

**RENAAL ZOUTVERLIES BIJ CHRONISCHE NIERINSUFFICIENTIE:
EEN ADAPTIEVE REACTIE OP RENALE WATERRETENTIE**

(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT
TE ROTTERDAM OP GEZAG VAN DE RECTOR
MAGNIFICUS PROF. DR. B. LEIJNSE EN VOLGENS
BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN. DE
OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
VRIJDAG 16 DECEMBER 1977 DES NAMIDDAGS
TE 4.15 UUR PRECIES

door

YUVAN ISHIRADJAJA TJANDRA

geboren te Medan

Dr. W. BACKHUYS, Uitgever
ROTTERDAM, 1977

PROMOTORES :

Prof. Dr. J. GERBRANDY

Dr. M. A. D. H. SCHALEKAMP

CO-REFERENTEN :

Prof. Dr. W. H. BIRKENHÄGER

Dr. E. J. DORHOUT MEES

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Inwendige Geneeskunde I
van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam
(Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy).

De chemische bepalingen werden verricht in het Centraal Klinisch-Chemisch Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te
Rotterdam (Hoofd: Prof. Dr. B. Leynse).

De publicatie van dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Nier Stichting Nederland en van de Stichting
‘De Drie Lichten’.

INHOUD

Hoofdstuk I.	INLEIDING EN VRAAGSTELLING	10
Hoofdstuk II.	NATRIUMEXCRETIE BIJ CHRONISCHE NIERINSUFFICIENTIE; MECHANISME TER COMPENSATIE VOOR HET VERLIES AAN FUNCTIONERENDE NEFRONEN	12
	1. Inleiding.	12
	2. Stijging van de GFR per nefron bij chronische nierinsufficiëntie	13
	3. Vermindering van de fractionele tubulaire reabsorptie	14
	4. Proximale en distale tubulaire reabsorptie	14
	5. De invloed van de osmotische belasting per nefron op de tubulaire reabsorptie	16
	6. De invloed van expansie van het extracellulaire volume op de tubulaire reabsorptie.	17
	7. De invloed van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem op de tubulaire reabsorptie.	20
	8. De invloed van het z.g. natriuretische hormoon op de tubulaire reabsorptie	23
Hoofdstuk III	PROEFOPSTELLING EN METHODEN	26
	1. Patiënten en controlepersonen	26
	2. Chronische waterbelasting	28
	3. Acute waterbelasting	30
	4. Technieken.	30
Hoofdstuk IV.	RESULTATEN VAN BALANSSTUDIES TIJDENS WATERBELASTING VAN 5 TOT 7 DAGEN	32
	1. Diurese, serum-natrium en natriumexcretie	32
	2. Chloorexcretie.	38
	3. Ureumexcretie en ureumklaring	38
	4. Fosfaatexcretie	38

5. Kaliumexcretie	45
6. Kreatinine-excretie en kreatinineklaring	45
7. Hemoglobine en hematocriet	45
8. Volume-expansie	49
9. Verband tussen de ernst van de nierinsufficiëntie en de mate van volume-expansie	49
10. Verband tussen de ernst van de nierinsufficiëntie en de na- triumexcretie	54
11. Verband tussen de mate van volume-expansie en de natrium- excretie	54
12. Samenvatting	54
13. Beschouwing	55

Hoofdstuk V. RESULTATEN VAN BALANSSTUDIES TIJDENS LANG- DURIGE WATERBELASTING VAN 10 TOT 26 DAGEN 57

1. Diurese, serum-natrium en natriumexcretie	57
<i>a. Het beloop van de natriumexcretie ($U_{Na}V$) bij patiënten met 2,5 - 4 g NaCl-dieet</i>	72
<i>b. Het beloop van de natriumconcentratie in de urine (U_{Na}) bij patiënten met 2,5 - 4 g NaCl-dieet</i>	73
<i>c. De natriumexcretie ($U_{Na}V$) en het beloop van de natrium- concentratie (U_{Na}) bij patiënten met 1 g NaCl-dieet</i>	75
2. Chloorexcretie	79
3. Ureumexcretie en ureumklaring	79
4. Fosfaatexcretie	82
5. Kaliumexcretie	83
6. Kreatinineklaring	84
7. Volume-expansie	85
<i>a. Lichaamsgewicht</i>	85
<i>b. De ^{24}Naruimte</i>	87
8. Plasma-renine en -aldosteron	88
9. Samenvatting	90

Hoofdstuk VI. RESULTATEN BIJ ACUTE WATERBELASTING 92

1. Diurese, serum-natrium en natriumexcretie bij normale nier- functie	92
2. Diurese, serum-natrium en natriumexcretie bij chronische nierinsufficiëntie	92
3. Tegenstelling met de bevindingen bij chronische waterbe- lasting	92
4. Vergelijking met de resultaten uit de literatuur	94

Hoofdstuk VII. BESPREKING VAN DE RESULTATEN; VOLUME-EXPANSIE VERSUS ANDERE FACTOREN ALS OORZAAK VAN ZOUTVERLIES BIJ CHRONISCHE NIERINSUFFICIENTIE . . .	96
1. Inleiding.	96
2. Rol van toegenomen GFR per nefron.	97
3. Rol van structurele laesies van de resterende nefronen.	98
4. Rol van toegenomen osmotische belasting per nefron	99
5. Rol van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem.	100
6. Rol van volume-expansie	100
<i>a. Waterretentie bij chronische nierinsufficiëntie</i>	<i>100</i>
<i>b. Analogie met het syndroom van inappropriate ADH-secretie.</i>	<i>102</i>
<i>c. Analogie met zoutverlies tijdens overgang van zoutrijk naar zoutarm dieet bij chronische nierinsufficiëntie.</i>	<i>103</i>
7. De werkelijke salt-losing nephritis	105
8. Conclusies	107
SAMENVATTING.	109
SUMMARY	117
LITERATUURLIJST.	125
CURRICULUM VITAE	133

Lijst van gebruikte afkortingen

Chronische nierinsufficiëntie	CNI
Diurese	V
Maximale diurese	$V_{\max}$
Lichaamsgewicht	G
Het maximale lichaamsgewicht	$G_{\max}$
Natriumconcentratie in het serum	P_{Na}
Kaliumconcentratie in het serum	P_{K}
Ureumconcentratie in het serum	P_{Ureum}
Plasma-renineconcentratie	PRC
Aldosteronsecretie-snelheid	ASR
Natriumconcentratie in de urine	U_{Na}
Totale natriumhoeveelheid in de urine	$U_{\text{Na}}V$
Totale chloorhoeveelheid in de urine	$U_{\text{Cl}}V$
Totale ureumhoeveelheid in de urine	$U_{\text{Ureum}}V$
Totale fosfaathoeveelheid in de urine	$U_{\text{PO}_4}V$
Totale kaliumhoeveelheid in de urine	$U_{\text{K}}V$
Totale kreatininehoeveelheid in de urine	$U_{\text{Kreat}}V$
Kreatinineklaring	Kreat Kl
Ureumklaring	Ureum Kl
Glomerulaire filtratie-snelheid	GFR
Enkelvoudig nefron glomerulaire filtratie-snelheid	SNGFR
Natriumruimte gemeten door gebruik van ^{24}Na -isotoop	$^{24}\text{Na}_{\text{ruimte}}$
Het uitwisselbare natrium	$^{24}\text{Na}_e$
Het extracellulaire volume	ECV
Het totale lichaamswater	TLW
Het extracellulaire water	ECW
Het intracellulaire water	ICW

Plasmavolume	PV
Verhouding tussen de concentratie van inuline in tubu- lair vocht met deze in plasma	TF/P inuline ratio
Fractionele natriumexcretie	FE _{Na}
Para-aminohippuraat	PAH
Maximale tubulaire secretie van PAH	Tmp _{PAH}
Parathyroid-hormoon	PTH
Het antidiuretische hormoon	ADH
Het adrenocorticotrope hormoon	ACTH
Klaring van vrij water	CH ₂ O
Het syndroom van inappropriate ADH-secretie	SIADH
Chronic renal failure	CRF

Hoofdstuk I : Inleiding en vraagstelling

Indien veel vocht aan patiënten met ernstige *chronische nierinsufficiëntie* (CNI) wordt toegediend, ontstaat waterretentie met dilutie-hyponatriëmie (Bull, 1955; Schwartz & Polak, 1960; Armbruster e.a., 1974; Curtis & Williams, 1975). Het is anderzijds bekend, dat waterretentie bij personen met een *normale nierfunctie* aanleiding kan geven tot renaal natriumverlies bij een dalend natriumgehalte van het plasma (Bartter & Schwartz, 1967; Van 't Laar, 1967). Men kan zich dus afvragen of een dergelijk *renaal natriumverlies* tijdens *waterretentie* ook bij patiënten met ernstige *chronische nierinsufficiëntie* ontstaat. Als dit inderdaad het geval is, zou de daling van het plasma-natrium niet slechts het gevolg zijn van *dilutie*, maar ook van *natriumdepletie*. Er zijn spaarzame aanwijzingen in de literatuur, dat toediening van een grote hoeveelheid water aan deze patiënten met CNI kan leiden tot een negatieve natriumbalans (Coleman e.a., 1966).

Een andere vorm van zoutverlies bij patiënten met CNI wordt waargenomen bij de overgang van een zouthoudend naar een praktisch zoutloos dieet (Nickel e.a., 1953; Levin & Cade, 1965; Gonick e.a., 1964; Kleeman e.a., 1966; Coleman e.a., 1966). Drie mechanismen zijn voorgesteld om deze zogenaamde *salt wastage* of *neiging tot zoutverlies* bij CNI te verklaren. Het eerste is de verhoogde GFR per nefron, waardoor het aanbod van natrium aan de tubulus groter is dan kan worden gere-sorbeerd (Bricker e.a., 1964). Het tweede is de structurele laesies van de resterende nefronen, waardoor het natriumreabsorberend vermogen van de tubuli is verminderd (Walker e.a., 1965). Het derde is de toeneming van gefiltreerde minder permeabele anionen als fosfaten en sulfaten en/of van ureum per nefron, waardoor de tubulaire natriumreabsorptie wordt belemmerd (Maxwell e.a., 1964; Gonick e.a., 1964; Kleeman e.a., 1966; Coleman e.a., 1966).

Terwijl veel werk is verricht over het natriumverlies tijdens een vrijwel zoutloos dieet, is weinig onderzoek gedaan over het mechanisme van renaal natriumverlies tijdens waterbelasting bij CNI. Volgens Coleman e.a. (1966) en Seldin e.a. (1971) zou dit laatste berusten op het onvermogen van de distale tubulus de natriumconcentratie in de urine (U_{Na}) onder een gefixeerde, relatief hoge, waarde te brengen. De toegenomen natriumexcretie zou dan uitsluitend het gevolg zijn van de toegenomen diurese. Deze verklaring komt volgens de auteurs overeen met de bovengenoemde verhoogde osmotische belasting van de resterende nefronen, welke de tubulaire terugresorptie van natrium belemmert. De chronische waterbelasting werd door Coleman e.a. (1966) en Seldin e.a. (1971) echter slechts gedurende 4 dagen volgehouden en wel uitsluitend tijdens drastische zoutbeperking.

Wij hebben ons nu de volgende vragen gesteld:

- a) is het renaal natriumverlies tijdens waterretentie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie inderdaad het gevolg van een onvermogen van de tubulus om U_{Na} voldoende te reduceren?
- b) berust dit renaal natriumverlies tijdens waterretentie bij chronische nierinsufficiëntie op hetzelfde mechanisme als bij normale nierfunctie?
- c) is er een verband tussen het zoutverlies tijdens waterretentie en de zogenaamde salt wastage bij chronische nierinsufficiëntie?

De intrigerende mogelijkheid bestaat immers, dat deze verschillende vormen van zoutverlies op hetzelfde mechanisme berusten. In dat geval moet de neiging tot zoutverlies bij CNI als een adaptief fenomeen worden opgevat, en niet zozeer als een primaire stoornis in het zoutretinerend vermogen van de nier. Als dit inderdaad zo zou blijken te zijn, kan de patiënt met CNI model staan voor het onderzoek naar een van de centrale problemen voor de nierfysiologie, namelijk de renale regulatie van de zoutbalans.

Met het oog op de vragen, die wij ons gesteld hebben, werd een onderzoek verricht naar het mechanisme van renaal zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie. Dit geschiedde door deze patiënten chronisch en acuut te belasten met water. De duur van de chronische waterbelasting varieerde van 5 tot 7 en van 10 tot 26 dagen. Ook de zoutopneming werd gevarieerd. Deze bedroeg namelijk 1 g of 2,5-4 g per dag. Ter vergelijking werden ook personen met normale nierfunctie onderzocht.

Hoofdstuk II : Natriumexcretie bij chronische nierinsufficiëntie; mechanisme ter compensatie voor het verlies aan functionerende nefronen

1. Inleiding.

Ondanks het verlies van een heel groot deel van de functionerende niermassa, handhaven uremische patiënten, althans ten dele, het vermogen de natriumuitscheiding aan te passen aan de natriumopneming. Dit wordt schematisch in Figuur 1 geïllustreerd. De linker helft van de figuur stelt een nefron voor van een individu met twee normale nieren en twee miljoen functionerende nefronen.

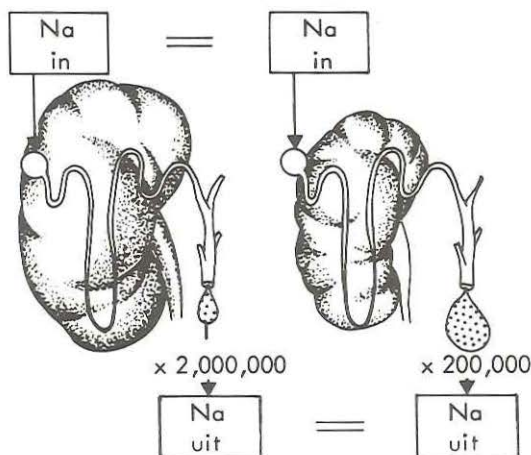


Fig. 1. (nagetekend uit Bricker e.a., 1965)

Natriumbalans bij de gezonde en zieke nier.
Zie tekst voor uitleg.

Voor het in stand houden van de water- en zoutbalans zal het gemiddelde nefron 1/2 tot 1% van het gefiltreerde water (circa 1 tot 2 liter per dag door alle nefronen) en ongeveer 0,5% van het gefiltreerde natrium (circa 130 mmol/dag) uitscheiden. De rechter helft van de figuur toont hetzelfde nefron, nadat de nier door een chronische nierziekte is aange-tast. Het aantal functionerende nefronen is gereduceerd tot 10%, maar de water- en zoutopneming blijft in essentie gelijk. Om de balans te handhaven moet hetzelfde nefron 10% van het gefiltreerde water en 5% van het gefiltreerde zout uitscheiden. Immers, bij een onveranderde uit-scheiding van niet meer dan 1% van het gefiltreerde water en 0,5% van het gefiltreerde natrium zouden de totale urineproductie en natriumuit-scheiding respectievelijk minder dan 200 ml en 15 mmol per 24 uur be-dragen. Ter vereenvoudiging is bij de hierboven vermelde berekening uitgegaan van een onveranderde GFR per nefron. Dit laatste is naar al-le waarschijnlijkheid in de meeste gevallen niet het geval, hetgeen hier-onder verder zal worden toegelicht.

2. Stijging van de GFR per nefron bij nierinsufficiëntie.

Een aangepaste toeneming van GFR per nefron was sinds lang erkend als deel van de compensatoire hypertrofie, welke volgde op chirurgische verwijdering van een deel van de nefronenpopulatie (Addis e.a., 1924). Experimentele aanwijzingen als argument vóór een dergelijke adaptatie bij 'normale' nefronen waren gevonden door Hayman e.a. (1939) bij de hond en door Platt e.a. (1952) bij de rat. Dat dezelfde adaptatie bij de overblijvende nefronen van de *chronisch zieke nier* plaats vond, was reeds lang vermoed. Na controlestudies van beide normale nieren (= Stadium I) van de hond, waarbij de urine gescheiden werd opgevangen, in-duceerden Bricker e.a. (1964) pyelonefritis in één nier (= Stadium II). Na contralaterale nefrectomie (= Stadium III) bleek de GFR van de zie-ke nier tijdens stadium III gemiddeld 60,6% hoger te liggen dan de GFR tijdens stadium II. Hayslett e.a. (1969a) vonden echter bij proeven met de rat, dat wanneer na unilaterale nefrectomie (= 50% reductie van het nierweefsel) nog meer nierweefsel werd verwijderd (= 85% reductie) de GFR per nefron niet meer toenam, terwijl de natriumuitscheiding per nefron wel bleef stijgen. De toegenomen natriumexcretie per nefron kon dus niet uitsluitend door een verhoogde filtratie worden verklaard.

3. Vermindering van de fractionele tubulaire reabsorptie.

Het vermogen van de beschadigde nier om de vocht- en elektrolyten-homeostase te handhaven is het gevolg van een aangepaste vermindering in de fractionele reabsorptie (of vermeerdering in de fractionele excretie) van het filtraat door de overgebleven nefronen. Hoe lager de resterende GFR, des te groter moet de excretiefraction van het gefiltreerde natrium zijn om de totale excretie constant te houden. De glomerulo-tubulaire balans moet dus progressief veranderen als de GFR afneemt. Figuur 2 laat deze relatie zien. De absolute waarden van de ordinaten zullen afhangen van de totaal uitgescheiden hoeveelheid natrium.

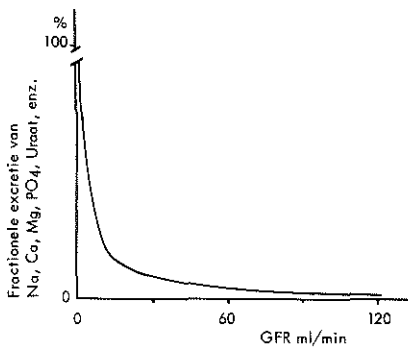


Fig. 2. (nagetekend uit Bricker, 1969)
Zie tekst voor uitleg.

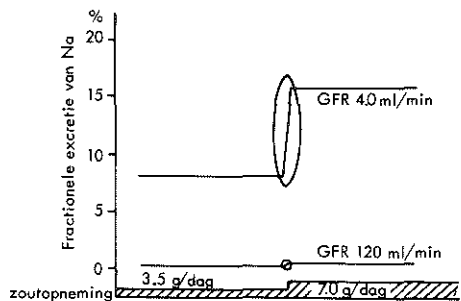


Fig. 3. (nagetekend uit Bricker, 1969)
Zie tekst voor uitleg.

Naarmate de GFR kleiner is, moet de flexibiliteit van de resterende nefronen groter zijn om bij een gegeven verandering in de zoutopneming de balans in evenwicht te kunnen brengen. Dit concept is voorgesteld in Figuur 3. De verandering in fractionele natriumexcretie bij de overgang van 3,5 tot 7 gram zout wordt op twee niveau's van de GFR, resp. 120 en 4 ml/min, getoond. De gemiddelde verandering per GFR (of nefron) is 32 maal zo groot bij vergevorderde nierziekte als bij een gezonde nier.

4. Proximale en distale tubulaire reabsorptie.

Schultze e.a. (1970) stelden door micropunctiestudies bij de rat vast, dat het nierrestant in stadium III* een verminderde fractionele natrium-reabsorptie in de *proximale tubulus* toonde (= daling van TF/P ratio van inuline), gepaard gaande met een stijging van de SNGFR; tegelijkertijd was er ook sprake van een vermindering van de absolute reabsorptie van

natrium (berekend aan de hand van TF/P inuline ratio en collecties van tubulair vocht uit het laatst toegankelijke punt van de proximale tubulus). Deze gegevens steunden de gedachte, dat suppressie van de absolute natriumreabsorptie van de proximale tubulus een rol speelde bij de verhoogde natriurese per nefron bij nierinsufficiëntie. Lubowitz e.a. (1971) vonden door micropuncties bij de rat in stadium III een significant verlaagde reabsorptie van HCO_3^- in de proximale tubulus. Door middel van micropuncties zowel in de proximale als in de distale tubulus bij honden, die in het experimentele stadium III gebracht waren, vonden Wen e.a. (1973), dat ECV-expansie met een gewichtsstijging tot 3% leidde tot een remming van de proximale tubulaire reabsorptie, terwijl additionele expansie tot een stijging van 10% van het lichaamsgewicht niet werd gevolgd door verdere inhibitie van de reabsorptie in dit segment. Daarentegen steeg de fractie van het gefiltreerde natrium, dat in de distale tubulus overbleef, progressief na verdere ECV-expansie. Deze bevindingen suggereren, dat het natriuretische antwoord op de grotere expansie overwegend in de *lis van Henle* plaatsvond.

Volgens Hayslett e.a. (1969a) konden noch hyperfiltratie (zie hierboven), noch verminderde reabsorptie in de proximale tubulus de toegenomen natriumuitscheiding per nefron verklaren; zij vonden bij verdere verwijdering van het nierweefsel van 50 tot 85% geen verandering van de half-reabsorptietijd volgens de micropunctie-techniek van Gertz, terwijl de natriumexcretie per nefron op hetzelfde moment sterk was toegenomen. Als controle op de techniek werd wel verlenging van de half-reabsorptietijd waargenomen bij volume-expansie met isotoon zout tot 10% van het gewicht. De auteurs concludeerden derhalve, dat de aanpassing in de natriumexcretie plaatsvond in de *distale tubulus*. De visie van Hayslett werd gesteund door Bank & Aynedjian (1966), die in experimentele pyelonefritis bij ratten een verminderde distale TF/P ratio van inuline vonden, terwijl er geen verandering van de TF/P ratio was in de proximale tubulus.

*

Stadium I = toestand met normale nieren beiderzijds.

Stadium II = toestand met nierrestant, geïnduceerd door ligatie van arteriële takken van arteria renalis + contralaterale normale nier. Indien het nierrestant geïnduceerd is door pyelonefritis of glomerulonefritis, wordt dit expliciet vermeld.

Stadium III = toestand met alleen het nierrestant (= na contralaterale nefrectomie).

Humane klaring-studies van Kahn e.a. (1972) wezen er op, *dat zowel de proximale als distale tubulus* een belangrijke rol speelde bij de natriurese. Negenentwintig patiënten met een GFR van 4 tot 127 ml/min werden onder condities gebracht van maximale hydratatie en hypotone mannitolbelasting. Na hydratatie bleek het fractionele distale natriumaanbod ($(\text{CH}_2\text{O} + \text{CNa})/\text{GFR} \times 100\%$) het grootst te zijn bij de patiënten met de laagste GFR. Met andere woorden, naarmate de resterende niermassa kleiner was, werd in de proximale tubulus een kleinere fractie van het gefiltreerde natrium gereabsorbeerd. De fractionele tubulaire natriumreabsorptie ($\text{CH}_2\text{O}/\text{GFR}$) in de lage GFR groep bleek lager bij elk niveau van het fractionele distale natriumaanbod. De hogere fractionele natriumexcretie (CNa/GFR) in de lage GFR groep is dus het gevolg van een verlaagde fractionele natriumreabsorptie zowel in de proximale als de distale tubulus.

5. De invloed van de osmotische belasting per nefron op de tubulaire reabsorptie.

Sommige auteurs meenden dat de verminderde tubulaire reabsorptie van natrium het resultaat was van een osmotische diurese door ureum en andere opgeloste stoffen (Merrill e.a., 1970). Een aanwijzing hiervoor was o.a. het ontstaan van post-dialyse oligurie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, welke vermeden kon worden door gebruik van dialysaat met hoog ureumgehalte (Merrill e.a., 1953) of door toediening van mannitol als osmotisch diureticum (Aoyama e.a., 1957). Ondersteuning van dit concept werd gevonden bij het bekende gegeven dat infusie van ureum bij dieren (Anslow e.a., 1955) en bij mensen (McCance e.a., 1944; McCance, 1945) een toeneming van natrium- en wateruitscheiding veroorzaakte.

Gonick e.a. (1964) vergeleken het effect van een toegenomen osmotische belasting onder de omstandigheden van maximale natriumreabsorptie (3 dagen zoutrestrictie + desoxycorticosteron-acetaat) tussen normale honden en honden die een 5/6 nefrectomie ondergingen. Ureum werd in stijgende hoeveelheid geïnfundeerd bij de normale honden tot een osmotische belasting per nefron werd bereikt vergelijkbaar met die welke bestond bij de honden met partiële nefrectomie. De basale natriumuitscheiding was hoger bij de honden met de partiële nefrectomie (11,5 tegenover 5,0 μmol per min). Echter, als de natriumexcretie werd gerelateerd aan de osmolaire excretie per nefron (mosm/min per 100 ml GFR) waren beide groepen identiek.

Twijfel over de rol van het osmotisch effect van ureum in het stimuleren van de natriumexcretie bij chronische nierinsufficiëntie is gerezen, toen bij reëvaluatie van de technieken, gebruikt bij de vroegere studies van ureumdiurese, bleek, dat steeds ook een element van extracellulaire volume-expansie aanwezig was tijdens de ureuminfusie (Kauker e.a., 1970). De laatst genoemde auteurs vonden bij ratten na infusie van ureum opgelost in isotoon zout (equivalent aan 0,7% van het lichaamsgewicht), dat de diurese tot het viervoudige steeg, maar dat er geen verandering was in GFR, transit-time in proximale tubulus of lis van Henle, noch dat er verandering was in de fractionele proximale reabsorptie van natrium. Er was wel een geringe toeneming van de natriumexcretie, welke echter ook aanwezig was, als dezelfde hoeveelheid isotoon NaCl werd geïnfundeerd zonder ureum. Verminderde fractionele proximale reabsorptie van natrium was wel aanwezig, wanneer de hoeveelheid geïnfundeerd isotoon NaCl (met ureum) werd verdubbeld. Deze resultaten wezen er op dat plasmaspiegels van ureum, zoals in dit onderzoek bereikt ($40 \pm \text{SD mmol}$) niet leidden tot een significante daling van de reabsorptie van natrium in de proximale tubulus. Wél trad een remming op van de reabsorptie van water, maar niet van natrium, in de meer distale delen van de tubulus. Deze resultaten kwamen overeen met de bekende permeabiliteitseigenschappen van ureum voor de verschillende nefronsegmenten (de permeabiliteit van de distale tubulus voor ureum is vele malen minder dan die voor de proximale). Volgens de auteurs moesten derhalve andere factoren dan een verhoogde ureumbelasting verantwoordelijk zijn voor de toegenomen natriumexcretie per nefron bij sterk afgenomen niermassa.

6. De invloed van expansie van het extracellulaire volume op de tubulaire reabsorptie.

Het is bij gezonde nieren al lang bekend dat volume-expansie de natriumexcretie doet toenemen. De Wardener heeft in 1961 bij honden het extracellulaire volume geëxpandeerd door infusie met zoutoplossing. Elke invloed van mineralocorticoïden op de natriumexcretie werd uitgeschakeld door toediening van een zoutretinerend corticoïd. De invloed van hyperfiltratie werd tevens in een aantal experimenten uitgeschakeld, waar men de glomerulaire filtratie constant hield dan wel liet afnemen door constrictie van de aorta. Dit impliceerde het bestaan van een andere factor dan mineralocorticoïd-activiteit of glomerulaire filtratie bij de regeling van de natriurese. Dirks e.a. (1965) en Cortney e.a.

(1965) hebben door middel van micropunctiestudies aangetoond, dat zoutbelasting een belangrijke invloed uitoefende op de proximale tubulus. Zowel bij de hond als bij de rat ging zoutbelasting gepaard met een vermindering van de fractionele en absolute natriumreabsorptie in de proximale tubulus. Deze resultaten werden door vele anderen bevestigd: Rector e.a., 1967; Landwehr e.a., 1967; Hayslett e.a., 1967; Morgan & Berliner, 1969. Verschillende klaring-studies bij honden wezen echter ook op een afgenomen natriumreabsorptie door de distale tubulus tijdens zoutinfusie (Stein e.a., 1967; Eknayan e.a., 1967).

De groep van Bricker (1967) postuleerde dat de bovengenoemde factor (d.w.z. de factor die onafhankelijk van mineralocorticoïd-activiteit of glomerulaire filtratie kan opereren) een rol zou kunnen spelen bij de relatief toegenomen natriumexcretie in de situaties waarbij het aantal nefronen sterk is verminderd.

Schultze e.a. (1966, 1969) verminderden de nefronenpopulatie van één nier bij honden door ligatie van 80% van de eindtakken van de arteria renalis. De honden kregen een constante zoutopneming en 0,1 tot 0,2 mg 9 α -fluorohydrocortison. In de aanwezigheid van de contralaterale nier (= Stadium II) reabsorbeerde het nierrestant meer dan 99% van het gefiltreerde natrium en de natriumuitscheiding was erg laag (de urine van de nieren werd gescheiden opgevangen). De contralaterale goede nier werd daarop verwijderd en de dieren kregen dezelfde hoeveelheid zout. Er trad zowel een uitgesproken stijging van de natriumexcretie als een daling van de fractionele reabsorptie op. Om hyperfiltratie uit te schakelen werd door constrictie van de arterie van het nierrestant de adaptieve toeneming van GFR vermeden; desondanks bleef de natriurese bestaan. Dus noch hyperfiltratie, noch verminderde mineralocorticoïd-activiteit kon de natriurese verklaren. Osmotische diurese, opgelegd door retentie van impermeabele anionen en ureum kon ook niet de verklaring zijn, aangezien de natriurese reeds binnen 14 uur na de verwijdering van de contralaterale goede nier optrad, een te kort interval voor merkbare retentie van de genoemde stoffen. Bovendien trad slechts lichte toeneming in natriumuitscheiding op bij de dieren, die met een praktisch zoutloos dieet waren voorbereid, maar wel een verhoogde osmotische belasting hadden.

Lubowitz e.a. (1966) en Schultze e.a. (1970) hebben door micropunctiestudies aangetoond dat de fractionele reabsorptie van natrium en water in de proximale tubulus van het nierrestant bij de rat afnam, als de contralaterale goede nier werd verwijderd. De verhoogde natriure-

se per nefron, welke optreedt bij vermindering van de nefronenpopulatie, lijkt op het patroon dat gezien wordt bij experimenten met acute zoutbelasting bij een normaal aantal nefronen.

