

OORSPRONKELIJKE STUKKEN

De contractiliteit van geïsoleerde, doorstroomde harten van hypothyreotische ratten

DOOR DR. F. L. MEIJLER

Inleiding en probleemstelling

Hypothyreoïdie is een stofwisselingsziekte die aan de werking van het hart in ernstige mate afbreuk doet (MATTHES 1960). De hierbij vaak op de voorgrond tredende coronaria-aandoening beschouwt men als een gevolg van de gestoorde vetstofwisseling en de atherosclerose (BOYD en OLIVER 1960). Daarnaast echter toont het hart in vorm en functie afwijkingen die niet noodzakelijkerwijze met de genoemde coronaria-aandoening samenhangen (PASCHKIS e.a. 1961). De oorzaken van deze functiestoornissen zijn onvoldoende opgehelderd. Men kan zich afvragen of deze hypofunctie van het hart veroorzaakt wordt door de verminderde zuurstofbehoefte van het organisme, of door een verminderde capaciteit van het hart als rechtstreeks gevolg van het tekort aan schildklierhormoon. De handboeken (o.a. FRIEDBERG 1958) vermelden dat de verminderde perifere doorbloeding bij hypothyreoïdie de „venous return” naar het hart doet afnemen; dit zou op zijn beurt een vermindering van het hartminuutvolume tot gevolg hebben. Het blijkt dus, dat volgens deze opvattingen de oorzaak van de verminderde werking van het hart niet wordt gezocht in de hartspier zelf, maar in het hypometabolisme van het organisme als geheel. Deze opvatting gaat voorbij aan die onderzoekingen (PRIESTLEY e.a. 1931; KRUTA en VELICKY 1939) waarbij werd aangetoond, dat de frequentie van de in vitro contraherende hartspier mede wordt bepaald door de (even voor de proef bepaalde) schildklierfunctie van het intacte dier.

Men kan in de literatuur gegevens aantreffen (HÖKFELT 1951; GOODKIND e.a. 1961), waaruit geconcludeerd zou kunnen worden, dat de veranderde functie van de hartspier bij hypothyreotische dieren een gevolg is van een verminderd catecholaminegehalte van deze hartspier. Deze opvatting wordt gesteund door gegevens uit de moderne fysiologische en ook klinische literatuur (WHALEN 1958; GAFFNEY e.a. 1961) waaruit meer en meer blijkt, dat behalve het frank-starlingmechanisme en eventueel nog onbekende factoren, ook het catecholaminegehalte van de hartspier de mechanische activiteit van deze spier be-

Uit de Universiteitskliniek voor Cardiologie en Klinische Fysiologie (hoofd: Prof. Dr. D. DURRER), Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam, en de Afdeling Stofwisselingsziekten en Endocrinologie (Hoofd: Prof. Dr. A. QUERIDO) van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Met technische medewerking van de heer P. BREKELMANS en de heer W. ZUIDERVAART.

Naar een voordracht voor de Algemene Ziektekundige Vereniging op 13 oktober 1962 en de Ned. Vereniging voor Cardiologie op 24 november 1962.

Samenvatting:

Aan de gangbare opvatting, dat de verminderde hartwerking van myxoedeem-patiënten zou berusten op een daling van de „venous return”, werd op grond van literatuurgegevens en eigen waarnemingen getwijfeld. Daarom werden frequentie en contractiliteit van geïsoleerde doorstroomde harten, afkomstig van door strumectomie en toediening van jodium-131 hypothyreotisch gemaakte ratten, bestudeerd en vergeleken met de harten van normale ratten.

Uit deze proeven bleek, dat de contractiliteit en de frequentie van harten afkomstig van hypothyreotische ratten duidelijk waren verminderd ten opzichte van die van normale ratteharten. De door hypothyreoïdie sterk verminderde contractiliteit kon niet worden genormaliseerd door toevoeging van trijodothyronine aan de doorstromingsvloeistof, doch wel door intraperitoneale toediening van deze stof enkele uren vóór de proef. Een vergelijkend onderzoek naar het catecholaminegehalte van hartspier afkomstig van normale en van hypothyreotische ratten bracht geen verschillen aan het licht.

