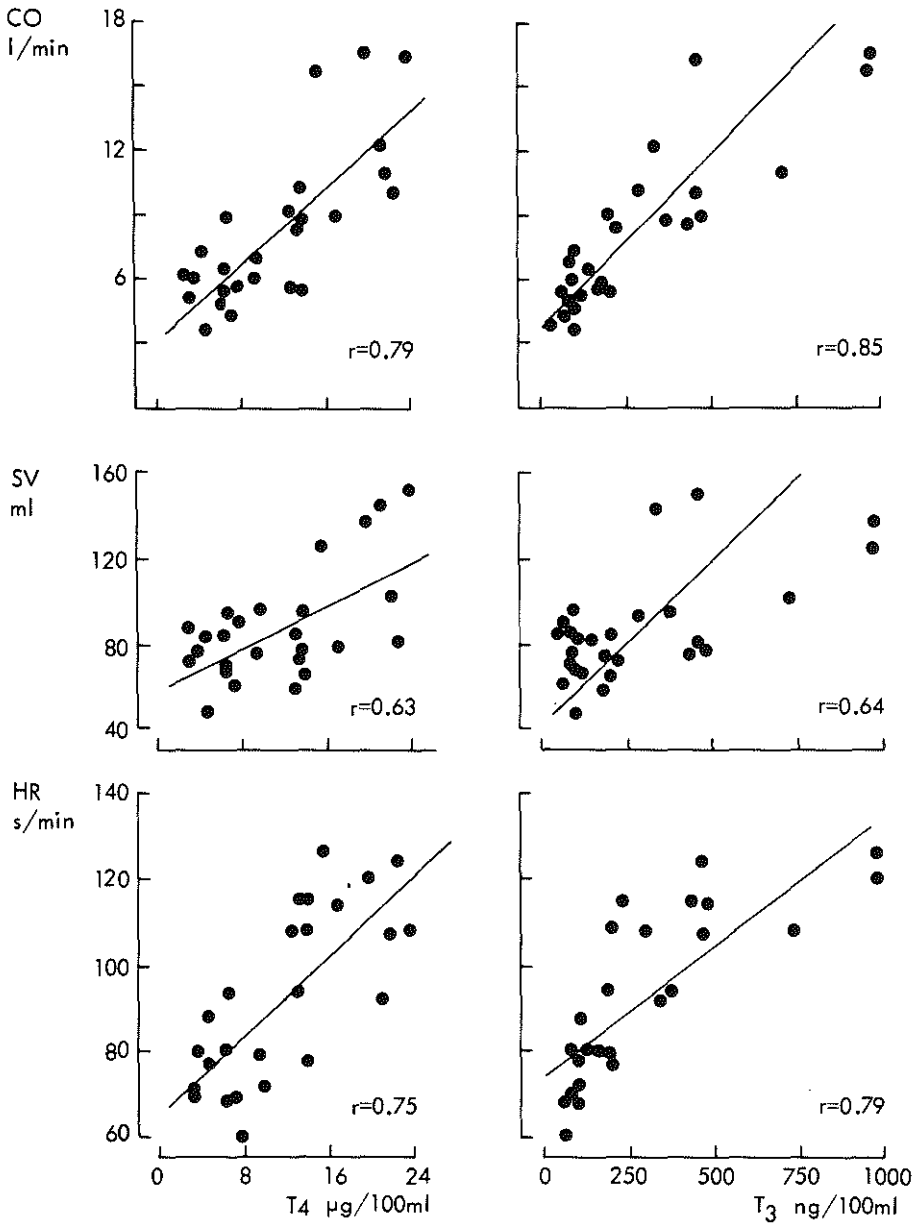


Fig. 13. Positieve correlaties tussen de schildklierhormonen  $T_4$  en  $T_3$  enerzijds en hartminuutvolume (CO), slagvolume (SV) en hartfrequentie (HR) anderzijds. De gegevens van de onbehandelde periode en tijdens euthyreoidie zijn bijeengevoegd.

### 5.1.2. Bloeddruk en perifere weerstand

Gedurende de dagen van het hemodynamische onderzoek werden per patiënt geen relevante verschillen in de bloeddruk gevonden. In tabel VIII is van iedere patiënt de bloeddruk en de polsdruk vermeld. De gemiddelde bloeddruk (MAP) werd verkregen uit de som van diastolische bloeddruk + 1/3 van de polsdruk. De gemiddelden ( $\pm$  SEM) van systolische, diastolische en gemiddelde bloeddruk en van de polsdruk zijn weergegeven in fig. 14. Bij de onbehandelde patiënten bleek MAP niet verhoogd. Toch was de systolische druk hoger ( $t = 2,25$ ,  $p < 0,05$ ) en leek de diastolische druk lager (echter niet significant,  $t = 1,82$ ,  $0,05 < p < 0,1$ ) dan tijdens euthyreoidie, wat resulteerde in een hogere polsdruk ( $t = 3,84$ ,  $p < 0,005$ ) tijdens de onbehandelde periode. Tijdens propranolol werd een daling van de systolische druk ( $t = 2,79$ ,  $p < 0,05$ ), de diastolische druk ( $t = 2,43$ ,  $p < 0,05$ ) en van MAP ( $t = 3,07$ ,  $p < 0,01$ ) waargenomen. Zowel MAP als de diastolische druk daalden zelfs onder het niveau van euthyreoidie. Echter de polsdruk bleef abnormaal hoog.

De totale perifere weerstand (TPR) werd berekend uit de waarden van het hartminuutvolume en de gemiddelde bloeddruk volgens de formule:

$$\text{TPR (dyn sec cm}^{-5}\text{)} = \frac{\text{MAP (mmHg)}}{\text{CO (l/min)}} \cdot 80 \quad (5-1)$$

De waarden van TPR zijn voor iedere patiënt vermeld in tabel IX, terwijl de veranderingen van de gemiddelden ( $\pm$  SEM) zijn weergegeven in fig. 15. Bij alle onbehandelde patiënten was TPR sterk verlaagd. Tijdens propranolol was er bij vrijwel iedereen enige toename van TPR (gemiddeld met  $32,7 \pm 8,9\%$ ). Na carbimazol was de toename van TPR in vergelijking met de onbehandelde periode veel groter (gemiddeld  $88,5 \pm 20,3\%$ ). Nu pas werden normale waarden bereikt.

### 5.1.3. Bespreking

Onze bevindingen bevestigen de waarnemingen van o.a. Graettinger e.a. (1959), Howitt e.a. (1966, 1968) en Wiener e.a. (1969), dat bij patiënten met een onbehandelde hyperthyreoidie zowel de hartfrequentie als het slagvolume zijn toegenomen, met als gevolg een groot hartminuutvolume. Diverse auteurs vonden dat CO verminderde na acute intraveneuze toediening van propranolol (Howitt e.a. 1968, Wiener e.a. 1969), doch het effect van langdurig propranolol gebruik op CO werd, voor zover wij weten, bij dergelijke patiënten niet eerder beschreven. Onze resultaten tonen dat CO ook met propranolol in een onderhoudsdosering afneemt, doch dat normale waarden geenszins worden bereikt. HR wordt weliswaar normaal, maar SV blijft verhoogd. Ook de polsdruk blijft verhoogd. De door ons gevonden gemiddelde pro-

Tabel VIII : Bloeddruk en polsdruk

pat. nr.	onbehandeld				propranolol				carbimazol			
	syst. mmHg	diast. mmHg	MAP mmHg	PP mmHg	syst. mmHg	diast. mmHg	MAP mmHg	PP mmHg	syst. mmHg	diast. mmHg	MAP mmHg	PP mmHg
1	118	58	78	60	135	75	95	60	120	80	93	40
2	145	80	102	65	145	73	97	72	162	90	114	72
3	150	70	97	80	140	70	93	70	133	80	97	53
4	125	83	97	42	127	75	92	52	132	83	99	49
5	120	60	80	60	110	58	75	52	118	75	89	41
6	120	88	99	32	105	60	75	45	117	75	89	42
7	175	73	107	102	133	70	91	63	140	78	99	62
8	138	78	98	60	115	60	78	55	140	88	105	52
9	150	85	107	65	113	68	83	45	128	70	89	58
10	130	73	92	57	115	75	88	40	120	80	93	40
11	120	80	93	40	113	70	84	43	108	75	86	33
12	110	60	77	50	105	60	75	45	118	83	95	35
13	115	63	80	52	100	60	73	40	113	75	88	38
14	130	83	99	47	115	73	87	42	110	75	87	35
15	123	65	84	58	125	53	77	72	110	68	82	42
16	130	60	83	70	135	60	85	75	105	65	78	40

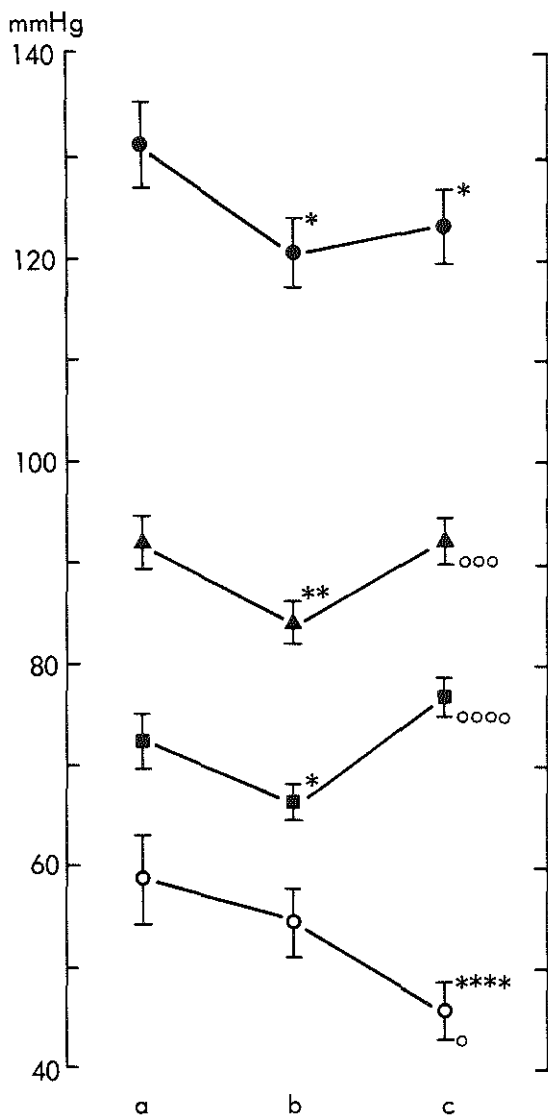


Fig. 14. Gemiddelde ( $\pm$  SEM) veranderingen van de systolische (●), diastolische (■) en gemiddelde (▲) bloeddruk en van de polsdruk (o) tijdens behandeling van hyperthyreoidie. a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.

\*, \*\*, \*\*\*\* : verschil t.o.v. a.  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$   
 o, oo, oooo : verschil t.o.v. b.  $p < 0,05$ ,  $p < 0,005$ ,  $p < 0,001$

Tabel IX : Individuele gegevens betreffende totale perifere weerstand (TPR) en niervaatweerstand (RVR). De waarden zijn gecorrigeerd voor 1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

a = onbehandeld; b = propranolol; c = carbimazol

pat. nr.	TPR (dynes sec cm <sup>-5</sup> )			RVR (dynes sec cm <sup>-5</sup> )		
	a	b	c	a	b	c
1	-	-	-	6105	6765	8287
2	-	-	-	7191	7850	10826
3	-	-	-	4611	5198	6143
4	1396	1349	2193	8519	9659	9933
5	628	698	976	3533	4499	6632
6	598	806	1531	4570	4600	6336
7	986	1033	1187	10226	9090	10974
8	481	811	1676	5466	5331	7853
9	1003	1059	1193	9403	8249	10092
10	730	735	1146	4326	3803	5913
11	821	948	1244	5386	4824	7457
12	563	1012	849	4646	5213	6174
13	1158	1718	1617	8558	8326	9461
14	880	1125	1007	6516	6197	6492
15	411	554	1216	3868	3532	4733
16	426	838	1053	5600	5443	6343

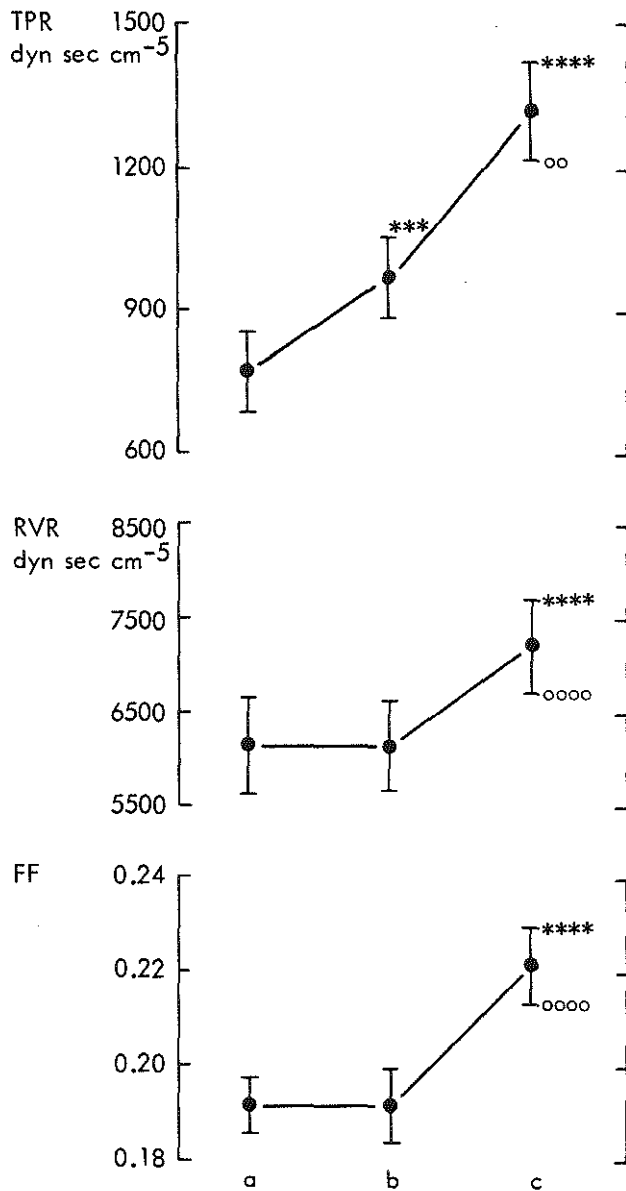


Fig. 15. Gemiddelde ( $\pm$  SEM) veranderingen van totale perifere weerstand (TPR), niervaatweerstand (RVR) en filtratie fractie (FF). a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.

\*\*\*, \*\*\*\* : versus a.  $p < 0,005$ ,  $p < 0,001$

oo, oooo : versus b.  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$



centuele daling van HR (29 %) tijdens propranolol stemt overeen met de resultaten van Distiller e.a. (1973: 20%), Nelson en Mc Devitt (1975: 24%) en Murchison e.a. (1976: 30%). De vermindering van CO tijdens propranolol, als gevolg van een lagere HR, suggereert dat wellicht de beta-adrenergische activiteit tijdens hyperthyreoidie is toegenomen of dat de gevoeligheid van beta-receptoren is verhoogd. Om dit na te gaan vergeleken we het effect van propranolol op de polsfrequentie bij onze patiënten met literatuurgegevens en met eigen waarnemingen bij patiënten met essentiële hypertensie en normale proefpersonen. Bij patiënten met essentiële hypertensie daalt HR na orale behandeling met propranolol gemiddeld 23 - 28 % (Frohlich e.a. 1968, Zacharias en Cowen 1970, Krauss e.a. 1972). Bij normale proefpersonen vonden Wilson e.a. (1968) een gemiddelde HR-daling van 25 %. In tabel X zijn de veranderingen van HR weergegeven bij vijf door ons onderzochte controle personen, die eveneens gedurende tenminste twee weken waren behandeld met propranolol, 320 mg per dag. Bij deze personen bleek de vermindering van HR even sterk als bij hyperthyreoidie. Uit deze gegevens blijkt dat de reactie van de polsfrequentie op beta-blokkade tijdens hyperthyreoidie niet wezenlijk verschilt van de veranderingen bij patiënten met essentiële hypertensie en bij normale proefpersonen. De waarnemingen onder propranolol geven daarom geen steun aan de opvatting dat bij hyperthyreoidie sprake is van verhoogde beta-adrenergische activiteit of abnormale gevoeligheid voor beta-adrenergische prikkels.

Tabel X : Veranderingen van hartfrequentie (HR) door langdurig gebruik van propranolol bij 5 gezonde proefpersonen.

	gesl.	leeftijd jaar	HR voor propr. s/min	HR na propr. s/min	$\Delta$ HR s/min	$\Delta$ %
I	mnl.	50	74	64	10	13,5
II	mnl.	32	78	50	28	35,9
III	vrl.	24	74	58	16	21,6
IV	vrl.	37	64	56	8	12,5
V	mnl.	36	60	48	12	20
gemiddeld			70,0	55,2	14,8	20,7

De gemiddelde HR daalde bij onze patiënten na propranolol even sterk als tijdens carbimazol. Dit kan betekenen dat de chronotrope effecten van schildklierhormonen via het beta-adrenergische zenuwstelsel verlopen. Een direct effect van thyroxine op de pacemaker cellen van het hart, zoals werd gesuggereerd door Cairoli en Crout (1967) is echter geenszins uitgesloten en lijkt zelfs aannemelijk gezien de correlatie tussen schildklierhormonen en HR (fig. 13).

Het slagvolume werd door propranolol echter niet beïnvloed. Dit daalde pas tijdens carbimazol. Dit wordt geïllustreerd door de positieve correlaties tussen SV enerzijds en  $T_4$  en  $T_3$  anderzijds (fig. 13). Waarschijnlijk heeft schildklierhormoon een direct effect op de contractiliteit van het myocard, zoals ook o.a. werd gesuggereerd door Howitt en Rowlands (1966), Buccino e.a. (1967), Cairoli en Crout (1967) en Levey (1971). Ook is het mogelijk dat de toename van het slagvolume een indirect gevolg is van veranderingen in de volumina der lichaamsvloeistoffen, zoals bijvoorbeeld een toename van plasmavolume of extracellulaire vloeistof. In ieder geval blijken beta-receptoren geen essentiële rol te spelen bij de toename in slagvolume.

Opvallend was de negatieve correlatie van CO met de leeftijd. Bij jongeren is CO meer toegenomen dan bij ouderen. Deze negatieve correlatie bleef ook tijdens propranolol toediening bestaan. Deze bevinding en de directe correlatie van CO met de plasmaspiegels van  $T_4$  en  $T_3$  (fig. 13) vormen eens te meer een argument dat niet zozeer het beta-adrenergische zenuwstelsel, doch veeleer  $T_4$  en  $T_3$  direct zijn betrokken bij de toename van CO tijdens hyperthyreoidie.

Evenals andere auteurs (Howitt e.a. 1966, 1968, Wiener e.a. 1969, Dratman 1976) vonden wij dat MAP bij de onbehandelde patiënten niet was verhoogd. Wel bleek de polsdruk verhoogd, voornamelijk als gevolg van een verhoogde systolische bloeddruk. De hoge polsdruk weerspiegelt waarschijnlijk zowel een toegenomen slagvolume als een lage perifere vaatweerstand. Propranolol remt o.a. de beta-receptoren in de vaatwand, waardoor er enige vasoconstrictie ontstaat (vermoedelijk veroorzaakt door de overheersende alpha-activiteit) en de vaatweerstand toeneemt. Dat de bloeddruk tijdens propranolol toch daalt, moet betekenen dat de daling van CO blijkbaar onvoldoende wordt gecompenseerd door een toename van de vaatweerstand. Hoewel propranolol geen zgn. cardio-selectieve beta-blokker is, is het effect van dat middel op het hart blijkbaar toch zo sterk, dat dit de invloed van dit middel op de bloedvaten overheerst. De stijging van de diastolische bloeddruk na carbimazol is een uiting van een toename van de vaatweerstand. Nu wordt de vermindering van CO blijkbaar wel voldoende gecompenseerd door een toename van de vaat-

weerstand. Het netto effect van carbimazol op TPR is dan ook groter dan dat van propranolol. Of de bij hyperthyreoidie waargenomen vasodilatatie uitsluitend een indirect gevolg is van een toegenomen warmte productie of grotere zuurstofbehoefte (Friedberg 1956, Wilson en Theilen 1967, Howitt e.a. 1967), dan wel wordt veroorzaakt door een directe invloed van  $T_4$  op de vaatwand, of berust op een combinatie van beide, blijft vooralsnog onbeantwoord.

## 5.2. Effecten van propranolol en carbimazol op de renale circulatie

### 5.2.1. Renale plasma- en bloeddoorstroming

In tabel XI zijn de individuele gegevens over renale plasmadoorstroming (RPF) en renale bloeddoorstroming (RBF) vermeld. De gemiddelde ( $\pm$  SEM) RPF is weergegeven in figuur 16. Zowel RPF als RBF waren tijdens de onbehandelde hyperthyreoidie verhoogd. Tijdens propranolol was er geen significante verandering van RPF waarneembaar. Daarentegen daalde RPF na behandeling met carbimazol weer tot normale waarden. In vergelijking met de onbehandelde periode bedroeg de gemiddelde ( $\pm$  SEM) verandering  $24,0 \pm 2,5\%$ .

### 5.2.2. Glomerulaire filtratiesnelheid, filtratie fractie en niervaatweerstand

In tabel XII zijn de resultaten van de individuele infusie-klaringen van  $^{125}\text{I}$ -thalamaat vermeld; de gemiddelden ( $\pm$  SEM) zijn weergegeven in figuur 16. Tijdens de onbehandelde hyperthyreoidie bleek de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) verhoogd. Propranolol had geen significant effect op de GFR, doch carbimazol wel.

De filtratie fractie (FF), weergegeven door de ratio  $\text{GFR}/\text{TRPF}$  was bij alle patiënten verlaagd in de onbehandelde periode. Propranolol had geen effect op de filtratie fractie, doch na carbimazol was er een forse stijging waarneembaar (tabel XII, figuur 15).

De renale vaatweerstand (RVR) werd berekend uit de bloeddruk en TRBF volgens de formule:

$$\text{RVR (dyn sec cm}^{-5}\text{)} = \frac{\text{MAP (mmHg)}}{\text{TRBF (l/min)}} \cdot 80 \quad (5-2)$$

Uit tabel IX en figuur 15 blijkt dat RVR eveneens sterk verlaagd was tijdens onbehandelde hyperthyreoidie. Noch FF noch RVR stegen na propranolol, terwijl dit wel het geval was na carbimazol.