Slatopolsky e.a. (1968) bestudeerden de reactie op hypotone zoutinfusie bij uremische patiënten, die fluorohydrocortison kregen. Na acute expansie van het extracellulair volume overtrof de toeneming in natriumuitscheiding de stijging van de gefiltreerde hoeveelheid natrium bij zes van de negen patiënten. Wanneer de GFR werd verhoogd zonder volume-expansie (door middel van PTH-toediening), bedroeg de stijging in natriumexcretie slechts gemiddeld 19% van de toeneming van de gefiltreerde hoeveelheid. De verandering van de fractionele reabsorptie was ook beduidend kleiner. Al deze bevindingen duiden er op dat de insufficiënte nier onder invloed staat van schommelingen in het ECV en dat een gestegen ECV los van veranderingen in GFR en de productie van mineralocorticoïden en los van het osmotisch effect van minder permeabele stoffen en ureum kan leiden tot een daling van de tubulaire reabsorptie van natrium.

De hypothese, dat een toegenomen ECV een rol speelt bij de gestegen natriumuitscheiding per nefron van de insufficiënte nier, vereist het bestaan van een geëxpandeerd ECV in vergelijking met individuen met een normale nierfunctie. Een aantal onderzoekers heeft metingen verricht van de verschillende volumina bij nierinsufficiënte patiënten. De uit de literatuur verzamelde gegevens zijn in het kort weergegeven in tabel I.

De meeste auteurs vonden een verhoogd totaal lichaamswater bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Sommigen (Nickel e.a.) gebruikten hiervoor de antipyrine-, anderen (Coles e.a., Dathan e.a. en Comty e.a.) de tritiumruimte. Tenslotte kon de water- en elektrolytstatus door middel van de spierbiopsie-techniek (Bergström & Hultman, Graham e.a., Broyer e.a.) worden bepaald: vooral de extracellulaire hoeveelheid water bleek toegenomen. Het totale musculaire chloride- en natriumgehalte was normaal (Bergström & Hultman) tot verhoogd (Graham e.a. en Broyer e.a.). Nickel e.a. vonden de inulineruimte, als maat voor de extracellulaire hoeveelheid water, toegenomen bij de mens. Schultze e.a. konden dit bij de hond niet bevestigen. Verschillende auteurs vonden zowel een vergroot extracellulair- (bepaald met resp. ^{84}Br en $^{35}\text{Na}_2\text{SO}_4$) als plasmavolume (bepaald met ^{131}I -albumin), evenals een toegenomen uitwisselbaar natrium.

Concluderend kan worden gezegd, dat de diverse verrichte metingen

Tabel I. Metingen van verschillende volumina bij nierinsufficiënte patiënten.
 → onveranderd; ↑ verhoogd; ↓ verlaagd t.o.v. de normale waarden.

AUTEURS	TLW	ECW	ICW	$^{24}\text{Na}_{\text{ruimte}}$	$^{24}\text{Na}_e$	ECV	PV
Nickel e.a. ('53)	→	↑		↑	→		
Blumberg e.a. ('67)					↑	↑	
Hampers e.a. ('67)							↑
Schultze e.a. ('69)		→					
Coles ('72)	↑				↑	↑	
Dathan e.a. ('73)	↓				↑	↑	↑
Comty ('68)	↑						
Bergström & Hultman ('69)	↑	→	↑				
Graham e.a. ('70)	↑	↑	→				
Broyer e.a. ('74)	↑	↑	→				

inderdaad wijzen op het bestaan van een volume-expansie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

7. De invloed van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem op de tubulaire reabsorptie.

Er bestaat vrij veel literatuur betreffende de relatie tussen totaal uitwisselbaar natrium resp. andere volumina en het renine-angiotensine-aldosteron-systeem bij chronische nierinsufficiëntie (Davies e.a., 1973a; Schalekamp e.a., 1973 a,b). Publicaties specifiek gericht op de rol van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem in de regulatie van de natriumuitscheiding bij chronische nierinsufficiëntie blijken schaars te zijn. Bovendien valt uit proeven met volume-expansie en experimentele verwijdering van nierweefsel, die in de vorige paragraaf beschreven zijn, op te maken, dat de verhoogde natriurese per nefron ook bij overmaat mineralocorticoïdtoediening waarneembaar was. Hieruit kan worden afgeleid, dat aldosteron slechts een ondergeschikte betekenis heeft in de handhaving van de natriumbalans bij ernstige nierinsufficiëntie.

Cope en Pearson (1963) bepaalden bij twaalf patiënten met een ureum hoger dan 80 mg% de aldosteronsecretie-snelheid (ASR). Vijftig

procent hiervan had een ASR hoger dan 200 μg per dag. De gemiddelde ASR bij de tien gezonden bedroeg 120 μg per dag. De ASR bij twaalf uremici varieerde van 66 tot 910 μg met een gemiddelde van 292 μg per dag. Alle onderzochte patiënten hadden een normaal zouthoudend dieet. De ASR bij de uremici vertoonde geen correlatie met het serum-ureum, noch met de natrium- of kaliumexcretie, noch met de concentratie van serum-natrium of -kalium.

Stijging van de ASR werd gevonden door Gold e.a. (1965) na vermindering van het natrium in het dieet van 100 mmol tot 10 mmol natrium bij zeven van de negen patiënten met GFR minder dan 20 ml/min; de ASR nam toe van 200 tot 400 μg per 24 uur. Desondanks werd het natrium niet volledig vastgehouden; de natriumuitscheiding bleef boven 30 mmol per dag. Tevens zagen zij geen stijging van de kaliumuitscheiding in de urine. De auteurs suggereerden een lage biologische effectiviteit ondanks toeneming in de uitscheiding van het hormoon. Zij concludeerden, dat dit voortgaande zoutverlies niet was veroorzaakt door een deficiënte aldosteronproductie; de nierinsufficiëntie-patiënten hadden zelfs een compensatoir, hoewel ineffectief, hyperaldosteronisme.

Slatopolsky e.a. (1968) bestudeerden acht patiënten met nierinsufficiëntie (GFR 2,6 tot 25 ml/min) met en zonder mineralocorticoïden (0,3 mg 9 α -fluorohydrocortison) tijdens 3,5 en 7 gram zouthoudend dieet. De fractionele excretie werd uitgezet tegen de GFR; er was geen verschil tussen de met het corticoïd behandelde en de controle-groep waarneembaar. Een meer gedetailleerd onderzoek werd uitgevoerd bij een patiënt met GFR van 3 ml/min: de experimenten werden verricht bij natriumopneming van 250 mg; 3,5; 7,5 en 10,0 g per dag met en zonder fluorohydrocortison. Ook hier leek de regulatie van de natriumbalans niet te worden beïnvloed door het mineralocorticoïd.

Hayslett e.a. (1969b) vergeleken in vitro de productie van aldosteron bij uremische ratten met normale controles. Hiermee werd iedere methodologische fout in verband met de gestoorde renale excretie vermeden. Het bleek, dat er geen verschil tussen beide groepen bestond. Met andere woorden, deze auteurs vonden in tegenstelling tot Cope & Pearson, Gold e.a. een normale aldosteronproductie.

Wilkinson e.a. (1972) zagen bij de uremische patiënt tijdens zoutdepletie een significante toeneming van aldosteronexcretie in de urine gepaard gaande met een stijging van de plasma-renine-activiteit. De auteurs suggereerden dat aldosteron een belangrijke rol bleef houden in de natrium-homeostase bij uremie en dat renine de aldosteronproductie

hierbij bleef sturen. De gevonden plasma-renine-activiteit tijdens 300 mmol natrium bij de uremici varieerde van 1,3 tot 29,5 liggend en 1,6 tot 58,5 staand (normaal resp. $4,7 \pm 0,45$ en $35,8 \pm 2$ ng l⁻¹min⁻¹). Tijdens zoutdepletie waren de resultaten liggend 5,6 tot 139 en staand 5,6 tot 2055 (normaal resp. $35,8 \pm 2$ en $59,5 \pm 9,5$ ng l⁻¹min⁻¹). Uit deze getallen bleek tevens dat de plasma-renine-activiteit bij chronische nierinsufficiëntie abnormaal laag tot abnormaal hoog kon zijn. Een aanwezig, maar minder sterke, toeneming in de aldosteronexcretie tijdens 10 mmol natrium-dieet zagen ook Streeten e.a. (1969) bij drie patiënten met een kreatinineklaring tussen 15 en 47 ml/min.

Schrier en Regal (1972) bestudeerden elf patiënten met GFR van 4,2 tot 72 ml/min en vonden bij een verminderde natriumuitscheiding tijdens zoutbeperking een toeneming in aldosteronexcretie. De kaliumexcretie bleef onveranderd, waarschijnlijk tengevolge van een verlaagd aanbod van natrium aan de distale tubulus. De daling in natriumuitscheiding kon worden omgekeerd door toediening van spironolacton (4 x 75 mg per dag) gedurende voortgezette zoutrestrictie. Er trad een vermeerdering van de natrium- en een vermindering van de kaliumuitscheiding op. Exogene toediening van mineralocorticoïden tijdens zouthoudend dieet (4 x 1 mg 9 α -fluorohydrocortison oraal bij twee patiënten en 4 x 10 mg desoxycorticosteron-acetaat i.m. bij één patiënt) gaf een daling van de natrium- en een stijging van de kaliumexcretie.

De resultaten van zowel Wilkinson e.a., evenals die van Streeten e.a. en Schrier en Regal suggereren, dat aldosteron een zekere fysiologische rol speelt bij de retentie van natrium bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, wanneer de opneming abrupt vermindert. Maar het is zeer de vraag of aldosteron van betekenis is voor de toegenomen natriurese per nefron in de evenwichtssituatie.

Weidmann e.a. (1975) verdeelden tien patiënten met chronische nierinsufficiëntie in een groep met een normaal plasma-kalium 4 mmol/l (vier patiënten) en een andere groep met plasma-kalium van 5,2 tot 6,4 mmol/l. Onder basale condities en bij verschillende stimulatie proeven (zoutloos dieet, staande houding, toediening van catecholamine) vertoonden de normokaliëmische patiënten normale plasma-renine- en -aldosteronspiegels. Vijf van de zes patiënten met hyperkaliëmie hadden lage plasma-renine en -aldosteron en vertoonden tevens een subnormale reactie op de bovengenoemde stimuli. Deze resultaten suggereerden een falen van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem bij de hyperkaliëmische groep. Een primair hypoaldosteronisme is uitgesloten door een

goede reactie van de plasma-aldosteronspiegel op infusies van ACTH en angiotensine. Tevens bleek het vermogen tot natriumconservatie gedurende zoutdepletie bij de hyperkaliëmische groep slechter te zijn dan bij de normokaliëmische. Door de auteurs werd gesuggereerd dat het behoud van plasma-kalium bij deze patiënten afhankelijk zou zijn van de aanwezigheid van een normaal functionerend renine-angiotensine-aldo-steron-systeem; bovendien zou volgens hen de aldosteronactiviteit ook een rol kunnen spelen bij de natriumconservatie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Alle gegevens samengevat lijkt het renine-angiotensine-aldo-steron-systeem bij nierinsufficiëntie niet van doorslaggevende betekenis te zijn voor het behoud van de natriumbalans. De verhoogde natriurese per nefron wordt bij de meeste patiënten niet veroorzaakt door een aldosteron-gebrek en kan ook optreden wanneer aldosteron hoog is of waar exogeen mineralocorticoïd wordt toegediend.

8. De invloed van het z.g. natriuretische hormoon op de tubulaire reabsorptie.

In hun pogingen meer informatie te verkrijgen omtrent de tubulaire effecten van zoutbelasting, zag de groep van Bricker onmiskenbare en aanhoudende inhibitie van TmPAH tijdens volume-expansie. Tevens was het mogelijk om het PAH (para-aminohippuraat)-transport in vitro te bestuderen door gebruikmaking van stukjes renaal cortexweefsel. Bricker e.a. (1968) vonden, dat in het plasma en het serum van uremische patiënten en van honden met normale nierfunctie tijdens zoutbelasting een factor aanwezig was, welke het PAH-transport in vitro remde. Deze inhibitor werd niet in plasma of serum van gezonden zonder volume-expansie gevonden.

De serum- of plasmafractie, die de inhibitor bevat, werd met gelfiltratie door Sephadex G-25 verkregen en bleek een moleculair gewicht van minder dan 1000 te bezitten. De inhibitor weerstond koken, bevriezen en bood weerstand aan digestie door pronase en chymotrypsine (Bourgoignie e.a., 1971). Binnen dezelfde fractie van het serum bij uremici bevond zich ook een inhibitor voor het transepitheliaal transport van natrium door de geïsoleerde huid van de kikvors en de natriumefflux door de menselijke rode bloedcel in vitro (Klahr e.a., 1969). Intra-veneuze of intra-arteriële (arteria femoralis) injectie van 1 ml serumfractie van uremische patiënten, equivalent aan 10 ml origineel serum, gaf bij de rat tijdens stadium III een significante toeneming in de natriurese

vergeleken met de controle-groep. Deze laatste bestond uit injectie van identieke hoeveelheid serumfractie van gezonde mensen of 1 ml fysiologisch zout (Bricker e.a., 1970; Bourgoignie e.a., 1972). Het effect van de natriuretische serumfractie vond in ieder geval plaats in de proximale tubulus, aangezien de fractionele reabsorptie in de proximale tubulus bij de rat bij micropunctiestudies significant afnam (Weber e.a., 1974).

Schmidt e.a. (1974) maakten honden uremisch door onderbinding van 80% van de arteriële takken van één nier. Vlak vóór stadium III werd bij één groep gestart met proportionele vermindering van de zoutopneming, aangepast aan de afneming van de GFR, terwijl een andere groep honden het zouthoudend dieet constant hield. Daarmee kon bij de groep met de proportionele vermindering van de zouttoediening een constante FE_{Na} (= fractionele natriumexcretie) in stadium III worden verkregen; met andere woorden, het bleek dat de FE_{Na} door de externe natriumbalans werd gedicteerd, immers de toeneming in FE_{Na} kon door manipulatie van de zoutopneming worden vermeden. Tevens vonden de auteurs de natriuretische hormonale factor niet bij de groep honden zonder verhoogde natriurese per nefron, terwijl de factor wel bij de andere groep aanwezig was. Dit onderzoek suggereerde dat de verworven natriurese per nefron, waargenomen bij de groep uremische honden met een constant zouthoudend dieet, van adaptieve aard was, en niet een obligatoir begeleidend verschijnsel bij uremie. Tevens meenden de auteurs, dat de circulerend natriuretische factor een rol als intermediair vervulde in de toeneming van FE_{Na} .

De natriuretische factor kon behalve in het serum ook in de urine van uremici worden gevonden en niet in de urine bij normale controles (Bourgoignie e.a., 1974). Deze factor bleek zowel in serum als in urine afwezig bij uremische patiënten met nefrotisch syndroom en oedeem. De bevindingen pleitten er tegen dat de factor een specifiek toxine zou zijn, welke zich bij uremie in het bloed opstapelde, aangezien in dat geval geen verschil mocht worden gevonden tussen uremische patiënten met en zonder zoutretinerende toestand (= nefrotisch syndroom). De resultaten suggereerden dat het ging om een controlerend systeem voor de natriumuitscheiding waarbij de gevonden factor in het serum van uremische patiënten niet het gevolg was van een verminderde excretie, maar veeleer tot stand kwam hetzij door een verhoogde productie, hetzij door een verminderde afbraak.

De technieken, die worden toegepast om deze natriuretische factor aan te tonen dienen echter kritisch te worden beschouwd, gezien het

grote aantal interfererende factoren. Het bestaan van een circulerend natriuretisch hormoon is zeker nog niet bewezen.

Hoofdstuk III : Proefopstelling en methoden

1. Patiënten en controlepersonen.

Negentien patiënten (14 mannen, 5 vrouwen; leeftijd van 20 - 77 jaar), die een kreatinineklaring hadden van minder dan 13 ml/min, en 12 controlepersonen (allen mannen, leeftijd van 20 - 58 jaar) met normale nierfunctie ondergingen 42 balansproeven met een *chronische waterbelasting* (zie tabel II en III). De patiënten met chronische nierinsufficiëntie (in 't vervolg de CNI-groep of patiënten-groep genoemd) bestaan uit chronische glomerulonefritis 6, nefrosclerose 1, chronische pyelonefritis 3, phenacetine nefropathie 2, polycystische nieren 3, medullaire cysteziekte 1 en nierinsufficiëntie van onbekende oorzaak 3. De controlepersonen met normale nierfunctie (in 't vervolg controle-groep of normalen genoemd) bestaan uit gezonde personen 2, ulcus duodeni 7, ulcus ventriculi 2 en ulcus pepticum jejuni 1. In verband met de hormonale invloed op de natriurese gedurende de menstruele cyclus hebben wij uitsluitend mannen als controlepersonen genomen. Vier van de vijf vrouwen bij de uremische patiënten bevonden zich reeds in de menopauze. De vijfde patiënt (NL), was weliswaar 24 jaar oud, maar had al geruime tijd een secundaire amenorrhoe ten gevolge van de uremie.

Vijf patiënten met een kreatinineklaring minder dan 13 ml/min (4 mannen, 1 vrouw; leeftijd 44 - 76 jaar) en 6 controlepersonen met normale nierfunctie (5 mannen, 1 vrouw; leeftijd van 19 - 42 jaar) ondergingen de *acute waterbelasting* (zie tabel IV). De diagnoses van de patiënten waren chronische glomerulonefritis 2, chronische pyelonefritis 1, polycystische nieren 1 en nierinsufficiëntie van onbekende oorzaak 1. De controlepersonen met normale nierfunctie bestaan uit gezonde personen 2, status na tentamen suicidii met barbituraten 2, status na pneumothorax 1, status na bronchopneumonie 1 en status na ascarisinfectie 1. Vier van de vijf patiënten met CNI ondergingen ook de chro-

Tabel II. Geslacht (G.), leeftijd (L.), diagnose, bloeddruk, kreatinineklaring (Kreat Kl), zoutopneming, basale wateropneming, hoeveelheid waterbelasting en duur waterbelasting bij 27 chronische balansproeven en 19 patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

No.	Naam	G.	L.	DIAGNOSE	Bloed- druk mmHg	Kreat Kl ml/ min	Zout- opne- ming g/dag	Basale water- opne- ming ml/dag	Hoe- veelh. water- belast. ml/dag	Duur water- belast. (dagen)
1	MT.	V	57	chron. pyelonefr.	160/90	1,89	3	1700	1050	6
2	KR	M	67	polycyst. nieren	190/100	3,50	3	1800	1500	6
3	EO	V	61	polycyst. nieren	135/85	3,81	4	1700	1500	5
4	GB	V	50	phen. nefropathie	140/80	4,79	4	1500	1500	5
5	PT	M	32	med. cysteziekte	110/70	5,15	4	1700	1500	5
6	HF	M	66	phen. nefropathie	160/90	5,57	4	1500	1500	6
7	OJ	V	71	chron. pyelonefr.	150/80	6,67	4	1500	1500	6
8	SL	M	57	chron. glomerulonefr.	220/105	7,78	4	1700	1500	6
9	DS	M	41	chron. glomerulonefr.	160/100	8,19	4	1700	1500	6
10	LM ₁	M	75	nierinsuff. e.c.i.	140/90	9,26	4	1500	1500	6
11	KG	M	67	chron. glomerulonefr.	200/100	12,87	4	1700	1500	6
12	LM ₃	M	77	nierinsuff. e.c.i.	150/95	3,09	4	1700	1500	16
13	EC	M	28	chron. pyelonefr.	150/100	4,03	4	1700	1500	13
14	LM ₂	M	76	nierinsuff. e.c.i.	160/100	6,28	4	1700	1500	21
15	DW	M	20	nierinsuff. e.c.i.	130/80	6,42	3	1700	1500	12
16	DM	M	42	nefrosclerose	160/100	6,64	2½	1700	1500	10
17	TA	M	44	nierinsuff. e.c.i.	160/100	6,92	3½	1700	1500	14
18	BK	M	40	polycyst. nieren	150/100	11,28	4	1500	1800	26
19	NL	V	24	chron. glomerulonefr.	145/95	1,86	1	1250	750	7
20	KG ₂	M	66	chron. gloemrulonefr.	200/100	4,32	1	1700	1000	5
21	PT	M	32	med. cysteziekte	120/80	4,33	1	1700	1200	5
22	SL	M	57	chron. glomerulonefr.	190/100	7,46	1	1700	1500	6
23	DS	M	41	chron. glomerulonefr.	135/90	7,96	1	1700	1500	6
24	LM	M	75	nierinsuff. e.c.i.	150/85	8,57	1	1500	1500	6
25	KG ₁	M	64	chron. glomerulonefr.	170/100	11,98	1	1700	1500	6
26	RO	M	56	chron. glomerulonefr.	150/110	7,54	1	2000	1250	22
27	YG	M	52	chron. glomerulonefr.	130/80	8,0	1	1700	1500	21

nische waterbelasting, terwijl dit bij geen enkele van de controlepersonen het geval was.

Op het moment van de studies toonden de CNI-patiënten sinds geruime tijd een stabiele nierfunctie. Geen van deze patiënten had aanwij-

Tabel III. Geslacht (G.), leeftijd (L.), diagnose, bloeddruk, kreatinineklaring (Kreat Kl), zoutopneming, basale wateropneming, hoeveelheid waterbelasting en duur waterbelasting bij 15 chronische balansproeven en 12 controlepersonen met normale nierfunctie.

No.	Naam	G.	L.	DIAGNOSE (j.)	Bloed- druk mmHg	Kreat Kl ml/ min	Zout- opne- ming g/dag	Basale water- opne- ming ml/dag	Hoe- veelh. water- belast. ml/dag	Duur water- belast. (dagen)
1	NC	M	35	ulcus duodeni	110/75	86,6	4	1700	1500	6
2	SP	M	37	ulcus duodeni	135/80	94,1	4	1500	1500	6
3	VG	M	48	ulcus duodeni	120/80	97,0	4	1700	1500	6
4	LK	M	57	ulcus ventriculi	130/80	98,9	4	1700	1500	6
5	AT	M	32	gezond	120/75	121,9	4	1500	1500	6
6	EA	M	52	ulcus ventriculi	120/70	127,6	4	1700	1500	6
7	KB	M	57	ulcus duodeni	115/75	112,7	4	1700	1500	21
8	MB	M	20	ulcus duodeni	130/80	138,1	3	1700	1500	11
9	LH	M	58	ulcus duodeni	120/80	83,0	1	1500	1500	6
10	SW	M	31	gezond	110/70	85,7	1	1500	1500	6
11	NC	M	35	ulcus duodeni	110/70	88,1	1	1700	1500	6
12	SP	M	37	ulcus duodeni	130/75	88,7	1	1500	1500	6
13	LK	M	57	ulcus ventriculi	120/70	100,5	1	1700	1500	6
14	RA	M	35	ulcus pept. jej.	110/70	106,3	1	1700	1500	10
15	BV	M	37	ulcus duodeni	120/80	133	1	1700	1500	19

zingen voor decompensatio cordis, urinewegobstructie of urineweginfectie. Diuretica, waar mogelijk ook alle antihypertensiva, werden minstens 14 dagen tevoren gestaakt. Bij 5 patiënten (SL, DS, KG, TA en RO) werd de antihypertensieve therapie in een constante dosis voortgezet: SL had clonidine, de overigen gebruikten α -methyldopa. Behalve KB en MB kregen de overige controlepersonen met ulcus ventriculi en ulcus duodeni magnesiumoxide en aluminiumhydroxide; vanzelfsprekend is ook hier de dosering dagelijks constant gehouden.

2. Chronische waterbelasting.

De proefpersonen vertoefden op de balansafdeling en kregen een nauwkeurig gestandaardiseerd dieet met aangepast eiwitgehalte. Het di-

Tabel IV. Geslacht (G.), leeftijd (L.), diagnose, bloeddruk en kreatinineklaring (Kreat Kl) bij 11 acute proeven met waterbelasting : 5 proeven bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, 6 proeven bij controlepersonen met normale nierfunctie.

No.	Naam	G.	L. (j.)	Kreat Kl ml/min	Bloeddruk mmHg	DIAGNOSE
1	PB	V	55	2,07	130/90	polycystische nieren
2	YG	M	53	4,54	160/80	chronische glomerulonefritis
3	KG	M	66	5,12	190/100	chronische glomerulonefritis
4	LM	M	76	5,81	150/100	nierinsufficiëntie e.c.i.
5	TA	M	44	8,27	160/100	nierinsufficiëntie e.c.i.
6	MN	V	27	61,4	110/70	gezond
7	AS	M	36	75,1	120/80	ascarisinfectie
8	LC	M	42	89,7	135/80	bronchopneumonie
9	OB	M	19	107,0	130/85	tentamen suicidii
10	SO	M	24	109,0	115/70	pneumothorax
11	VT	M	27	114,5	110/80	gezond

eet had dagelijks een identieke samenstelling en werd nauwkeurig afgewogen. Verder werd voor de nauwkeurigheid het dieet tevens streng zoutarm (8 tot 17 mmol natrium) gehouden. De overige hoeveelheid NaCl kregen de proefpersonen in de vorm van poeders of capsules. Bij de bereiding van het dieet werd uitsluitend gedestilleerd water gebruikt.

De balansproef werd uitgevoerd in *perioden van 5 tot 7 dagen*. Gedurende de eerste (= de inloop-) en derde (= de uitloop-) periode bedroeg de vochtopneming 1,25 - 2 liter (= inclusief vochtgehalte in de voeding), gedurende de tweede periode kregen de proefpersonen 0,75 - 1,8 liter per dag extra toegediend. De waterbelasting werd uitgevoerd met gedestilleerd water, dat verdeeld over de gehele dag werd gegeven.

Negen patiënten met nierinsufficiëntie en vier met normale nierfunctie ondergingen de *waterbelasting gedurende 10 tot 26 dagen*. Het gewicht werd dagelijks rond 8.30 uur na de mictie nauwkeurig opgenomen. Er werd tevens voor gezorgd, dat de proefpersoon tijdens het wegen steeds dezelfde kledingstukken aan had (= weegpyama).

De volgende bepalingen werden als routine bij alle proefpersonen verricht. In de 24-uurs urine werd dagelijks de hoeveelheid natrium, ka-

lium, chloor, kreatinine en anorganisch fosfaat bepaald. Venapuncties gebeurden 3 x per week nuchter en rond 9.00 uur, nadat de proefpersonen minstens 15 minuten in liggende houding hadden doorgebracht. Het bloed werd ingestuurd voor bepalingen van serum-natrium, -kalium, -kreatinine, -ureum en van hemoglobine en hematocriet. Bij 4 patiënten met nierinsufficiëntie vervolgden wij tevens de plasma-renineconcentratie (PRC), plasma-aldosteron en de ^{24}Na ruimte. Wij namen als maat voor de uitgangs-GFR bij de CNI-groep het gemiddelde van de ureum- en endogene kreatinineklaring (Lubowitz e.a., 1967; Lavender e.a., 1969). Beide auteurs vonden immers bij chronische nierinsufficiëntie een significante correlatie tussen dit gemiddelde en de inulineklaring.

3. Acute waterbelasting.

De proefpersonen kregen op de afdeling een nauwkeurig gestandaardiseerd dieet met een constante natriumopneming en aangepast eiwitgehalte. Na een inlooperperiode van tenminste 5 dagen werden de proefpersonen op de ochtend van het onderzoek nuchter gehouden, tevens bleven zij in liggende houding tot het onderzoek was geëindigd. Een blaascatheter en een veneuze canule (Braunüle) werd vóór 9.00 uur ingebracht. Van 9.00 uur af werden halfuurs porties urine verzameld tot 14.00 uur, en om het uur werden veneuze bloedmonsters afgenomen. Om 11.00 uur gaven wij in 20 tot 30 minuten de patiënten 20 ml/kg lichaamsgewicht gedestilleerd water te drinken.

In de halfuurs urine werd de hoeveelheid natrium en kreatinine, in het bloed het serum-natrium en -kreatinine bepaald.

4. Technieken.

Het hemoglobinegehalte en de hematocriet werden bepaald uit oxalaat bloed. Het hemoglobinegehalte volgens de cyaan-hemoglobine-methode (Van Kampen, 1961) en de hematocriet met de microcentrifuge-methode (McGovern, 1955).

Zowel in serum als urine werden de natrium- en kaliumconcentraties met de vlamfotometrische methode bepaald. Het chloridegehalte van serum en urine werd potentiometrisch bepaald.

Kreatinineconcentraties in serum en urine werden door middel van een ionen-wisselaar-techniek gemeten (Rockerbie & Rosmussen, 1967). Ureumconcentratie in serum en bloed werd door middel van een auto-analyzer bepaald door toepassing van de kleuring van ureum met diacetylmonoxim.

Anorganisch fosfaat in urine werd fotometrisch gemeten als fosfomolybdaat (auto-analyzer).

De plasma-renineconcentratie (PRC) werd bepaald volgens de methode beschreven door Schalekamp e.a. (1973a). Deze methode is tevens uitgebreider beschreven door Kolsters (1976). Bloedafname voor PRC geschiedde voordat de proefpersoon uit het bed was geweest en had ontbeten.

De plasma-aldoosteronspiegel werd gemeten door middel van radio-immunoassay, zoals beschreven door Fraser e.a. (1973). Aldosteron werd geëxtraheerd uit het plasma met methyleen-dichloride en gedeeltelijk gezuiverd door papier-chromatografie in een Bush B5-type-systeem (Mayes e.a., 1970). De normale waarde bedraagt 5 - 20 ng/100 ml (= ochtendwaarde).

De natriumruimte werd gemeten door gebruik te maken van de ^{24}Na -isotoop, zoals beschreven door Davies & Robertson (1973b). Deze $^{24}\text{NaCl}$ werd verkregen van Radiochemical Centre, Amersham. Na afnemen van een blanco plasmamonster en na mictie wordt 40 - 80 μCi via een begeleidend infuus (glucose 5%) ingespoten. De spuit met inhoud werd vóór en na inspuiting nauwkeurig gewogen. De 24-uurs urine werd vanaf het moment van de inspuiting verzameld. Op 22 en 24 uur na de injectie werden opnieuw plasmamonsters afgenomen. De activiteit van de verschillende plasmamonsters, zowel als die van de urine en van de toegediende oplossing werd in de gammateller gemeten. De ingespoten hoeveelheid radioactiviteit minus de in de 24-uurs urine uitgescheiden hoeveelheid activiteit geeft de netto-hoeveelheid, die zich over de natriumruimte heeft verdeeld. Deze ruimte in ml is gelijk aan deze netto-hoeveelheid gedeeld door de hoeveelheid activiteit per ml plasma. De gepaarde Student-t-toets werd gebruikt voor statistische analyse van de gegevens. In ons onderzoek noemen wij een verschil significant als de overschrijdingskans kleiner dan 5% is.