Bovenstaande uitkomsten maken het onwaarschijnlijk, dat de huidige opvattingen over de verminderde capaciteit van het hart bij myxoedeem juist zijn. Het schildklierhormoon is een specifieke factor, die de contractiliteit en frequentie van het hart medebepaalt.

paalt. Een verminderde capaciteit van het hypothyreotische hart, die niet veroorzaakt wordt door het hypometabolisme van het organisme als geheel, zou men zich volgens deze redenering dus ontstaan kunnen denken door een gedaald catecholaminegehalte van de hartspier.

Met dit onderzoek hebben wij getracht op bovenstaande vragen een antwoord te vinden. Geïsoleerde harten van normale ratten, en van ratten die (experimenteel) hypothyreotisch waren gemaakt, worden doorstroomd volgens de methode van LANGENDORFF (1895). Door het isoleren van het hart wordt de invloed van het hypometabolisme van het organisme als geheel uitgeschakeld en tevens wordt het in het intacte lichaam misschien werkzame frank-starlingmechanisme buiten werking gesteld.

Methode van werken

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van witte ratten van één stam, die aan het begin van de proeven ongeveer 200 gram wogen. Ten einde een eventuele invloed van het geslachtsverschil uit te sluiten, werd gebruik gemaakt van een groep van 16 mannetjes en 16 wijfjes. Van beide groepen werden acht dieren hypothyreotisch gemaakt door strumectomie, gevolgd door intraperitoneale toediening van 200 μ C jodium-131. Na 3 à 6 maanden waren de dieren dui-

ronine (T_3) of triac toe te voegen, blijkt uit figuur 3. Ook deze figuur is een grafische voorstelling van de uitkomsten van een representatieve proef. Het blijkt, dat toevoeging van $20 \mu\text{g } T_3$ aan 1 liter doorstromingsvloeistof het verband tussen frequentie en contractiehoogte niet normaliseert. Pogingen een in-vitro-effect van T_3 te bewerkstelligen door de perfusieduur tot zes uur te verlengen of door tevens albumine aan de doorstromingsvloeistof toe te voegen, hebben eveneens gefaald.

Toen gebleken was, dat de door hypothyreoïdie verminderde contractiliteit van geïsoleerde ratteharten

CONTRACTIEHOOGTE
IN ARBITRAIRE EENHEDEN

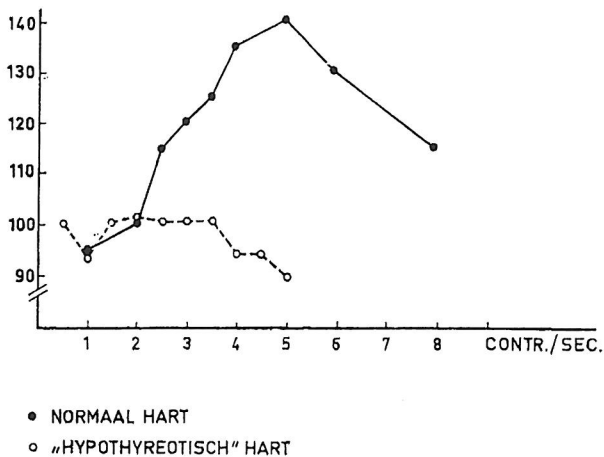


Fig. 2. Verband tussen frequentie en contractiehoogte bij een normaal rattehart (getrokken lijn met gesloten cirkels) en bij een hart afkomstig van een hypothyreoïsche rat (stippellijn met open cirkels). De onder normale omstandigheden voorkomende toeneming van de contractiehoogte bij stijgende frequentie ontbreekt bij hypothyreoïdie.