Tabel XI : Effectieve renale plasmadoorstroming (ERPF), effectieve renale bloed-  
 doorstroming (ERBF) en totale renale bloeddorstroming (TRBF) bij  
 onbehandelde hyperthyreoidie (a), tijdens propranolol (b) en tijdens  
 carbimazol (c).

Pt.	ERPF ml/min			ERBF ml/min			TRBF ml/min		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1	498	548	419	767	843	676	1023	1124	901
2	509	452	360	848	802	632	1131	1069	843
3	765	662	544	1264	1077	954	1685	1436	1272
4	379	344	327	683	574	600	911	765	800
5	856	653	481	1358	1004	808	1811	1339	1077
6	754	656	577	1300	978	843	1733	1304	1124
7	402	405	360	628	601	542	837	801	723
8	709	599	507	1074	882	793	1432	1176	1057
9	423	405	360	679	604	533	905	805	711
10	817	940	573	1276	1394	947	1701	1859	1263
11	650	661	430	1040	1049	692	1387	1399	923
12	678	599	602	990	863	920	1320	1151	1227
13	363	364	325	563	528	556	751	704	741
14	592	569	452	909	842	801	1212	1123	1068
15	826	882	624	1287	1308	1040	1716	1744	1387
16	527	581	426	893	937	741	1191	1249	988

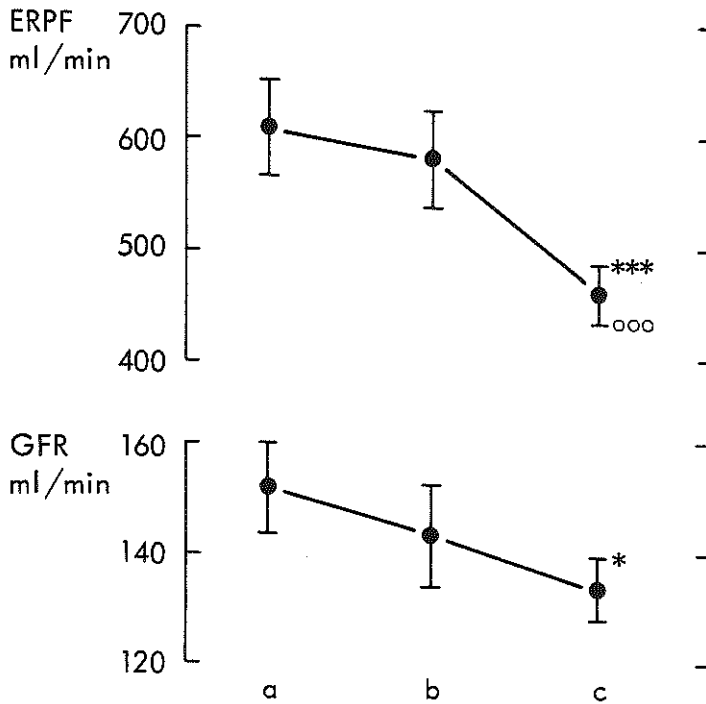


Fig. 16. Gemiddelde veranderingen ( $\pm$  SEM) van renale plasmadoorstroming (ERPF) en glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.

\* , \*\*\*: versus a.  $p < 0,05$ ,  $p < 0,005$

ooo : versus b.  $p < 0,005$

Tabel XII : Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en filtratie fractie (FF).

Pt.	GFR (ml/min)			FF		
	onbehandeld	propranolol	carbimazol	onbehandeld	propranolol	carbimazol
1	137	118	95	0,206	0,161	0,170
2	146	138	120	0,215	0,229	0,250
3	177	177	142	0,174	0,201	0,196
4	107	100	106	0,212	0,218	0,243
5	223	152	141	0,195	0,175	0,220
6	172	157	161	0,171	0,179	0,209
7	123	126	139	0,229	0,233	0,290
8	165	145	144	0,175	0,182	0,213
9	123	124	127	0,218	0,230	0,265
10	209	231	177	0,192	0,184	0,232
11	164	165	133	0,189	0,187	0,232
12	151	141	147	0,167	0,177	0,183
13	111	113	106	0,229	0,233	0,245
14	135	137	130	0,171	0,181	0,216
15	159	154	153	0,144	0,131	0,184
16	127	126	116	0,181	0,163	0,204

### 5.2.3. Bespreking

Evenals het hartminuutvolume was de renale bloeddorstrooming bij patiënten met een onbehandelde hyperthyreoidie toegenomen. Op deze renale hypercirculatie had propranolol weinig of geen invloed. Men dient hierbij te bedenken dat we bij de berekening van de totale nierdoorbloeding (TRBF) veronderstelden dat de extractie ratio van hippuran ( $ER_{hipp}$ ) tijdens de diverse fasen van het onderzoek constant was; Over  $ER_{hipp}$  tijdens hyperthyreoidie zijn tot dusver weinig gegevens bekend. Ford e.a. (1961) onderzochten bij twee patiënten  $ER_{pAH}$  voor en na behandeling van de hyperthyreoidie.  $ER_{pAH}$  daalde van 92% tot 78%, resp. 66%. Gezien de normale waarden voor  $ER_{pAH}$  van 90% (Smith 1951, Donker e.a., Houwen e.a. 1971) bleek de uitgangswaarde echter niet verhoogd, en zou de vermindering kunnen worden toegeschreven aan een 'toxisch' effect van de behandeling op de niertubuli.

Wij vonden (hoofdstuk 4.2.4.5.4.) zowel bij patiënten met hypertensie als met hyperthyreoidie een  $ER_{hipp}$  van 75%, hetgeen normale waarden zijn (Donker e.a., Houwen e.a., 1971, Kolsters 1976). Aangezien het niet mogelijk was om onze hyperthyreoidie-patiënten voor een tweede maal te catheteriseren, zijn we op grond van bovenstaande gegevens uitgegaan van de veronderstelling dat  $ER_{hipp}$  niet zal veranderen onder invloed van propranolol of carbimazol.

Ook GFR was bij onze patiënten verhoogd. GFR wordt vooral bepaald door drukverschillen over de glomerulaire basaalmembraan. Deze zijn o.a. afhankelijk van het aanbod (RBF), de pre-glomerulaire weerstand, mogelijk ook de post-glomerulaire weerstand en de druk in de peritubulaire ruimten. Een hogere GFR zou dan het gevolg kunnen zijn van een hogere nierdoorstroming, eventueel gecombineerd met een toename van de post-glomerulaire weerstand. Omdat de totale niervaatweerstand (RVR) bij onze patiënten sterk was verlaagd, is het waarschijnlijker dat de combinatie hoge doorstroming en lage pre-glomerulaire weerstand verantwoordelijk was voor de toename van GFR.

De gegevens tijdens propranolol tonen dat bij hyperthyreoidie de verlaagde renale vaatweerstand, vooral pre-glomerulair en mogelijk ook post-glomerulair niet sterk afhankelijk is van het beta-adrenergische systeem.

## 5.3. Verband tussen algemene- en renale circulatie

### 5.3.1. Veranderingen van de renale fractie

De renale fractie, dat wil zeggen de ratio TRBF/CO van iedere patiënt is vermeld in tabel XIII. Zowel tijdens propranolol als na carbimazol was er een toena-

Tabel XIII : Renale fractie (ratio TRBF/CO)

patiënt	onbehandeld %	propranolol %	carbinazol %
4	16,38	14,02	22,17
5	17,77	14,52	14,76
6	13,09	17,54	24,17
7	9,63	11,35	10,88
8	8,79	15,26	21,08
9	10,59	12,83	11,90
10	16,86	19,38	23,68
11	15,30	19,71	15,36
12	12,05	19,42	13,75
13	13,60	20,68	17,48
14	13,47	18,15	17,90
15	10,43	15,67	25,73
16	7,58	15,42	16,60
gem.	12,74	16,46	18,11
SEM	0,90	0,81	1,35

me van de lage renale fractie. Dit wijst erop, dat de veranderingen van CO groter waren dan de veranderingen van nierdoorbloeding.

### 5.3.2. Correlatie tussen nierdoorbloeding en hartminuutvolume

Tijdens hyperthyreoidie bestond er een positieve correlatie tussen CO en nierdoorbloeding (tabel XIV). Omdat er tevens een negatieve correlatie met de leeftijd bestond, zou men kunnen veronderstellen, dat de samenhang tussen CO en TRBF juist door de leeftijdsverschillen werd bepaald. Door middel van een multiële regressie analyse (Snedecor en Cochran 1974) is het mogelijk om de leeftijdsfactor te elimineren volgens de formule:

$$r_{ab,c} = \frac{r_{ab} - (r_{ac})(r_{bc})}{\sqrt{(1 - r_{ac}^2)(1 - r_{bc}^2)}} \quad (5-3)$$



Tabel XIV : Correlatietabel: weergegeven zijn de coëfficiënten van de onderlinge correlaties tussen hartminuutvolume (CO), nierdoorbloeding (TRBF) en leeftijd, alsmede van CO versus TRBF, gecorrigeerd voor leeftijd. Analoog hieraan de onderlinge correlaties tussen totale perifere weerstand (TPR), renale vaatweerstand (RVR) en leeftijd.

a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol

\* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$

	a	b	c	a + c	a + b + c
CO vs TRBF	0,60*	0,84*	0,28	0,63***	0,64***
CO vs leeftijd	-0,62*	-0,54	-0,16	-0,33	-0,36*
TRBF vs leeftijd	-0,77***	-0,77***	-0,84***	-0,69***	-0,72***
CO vs TRBF gec. voor leeftijd	0,245	0,790**	0,272	0,589**	0,588***
TPR vs RVR	0,78**	0,78**	0,47	0,65***	0,68***
TPR vs leeftijd	0,74**	0,59*	0,24	0,36	0,41**
RVR vs leeftijd	0,87***	0,88***	0,90***	0,82***	0,82***
TPR vs RVR gec. voor leeftijd	0,41	0,680*	0,600*	0,664***	0,659***

waarbij: rab,c = correlatie coëfficiënt van de relatie a versus b, gecorrigeerd voor factor c.

a = CO, b = TRBF, c = leeftijd

De voor leeftijd gecorrigeerde correlatie coëfficiënt r was 0,59, hetgeen bij n-3 vrijheidsgraden nog significant bleek (tabel XIV). Analoog hieraan werd ook de correlatie tussen TPR en RVR berekend. Gecorrigeerd voor leeftijd was de correlatie coëfficiënt r : 0,66 ( $p < 0,01$ ).

### 5.3.3. Bespreking

Uit onze resultaten blijkt duidelijk dat de nier deelneemt aan het algehele patroon van hypercirculatie. Als mogelijke oorzaken van de algemene hypercirculatie (hoge CO en lage TPR) hebben wij reeds de volgende factoren genoemd : in de

eerste plaats het beta-adrenergische zenuwstelsel. Dit is zeer waarschijnlijk slechts van ondergeschikt belang, gezien de waargenomen effecten van propranolol. Ten tweede, vasodilatatie in bepaalde vaatgebieden door een relatief zuurstof tekort en een verhoogde warmte productie (Wilson e.a. 1964, Theilen en Wilson 1967). Ten derde, een direkt effect van thyroxine op myocard en bloedvaten.

Zijn deze factoren nu ook van belang bij de renale hypercirculatie? Tijdens propranolol bleek dat het beta-adrenergische zenuwstelsel geen essentiële rol speelt bij de verhoogde RBF en GFR. De vermindering van RBF en de stijging van RVR na carbimazol zouden kunnen worden verklaard door een mogelijke direkte invloed van  $T_4$  op de renale vaten.

#### 5.4. Effect van isoprenaline op de hartfrequentie

Bij drie patiënten met hyperthyreoidie (nrs. 17, 18 en 19, tabel I) hebben we de veranderingen van de polsfrequentie na een opklimmende dosering isoprenaline, zowel voor als na behandeling met carbimazol, onderzocht. Tevens werden bij twee patiënten met hypothyreoidie dergelijke waarnemingen verricht, zowel voor als na behandeling met Thyranon ®. In figuur 17 werden de procentuele veranderingen van HR van iedere patiënt bij verschillende doseringen isoprenaline tijdens de onbehandelde periode, uitgezet tegen de procentuele veranderingen tijdens behandeling met carbimazol resp. Thyranon. Er bleek geen verschil aantoonbaar.

Ook deze gegevens tonen aan dat de gevoeligheid van beta-receptoren voor adrenergische prikkels tijdens hyperthyreoidie, zeker niet hoger is dan tijdens euthyreoidie of zelfs hypothyreoidie.

#### 5.5. Samenvatting en voorlopige conclusies

1. Bij hyperthyreoidie is het hartminuutvolume vergroot, niet alleen door een verhoogde hartfrequentie, maar ook door een vergroot slagvolume, terwijl de totale perifere weerstand verlaagd is. Deze afwijkingen worden ondermeer gereflecteerd in een grote polsdruk. Nierdoorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid zijn verhoogd, terwijl filtratie fractie en niervaatweerstand zijn verlaagd.
2. Met uitzondering van de hartfrequentie wordt geen van deze parameters tijdens langdurige beta-blokkade normaal. De procentuele daling in hartfrequentie tijdens beta-blokkade met propranolol is bij hyperthyreoidie niet groter dan bij essentiële hypertensie of bij normale proefpersonen. Omgekeerd is bij hyperthyreoidie ook het effect van beta-stimulatie met isoprenaline op de hartfrequentie niet abnormaal groot.

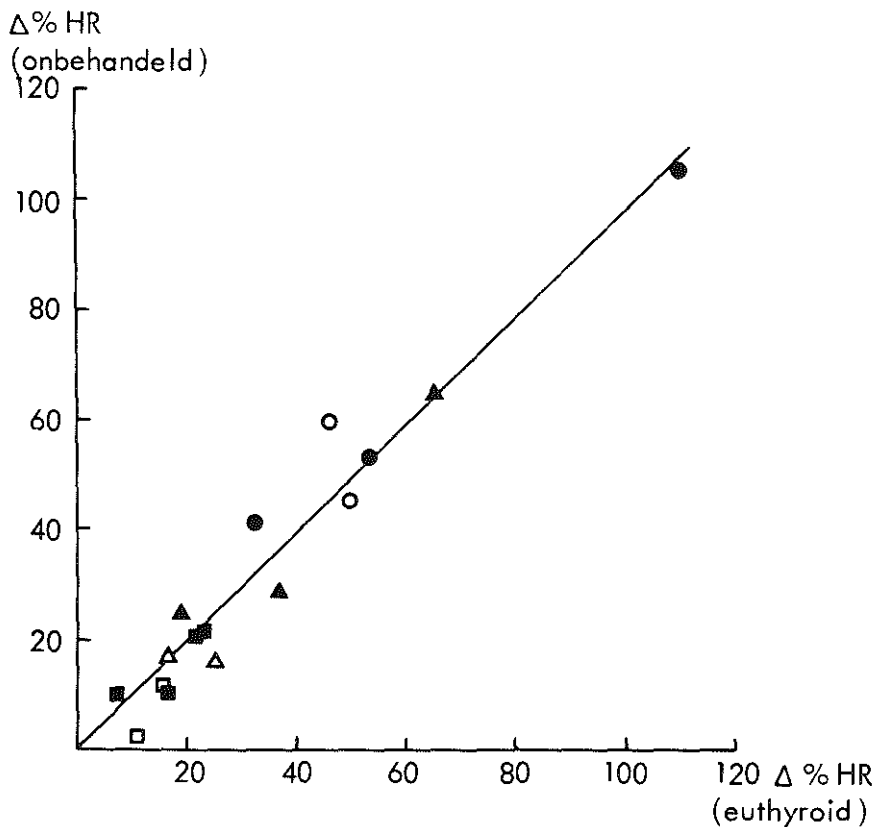


Fig. 17. Procentuele veranderingen van hartfrequentie (HR) tijdens een opklimmende dosis isoprenaline bij patiënten met onbehandelde hyperthyreoidie (gesloten symbolen) en hypothyreoidie (open symbolen) uitgezet tegen de procentuele veranderingen van HR tijdens dezelfde dosis isoprenaline na behandeling.

■, □ : 0,45  $\mu\text{g}$  isoprenaline/min; ▲, △ : 0,90  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; ●, ○ : 1,83  $\mu\text{g}/\text{min}$ .

3. Deze bevindingen maken het minder waarschijnlijk dat verhoogde beta-adrenergische activiteit, of verhoogde gevoeligheid van beta-adrenergische receptoren van essentieel belang zijn voor de pathogenese van de bij hyperthyreoidie waargenomen circulatoire veranderingen.

### 5.6. Volumina van lichaamsvloeistoffen

Bij 11 patiënten werden tijdens de verschillende fases van het onderzoek metingen van de volumina der lichaamsvloeistoffen verricht. In tabel XV zijn de individuele gegevens van plasmavolume (PV),  $^{24}\text{NaCl}$ -ruimte ( $\text{Na}_{\text{sp}}$ ) en de hiervan afgeleide volumina bloedvolume ( $\text{BV} = \frac{\text{PV}}{1 - \text{Ht}}$ ), erythrocytenvolume ( $\text{EV} = \text{BV} - \text{PV}$ ), inter-

stitieel vloeistofvolume ( $\text{IF} = \text{Na}_{\text{sp}} - \text{PV}$ ), de hoeveelheid uitwisselbaar natrium ( $\text{Na}_{\text{E}} = \text{Na}_{\text{sp}} \times \text{plasma Na}$ ) en PV/IF vermeld.

#### 5.6.1. Plasmavolume en bloedvolume

Zoals blijkt uit figuur 18 was het gemiddelde plasmavolume tijdens de onbehandelde hyperthyreoidie hoger ( $t = 4,29$ ,  $p < 0,005$ ), dan tijdens euthyreoidie. Het erythrocytenvolume (EV) toonde geen significante verandering. Tijdens propranolol werd een nog verdere toename van PV waargenomen ( $t = 2,60$ ,  $p < 0,05$ ).

In tabel XVI zijn de correlatie coëfficiënten weergegeven van de correlaties tussen PV en andere parameters. PV was positief gecorreleerd met CO, SV,  $\text{T}_4$  en  $\text{T}_3$  (figuur 19) en negatief gecorreleerd met TPR. Wij konden geen positieve correlatie tussen EV en de schildklierhormoonspiegels aantonen.

#### 5.6.2. Extracellulaire vloeistofvolume en interstitiële vloeistofvolume

Zoals reeds in hoofdstuk 4 werd besproken, werd bij een aantal patiënten de natriumruimte ( $\text{Na}_{\text{sp}}$ ) en de hoeveelheid uitwisselbaar natrium ( $\text{Na}_{\text{E}}$ ) bepaald, om enige indruk te verkrijgen over veranderingen van het extracellulaire vloeistofvolume (ECV). In werkelijkheid is het ECV kleiner dan de natriumruimte, omdat een klein gedeelte van het ingespoten  $^{24}\text{Na}$  verdwijnt naar het bot en het intracellulaire compartiment. Er zijn aanwijzingen dat de grootte van deze fracties tijdens thyrotoxicose niet sterk verandert, zodat veranderingen van de  $^{24}\text{Na}$ -ruimte ook veranderingen van het ECV weergeven (Wayne 1960). Bij 11 patiënten (tabel XV) werden  $\text{Na}_{\text{sp}}$  en  $\text{Na}_{\text{E}}$  zowel onbehandeld, als na carbimazol bepaald, terwijl bovendien deze bepaling bij 7 van deze patiënten tijdens propranolol werd uitgevoerd. Tijdens onbehandelde hyperthyreoidie bleek  $\text{Na}_{\text{sp}}$  hoger ( $t = 3,53$ ,  $p < 0,01$ ) dan tijdens euthy-

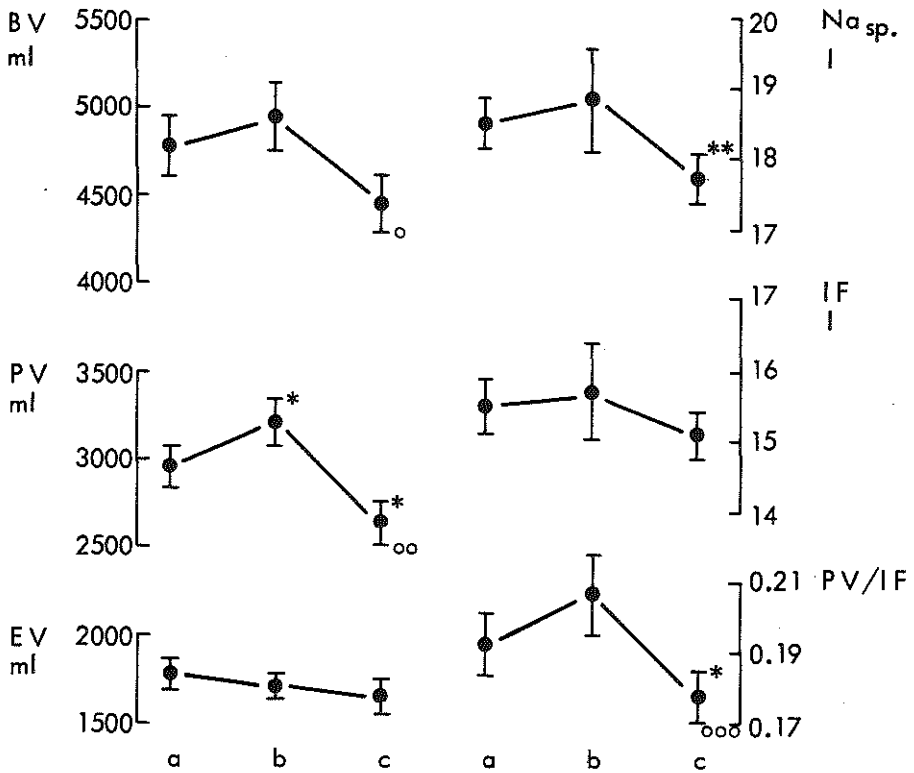


Fig. 18. Veranderingen (gemiddeld  $\pm$  SEM) van bloedvolume (BV), plasmavolume (PV), erythrocytenvolume (EV), natriumruimte ( $Na_{sp}$ ), interstitiële vloeistof (IF) en PV/IF. a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.  
 \*, \*\* : versus a:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$   
 o, oo ooo : versus b:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,005$

Tabel XV: Individuele gegevens over plasmavolume (PV), hematocriet (Ht), bloedvolume (BV), erythrocytenvolume (EV), natriumruimte ( $\text{Na}_{\text{sp}}$ ), interstitieel vloeistofvolume (IF) en uitwisselbaar natrium ( $\text{Na}_{\text{E}}$ ). De waarden zijn gecorrigeerd voor  $1,73 \text{ m}^2$  lichaamsoppervlak. a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.

pat.	PV ml			Ht			BV ml			EV ml			$\text{Na}_{\text{sp}}$ l		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
4	2572	2491	2590	0,42	0,40	0,44	4413	4152	4644	1841	1661	2054	18,60	-	37,98
5	2796	3092	2267	0,36	0,36	0,45	4368	4794	4124	1572	1702	1857	19,60	-	17,49
7	2867	3757	2831	0,35	0,33	0,66	4410	5608	4293	1543	1851	1462	19,23	-	17,23
8	3628	3648	2994	0,34	0,36	0,33	5497	5701	4469	1800	2053	1475	18,06	-	16,77
9	3033	3520	2942	0,39	0,35	0,36	4972	5411	4598	1931	1891	1656	18,84	19,82	18,67
10	2828	3143	2360	0,42	0,38	0,40	4877	5062	3933	2049	1919	1573	16,93	17,25	16,18
11	3062	2775	2423	0,39	0,38	0,38	5052	4473	3908	1990	1698	1485	16,55	16,35	16,03
12	3176	3453	2888	0,33	0,29	0,35	4739	4864	4443	1563	1411	1555	19,05	18,00	19,24
13	2518	2608	2431	0,37	0,33	0,45	3998	3893	4420	1480	1285	1989	17,35	18,03	17,29
14	2577	3065	2807	0,39	0,35	0,51	4224	4716	4708	1647	1651	2401	19,34	22,18	18,59
15	3549	3786	3169	0,39	0,33	0,13	5818	5651	5560	2269	1765	2391	19,99	20,15	19,41

Tabel XV: Vervolg.

pat.	IF l			PV/IF			Na <sub>E</sub> meq,tot			Na <sub>E</sub> /kg meq		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
4	16,03	-	15,39	0,160	-	0,169	2968	-	2844	42,4	-	40,1
5	16,80	-	15,22	0,167	-	0,149	2284	-	2138	49,7	-	41,4
7	16,36	-	14,38	0,175	-	0,197	2527	-	2366	45,1	-	38,7
8	14,43	-	13,87	0,252	-	0,217	2046	-	2081	46,7	-	41,8
9	15,81	16,68	15,73	0,192	0,216	0,187	2337	2309	2350	51,0	49,9	47,7
10	14,10	14,11	13,82	0,205	0,223	0,171	2406	2417	2277	36,1	38,9	33,5
11	13,49	13,57	13,61	0,224	0,204	0,187	1915	1933	1944	44,2	43,8	40,4
12	15,87	14,55	16,35	0,200	0,237	0,177	2327	2229	2415	46,5	43,7	42,9
13	14,83	15,42	14,86	0,170	0,169	0,164	2235	2317	2400	43,8	46,3	38,8
14	16,76	19,11	16,28	0,154	0,161	0,142	2727	3047	2788	45,4	41,5	37,9
15	16,49	16,36	16,24	0,216	0,231	0,195	3139	3223	3220	46,9	49,4	42,4

Tabel XVI : Correlatietabel: weergegeven zijn de coëfficiënten van de correlaties tussen het plasmavolume (PV) en andere parameters.

a = onbehandeld; b = propranolol; c = carbimazol

\* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,005$ ; \*\*\*\*  $p < 0,001$ .