Hoofdstuk IV : Resultaten van balansstudies tijdens waterbelasting van 5 tot 7 dagen

1. Diurese, serum-natrium en natriumexcretie.

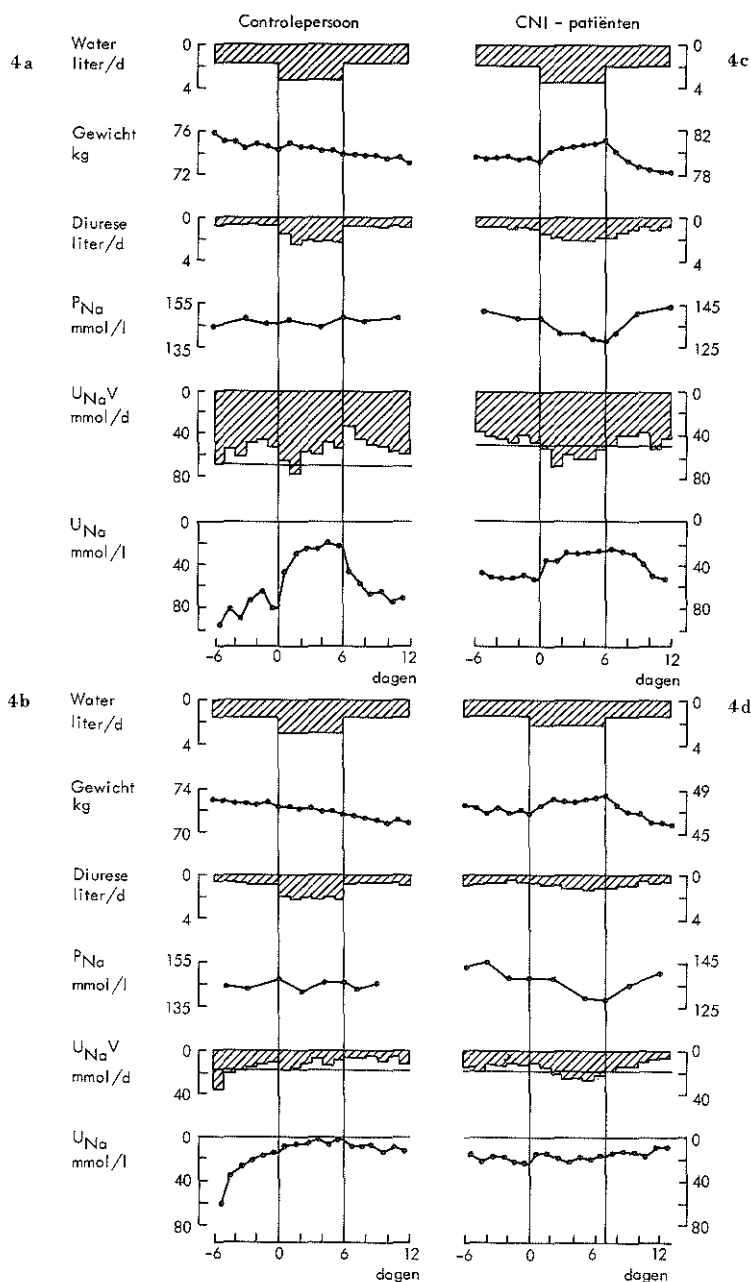
In figuur 4a-d worden enkele voorbeelden van balansstudies weergegeven: 2 proeven bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en 2 bij een controlepersoon, resp. tijdens 4 en 1 g NaCl-dieet. Na 6 dagen inloop kregen de proefpersonen in de meeste gevallen 1500 ml water extra toegediend (sommigen kregen minder, zoals 750 ml bij patiënte NL, zie ook tabel II).

Resultaten bij personen met normale nierfunctie.

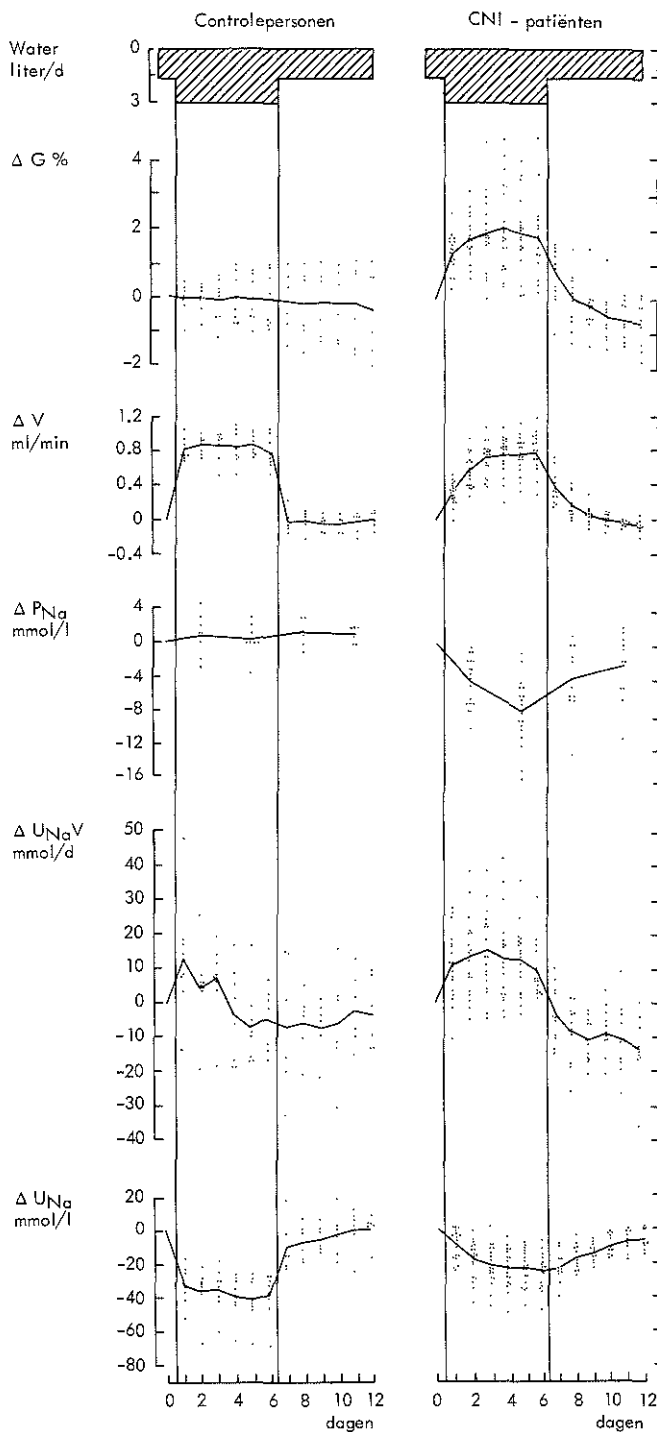
Figuur 5a en 5b zijn verzamelgrafieken van de resultaten bij de onderzochte patiënten en controlepersonen. Als uitgangspunt gold het gemiddelde van de twee laatste inloopdagen. Er werden 8 normalen tijdens 3 - 4 g en 7 tijdens 1 g NaCl-dieet onderzocht. Men kan zien, dat bij de controle-groep de top van de diurese reeds op de eerste of tweede dag wordt bereikt, zowel bij 4 als bij 1 g zoutdieet (figuur 5a en 5b). De ΔV van de eerste en tweede dag van de waterbelasting is niet significant verschillend van de gemiddelde ΔV van dag 5 en 6 (tabel V). Stopt men de waterbelasting, dan keert de diurese vrijwel onmiddellijk tot haar uitgangspunt terug. Er is geen significante verandering in het serum-natrium. De gemiddelde natriumuitscheiding is tijdens de eerste 2 tot 3 dagen niet significant toegenomen.

Resultaten bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

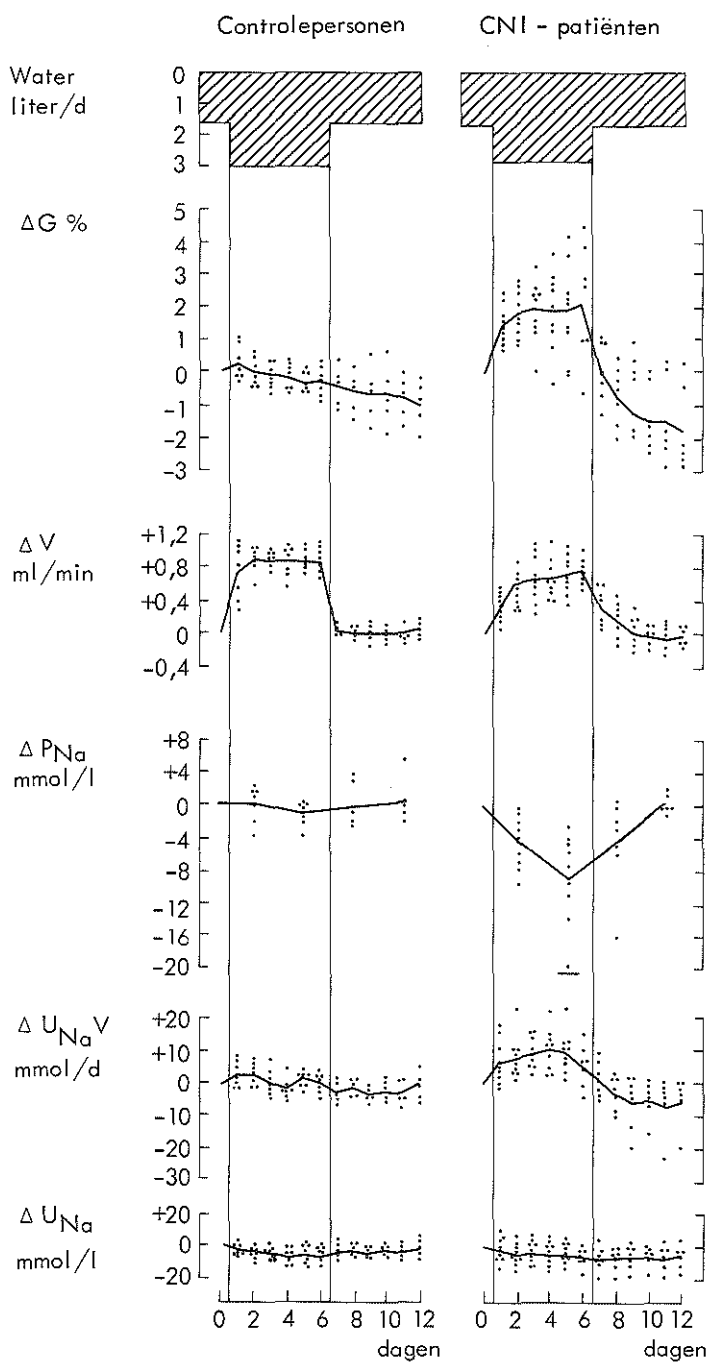
Achttien balansproeven bij 16 CNI-patiënten werden tijdens 2,5 - 4 g NaCl-dieet verricht, en 9 balansproeven bij 8 CNI-patiënten tijdens 1 g NaCl-dieet. Anders dan bij normale nierfunctie zien wij, dat de top van de diurese bij CNI pas aan het eind van de waterbelasting wordt bereikt.



Figuur 4. Voorbeelden van balansstudies bij controlepersoon SP tijdens 4g (4a) en tijdens 1 g (4b) NaCl-dieet; bij CNI-patiënt KR (Kreat Kl 3,50 ml/min) tijdens 3 g (4c) en NL (Kreat Kl 1,86 ml/min) tijdens 1 g (4d) NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



Figuur 5a. Verandering van lichaamsgewicht (G), diurese (V), serum-natrium (P_{Na}), natriumexcretie (U_{NaV}) en natriumconcentratie in de urine (U_{Na}) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij 4 g NaCl-dieet.



Figuur 5b. Verandering van lichaamsgewicht (G), diuresis (V), serum-natrium (P_{Na}), natriumexcretie ($U_{Na}V$) en natriumconcentratie in de urine (U_{Na}) bij controlepersonen en CNI-patiënten bij 1 g NaCl-dieet.

Tabel V. Gemiddelde verandering tijdens waterbelasting van het serum-natrium (P_{Na}) en de natrium- ($U_{Na}V$) en chloorexcretie ($U_{Cl}V$) t.o.v. de uitgangswaarde. Tevens de p-waarde (gepaarde Student-t-toets) die aangeeft, dat de gevonden verschillen significant zijn. Bij de diurese V wordt tijdens waterbelasting de p-waarde van de verandering van dag 1 - 4 t.o.v. de gemiddelde verandering van dag 5 en 6 berekend.

parameter	dag van de waterbelasting	Controlepersonen				CNI-patiënten			
		2,5 - 4 g zoutdieet		1 g zoutdieet		2,5 - 4 g zoutdieet		1 g zoutdieet	
		n	gem.	n	gem.	n	gem.	n	gem.
ΔV ml/min	1	8	0,81	7	0,75	18	0,29***	9	0,32***
	2	8	0,86	7	0,88	18	0,56***	9	0,54***
	3	8	0,85	7	0,87	18	0,71*	9	0,67
	4	8	0,83	7	0,87	18	0,75	9	0,68
	5	8	0,86	7	0,88	18	0,76	9	0,73
	6	8	0,78	7	0,88	15	0,79	7	0,78
ΔP_{Na} mmol/l	1-3	8	0,81	7	0	18	-4,47***	9	-4,33**
	4-6	8	0,31	7	-1,14	18	-7,92***	9	-8,83**
$\Delta U_{Na}V$ mmol/d	1	8	12,5	7	2,0	18	11,0***	9	6,1*
	2	8	4,4	7	1,9	18	13,4***	9	7,5*
	3	8	6,3	7	-0,6	18	14,9***	9	9,2***
	4	8	-3,9	7	-2,4	18	12,9***	9	10,2**
	5	8	-7,4	7	0,7	18	12,7***	9	10,1**
	6	8	-4,9	7	-0,6	15	9,5***	7	5,3
$\Delta U_{Cl}V$ mmol/d	1	8	7,7	7	-3,5	14	9,8**	8	4,8*
	2	8	5,6	7	-3,9	14	14,3**	8	8,9**
	3	8	3,8	7	-2,2	14	15,4**	8	11,1***
	4	8	-3,7	7	-2,8	14	14,6***	8	9,9**
	5	8	-5,3	7	-1,9	14	14,5***	8	11,5**
	6	8	-0,2	7	-1,2	11	13,0**	6	5,9*

n = het aantal balansproeven

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

Vergelijken wij de ΔV van de 1e en 2e dag van de waterbelasting met de gemiddelde ΔV van de 5e en 6e dag (of met de 5e dag alleen, indien de waterbelasting slechts 5 dagen heeft geduurd), dan verkrijgen wij hier wel een significant ($p < 0,001$) verschil (figuur 5a en 5b, tabel V). Bij de 4 g NaCl-groep geldt dit ook voor de 3e dag ($p < 0,05$). Met andere woorden, de *snelheid* om een extra waterhoeveelheid kwijt te raken is bij de patiënt met een ernstig gestoorde nierfunctie sterk afgenomen. Een vertraagde aanpassing in de diurese zien wij tevens tijdens de uitlooperperiode, wanneer de waterbelasting is gestaakt. Bij de controlepersonen treedt een abrupte daling van de diurese op, bij de patiënten met CNI herstelt het evenwicht zich meer geleidelijk.

Deels tengevolge van de waterretentie, deels echter ook ten gevolge van het natriumverlies tijdens waterbelasting (zie hieronder) treedt bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie een significante daling op van het serum-natrium (figuur 5a en 5b, tabel V). Het keert bij de proeven met 4 g NaCl niet geheel terug tot de uitgangswaarde gedurende 6 dagen na het staken van de waterbelasting. De natriumuitscheiding in de urine is, behalve op dag 6 bij de proeven met 1 g NaCl, op alle dagen significant (figuur 5a en 5b, tabel V) toegenomen. De cumulatieve natriumbalans en de daling van het serum-natrium tijdens waterbelasting t.o.v. de inlooperperiode bij de individuele patiënt is in tabel VIII weergegeven. Er dient te worden opgemerkt, dat patiënte GB tijdens 4 g en patiënten PT en LM tijdens 1 g NaCl-dieet bij de start van de waterbelasting nog niet in een steady state waren t.o.v. de natriumopneming. Hun cumulatief natriumverlies t.o.v. de natriumopneming is dan in wezen groter dan t.o.v. de natriumexcretie tijdens de inlooperperiode (en wel resp. 125,5; 200,1 en 123,9 tegenover resp. 25,5; 100,1 en 33,9 mmol). Bij de uitloop neemt de natriumuitscheiding sterk af. Met andere woorden, zodra de prikkel, veroorzaakt door de extra watertoevoeding, wegvalt, kan de nier opnieuw natrium vasthouden. Zoals vermeld in hoofdstuk III werden 11 van de 18 patiënten met 4 g zoutdieet tevens tijdens de uitlooperperiode, aansluitend aan de waterbelasting, vervolgd. Het gemiddelde verlies aan natrium per dag tijdens waterbelasting bij deze 11 patiënten vergeleken met de uitgangswaarde, bedraagt - 9,8 mmol, terwijl tijdens de uitloop een positieve balans ten opzichte van de inloop optreedt van + 8,9 mmol. De resultaten van de 7 patiënten met 1 g zoutdieet zijn respectievelijk - 7,9 en + 4,2 mmol.

2. Chloorexcretie.

Behalve bij 4 patiënten (MT, DM, BK en DW) tijdens 4 g NaCl en 1 patiënt (NL) tijdens 1 g NaCl, is bij de overige patiënten en controlepersonen de excretie van chloor in de urine bepaald.

Bij de patiënten vinden wij, zoals te verwachten, naast de toeneming in natrium- ook een significante toeneming in chlooruitscheiding zowel tijdens 4 als 1 g zoutdieet (tabel V, figuur 6a en 6b). Bij de controlepersonen met 4 g NaCl is er een tendens tot stijging gedurende de eerste 3 dagen, die echter alleen significant is voor dag 2. Bij de proeven met 1 g NaCl vindt daarentegen een lichte daling van de chloorexcretie plaats.

3. Ureumexcretie en ureumklaring.

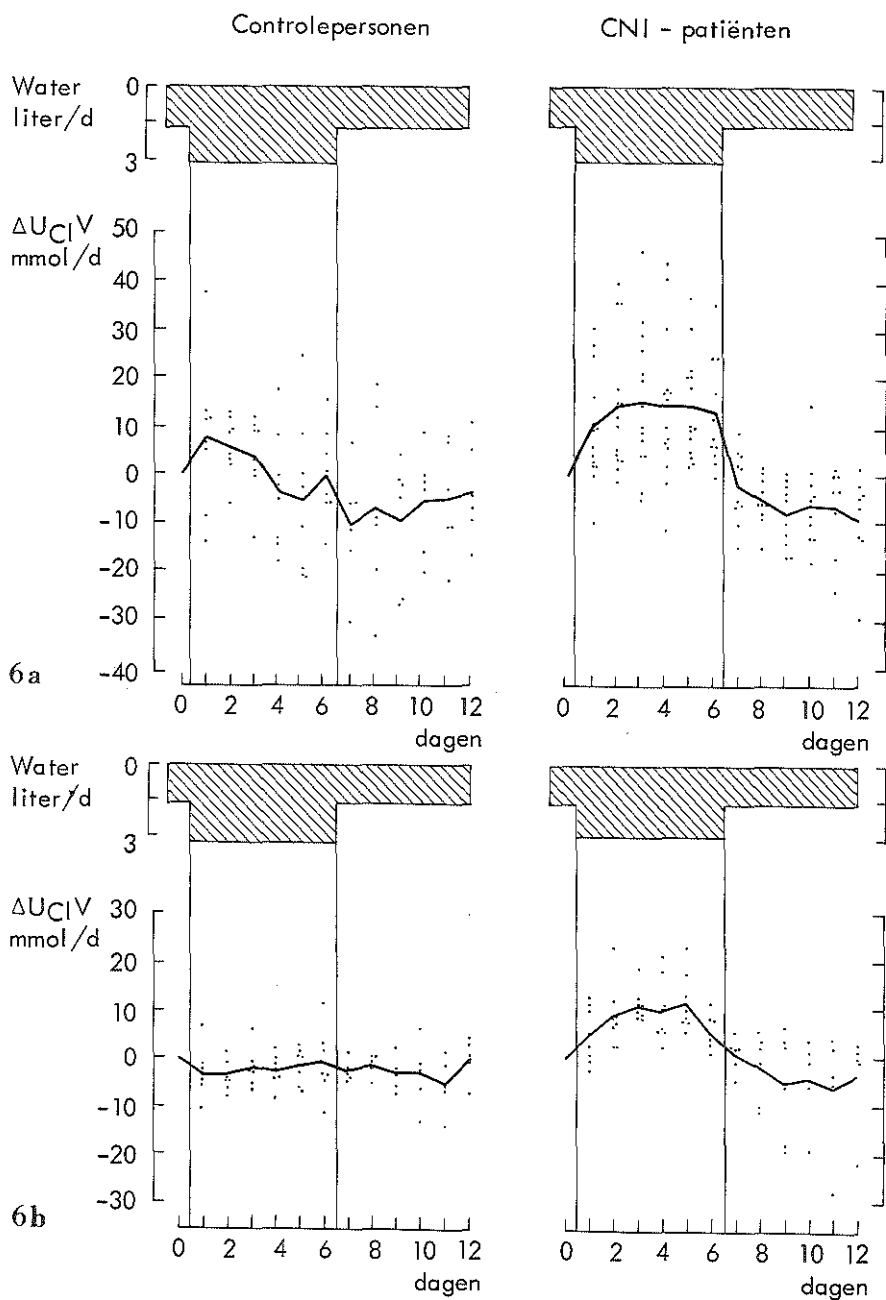
Behalve bij MT en DM zijn bij de overige patiënten en controlepersonen de ureumuitscheiding en ureumklaring bepaald. De ureumklaring wordt berekend uit de gemiddelde ureumexcretie over steeds 3 dagen en het gemiddelde van de serum-ureumconcentraties in die periode.

Bij de controlepersonen is de ureumexcretie alleen op dag 1 in de 1 g NaCl-groep significant verhoogd. Bij de CNI-patiënten was een significante toeneming op dag 1 en dag 2 van de waterbelasting, eveneens alleen in de 1 g NaCl-groep aanwezig (figuur 7a en 7b, tabel VI). De gemiddelde ureumklaring bij de CNI-patiënten is in absolute zin weinig toegenomen (< 1 ml/min); in procenten uitgedrukt laat deze dezelfde stijging zien als bij de controlepersonen (figuur 7a en 7b). De toeneming van de ureumklaring bij de controlepersonen is significant (tabel VI). Bij de CNI-patiënten is deze toeneming alleen significant voor de 4 g NaCl en niet significant voor de 1 g NaCl-groep. Dit laatste is waarschijnlijk te wijten aan het te kleine aantal patiënten in die groep.

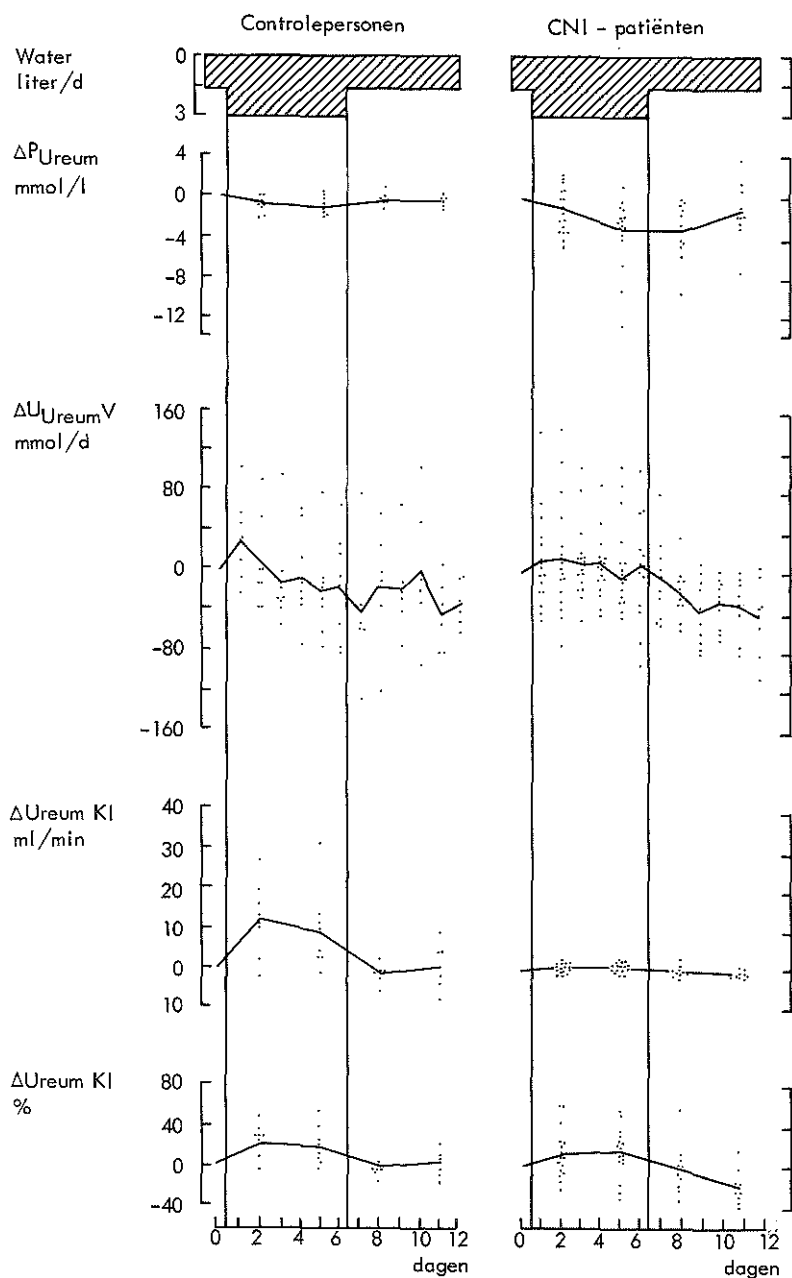
4. Fosfaatexcretie.

De fosfaatexcretie is in 16 balansproeven (6 bij controles, 10 bij nierinsufficiëntie) tijdens 4 g en in 11 balansproeven (5 bij controles, 6 bij nierinsufficiëntie) tijdens 1 g NaCl-dieet bepaald.

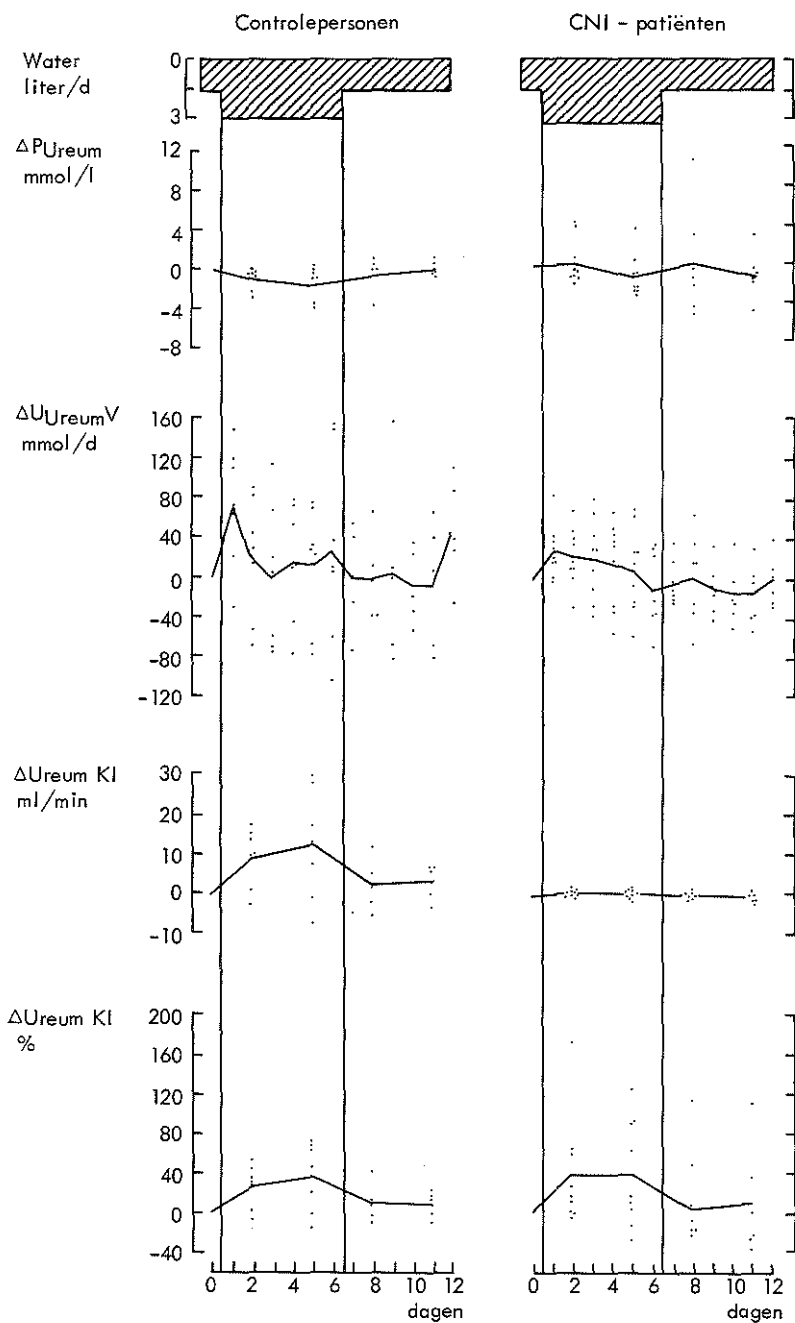
Bij de patiënten-groep vindt tijdens 4 g NaCl-dieet behalve op dag 1 en 2 een significante toeneming plaats in de fosfaatuitscheiding (figuur 8a, tabel VI). Bij de normalen is slechts op dag 2 een significante stijging aanwezig. Bij de proeven tijdens 1 g NaCl vindt geen toeneming plaats, noch bij nierinsufficiëntie noch bij normale nierfunctie (figuur 8b, tabel VI).



Figuur 6. Verandering van de chloorexcretie (U_{ClV}) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij $2\frac{1}{2}$ - 4 g (6a) en 1 g (6b) NaCl-dieet.



Figuur 7a. Verandering van serum-ureum (P_{Ureum}), ureumexcretie (U_{UreumV}) en ureumklaring ($Ureum KI$) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij $2\frac{1}{2}$ - 4 g NaCl-dieet.