CONTRACTIEHOOGTE
IN ARBITRAIRE EENHEDEN

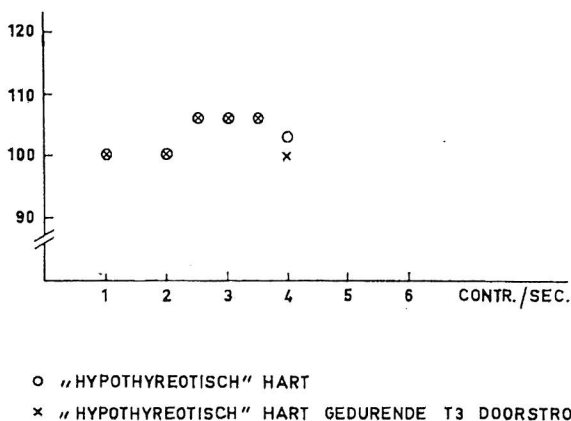
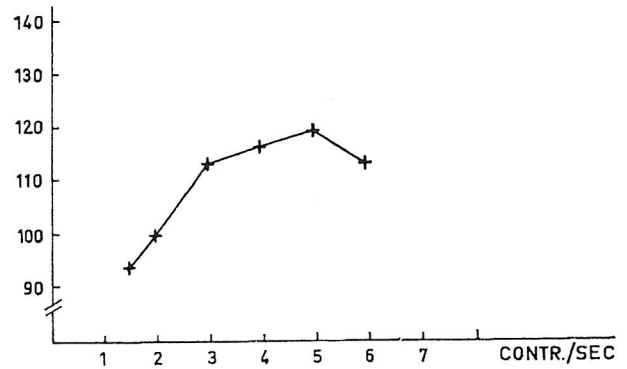


Fig. 3. Verband tussen frequentie en contractiehoogte bij een hart afkomstig van een hypothyreoïsche rat zonder (open cirkels) en met (kruistekens) toevoeging van $20 \mu\text{g}$ trijodothyronine (T_3) aan de doorstromingsvloeistof. Er is geen werking van T_3 aantoonbaar.

CONTRACTIEHOOGTE
IN ARBITRAIRE EENHEDEN



+ "HYPOTHYREOTISCH" HART NA $3 \times 5 \mu\text{g } T_3$ i.p.

Fig. 4. Verband tussen frequentie en contractiehoogte bij een hart afkomstig van een hypothyreoïsche rat, die resp. 6, 12 en 18 uur vóór het experiment $5 \mu\text{g } T_3$ intraperitoneaal kreeg toegediend. Het door de hypothyreoïdie verstoorde verband tussen frequentie en contractiehoogte is nu gedeels hersteld. Men vergelijkte deze figuur met de figuren 2 en 3.

niet kon worden hersteld door toevoeging van T_3 aan de doorstromingsvloeistof, werd voor de proef $5 \mu\text{g } T_3$ met telkens 6 uur interval intraperitoneaal geïnjecteerd. Uit deze proeven bleek, dat toediening van $3 \times 5 \mu\text{g } T_3$ het verband tussen frequentie en contractiehoogte vrijwel normaliseerde (zie figuur 4). Toediening van resp. 1×5 en $2 \times 5 \mu\text{g } T_3$ bleek intermediaire effecten te bewerkstelligen.

Tijdens vroegere proeven (MEIJLER e.a. 1962) kon worden aangetoond, dat de eerste contracties van een langzamer ritme dat wordt voorafgegaan door een sneller ritme, groter zijn dan de contracties van dat snelle ritme. Dit verschijnsel dat in de Engels-Amerikaanse literatuur bekend staat als „post-stimulation potentiation”, is kwantitatief sterk verminderd bij de harten van hypothyreoïsche ratten. Dit blijkt uit figuur 5. De bovenste curve toont het contractiepatroon van een normaal hart, de onderste die van het hart van een hypothyreoïsche rat.

De toeneming van de contractiehoogte, die het gevolg is van de kortdurende frequentiestijging, bedraagt bij het normale hart 5 mm (op papier) en bij het hart van een hypothyreoïsche rat nauwelijks 2 mm. Men vergelijkte hiertoe de hoogte van één van de contracties van het langzame ritme dat de frequentiestijging voorafgaat met de hoogte van de 1e contractie na de frequentiestijging.