Correlatie:	a	b	c	a + c	a + b + c
PV versus leeftijd	-0,51	-0,04	0,75	-0,17	-0,13
slagvolume	0,89***	-0,02	-0,30	0,72***	0,50**
CO	0,91***	0,54	-0,46	0,75***	0,51**
TPR	-0,78**	-0,62*	0,48	-0,43	-0,46**
MAP	-0,07	-0,13	0,58	0,03	-0,25
Na <sub>sp</sub>	0,15	0,41	0,41	0,40	0,46**
T <sub>4</sub>	0,60*	0,30	0,00	0,54	0,56****
T <sub>3</sub>	0,61*	0,61*	0,18	0,61**	0,59****

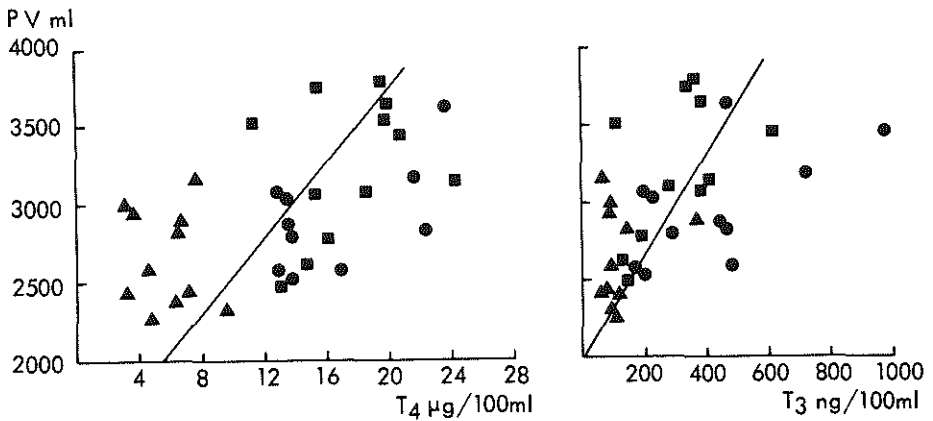


Fig. 19. Correlaties tussen plasmavolume (PV) enerzijds en de schildklierhormonen T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> anderzijds tijdens onbehandelde hyperthyreoidie (●), tijdens propranolol (■) en tijdens carbimazol (▲).

PV versus T<sub>4</sub>:  $n = 33$ ,  $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ; PV versus T<sub>3</sub>:  $n = 33$ ,  $r = 0,59$ ,  $p < 0,01$



reoidie. Bij de kleinere groep patiënten, waarbij deze bepaling ook tijdens propranolol toediening werd uitgevoerd, bleek er in vergelijking met de onbehandelde hyperthyreoidie een niet significante toename van  $18,3 \pm 0,51$  tot  $18,8 \pm 0,81$  ( $t = 1,17$ ,  $p > 0,05$ ).

Het interstitiële vloeistofvolume (IF), dat werd berekend uit het verschil van  $Na_{sp}$  en PV, verliep parallel met  $Na_{sp}$  en PV, en bleek in de onbehandelde periode hoger dan na carbimazol.

### 5.6.3. Bespreking

Tijdens de onbehandelde hyperthyreoidie bleken zowel PV, ECV en IF hoger dan tijdens euthyreoidie. Veranderingen van lichaamsvloeistofvolumina kunnen schijnbaar zijn wanneer wordt gecorrigeerd voor een eveneens veranderd lichaamsoppervlak. De absolute gegevens tonen echter dezelfde significante veranderingen. De toegenomen ratio PV/IF toont, dat vooral het intravasculaire volume is toegenomen. Ook anderen hebben reeds melding gemaakt van een vergroot erythrocytenvolume (Chang e.a. 1931, Goldbloom 1933, Gibson en Harris 1939, Muldowney e.a. 1957, Das e.a. 1975), een vergroot plasmavolume (Das e.a. 1975) en een toegenomen natriumruimte (Wayne 1960, Shizume 1966). Daarentegen werden zowel wat betreft het erythrocytenvolume (Clark en Linden 1948, Read 1954) als de natriumruimte (Arons e.a. 1956, Munro e.a. 1958) ook tegengestelde bevindingen gerapporteerd. Bovendien dient te worden opgemerkt, dat geen der bovenvermelde studies werd uitgevoerd onder gestandaardiseerde omstandigheden (dieet) en dat gelijktijdig onderzoek van andere hemodynamische parameters niet plaats vond. Waarom zijn tijdens hyperthyreoidie zowel ECV als PV verhoogd? Hoewel door Das e.a. (1975) werd gesuggereerd dat een toegenomen erytropoïese, wellicht verband houdend met een toegenomen zuurstofbehoefte, mogelijk een rol speelt bij de toename van PV en CO, zijn hierover geen exacte gegevens bekend.

Het is evenwel interessant te vermelden, dat bij een arterio-veneuze fistel, waar eveneens hartminuutvolume en polsdruk zijn verhoogd en perifere weerstand is verlaagd, het bloedvolume ook is toegenomen (Holman 1924, Chang e.a. 1931).

Veranderingen van PV en ECV worden vaak toegeschreven aan veranderingen van de natriumexcretie. Anti-adrenergische middelen kunnen een invloed hebben op de zoutexcretie (Hansen 1968, Birkenhäger en Schalekamp 1976) en ook beta-blokkers kunnen een retentie van zout en water veroorzaken, doch meestal zonder duidelijke toename van PV (Krauss e.a. 1972).

De toename van de natriumruimte tijdens propranolol bij onze patiënten is hiermee in overeenstemming.

## HOOFDSTUK 6

### RESULTATEN VAN HET ENDOCRINOLOGISCHE ONDERZOEK

In dit hoofdstuk zal nader worden ingegaan op veranderingen van endocrinologische parameters. Allereerst zal het effect van de behandeling met propranolol en carbimazol op de plasmaspiegels van  $T_4$ ,  $T_3$  en reverse  $T_3$  worden besproken. Vervolgens komen plasmaspiegels van noradrenaline bij enkele patiënten vóór en na behandeling van de hyperthyreoidie aan de orde. Tenslotte worden veranderingen van plasma-renine-spiegels besproken.

#### 6.1. Schildklierhormonen

In elke fase, dat wil zeggen onbehandeld, tijdens propranolol en tijdens carbimazol, werd van iedere patiënt bloed afgenomen voor de bepaling van  $T_4$ ,  $T_3$  en  $rT_3$ . Zodoende kon worden gezien of de hemodynamische veranderingen tijdens ons onderzoek wellicht waren gecorreleerd aan veranderingen van de schildklierhormoonconcentratie in het bloed. In tabel XVII zijn de individuele plasmaspiegels van deze schildklierhormonen vermeld. De gemiddelden ( $\pm$  SEM) zijn weergegeven in fig. 20. Hieruit blijkt dat behalve  $T_4$  en  $T_3$  ook  $rT_3$  tijdens hyperthyreoidie is verhoogd. Tijdens propranolol was er een daling van  $T_3$  (gemiddeld met  $24,5 \pm 4,3\%$ ,  $t = 3,23$ ,  $p < 0,01$ ), welke gepaard ging met een toename van  $rT_3$  (gemiddeld met  $54,2 \pm 8,9\%$ ,  $t = 5,72$ ,  $p < 0,001$ ), terwijl  $T_4$  niet veranderde. De veranderingen van de ratio's  $T_3/T_4$  en  $rT_3/T_4$  verliepen parallel aan de veranderingen van  $T_3$  en  $rT_3$ . Na behandeling met carbimazol werden zowel voor  $T_4$ ,  $T_3$  en  $rT_3$  als voor  $T_3/T_4$  en  $rT_3/T_4$  normale waarden bereikt. Tijdens de onbehandelde hyperthyreoidie bestonden er negatieve correlaties tussen de schildklierhormoonspiegels en de leeftijd (fig. 21). Deze negatieve correlaties bleven bestaan tijdens propranolol, doch verdwenen na carbimazol.

Tabel XVII : Individuele gegevens betreffende de plasmaconcentraties van T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> en reverse T<sub>3</sub>.

a = onbehandeld; b = propranolol; c = carbimazol.

Pt.	T <sub>4</sub> µg/100 ml			T <sub>3</sub> ng/100 ml			rT <sub>3</sub> ng/100 ml		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1	18,8	19,0	6,7	400	389	123	78,0	77,3	18,5
2	18,9	18,5	9,3	233	164	107	60,9	58,9	26,3
3	26,4	20,4	7,5	655	513	204	77,7	76,2	17,1
4	12,9	13,2	4,6	172	152	99	30,6	63,3	4,0
5	13,7	18,5	4,6	290	270	109	37,8	70,6	12,2
6	20,7	17,7	6,3	338	183	104	42,1	79,0	9,3
7	13,4	15,4	6,4	438	336	151	61,5	91,2	19,3
8	23,6	19,9	3,1	466	378	90	67,3	115,9	7,4
9	13,3	11,3	3,7	224	118	85	29,2	39,8	7,5
10	22,3	24,2	6,3	460	410	116	72,2	85,2	5,1
11	12,9	16,0	3,1	199	184	84	42,7	67,0	4,9
12	21,6	20,7	6,6	723	634	373	119,2	138,4	23,4
13	13,7	14,7	7,1	203	130	72	47,5	88,3	13,4
14	16,9	15,3	9,6	478	385	93	89,0	107,1	24,8
15	19,7	19,5	7,7	977	355	64	82,6	131,5	20,6
16	15,3	15,9	9,3	970	638	187	109,0	146,6	27,0

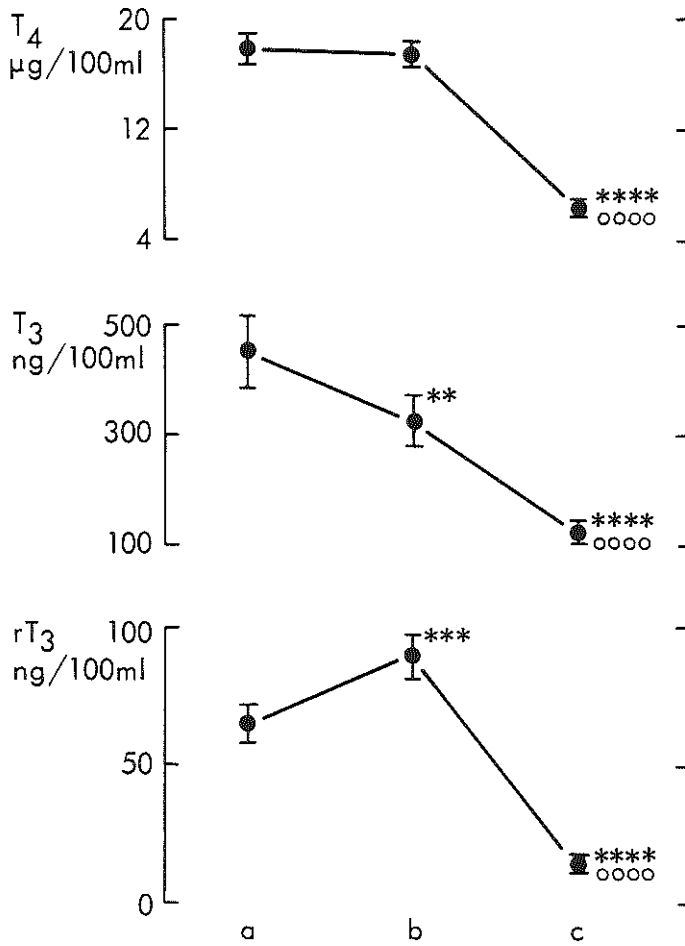


Fig. 20. Veranderingen (gem.  $\pm$  SEM) van T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> en reverse T<sub>3</sub>. a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol.  
 \*\*,\*\*\*,\*\*\*\*:versus a: p < 0,01, p < 0,005, p < 0,001  
 oooo : versus b: p < 0,001

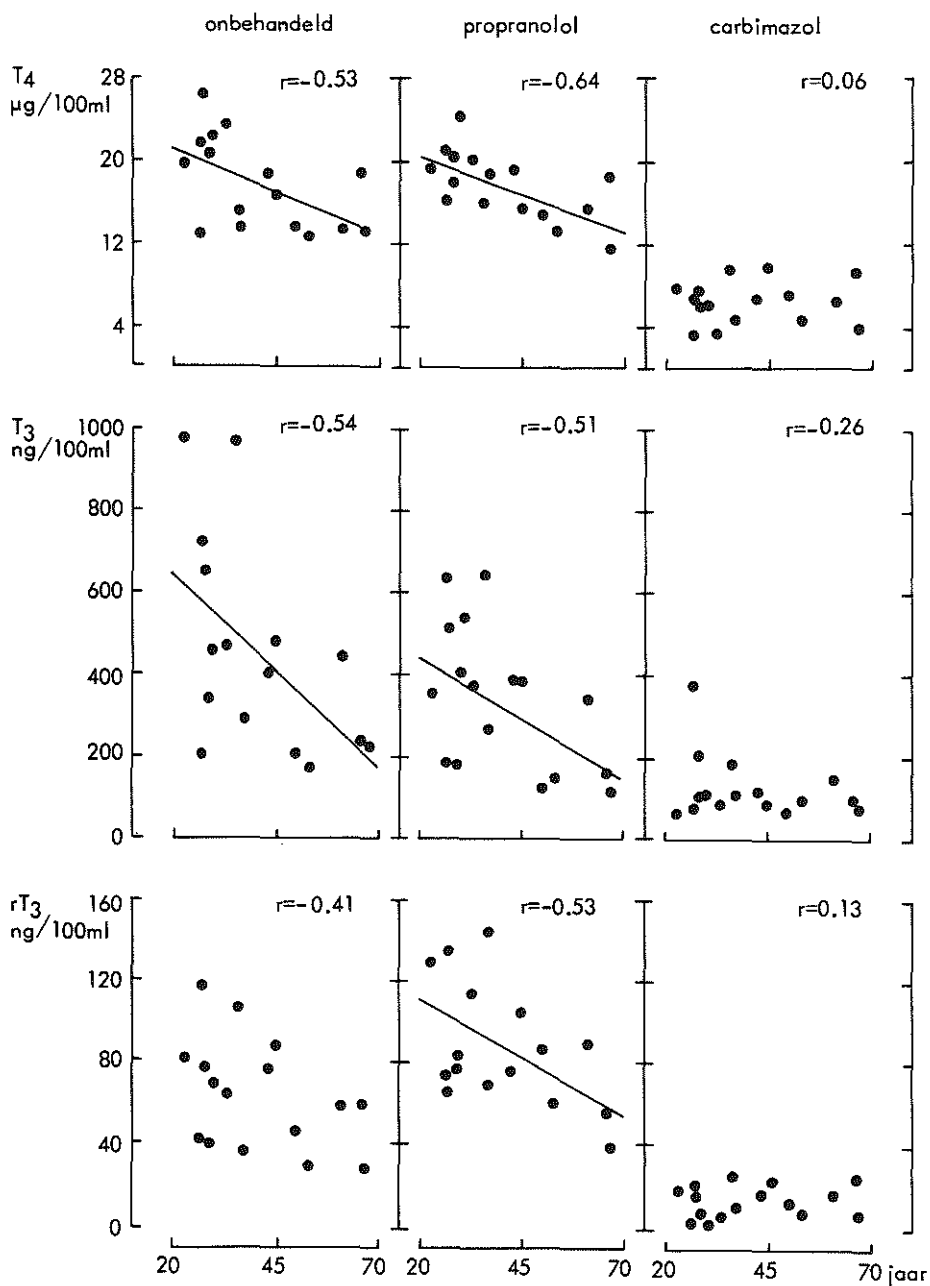


Fig. 21. Correlaties tussen de schildklierhormonen T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> en reverse T<sub>3</sub> enerzijds en de leeftijd anderzijds.

## Bespreking

De concentratie van schildklierhormonen in het bloed is afhankelijk van de produktie en van het metabolisme van deze hormonen. Tijdens hyperthyreoidie is de produktie van  $T_4$  door de schildklier verhoogd. De eveneens verhoogde spiegels van  $T_3$  en reverse  $T_3$  suggereren dat de produktie van deze schildkliermetabolieten eveneens is toegenomen. Bij euthyreoidie is verreweg het grootste deel (70 - 80%) van alle  $T_3$  en vrijwel alle ( $> 95\%$ )  $rT_3$  afkomstig van de perifere conversie van  $T_4$  (Surks e.a. 1973, Chopra e.a. 1976). Veranderingen in de conversie zouden dan ook belangrijke metabole consequenties met zich kunnen meebrengen. Tijdens de behandeling met propranolol zagen we een significante daling van  $T_3$  en een stijging van  $rT_3$ . Na onze publicatie in 1977 (Verhoeven e.a.) werd dit door anderen bevestigd (Theilade e.a. 1977).

Waardoor wordt deze verschuiving veroorzaakt?

De eerste mogelijkheid is een dilutie effect. Tijdens toediening van propranolol werd een toename (gemiddeld  $8,6 \pm 3,4\%$ ) van het plasmavolume waargenomen (hoofdstuk 5), hetgeen eveneens wordt geïllustreerd door de daling van hematocriet en totaal serum eiwit (tabel XVIII). Toch lijkt deze volume expansie niet verantwoordelijk voor de daling van  $T_3$ , omdat  $T_4$  en  $rT_3$  deze daling niet toonden. Ook de ratio  $T_3/T_4$ , niet te beïnvloeden door veranderingen van het plasmavolume, daalde onder propranolol.

Een andere mogelijkheid is, dat propranolol de produktie van  $T_3$  door de schildklier beïnvloedt. Hoewel momenteel geen directe gegevens hierover beschikbaar zijn, lijkt het minder waarschijnlijk dat de daling van plasma  $T_3$  kan worden toegeschreven aan een verminderde produktie door de schildklier. In de eerste plaats omdat de 'schildklierproduktie' slechts in geringe mate bijdraagt in de totale  $T_3$ -produktie, althans bij euthyreoidie (Surks e.a. 1973, Chopra e.a. 1976). Bij hyperthyreoidie kan de  $T_3$ -produktie door de schildklier oplopen tot 38 % (Larsen 1973). In de tweede plaats omdat er evenmin aanwijzingen bestaan dat de produktie van  $T_4$  door de schildklier bij patiënten met hyperthyreoidie door propranolol wordt geremd (Mc Larty e.a. 1973, Mazzaferrì e.a. 1974, Nauman e.a. 1974, Wiersinga en Touber 1976, 1977). Ook bij onze patiënten bleef de plasmaspiegel van  $T_4$  constant. En tenslotte, omdat de daling van  $T_3$  na propranolol eveneens optreedt bij hypothyreoidie patiënten, die worden gesubstitueerd met l-thyroxine, zodat alle  $T_3$  afkomstig moet zijn van de perifere conversie (Wiersinga en Touber 1976, 1977).

Het is verder mogelijk dat propranolol de eliminatie van  $T_3$  versnelt. Nadere turn-over studies moeten hier meer duidelijkheid in brengen. Overigens bleek (Chopra e.a. 1976) bij patiënten met levercirrhose en een eveneens laag plasma  $T_3$  en een verhoogd plasma  $rT_3$ , dat de metabole klaring van  $rT_3$  was afgenomen,

Tabel XVIII : Gemiddelden ( $\pm$  SEM) van hematocriet; totaal eiwitgehalte en plasma volume tijdens onbehandelde hyperthyreoidie (a), gedurende propranolol (b) en na carbimazol (c).