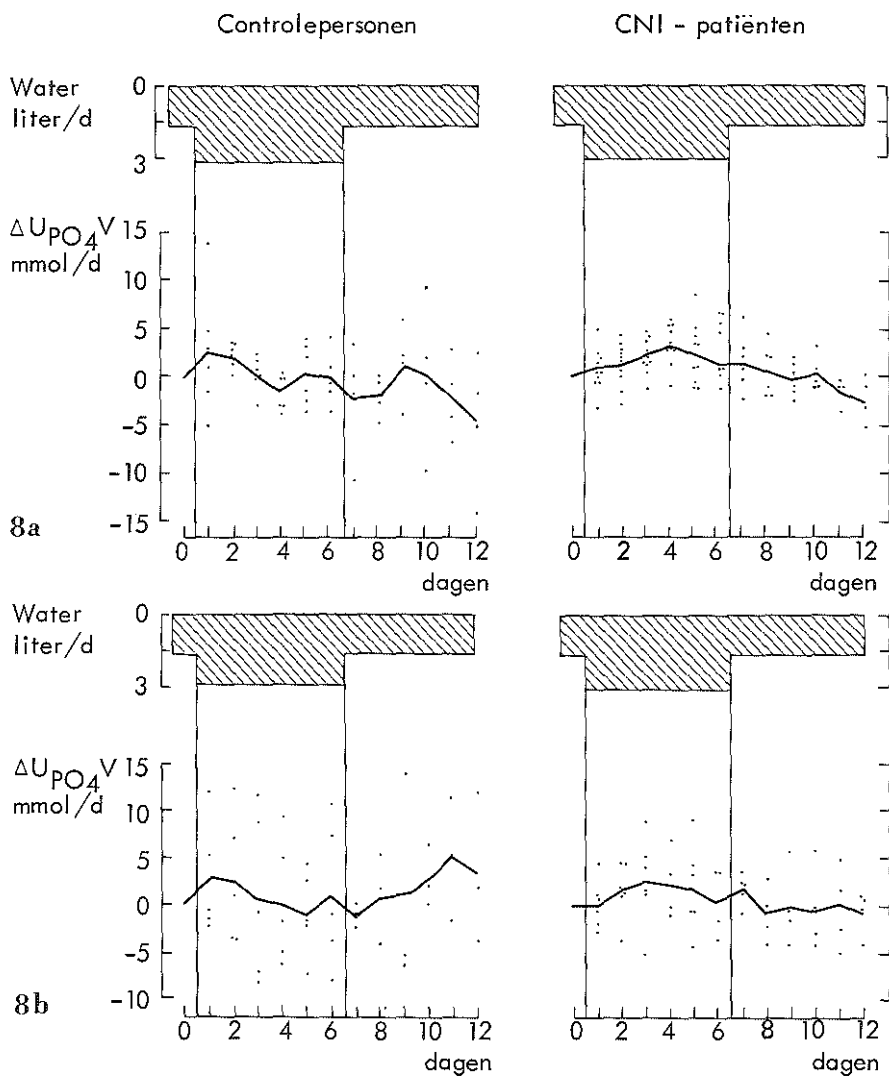
Figuur 7b. Verandering van serum-ureum (P_{Ureum}), ureumexcretie (U_{UreumV}) en ureumklaring ($U_{Ureum KI}$) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij 1 g NaCl-dieet.

Tabel VI. Gemiddelde verandering tijdens waterbelasting van de ureumexcretie (U_{ureumV}), ureumklaring ($U_{\text{ureum KI}}$), fosfaat- ($U_{\text{PO}_4\text{V}}$) en kaliumexcretie (U_{KV}) t.o.v. de uitgangswaarde. Tevens de p-waarde (gepaarde Student-t-toets) die aangeeft, dat de gevonden verschillen significant zijn.

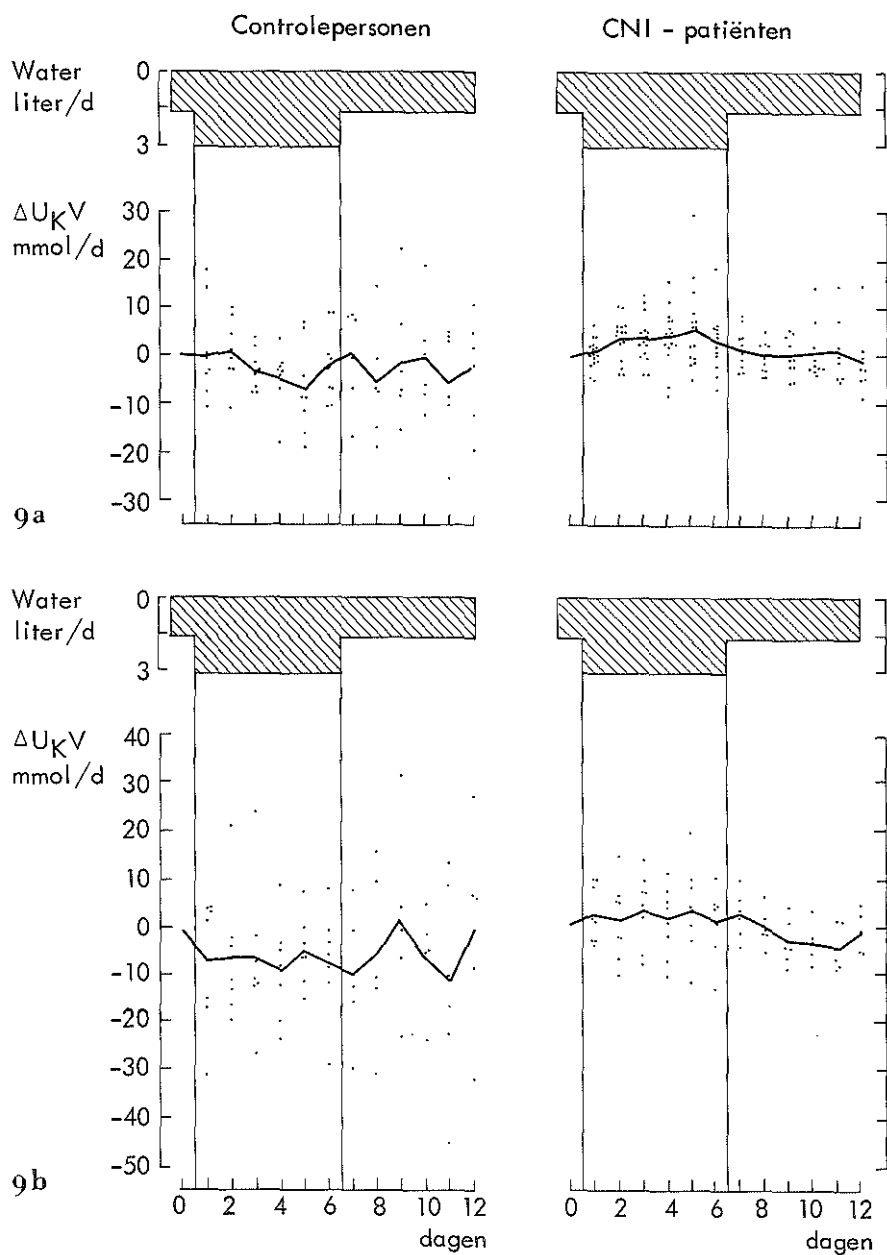
parameter	dag van de waterbelasting	Controlepersonen				CNI-patiënten			
		2,5 - 4 g zoutdieet		1 g zoutdieet		2,5 - 4 g zoutdieet		1 g zoutdieet	
		n	gem.	n	gem.	n	gem.	n	gem.
$\Delta U_{\text{ureum V}}$ mmol/d	1	8	28,7	7	71,6*	16	11,6	9	29,3**
	2	8	3,3	7	19,6	16	15,0	9	23,2*
	3	8	-15,6	7	0,2	16	8,2	9	21,1
	4	8	-6,6	7	15,8	16	7,1	9	16,4
	5	8	-21,9	7	12,5	16	6,7	9	10,5
	6	8	-16,9	7	28	13	4,0	7	-9,7
$\Delta U_{\text{ureum KI}}$ %	1-3	8	23,4**	7	26,5**	16	14,6*	9	38,8
	4-6	8	19,2*	7	36,2*	16	16,6*	9	40
$\Delta U_{\text{PO}_4\text{V}}$ mmol/d	1	6	2,38	5	2,68	10	0,89	6	0,20
	2	6	2,15**	5	2,72	10	1,37	6	1,50
	3	6	0,27	5	0,76	10	2,24**	6	2,60
	4	6	-1,67	5	0,40	10	3,39***	4	2,28
	5	6	0,25	5	-0,66	10	2,46*	6	1,83
	6	5	-0,06	5	1,14	8	2,77*	4	0,48
ΔU_{KV} mmol/d	1	8	-0,53	7	-7,17	15	0,47	8	2,75
	2	8	0,68	7	-6,64	15	3,47*	8	1,15
	3	8	-3,36	7	-6,59	15	3,49*	8	3,70
	4	8	-4,78	7	-9,07	15	4,01*	8	1,68
	5	8	-6,96	7	-5,04	15	5,91*	8	3,54
	6	8	-2,43	7	-7,43	12	2,91	6	0,87

n = het aantal balansproeven

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$



Figuur 8. Verandering van de fosfaatexcretie ($U_{PO_4^V}$) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij $2\frac{1}{2}$ - 4 g (8a) en 1 g (8b) NaCl-dieet.



Figuur 9. Verandering van de kaliumexcretie (U_{KV}) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij $2\frac{1}{2}$ - 4 g (9a) en 1 g (9b) NaCl-dieet.

5. *Kaliumexcretie.*

De kaliumexcretie is in 23 balansproeven (8 bij controles, 15 bij nierinsufficiëntie) tijdens 4 g en in 15 balansproeven (7 bij controles, 8 bij nierinsufficiëntie) tijdens 1 g NaCl-dieet bepaald.

In de patiënten-groep vindt bij de proeven met 4 g NaCl een significante toeneming plaats op dag 2, 3, 4 en 5 (figuur 9a, tabel VI). In de controlegroep is dit niet het geval. Bij de proeven met 1 g NaCl-dieet is een stijging noch bij normale nierfunctie noch bij nierinsufficiëntie aanwezig (figuur 9b, tabel VI).

6. *Kreatinine-excretie en kreatinineklaring.*

De kreatinine-excretie is in 25 balansproeven (7 bij controles, 18 bij nierinsufficiëntie) tijdens 4 g en in 16 balansproeven (7 bij controles, 9 bij nierinsufficiëntie) tijdens 1 g NaCl-dieet bepaald.

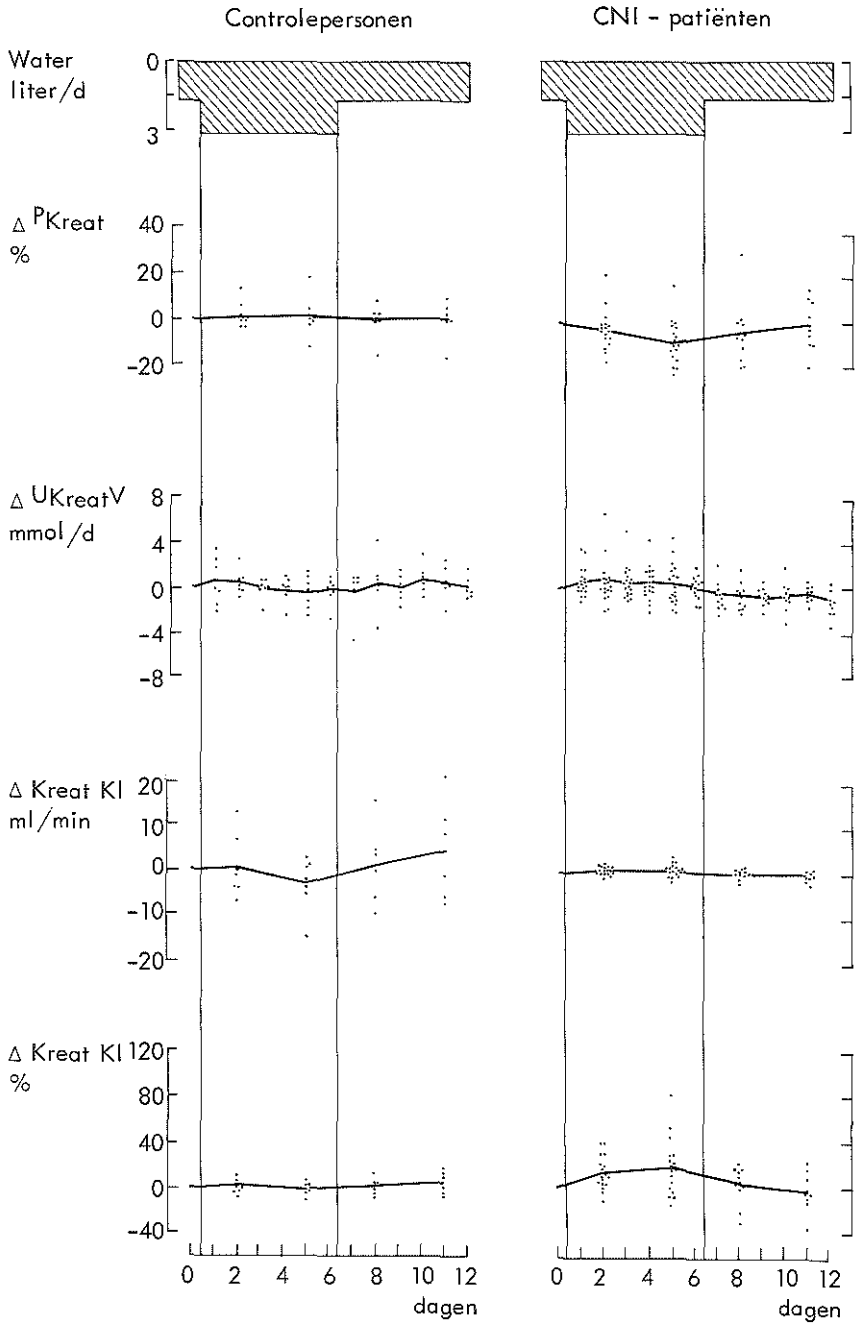
De uitscheiding is bij de proeven met 4 g NaCl-dieet alleen op de eerste dag van de patiënten-groep significant toegenomen. Bij de proeven met 1 g NaCl-dieet is een significante stijging noch bij normale nierfunctie noch bij nierinsufficiëntie aanwezig (figuur 10a en 10b, tabel VII).

De kreatinineklaring tijdens waterbelasting werd op overeenkomstige wijze berekend als de ureumklaring (zie hoofdstuk IV, 3). De kreatinineklaring is in de normale groep niet significant veranderd. In de patiënten-groep op 4 g NaCl-dieet is zij tijdens de hele waterbelastingsperiode significant toegenomen en bij de patiënten op 1 g NaCl-dieet alleen tijdens de laatste helft van de waterbelasting.

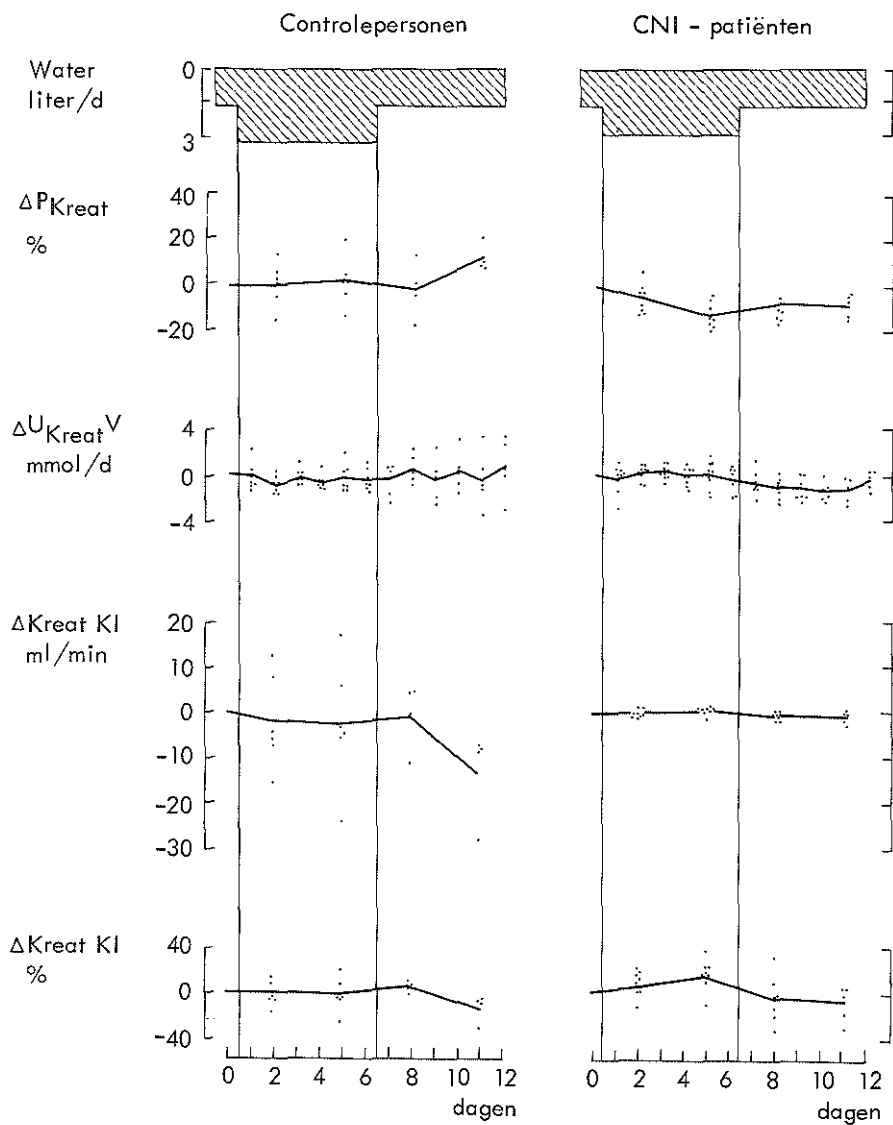
7. *Hemoglobine en hematocriet.*

Zowel bij de 5 tot 7-daagse als bij de langdurige balansproeven blijkt het hemoglobine- en hematocrietgehalte als parameter voor het circulerend bloedvolume niet bruikbaar. In de eerste plaats betreft het hier langdurige balansstudies, waarbij hemoglobine en hematocriet aan meerdere invloeden onderhevig zijn. In de tweede plaats gaat het om patiënten met een laag gemiddeld hemoglobine- en hematocrietgehalte van resp. 5,2 mmol/l en 0,25 mol/mol, zodat een kleine fout in de absolute waarde reeds een veel grotere procentuele verandering weergeeft.

Bij onze patiënten kan tijdens waterbelasting geen significante verandering van hemoglobine, noch van hematocriet worden waargenomen. Het gemiddelde hemoglobine- en hematocrietgehalte in de CNI-groep daalt tijdens waterbelasting bij de 4 g NaCl-groep resp. 2,71 en 2,27% , bij de 1 g NaCl-groep resp. 0,91 en 0,38% .



Figuur 10a. Verandering van serum-kreatinine (P_{Kreat}), kreatinine-excretie (U_{KreatV}) en kreatinineklaring ($K_{Kreat Kl}$) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij 2 - 4 g NaCl-dieet.



Figuur 10b. Verandering van serum-kreatinine (P_{Kreat}), kreatinine-excretie (U_{Kreat}^V) en kreatinineklaring ($K_{Kreat} KI$) bij controlepersonen en CNI-patiënten tijdens en na waterbelasting bij 1 g NaCl-dieet.

Tabel VII. Gemiddelde verandering tijdens waterbelasting van de kreatinine-excretie ($U_{\text{kreat V}}$), kreatinineklaring ($K_{\text{kreat KI}}$) en lichaamsgewicht (G) ten opzichte van de uitgangswaarde. Tevens de p-waarde (gepaarde Student-t-toets) die aangeeft, dat de gevonden verschillen significant zijn.

parameter	dag van de waterbelasting	Controlepersonen				CNI-patiënten			
		2,5 - 4 g zoutdieet		1 g zoutdieet		2,5 - 4 g zoutdieet		1 g zoutdieet	
		n	gem.	n	gem.	n	gem.	n	gem.
$\Delta U_{\text{kreat V}}$ mmol/d	1	7	0,59	7	-0,09	18	0,66*	9	-0,36
	2	7	0,51	7	-0,97	18	0,82	9	0,10
	3	7	-0,04	7	-0,21	18	0,64	9	0,26
	4	7	-0,16	7	-0,74	18	0,55	9	-0,08
	5	7	-0,41	7	-0,31	18	0,48	9	-0,01
	6	7	-0,07	7	-0,48	15	0,26	7	-0,43
$\Delta K_{\text{kreat KI}}$ %	1-3	7	1,01	6	-1,22	17	13,77**	8	6,28
	4-6	7	-2,07	6	-1,95	17	18,10**	8	16,93**
ΔG %	1	8	-0,07	7	0,25	18	1,34***	9	1,45***
	2	8	-0,07	7	-0,01	18	1,75***	9	1,85***
	3	8	-0,13	7	-0,10	18	1,89***	9	1,98***
	4	8	-0,05	7	-0,18	18	2,03***	9	1,89**
	5	8	-0,10	7	-0,35	18	1,91***	9	1,90**
	6	8	-0,09	7	-0,32	15	1,81***	7	2,15*

n = het aantal balansproeven

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

8. *Volume-expansie.*

Bij de controlepersonen wordt geen significante verandering van het lichaamsgewicht waargenomen (figuur 5a en 5b, tabel VII).

Bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie daarentegen wordt water gereteneerd en stijgt het lichaamsgewicht (figuur 5a en 5b). De toeneming in de diurese is het minst in de eerste 2 dagen van de waterbelasting; dan ziet men ook de meeste stijging van het lichaamsgewicht. Het lichaamsgewicht is overigens gedurende de hele periode van de waterbelasting significant hoger (tabel VII).

De maximale verandering van het lichaamsgewicht bedraagt gemiddeld 1,61 (0,50 tot 3,05) kg in de 4 g NaCl- en gemiddeld 1,45 (0,65 tot 2,57) kg in de 1 g NaCl-groep (tabel VIII). De waterretentie, en uiteraard ook volume-expansie, bij onze patiënten gaat zowel gepaard met een daling van het serum-natrium als met een toeneming in de natriumexcretie. Dit natriumverlies gaat voornamelijk ten koste van het extracellulaire volume. Men mag derhalve aannemen, dat naarmate het natriumverlies tijdens waterbelasting groter is, er zich proportioneel meer van het gereteneerde water intracellulair bevindt (zie ook hoofdstuk VII, 6a). Het zou bij grove schattingen blijven, als men met de huidige methoden tracht te berekenen, welk gedeelte van het gereteneerde water zich in de extracellulaire resp. intracellulaire ruimte bevindt.

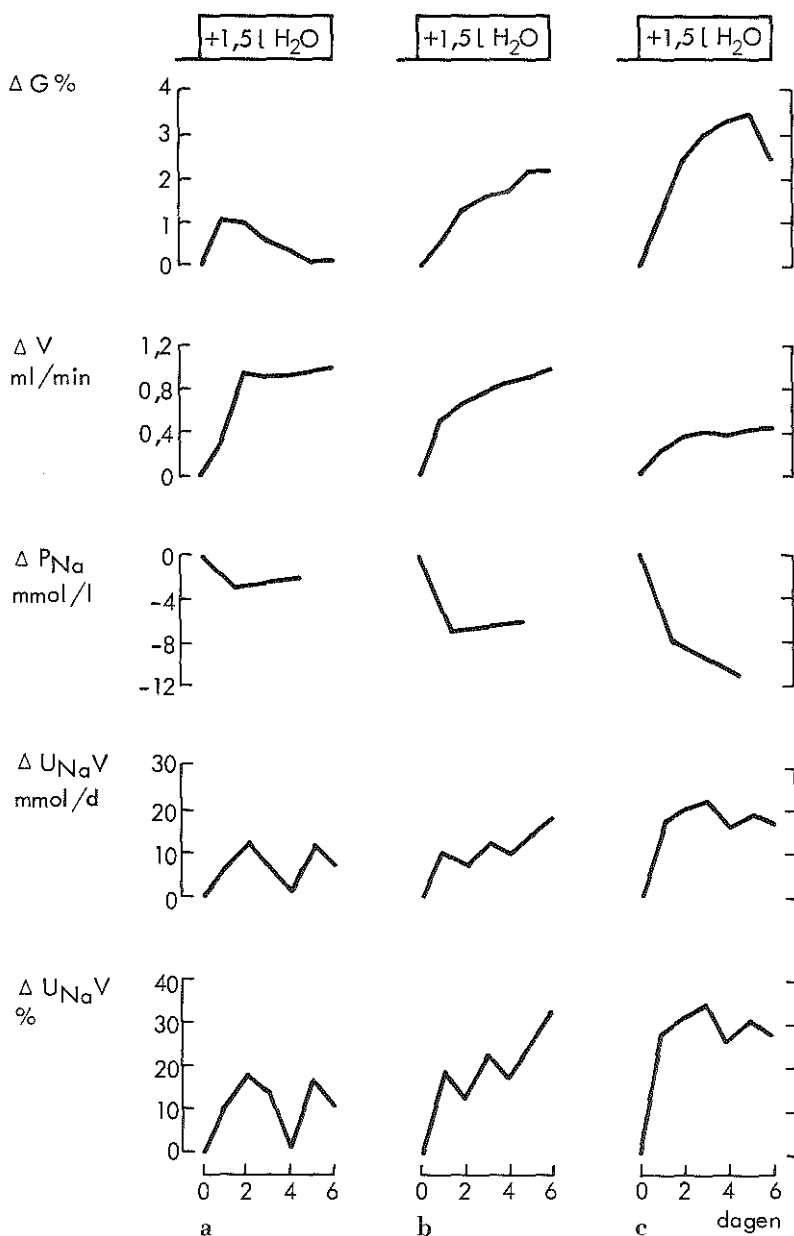
9. *Verband tussen de ernst van de nierinsufficiëntie en de mate van volume-expansie.*

Zoals in het begin van dit hoofdstuk is vermeld, is de wateruitscheiding bij onze CNI-patiënten gestoord, waardoor waterretentie ontstaat. Hierdoor wordt de vraag opgeroepen, of er een verband bestaat tussen de ernst van de nierinsufficiëntie en de mate van waterretentie.

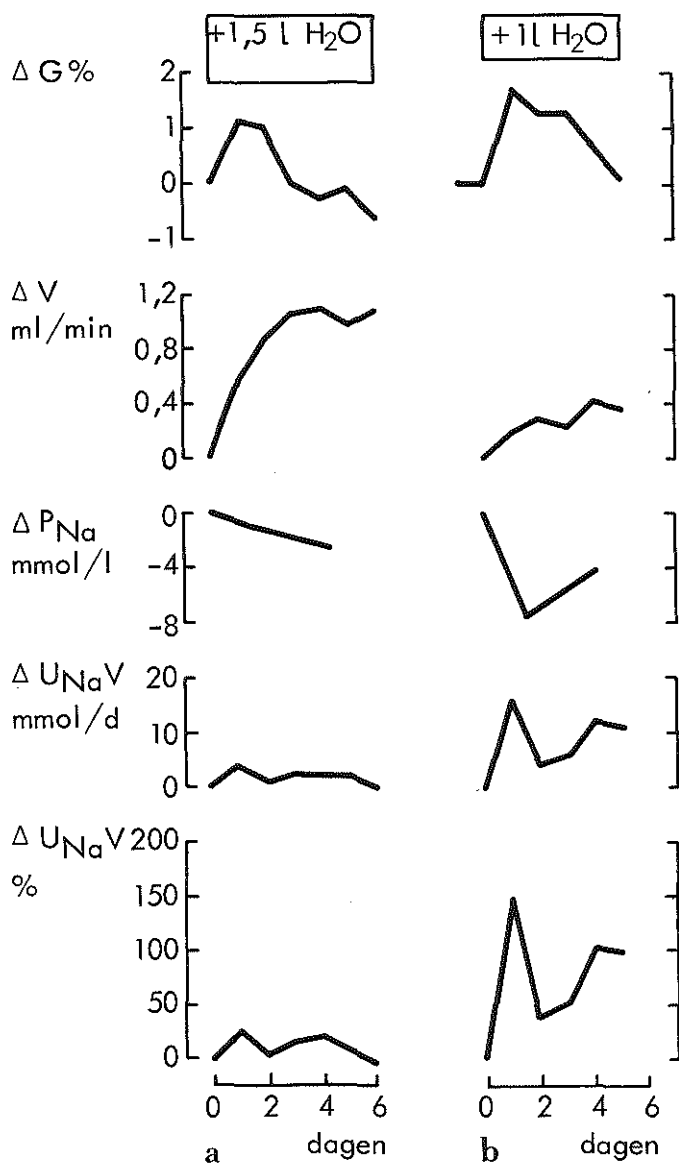
Wij waren in de gelegenheid het onderzoek bij 2 patiënten met progressieve nierinsufficiëntie met lange tussenpozen te herhalen. De eerste casus betreft LM, die driemaal onderzocht werd, bij een GFR van respectievelijk 8,22; 4,61 en 2,17 ml/min (figuur 11). Het tweede en derde onderzoek vond respectievelijk 1½ en 2½ jaar na het eerste plaats. Het blijkt dat, naarmate de nierfunctie slechter is, de stijging van de diurese trager plaatsvindt en derhalve tot een grotere mate van waterretentie aanleiding geeft, zich uitend in een grotere toeneming van lichaamsgewicht. De tweede casus betreft KG, die tweemaal onderzocht werd, bij een GFR van respectievelijk 9,19 en 2,79 ml/min (figuur 12). Hoewel de waterbelasting in het laatste geval geringer was, nam het li-

Tabel VIII. Maximale verandering van het lichaamsgewicht ($\Delta G_{\max}$), cumulatieve natriumbalans en daling van het serum-natrium (P_{Na}) tijdens waterbelasting t.o.v. de inlooperperiode bij CNI-patiënten met 4 en 1 g NaCl-dieet.