Vervolgens kon worden aangetoond, dat de gevoeligheid van geïsoleerde harten van hypothyreoïsche ratten voor toegediende catecholaminen was verminderd ten opzichte van die van normale ratteharten. Deze uitkomsten bevestigen de waarnemingen van SWANSON (1956), dat de werking van adrenaline door schildklierhormon wordt gepotentieerd.

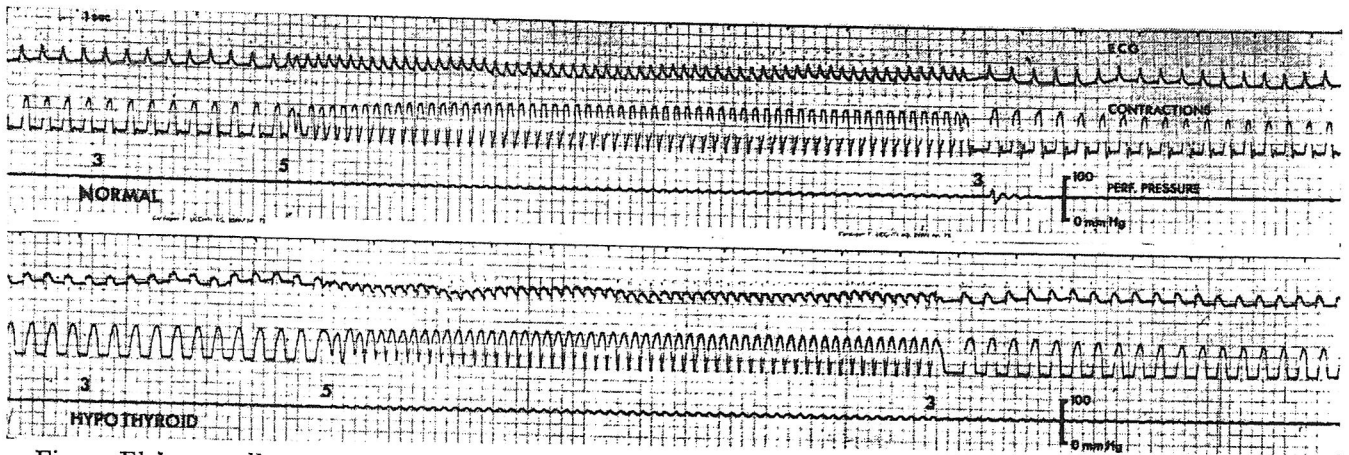


Fig. 5. Elektrocardiogram, contracties en doorstromingsdruk bij een normaal hart (bovenste curve) en bij een hart afkomstig van een hypothyreotische rat (onderste curve). De op de curve aangebrachte cijfers 3, 5 en 3 geven de frequentie in contracties per seconde weer, dus 3/sec. enz. De toeneming van de contractiehoogte als gevolg van de snelle frequentie is bij het normale rattehart 5 mm (op papier) en bij het „hypothyreotische” rattehart 2 mm.