\*, \*\*\*\* : vs a;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$

oo, ooooo : vs b;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$

	a	b	c
hematocriet	0,371 $\pm$ 0,008	0,345 $\pm$ 0,008****	0,391 $\pm$ 0,010**** oooo
totaal eiwit (g/l)	64,8 $\pm$ 1,0	63,8 $\pm$ 1,2	70,8 $\pm$ 1,3**** oooo
plasma volume (l)	2,96 $\pm$ 0,11	3,21 $\pm$ 0,14*	2,65 $\pm$ 0,10*,oo

maar dat de metabole klaring van  $T_3$  onveranderd bleef; de daling van  $T_3$  berustte dus op een verminderde productie.

De daling van  $T_3$  bij onze patiënten wijst ons inziens dan ook op een veranderd hormoonmetabolisme. De juist tegengestelde veranderingen van  $T_3$  en  $rT_3$  suggereren een verandering van de perifere conversie van  $T_4$ , waarbij minder  $T_3$  wordt gevormd. Mogelijk wordt de toename van  $rT_3$  niet verklaard door een verhoogde productie, maar door een verminderde afbraak van  $rT_3$  in analogie aan de levercirrhose (Chopra e.a. 1976).

De laatste jaren zijn vele publicaties verschenen over een veranderd  $T_4$  metabolisme onder diverse omstandigheden. Een verschuiving in de perifere  $T_4$  conversie ten gunste van  $rT_3$  leek aannemelijk bij acute infectieziekten (Nicod e.a. 1976, Burger e.a. 1976), na een myocard infarct (Smith 1977, Kaplan e.a. 1977), na operaties (Burr e.a. 1975), bij chronische ziekten (Chopra 1975b, Nicod e.a. 1976), lever- en nierziekten (Nomura e.a. 1975, Chopra e.a. 1976), tijdens langdurig vasten (Vagenakis e.a. 1975, 1977, Nicod e.a. 1976, Spaulding 1976, Palmblad e.a. 1977) of na toediening van diverse farmaca, zoals dexamethason (Chopra e.a. 1975a, Burr e.a. 1976), amiodarone (Burger e.a. 1976) en röntgencontrastmiddelen (Bürgi e.a. 1976), echter altijd bij euthyreoidie.

De oorzaak van deze veranderingen is vooralsnog niet duidelijk. Op het eerste gezicht bestaat er weinig overeenkomst tussen deze uiteenlopende en weinig specifieke ziektebeelden en farmaca. Wanneer men probeert deze toch onder één noemer te brengen, kan men redeneren, dat er in al deze situaties sprake kan zijn van een toe-

genomen stress. Als echter een toegenomen stress (=verhoogde adrenergische activiteit) bij euthyreoidie de gemeenschappelijke factor moet zijn, die de perifere conversie van  $T_4$  naar  $T_3$  remt, is dat niet goed verenigbaar met onze resultaten, die tonen dat blokkade van de (beta-)adrenergische activiteit bij hyperthyreoidie dezelfde veranderingen geeft. Dit zou kunnen betekenen dat het lage  $T_3$  en hoge  $rT_3$  bij onze patiënten misschien niet worden veroorzaakt door veranderingen in de perifere conversie, maar bijv. door veranderingen van de metabole klaring van deze hormonen. Het is echter niet zo waarschijnlijk dat de daling van  $T_3$  bij onze patiënten uitsluitend een gevolg is van een versneld metabolisme van dit hormoon. Het is waarschijnlijker dat een toegenomen stress blijkbaar niet de gemeenschappelijke factor van bovengenoemde omstandigheden is, die de perifere conversie van  $T_4$  naar  $T_3$  remt. Dit betekent dat er (dan in elk geval) bij euthyreoidie blijkbaar (een) andere factor(en) van invloed zijn op deze conversie.

In dit verband wijzen we op recente gegevens, die aantonen dat een verminderd glucose metabolisme (Visser e.a. 1978b) wellicht hierbij betrokken kan zijn. Bij euthyreoidie lijkt dit belangrijker te zijn dan de adrenergische activiteit. Nochtans suggereren onze resultaten met een zeer specifiek aangrijpend geneesmiddel (blokkade van de beta-receptor) dat het adrenergische systeem bij hyperthyreoidie blijkbaar wel invloed heeft op de conversie.

Het is derhalve denkbaar dat de daling van het biologisch-actieve  $T_3$  tijdens propranolol mede verantwoordelijk is voor de weliswaar geringe hemodynamische veranderingen die tijdens dit middel optreden en in hoofdstuk 5 zijn beschreven.

Een opvallend aspect was de negatieve correlatie tussen  $T_4$  resp.  $T_3$  en de leeftijd tijdens hyperthyreoidie. De invloed van de leeftijd op de schildklierfunctie werd eerder onderzocht door Kruskemper e.a. (1973). Zij vonden bij bejaarden lagere  $T_3$ -spiegels dan bij jonge gezonde proefpersonen; er bleek geen verschil in  $T_4$ , PBI en  $T_3$ -Hars opname. Sepers (1975) vond evenmin aanwijzingen voor een verminderde schildklierfunctie bij bejaarden.

Onze resultaten tonen geen verschillen tijdens euthyreoidie, doch bij jongere mensen lijkt de hyperthyreoidie actiever, hetgeen niet kan worden verklaard door een verschil in adrenergische activiteit.

## 6.2. Plasma-noradrenaline-spiegels

Bij 4 patiënten met hyperthyreoidie (nrs. 17, 18, 19 en 20; tabel I) werden zowel in de onbehandelde periode als na behandeling met carbimazol, plasma-noradrenaline-spiegels bepaald. De gegevens zijn vermeld in de nu volgende tabel:



Tabel XIX

pat.	noradrenaline spiegels	
	onbehandeld	euthyreoid
17	87 pg/ml	148 pg/ml
18	81 pg/ml	316 pg/ml
19	54 pg/ml	168 pg/ml
20	60 pg/ml	200 pg/ml
gemiddeld ( $\pm$ SEM)	70,5 $\pm$ 8,0	208,0 $\pm$ 37,6

Uit deze tabel blijkt, dat bij deze patiënten de plasma-noradrenaline-spiegels in de onbehandelde periode lager waren dan na carbimazol ( $p < 0,05$ ). Wanneer men er vanuit gaat, dat de adrenergische activiteit o.a. wordt weerspiegeld in de plasma catecholaminespiegels, blijkt op grond van deze, weliswaar summierere gegevens, bij slechts enkele patiënten evenmin dat de activiteit van het (beta-)adrenergische systeem bij hyperthyreoidie is toegenomen. Dit bleek ook reeds uit de hemodynamische reactie op propranolol, zoals werd besproken op blz. 67.

### 6.3. Het renine-angiotensine systeem

#### 6.3.1. Inleiding

Renine wordt door de juxtaglomerulaire cellen van de nier geproduceerd en is essentieel voor de produktie van angiotensine II, een polypeptide met krachtige vasoconstrictoire eigenschappen.

Door de direkte werking op de vaatweerstand en door de invloed van angiotensine op de produktie van aldosteron, van belang bij de water- en zoutuitscheiding, heeft het renine-angiotensine systeem een belangrijke invloed op hartminuutvolume, vaatweerstand, nierdoorbloeding en extracellulaire vloeistofvolume. Aangezien deze parameters bij hyperthyreoidie zijn veranderd, kan het voor het inzicht in deze veranderingen van belang zijn renine bepalingen te verrichten. Daarbij komt nog dat

het beta-adrenergische systeem nauw betrokken is bij de regulatie van de renine afgifte; stimulatie van een renale beta-adrenergische receptor leidt tot een verhoogde renine afgifte.

Recente publicaties hebben duidelijk gemaakt, dat renine kan worden onderscheiden in een enzymatisch actieve- en een inactieve vorm. In vitro studies hebben aangetoond, dat het mogelijk is om de inactieve vorm te activeren door behandeling van plasma bij lage pH (Derkx e.a. 1976, Skinner e.a. 1975), cryoactivatie (Atlas e.a. 1977a,b, Sealy e.a. 1976, 1977) of met trypsine (Morris en Lumbers 1972). Beide vormen van renine komen in menselijk plasma voor (Derkx e.a. 1976, Boyd 1976, Atlas 1977a). Bij normalen is meer dan de helft van het circulerend renine inactief. Er zijn aanwijzingen dat inactief plasma renine ook in-vivo kan worden geactiveerd, maar zeker is dit niet. Wel staat vast dat de graad van activatie na beta-blokkade met propranolol afneemt.

Bij ons onderzoek werd van iedere patiënt tijdens het nieronderzoek bloed afgenomen voor de bepaling van de spiegels van zowel actief- als inactief renine.

### 6.3.2. Resultaten

In tabel XX zijn de individuele gegevens vermeld. De gemiddelden van deze waarden zijn weergegeven in fig. 22. Bij vrijwel alle patiënten bleek in de onbehandelde periode vooral actief renine verhoogd. Hoewel ook totaal renine (TPRC; som van actief en inactief renine, resp. APRC en IPRC) hoog normaal tot licht verhoogd bleek, was vooral het percentage actief renine ( $\text{APRC} \cdot 100 / \text{TPRC}$ ) verhoogd. De concentratie van inactief renine viel binnen de norm. Tijdens propranolol was er een daling van actief renine (gemiddeld met  $36,7 \pm 7,5 \%$ ;  $t = 4,96$ ,  $p < 0,001$ ) tot vrijwel normale waarden. Dit ging gepaard met een toename van inactief renine die echter statistisch niet significant was (gemiddeld  $22,1 \pm 9,7 \%$ ;  $t = 1,97$ ,  $0,05 < p < 0,1$ ), terwijl totaal renine niet veranderde.

Na carbimazol bleek behalve actief renine, ook totaal renine in vergelijking met de onbehandelde periode afgenomen (gemiddeld  $18,6 \pm 8,5 \%$ ;  $t = 2,73$ ,  $p < 0,05$ ).

### 6.3.3. Bespreking

Vroegere studies hebben reeds aangetoond dat de plasma renine activiteit (PRA) is verhoogd bij patiënten met onbehandelde hyperthyreoidie (Milech e.a. 1970, Hauger-Klevene e.a. 1972, Cain e.a. 1973, Fuchuki e.a. 1973, Ogihara e.a. 1973), doch de diverse verklaringen voor deze verhoogde PRA lopen nogal uiteen

Tabel XX : Individuele gegevens over actief renine (APRC), totaal renine (TPRC), inactief renine (IPRC = TPRC - APRC) en het percentage actief renine (= ratio APRC/TPRC).  
a = onbehandeld, b = propranolol, c = carbimazol

Pt. nr.	APRC μU/ml			TPRC U/ml			IPRC U/ml			% ACTIEF		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1	84,6	44,1	12,2	152,1	166,5	72,5	236,7	210,6	84,6	35,74	20,94	14,42
2	61,7	64,4	21,2	71,5	153,0	49,9	133,2	217,4	71,1	46,32	29,62	29,82
3	311,4	101,7	123,8	133,2	250,6	124,2	444,6	352,4	248,0	70,04	28,86	49,92
4	55,8	21,2	34,7	117,5	128,2	103,9	173,3	149,4	138,6	32,20	14,19	25,04
5	54,9	17,6	45,5	212,4	162,9	131,8	267,3	180,5	177,3	20,54	9,75	25,66
6	17,6	25,2	22,1	113,4	129,6	113,8	131,0	154,8	135,9	13,44	16,28	16,26
7	29,7	17,6	34,2	218,7	358,2	362,7	248,4	375,8	396,9	11,96	4,68	8,62
8	103,5	58,5	37,8	154,4	135,4	173,2	257,9	194,0	211,1	40,13	30,15	17,91
9	12,6	9,0	10,8	72,9	89,5	86,8	85,5	98,6	97,7	14,74	9,13	11,05
10	73,4	73,4	44,1	189,0	219,1	66,1	262,4	292,5	110,3	27,97	25,09	39,98
11	91,4	40,5	49,1	74,2	85,9	43,2	165,6	126,5	92,3	55,19	32,02	53,20
12	40,5	17,6	10,8	145,8	88,6	81,0	186,3	106,2	91,8	21,74	16,57	11,76
13	25,7	19,8	24,3	54,9	72,4	73,8	80,6	92,3	98,1	31,89	21,45	24,77
14	39,6	28,4	58,1	105,3	128,2	101,2	144,9	156,6	159,3	27,33	18,14	36,47
15	26,6	15,8	17,6	91,3	88,6	95,8	117,9	104,4	113,4	22,56	15,13	15,52
16	116,6	42,3	48,2	149,4	185,8	154,3	266,0	228,2	202,5	43,83	40,52	23,80

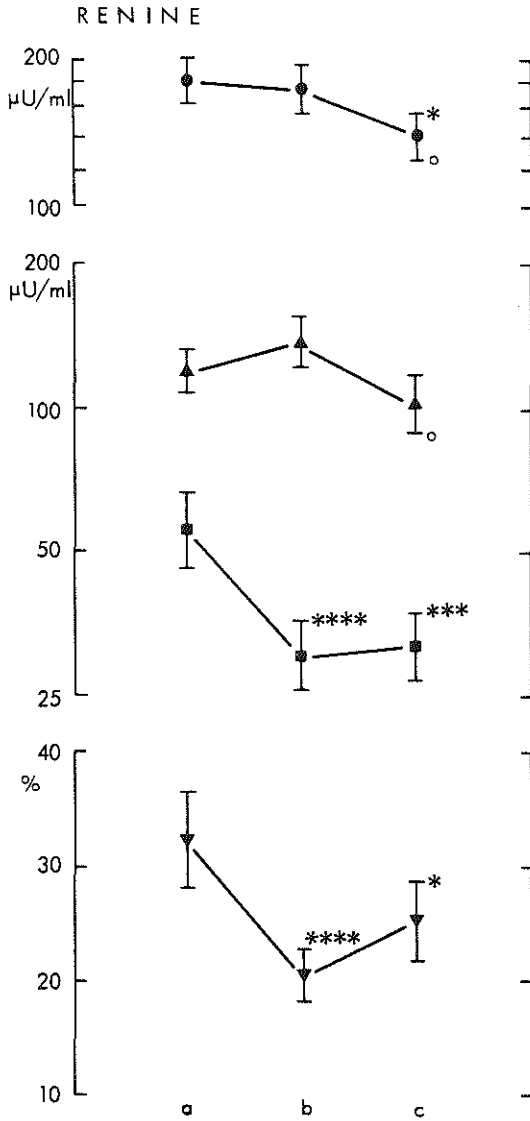


Fig. 22. Veranderingen van actief renine (APRC, ■), inactief renine (IPRC, ▲) en totaal renine (TPRC, ●) alsmede van het percentage actief renine (APRC/TPRC, ▼).

(zie hoofdstuk 2). Bij onze patiënten werd een verhoogde concentratie van vooral actief renine vastgesteld. Verhoogde renine spiegels kunnen worden veroorzaakt door een toegenomen secretie vanuit de juxtaglomerulaire cellen, of door een verminderde eliminatie. Turn-over studies van renine bij patiënten met hyperthyreoïdie zijn momenteel niet voorhanden.

De renine secretie kan door vele factoren, zoals de plasmaspiegels van natrium, kalium, angiotensine II, ADH en catecholamines worden beïnvloed. Uit een overzichtartikel van Chonko e.a. (1975) blijkt dat de belangrijkste factoren voor de renine secretie zijn: in de eerste plaats veranderingen van de renale perfusie druk; ten tweede, veranderingen van de natriumconcentratie in de distale tubulus en tenslotte, veranderingen van de adrenergische activiteit. Het is vooralsnog niet duidelijk of deze factoren alleen van invloed zijn op de concentratie van actief renine, of eveneens op de concentratie van inactief renine. In de door Chonko e.a. aangehaalde studies werd alleen de plasma renine activiteit (PRA) bepaald. De plasma renine activiteit is beter gecorreleerd met de concentratie van actief renine dan met totaal renine (Derkx, persoonlijke mededeling).

Ook bij onze patiënten werd getracht na te gaan welke van bovengenoemde factoren van invloed op de concentraties van actief en inactief renine zouden kunnen zijn geweest. In tabel XXI zijn de gemiddelden ( $\pm$  SEM) van een aantal parameters tijdens de drie fases van het onderzoek (te weten: a: onbehandeld; b: propranolol en c: carbimazol) weergegeven. Uit deze tabel blijkt, dat het onwaarschijnlijk is, dat de zeer geringe verschillen van natrium- en kalium spiegels in het plasma van betekenis waren voor de verandering van de renine concentraties bij onze patiënten. Wij zijn niet ingelicht over de intrarenale perfusie druk, over de natriumconcentratie in de distale tubulus en over de adrenergische activiteit. Ofschoon het niet juist is om de arteriële druk gelijk te stellen met de intrarenale druk, verschilde MAP tijdens de fases a en c niet significant. Waarschijnlijk worden veranderingen van de glomerulaire filtratie druk nog het beste geïllustreerd door veranderingen van de filtratie fraktie, doch absolute waarden worden hiermee niet verkregen. De FF bleek bij onze onbehandelde patiënten sterk verlaagd. De natrium concentratie in de distale tubulus is afhankelijk van de natrium concentratie in het ultrafiltraat ( $GFR \times plasma Na$ ) en van de proximale en distale natrium terugresorptie. Een indruk over de totale natrium terugresorptie verkrijgt men uit de fractionele tubulaire natrium rejectie ( $U_{Na} \cdot V / GFR \cdot P_{Na}$ ).

Uit tabel XXI blijkt dat er tussen fase a (=onbehandeld) en c (=carbimazol) een gering verschil in fractionele natrium rejectie bestond.

De invloed van de derde belangrijke factor, n.l. het beta-adrenergische systeem, kon worden onderzocht door bestudering van het effect van behandeling met pro-

Tabel XXI : Gemiddelden ( $\pm$  SEM) van hemodynamische parameters en electrolyten concentraties, welke van invloed zouden kunnen zijn op de renine productie bij hyperthyreoidie.

a = onbehandeld; b = propranolol, c = carbimazol

\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\* t.o.v. a:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,005$ ;  $p < 0,001$

o, oo, oooo t.o. v. b:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

	a	b	c
plasma Na (mmol/l)	139,7 $\pm$ 0,73	139,2 $\pm$ 0,87	139,8 $\pm$ 0,97
plasma K (mmol/l)	4,15 $\pm$ 0,18	4,08 $\pm$ 0,09	3,96 $\pm$ 0,06
tub.Na.load.(mmol/2 <sup>u</sup> )	19,99 $\pm$ 1,03	18,89 $\pm$ 1,08	18,45 $\pm$ 0,79
fract.tub. rej.( <sup>o</sup> /oo)	4,20 $\pm$ 0,70	3,19 $\pm$ 0,54	5,82 $\pm$ 0,87*
Na.uitsch. (mmol/2 <sup>u</sup> )	9,92 $\pm$ 1,56	7,39 $\pm$ 1,09	12,64 $\pm$ 2,04
MAP (mmHg)	92,1 $\pm$ 2,6	84,3 $\pm$ 2,0**	92,4 $\pm$ 2,2 <sup>ooo</sup>
FF	0,192 $\pm$ 0,006	0,192 $\pm$ 0,006	0,222 $\pm$ 0,008 <sup>****o</sup>
RVR (dyn sec cm <sup>-5</sup> )	6158 $\pm$ 515	6161 $\pm$ 481	7853 $\pm$ 557 <sup>****o</sup>
TPR (dyn sec cm <sup>-5</sup> )	776 $\pm$ 83	974 $\pm$ 84***	1302 $\pm$ 102 <sup>****o</sup>
PV (ml)	2964 $\pm$ 113	3213 $\pm$ 138*	2669 $\pm$ 91*,**
ECV (1) n=7	18,29 $\pm$ 0,50	18,83 $\pm$ 0,75*	17,91 $\pm$ 0,53
n=11	18,50 $\pm$ 0,34	-	17,72 $\pm$ 0,35**

pranolol. Inderdaad normaliseerde de concentratie van actief renine, maar totaal renine veranderde niet.

Andere factoren die van betekenis zouden kunnen zijn voor de hoge renine spiegels tijdens hyperthyreoidie zijn veranderingen van de bloeddorstrooming (CO en RPF), veranderingen van de vaatweerstand (TPR en RVR), veranderingen van de volumina der lichaamsvloeistoffen (ECV en PV) en mogelijk ook de plasmaspiegels van  $T_4$  en  $T_3$ . Het is bekend dat dalingen in ECV en PV de renine afgifte stimuleren, zodat er een inverse relatie bestaat tussen TPRC, APRC of PRA enerzijds en ECV en PV anderzijds. Bij onze patiënten was echter het tegenovergestelde het geval (tabel XXI).

In tabel XXII zijn de correlatiecoëfficiënten van de correlaties tussen de concentraties van actief, inactief en totaal renine enerzijds en de overige parameters anderzijds vermeld. Hieruit blijkt dat er een positieve correlatie bestond tussen renine en de schildklierhormonen  $T_4$  en  $T_3$ .

#### 6.4. Conclusies

1. Tijdens behandeling van hyperthyreoidie met propranolol daalt de plasmaspiegel van  $T_3$ , terwijl  $T_4$  niet verandert. Er zijn aanwijzingen dat dit berust op een verminderde perifere conversie van  $T_4$  naar  $T_3$ . De toename van  $rT_3$  kan ook worden verklaard door een verminderde metabole klaring. Hoewel  $T_3$  daalt onder propranolol, wordt de norm niet bereikt. Desalniettemin is het mogelijk dat deze daling bijdraagt tot het klinisch effect van propranolol.
2. Tijdens hyperthyreoidie zijn de plasmaspiegels van noradrenaline (4 patiënten) verlaagd. Na behandeling met carbimazol stijgt het noradrenaline gehalte tot normale waarden. Deze gegevens pleiten tegen een toegenomen activiteit van het (beta-)adrenergische systeem bij hyperthyreoidie.
3. Bij hyperthyreoidie zijn de plasmaspiegels van zowel actief als inactief renine verhoogd. Tijdens beta-blokkade met propranolol daalt actief renine, terwijl inactief renine verhoogd blijft. Na behandeling met carbimazol worden zowel actief- als inactief renine normaal. Intrarenale hemodynamische veranderingen ter plaatse van de baroreceptor of veranderingen in natrium aanbod ter hoogte van de macula densa zijn niet uitgesloten. Veranderingen in de volumina der lichaamsvloeistoffen lijken in ieder geval niet verantwoordelijk te zijn voor de verhoogde renine afgifte bij hyperthyreoidie. Verhoogde beta-adrenergische activiteit of vergrote gevoeligheid voor beta-adrenergische stimulatie kunnen, gezien de bevindingen tijdens behandeling met propranolol, slechts gedeeltelijk

Tabel XXII : Coëfficiënten behorend bij de correlaties tussen renine en hemodynamische parameters resp. schildklierhormonen.