Naam	Kreat Kl ml/min	Zoutop- neming g/dag	Hoeveelh. waterbel. ml/dag	G inloop- periode (kg)	$G_{\max}$ (kg)	Cum. Na- balans tijdens waterbel. (mmol)	Daling P_{Na} tijdens water- belasting (mmol/l)
MT	1,89	3	1050	52,6	0,80	- 81	136 → 125
KR	3,50	3	1500	79,1	1,85	- 93,8	138 → 128
EO	3,81	4	1500	66,7	1,35	- 94,3	141 → 135
GB	4,79	4	1500	62,9	2,60	- 25,5	135 → 119
PT	5,15	4	1500	52,1	2,40	- 153,9	143 → 128
HF	5,57	4	1500	88,0	1,75	- 41,3	142 → 135
OJ	6,67	4	1500	73,4	1,35	- 10,9	144 → 142
SL	7,78	4	1500	62,8	1,32	- 23,7	144 → 139
DS	8,19	4	1500	53,7	0,95	- 43,5	143 → 136
LM ₁	9,26	4	1500	69,9	0,75	- 45,9	144 → 141
KG	12,87	4	1500	58,7	1,58	- 1,0	145 → 137
LM ₃	3,09	4	1500	66,4	2,30	- 114,0	138 → 128
EC	4,03	4	1500	63,3	0,85	- 108,0	144 → 139
LM ₂	6,28	4	1500	69,6	1,50	- 74,0	142 → 131
DW	6,42	3	1500	69,3	0,50	- 82,3	142 → 137
DM	6,64	2½	1500	65,6	3,05	- 11,4	135 → 128
TA	6,92	3½	1500	70,2	1,45	- 196,0	143 → 129
BK	11,28	4	1800	72	2,70	- 110,0	147 → 141
gem. 1,61							
NL	1,86	1	750	47,1	1,35	- 59,2	138 → 128
KG ₂	4,32	1	1000	54	0,90	- 47,0	136 → 130
PT	4,33	1	1200	51,8	1,80	- 100,0	132 → 112
SL	7,46	1	1500	62,8	1,05	- 10,3	141 → 136
DS	7,96	1	1500	52,4	1,50	- 55,5	138 → 132
LM	8,57	1	1500	67,6	0,92	- 33,9	139 → 128
KG ₁	11,98	1	1500	60,8	0,65	- 10,0	139 → 137
RO	7,54	1	1250	67,3	2,57	- 52,8	138 → 130
YG	8,0	1	1500	54	2,35	- 63,9	136 → 120
gem. 1,45							



Figuur 11. Invloed van de waterbelasting gedurende 6 dagen bij 4 g NaCl-dieet bij patiënt LM met progressieve nierinsufficiëntie. Periodes b en c volgen resp. 18 en 30 maanden op periode a. De GFR-waarden waren 8,22; 4,61 en 2,17 ml/min gedurende de opeenvolgende periodes. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



Figuur 12. Invloed van de waterbelasting gedurende 5 - 6 dagen bij 1 g NaCl-dieet bij patiënt KG met progressieve nierinsufficiëntie. Periode b volgt 24 maanden op periode a. De GFR-waarden waren 9,19 en 2,79 ml/min gedurende de opeenvolgende periodes. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.

Tabel IX. Overzicht uitgangs-GFR, en maximale verandering in lichaamsgewicht ($\Delta G_{\max}$) alsmede gemiddelde verandering in natriumexcretie (ΔU_{NaV}) per dag, beide tijdens waterbelasting, bij 15 CNI-patiënten met 2,5 - 4 g NaCl-dieet.

Pat.	Zoutop- neming	Kreat Kl ml/min	Ureum Kl ml/min	GFR ml/min	$G_{\max}$ kg	$G_{\max}$	U_{NaV} mmol/d
MT	3	1,89	-	-	-	-	
LM ₃	4	3,09	1,25	2,17	2,30	3,46	19
EC	4	4,03	2,24	3,14	0,85	1,34	18
EO	4	3,81	2,69	3,25	1,35	2,02	18,9
GB	4	4,79	2,44	3,62	3,01	4,13	5,1
KR	3	3,50	4,31	3,91	1,85	2,34	15,6
PT	4	5,15	2,97	4,06	2,40	4,61	30,8
DW	3	6,42	2,32	4,37	0,50	0,72	13,7
LM ₂	4	6,28	2,93	4,61	1,50	2,16	12,3
TA	3½	6,92	3,35	5,14	1,45	2,07	32,7
HF	4	5,57	4,88	5,23	1,75	1,99	6,9
DM	2½	6,64	-	-	3,05	4,65	1,9
OJ	4	6,67	4,93	5,80	1,35	1,84	1,8
SL	4	7,78	4,61	6,20	1,32	2,10	4,0
DS	4	8,19	5,20	6,70	0,95	1,77	7,3
BK	4	11,28	4,92	8,10	2,70	3,75	18,3
LM ₁	4	9,26	7,17	8,22	0,75	1,07	7,7
KG	4	12,87	8,87	10,87	1,58	2,69	0,2

chaamsgewicht meer toe.

De bevindingen bij de twee bovengenoemde patiënten suggereren, dat de ernst van de stoornis in wateruitscheiding toeneemt, naarmate de nierfunctie achteruit gaat. Bij toetsing van de uitgangs-GFR en de gewichtstoename bij alle patiënten gezamenlijk, kan geen verband daartussen worden aangetoond (tabel IX). De patiënt MT uit de 4 g NaCl-groep en de patiënten met 1 g NaCl-dieet zijn voor deze vergelijking uit-

gesloten, aangezien zij met minder water waren belast.

10. Verband tussen de ernst van de nierinsufficiëntie en de natriumexcretie.

De mogelijkheid van een verband tussen de ernst van de nierfunctiestoornis en de mate van toeneming in de zoutexcretie tijdens waterbelasting wordt door ons eveneens overwogen.

In figuur 11 en 12 ziet men, dat $\Delta U_{Na}V$ bij dezelfde patiënt zowel in mmol als in procenten groter is, naarmate de uitgangs-GFR kleiner is.

Evenals bij de wateruitscheiding kan echter ook hier bij alle patiënten gezamenlijk geen verband worden gezien tussen de uitgangs-GFR en de toeneming in natriumexcretie (tabel IX).

11. Verband tussen de mate van volume-expansie en de natriumexcretie.

In figuur 11 en 12 ziet men, dat $\Delta U_{Na}V$ bij dezelfde patiënt groter is, naarmate de toeneming in lichaamsgewicht sterker is. Er is echter bij alle patiënten gezamenlijk geen zichtbaar verband tussen de $\Delta U_{Na}V$ en de gewichtstoename (tabel IX).

12. Samenvatting

Extra watertoediening van 1,5 liter per dag wordt bij de *controlepersonen* gevolgd door een snelle toeneming in diurese, zodat er geen waterretentie en gewichtsstijging ontstaan. De natriumuitscheiding toont bij de proeven met 4 g NaCl-dieet op dag 1 een tendens tot toeneming, deze is echter niet significant. Hetzelfde geldt voor de excretie van chloor, waar alleen op dag 2 van een significante toeneming sprake is. De fosfaat- en kaliumuitscheiding blijft onveranderd, evenals de kreatinineklaring. De ureumexcretie is bij het 1 g NaCl-dieet op dag 1 significant verhoogd, maar met 4 g NaCl-dieet is de verandering niet significant. De ureumklaring blijkt daarentegen gedurende de hele periode van de waterbelasting significant te zijn toegenomen.

In tegenstelling tot bij de controlepersonen, veroorzaakt waterbelasting bij patiënten met *chronische nierinsufficiëntie* een trage toeneming in diurese, waardoor waterretentie en een significante stijging van het lichaamsgewicht ontstaan. De significante daling van het serum-natrium is deels het gevolg van waterretentie, deels echter van renaal zoutverlies tijdens waterbelasting. Zoals aangetoond in figuur 5a en 5b is het gemiddelde natriumverlies 12,4 mmol per dag bij het 4 g NaCl-dieet en

8,0 mmol per dag bij het 1 g NaCl-dieet. Bij deze patiënten is de fosfaat- en kaliumexcretie tijdens een groot aantal dagen van de waterbelasting eveneens significant verhoogd, echter alleen met het 4 g NaCl-dieet. De ureumuitscheiding is bij het 1 g NaCl-dieet, en dan nog alleen tijdens de eerste twee dagen significant toegenomen. Tijdens het 4 g NaCl-dieet is de stijging zowel van de kreatinine- als de ureumklaring significant. Tijdens het 1 g NaCl-dieet is alleen de kreatinineklaring gedurende de laatste drie dagen van de waterbelasting significant toegenomen.

13. Beschouwing.

Het is duidelijk, dat bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie een verhoging van de totale watertoediening van $1\frac{1}{2}$ tot 3 liter per dag aanleiding kan geven tot een belangrijke verhoging van de natriumuitscheiding. De vraag is nu via welk mechanisme dit renaal natriumverlies plaatsvindt.

De invloed van de wateropneming op de natriumbalans blijkt merkwaardig genoeg weinig onderzocht te zijn. Thorn (1943) meldde bij de algemene beschouwing over de therapie van nierinsufficiëntie, dat wanneer vocht geforceerd werd toegediend, hetzij oraal, hetzij parenteraal, natrium en chloor ook in overmaat werden uitgescheiden; literatuurverwijzing ontbrak. Guild e.a. (1958) vonden tijdens waterbelasting bij drie uremische patiënten geen toegenomen natriumexcretie. Deze studie bevatte echter te summiere gegevens. De vochtopneming in de controleperiode was bovendien niet gestandaardiseerd.

De experimenten van Coleman e.a. (1966) waren gericht op de verklaring van het fenomeen van renaal zoutverlies tijdens sterke zoutbeperking bij patiënten met sterk verlaagde nierfunctie. In de proefopstelling werd aan een groep van 11 patiënten met een kreatinineklaring lager dan 20 ml/min een *acute waterbelasting* gegeven. Bij deze patiënten die langdurig op een natriumarm dieet (< 15 mmol/dag) waren gesteld, trad een stijging van de $U_{Na}V$ op, direct evenredig met V , doordat U_{Na} constant bleef. Het beeld wordt omschreven als volledige urinestroomafhankelijkheid en zou een uiting zijn van het onvermogen van de nier om de natriumconcentratie onder een minimale waarde te laten dalen. Bij 9 patiënten werd de acute waterbelasting herhaald nadat zij enige tijd in evenwicht waren gebracht met een dieet dat 5 g NaCl bevatte. Ook hier steeg het $U_{Na}V$ tot circa het tweevoudige van de uitgangswaarde. Het U_{Na} daalde gemiddeld met 25%, hetgeen aanleiding was om van slechts partiële urinestroomafhankelijkheid te spreken. In wezen is

de betrekkelijk geringe daling van U_{Na} en de enorme stijging van $U_{Na}V$ in tegenspraak met de theorie van de minimaal bereikbare concentratie. De groep met 5 g NaCl had namelijk vóór de waterbelasting een natriumconcentratie in de urine van 40 - 80 mmol/l, hetgeen ver boven de minimale drempelwaarde ligt. Dat deze patiënten desondanks een sterke toeneming van de natriumexcretie vertoonden, suggereert dat de waterbelasting langs andere weg dan uitsluitend door toeneming van de urineproductie aanzet tot hogere natriumexcretie. Bij 8 patiënten werd nadat zij langdurig op een natriumopneming van 15 mmol/dag waren gezet, de vochttoevoer verhoogd van 1,5 - 2 l tot 3,5 - 4 l/dag. Deze *chronische waterbelasting* werd slechts 4 dagen volgehouden. De natriumexcretie per 24 uur steeg net zoals bij de experimenten met acute waterbelasting. De auteurs gaan geheel voorbij aan de mogelijkheid dat de verhoogde wateropneming in combinatie met het gestoorde vermogen om water uit te scheiden kan leiden tot volume-expansie, die op haar beurt weer aanleiding geeft tot uitscheiding van natrium in de urine.

Een mogelijkheid tot het zichtbaar maken van dit mechanisme zou gelegen kunnen zijn in een langere voortzetting van de waterbelasting, gevolgd door terugkeer naar de uitgangssituatie. Indien de toegenomen natriumexcretie uitsluitend het gevolg was van de toegenomen diurese, zou zij moeten blijven bestaan zolang de waterbelasting duurt. Bestaat een *volumetrische impuls* dan zou na enige tijd van *hyperexcretie van water en zout* de natriumuitscheiding tot het uitgangsniveau moeten terugkeren. Het zijn deze overwegingen die de basis vormen van de door ons gekozen langdurige waterbelasting.

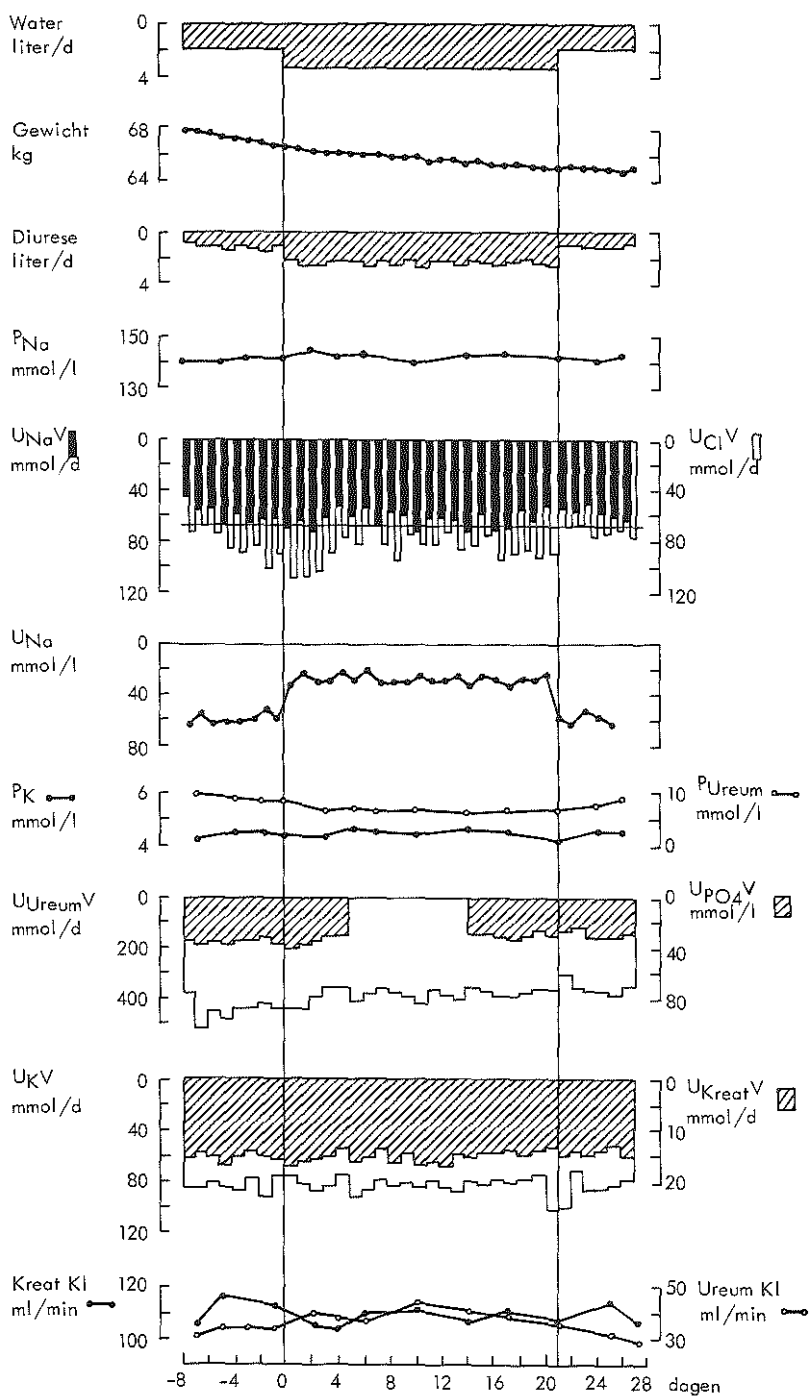
Hoofdstuk V : Resultaten van balansstudies tijdens langdurige waterbelasting van 10 tot 26 dagen

Zoals in hoofdstuk III reeds is gemeld, is bij 4 normalen (2 tijdens 3 - 4 g NaCl-dieet en 2 tijdens 1 g NaCl-dieet) en bij 9 patiënten met CNI (7 tijdens 2,5 - 4 g NaCl-dieet en 2 tijdens 1 g NaCl-dieet) de waterbelasting langdurig voortgezet en wel variërend van 10 tot 26 dagen.

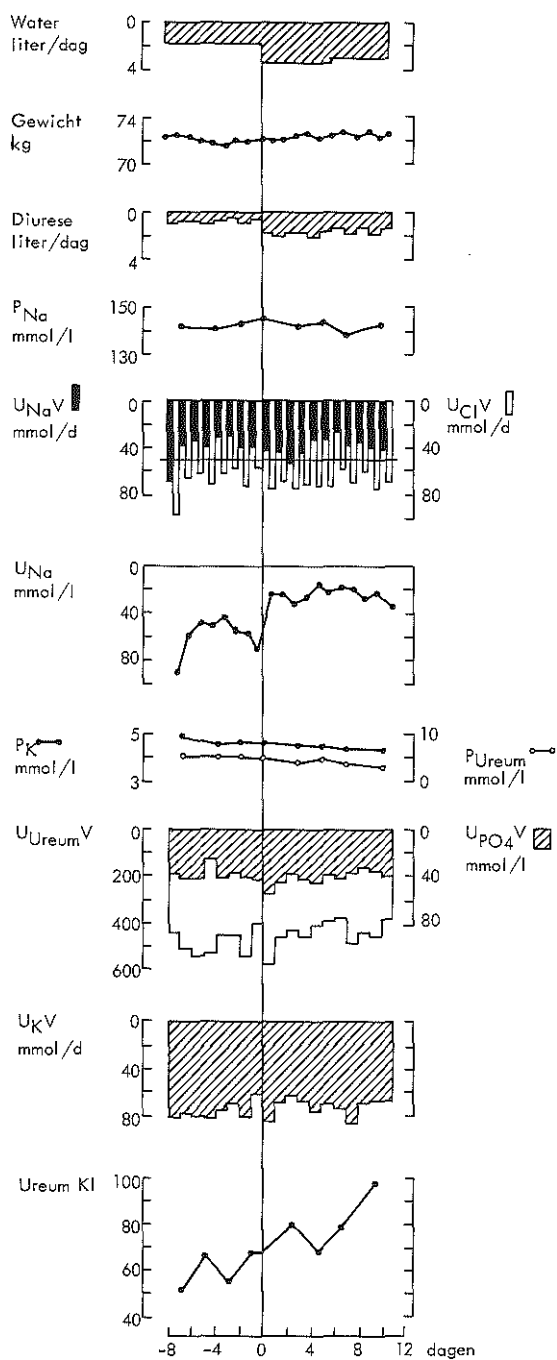
1. Diurese, serum-natrium en natriumexcretie.

Resultaten bij personen met normale nierfunctie.

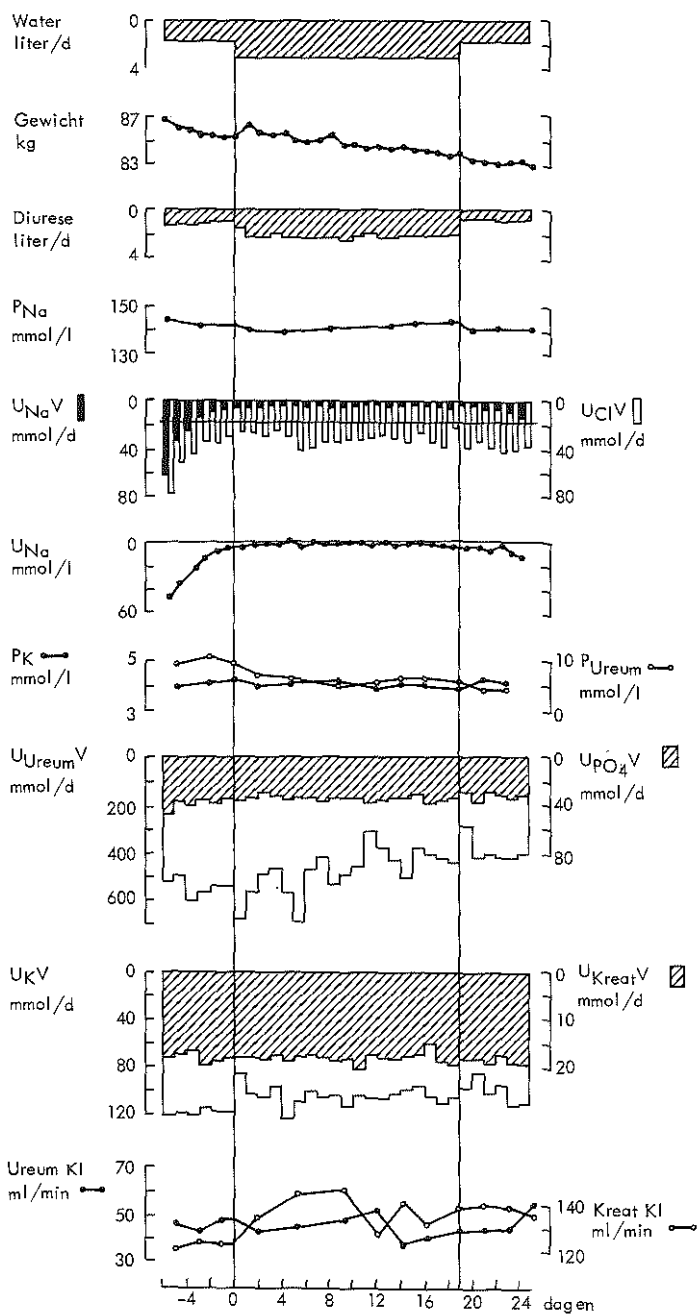
Het betreft de proefpersonen KB, MB, BV en RA (figuur 13 - 16). De extra toegediende hoeveelheid water wordt snel uitgescheiden. Het tijdstip van de maximale diurese ligt tussen dag 1 en dag 3 (figuur 13 - 16, tabel X). Na staken van de extra watertoediening keert de diurese onmiddellijk tot haar uitgangswaarde terug (KB en BV, resp. figuur 13 en 15). Het serum-natrium is in geen enkel geval tijdens de waterbelasting veranderd. De natriumexcretie is bij KB (figuur 13) en MB (figuur 14), die 4 g zout gebruikten, gedurende de eerste 3 - 4 dagen van de waterbelasting licht verhoogd. Dit is niet het geval bij BV (figuur 15) en RA (figuur 16), die 1 g NaCl kregen. De laatstgenoemde toont aan het eind van de waterbelasting een licht toegenomen natriurese (figuur 16). Berekent men de cumulatieve natriumbalans tijdens waterbelasting t.o.v. de uitgangswaarde, dan blijkt er bij KB (figuur 13) en MB (figuur 14) sprake te zijn van een licht natriumverlies (resp. -12,1 en -0,6 mmol, tabel X), bij BV (figuur 15) en RA (figuur 16) echter niet (resp. +56,8 en +6,0 mmol). Na staken van de waterbelasting retineert in 6 dagen tijd KB 31,4 en BV 3,6 mmol natrium (tabel X).



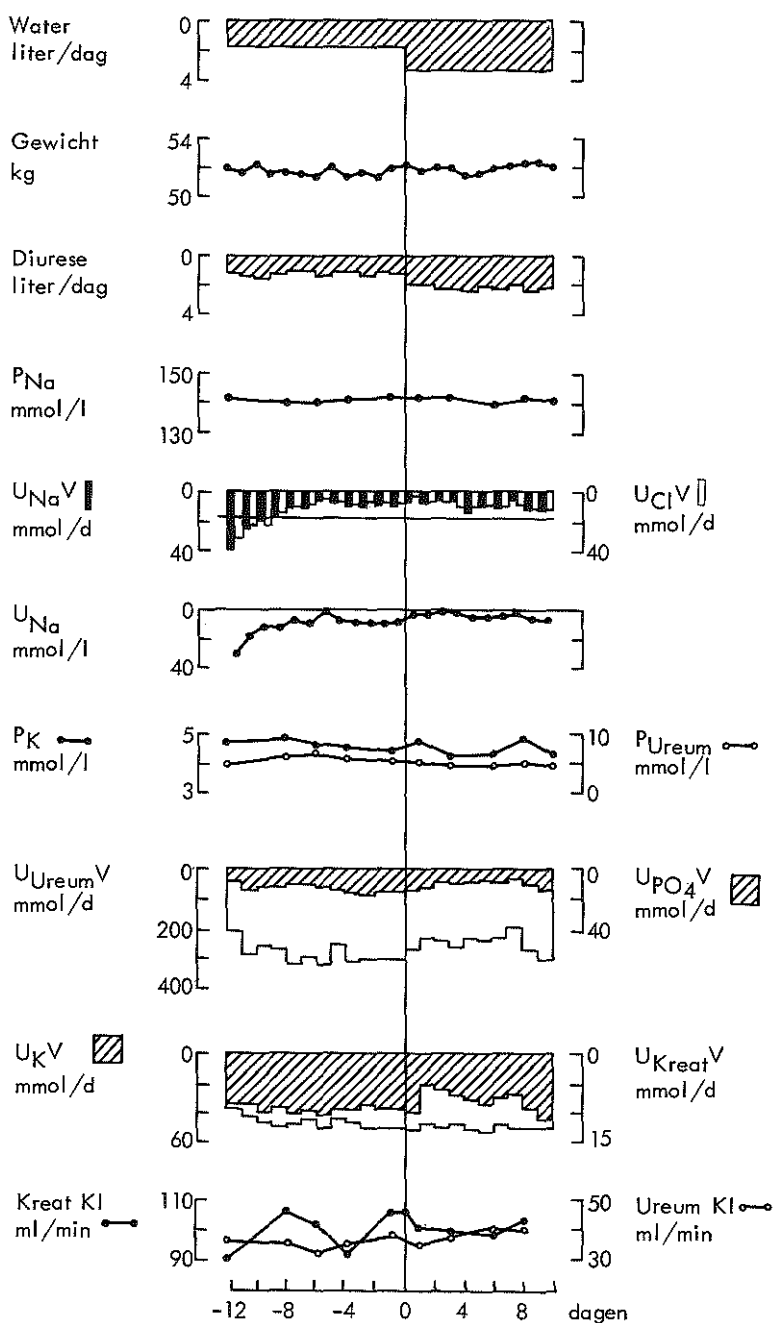
Figuur 13. Waterbelasting van 21 dagen bij controlepersoon KB tijdens 4 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



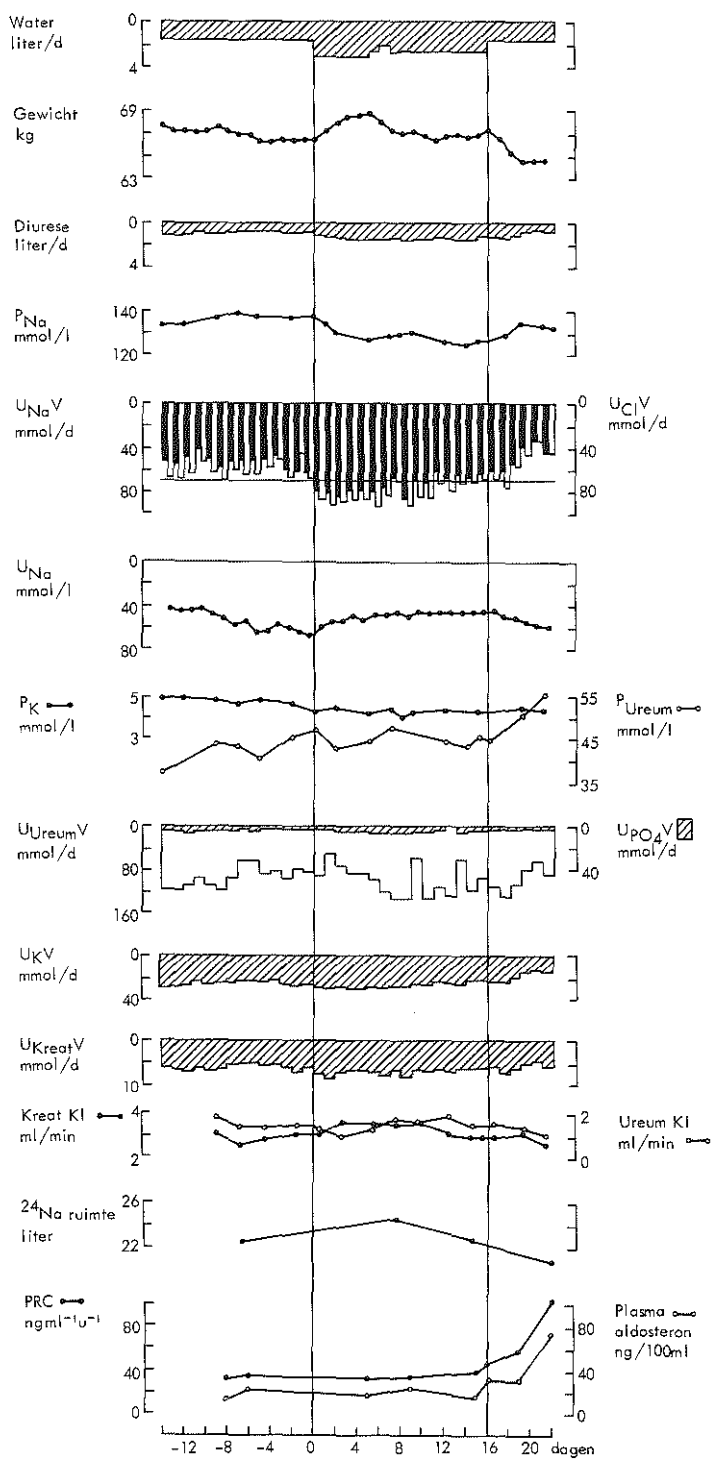
Figuur 14. Waterbelasting van 11 dagen bij controlepersoon MB tijdens 3 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