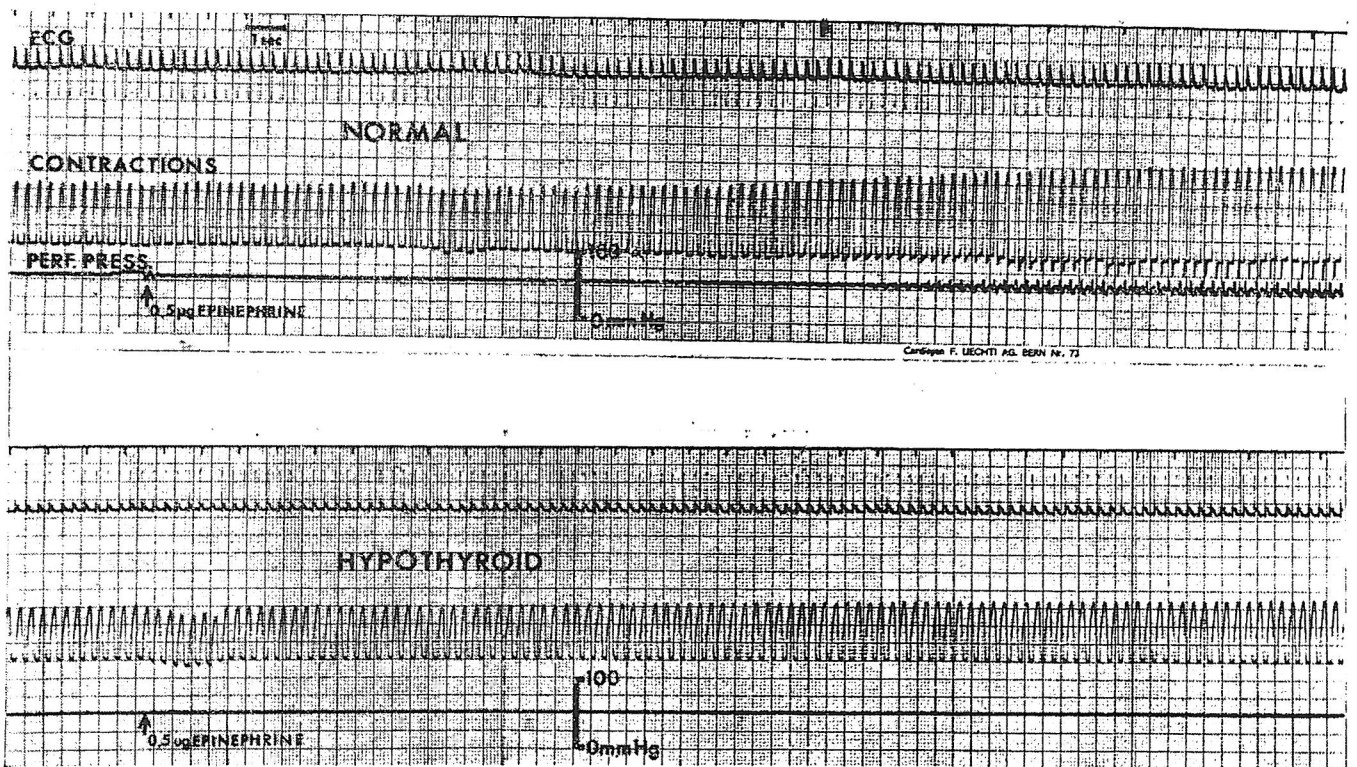


Fig. 6. Elektrocardiogram, contracties en doorstromingsdruk bij een normaal hart (bovenste curve) en bij een hart afkomstig van een hypothyreotische rat (onderste curve). De toeneming van de contractiehoogte na toediening van 0,5 µg adrenaline blijkt — bij constant gehouden frequentie en doorstromingsdruk — bij het normale hart groter dan bij het „hypothyreotische”.

In figuur 6 worden de curven getoond afkomstig van een normaal hart (boven) en van het hart van een hypothyreotisch dier (onder). Het blijkt, dat toediening van 0,5 µg adrenaline bij kunstmatig constant gehouden frequentie de contractiehoogte van een normaal hart doet toenemen van 17 mm (op papier) tot 27 mm, terwijl dezelfde hoeveelheid adrenaline, toegediend aan het hart van een hypothyreotische rat, dat met eenzelfde frequentie contraheert, een toeneming van de contractiehoogte veroorzaakt van nog geen 2 mm.

Figuur 7 tenslotte geeft het noradrenalinegehalte weer van normale rattehart en van harten van hypothyreotische ratten. Het blijkt, dat er geen statistisch aantoonbaar verschil bestaat beide categorieën. Het adrenalinegehalte, dat niet in de figuur is aangegeven, was nul in beide groepen. Gezien de grote moeilijkheden, verbonden aan de catecholaminebepaling in geringe hoeveelheden weefsel, worden deze uitkomsten onder enig voorbehoud vermeld. In een in voorbereiding zijnde publikatie van SHARON e.a. wordt hier nader op teruggekomen.