Weergegeven zijn zowel de correlaties tussen absolute waarden (onbehandeld en euthyroid te samen) als de correlaties tussen de veranderingen (a - c) resp. procentuele veranderingen ( $\frac{a-c}{a} \times 100$ ) van deze parameters.

a = onbehandeld, c = carbimazol

\* : p < 0,05; \*\* : p < 0,01

	TPRC			APRC			IPRC		
	abs.	$\Delta$	$\Delta\%$	abs.	$\Delta$	$\Delta\%$	abs.	$\Delta$	$\Delta\%$
	a+c	a - c	a - c	a+c	a - c	a - c	a+c	a - c	a - c
CO	0,31	0,13	0,14	0,31	0,49	0,25	0,23	0,05	0,03
RPF	0,35*	0,45	0,44	0,33	0,19	0,08	0,26	0,47	0,47
TPR	-0,27	-0,14	-0,15	-0,27	-0,44	-0,37	-0,18	0,03	0,07
RVR	-0,23	-0,11	-0,39	-0,30	-0,13	-0,29	-0,07	-0,05	-0,45
T <sub>4</sub>	0,40*			0,46**			0,23		
T <sub>3</sub>	0,38*			0,35*			0,28		
rT <sub>3</sub>	0,39*			0,42*			0,28		



verantwoordelijk zijn voor de toegenomen renine afgifte.

Mogelijk is hier, evenals bij de hemodynamische veranderingen tijdens hyperthyreoidie, sprake van een directe invloed van  $T_4$  en/of  $T_3$ . De directe positieve correlaties tussen de plasmaspiegels van deze hormonen enerzijds en de renine spiegels anderzijds zouden in deze richting kunnen wijzen.

## HOOFDSTUK 7

### HEMODYNAMISCHE VERANDERINGEN BIJ PATIENTEN MET HYPOTHYREOIDIE

#### 7.1. Inleiding

Het is uiteraard interessant om de gegevens, die bij de hyperthyreoidie patiënten waren verkregen, te vergelijken met die van patiënten met juist het tegenovergestelde klinische beeld, te weten hypothyreoidie. Noch nimmer werden in longitudinale studies bij dergelijke patiënten, hartminuutvolume, nierdoorbloeding en volumina van lichaamsvloeistoffen gelijktijdig onderzocht. Wel is uit de literatuur bekend dat hypothyreoidie patiënten een verminderd hartminuutvolume hebben, als gevolg van een klein slagvolume en een lage polsfrequentie (Graettinger e.a. 1958, Freedberg en Hamolsky 1974). De nierfunctie tijdens hypothyreoidie werd bij 2 patiënten onderzocht door Corcoran en Page (1947). Zij vonden dat de glomerulaire filtratiesnelheid en de nierdoorbloeding waren verlaagd en na behandeling van de hypothyreoidie weer terugkeerden tot normale waarden. Soortgelijke bevindingen bij een beperkt aantal patiënten werden gerapporteerd door Davies e.a. (1952), Hlad e.a. (1954), Yount en Little (1955), Ford e.a. (1961). De technieken die door hen werden gebruikt, PAH en inuline klaring, verschillen van de onze. Er zijn aanwijzingen, dat het extracellulaire vloeistofvolume is toegenomen (Surveyor 1969). Het erythrocytenvolume lijkt afgenomen (Gibson en Harris 1939, Muldowney e.a. 1957, Tudhope en Wilson 1960, Das e.a. 1975), doch over de grootte van het plasmavolume bij hypothyreoidie bestaat geen zekerheid; mogelijk is dit enigszins afgenomen (Das e.a. 1975), doch Tudhope en Wilson (1960) vonden een normaal plasmavolume.

## 7.2. Patiënten en methoden

### 7.2.1. Patiënten

Hemodynamische gegevens werden verkregen bij 9 patiënten (gemiddelde leeftijd 53,5 jaar, tabel XXIII) met een verlaagde schildklieractiviteit. Vijf patiënten (A-E, tabel XXIII) hadden een primaire hypothyreoïdie, de overige vier patiënten hadden een verlaagde schildklierwerking als gevolg van overbehandeling met thyroestatica bij hyperthyreoïdie. De gegevens van deze 4 patiënten (nrs. 1, 3, 7 en 14), tijdens de hyperthyreoïdie, werden in de vorige hoofdstukken beschreven.

### 7.2.2. Methoden

Bestudeerd werden bloeddruk, polsfrequentie, hartminuutvolume (7 patiënten), glomerulaire filtratiesnelheid, nierdoorbloeding, plasmavolume (7 patiënten) en natriumruimte (4 patiënten).

De gebruikte technieken werden beschreven in hoofdstuk 4. Door technische omstandigheden kon  $\text{Na}_{sp}$  slechts bij enkele patiënten worden gemeten. Daarom werd bij 2 patiënten (D en E) de verdelingsruimte van radioactief natriumsulfaat ( $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ ) gemeten als maat voor het extracellulaire vloeistofvolume. De bepaling hiervan werd uitgevoerd zoals werd beschreven door Kolsters (1976). Bij de bepaling van GFR en RPF werden urine-klaringen achterwege gelaten. Het onderzoek geschiedde overigens volgens het in hoofdstuk 4 beschreven protocol. Na de eerste serie waarnemingen werden de patiënten A - E behandeld met een langzaam opklimende dosering schildklierhormoon (Thyranon®); bij de patiënten F - I werd de dosis van carbimazol verminderd. Deze laatste patiënten kregen geen Thyranon, omdat een combinatie van geneesmiddelen met tegengestelde werking immers de interpretatie van de hemodynamische veranderingen zou bemoeilijken. Gedurende de behandelingsperiode werd het hemodynamische onderzoek enkele malen herhaald. Bij patiënte B moest de studie vroegtijdig worden beëindigd, omdat aan haar medicatie op klinische gronden digoxine was toegevoegd, hetgeen eveneens een zuivere interpretatie van veranderingen in CO belemmerde.

## 7.3. Resultaten

De hemodynamische gegevens van deze patiënten tijdens hypothyreoïdie en aan het eind van de observatie periode (meestal euthyreoidie), zijn vermeld in tabel XXIII. De gemiddelde waarden ( $\pm$  SEM) van CO, SV, HR, RPF, GFR, MAP, TPR, RVR en PV zijn weergegeven in figuur 23. Tijdens hypothyreoïdie waren CO en SV

Tabel XXIII : Individuele gegevens (gecorrigeerd voor 1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) van algemene en renale hemodynamica en plasmaspiegels van T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> en electrolyten bij 9 patiënten met hypothyreoidie. H = hypothyreoidie, E = euthyreoidie.

Pt.	lft.	H/E	T <sub>4</sub> μg/100ml	T <sub>3</sub> ng/100ml	CO l/min	SV ml	HR s/min	RR mm/Hg	MAP mm/Hg	TPR dyn. sec.cm <sup>-5</sup>	PV ml	BV ml	EV ml
A	71	H	0,1	15	2,82	41,5	68	150/90	110	3116	3033	4332	1299
		E	6,1	159	4,08	51,0	80	110/53	72	1797	2908	4276	1368
B	77	H	2,8	89	2,75	42,6	62	180/120	140	4072	3016	4570	1554
		E	3,9	110	3,63	54,9	66	153/100	118	2725	3078	4526	1448
C	51	H	0,7	47	4,18	59,7	70	140/110	120	2297	2177	3350	1173
		E	8,3	-	6,82	87,4	78	130/90	103	1212	3466	5976	2510
D	40	H	0,9	26	4,28	54,8	78	123/75	91	1701	2122	3369	1247
		E	5,6	107	4,64	59,5	78	113/78	90	1545	2669	3983	1314
E	66	H	0,8	3	4,10	62,6	64	145/103	117	2283	2301	3804	1503
		E	5,7	163	3,52	55,0	64	116/75	89	2061	2601	3826	1224
F	43	H	0,5	22	-	-	64	120/70	87	-	-	-	-
		E	6,7	123	-	-	70	120/80	93	-	-	-	-
G	28	H	0,4	53	-	-	78	135/80	98	-	-	-	-
		E	7,5	204	-	-	78	130/85	100	-	-	-	-
H	61	H	0,2	42	3,57	55,8	64	143/78	100	2229	2367	4305	1938
		E	6,4	151	6,65	83,1	80	140/78	99	1187	2828	4158	1330
I	45	H	1,1	45	6,15	85,4	72	125/88	100	1307	2307	4614	2307
		E	9,6	93	6,88	95,6	72	110/75	87	1008	2468	4489	2021

Tabel XXIII : Vervolg.

Pt.	lft.	H/E	Na <sub>sp</sub> l	Na <sub>E</sub> /kg	GFR ml/min	ERPF ml/min	TRPF ml/min	FF	ERBF ml/min	TRBF ml/min	RVR dyn sec cm <sup>-5</sup>	Na mmol/l	K mmol/l
A	71	H	19,30	40,9	97	197	263	0,369	288	383	22976	138	3,55
		E	17,46	41,3	106	351	467	0,227	490	654	8813	146	4,20
B	77	H	20,08	41,3	96	193	257	0,374	295	394	28426	137	3,58
		E	20,56	42,8	97	195	260	0,373	281	361	25172	138	4,10
C	51	H	18,37	31,0	105	251	335	0,313	364	486	19753	140	3,85
		E	17,01	31,4	102	317	423	0,214	540	728	11353	141	4,08
D	40	H	*)14,91	-	97	349	465	0,209	532	709	10268	141	3,68
		E	*)13,50	-	114	561	748	0,152	801	1069	6710	142	3,81
E	66	H	*)14,21	-	75	253	337	0,223	387	515	18175	143	3,36
		E	*)12,34	-	81	321	428	0,189	465	620	11484	143	3,67
F	43	H	-	-	104	314	419	0,248	542	723	9591	150	3,72
		E	-	-	95	419	559	0,170	676	901	8287	143	3,57
G	28	H	-	-	126	335	447	0,282	588	784	10000	131	3,93
		E	-	-	142	544	726	0,196	954	1272	6288	140	3,98
H	61	H	17,42	40,0	101	263	351	0,288	424	566	14134	139	4,23
		E	16,43	39,5	140	361	459	0,292	542	722	10952	144	4,13
I	45	H	-	-	127	438	584	0,218	826	1102	7260	139	3,58
		E	-	-	130	452	603	0,216	805	1066	6505	140	3,64

\*) verdelingsruimte van <sup>35</sup>SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

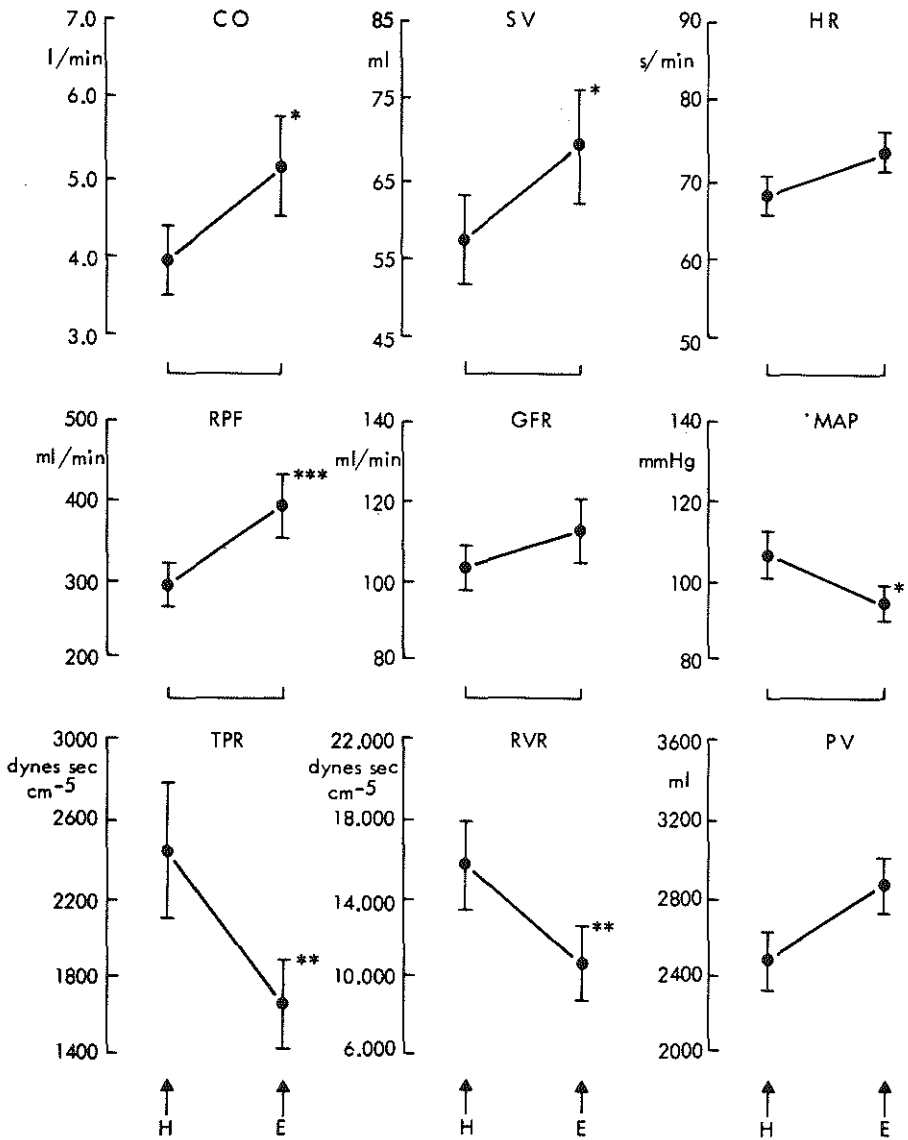


Fig. 23. Veranderingen (gem.  $\pm$  SEM) van hemodynamische parameters tijdens de behandeling van hypothyreoidie. H = hypothyreoidie, E = euthyreoidie.

kleiner, en was RPF lager dan tijdens euthyreoidie. Daarentegen waren de verschillen van HR en GFR tussen beide fasen statistisch niet significant. Het meest in het oog springend waren echter de veranderingen van de vaatweerstand. Zowel TPR als RVR en ook FF waren bij hypothyreoidie sterk verhoogd, doch daalden na behandeling tot vrijwel normale waarden. Ook MAP was aanvankelijk hoger dan na behandeling. Tijdens de observatie periode werd een toename van PV waargenomen, welke echter statistisch net niet significant was ( $t = 2,21; 0,05 < p < 0,1$ ). De veranderingen van ECV waren evenmin significant. Bij 3 van de 4 patiënten was er echter een afname van  $Na_{sp}$ , en ook de sulfaatruimte nam in beide gevallen af.

#### 7.4. Bespreking

Het aantal patiënten met hypothyreoidie was, vergeleken met de groep hyperthyreoidie patiënten, geringer. Qua aantal en ook qua leeftijd zijn deze twee groepen dan ook niet goed vergelijkbaar. Bovendien dient men onderscheid te maken tussen patiënten met een primaire hypothyreoidie, met een vaak langdurig beloop, en patiënten met iatrogene hypothyreoidie die in korte tijd is ontstaan.

In hoofdstuk 4 werd reeds de relatie tussen de infusie-klaring en de urine-klaring van thalamaat besproken. Deze relatie werd bij deze patiënten met een te verwachten lage GFR niet verder onderzocht. Houwen e.a. (1971) vonden ook bij een lage GFR een uitstekende correlatie tussen beide methoden, doch deze auteurs namen een langere equilibratie periode in acht dan de anderhalf uur, die wij hiervoor hadden uitgetrokken. De vraag, of deze anderhalf uur bij een dergelijke hypocirculatie voldoende is voor de verdeling van thalamaat en hippuran over een waarschijnlijk geëxpandeerd ECV, is dan ook zeker gerechtvaardigd. In figuur 24 werden de gemiddelde procentuele veranderingen van plasma-thalamaat- resp. hippuran-spiegels per half uur tegen de tijd uitgezet. Wanneer we aannemen dat er een evenwicht is bereikt als het verschil per half uur niet groter is dan 5% (zie ook hoofdstuk 4), blijkt dat bij deze patiënten na 90 minuten nog geen constante thalamaat-spiegels waren bereikt. Daarom werd voor de berekening van GFR bij deze patiënten het gemiddelde van deze spiegels na 120 minuten gebruikt.

Evenals hyperthyreoidie gaat ook hypothyreoidie gepaard met sterke circulatoire veranderingen: CO, RPF, GFR en PV zijn verminderd en TPR, RVR, FF, MAP en ook ECV zijn toegenomen. Zoals de toename van CO bij hyperthyreoidie blijkt te berusten op een vergroot SV en een snelle HR (hoofdstuk 5), wordt de vermindering van CO bij hypothyreoidie veroorzaakt door een kleiner SV en een lagere HR dan bij euthyreoidie. De sterke daling van de vaatweerstand onder invloed van de behandeling, doet vermoeden dat  $T_4$  en/of  $T_3$  behalve indirect, ook direct zijn be-

plasma'spiegels van  
thalamaat en hippuran  
 $\Delta\%$

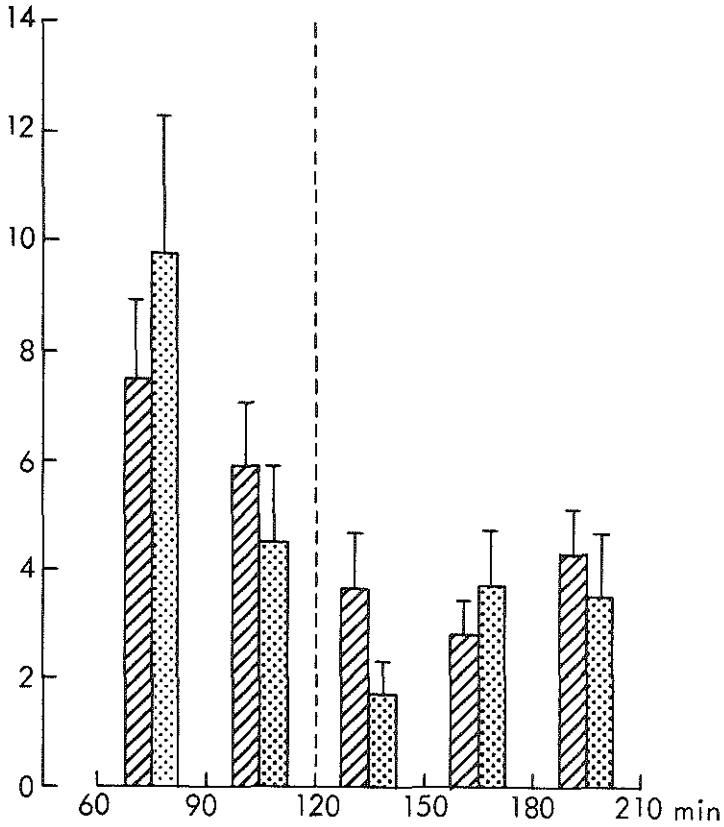


Fig. 24. Procentuele verschillen per half uur van plasma'spiegels van thalamaat (▨) en hippuran (▩) tijdens hypothyreoidie, vanaf 60 minuten na de start van het continu infuus.



trokken bij het handhaven van de weerstand.

Hoewel de verschillen bij dit geringe aantal patiënten niet significant waren, nam  $Na_{sp}$  bij 3 van de 4 onderzochte patiënten af tijdens de behandeling. Soortgelijke bevindingen werden eveneens gemeld door Aikawa e.a. (1956) en Munro e.a. (1958). Dat deze veranderingen van de natriumruimte een weerspiegeling vormen van de veranderingen van ECV, blijkt uit de parallel verlopende veranderingen van de broomruimte (Surveyor 1969) en van de sulfaatruimte, die wij bij 2 patiënten vaststelden. Deze gegevens wijzen op een retentie van water en zout tijdens hypothyreoidie.

Hoe ontstaat deze retentie? Men veronderstelt dat deze vooral wordt veroorzaakt door de natrium-bindende mucopolysacchariden van het myxoedeem (Aiwaka e.a. 1956, Munro e.a. 1958, Surveyor 1969). Wellicht spelen ook een verhoogde capillaire permeabiliteit (Lange 1944), een retentie op basis van een lage CO en een lage nierdoorbloeding, of een 'inappropriate ADH secretie' (Pettinger e.a. 1965, Goldberg en Reivich 1962) hierbij een rol. Terwijl ECV bij hypothyreoidie was toegenomen, was PV juist verminderd (hoewel deze verschillen bij dit aantal patiënten ook niet significant waren). Misschien heeft de afname van PV iets te maken met een lagere erythropoëitine productie bij een kleiner zuurstof verbruik, zoals gesuggereerd door Das e.a. (1975). Overigens waren wij niet in staat om enige verandering van het erythrocytenvolume vast te stellen.

De gegevens van de hypothyreoidie patiënten vormen een pendant op de resultaten bij de hyperthyreoidie patiënten. Uit beide studies blijkt dat normale schildklierhormoonspiegels noodzakelijk zijn voor een normale CO, SV, GFR, RPF, TPR en RVR. Uit de gegevens van beide groepen patiënten valt af te leiden dat  $T_4$  en/of  $T_3$  mogelijk ook een directe werking op het hart en misschien zelfs op de vaatwand hebben. Daarentegen zijn bij de veranderingen in de volumina van de lichaamsvloeistoffen in beide groepen niet dezelfde factoren betrokken. Terwijl de toename van het ECV bij hyperthyreoidie parallel loopt aan de toename van PV, zijn ECV en PV bij hypothyreoidie juist tegengesteld, waarschijnlijk door een verschuiving naar de extravasculaire ruimte. Factoren die hierbij een rol spelen zijn de aanwezigheid van myxoedeem, veranderingen van de capillaire permeabiliteit, en de retentie van water en zout, veroorzaakt door circulatoire veranderingen zoals o.a. blijkt uit de verlaagde GFR.

## HOOFDSTUK 8

### SAMENVATTING EN CONCLUSIES

De klinische verschijnselen van hyperthyreoidie die betrekking hebben op de bloedsomloop, zoals een verhoogde hartfrequentie, een hoge polsdruk en een warme huid als uiting van vasodilatatie (tesamen ook wel hypercirculatie genoemd), komen eveneens voor bij patiënten met een toegenomen adrenergische activiteit, terwijl de tegengestelde klinische verschijnselen bij hypothyreoidie zouden kunnen wijzen op een verminderde beta-adrenergische activiteit.