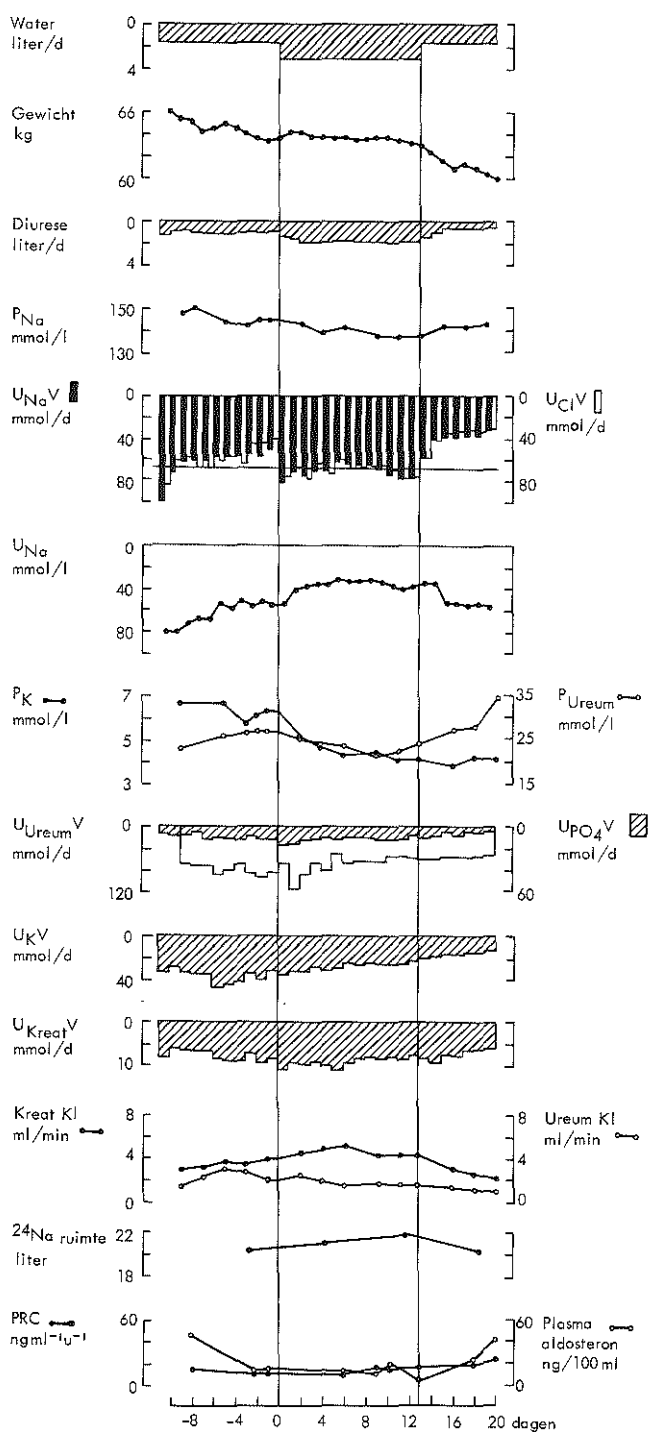
Figuur 15. Waterbelasting van 19 dagen bij controlepersoon BV tijdens 1 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



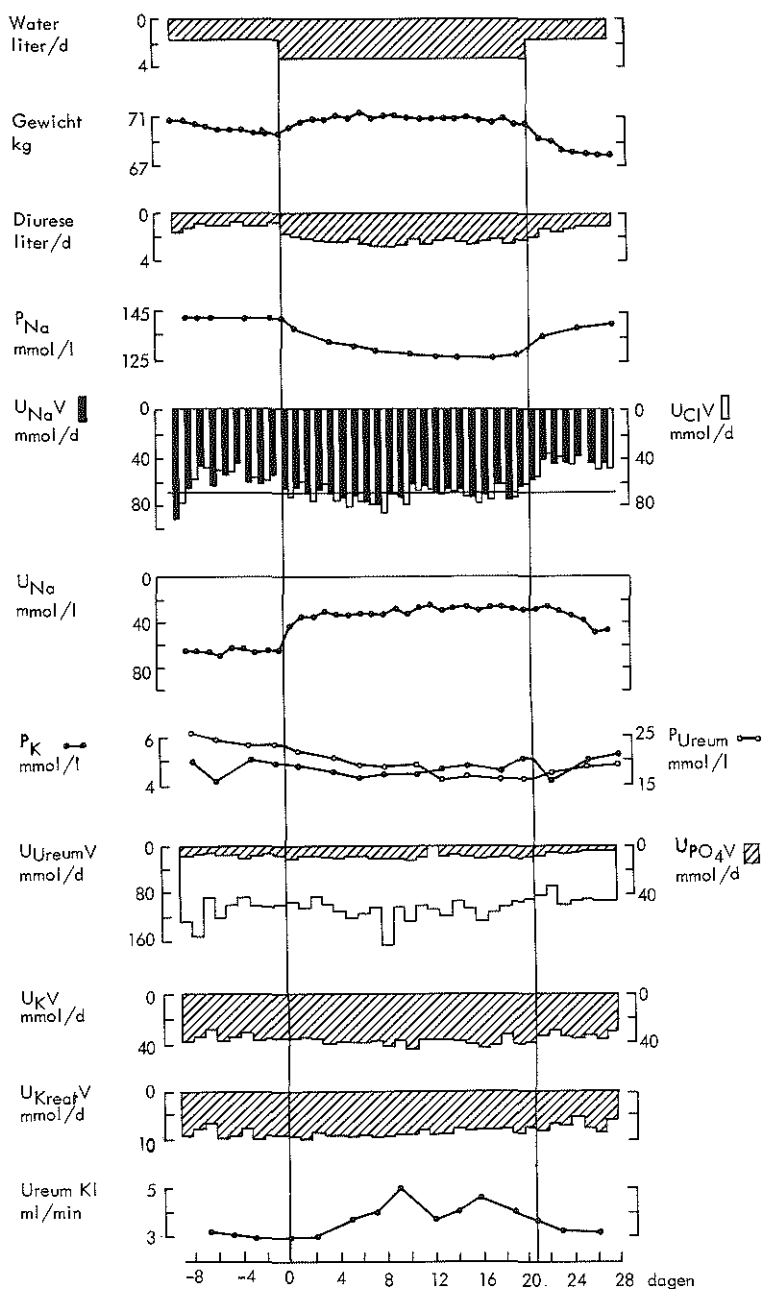
Figuur 16. Waterbelasting van 10 dagen bij controlepersoon RA tijdens 1 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



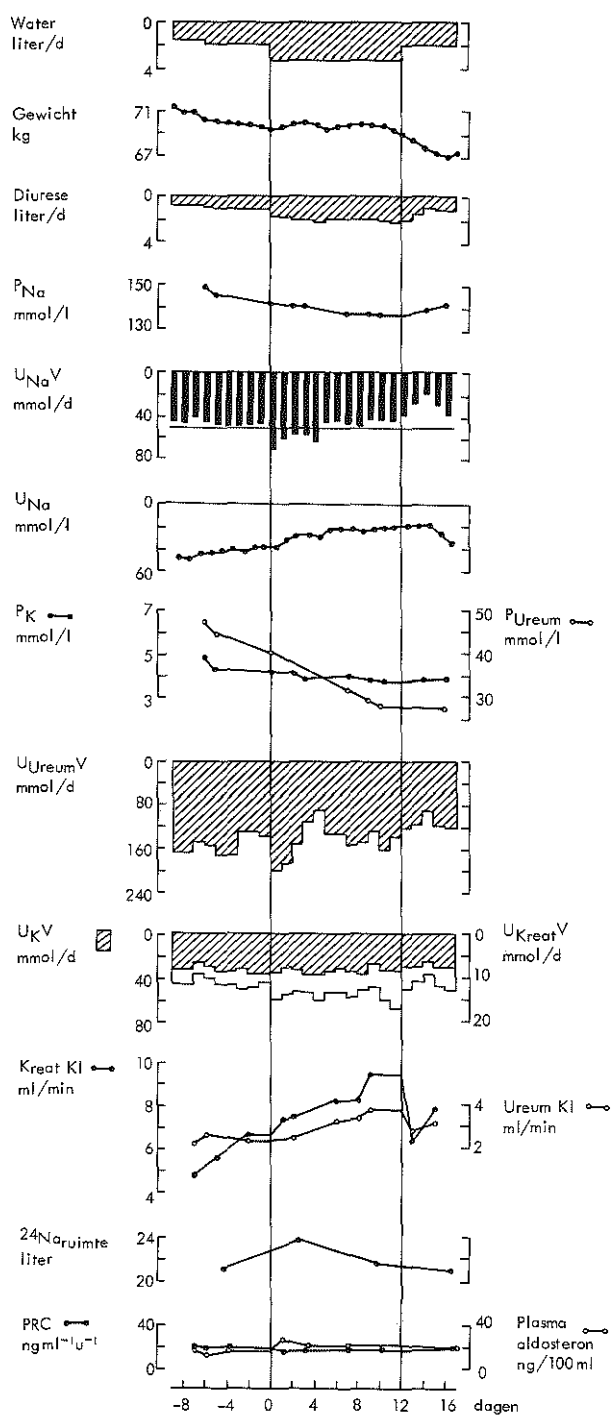
Figuur 17. Waterbelasting van 16 dagen bij CNI-patiënt LM3 (Kreat KI 3,09 ml/min) tijdens 4 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



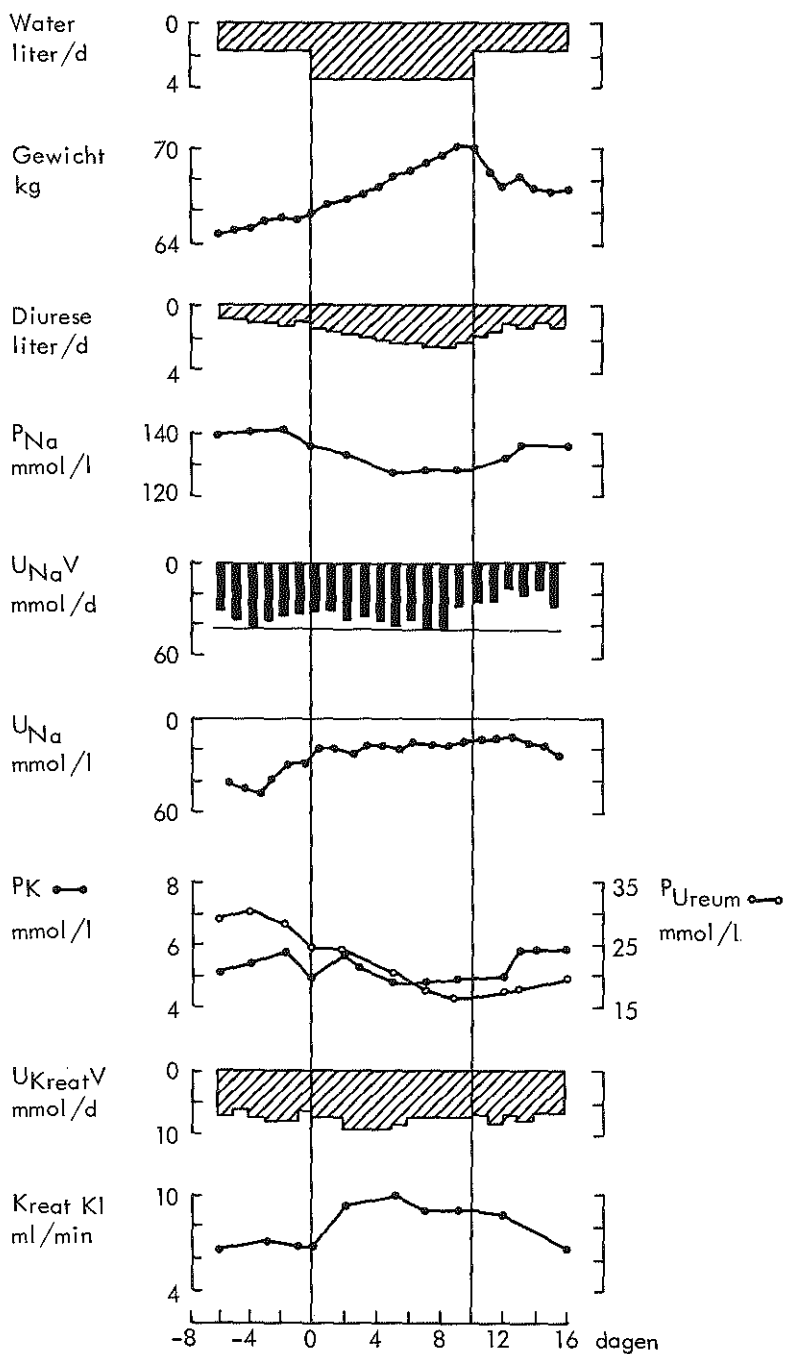
Figuur 18. Waterbelasting van 13 dagen bij CNI-patiënt EC (Kreat Kl 4,03 ml/min) tijdens 4 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



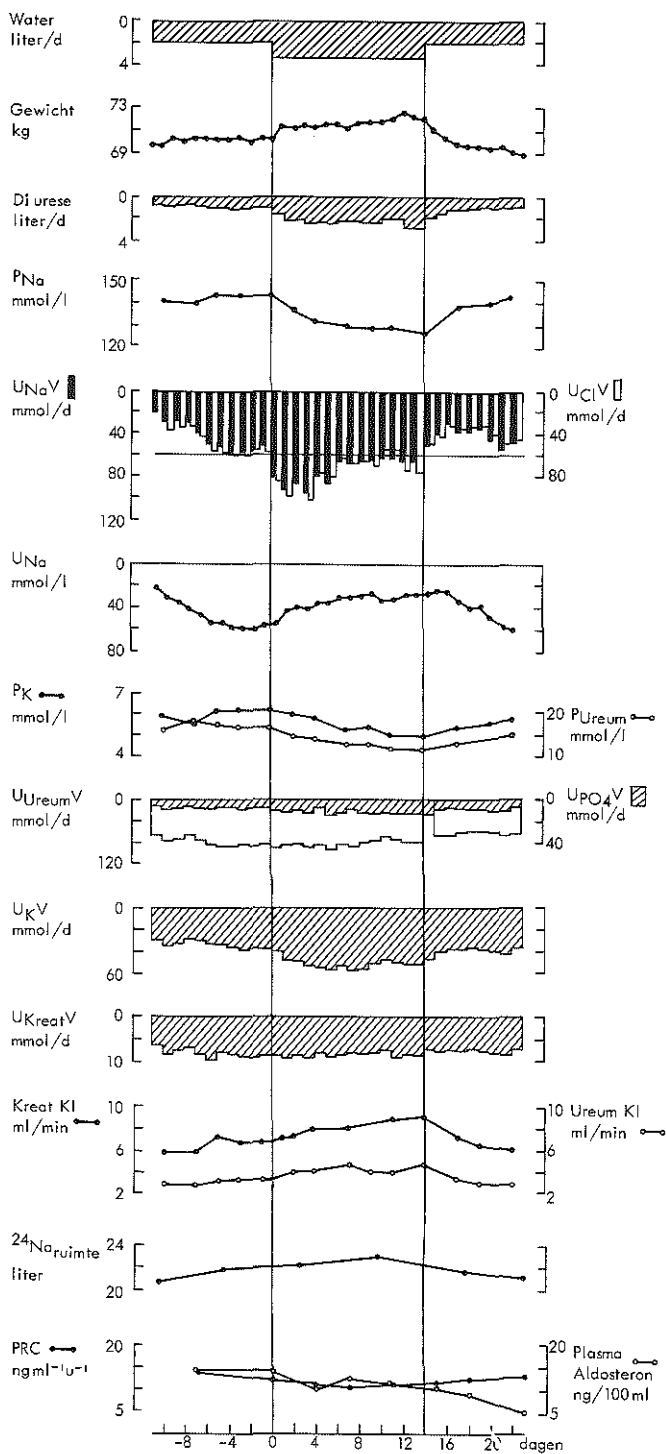
Figuur 19. Waterbelasting van 21 dagen bij CNI-patiënt LM₂ (Kreat KI 6,28 ml/min) tijdens 4 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



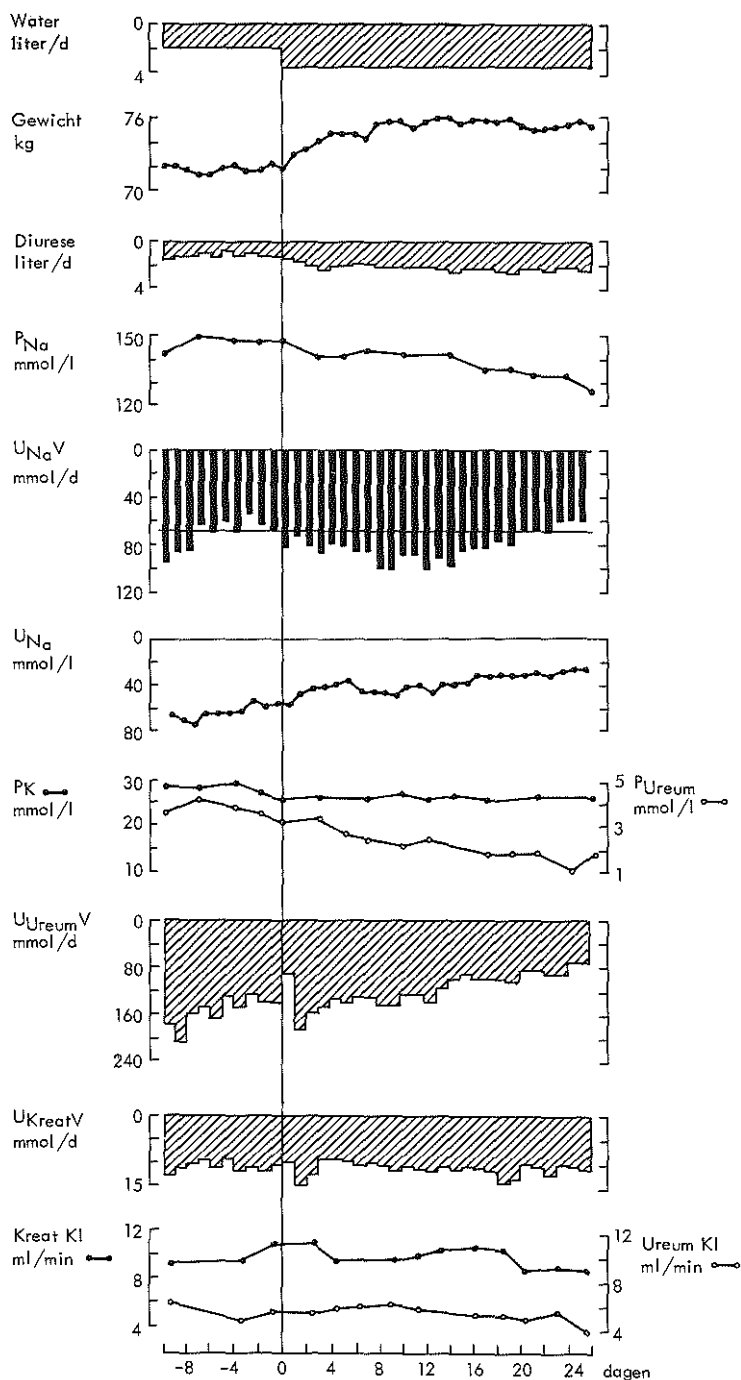
Figuur 20. Waterbelasting van 12 dagen bij CNI-patiënt DW (Kreat KI 6,42 ml/min) tijdens 3 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



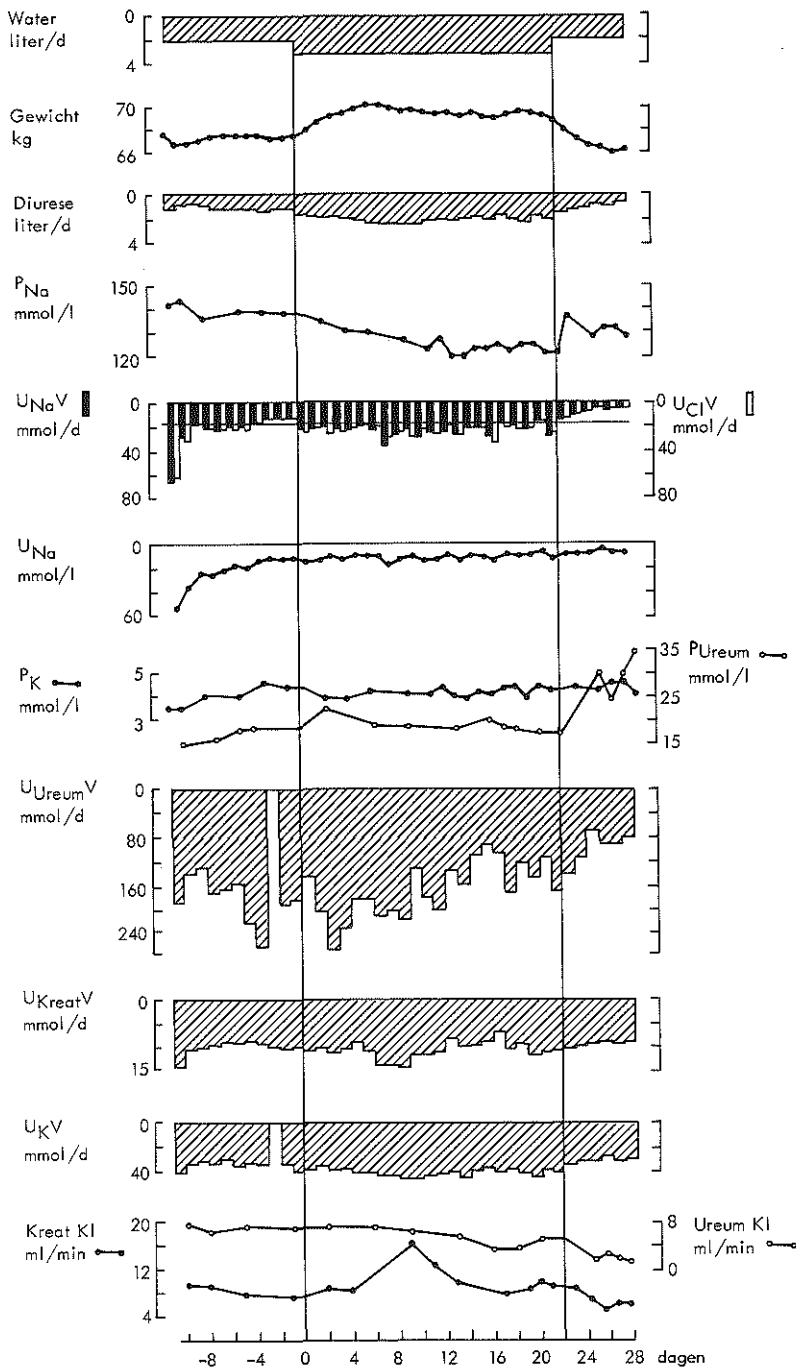
Figuur 21; Waterbelasting van 10 dagen bij CNI-patiënt DM (Kreat Kl 6,64 ml/min) tijdens 2½ g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



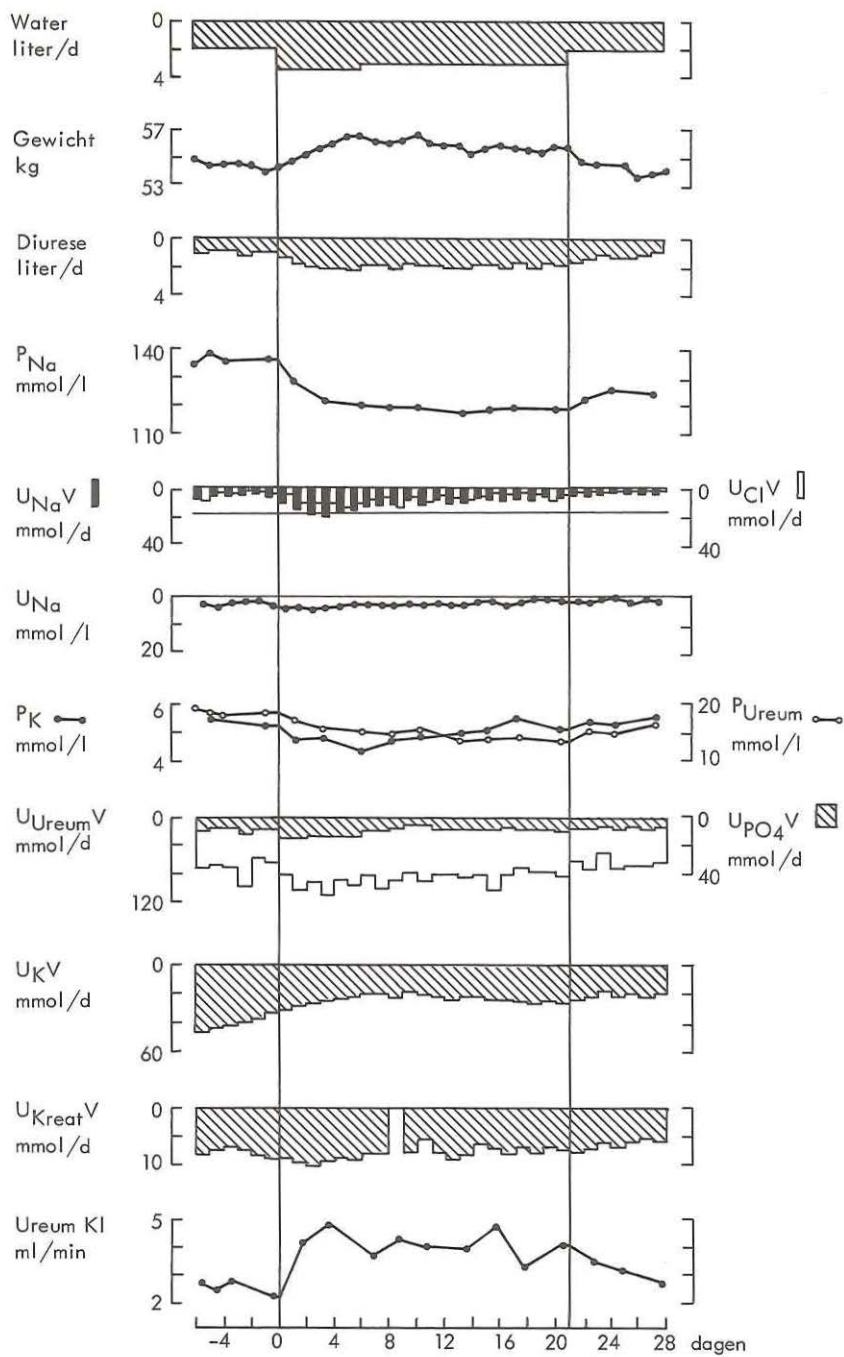
Figuur 22. Waterbelasting van 14 dagen bij CNI-patiënt TA (Kreat KI 6,92 ml/min) tijdens 3½ g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



Figuur 23. Waterbelasting van 26 dagen bij CNI-patiënt BK (Kreat Kl 11,28 ml/min) tijdens 4 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



Figuur 24. Waterbelasting van 22 dagen bij CNI-patiënt RO (Kreat KI 7,54 ml/min) tijdens 1 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.



Figuur 25. Waterbelasting van 21 dagen bij CNI-patiënt YG (Kreat KI 8,0 ml/min) tijdens 1 g NaCl-dieet. Zie lijst van afkortingen voor de gebruikte symbolen.

Tabel X. Tijdstip maximale diurese ($V_{\max}$), cumulatieve natriumbalans tijdens langdurige waterbelasting en uitlooperperiode t.o.v. de uitgangswaarde bij controlepersonen en CNI-patiënten.

Naam	Kreat Kl ml/min	Zoutopne- ming g/dag	Tijdstip $V_{\max}$	Duur waterbe- lasting (dagen)	Cumulatieve natriumbalans tijdens waterbe- lasting (mmol)	Duur uitloop- periode (dagen)	Cumulatieve natriumbalans tijdens uitloop- periode(mmol)
KB	112,7	4	dag 2	21	- 12,1	6	+ 31,4
MB	138,1	3	dag 1 - 2	11	- 0,6	-	-
BV	133	1	dag 2	19	+ 56,8	6	+ 3,6
RA	106,3	1	dag 1 - 3	10	+ 6,0	-	-
LM ₃	3,09	4	dag 6	16	- 182	6	+ 88,5
EC	4,03	4	dag 3	13	- 225	7	+ 86
LM ₂	6,28	4	dag 8	21	- 260,5	7	+ 91
DW	6,42	3	dag 3	12	- 75,8	5	+ 76
DM	6,64	2½	dag 8	10	- 25,8	6	+ 73,5
TA	6,92	3½	dag 13	14	- 284,0	6	+ 97
BK	11,28	4	dag 14	26	- 437,0	-	-
RO	7,54	1	dag 8	22	- 254,6	6	+ 26,9
YG	8,0	1	dag 6	21	- 113,7	7	+ 13,5

Resultaten bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Het betreft de proefpersonen LM₃, EC, LM₂, DW, DM, TA, BK, RO en YG (figuur 17 - 25).

Het beloop van de diurese tijdens de waterbelasting kunnen wij in twee fasen splitsen. De eerste fase bestaat uit een *langzame* toeneming van de urineproductie die tenslotte tot een maximale diurese ($V_{\max}$) leidt, daarna treedt de tweede fase in, bestaande uit een hernieuwd evenwicht tussen wateropneming en wateruitscheiding. Het tijdstip van de $V_{\max}$ valt bij benadering tussen dag 3 en dag 14 (figuur 17 - 25, tabel X). Hier is dus nog duidelijker dan tijdens de kortdurende waterbelastingsproeven van 5 tot 7 dagen te zien, dat in tegenstelling tot bij de controlegroep, de diurese in de CNI-groep achterblijft bij de vochttopneming en slechts *geleidelijk* toeneemt. Vier van de 9 patiënten doen er langer dan 6 dagen over om de $V_{\max}$ te bereiken.

Na het staken van de waterbelasting keert de diurese bij alle CNI-patiënten, ook weer anders dan bij de controlepersonen, langzaam tot haar uitgangswaarde terug (figuur 17 - 22, figuur 24 - 25).

Tijdens de beginperiode van de waterbelasting vindt een snelle daling van het serum-natrium plaats, deels ten gevolge van de waterretentie, deels ten gevolge van het natriumverlies. Het serum-natrium toont een verminderde daling of blijft stationair, vanaf het moment, dat de maximale diurese is bereikt en de natriumexcretie is verminderd of teruggekeerd tot het niveau van de uitgangswaarde. Na het staken van de extra watertoediening keert bij de meeste patiënten het serum-natrium niet geheel tot zijn uitgangswaarde terug.

De toeneming in de natriumuitscheiding tijdens waterbelasting gedurende 6 dagen is reeds hiervoor besproken. Het cumulatieve natriumverlies bij onze patiënten ten gevolge van langdurige waterbelasting varieert van 25,8 tot 437 mmol (tabel X). Na het staken van de waterbelasting treedt natriumretentie op (tabel X), variërend van 13,5 tot 97 mmol in 5 - 7 dagen.

a. Het beloop van de natriumexcretie ($U_{Na}V$) bij patiënten met 2,5 - 4 g NaCl-dieet.