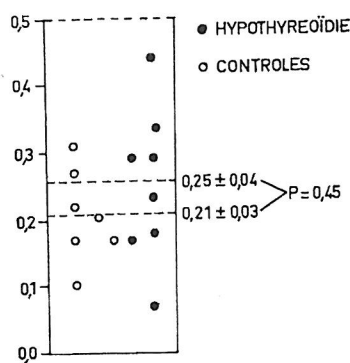


Fig. 7. Noradrenalinegehalte in μg per gram hartspier van normale harten uit de controleserie (controles: open cirkels) en van harten afkomstig van hypothyreotische ratten (hypothyroïdie: gesloten cirkels). Er is geen statistisch significant verschil in noradrenalinegehalte tussen beide categorieën hartspierweefsel.

Tenslotte zij vermeld, dat er geen verschil in contractiemechanisme tussen harten van hypothyreotische mannetjes- en wijfjesratten kon worden aangetoond.

Beschouwingen

Met de boven beschreven proeven is aangetoond, dat de contractiliteit van harten van hypothyreotische ratten onder alle omstandigheden verminderd is ten opzichte van die van normale ratteharten. Tevens kon de reeds vroeger vermelde waarneming worden bevestigd, dat in vitro de frequentie van het hart mede wordt bepaald door de schildklierfunctie van het intacte dier. De verstoorde relatie tussen frequentie en contractiliteit bij harten van hypothyreotische ratten kon niet worden genormaliseerd door toevoeging van trijodothyronine aan de doorstromingsvloeistof. Indien echter enige uren vóór het experiment T_3 intraperitoneaal aan het hypothyreotische dier werd toegediend, normaliseerde het verband tussen contractiliteit en frequentie zich vrijwel geheel.

Hoewel het uitermate onwaarschijnlijk leek, dat de anatomische veranderingen van het myxoedeemhart (ZONDEK 1918) zich in enkele uren zouden kunnen herstellen, werden door collega J. BÜLLER toch de morfologie van de wel en de niet met T_3 vóórbehandelde harten van hypothyreotische ratten met elkaar vergeleken. Hij vond in beide categorieën dezelfde afwijkingen, zoals: oedeem van het bindweefsel van het hart, en degeneratie van de spiervezels, zich uitend in vacuolevorming en basofiele verkleuring van de hartspiervezels.

De toenemende contractiliteit bij stijgende frequentie is een belangrijk adaptatiemechanisme van de normale hartspier. Het achterwege blijven ervan achten wij een pathologisch verschijnsel.

In de literatuur wordt zoals gezegd is (zie *Inleiding*) melding gemaakt van het feit, dat verschillen in contractiliteit, die geen gevolg zijn van het frank-starlingmechanisme zouden berusten op verschillen in catecholaminegehalte van de hartspier. Wij hebben geen ver-

schil in catecholaminegehalte tussen de harten van normale en hypothyreotische ratten kunnen aantonen. Er kunnen dus duidelijke verschillen in contractiliteit bestaan, die niet berusten op het frank-starlingmechanisme en evenmin lijken te berusten op het catecholaminegehalte van de hartspier. Op het in september 1962 te Leiden gehouden Wereldcongres voor Fysiologie was een symposium gewijd aan: „Intrinsic factors regulating cardiac performance”. Wij menen te hebben aangetoond, dat het schildklierhormon één van deze „intrinsic factors” is, en dat het rechtstreeks of via tussenstadia invloed heeft op de mechanische activiteit van het hart. Het toeschrijven van de regulatie van de mechanische activiteit van het hart uitsluitend aan het frank-starlingmechanisme (BORST e.a. 1960) en (of) het catecholaminegehalte van de hartspier (SARNOFF en MITCHELL 1961) is m.i. een onjuiste simplificatie.

Conclusie

Met dit onderzoek is waarschijnlijk gemaakt, dat de verminderde hartfunctie en de bradycardie bij myxoedeempatiënten — voorzover ze niet berusten op een eventuele coronaria-aandoening — rechtstreeks een gevolg kunnen zijn van de hypothyroïdie, en dus niet behoeven samen te hangen met de wellicht verminderde „venous return” van deze patiënten.