Het is denkbaar dat er bij hyperthyreoidie een toegenomen beta-adrenergische prikkeling bestaat, of dat de gevoeligheid voor adrenergische prikkels is verhoogd. Bij een sterkere prikkeling zullen plasmaspiegels van catecholamines wellicht zijn verhoogd. Bij een verhoogde gevoeligheid voor adrenergische stimuli zal de reactie op sympaticomimetica zijn versterkt. In beide gevallen is te verwachten dat de reactie op een sympaticolyticum groter zal zijn dan normaal. Hoewel veel onderzoek is verricht over de intrigerende relatie tussen de schildklierfunctie en het adrenergische systeem, blijven er vele vragen bestaan. De resultaten van dergelijke onderzoeken zijn vaak tegenstrijdig. Toch wordt bij de behandeling van hyperthyreoidie veelvuldig gebruik gemaakt van sympaticolytica, vooral propranolol, wat de beta-adrenoceptor blokkeert.

Plasmaspiegels van schildklierhormonen zijn afhankelijk van de secretie en van het perifere metabolisme van deze hormonen.  $T_3$ , het meest actieve schildklierhormoon, is voor het grootste gedeelte afkomstig van het perifere metabolisme van  $T_4$  (perifere conversie). Recente gegevens suggereren dat de produktie van  $T_3$  op deze wijze, onder bepaalde omstandigheden zoals acute ziekte, chronische ziekte of vasten, bij een normale schildklierfunctie is verminderd.

Men zou kunnen verwachten dat het effect van propranolol bij hyperthyreoidie wellicht verband kan houden met minder circulerend actief schildklierhormoon, bij-

voorbeeld eveneens door een verminderde conversie van  $T_4$  naar  $T_3$ .

Het hier beschreven onderzoek had ten doel om vooral kwantitatieve gegevens te verkrijgen over de betekenis van het adrenergische systeem bij de klinische verschijnselen van hyperthyreoidie.

Bij 16 patiënten met hyperthyreoidie als gevolg van de ziekte van Graves, werden hemodynamische metingen en endocrinologische bepalingen uitgevoerd, zowel voor behandeling als tijdens verschillende fasen van de behandeling, nl. tijdens toediening van propranolol 4 x 80 mg per dag en na carbimazol 30 - 40 mg per dag. Niet alleen werd, zoals in de meeste studies, het effect van beide middelen op de hartfrequentie (HR) bestudeerd, doch ook op hartminuutvolume (CO,  $^{99m}\text{Tc}$ -albumine dilutie), slagvolume (SV), bloeddruk en perifere weerstand (TPR). Eveneens werden renale circulatoire parameters als glomerulaire filtratiesnelheid (GFR, infusie-klaring van  $^{125}\text{I}$ -thalamaat) en nierdoorbloeding (RPF, infusie-klaring van  $^{131}\text{I}$ -hippuran), renale vaatweerstand (RVR) en plasmaspiegels van actief (APRC) en inactief (IPRC) renine onderzocht. Omdat de volumina van lichaamsvloeistoffen betrokken kunnen zijn bij veranderingen van hartminuutvolume en van renine, werden plasmavolume (verdelingsruimte van  $^{99m}\text{Tc}$ -albumine) en extracellulaire ruimte (verdelingsruimte van  $^{24}\text{NaCl}$ ) eveneens bestudeerd. Bovendien werd het effect van propranolol op de plasmaspiegels van de schildklierhormonen onderzocht. De gevoeligheid voor adrenergische prikkels werd bij 3 patiënten met hyperthyreoidie en 2 patiënten met hypothyreoidie voor en na behandeling bestudeerd met behulp van isoprenaline in een geleidelijk opklimmende dosering. De gebruikte technieken en bepalingmethoden zijn vermeld in hoofdstuk 4. Alle waarnemingen werden uitgevoerd onder gestandaardiseerde omstandigheden, met een constante zout-inname.

De resultaten worden besproken in de hoofdstukken 5 en 6. De gemiddelde ( $\pm$  SEM) CO bedroeg bij 13 onbehandelde patiënten  $10,7 \pm 1,0$  l/min en werd veroorzaakt door een hoge HR ( $108,5 \pm 3,8$  s/min) en een groot SV ( $97,7 \pm 8,7$  ml). Na propranolol daalde CO met gemiddeld 28,9 % tot  $7,3 \pm 0,6$  l/min. Deze daling werd veroorzaakt door een even sterke daling van HR tot  $76,9 \pm 4,1$  s/min, terwijl SV onveranderd bleef ( $92,4 \pm 4,3$  ml). Na carbimazol daalde CO tot  $5,8 \pm 0,4$  l/min, HR tot  $76,0 \pm 2,5$  s/min en SV tot  $75,9 \pm 3,6$  ml. Hoewel de gemiddelde bloeddruk (MAP) niet was verhoogd ( $92,1 \pm 2,6$  mmHg) bleken de systolische druk ( $131,2 \pm 4,2$  mmHg) en polsdruk ( $58,8 \pm 4,2$  mmHg) hoger dan na carbimazol (resp.  $123,4 \pm 3,7$  en  $45,8 \pm 2,8$  mmHg). Na propranolol daalden systolische, diastolische en gemiddelde bloeddruk, doch de polsdruk bleef verhoogd ( $54,4 \pm 3,1$  mmHg). TPR, berekend uit CO en bloeddruk, was in onbehandelde periode sterk verlaagd ( $776 \pm 83$  dyn.sec.cm $^{-5}$ ), steeg na propranolol tot  $976 \pm 85$  dyn.sec.cm $^{-5}$ , doch bereikte pas normale waarden ( $1325 \pm 99$  dyn.sec.cm $^{-5}$ ) na carbimazol. Er bestond eveneens

een renale hypercirculatie: de gemiddelde RPF en GFR was bij 16 onbehandelde patiënten  $609 \pm 43$  ml/min, resp.  $152 \pm 8$  ml/min, terwijl RVR sterk verlaagd was ( $6158 \pm 515$  dyn sec  $\text{cm}^{-5}$ ). Propranolol had geen effect op deze parameters, die normaliseerden na carbimazol. De gemiddelde daling van HR na propranolol bij onze patiënten (29%) was hetzelfde als bij patiënten met hypertensie (23 - 28%) of bij normalen (21 - 25%). De procentuele verandering van HR tijdens een opklimmende dosering isoprenaline was bij alle onderzochte patiënten met hyper- en hypothyreoïdie in de onbehandelde fase hetzelfde als na behandeling (euthyreoïdie). Propranolol veroorzaakte een evenwijdige verschuiving van de dosis-respons curve, voor wat betreft de invloed van isoprenaline op de hartfrequentie. Dit wijst op een competitief inhiberend effect van propranolol.

Het plasmavolume was bij 11 onbehandelde patiënten verhoogd ( $2964 \pm 113$  ml), steeg na propranolol tot  $3213 \pm 138$  ml en daalde na carbimazol tot  $2669 \pm 91$  ml. De veranderingen van ECV verliepen hiermee parallel (resp.  $18,5 \pm 0,3$ ;  $18,8 \pm 0,8$  ( $n = 7$ ) en  $17,7 \pm 0,4$  l). De toename van PV bleek gecorreleerd met de plasmaspiegels van  $T_4$  en  $T_3$ . Propranolol veroorzaakte een daling van  $T_3$  van gemiddeld ( $\pm$  SEM)  $452 \pm 65$  ng/100 ml naar  $327 \pm 42$  ng/100 ml en een stijging van  $rT_3$  van gemiddeld  $65,5 \pm 6,7$  ng/100 ml tot  $89,8 \pm 7,6$  ng/100 ml, terwijl  $T_4$  niet veranderde. Deze veranderingen lijken te berusten op een veranderde perifere conversie van  $T_4$ .

Bij 4 patiënten met onbehandelde hyperthyreoïdie bleken plasmaspiegels van noradrenaline onder basale omstandigheden verlaagd, doch deze normaliseerden tijdens euthyreoïdie.

Bij hyperthyreoïdie bleken plasmaspiegels van actief (gem.  $54,6$   $\mu\text{U/ml}$ ) en van inactief ( $119,1$   $\mu\text{U/ml}$ ) renine verlaagd. Tijdens beta-blokkade daalde actief renine tot  $30,3$   $\mu\text{U/ml}$ ; inactief renine steeg tot  $138$   $\mu\text{U/ml}$ . Na carbimazol werden normale waarden bereikt voor actief en inactief renine. De veranderingen van de renine-spiegels bleken niet gecorreleerd met veranderingen in de volumina van lichaamsvloeistoffen. De spiegels van actief renine bleken wel direct gecorreleerd met de spiegels van  $T_3$  en  $T_4$ .

Bij 9 patiënten met hypothyreoïdie werden tegengestelde resultaten verkregen. CO, SV, HR, doch ook RPF en GFR bleken verlaagd in vergelijking met euthyreoïdie, terwijl TPR, RVR en MAP juist waren verhoogd. Het verkleinde PV en het toegenomen ECV wijzen op een mogelijke redistributie van lichaamsvloeistoffen bij hypothyreoïdie.

Uit deze gegevens kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. Tijdens propranolol daalde HR tot de norm, doch de waarden van CO, SV,

TPR, RPF, GFR, RVR, PV, ECV en de renine-spiegels bleven abnormaal. Verschillende van deze parameters (SV, RPF, GFR, RVR en totaal renine) veranderden zelfs niet onder propranolol.

2. De (bij weliswaar slechts 4 patiënten) verlaagde catecholamine spiegels wijzen niet op een verhoogde adrenergische prikkeling. Evenmin bestaan er, gezien de normale reactie op isoprenaline, aanwijzingen voor een verhoogde gevoeligheid voor adrenergische prikkels. Deze beide bevindingen worden nog eens bevestigd door een even sterke afname van HR tijdens propranolol bij patiënten met hyperthyreoidie, als bij patiënten met essentiële hypertensie, en bij normale personen.
3. Propranolol veroorzaakte een daling van  $T_3$  (hoewel nog geen normale waarden werden bereikt) en een stijging van  $rT_3$ . Dit houdt mogelijk verband met beïnvloeding van de perifere conversie van  $T_4$ , hoewel veranderingen van de metabole klaring van  $T_3$  en  $rT_3$  hierbij geenszins zijn uitgesloten.
4. Onze gegevens wijzen erop, dat het beta-adrenergische systeem geen essentiële rol speelt bij de door ons bestudeerde klinische verschijnselen van hyperthyreoidie. Dit is een verklaring voor het feit dat behandeling met propranolol niet kan dienen als substitutie voor thyreostatische behandeling.
5. Het beperkte gunstige effect van propranolol bij de klinische verschijnselen van hyperthyreoidie wordt mogelijk voor een deel bepaald door de invloed van dit middel op de perifere conversie van  $T_4$ .

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

The signs of hypercirculation in thyrotoxicosis such as high pulse rate, high pulse pressure and increased skin temperature caused by vasodilatation, are also present in patients with an increased adrenergic activity. However the opposite signs of hypothyroidism could suggest a decreased beta-adrenergic activity. It is possible that sympathetic outflow is increased in hyperthyroidism or that the sensitivity for adrenergic stimuli is raised. If outflow is high, plasma levels of catecholamines could be elevated, whereas in case of increased sensitivity the haemodynamic response on adrenergic stimuli will be strengthened. In both cases one may expect that the response on sympaticolytic therapy will be greater than normal. Although there have been a lot of studies done on the interaction between thyroid function and the adrenergic nervous system, many questions remain unanswered. In spite of conflicting results in the above mentioned studies, beta-adrenergic blocking agents are widely used in the treatment of thyrotoxicosis.

Plasma levels of thyroid hormones depend on thyroidal secretion and on peripheral metabolism of these hormones.  $T_3$ , the most active hormone, is merely produced by peripheral conversion of  $T_4$ . Recent findings suggest that this manner of  $T_3$  production is decreased under certain conditions such as acute or chronic illness or in a fasting state. One could suggest that the therapeutic effect of propranolol in hyperthyroidism could be related to decreased circulating active thyroid hormone, e.g., by decreased conversion of  $T_4$  to  $T_3$ .

The purpose of our study was to gather more quantitative information about the role of the adrenergic nervous system in the clinical signs of thyrotoxicosis.

In sixteen patients with thyrotoxic Graves' disease haemodynamic and endocrinological studies were carried out before treatment, during treatment with propranolol ( 80 mg q.i.d.) and after stopping propranolol during therapy with carbimazole ( 10 mg t.i.d. or q.i.d.). The following parameters were investigated:

- 1) Not only heart rate (HR) as in most studies, but also cardiac output (CO,

$^{99m}\text{Tc}$ -dilution), stroke volume (SV), blood pressure (BP) and total peripheral resistance (TPR).

- 2) Renal circulatory parameters, namely glomerular filtration rate (GFR, infusion-clearance of  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate), renal plasma flow (RPF, infusion-clearance of  $^{131}\text{I}$ -Hippuran), renal vascular resistance (RVR) and levels of active and inactive renin.
- 3) Plasma volume (PV, Tc-dilution) and extracellular fluid volume (ECV,  $^{24}\text{Na}$ -Cl), because body fluid volumes can be involved in changes of CO and with renin levels.
- 4) Plasma levels of thyroid hormones.

The sensitivity for adrenergic stimuli, using an isoprenaline-infusion, was investigated in three thyrotoxic patients and in two patients with hypothyroidism before and after treatment. Our whole study was conducted under standardised conditions with a constant sodium intake.

The results are discussed in chapter 5 and 6. Mean ( $\pm$  SEM) CO in 13 untreated patients was  $10,7 \pm 1,0$  l/min, due to a high HR ( $108,5 \pm 3,8$  b/min) and a large SV ( $97,7 \pm 8,7$  ml). During propranolol treatment CO decreased 28,9 per cent to  $7,3 \pm 0,6$  l/min, this being caused by a decrease of HR to  $76,9 \pm 4,1$  b/min. SV did not change ( $92,4 \pm 4,3$  ml). After carbimazole CO decreased further to  $5,8 \pm 0,4$  l/min, HR lowered to  $76,0 \pm 2,5$  b/min and SV also decreased to  $75,9 \pm 3,6$  ml. Although mean arterial pressure (MAP, = diastolic blood pressure +  $1/3$  pulse pressure) was not elevated in the untreated state, systolic blood pressure ( $131,2 \pm 4,2$  mmHg) and pulse pressure ( $58,8 \pm 4,2$  mmHg) were higher than after carbimazole ( $123,4 \pm 3,7$  and  $45,8 \pm 2,8$  mmHg respectively). During propranolol treatment systolic, diastolic and MAP decreased, but pulse pressure remained high ( $54,4 \pm 3,1$  mmHg). TPR derived from CO and MAP, was in the thyrotoxic state very low ( $776 \pm 83$  dyn sec  $\text{cm}^{-5}$ ). During propranolol it rose to  $976 \pm 85$  dyn sec  $\text{cm}^{-5}$ , but it became normal ( $1325 \pm 99$  dyn sec  $\text{cm}^{-5}$ ) after carbimazole. We also found a renal hypercirculation: mean RPF and GFR in untreated patients were  $609 \pm 43$  ml/min and  $152 \pm 8$  ml/min respectively and RVR was also very low ( $6158 \pm 515$  dyn sec  $\text{cm}^{-5}$ ). Propranolol had no effect on these parameters. However, the same parameters normalised after carbimazole. The decrease of HR during propranolol in our patients (29%) was the same as found in patients with essential hypertension (23 - 28%) or in normal people (21 - 25%). The percentual change of HR during linear increments of an isoprenaline-infusion in all patients with hyperthyroidism and hypothyroidism studied was identical with the euthyroid state. Propranolol caused a parallel shift of the dose-response curve, concerning the effect of isoprenaline on HR. This indicates a competitive inhibition of propranolol.

PV in untreated patients was increased ( $2964 \pm 113$  ml), increased further during propranolol ( $3213 \pm 138$  ml) and decreased after carbimazole to  $2669 \pm 91$  ml. Changes of ECV run parallel ( $18,5 \pm 0,3$  l,  $18,8 \pm 0,8$  l and  $17,7 \pm 0,4$  l respectively). PV was directly correlated to thyroid hormone levels. Propranolol caused a decrease of  $T_3$  from  $452 \pm 65$  ng/100 ml to  $327 \pm 42$  ng/100 ml and an increase of  $rT_3$  from  $65,5 \pm 6,7$  ng/100 ml to  $89,8 \pm 7,6$  ng/100 ml.  $T_4$  did not change. These changes seem to be due to a changed peripheral  $T_4$  metabolism. In four patients with untreated hyperthyroidism plasma noradrenaline levels appeared to be low, but became normal in the euthyroid state. Before treatment mean plasma levels of active renin ( $54,6$   $\mu$ U/ml) and of inactive renin ( $119,1$   $\mu$ U/ml) were elevated. During beta-adrenergic blockade active renin decreased to  $30,3$   $\mu$ U/ml and inactive renin rose to  $138$   $\mu$ U/ml. After carbimazole both active and inactive renin became normal. The changes of plasma renin levels were not correlated to changes of body fluid volumes. However, plasma levels of active renin were directly correlated to thyroid hormone levels.

In nine patients with hypothyroidism the reverse of above mentioned results was found: not only CO, SV and HR were decreased but also RPF and GFR, as compared with euthyroidism. However, TPR, RVR and MAP appeared to be increased. The decreased PV and increased ECV during hypothyroidism may suggest a redistribution of body fluid volumes during hypothyroidism.

From our data the following conclusions can be drawn:

1. During propranolol treatment HR decreased to normal values but CO, SV, TPR, RPF, GFR, RVR, PV, ECV and plasma renin levels remained abnormal.
2. The lowered plasma levels of noradrenaline (4 patients) during thyrotoxicosis do not indicate that sympathetic outflow is increased. Also adrenergic sensitivity seems to be normal, as shown by normal haemodynamic responses to an isoprenaline infusion. These facts are further confirmed by an identical percentual change of HR due to propranolol in patients with thyrotoxicosis, in patients with essential hypertension and in normal people.
3. Propranolol caused a decrease of plasma  $T_3$  levels and a rise of  $rT_3$ . This seems to be due to a change of peripheral  $T_4$  conversion, although changes of the metabolic clearance rates of  $T_3$  and  $rT_3$  cannot be excluded.
4. Our data indicate that the beta-adrenergic nervous system is of minor importance in the clinical signs of thyrotoxicosis. This explains why treatment with propranolol is not a good substitute for thyrostatic therapy.
5. The limited beneficial effects of propranolol in hyperthyroidism may be partially due to its influence on the peripheral conversion of  $T_4$ .



## LITERATUUR

- AAS K and BLEGEN E (1949): The renal blood flow and the glomerular filtration rate in congestive heart failure and some other clinical conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 1 : 22 - 32.
- ABRAHAMSEN A M, HAARSTAD J and OULIE C (1963): Haemodynamic studies in thyrotoxicosis. Before and after treatment. *Acta Med Scand* 174 : 463 - 467.
- ADAM W E, HARDT H, BONATZ K G und BETTGE S (1967): Untersuchungen zur Bestimmung des Glomerulusfiltrats mit radioaktiven Inulin. *Klin Wschr* 45 : 818 - 821.
- AIKAWA J K (1956): The nature of myxedema: alterations in the serum electrolyte concentrations and radiosodium space and in the exchangeable sodium and potassium contents. *Ann Intern Med* 44 : 30 -39.
- ANDERSON C F, SAWYER T K and CUTLER R E (1968): Iothalamate sodium I 125 vs cyanocobalamin Co 57 as a measure of glomerular filtration rate in man. *JAMA* 204 : 653 - 656.
- AOKI V S, WILSON W R, THEILEN E O, LUKENSMEYER W W and LEAVERTON P E.(1967): The effects of triiodothyronine on hemodynamic responses to epinephrine and norepinephrine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 157 : 62 -68.
- AOKI V S, WILSON W R and THEILEN E O (1972): Studies of the reputed augmentation of the cardiovascular effects of catecholamines in patients with spontaneous hyperthyroidism. *J Pharmacol Exp Ther* 181 : 362 -368.
- ARONS W L, VANDERLINDE R J and NUSIMOVICH B (1956): Exchangeable body sodium and potassium measurements in hyper- and hypothyroidism. *J Clin Endocr* 16 : 974.
- ATLAS S A, SEALY J E, LARAGH J H and MOON C (1977a): Plasma renin and 'prorenin' in essential hypertension during sodium depletion, beta blockade and reduced arterial pressure. *Lancet* II : 785 - 788.
- ATLAS S A, SEALY J E and LARAGH J H (1977b): Dependency of acid and cryoactivation of inactive plasma renin on prior activation of a neutral serin protease. *Kid Int* 12 : 495.

- BANERJEE S P and KUNG L S (1977):  $\beta$ -adrenergic receptors in rat heart: effect of thyroidectomy. *Eur J Pharmacol* 43: 207 - 208.
- BERGER E Y, FARBER S J and EARLE D P (1948): Comparison of constant infusion and urine collection techniques for measurement of renal function. *J Clin Invest* 27: 710 - 716.
- BEWSHER P D, PEGG C A S, STEWART D J, LISTER D A and MICHIE W (1974): Propranolol in the surgical management of thyrotoxicosis. *Ann Surg* 180: 787 - 790.
- BIRKENHÄGER W H and SCHALEKAMP M A D H (1976): Control mechanisms in essential hypertension. Elsevier Scientific Public Company, Amsterdam-Oxford-New York.
- BOYD G W (1977): An inactive higher-molecular-weight renin in normal subjects and hypertensive patients. *Lancet* I: 215 - 218.
- BRECKENRIDGE A and METCALFE-GIBSON A (1965): Methods of measuring glomerular-filtration rate. A comparison of Inulin, Vitamin B<sub>12</sub> and creatinine clearance. *Lancet* II: 265 - 267.
- BREWSTER W R, ISAACS J P, OSGOOD P F and KING T L (1956): The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. *Circulation* 13: 1 - 20.
- BRITTON K E and BROWN N J C (1971): *Clinical Renography*. Ed Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd London.
- BROOKS S A, Davies J W L, GRABER I G and RICKETTS C R (1960): The labelling of Inulin with radioactive Iodine. *Nature* 188: 675 - 676.
- BUCCINO R A, SPANN J F, POOL P E, SONNENBLICK E A and BRAUNWALD E (1967): Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium. *J Clin Invest* 46: 1669 - 1681.
- BUCKFIELD P M and DAVIS J A (1966): Beta-adrenergic blockers in childhood thyrotoxicosis. *Lancet* I: 1425.
- BUCKLE R M (1968): Treatment of thyroid crisis by beta-adrenergic blockade. *Acta Endocrinol* 57: 168 - 176.
- BULLOCK J L, HARRIS R E and YOUNG R (1975): Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am J Obst Gynecol* 121: 242 - 245.
- BURDEN A C, ROSENTHAL F D and SWALES J D (1977): Sodium metabolism, plasma renin and thyroid hormone deficiency. *Clin Sci Mol Med*. 53: 12p.
- BURGER A, NICOD P, SUTER P, VALLOTON M D, VAGENAKIS A and BRAVERMAN L (1976): Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. *Lancet* I: 653 - 655.
- BÜRGI H, WIMPFHEIMER C, BURGER A, ZAUNBAUER W, RÖSLER H and LEMARCHAND-BÉRAUD T (1976): Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 1203 - 1210.
- BURR W A, GRIFFITHS R S, BLACK E G, HOFFENBERG R, MEINHOLD H and WENZEL K W (1975): Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* II: 1277 - 1279.