Zeven CNI-patiënten zijn tijdens een zouthoudend dieet van 2,5 - 4 g onderzocht. Zoals hierboven is vermeld, tonen zij allen tijdens waterbelasting een toeneming in de natriumuitscheiding. Opvallend in het beloop van de natriurese tijdens de langdurige waterbelasting is, dat bij de meeste patiënten (LM₃, LM₂, DW, TA en BK; resp. figuur 17, 19, 20,

22 en 23) een fase van maximale $U_{Na}V$ wordt gevolgd door een fase van dalende waarden. Uiteraard is het bepalen van het begin en het einde van deze fasen alleen bij benadering mogelijk. In tabel XI wordt de duur van de respectieve fasen weergegeven. De piekexcretie bij LM₃, LM₂, DW, TA en BK bedraagt resp. 81; 71,6; 63,2; 85,2 en 88,6 mmol/d en wordt gevolgd door een fase van dalende waarden of door een terugkeer tot het niveau van de inlooperperiode (resp. 67; 66,3; 46,7; 63,5 en 70,5 mmol/d, tabel XI). Bij patiënten EC en DM (figuur 18 en 21) wordt de toegenomen excretie niet gevolgd door een fase van afnemend $U_{Na}V$ (zie tabel XI) en herstel van de zoutbalans. Omdat deze patiënten slechts 13 en 10 dagen belast werden, lijkt de veronderstelling gerechtvaardigd dat bij voortzetting van de belasting dit fenomeen wel zou zijn opgetreden. Patiënt LM₃ (figuur 17) toont weer zeer duidelijk de geschetste sequentie van toeneming van 63,5 tot 81,0 mmol per dag, na 10 dagen gevolgd door een terugkeer naar een waarde gelijk (67 mmol/d) aan die vóór de waterbelasting. Alleen wordt bij deze patiënt enigszins van de proefopstelling afgeweken, omdat de vochttopneming na 5 dagen moest worden verminderd.

Bespreking: In hoofdstuk IV, 13 schreven wij reeds dat Coleman e.a. (1966) de toeneming van $U_{Na}V$ tijdens waterbelasting bij 5 g NaCl-dieet verklaren door de zogenaamde 'partiële urinestroom-afhankelijkheid'. Onze bevindingen zijn in strijd met deze theorie. Het beloop van de $U_{Na}V$ bij onze patiënten blijkt bifasisch. Na een fase van maximale natriumafstoting (= eerste fase) neemt bij 5 van de 7 patiënten de natriumuitscheiding af of keert zij terug tot het uitgangspunt (= tweede fase). De theorie van Coleman e.a. impliceert immers een constante toeneming van $U_{Na}V$ bij gelijkblijvende diurese. In het geval van EC en DM (figuur 18 en 21), die slechts 13 respectievelijk 10 dagen werden belast, nemen wij aan, dat bij voortzetting van de waterbelasting, de $U_{Na}V$ ook zou zijn afgenomen.

b. Het beloop van de natriumconcentratie in de urine (U_{Na}) bij patiënten met 2,5 - 4 g NaCl-dieet.

Bij alle 7 patiënten daalt de natriumconcentratie in de urine, wanneer de diurese toeneemt als gevolg van de waterbelasting. Deze daling voltrekt zich geleidelijk in een periode van enkele dagen. In deze zelfde periode zien wij de diurese oplopen tot een waarde bereikt is, die overeenkomt met de exces-vochttopneming. Hierna stijgt het lichaamsgewicht niet verder en is de vochtbalans in evenwicht gekomen. Bij pa-

Tabel XI. $U_{Na}V$ tijdens inlooperperiode, fase van maximale $U_{Na}V$ en fase van dalende $U_{Na}V$ tijdens langdurige waterbelasting in 9 balansproeven bij 8 CNI-patiënten.

Naam	Kreat Kl ml/min	Zoutopne- ming g/dag	Duur water- belasting (dagen)	$U_{Na}V$ tijdens inlooperperiode mmol/d	Fase van maximale $U_{Na}V$ tijdens water- belasting		Fase van dalende $U_{Na}V$ tijdens waterbelasting	
					Duur	Gem. $U_{Na}V$ mmol/d	Duur	Gem. $U_{Na}V$ mmol/d
LM ₃	3,09	4	16	63,5	dag 1 - 9	81,0	dag 10 - 16	67
EC	4,03	4	13	52	dag 1 - 13	69,3	-	-
LM ₂	6,28	4	21	56,7	dag 1 - 11	71,6	dag 12 - 21	66,3
DW	6,42	3	12	47,4	dag 1 - 5	63,2	dag 6 - 12	46,7
DM	6,64	2½	10	34,5	dag 1 - 9	37,9	-	-
TA	6,92	3½	14	52,5	dag 1 - 6	85,2	dag 7 - 14	63,5
BK	11,28	4	26	64,5	dag 1 - 15	88,6	dag 16 - 26	70,5
RO	7,54	1	22	11,8	dag 8 - 14	28,2	dag 15 - 22	21,5
YG	8,0	1	21	8,0	dag 1 - 14	12,4	dag 15 - 21	6,5

tiënt LM₃, LM₂, DW, TA en BK (resp. figuur 17, 19, 20, 22 en 23) zien wij vervolgens een late daling die samenhangt met de vermindering van de natriumexcretie in de late fase van de waterbelasting. Wij zien aan het eind van deze fase de natriumexcretie geheel (LM₃, DW en BK, resp. figuur 17, 20 en 23) of bijna volledig (LM₂ en TA resp. figuur 19 en 22) terugkeren tot het niveau van de inlooperperiode.

Bespreking: In hoofdstuk IV, 13 beschreven wij de opvatting van Coleman e. a., dat de stijging van $U_{Na}V$ tijdens waterbelasting verklaard moet worden door een 'partiële urinestroom-afhankelijkheid'. Ware dit het geval, dan zou nadat U_{Na} zijn absolute minimum bereikt heeft, de $U_{Na}V$ zijn maximum-waarde blijven houden, zolang de urinestroom constant blijft. Onze proeven met langdurige waterbelasting tonen aan, dat deze opvatting onjuist is. De daling van U_{Na} is niet abrupt en eindigt niet wanneer de urinestroom maximaal is geworden. De periode na het bereiken van de evenwichtstoestand wat waterbalans en gewichtscurve betreft, kenmerkt zich juist door een geleidelijke verdere daling van U_{Na} . Dankzij dit mechanisme treedt na het bereiken van het evenwicht in de vochtbalans, ook evenwicht in de natriumbalans op. Deze adaptieve prestatie van de nier ontwikkelt zich langzaam en wordt pas manifest na vele dagen. Dit verklaart waarom Coleman e.a., die slechts de toegenomen $U_{Na}V$ van de eerste dagen waarnamen, tot hun foutieve conclusie kwamen.

Het feit dat de ernstig insufficiënte nieren uiteindelijk in staat blijken U_{Na} dusdanig te verlagen, dat $U_{Na}V$ ondanks toegenomen diurese, in evenwicht kan komen met de natriumopneming, impliceert dat de toegenomen $U_{Na}V$ in de eerste dagen van de waterbelasting langs een ander mechanisme verklaard moet worden dan dat van een gefixeerde minimum-waarde voor U_{Na} en partiële urinestroom-afhankelijkheid.

c. De natriumexcretie ($U_{Na}V$) en het beloop van de natriumconcentratie (U_{Na}) bij patiënten met 1 g NaCl-dieet.

Patiënt YG en RO ondergingen de waterbelasting nadat de zoutbalans in de controleperiode in evenwicht was gekomen bij een 1 g NaCl-dieet (figuur 24 en 25).

Beloop van de natriumexcretie.

Beide patiënten tonen een stijging van $U_{Na}V$ tijdens waterbelasting. Het cumulatieve natriumverlies bedraagt bij YG 113,7 en bij RO 254,6 mmol (tabel X).

Ook hier zien wij dat een fase van maximale $U_{Na}V$ wordt gevolgd door een fase van dalende waarden. YG (figuur 25) laat de hoogste $U_{Na}V$ reeds in de eerste dagen zien, bij RO (figuur 24) treedt de maximale natriurese veel later op, namelijk tussen dag 8 en 14. De piek-excretie bij RO en YG bedraagt resp. 28,2 en 12,4 mmol/dag en wordt evenals bij de patiënten met 2,5 - 4 g NaCl-dieet gevolgd door een fase van verminderde excretie of terugkeer tot zelfs onder het niveau van de inlooperperiode van resp. 21,5 en 6,5 mmol/dag (tabel XI).

Na het staken van de waterbelasting demonstreren beiden een vermogen om natrium te retineren door de excretie tijdens de 3 laatste dagen van de uitlooperperiode tot onder de 5 mmol/dag te reduceren (figuur 24 en 25, tabel XII). Dit fenomeen, in enigszins lichtere mate, is na het staken van de waterbelasting waarneembaar bij 4 andere patiënten uit de groep van de kortdurende waterbelasting (tabel XII): de patiënten NL, KG₂, DS en KG₁ reduceren de $U_{Na}V$ tot 6,3 - 9,7 mmol/d, terwijl deze uitscheiding tijdens waterbelasting 15 - 21 mmol/d bedraagt. SL, LM en PT tonen aan het eind van de uitlooperperiode nog een hoge $U_{Na}V$ van resp. 14,5; 17 en 30 mmol/d.

Beloop van de natriumconcentratie in de urine.

In tegenstelling tot bij de resultaten met de natriumopneming van 2,5 - 4 g zien wij hier dat beide patiënten in het begin van de waterbelasting reageren met een lichte stijging van de U_{Na} ten opzichte van de laatste dagen uit de controleperiode: bij YG (figuur 25) stijgt de U_{Na} van 5 tot 10 mmol/l, bij RO (figuur 24) van 10,5 tot 14 mmol/l. Ditzelfde verschijnsel wordt ook waargenomen bij patiënt KG₂ uit de reeks proeven met 5 dagen waterbelasting: de U_{Na} stijgt daarbij van 11 tot 20 mmol/l.

Bij voortzetting van de waterbelasting tonen beide patiënten een langzame, geleidelijke daling van U_{Na} , die bij patiënt YG tot onder het niveau van de controleperiode komt ($U_{Na} = 3$ mmol/l) en bij patiënt RO tot dit niveau ($U_{Na} = 10$ mmol/l). Door deze daling schept de nier zich de mogelijkheid om het evenwicht in de zoutbalans volledig (YG) of bijna volledig (RO) te herstellen.

In de periode na het staken van de waterbelasting daalt bij beiden de U_{Na} tot extreem lage waarden (YG gemiddeld 2,3 mmol/l en RO gemiddeld 6,0 mmol/l, tabel XII). Hier openbaart zich het vermogen van deze nieren met ernstig insufficiënte functie, om toch onder speciale omstandigheden de concentratie van natrium in de urine tot vrijwel het

Tabel XII. Gemiddelde natriumconcentratie (U_{Na}), natriumexcretie ($U_{Na}V$) en serum-natrium (P_{Na}) tijdens inlooperperiode (I), langdurige waterbelasting (B) en de drie laatste dagen van de uitlooperperiode (U) in 9 balansproeven bij 8 CNI-patiënten met 1 g NaCl-dieet.

Pat.	Zoutopneming g/dag	Hoeveelheid waterbelasting ml/dag	Duur waterbelasting (dagen)	Gem. U_{Na} mmol/l			Gem. $U_{Na}V$ mmol/d			Gem. P_{Na} mmol/l		
				I	B	U	I	B	U	I	B	U
NL	1	750	7	24	19,5	13,0	12,5	21	8,2	138	128	140
KG ₂	1	1000	5	11	14	9,3	10,5	20	9,7	136	131	137
DS	1	1500	6	14	10,3	9,0	8,5	18	6,3	138	132	137
KG ₁	1	1500	6	13	6	10,0	13,5	15	9,4	139	136	139
RO	1	1250	22	10,5	11,4	6,0	12	24	4,6	138	133	131
YG	1	1500	21	5	5,8	2,3	5	10	2,4	136	118	125
SL	1	1500	6	19	10	17,3	19	21	14,5	141	136	141
LM	1	1500	6	37	21,3	19	37	43	17	139	128	139
PT	1	1500	5	50	38	45	39,5	59,5	30	132	112	116

absolute minimum terug te brengen. Ditzelfde fenomeen, in enigszins lichtere mate is na het staken van de waterbelasting waarneembaar bij NL, KG₂, DS en LM uit de groep patiënten met de kortdurende waterbelasting (tabel XII).

Bespreking: In hoofdstuk IV, 13 meldden wij reeds dat Coleman e. a. de toegenomen $U_{Na}V$ bij 1 g NaCl-dieet toeschreven aan het onvermogen van de ernstig insufficiënte nier om de U_{Na} onder de uitgangskoncentratie te laten dalen. Natriumexcretie nam dientengevolge recht evenredig met de diurese toe (volledige urinestroom-afhankelijkheid).

Het beloop van U_{Na} in ons onderzoek toont aan dat deze opvatting onjuist is. In de beginperiode van de waterbelasting tonen patiënt YG en RO (evenals KG₂ uit de reeks met de vijfdaagse waterbelasting) juist een stijging van de U_{Na} . De stijging van $U_{Na}V$ is dus niet uitsluitend een 'passief' gebeuren van een gefixeerde U_{Na} en toegenomen diurese, maar moet ten minste ten dele ook berusten op een meer specifieke invloed die de tubulaire reabsorptie van natrium selectief meer remt dan die van water. Overigens vonden ook Coleman e. a. bij 4 van de 11 onderzochte patiënten met CNI, een stijging van U_{Na} na waterbelasting; een verschijnsel waar zij verder niet op in gingen.

Onder langdurige voortzetting van de waterbelasting zien wij bij YG en RO de U_{Na} geleidelijk weer dalen, ten teken dat adaptieve mechanismen steeds tot de mogelijkheden van deze schrompelnieren behoren. Er treedt een herstel in de zoutbalans op, dankzij het vermogen van de nier om U_{Na} te reduceren.

Als de waterbelasting wordt gestaakt en de diurese weer afneemt, zien wij de U_{Na} tot extreem lage waarden dalen. De nieren demonstreren hiermee hun vermogen om de natriumreabsorptie tot het uiterste op te voeren en de urine vrijwel volledig van natrium te ontdoen. Deze schommelingen in de U_{Na} tonen duidelijk aan dat er geen sprake is van een absoluut gefixeerd minimum van U_{Na} en dat zelfs deze sterk geschrompelde nieren met kreatinineklaring van 2 tot 11 ml/min in staat blijven de U_{Na} te laten fluctueren.

Het feit, dat de nieren het vermogen behouden om U_{Na} te laten fluctueren binnen ruime grenzen impliceert dat de variaties in natriumexcretie die in deze proefopstelling worden waargenomen, op een geheel ander mechanisme moeten berusten dan alleen op toe- en afneming van de urinestroom. Over de aard en de wijze waarop dit mechanisme tijdens de waterbelasting in werking wordt gesteld, zullen wij in een later hoofdstuk nader uitwijden.

2. Chloorexcretie.

Bij zes CNI-patiënten (LM₃, EC, LM₂, TA, RO en YG; figuur 17 - 19, 22, 24 en 25), is de chlooruitscheiding in de urine bepaald. Deze is, zoals te verwachten, toegenomen tijdens de waterbelasting als ook de natriumuitscheiding toeneemt.

De chlooruitscheiding bij de 4 controlepersonen is niet veranderd. Vergeleken met de inlooperperiode is de chloorexcretie tijdens de waterbelasting bij KB (figuur 13) afgenomen, bij MB, BV en RA (resp. figuur 14, 15 en 16) toegenomen. De uitloop laat bij KB en MB een lagere, bij BV daarentegen een hogere chlooruitscheiding zien.

3. Ureumexcretie en ureumklaring.

Over de gehele periode genomen is de gemiddelde ureumuitscheiding tijdens waterbelasting toegenomen bij de CNI-patiënten LM₃, LM₂, DW en YG (figuur 17, 19, 20, 25 en tabel XIII) en afgenomen bij EC, TA, BK en RO (figuur 18, 22, 23, 24 en tabel XIII). Een diëtische invloed als verklaring voor de verminderde ureumuitscheiding bij de laatstgenoemde 4 patiënten is mogelijk. Tijdens de uitlooperperiode is de $U_{\text{Ureum}}V$ ten opzichte van de waterbelasting in alle gevallen afgenomen (tabel XIII). Gedurende de waterbelasting ziet men echter geen lineair verband tussen de toeneming in natriumexcretie en de verandering in ureumuitscheiding. Figuur 17 (LM₃) laat duidelijk zien, dat de toeneming van ureumexcretie veel later dan die van natrium verschijnt. EC (figuur 18) toont aan het eind van de waterbelasting een afnemende ureumuitscheiding, terwijl de natriurese hoog blijft. De ureumexcretie bij DW (figuur 20) neemt na een piek van 3 dagen af, terwijl de maximale natriumuitscheiding 5 dagen duurt. TA (figuur 22) toont een nauwelijks veranderde ureumexcretie. Het beloop van de ureumuitscheiding in figuur 23 (BK) en figuur 24 (RO) is geheel verschillend van dat van de natriurese.

Bij de controlepersonen toont de ureumuitscheiding een geleidelijke daling tijdens waterbelasting, welke zich voortzet in de uitlooperperiode (figuur 13 - 16, tabel XIII).

De ureumklaring is bepaald bij de CNI-patiënten LM₃, EC, LM₂, DW, TA, BK, RO en YG (figuur 17 - 20, 22 - 25, tabel XIII). Behalve EC en RO (figuur 18 en 24) tonen de overigen een toegenomen ureumklaring tijdens waterbelasting (tabel XIII). In de uitlooperperiode daalt zij in alle gevallen. Gedurende de waterbelasting ziet men ook hier geen nauwe samenhang tussen het beloop van de natriumexcretie en dat van de u-

Tabel XIII. De gemiddelde ureumexcretie ($U_{\text{Ureum}}V$) en ureumklaring (Ureum Kl) tijdens inlooperperiode (I), langdurige waterbelasting (B) en uitlooperperiode (U) bij controlepersonen en CNI-patiënten.

Naam	Gem. $U_{\text{Ureum}}V$ mmol/d			Gem. Ureum Kl ml/min		
	I	B	U	I	B	U
KB	406	366	332,6	34	39,6	30,3
MB	466,6	437,6	-	67,5	80,3	-
BV	547	473,9	381,0	38,0	52,3	52,2
RA	300	245	-	39,3	38,2	-
LM ₃	83	99,8	98,2	1,25	1,53	1,16
EC	87	69	57,4	2,24	2,01	1,31
LM ₂	104	110,5	90,9	2,93	3,99	3,22
DW	134,5	146	114,6	2,32	4,22	2,89
DM	-	-	-	-	-	-
TA	82	80,3	59,3	3,35	4,22	3,07
BK	145	118,3	-	4,92	5,07	-
RO	192	175,5	99,9	7,29	5,69	2,05
YG	61,4	87,5	64,5	2,22	3,97	2,79

reumklaring. Vergelijkt men de maximale en dalende fase van de $U_{\text{Na}}V$ gedurende de waterbelasting met de gemiddelde ureumklaring uit de corresponderende perioden (tabel XIV), dan blijkt de ureumklaring bij LM₃, LM₂, DW en TA (zie ook figuur 17, 19, 20 en 22) tijdens de dalende fase van de $U_{\text{Na}}V$ onveranderd of juist licht toegenomen.

Bij de normalen is de ureumklaring bij 3 van de 4 patiënten gestegen (figuur 13 - 17, tabel XIII).

Bespreking: Uit onze waarnemingen blijkt, dat de gemiddelde ureumexcretie tijdens waterbelasting bij 4 van de 8 CNI-patiënten *niet* is toegenomen t. o. v. de inlooperperiode. Ook kan gedurende de waterbelasting geen lineair verband tussen de hoogte van de natrium- en de ureumexcretie worden gezien.

Tabel XIV. Overzicht maximale en dalende fase van de natriumexcretie (U_{NaV}) tijdens langdurige waterbelasting met de corresponderende ureumklaring (Ureum Kl) en kreatinineklaring (Kreat Kl).

Naam	Fase van maximale U_{NaV} tijdens waterbelasting				Fase van dalende U_{NaV} tijdens waterbelasting			
	Duur	Gem. U_{NaV} mmol/d	Gem. Ureum Kl ml/min	Gem. Kreat Kl ml/min	Duur	Gem. U_{NaV} mmol/d	Gem. Ureum Kl ml/min	Gem. Kreat Kl ml/min
LM ₃	dag 1 - 9	81,0	1,45	3,53	dag 10 - 16	67	1,64	3,08
EC	dag 1 - 13	69,3	2,01	4,67	-	-	-	-
LM ₂	dag 1 - 11	71,6	3,93	-	dag 12 - 21	66,3	4,03	-
DW	dag 1 - 5	63,2	2,43	7,36	dag 6 - 12	46,7	3,41	8,57
DM	dag 1 - 9	37,9	-	9,33	-	-	-	-
TA	dag 1 - 6	85,2	3,97	7,70	dag 7 - 14	63,5	4,34	8,70
BK	dag 1 - 15	88,6	5,44	10,12	dag 16 - 26	70,5	4,70	9,68
RO	dag 8 - 14	28,2	6,12	13,0	dag 15 - 22	21,5	4,24	8,89
YG	dag 1 - 14	12,4	3,99	-	dag 15 - 21	6,5	3,93	-

Tevens laten de resultaten uit de kortdurende belastingsproeven van 5 tot 7 dagen zien, dat tijdens extra watertoediening de ureumexcretie in de 4 g NaCl-groep niet significant is gestegen (figuur 7a, tabel VI). In de 1 g NaCl-groep was zij alleen op dag 1 van de waterbelasting significant verhoogd (figuur 7b, tabel VI). Daarentegen was de natriumexcretie tijdens waterbelasting, behalve op dag 6 bij de proeven met 1 g NaCl, op alle dagen significant toegenomen.

Deze bevindingen pleiten tegen een toegenomen osmolaire belasting als verklaring voor de verhoogde natriurese tijdens waterbelasting.

4. Fosfaatexcretie.

In 5 proeven is de fosfaatuitscheiding bij de CNI-patiënten bepaald. Bij LM₃, LM₂, TA en YG toont deze een stijging tijdens waterbelasting, die na staken daarvan weer afneemt (figuur 17, 19, 22, 25 en tabel XV). Bij EC (figuur 18) vindt de verhoogde fosfaturie slechts in het begin van de waterbelasting plaats, over de gehele periode genomen is zij echter afgenomen (tabel XV). Het beloop van de fosfaatuitscheiding gedurende de waterbelasting toont evenals bij ureum geen lineair verband met de natriurese bij LM₃ (figuur 17), EC (figuur 18), LM₂ (figuur 19) en TA (figuur 22). Deze samenhang is wel aanwezig in het geval van YG (figuur 25). Na staken van de waterbelasting neemt de fosfaatexcretie in alle gevallen af.

Bij de controlepersonen is de fosfaatexcretie afgenomen (figuur 13 - 16, tabel XV). Een diëtische invloed als verklaring voor de verminderde excretie is mogelijk, aangezien de daling zich voortzet in de uitlooperiode.

Bespreking: Hoewel 4 van de 5 patiënten tijdens langdurige waterbelasting een toeneming in de fosfaatexcretie laten zien, bleek uit de kortdurende proeven van 5 tot 7 dagen, dat geen significante stijging in de fosfaatuitscheiding plaats vond in de 1 g NaCl-groep. De toeneming was ook niet significant gedurende de eerste 2 dagen in de 4 g NaCl-groep. Tijdens de langdurige waterbelasting kan geen lineair verband tussen de stijging van de fosfaat- en die van de natriumexcretie worden gezien.

In het licht van deze waarnemingen lijkt het niet waarschijnlijk, dat het renaal zoutverlies tijdens waterbelasting dient te worden toegeschreven aan een toegenomen osmolaire belasting van het minder permeabele fosfaat-anion (zie hoofdstuk I).

Tabel XV. De gemiddelde fosfaatexcretie (UpO_4V) en kaliumexcretie (UKV) tijdens inlooperperiode (I), langdurige waterbelasting (B) en uitlooperperiode (U) bij controlepersonen en CNI-patiënten.

Naam	Gem. UpO_4V mmol/d			Gem. UKV mmol/d		
	I	B	U	I	B	U
KB	33	31,1	28,7	84,3	85,2	83,6
MB	40,6	39,6	-	70,2	71,4	-
BV	36	30,9	29,3	115,8	103,5	99,2
RA	15	9,3	-	36,5	31,2	-
LM ₃	2,67	4,46	2,95	27,5	26,6	18,7
EC	11,8	10,18	6,86	36	27,5	15,7
LM ₂	7,4	10,14	7,04	37,7	40,6	36,2
DW	-	-	-	35,5	33,0	28,6
TA	8,3	11,86	9,92	37	50,1	38,7
RO	-	-	-	37	41,0	31,4
YG	9,2	9,59	7,39	36,2	23,7	19,7

5. Kaliumexcretie.

Er vindt tijdens waterbelasting een stijging van de kaliumexcretie plaats bij de CNI-patiënten LM₂, TA en RO (figuur 19, 22, 24 en tabel XV). Een daling wordt echter waargenomen bij LM₃, EC, DW en YG (figuur 17, 18, 20, 25 en tabel XV). Ook hier is een diëtische invloed als verklaring voor de verminderde kaliumuitscheiding mogelijk. Er is tijdens de waterbelasting geen direct verband tussen de hoogte van de kalium- en die van de natriumexcretie.

De kaliumuitscheiding bij de controlepersonen KB en MB (figuur 13, 14, tabel XV) is tijdens de waterbelasting praktisch onveranderd ten opzichte van de inloop- en uitlooperperiode. BV en RA (figuur 15 en 16) tonen een afgenomen kaliumuitscheiding ten opzichte van de inlooperperiode (tabel XV).

Tabel XVI. De gemiddelde kreatinineklaring (Kreat Kl) tijdens inlooperperiode (I), langdurige waterbelasting (B) en uitlooperperiode (U) bij controlepersonen en CNI-patiënten.

Naam	Gem. Kreat Kl ml/min		
	I	B	U
KB	112,7	107,6	110
BV	133	129,6	132,5
RA	106,3	99,73	-
LM ₃	3,09	3,30	2,45
EC	4,03	4,67	2,67
DW	6,42	8,08	6,99
DM	6,65	9,33	7,74
TA	6,92	8,30	6,76
BK	11,28	9,90	-
RO	7,54	10,22	6,14

6. Kreatinineklaring

De kreatinineklaring is bij 7 CNI-patiënten bepaald. Behalve BK (figuur 23) tonen de overige patiënten tijdens waterbelasting een toename in de kreatinineklaring van 0,2 tot 2,7 ml/min (figuur 17 - 18, 20 - 24, tabel XVI). Vergelijkt men de maximale en dalende fase van de U_{NaV} gedurende de waterbelasting met de gemiddelde kreatinineklaring uit de corresponderende perioden (tabel XIV), dan ziet men, dat de dalende fase van de U_{NaV} bij 3 patiënten gepaard gaat met een licht (LM₃ en BK) tot sterk (RO) afgenomen kreatinineklaring. Deze laatste toont bij DW en TA daarentegen een verdere stijging tijdens de terugkerende U_{NaV} , hetgeen suggereert, dat ook tubulaire factoren verantwoordelijk zijn voor de verhoogde natriumreabsorptie. Tenslotte zien wij bij EC en DM (figuur 18 en 21) gedurende de waterbelasting geen li-

neair verband tussen de hoogte van de kreatinineklaring en de ernst van het renaal zoutverlies. Bij EC neemt de kreatinineklaring aan het eind van de waterbelasting af van 5,26 tot 4,47 ml/min, terwijl de natrium-excretie hoog blijft. De kreatinineklaring bij DM toont een constant be-loop (of een dalende tendens) gedurende de waterbelasting, terwijl de natriumuitscheiding geleidelijk toeneemt.

De kreatinineklaring is bepaald bij de controlepersonen KB, BV en RA (figuur 13, 15, 16 en tabel XVI) en wordt door de waterbelasting nauwelijks beïnvloed.

7. Volume-expansie.

a. Lichaamsgewicht.

Bij de controlepersonen vindt slechts bij BV een kortdurende toene-ming van het lichaamsgewicht (0,7 kg) plaats (figuur 15, tabel XVII).

Alle 9 CNI-patiënten nemen in lichaamsgewicht toe tijdens waterbe-lasting (figuur 17 - 25, tabel XVII). De maximale stijging bedraagt 0,5 tot 4,45 kg.

Evenals het beloop van de diurese kan de lichaamscurve in twee fasen worden verdeeld. De eerste fase bestaat uit een oplopend been, overeen-komend met het gedeelte vanaf het begin van de waterbelasting tot het tijdstip, dat het maximale lichaamsgewicht is bereikt. Deze langzaam oplopende curve is het beste te zien bij de patiënten LM₃, LM₂, DM, TA, BK, RO en YG (figuur 17, 19, 21 - 25). Bij DW en EC loopt de cur-ve minder op. Deze laatste 2 patiënten tonen echter tijdens de inlooppe-riode een uitgesproken afneming van het lichaamsgewicht. Indien de ca-loriënbalans buiten beschouwing wordt gelaten, geeft deze oplopende curve de *mate van waterretentie* weer. In tabel XVII wordt het tijdstip weergegeven waarop het maximale lichaamsgewicht ($G_{\max}$) bij de ver-schillende patiënten wordt bereikt: dit blijkt na 1 tot 14 dagen het ge-val te zijn. Het tijdstip $G_{\max}$ correspondeert met het ogenblik, dat de maximale diurese ($V_{\max}$) is bereikt (tabel XVII). De waterretentie is immers het gevolg van het feit, dat de diurese vertraagd opklimt.

Vanaf het moment, waarop excretie en opneming van vocht gelijk aan elkaar worden, doet een nieuwe evenwichtssituatie haar intrede. De tweede fase van de gewichtscurve dient dan ook in principe een plateau te vormen. De meeste patiënten tonen echter in deze tweede fase een geleidelijke daling van het lichaamsgewicht. Aan het eind van de water-belasting is het ΔG ten opzichte van de inlooperperiode dan ook vermin-

Tabel XVII. Tijdstip van de maximale diurese ($V_{\max}$), tijdstip en maximale verandering van het lichaamsgewicht ($G_{\max}$). De verandering van het lichaamsgewicht aan het eind van de langdurige waterbelasting en aan het eind van de uitlooperperiode; beide t.o.v. de inlooperperiode.