De bestaande opvattingen over de verminderde functie van het hypothyroïdie-hart zoals die in de handboeken wordt weergegeven, zijn dus vrij zeker niet juist!

Het hart van een hypothyreotisch organisme vertoont de verschijnselen van deze deficiëntie ook, als het aan de invloed van dat organisme is onttrokken. De werking van het hart in vitro wordt mede bepaald door de conditie van het proefdier waarvan het afkomstig is.

Mijn collegae mej. Dr. L. D. F. LAMIJER, A. TE RIJDT en J. BÜLLER dank ik voor hun hulp bij de experimenten. I thank Mr. A. SHARON M. Sc. from Israel for the estimation of the catecholamine content in the heart muscle. Prof. Dr. A. QUERIDO en Prof. Dr. A. A. H. KASSENAAR dank ik voor hun adviezen en steun bij dit onderzoek.

Summary:

The contractility of isolated perfused hearts of hypothyroid rats. — Cardiac insufficiency in myxoedematous patients is usually explained by a decreased “venous return”. This theory seemed to be contradicted by data from the literature and by our own observations. We therefore studied rate and contractility of isolated perfused hearts of rats, which had been rendered hypothyroid by thyroidectomy and administration of ^{131}I ; the results were compared with those of normal rats’ hearts.

It was found that the contractility and rate of hearts of hypothyroid rats were considerably below those of normal animals. Contractility, which was considerably reduced by hypothyroidism, could not be normalized by adding triiodothyronine (T_3) to the perfusion fluid, but it could be restored to normal by intraperitoneal administration of T_3 a few hours before the experiment. No difference could be demonstrated

between the catecholamine content of heart muscle from normal and hypothyroid rats.

These findings suggest that current views on cardiac insufficiency in myxoedematous patients may not be correct. Thyroid hormone is a specific factor which has an important influence on myocardial contractility and heart rate.

Literatuur:

- BORST, J. G. G., L. A. DE VRIES, A. M. VAN LEEUWEN, G. J. H. DEN OTTOLANDER en V. CEJKA (1960) The maintenance of circulatory stability at the expense of volume and electrolyte stability. *Clin. chim. Acta* **5**, 887.
- BOYD, G. S. en M. F. OLIVER (1960) Thyroid hormones and plasma lipids. *Brit. med. Bull.* **13**, 16.
- EULER, U. S. VON en L. FLODING (1955) A fluorometric micromethod for differential estimation of adrenaline and noradrenaline. *Acta physiol. scand.* **33**, suppl. 118, 45.
- FRIEDBERG, CH. K. (1958) *Diseases of the heart*. 2e druk. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- GAFFNEY, TH. E., E. BRAUNWALD en R. L. KAHLER (1961) Effect of guanethidine on tri-iodo-thyronine-induced hyperthyroidism in man. *New Engl. J. Med.* **265**, 16.
- GOODKIND, M. J., D. H. FRAM en M. ROBERTS (1961) Effect of thyroid hormone on myocardial catecholamine content of the guinea pig. *Amer. J. Physiol.* **201**, 1049.
- HÖKFELT, B. (1951) Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues. *Acta physiol. scand.* **25**, suppl. 92.
- KRUTA, V. en J. VELICKY (1939) Ueber die Herzmuskelkontraktion nach der Schilddrüsenentfernung. *Klin. Wschr.* **36**, 1223.
- LANGENDORFF, O. (1895) Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **61**, 291.
- MATTHES, K. (1960) Herz und Kreislauf bei Störung der