- BURR W A, RAMSDEN D B, GRIFFITHS R S, BLACK E G, HOFFENBERG R, MEINHOLD H and WENZEL K W (1976): Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet* II: 58.
- CACHERA R, LA MOTTE M, DARNIS F et RAYNAUD J (1949a): Etude des liquides extra-cellulaires au cours de l'hyperthyroïdie et de son traitement. *Praxis* 38: 828 - 834.
- CACHERA R, LA MOTTE M, DARNIS F et RAYNAUD J (1949b): Le volume des liquides extra-cellulaires dans l'hyperthyroïdie. *Sem Hop Paris* 25: 1659 - 1665.
- CACHERA R, LA MOTTE M, DARNIS F et RAYNAUD J (1949c): Action du traitement de l'hyperthyroïdie sur les liquides extra-cellulaires. *Sem Hop Paris* 25: 1666 - 1672.
- CAIN J P, DLUHY G, WILLIAMS G H, SELENKOW H A, MILECH A and RICHMOND S (1973): Control of Aldosterone secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 365 - 371.
- CAIROLI V J and CROUT J R (1967): Role of the autonomic nervous system in the resting tachycardia of experimental hyperthyroidism. *J Pharmacol Exp Ther* 158: 55 - 65.
- CANARY J J, SCHAAP M, DUFFY B J and KYLE L H (1957): Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 257: 435 - 441.
- CANGIANO J L, GENUTH S M, RENERTS L and BERMAN L B (1971): Simplified measurement of glomerular filtration rate. *Invest Urol* 9: 34 - 38.
- CHANG H C (1931): The blood volume in hyperthyroidism. *J Clin Invest* 10: 475 - 487.
- CHONKO A M, STEIN J H and FERRIS T F (1975): Renin and the kidney. *Nephron* 15: 279 - 305.
- CHOPRA I J, WILLIAMS D E, ORGIAZZI J and SOLOMON D H (1975a): Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3, 3', 5' - triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) and 3, 3', 5 - triiodothyronine (T<sub>3</sub>). *J Clin Endocrinol Metab* 41: 911 - 920.
- CHOPRA I J, CHOPRA U, SMITH S R, REZA M and SOLOMON D H (1975b): Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5' - triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) and 3, 3', 5 - triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1043 - 1049.
- CHOPRA I J (1976): An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5' - triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) in man. *J Clin Invest* 58: 32 - 40.
- CHRISTENSEN N J (1972): Increased levels of plasma noradrenaline in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 359 - 363.
- CHRISTENSEN N J (1973): Plasma noradrenaline and adrenaline in patients with thyrotoxicosis and myxoedema. *Clin Sci Mol Med* 45: 163 - 171.
- CIARALDI T and MARINETTI G V (1977): Thyroxine and propylthiouracil effects in vivo on alpha and beta adrenergic receptors in rat heart. *Biochem Biophys Res Commun* 74: 984 - 991.

- CLARK J H and LINDEM M C (1948): Volume of the blood in patients with toxic goiter. *Arch Surg* 56: 579 - 585.
- COLE B R, GIANGIACOMO J, INGELFINGER J R and ROBSON A M (1972): Measurement of renal function without urine collection. *N Engl J Med* 287: 1109 - 1114.
- CONCANNON J P, SUMMERS R E, BREWER R, COLE C, WEIL C and FOSTER W D (1964):  $I^{125}$  allyl inulin for the determination of glomerular filtration rate. *Am J Roentgenol* 92: 302 - 308.
- CONWAY M J, SEIBEL J A and EATON R Ph (1974): Thyrotoxicosis and periodic paralysis: Improvement with beta blockade. *Ann Intern Med* 81: 332 - 336.
- CORCORAN A C and PAGE I H (1947): Specific renal functions in hyperthyroidism and myxedema. *J Clin Endocr* 7: 801 - 806.
- COTLOVE E (1955):  $C^{14}$  carboxyl-labeled inulin as a tracer for inulin. *Fed Proc* 14: 32.
- COULOMBE P, DUSSAULT J H, LETARTE J and Simard S J (1976a): Catecholamines metabolism in thyroid diseases. I: epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 125 - 131.
- COULOMBE P, DUSSAULT J H and WALKER P (1976b): Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 25: 973 - 979.
- CUTLER R E and GLATTE H (1965): Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with  $^{57}Co$ -cyanocobalamin and  $^{125}I$ -Hippuran. *J Lab Clin Med* 65: 1041 - 1046.
- CUTLER R E, GLATTE H and DOWLING J T (1967): Effect of hyperthyroidism on the renal concentrating mechanism in humans. *J Clin Endocr* 27: 453 - 460.
- DABAJ E, MENGES H and PRITCHARD W H (1966): Determination of renal blood flow by single injection of Hippuran -  $I^{131}$  in man. *Am Heart J* 71: 79 - 82.
- DAS G and KRIEGER M (1969): Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med* 70: 985 - 988.
- DAS K C, MUKHERJEE M, SARKAR T K, DASH R J and RASTOGI G K (1975): Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 211 - 220.
- DAVIES C E, MACKINNON J and PLATTS M M (1952): Renal circulation and cardiac output in low output heart failure and myxoedema. *Br Med J* 595 .
- DAVIES D L and ROBERTSON J W K (1973): Simultaneous measurement of total exchangeable potassium and sodium using  $^{43}K$  +  $^{24}Na$ . *Metabolism* 22: 133 - 137.
- DERKX F H M, v GOOL J M G, WENTING G J, VERHOEVEN R P, MAN in 't VELD A J and SCHALEKAMP M A D H (1976): Inactive renin in human plasma. *Lancet* II: 496 - 499.
- DILLER W F and KILPATRICK R (1958): Adrenaline in hyperthyroidism and insulin hypoglycaemia. *Br Med J* 823 - 825.

- DISTILLER L A, JOFFE B I and SEFTEL H C (1973): Adrenergic blocking drugs in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 79: 899 - 900.
- DOCTER R, HENNEMANN G and BERNARD H (1972): A radio-immunoassay for measurement of  $T_3$  in serum. *Isr J Med Sci* 8: 1870.
- DONATO L (1971): Radioisotopes in medical diagnosis. London - Butterworth: 572.
- DONKER A J M, HOUWEN B, WOLDRING M G, LOOYÉ A and VAN DER HEM G K (1971): Measurement of effective renal plasma flow and glomerular filtration rate by  $^{131}\text{I}$ -Hippuran and  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate clearances without urine collection. *Fol Med Neerl* 14: 33 - 34.
- DONKER A J M, VAN DER HEM G K, SLUITER W J and BEEKHUIS H (1977): A radioisotope method for simultaneous determination of the glomerular filtration rate and the effective renal plasma flow. *Neth J Med* 20: 97 - 103.
- DRATMAN M B (1974): On the mechanism of action of thyroxine an amino acid analog of tyrosine. *J Theor Biol* 46: 255 - 270.
- DRATMAN M B (1976): Thyroid function and high blood pressure. *Cardiovasc Med* 1: 319 - 331.
- DWORKIN H U and GUTKOWSKY R F (1971): Rapid closed system production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  albumin using electrolysis. *J Nucl Med* 12: 562 - 565.
- EARLE D P and BERLINER R W (1946): A simplified clinical procedure for measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow. *Proc Soc Exp Biol Med* 62: 262 - 264.
- EDITORIAL (1964): Hyperthyroidism and the sympathetic nervous system. *JAMA* 190.
- ELWOOD C M, SIGMAN E M and TREGGER C (1967a): The measurement of glomerular filtration rate with  $^{125}\text{I}$ -sodium iothalamate (Conray). *Br J Radiol* 40: 581 - 583.
- ELWOOD C M and SIGMAN E M (1967b): The measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in man by Iothalamate  $^{125}\text{I}$  and Iodopyracet  $^{131}\text{I}$ . *Circulation* 36: 441 - 448.
- ERIKSSON M, RUBENFELD S, GARBER A J and KOHLER P O (1977): Propranolol does not prevent thyroid storm. *N Engl J Med* 296: 263 - 264.
- FINKELSTEIN N, ALIMINOSA L M and SMITH H W (1941): The renal clearances of hippuric acid and pyridone derivatives. *Am J Physiol* 133: 276 - 277.
- FOLEY T H, JONES N F and CLAPHAM W F (1967): Determination of glomerular filtration rate with  $^{57}\text{Co}$ -B $_{12}$  measurement of protein binding. *Am Heart J* 73: 838 - 840.
- FORD R V, OWENS J C, CURD G W, MOYER J H and SPURR C L (1961): Kidney function in various thyroid states. *J Clin Endocr* 21: 548 - 553.
- FREEDBERG A S and HAMOLSKY M W (1974): Effects of thyroid hormones on certain nonendocrine organ systems. *Handbook of Physiol Endocrin* III. *Am Physiol Soc*: 435.

- FRIEDBERG C K (1956): Diseases of the heart. 2nd ed Philadelphia. W B Saunders Co: 1001.
- FROHLICH E D, TARAZI R C, DUSTAN H P and PAGE I H (1968): The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation* 37: 417 - 423.
- FUKUCHI S, TAKENOUCHE T, NAKAJIMA K, SAKURADA T and SAITO S (1973): Renin-Angiotensin-Aldosterone System in hyperthyroidism. *Fol Endocr Jap* 49: 837, 871 - 875.
- GAFFNEY T E, BRAUNWALD E and KAHLER R L (1961): Effects of guanethidine on tri-iodothyronine-induced hyperthyroidism in man. *N Engl J Med* 265: 16 - 20.
- GARNETT E S, PARSONS V and VEALL N (1967): Measurement of glomerular filtration-rate in man using a  $^{51}\text{Cr}$ /Edetic-acid complex. *Lancet* I: 818 - 819.
- GEORGES L P, SANTANGELO R P, MACKIN J F and CANARY J J (1975): Metabolic effects of propranolol in thyrotoxicosis; I Nitrogen, Calcium and Hydroxyproline. *Metabolism* 24: 11 - 20.
- GEORGES L P and SODE J (1976): Thyrotoxic hypercalcemia treated with propranolol. *N Engl J Med* 294: 1123 - 1124.
- GIBSON J G and HARRIS A W (1939): Clinical studies of the blood volume V. hyperthyroidism and myxedema. *J Clin Invest* 18: 59 - 65.
- GOLDBLOOM A A (1933): Diagnostic importance of blood volume and cardiac output studies in a borderline case of thyrotoxicosis. *Med Clin N A* 17: 279 - 295.
- GOLDBLOOM A A and LIBIN I (1935): Clinical studies in circulatory adjustments, I clinical evaluation of studies of circulating blood volume. *Arch Intern Med* 55: 484 - 495.
- GOLDFIEN A , ZILELI S, GOODMAN D and THORN G W (1961): The estimation of epinephrine and norepinephrine in human plasma. *J Clin Endocr* 21: 281 - 295.
- GOLDSTEIN S and KILLIP T (1965): Catecholamine depletion in thyrotoxicosis. Effect of guanethidine on cardiovascular dynamics. *Circulation* 31: 219 - 227.
- GRAETTINGER J S (1958): Correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 37: 502 - 510.
- GRAETTINGER J S, MUENSTER J J, SELVERSTONE LA and CAMPBELL J A (1959): A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 38: 1316 - 1327.
- GREGG E C (1977): Radiation risks with diagnostic X-rays. *Radiology* 123: 447 - 453.
- GRIEP R J and NELP W B (1966): Mechanism of renal excretion of Iodine-131-sodium Iothalamate (Conray). *J Nucl Med* 7: 370 - 371.
- GRIEP R J and NELP W B (1969): Mechanism of renal excretion of radioiodinated sodium Iothalamate. *Radiol* 93: 807 - 811.
- de GROOT L J (1972): Thyroid and the heart. *Mayo Clin Proc* 47: 865 - 871.

- de GROOT W J, LEONARD J J, PALEY H W and WARREN J V (1960): Observations on stroke volume and ventricular dynamics in hyperthyroidism and their modification by reserpine administration. *J Lab Clin Med* 56: 803.
- de GROOT W J, KROETZ F W, LEONARD J J, PALEY H W and WARREN J V (1961a): Effect of sympathetic blockade on the accelerated cardiac output of hyperthyroidism. *Circulation* 24: 916.
- de GROOT W J, LEONARD J J, PALEY H W, JOHNSON J E and WARREN J V (1961b): The importance of autonomic integrity in maintaining the hyperkinetic circulatory dynamics of human hyperthyroidism. *J Clin Invest* 40: 1033.
- de GROOT W J and LEONARD J J (1970): Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am Heart J* 79: 265 - 275.
- GROSS J and PITT-RIVERS R (1953): 3:5:3' - triiodothyronine; physiologic activity. *Biochem J* 53: 652 - 657.
- GROSSMAN W, ROBIN N I, JOHNSON L W, BROOKS H L, SELENKOW H A and DEXTER L (1971a): The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis. Role of the beta adrenergic receptor. *Ann Intern Med* 74: 869 - 874.
- GROSSMAN W, ROBIN N I, JOHNSON L W, BROOKS H, SELENKOW H A and DEXTER L (1971b): Effects of beta-blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 74: 875 - 879.
- GOLDBERG M and REIVICH M (1962): Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired water excretion in myxedema. *Ann Intern Med* 56: 120 - 130.
- HADDEN D R, MONTGOMERY D A D, SHANKS R G and WEAVER J A (1968): Propranolol and Iodine-131 in the management of thyrotoxicosis. *Lancet* II: 852 - 854.
- HADDEN D R, BELL T K, Mc DEVITT D G, SHANKS R G, MONTGOMERY D A D and WEAVER J A (1969): Propranolol and the utilization of radioiodine by the human thyroid gland. *Acta Endocrin* 61: 393 - 399.
- HANSEN J (1968): Blood volume and exchangeable sodium in essential hypertension. *Acta Med Scand* 184: 517.
- HARRISON T S (1964): Adrenal medullary and thyroid relationships. *Phys Rev* 44: 161 - 185.
- HARRISON T S, SIEGEL J H, WILSON W S and WEBER W J (1967): Adrenergic reactivity in hyperthyroidism. *Arch Surg* 94: 396 - 402.
- HAUGHER-KLEVENE J H, BROWN H and ZAVALETA J (1972): Plasma renin activity in hyper- and hypothyroidism: effect of adrenergic blocking agents *J Clin Endocr* 34: 625 - 629.
- HEATH D A, KNAPP M S and WALKER W H (1968): Comparison between inulin and <sup>51</sup>Cr-labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration-rate. *Lancet* II: 1110 - 1112.
- HENRY D P, STARMAN B J, JOHNSON D G and WILLIAMS R H (1975): A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma. *Life sciences* 16: 375 - 384.
- HLAD C J and BRICKER N S (1954): Renal function and I<sup>131</sup> clearance in hyperthyroidism and myxedema. *J Clin Endocr* 14: 1539 - 1550.

- HOLMAN E (1924): Experimental studies in arteriovenous fistulas,; blood volume variations. *Arch Surg* 9: 822.
- HOUWEN B, DONKER A J M, WOLDRING M G, BEEKHUIS H, van ZANTEN A K, LOOYÉ A and van der HEM G K (1971): Simultaneous determination of glomerular filtration rate with  $^{125}\text{I}$ -iothalamate and effective renal plasma flow with  $^{131}\text{I}$ -Hippuran. Dynamic studies with radioisotopes in medicine. IAEA Vienna: 331.
- HOWE R and SHANKS R G (1966): Optical isomers of propranolol. *Nature* 210: 1336 - 1338.
- HOWITT G and ROWLANDS D J (1966): Beta-sympathetic blockade in hyperthyroidism. *Lancet* I: 628 - 631.
- HOWITT G and ROWLANDS D J (1967): The heart in hyperthyroidism. *Am Heart J* 73: 282 - 283.
- HOWITT G, ROWLANDS D J, LEUNG D Y T and LOGAN W F W E (1968): Myocardial contractility, and the effects of beta-adrenergic blockade in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 34: 485 - 495.
- HUGHES G (1966): Management of thyrotoxic crises with a beta-adrenergic blocking agent (pronethalol). *Br J Clin Practice* 20: 579 - 581.
- INGBAR S H and WOEBER K A (1974): Diseases of Thyroid, Harrison's Principles of Internal Medicine, 7th edition Mc Graw-Hill.
- INGBAR S H and BRAVERMAN L E (1975): Active form of the thyroid hormone. *Ann Rev Med* 26: 443 - 449.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGY PROTECTION: Protection of the patient in radionuclide investigations (1971). Radiation protection ICRP publication 17. Pergamon Press Oxford-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig.
- IVY K H, SCHIRGER A, FULLER H and Mc CONAHEY W M (1966): Hypertension associated with hyperthyroidism. in: Hormones and hypertension ed Manger, Springfield - C C Thomas: 238 - 250.
- JAGO R H (1973): Inconstancy of renal extraction of hippuran with changing plasma concentrations. *Am J Physiol* 224: 1180 - 1184.
- JOHNSON A E, HARTLEY B and GOLLAN F (1967): Preparation and properties of chromium-51 labeled inulin. *J Nucl Med*: 97 - 108.
- JOHNSON A E and GOLLAN F (1968): Determination of glomerular filtration rate by external monitoring of chromium-51 labeled inulin. *Int J Appl Rad Isot* 19 - 43 - 47.
- van KAMPEN E J and ZIJLSTRA W G (1961): Standardization of haemoglobinometry I: the haemoglobin cyanide method. *Clin Chim Acta* 6: 538 - 544.
- KAPLAN M M, SCHIMMEL M and UTIGER R D (1977): Changes in serum 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse  $T_3$ ) concentration with altered thyroid hormone secretion and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 447 - 456.
- KEMPSON S, MARINETTI G V and SHAW A (1978): Hormone action at the



- membrane level; stimulation of dihydroalprenol binding to beta-adrenergic receptors in isolated rat heart ventricle slices by triiodothyronine and thyroxine. *Biochim Biophys Acta* 540: 320 - 329.
- KOLSTERS G (1976): De bloedsomloop door de nieren bij essentiële hypertensie. Academisch proefschrift, Rotterdam.
- KRAUSS X H, SCHALEKAMP M A D H, KOLSTERS G, ZAAL G A and BIRKENHÄGER W H (1972): Effects of chronic beta-adrenergic blockade on systemic and renal haemodynamic responses to hyperosmotic saline in hypertensive patients. *Clin Sci* 43: 385 - 391.
- KRIKLER D M (1966): Adrenergic receptor blockade. *Lancet* I: 268.
- KRUSKEMPER H L, HERMANN J, KLEY H K, NIESCHLAG E, RUSCHE J und WIEGELMANN W (1973): Die hormonelle Situation des alternden Mannes. In: *Alter und Hormone*. Ed. Böhlau VFK Schattauer Verlag - Stuttgart.
- KUNOS G (1977): Thyroid hormone dependent interconversion of myocardial  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenoceptors in the rat. *Br J Pharmac* 59: 177 - 189.
- KUSCHKE H J, WERNZE H and BECKER G (1960): Sympatho-adrenal activity in thyrotoxicosis. *Br Med J* 1656.
- LANDSBERG L and AXELROD J (1968): Influence of pituitary thyroid and adrenal hormones on norepinephrine turnover and metabolism in the rat heart. *Circ Res* 22: 559 - 571.
- LANDSBERG L (1977): Catecholamines and hyperthyroidism. *Clinics in Endocrinology* 6: 697 - 718.
- LANGE K (1944): Capillary permeability in myxedema. *Am J Med Sci* 208: 5 - 15.
- LANGER A, HUNG C T, Mc A'NULTY J A, HARRIGAN J T and WASHINGTON E (1974): Adrenergic blockade, a new approach to hyperthyroidism during pregnancy. *Obst and Gynecol* 44: 181 - 186.
- LARSEN P R (1975): Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1098 - 1104.
- LECKIE B J and Mc CONNELL A (1975): A renin inhibitor from rabbit kidney; conversion of a large inactive renin to a smaller active enzyme. *Circ Res* 36: 513 - 519.
- LECKIE B J, Mc CONNELL A, GRANT J, MORTON J J, TREE M and BROWN J J (1977): Inactive renin in human plasma. *Circ Res* 40-S1: 46 - 51.
- LEE T C, COFFEY R J, MACKIN J, COBB M, ROUNTON J and CANARY J J (1973): The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patients. *Ann Surg* 177: 643 - 647.
- LEE W Y, BRONSKY D and WALDSTEIN S S (1962): Studies of thyroid and sympathetic nervous system interrelationships; II effects of guanethidine on manifestation of hyperthyroidism. *J Clin Endocr* 22: 879 - 885.
- LEVEY G S (1971): Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart. *Am J Med* 50: 413 - 420.
- LEVEY G S (1975): The heart and hyperthyroidism; use of beta-adrenergic blocking drugs. *Med Clin N A* 59: 1193 - 1201.

- LEVINE R J, OATES J A, VENDSALU A and SJOERDSMA A (1962): Studies on the metabolism of aromatic amines in relation to altered thyroid function in man. *J Clin Endocr* 22: 1242 - 1250.
- LUMBERS E R (1971): Activation of renin in human amniotic fluid by low pH. *Enzymologica* 40: 329 - 336.
- Mc DEVITT D G, SHANKS R G, HADDEN D R, MONTGOMERY D A D and WEAVER J A (1968): The role of the thyroid in the control of heart-rate. *Lancet* I: 998 - 1000.
- Mc DEVITT D G and SHANKS R G (1973): Catecholamine sensitivity in thyrotoxicosis. *Lancet* I: 1385.
- Mc GOVERN J J, RICHARDSON JONES A and STEINBERG A G (1955): The hematocrit of capillary blood. *N Engl J Med* 253: 308 - 312.
- MACKIN J F, CANARY J J and PITTMAN C S (1974): Thyroid storm and its management. *N Engl J Med* 291: 1396 - 1398.
- Mc LARTY D G, BROWNLIE B E W, ALEXANDER W D, PAPAPETROU P D and HORTON P (1973): Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol. *Br Med J* 2: 332 - 334.
- Mc LEAN A G (1967): Adrenergic beta-blockade in thyrotoxic crisis. *Med J Austr* 1: 229.
- MAGNUSSON G (1962): Kidney function studies with I<sup>131</sup>-Iodohippurate. *Acta Med Scand Suppl*: 378.
- MAHER F T and TAUXE W N (1969): Renal clearance in man of pharmaceuticals containing radioactive iodine. *JAMA* 207: 97 - 103.
- MAN in 't VELD A J, WENTING G J, VERHOEVEN R P and SCHALEKAMP M A D H (1978): Quantitative radiocardiography by single probe counting using technetium -99m-albumin. Clinical applications in follow up studies. *Neth J Med* 21: 166 - 175.
- MARLOW C G and SHEPPARD G (1970a): Labelled tracers of inulin for physiological measurements. *Clin Chim Acta* 28: 469 - 478.
- MARLOW C G and SHEPPARD G (1970b): (<sup>51</sup>Cr)EDTA, (Hydroxymethyl <sup>14</sup>C) inulin, and inulin-T for the determination of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 28: 479 - 488.
- MARSDEN C D, GIMLETTE T M D, Mc ALLISTER R G, OWEN D A L and MILLER T N (1968): Effect of beta-adrenergic blockade on fingertremor and Achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients. *Acta Endocr* 57: 353 - 362.
- MARTINDALE (1972): The extra pharmacopoeia. The pharmaceutical press.
- MAZZAFERRI E L, REYNOLDS J C, YOUNG R L, THOMAS C N and PARISI A F (1976): Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 136: 50 - 56.
- MICHIE W, HAMER-KODGES D W, PEGGE C A S, ORR F G G and BEWSHER P D (1974): Beta-blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* I: 1009 - 1011.
- MILECH A, ROBIN N A, DLUHY R G and WILLIAMS G H (1970): Altered responsiveness of the renin-aldosterone system in hyperthyroidism. *Clin Res* 18: 367.

- MILLER H and WILSON G M (1953): The measurement of exchangeable sodium in man using the isotope  $^{24}\text{Na}$ . *Clin Sci* 12: 97 - 111.
- MOKLER C M (1959): Influence of thyroid hormone on body water compartments in dogs. *Fed Proc* 18: 106.
- MONTGOMERY D A D (1975): Hyperthyroidism, results of treatment an appraisal. *Ulster Med J* 44: 73 - 87.
- MORRIS B J and LUMBERS E R (1972): The activation of renin in human amniotic fluid by proteolytic enzymes. *Biochim Biophys Acta* 289: 385 - 391.
- MULDOWNEY F P (1957a): The relationship of total red cell mass to lean body mass in man. *Clin Sci* 16: 163 - 169.
- MULDOWNEY F P, CROOKS J and WAYNE E J (1957b): The total red cell mass in thyrotoxicosis and myxoedema. *Clin Sci* 16: 309 - 314.
- MUNRO D S, RENSCHLER H and WILSON G M (1958): Exchangeable potassium and sodium in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 7: 124 - 132.
- MURCHISON L E, BEWSHER P D, CHESTERS M I and FERRIER W R (1976): Comparison of propranolol and practolol in the management of hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 3: 273 - 277.
- NAUMAN J, NAUMAN A and ROSZKOWSKA K (1974): Influence of propranolol on levels of thyroxine and triiodothyronine in hyperthyreotic patients. *Mat Med Pol* 6: 178 - 182.
- NELP W B, WAGNER H N and REBA R C (1964): Renal excretion of vitamin B<sub>12</sub> and its use in measurement of glomerular filtration rate in man. *J Lab Clin Med* 63: 480 - 491.
- NELSON J K and Mc DEVITT D G (1975): Comparative trial of propranolol and practolol in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 2: 411 - 416.
- NICOD P, BURGER A, STAEHELI V and VALLOTTON M B (1976): A radioimmunoassay for 3, 3', 5' - triiodo - 1 - thyronine in unextracted serum: method and clinical results. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 823 - 829.
- NOMURA S, PITTMAN C S, CHAMBERS J B, BUCK M W and SHIMIZU T (1975): Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 56: 643 - 652.
- OGIHARA T, YAMAMOTO T, MIYAI K and KUMAHARA Y (1973): Plasma renin activity and aldosterone concentration of patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrinol Japon* 20: 433 - 438.
- OTT N T and WILSON D M (1975): A simple technique for estimating glomerular filtration rate with subcutaneous injection of  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate. *Mayo Clin Proc* 50: 664 - 668.
- PALMBLAD J, LEVI L, BURGER A, MELANDER A, WESTGREN U, van SCHENK H and SKUDE G (1977): Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thyrotropin, cortisol, adrenaline, noradrenaline, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and rT<sub>3</sub> in healthy males. *Acta Med Scand* 201: 15 - 22.

- PARSONS V and JEWITT D (1967): Beta-adrenergic blockade in the management of acute thyrotoxic crisis, tachycardia and arrhythmias. *Postgrad Med J* 43: 756 - 762.
- PEDERSEN J F and PEDERSEN M F (1973): Simultaneous determination of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow by external double isotope monitoring technique. *Acta Chir Scand Suppl* 433: 121 - 125.
- PELTOLA P (1951): Adrenalin sensitization induced by experimental hyperthyroidism. *Acta Med Scand Suppl* 262: 34.
- PETTINGER W A, TALNER L and FERRIS T F (1965): Inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to myxedema. *N Engl J Med* 272: 362 - 364.
- PIETRAS R J, REAL M J, POTICHA G S, BRONSKY D and WALDSTEIN S S (1972): Cardiovascular response in hyperthyroidism; the influence of adrenergic receptor blockade. *Arch Intern Med* 129: 426 - 429.
- PIMSTONE N, MARLINE N and PIMSTONE B (1968): Beta-adrenergic blockade in thyrotoxic myopathy. *Lancet* II: 1219 - 1220.
- PIMSTONE B, JOFFE B, PIMSTONE N, BONNKI F and JACKSON W P U (1969): Clinical response to long-term propranolol therapy in hyperthyroidism. *S Afr Med J* 43: 1203 - 1205.
- PIMSTONE B and JOFFE B (1970): The use and abuse of beta-adrenergic blockade in the surgery of hyperthyroidism. *S Afr Med J* 44: 1059 - 1061.
- RAMSAY I (1974): Sotalol and oxprenolol in hyperthyroidism. In: advances in beta adrenergic blocking therapy. V ed Smart AG: 46 -55. Princeton USA - Excerpta Medica.
- RAMSAY I (1975): Adrenergic beta-receptor blockade in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmac* 2: 385 - 388.
- READ R C (1954): Studies of red-cell volume and turnover using radiochromium. *N Engl J Med* 250: 1021 - 1027.
- RICHARDS A N, WESTFALL B B and BOTT P A (1934): Renal excretion of inulin, creatinine and xylose in normal dogs. *Proc Soc Exper Biol and Med* 53: 73.
- RIDDLE M C and SCHWARTZ T B (1970): New tactics for hyperthyroidism: sympathetic blockade. *Ann Intern Med* 72: 749 - 751.
- ROSE G A (1969): Measurement of glomerular filtration rate by inulin clearance without urine collection. *Br Med J* 2: 91 - 93.
- ROSENBLUM H, HAHN R G and LEVINE S A (1933): Epinephrine its effect on the cardiac mechanism in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 51: 279 - 289.
- ROWE G G, HUSTON J H, WEINSTEIN A B, TUCHMAN H, BROWN J F and CRUMPTON W (1956): The hemodynamics of thyrotoxicosis in man with special reference to coronary blood flow and myocardial oxygen metabolism. *J Clin Invest* 35: 272 - 276.
- ROWLANDS D J, HOWITT G and MARKMAN P (1965): Propranolol in disturbances of cardiac rhythm. *Br Med J* 1: 891 - 894.
- RUDE R K, OLDDHAM S B, SINGER F R and NICOLOFF J I (1976): Treatment of thyrotoxic hypercalcemia with propranolol. *N Engl J Med* 294: 431 - 433.

- SAPEIKA N (1969): The adrenergic receptors. *S Afr Med J* 43: S2-6.
- SCHELLING J L, SCAZZIGA B, DUFOUR R J, MILINKOVIC N and WEBER A A (1973): Effect of pindolol, a beta receptor antagonist in hyperthyroidism. *Clin Pharm Ther* 14: 158 - 164.
- SCHIMMEL M and UTIGER R D (1977): Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones; review of recent findings and their clinical implications. *Ann Intern Med* 87: 760 - 768.
- SCHNECLOTH R E, KURLAND G S and FREEDBERG A S (1953): Effect of variation in thyroid function on the pressor response to norepinephrine in man. *Metabolism* 2: 546 - 555.
- SEALY J E, MOON C, LARAGH J H and ALDERMAN M (1976): Plasma prorenin: cryoactivation and relationship to renin substrate in normal subjects. *Am J Med* 61: 731 - 738.
- SEALY J E, MOON C, LARAGH J H and ATLAS S A (1977): Plasma prorenin in normal, hypertensive and anephric subjects and its effect on renin measurements. *Circ Res* 40: S1 41 - 45.
- SEPERS J M (1975): Klinisch-chemisch onderzoek bij bejaarden. Academisch proefschrift - Leiden.
- SETCHELL B P and BLANCH E (1961): Conjugation of p-amino-hippurate by the kidney and effective renal plasma flow. *Nature* 189: 230 - 231.
- SHANKS R G, HADDEN D R, LOWE D C, Mc DEVITT D G and MONTGOMERY D A D (1969): Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis. *Lanet* I: 993 - 994.
- SHANNON J A and SMITH H W (1935): The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest* 14: 393 - 401.
- SHIZUME K, SHISHIBA Y, SAKUMA M, YAMAUCHI H, NAKAO K and OKINAKA S (1966): Studies on electrolytes metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis; II total exchangeable sodium and potassium. *Metabolism* 15: 145 - 152.
- SIGMAN E M, ELWOOD C M and KNOX F (1965a): The measurement of glomerular filtration rate in man with sodium Iothalamate <sup>131</sup>I (Conray). *J Nucl Med* 7: 60 - 68.
- SIGMAN E M, ELWOOD C, REAGAN M E, MORRIS A M and CATANZARO A (1965b): The renal clearance of I<sup>131</sup> labelled sodium Iothalamate in man. *Invest Urol* 2: 432 - 438.
- SKINNER S L, CRAN E J, GIBSON R, TAYLOR R, WALTERS W A H and CATT K J (1975): Angiotensins I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin-activity and angiotensinase in human liquor amnii and plasma. *Am J Obst Gyn* 5: 626 - 630.
- SKOV P E (1970): Glomerular filtration rate in patients with severe and very severe renal insufficiency. *Acta Med Scand* 187: 419 - 428.
- SMITH H W, FINKELSTEIN N, ALIMINOSA L, CRAWFORD B and GRABER M (1945): The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 24: 388 - 404.

- SMITH H W (1951): The kidney, structure and function in health and disease. Oxford Medical Publications Oxford University Press - New York.
- SMITH S J (1977): Plasma-eiwitten en colloid-osmotische druk na het acute myocardinfarct. Academisch proefschrift - Rotterdam.
- SNEDECOR G W and COCHRAN W G (1974): Statistical methods. Iowa State.
- SNEDDON J M and TURNER P (1966): Adrenergic blockade and the eye signs of thyrotoxicosis. *Lancet* II: 525 - 527.
- SOBEL B E and BRAUNWALD E (1971): Cardiovascular system in the thyroid. Ed Werner SC and Ingbar SH, 3rd ed Harper & Row Publishers New York - Evanston - San Francisco - London.
- SPAULDING S W and NOTH R H (1975): Thyroid catecholamine interactions. *Med Clin N A* 59: 1123 - 1131.
- SPAULDING S W, CHOPRA I J, SHERWIN R S and LYALL S S (1976): Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T<sub>3</sub> and reverse T<sub>3</sub> in man. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 197 - 200.
- STATIUS VAN EPS L W, GEERLING J, SMORENBERG-SCHOORL M E, de VRIES L A and ZURCHER-MULDER A (1967): A simplified method for the determination of effective renal plasma flow. *Clin Chim Acta* 15: 219 - 231.
- STOFFER SS, JIAN N S, GORMAN C A and PIKLER G M (1973): Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 587 - 589.
- STOKES J M and TER-POGOSSIAN M M (1964): Double isotope technique to measure renal functions. *JAMA* 187: 20 - 23.
- SUMMERS R E, CONCANNON J P, WEIL C and COLE C (1967): Determination of simultaneous effective renal plasma flow and glomerular filtration rate with <sup>131</sup>I-ortho-iodohippurate and <sup>125</sup>I-allyl inulin. *J Lab Clin Med* 69: 919 - 926.
- SURKS M I, SCHADLOW A R, STOCK J M and OPPENHEIMER J H (1973): Determination of Iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T<sub>4</sub>) to L-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) using turnover rate techniques. *J Clin Invest* 52: 805 - 811.
- SURVEYOR I (1969): Sodium, potassium and water metabolism in myxoedema. *Postgrad Med J* 45: 659 - 663.
- THEILADE P, HANSEN J M, SKOVSTED L, FABER J, KIRKEGÅRD C, FRIIS T and SIERSBÆK-NIELSEN K (1977): Propranolol influences serum T<sub>3</sub> and reverse T<sub>3</sub> in hyperthyroidism. *Lancet* II: 363.
- THEILEN E O, WILSON W R and TUTUNJI F J (1963): The acute hemodynamic effects of alpha-methyldopa in thyrotoxic patients and normal subjects. *Metabolism* 12: 625 - 630.
- THEILEN E O and WILSON W R (1967): Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. *J Appl Physiol* 22: 207 - 210.
- THURAU K (1964): Renal hemodynamics. *Am J Med* 36: 698 - 719.
- TOFT A D, IRVINE W J, Mc INTOSH D, MacLEOD D A D, SETH J, CAMERON E H D and LIDGARD G P (1976): Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis by subtotal thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 1312 - 1316.

- TURNER P, GRANVILLE-GROSSMAN K L and SMART J V (1965): Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state. *Lancet* II: 1314 - 1316.
- TURNER P and HILL R C (1968): A comparison of three beta-adrenergic receptor blocking drugs in thyrotoxic tachycardia. *J Clin Pharmacol* 8: 268 - 271.
- VAGENAKIS A G, BURGER A, PORTNAY G I, RUDOLPH M, O'BRIAN J T, AZIZI F, ARKY R A, NICOD P, INGBAR S H and BRAVERMAN L E (1975): Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 191 - 194.
- VAGENAKIS A G, PORTNAY G I, O'BRIAN J T, RUDOLPH M, ARKY R A, INGBAR S H and BRAVERMAN L E (1977): Effect of starvation on the production and metabolism of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 1305 - 1309.
- VARMA D R, SHARMA K K and ARORA R C (1976): Response to adrenaline and propranolol in hyperthyroidism. *Lancet* I: 260.
- VERHOEVEN R P, VISSER T J, DOCTER R, HENNEMANN G and SCHALEKAMP M A D H (1977): Plasma thyroxine, 3,3',5-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine during beta-adrenergic blockade in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 1002 - 1005.
- VINIK A I, PIMSTONE B L and HOFFENBERG R (1968): Sympathetic nervous system blocking in hyperthyroidism. *J Clin Endocr* 28: 725 - 727.
- VISSER T J, van den HOUT-GOEMAAT N L, DOCTER R and HENNEMANN G (1975): Radio-immunoassay of thyroxine in unextracted serum. *Neth J Med* 18: 111 - 115.
- VISSER T J, DOCTER R and HENNEMANN G (1977): Radio-immunoassay of reverse triiodothyronine. *J Endocr* 73: 395 - 396.
- VISSER T J, LAMBERTS S W J, WILSON J H P, DOCTER R and HENNEMANN G (1978a): Serum thyroid hormone concentrations during prolonged reduction of dietary intake. *Metabolism* 27: 405 - 409.
- VISSER T J (1978b): A tentative review of recent in vitro observations of the enzymatic deiodination of Iodothyronines and its possible physiological implications. *Mol Cell Endocrin* 10: 241 - 247.
- WAGONER R D, TAUXE W N, MAHER F T and HUNT J C (1964): Measurement of effective renal plasma flow with sodium Iodohippurate  $I^{131}$ . *JAMA* 187: 811 - 813.
- WALDSTEIN S S, WEST G H, LEE W Y and BRONSKY D (1964): Guanethidine in hyperthyroidism. *JAMA* 189: 609 - 612.
- WALDSTEIN S S (1966): Thyroid-catecholamine interrelations. *Ann Rev Med* 17: 123 - 132.
- WAYNE E J (1960): Clinical and metabolic studies in thyroid disease. *Br Med J*: 78 - 90.

- WESTGREN U, BURGER A, LEVIN K, MELANDER A, NILSSON G and PETERSON U (1977): Divergent changes of serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 201: 269 - 272.
- WIENER L, STOUT B D and COX J W (1969): Influence of beta sympathetic blockade (propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism. *Am J Med* 46: 227 - 233.
- WIERSINGA W M and TOUBER J L (1976): The influence of beta-adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine levels. *Neth J Med* 19: 158.
- WIERSINGA W M and TOUBER J L (1977): The influence of beta-adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 293 - 298.
- WILLIAMS L T, LEFKOWITZ R J, WATANABE A M, HATHAWAY D R and BESCH H R (1977): Thyroid hormone regulation of  $\beta$ -adrenergic receptor number. *J Biol Chem* 252: 2787 - 2789.
- WILSON W R, THEILEN E O, VALENCA M and HEGE J H (1964a): Hemodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in normal subjects before and after triiodothyronine ( $T_3$ ) induced hypermetabolism. *Clin Res* 12: 340.
- WILSON W R, THEILEN E O and FLETCHER F W (1964b): Pharmacodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism. *J Clin Invest* 43: 1697 - 1702.
- WILSON W R, THEILEN E O, HEGE J H and VALENCA M R (1966): Effects of beta-adrenergic receptor blockade in normal subjects before, during and after triiodothyronine induced hypermetabolism. *J Clin Invest* 45: 1159 - 1169.
- WILSON D F, WATSON O F, PEEL J S, LANGLEY R B and TURNER A S (1968): Some haemodynamic effects of trasicor. *New Zeal Med J* 68: 145 - 149.
- WINER N, CHOKSHI D S, YOON M S and FREEDMAN A D (1969): Adrenergic receptor mediation of renin secretion. *J Clin Endocr* 29: 1168 - 1175.
- WINER N, CHOKSHI D S and WALKENHORST W G (1971): Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines and adrenergic receptor antagonists on renin secretion. *Circ Res* 29: 239 - 248.
- WISWELL J G, HURWITZ G E, CORONHO V, BING O H L and CHILD D L (1963): Urinary catecholamines and their metabolites in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocr* 23: 1102 - 1106.
- WURTMAN R J, KOPIN I J and AXELROD J (1963): Thyroid function and the cardiac disposition of catecholamines. *Endocrinol* 73: 63 - 74.
- YOUNT E and LITTLE M J (1955): Renal clearance in patients with myxedema. *J Clin Endocr* 15: 343 - 346.
- ZACHARIAS F J and COWEN K J (1970): Controlled trial of propranolol in hypertension. *Br Med J* 1: 471 - 474.



## NASCHRIFT

De vorm waarin het hier beschreven onderzoek nu is gepresenteerd doet onrecht aan de teamgeest in de groep, die er aan heeft meegewerkt. Maarten Schalekamp bleek als grote animator achter het wetenschappelijke speurwerk van onze groep, waarvan deze studie uiteindelijk slechts een klein onderdeel was, door zijn voortdurende enthousiasme een bron van inspiratie. Arie Man in 't Veld en Gert-Jan Wenting hebben eveneens de frustaties ontmoet bij het van de grond krijgen van een in dit ziekenhuis onbekende onderzoeksmethode. Van hun ervaringen en van hun hulp bij het verzamelen van de gegevens heb ik dankbaar gebruik gemaakt. De hulp van Louise, Bep, Gusta, Carolien en Gertrud in en rondom de proevenkamer werd zowel door de patiënten als door mij zeer positief ervaren. Frans Derkx en Frans Boomsma wisten na diverse manipulaties met reageerbuizen betrouwbare renine- en noradrenaline uitslagen te produceren, mede dank zij de hulp van Jeanette, Marjan, Diny, René en Mies. De bepalingen van de schildklierhormonen in het bloed werden voor ons uitgevoerd in het endocrinologisch laboratorium van de afdeling Inwendige Geneeskunde III (Roel Docter).

Door diverse gesprekken met Dr. Hennemann en Theo Visser ben ik vertrouwd geraakt met de fysiologie van schildklierhormonen. Dank aan beide co-referenten voor hun kritische kanttekeningen bij het lezen van het manuscript.

De illustraties van dit proefschrift werden deskundig verzorgd door Carla Swaab. Bill Patterson hielp met de vertaling van de samenvatting. Nel Heemskerk heeft het manuscript vele malen in een record-tijd uitgetikt. Hiervoor ben ik haar zeer dankbaar.

Collega Dr. W. J. van Zijl van ICI-Holland ben ik erkentelijk voor zijn loyale medewerking bij de totstandkoming van dit proefschrift.

Dank ben ik ook verschuldigd aan mijn opleiders en collegae, die mij in staat stelden om dit proefschrift nog tijdens mijn specialisatie te voltooien.

De patiënten, die als lijdend voorwerp nog het meest direct waren betrokken bij de resultaten van dit onderzoek, dank ik voor het opbrengen van zoveel geduld.

Tenslotte zou dit proefschrift nooit zijn voltooid zonder de positieve bijdrage van Jeanette, die ondanks of juist dank zij haar eigen studie, de vele stadia van dit proefschrift kritisch heeft gevolgd. Hoewel jouw geduld vaak danig op de proef werd gesteld, was je steun onmisbaar bij de diverse tegenslagen. Vooral dankzij jouw goede zorgen lijken Saskia en Paul geen onherstelbare schade te hebben opgelopen.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 16 april 1949 te Rotterdam. Hij doorliep de middelbare school aan het Christelijk Lyceum te Voorburg, waar in 1966 het eindexamen HBS-B werd behaald. In september 1966 begon hij zijn medische opleiding aan de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam, alwaar in 1971 het doctoraal examen en in 1972 het artsexamen werd afgelegd.

In 1969 werkte hij als keuzeprakticant op de afdeling Inwendige Geneeskunde I mee aan enkele vergelijkende geneesmiddelen onderzoeken (Dr. N. J. Westerman-van der Horst).

Van 1970 tot 1972 was hij als student-assistent op bovengenoemde afdeling betrokken bij een studie over de effecten van chronisch phenacetine gebruik op de nierfunctie (Dr. J. Silberbusch).

Na het vervullen van de militaire dienstplicht is hij sinds november 1973 in opleiding tot internist op de afdeling Inwendige Geneeskunde I (hoofd Prof. Dr. J. Gerbrandy).