- Schilddrüsenfunktion. *Handbuch der Inneren Medizin*. IX/4. 4e druk. Springer-Verlag, Berlijn.
- MEIJLER, F. L. (1960) *Over de mechanische activiteit van het geïsoleerde, volgens Langendorff doorstroomde zoogdierhart*. Proefschrift Amsterdam.
- MEIJLER, F. L., F. VAN DEN BOGAARD, L. H. VAN DER TWEEL en D. DURRER (1962) De contractiliteit van het hart. *Ned. T. Geneesk.* **106**, 968; (1962) Postextrasystolic potentiation in the isolated rat heart. *Amer. J. Physiol.* **202**, 631.
- MEIJLER, F. L., J. WIEBERDINK en D. DURRER (1962) L'importance de la position des électrodes stimulatrices au cours du traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire post-opératif total. *Arch. Mal. Coeur* **55**, 690.
- PASCHKIS, K. E., A. E. RAHOFF en A. CANTAROW (1961) *Clinical Endocrinology*. 2e druk. Hoeber-Harper.
- PRIESTLEY, J. T., J. MARKOWITZ en F. C. MANN (1931) The tachycardia of experimental hyperthyroidism. *Amer. J. Physiol.* **98**, 537.
- Proceedings of the International Union of Physiological Sciences* (1962) Vol. I. 22nd International Congress, Leiden.
- SARNOFF, S. J. en J. H. MITCHELL (1961) The regulation of the performance of the heart. *Amer. J. Med.* **30**, 747.
- SWANSON, H. E. (1956) Interrelations between thyroxin and adrenalin in the regulation of oxygen consumption in the albino rat. *Endocrinology* **59**, 217.
- TWEEL, L. H. VAN DER en J. STRACKEE (1955) Electriche prikkeling van zenuwen en spieren. *Electrotechniek* **5**, 84.
- WHALEN, W. J. (1958) Apparent exception of the „All or None” Law in cardiac muscle. *Science* **123**, 468.
- ZONDEK, H. (1918) Das Myxoedemherz. *Münch. med. Wschr.* **65**, 1180.

Januari 1963

Afasie, verbale onbekwaamheid en lichamelijk agressief gedrag

DOOR DR. TH. B. KRAFT, PSYCHIATER

In de praktijk van het sociaal-psychiatrische werk wordt men herhaaldelijk geconfronteerd met afatische patiënten, die wegens lichamelijk agressief gedrag moeilijk te handhaven zijn in hun omgeving. Meestal wordt de psychiater gealarmeerd door de daden van agressie van de patiënt, terwijl bij een bezoek ter plaatse dan blijkt, dat hij tevens lijdt aan een bepaalde afatische stoornis.

In het kader van mijn hieronder beschreven studie is het niet van principieel belang, aan welke vorm van afasie de patiënt lijdt. Wél moet worden opgemerkt, dat een afasie die in hoofdzaak van sensor karakter is (idee-afasie volgens NIELSEN (1946) en VERJAAL 1950) meestal voorkomt bij vrij ernstig demente patiënten en gepaard gaat met een spontane logorroe. Als zodanig hebben deze lieden het contact met hun omgeving voor een groot gedeelte verloren, waardoor er minder kans bestaat op reacties van agressieve aard dan bij de afasieën van motor (kinetisch) karakter.

In de loop van ruim zeven jaar kreeg de sociaal-

Samenvatting:

Acht kinetisch-afatische mannelijke patiënten die in de loop van ruim 7 jaar door de sociaal-psychiatrische dienst in de „zorg” genomen werden, toonden allen lichamelijk agressief gedrag. Als voornaamste aanleiding hiertoe wordt een verlies van verbale communicatiemogelijkheid beschouwd. Nader wordt ingegaan op andere factoren en condities, die tegelijk daarbij van invloed kunnen zijn. In aansluiting hierop wordt een parallel getrokken met de communicatiemoeilijkheden die verbaal onbegaafde mensen (in de zin van een verbale dys-reproductie) ondervinden en die tot dezelfde agressieve reacties kunnen leiden. Enige theoretische uiteenzettingen trachten deze gedachtengang te verduidelijken. Van beide groepen worden voorbeelden gegeven. De behandeling van dergelijke situaties bepaalde toestanden ligt op sociaal terrein.

psychiatrische dienst in Gelderland met een achttal afatische patiënten te maken, die wegens lichamelijk agressief gedrag storend voor hun omgeving waren. In verhouding tot het totale aantal afatische mensen is dit slechts een klein percentage zodat conclusies niet gerechtvaardigd lijken, ware het niet dat voor ál deze