Naam	Kreat Kl ml/min	Duur water- belasting (dagen)	Tijdstip $V_{\max}$	Tijdstip $G_{\max}$	$\Delta G_{\max}$ (kg)	ΔG (kg) eind water- belasting	ΔG (kg) eind uitloop- periode
KB	112,7	21	dag 2	dag 0	-	- 1,2	- 1,4
MB	138,1	11	dag 1 - 2	dag 0	-	0,8	-
BV	133	19	dag 2	dag 1	0,7	- 1,5	- 2,6
RA	106,3	10	dag 1 - 3	dag 0	-	0,1	-
LM ₃	3,09	16	dag 6	dag 5	2,30	0,80	- 1,90
EC	4,03	13	dag 3	dag 1	0,85	- 1,05	- 3,25
LM ₂	6,28	21	dag 8	dag 7	1,60	0,50	- 1,95
DW	6,42	12	dag 3	dag 3	0,50	- 0,30	- 2,20
DM	6,64	10	dag 8	dag 9	4,45	4,45	1,85
TA	6,92	14	dag 13	dag 12	2,45	2,05	- 1,0
BK	11,28	26	dag 14	dag 14	3,90	3,40	-
RO	7,54	22	dag 8	dag 6	2,57	1,50	- 1,10
YG	8,0	21	dag 6	dag 6	2,35	1,70	- 0,25

derd (tabel XVII). Bij patiënt YG en LM₃ berust deze vermindering voor een deel op de afgenomen hoeveelheid waterbelasting (figuur 25 en 17). Bij de overigen is de geleidelijke gewichts­daling waarschijnlijk aan een negatieve caloriënbalans te wijten. Behalve bij DM, is het lichaams­gewicht, om dezelfde reden, aan het eind van de uitlooperperiode bij de overige CNI-patiënten van 0,25 tot 3,25 kg ten opzichte van het uitgangsgewicht afgenomen (tabel XVII).

In hoofdstuk V, 1b en c is reeds beschreven, dat met de nieuwe steady state van de diurese, dus ook van het gewicht, een evenwichtssituatie ontstaat in de natriumexcretie bij LM₃, LM₂, DW, TA, BK, RO en YG (resp. figuur 17, 19, 20, 22 - 25).

b. De ²⁴Na_{ruimte}

Figuur 17 (LM₃), 18 (EC), 20 (DW), 22 (TA) en tabel XVIII tonen het beloop van de ²⁴Na_{ruimte}.

Bij alle 4 patiënten toont deze ruimte een toeneming tijdens waterbelasting. Op de 3e - 8e dag bedraagt deze toeneming 0,5 tot 2,8 liter. Tenzelfder tijd ziet men een duidelijke stijging van de corresponderende U_{NaV} (daarbij wordt de gemiddelde U_{NaV} van 2 dagen genomen) ten opzichte van de natriumexcretie tijdens de inlooperperiode (tabel XVIII). Bij de patiënten LM₃ en DW worden bij de tweede meting tijdens waterbelasting kleinere volumina gevonden dan op dag 8 resp. 3. Dit blijkt samen te vallen met vermindering van de natriumexcretie. EC en TA laten ten tijde van de tweede meting iets verdere stijgingen van de ²⁴Na_{ruimte} zien. De corresponderende U_{NaV} is bij EC wel licht gestegen, echter niet bij TA.

In de uitlooperperiode zien wij bij allen een daling van de ²⁴Na_{ruimte}; bij LM₃ en TA tot ruim onder het uitgangsniveau, bij de andere twee tot vlak onder of gelijk aan deze waarde. Alle patiënten tonen op de betreffende meetdagen natriumexcreties lager dan tijdens de controle, met retentie van natrium als gevolg.

Bespreking: Uit onze waarnemingen blijkt, dat waterbelasting aanleiding geeft tot een vergrote natriumruimte, gepaard gaande met een verhoogde natriurese. Na staken van de extra watertoediening keert de ²⁴Na_{ruimte} terug tot, of daalt zij ruim onder het uitgangsniveau, met retentie van natrium als gevolg. Inkrimping van de natriumruimte aan het eind van de waterbelasting bij 2 patiënten en verdere expansie van deze ruimte bij 1 patiënt gaan gepaard met resp. een afnemende en toeneming van de natriumexcretie. Deze bevindingen beklemtonen de bete-

Tabel XVIII. Resultaten van de ^{24}Na ruimte en de corresponderende UNaV tijdens inlooperperiode, langdurige waterbelasting en uitlooperperiode bij 4 CNI-patiënten.
() * dag, waarop tijdens de waterbelasting of de uitlooperperiode de bepaling is verricht.

Pat.	^{24}Na ruimte liter				UNaV mmol/d			
	Inloop- periode	Waterbelasting		Uitloop- periode	Inloop- periode	Waterbelasting		Uitloop- periode
		Begin	Eind			Begin	Eind	
LM ₃	22,45	24,45 (8)*	22,75 (15)	20,35 (6)	54	78	64	41
EC	20,10	21,0 (6)	21,70 (12)	20,0 (7)	55	70	76	35
DW	21,0	23,80 (3)	21,60 (10)	21,0 (5)	48,5	59	43,5	35,5
TA	21,76	22,26 (3)	23,16 (10)	21,16 (9)	54	90	62	49

kenis van volume-veranderingen voor de renale regulatie van de zoutuitscheiding in de huidige proefopstelling.

8. Plasma-renine en -aldosteron.

Bij 4 patiënten met nierinsufficiëntie is plasma-renine en -aldosteron bepaald (LM₃, EC, DN en TA; resp. figuur 17, 18, 20 en 22) en wel tijdens 3,5 - 4 g NaCl-dieet (Tabel XIX).

De normale waarde voor de plasma-renineconcentratie (PRC) in ons laboratorium bedraagt $24,5 \pm 7,7 \text{ ng ml}^{-1}\text{u}^{-1}$ tijdens 3 g NaCl-dieet. De licht verlaagde uitgangswaarden van de PRC, zoals in het geval van EC en TA, kunnen bij chronische nierinsufficiëntie voorkomen (Wilkinson e. a., 1972; Schalekamp e. a., 1973a). De uitgangswaarden van de plasma-aldosteron liggen bij allen in de normale range (normaal 5 - 20 ng/100ml).

Tijdens waterbelasting zien wij bij patiënt TA (figuur 22) een lichte daling van de PRC van 12,5 tot 10,6 $\text{ng ml}^{-1}\text{u}^{-1}$. Aan het eind van de

waterbelasting neemt zij weer toe tot 11,5 om na staken daarvan verder op te lopen tot 13,3 ng ml⁻¹u⁻¹. De PRC van de overige drie patiënten blijft tijdens waterbelasting onveranderd (zie figuur 17, 18 en 20). De plasma-aldosteron is tijdens waterbelasting in geen van de gevallen veranderd (figuur 17, 18, 20 en 22).

In de uitlooperperiode neemt bij één van de patiënten (LM₃, figuur 17) zowel plasma-renine als -aldosteron sterk toe: de PRC stijgt tot 103 ng ml⁻¹u⁻¹, de plasma-aldosteron tot 72,6 ng/100ml.

Tabel XIX. Uitgangswaarden plasma-renine en -aldosteron bij 4 patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Pat.	Plasma-renine (ng ml ⁻¹ u ⁻¹)	Plasma-aldosteron (ng/100ml)
TA	12,5	13,5
EC	10,5	11,5
LM ₃	32,4	20,7
DW	16,5	15,2

Bespreking: Enerzijds is het vreemd, dat de PRC tijdens waterretentie bij drie van de vier patiënten niet is veranderd. Anderzijds is het bekend, dat renine bij chronische nierinsufficiëntie minder gevoelig is voor volume-veranderingen (Schalekamp e. a., 1973a,b).

In de literatuur wordt gesuggereerd, dat hyponatriëmie op zichzelf de aldosteronproductie, onafhankelijk van het renine-angiotensine-systeem, kan stimuleren. Tijdens ernstige hypernatriëmie is bij een patiënte met diabetes insipidus een verlaagde aldosteron-renine ratio waargenomen (Schalekamp e. a., 1976). Omgekeerd vonden Fichman e. a. (1974) een verhoogde aldosteron-renine ratio tijdens hyponatriëmie (serum-natrium van 108 - 128 mmol/l) bij het syndroom van inappropriate ADH-secretie. In geen van onze patiënten is echter het plasma-aldosteron tijdens hyponatriëmie toegenomen. De verklaring zou kunnen liggen in de minder uitgesproken daling van het serum-natrium (123 - 136 mmol/l) in onze huidige proefopstelling. Bovendien zien wij in

twee van onze patiënten (EC, figuur 18 en TA, figuur 22) een daling van het serum-kalium, welke op zijn beurt de aldosteronproductie had kunnen remmen.

De sterke stijging van zowel de PRC als de plasma-aldosteron na staken van de waterbelasting bij patiënt LM₃ (figuur 17), wijst erop, dat in meer uitgesproken hypovolemische situaties (zie hoofdstuk VII 6) het renine-angiotensine-aldosteron-systeem ook bij chronische nierinsufficiëntie operationeel is.

9. Samenvatting.

De bevindingen tijdens de langdurige waterbelasting bij de *controlepersonen* zijn niet verschillend van hetgeen is waargenomen tijdens de kortdurende proeven. Extra watertoediening wordt gevolgd door een snelle toeneming in de diurese. Behalve een stijging van de ureumklaring vinden geen veranderingen plaats van het gewicht en serum-natrium, noch van de natrium-, chloor-, kalium-, ureum-, en fosfaatuitscheiding, noch van de kreatinineklaring.

Wel is bij de *CNI-patiënten* nog duidelijker dan tijdens de kortdurende proeven te zien, dat in tegenstelling tot bij de groep met normale nierfunctie de diurese achterblijft ten opzichte van de vochtopneming en pas geleidelijk toeneemt. Daardoor ontstaan waterretentie en een oplopende gewichtscurve. Op het moment, dat de maximale diurese is bereikt, waarin excretie en vochtopneming gelijk aan elkaar worden, doet een nieuwe evenwichtssituatie haar intrede en vormt de gewichtscurve een plateau. Tijdens het begin van de waterbelasting vindt een snelle daling van het serum-natrium plaats, deels t.g.v. de waterretentie, deels ook t.g.v. het natriumverlies. Het serum-natrium toont een verminderde daling of het blijft stationair vanaf het moment, dat de maximale diurese is bereikt en de natriumconcentratie is verminderd of is teruggekeerd tot het niveau van de uitgangswaarde.

Het beloop van de U_{NaV} tijdens waterbelasting blijkt bifasisch: na een piekexcretie neemt de natriurese af, of keert deze terug tot het niveau van de uitgangswaarde. Dit bifasisch beloop van de U_{NaV} gaat gepaard met een dalende U_{Na} bij gelijkblijvende diurese. Wanneer wij er de kortdurende waterbelastingsproeven bij betrekken, zien wij tijdens 1 g NaCl-dieet bij 3 van de 9 patiënten een stijging van de U_{Na} t.g.v. de waterbelasting optreden. Zes van de 9 patiënten tonen bovendien tijdens de uitlooperperiode een lagere U_{Na} dan tijdens waterbelasting. Het aangetoonde behoudend vermogen om U_{Na} te laten fluctueren binnen

ruime grenzen is in strijd met de theorie van de gefixeerde U_{Na} bij chronische nierinsufficiëntie.

Zoals te verwachten, is de chloorexcretie tijdens de langdurige waterbelasting verhoogd. Het beloop van de chlooruitscheiding correspondeert met dat van natrium. Noch de ureum-, noch de fosfaat-, noch de kaliumuitscheiding toont tijdens waterbelasting een lineair verband met de natriumexcretie. Zowel de ureum- als de kreatinineklaring is bij de meeste, maar niet bij alle patiënten tijdens waterbelasting toegenomen. Er is tijdens waterbelasting eveneens geen lineair verband tussen kreatinine- en ureumklaring enerzijds en natriumexcretie anderzijds.

Waterbelasting geeft aanleiding tot een toeneming van de natriumruimte, gepaard gaande met een verhoogde natriurese. Na staken van de extra watertoediening keert de $^{24}Na_{ruimte}$ terug tot, of daalt zij ruim onder het uitgangsniveau, met retentie van het natrium als gevolg. Inkrimping van de natriumruimte aan het eind van de waterbelasting bij 2 patiënten en verdere expansie van deze ruimte bij één patiënt gaan gepaard met resp. een afnemende en toenemende natriumexcretie.

Tijdens waterbelasting kan geen verandering van de plasma-renine en -aldosteron worden aangetoond. Mogelijk houdt dit verband met de verminderde gevoeligheid van renine voor volume-veranderingen bij chronische nierinsufficiëntie.

Hoofdstuk VI : Resultaten bij acute waterbelasting

1. *Diurese, serum-natrium en natriumexcretie bij normale nierfunctie.*

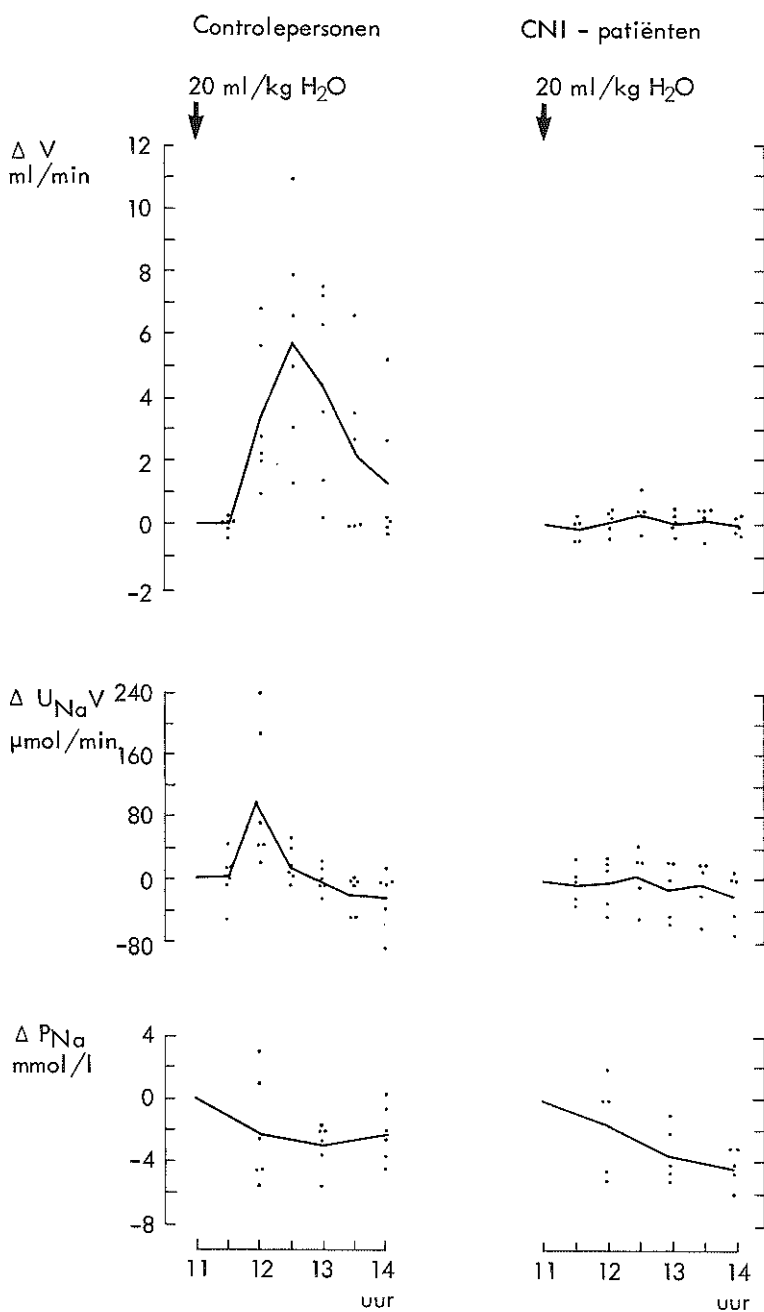
Zoals in Hoofdstuk III reeds is vermeld, werd de waterbelasting van 20 ml/kg lichaamsgewicht tussen 11.00 en 11.30 uur toegediend aan 6 proefpersonen. De piek van de diurese wordt, behalve bij één persoon, bereikt tussen 12.00 en 12.30 uur (figuur 26). De piek in de natriurese verschijnt daarentegen in 5 van de 6 gevallen een half uur eerder. Er vindt een significante toeneming plaats in de natriumexcretie tussen 11.30 en 12.00 uur ($p < 0,05$), gevolgd door een zekere natriumretentie. Het serum-natrium daalt na 2 uur gemiddeld 2,9 mmol/l en stijgt dan weer iets.

2. *Diurese, serum-natrium en natriumexcretie bij chronische nierinsufficiëntie.*

Vijf CNI-patiënten werden onderworpen aan de acute waterbelasting. Drie van hen tonen een lichte toeneming en de twee anderen een afname van de diurese. Er vindt geen significante verandering van de natriumexcretie plaats. Het serum-natrium daalt na 3 uur gemiddeld 4,1 mmol/l.

3. *Tegenstelling met de bevindingen bij chronische waterbelasting.*

Tijdens de acute waterbelasting bij normale nierfunctie wordt de grootste hoeveelheid water in de eerste uren verwijderd. De maximale diurese vindt één uur na het drinken plaats. In de literatuur is men het er over eens, dat na het drinken van water een verdunning van de totale extracellulaire vloeistof volgt, met daling van het electrolytengehalte (Blomhert, 1951). Deze verdunning moet een zekere graad bereiken, voordat de maximale diurese plaatsvindt. Bij onze proefpersonen met normale nierfunctie vindt tijdens deze verdunningsfase (=30 minuten



Figuur 26. Verandering van diurese (V), serum-natrium (P_{Na}) en natriumexcretie ($U_{Na}V$) tijdens acute waterbelasting bij 6 controlepersonen en 5 CNI-patiënten.

vóór de maximale diurese) een significante stijging van de natriumexcretie plaats. Na acute waterbelasting zien wij daarentegen bij de *CNI-patiënten* geen toeneming van de water- en zoutexcretie tijdens de duur van de proef.

Omgekeerd zien wij tijdens de *chronische waterbelasting* bij de *nier-insufficiënte* patiënten een significante stijging van de natriumexcretie, terwijl tevens sprake is van waterretentie en volume-expansie (zie hoofdstuk IV 8, V 7). Chronische waterbelasting veroorzaakt daarentegen bij personen met *normale* nierfunctie een snelle wateruitscheiding en geen significant verhoogde natriurese.

Deze bevindingen suggereren dat de toeneming in zoutexcretie bij de insufficiënte nier tijdens chronische, en bij de normale nier tijdens acute waterbelasting mogelijk onder één noemer zijn te brengen: nl. waterretentie met volume-expansie. Het verschil ligt dan alleen in de tijdsduur van dit effect. Dat bij acute waterbelasting de insufficiënte nier in tegenstelling tot de normale nier weinig toeneming in de diurese en natriurese toont, ligt aan de *vertraagde* water- en zoutexcretie bij chronische nierinsufficiëntie.

4. *Vergelijking met de resultaten uit de literatuur.*

Acute waterbelasting bij normale nierfunctie.

Tijdens onze proeven bleven de proefpersonen in dezelfde liggende houding, om de invloed van houdingsveranderingen op de water- en zoutuitscheiding (Burg e. a., 1961) tegen te gaan. Vele onderzoekers hielden onvoldoende rekening met deze factor of vermeldten zelfs de houding niet.

Barclay e. a. (1947) zagen dat acute waterbelasting, zowel in de ochtend als in de middag uitgevoerd, stijging veroorzaakte in de chloorexcretie. De houding waarin de mictie plaatsvond, was niet vermeld. Blomhert (1951) en Van 't Laar (1967) vonden een licht toegenomen uitscheiding van natrium in het begin, die later daalde tot, en zelfs dikwijls onder de uitgangswaarde. De proefpersonen urineerden liggend. Metzger e.a. (1969) vonden bij gezonde jonge mensen (leeftijd van 24 - 36 j.) ook initieel een lichte, maar niet significant gestegen natriurese. De mictie gebeurde echter ieder half uur in staande houding. Krück en Krecke (1965) meenden, dat waterbelasting aanleiding gaf tot significant verhoogde natriurese. Het blijkt echter een 'water-alcohol' test te betreffen. Coleman e.a. (1966) vonden bij een belasting van 1 liter wa-

ter in 30 minuten geen toename in de zoutexcretie. De proefpersonen urineerden liggend.

Acute waterbelasting bij chronische nierinsufficiëntie.

Wanneer wij onze resultaten vergelijken met die van Coleman e. a. (1966), dan blijkt uit de laatstgenoemde studie een grotere toeneming in diurese en natriumuitscheiding t.g.v. acute waterbelasting bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Dit ligt mogelijk aan het feit, dat de door ons onderzochte patiënten een slechtere nierfunctie hebben. De kreatinineklaring van onze patiënten ligt immers tussen 2,07 en 8,27 (gemiddeld 5,2) ml/min, in het andere geval varieert deze van 3,2 tot 20,0 (gemiddeld 10,5) ml/min. Een andere verklaring zou ook kunnen zijn, dat Coleman e. a. hun patiënten na de waterbelasting langer vervolgden: namelijk tot het moment, dat de diurese maximaal was.

Hoofdstuk VII : Bespreking van de resultaten; volume-expansie versus andere factoren als oorzaak van zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie

1. Inleiding.

In hoofdstuk I werd melding gemaakt van het feit, dat vele patiënten met chronische nierinsufficiëntie een neiging tot zoutverlies tonen.

Men moet hierbij een onderscheid maken tussen patiënten met z.g. salt-losing nephritis en patiënten, die niet tot deze categorie behoren. Tot de salt-losers rekent men die patiënten, die al bij geringe zoutbeperking een klinisch herkenbare natriumdepletie gaan tonen. Deze categorie heeft een zodanige stoornis in de zoutconservatie, dat slechts met behulp van een grote zoutopneming een evenwicht met het obligate renale verlies gehandhaafd kan worden. Wij zullen deze pathofysiologische eenheid apart bespreken (hoofdstuk VII 7).

Het grootste deel van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie toont niet het klinische beeld van zoutdepletie, zelfs niet bij beperkte natriumopneming. Toch hebben vele onderzoekers bij balansstudies tijdens een vrijwel zoutloos dieet (± 1 g NaCl) een gestoord vermogen waargenomen om de excretie tot onder 20 - 30 mmol/dag te reduceren (Nickel e. a., 1953; Levin & Cade, 1965; Gonick e. a., 1964; Kleeman e. a., 1966). Behalve het verlies aan zout, trad tijdens het praktisch zoutloos dieet ook een vermindering van de inulineklaring op, die op haar beurt was veroorzaakt door een volumedepletie (Nickel e. a., 1953; Levin & Cade, 1965). Coleman e. a. toonden dit verschijnsel in 1966 nogmaals aan bij 14 patiënten met kreatinineklaringen tussen 3 - 20 ml/min, die aan een langdurig balansonderzoek onderworpen werden (6 - 20 dagen) en hierin 10 - 15 mmol natrium en 1500 - 2000 ml vocht per dag opnamen. Bij 10 van de 14 patiënten bleef een negatieve natriumbalans bestaan tot het einde van de onderzoeksperiode. In geen

geval daalde de $U_{Na}V$ onder 12 mmol/d. Bij alle patiënten daalden de kreatinineklaring en het serum-natrium (bij 10 van de 14 tot < 130 mmol/l). Zij concludeerden dat de meeste patiënten bij deze strenge natriumrestrictie niet in staat waren om in natriumbalans te blijven en dat er dus sprake was van een zogenaamde *salt wastage*.

Het fenomeen salt wastage, door velen bij balansonderzoek waargenomen, verdient ons inziens een nadere beschouwing in het licht van de resultaten van het door ons uitgevoerde onderzoek. Nergens wordt in de literatuur de betekenis van de wateropneming voor de natriumexcretie weergegeven. Daarnaast blijkt uit recente waarnemingen van o.a. Swales e. a. (1972) en vooral Danovitch e. a. (1977) dat er ook andere variabele invloeden bestaan, die, indien ze niet omzeild worden, een maskerend effect kunnen hebben op het feitelijk vermogen tot natriumconservatie.

Aangezien de interpretatie van de resultaten tijdens waterbelasting en de resultaten tijdens de balansstudies met lage natriumopneming, waarbij zoutverlies optrad, veel punten van overeenkomst lijken te vertonen, zullen wij onze gegevens bespreken in het licht van hetgeen bekend is over maximale natriumconservatie bij nierinsufficiëntie. De bevindingen na waterbelasting zullen moeten worden getoetst aan de uitgebreide kennis, die bestaat over de natriumhuishouding bij ernstige nierinsufficiëntie, in het bijzonder wanneer de zoutopneming kunstmatig laag gehouden wordt.

Zoals in hoofdstuk I is uiteengezet, zijn in het verleden drie mechanismen voorgesteld ter verklaring van de neiging tot zoutverlies bij CNI, namelijk verhoogd aanbod van gefiltreerd natrium aan de tubuli; verminderde terugsorptie van natrium door tubulaire laesies; en tenslotte een vergrote osmotische belasting van de tubuli, met in het bijzonder de gefixeerde U_{Na} als gevolg. Ook is het denkbaar, dat het renine-angiotensine-aldosteron-systeem mede een rol speelt bij het zoutverlies. Onze resultaten zullen eerst met betrekking tot elk van deze mechanismen worden besproken. Daarna zal een ander mechanisme, namelijk volume-expansie, ter verklaring worden voorgesteld.

2. Rol van toegenomen GFR per nefron.

Een theoretische mogelijkheid voor het ontstaan van salt wastage is de toegenomen GFR per nefron, welke tot een verhoogd aanbod van natrium in het distale deel van de nefron resulteert. Tegen deze theorie pleiten de bevindingen, dat patiënten met glomerulaire nierziekte, die in

experimentele dierproeven gepaard gaat met een vermindering van SNGFR en van absoluut distaal natriumaanbod (Allison e. a., 1974), niet beschermd zijn tegen salt wastage.

In het huidige onderzoek zien wij zowel tijdens de kortdurende (5 tot 7 dagen) als de langdurige (10 tot 26 dagen) waterbelasting, de kreatinineklaring bij de meeste CNI- $\bar{\Gamma}$ atiënten toenemen (zie hoofdstuk IV 6, V 6). Ondanks de bekende discrepantie tussen de kreatinine- en de inulineklaring (Skov, 1970), menen wij, dat de toeneming in kreatinineklaring tijdens waterbelasting duidt op een toegenomen GFR. Het is echter wel zo, dat er tijdens de langdurige waterbelasting geen lineair verband is tussen de hoogte van de kreatinineklaring en de ernst van het renaal natriumverlies (zie hoofdstuk V 6). Wij zien o. a., dat bij twee patiënten de kreatinineklaring tijdens de waterbelasting verder stijgt, terwijl de natriumexcretie afneemt. Dus tubulaire factoren moeten ook mede een rol spelen bij de fluctuaties in de natriumexcretie.

Het is verder aannemelijk, dat de toeneming in GFR en de verhoogde natriurese tijdens waterbelasting een gemeenschappelijke factor hebben: namelijk volume-expansie.

3. Rol van structurele laesies van de resterende nefronen.

Het renaal zoutverlies tijdens waterbelasting kan niet aan structurele laesies van de resterende nefronen worden toegeschreven. Immers wij nemen aan, dat waterdiurese de flow in het distale nefron doet toenemen zonder het natriumaanbod te vergroten. Indien zoutverlies het gevolg van structurele laesies van de resterende nefronen zou zijn, zou de U_{Na} afnemen, als de urine flow toeneemt. De $U_{Na}V$ zou daarbij onveranderd blijven. Bovendien pleiten de terugkeer van $U_{Na}V$ naar de uitgangswaarde tijdens de waterbelasting en de retentie van natrium in de uitlooperperiode wel in het bijzonder tegen tubulaire laesies als verklaring voor de toeneming in natriumexcretie tijdens waterbelasting.

Ook de resultaten bij acute waterbelasting wijzen erop, dat tubulaire 'lekkage' van natrium niet primair verantwoordelijk is voor het zoutverlies tijdens waterbelasting bij chronische nierinsufficiëntie. Immers acute belasting met water veroorzaakt bij normalen een kortstondige toeneming in de natriumexcretie, terwijl deze toeneming achterwege blijft bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

De aanwezigheid van structurele laesies van de resterende nefronen als verklaring voor salt wastage is onwaarschijnlijk. Het bleek uit de proeven van Bricker e. a. (1960), dat zowel het pyelonephritische nier-

restant als de normale contralaterale nier in stadium II (zie hoofdstuk II 4) het vermogen tot natriumconservatie behielden tijdens 2 mmol natriumopneming per dag, terwijl hetzelfde nierrestant salt wasting was in stadium III. Er moeten dus andere factoren bestaan, behorend tot de uremische status onafhankelijk van structurele beschadigingen, die verantwoordelijk zijn voor de salt wasting.

4. Rol van toegenomen osmotische belasting en de gefixeerde, relatief hoge, U_{Na} .

Maxwell e. a. (1964), Kleeman e. a. (1966) verdeelden 47 patiënten met nierinsufficiëntie in een primair 'glomerulaire' en primair 'tubulaire' groep. Na 5 dagen gestandaardiseerde natriumopneming van 9 mmol per dag werden bij de patiënten de $U_{Na}V$ en de solute excretie per nefron tegen elkaar uitgezet. De resultaten werden geëxtrapoleerd aan de dierexperimentele bevindingen tijdens ureuminfusen (Gonick e. a., 1964). De auteurs kwamen tot de conclusie, dat patiënten met ernstige nierinsufficiëntie met een sterk gereduceerde nefronenmassa, salt wasters konden zijn, hoofdzakelijk op basis van een verhoogde osmose per nefron. Coleman e. a. (1966) probeerden de hierboven beschreven salt wastage bij hun patiënten te verklaren door een mechanisme, waarin het onvermogen tot sterke verlaging van de natriumconcentratie in de urine de oorzaak vormde. De minimale U_{Na} bij hun patiënten varieerde van 9 - 27 mmol/l, dit in tegenstelling tot normalen, die hun U_{Na} tot 1 mmol/l konden terugbrengen. Het onvermogen om de U_{Na} onder de 10 mmol/l te brengen werd op zijn beurt toegeschreven aan een verhoogde osmotische belasting van de distale tubuli, terwijl een tekort aan mineralocorticoïd en een intrinsiek tubulair defect onwaarschijnlijk bleek te zijn. De theorie over de minimale U_{Na} als bepalende factor (zie ook hoofdstuk IV 13, V 1) voor de salt wastage bij chronische nierinsufficiëntie is vooral gebaseerd op waarnemingen tijdens acute waterbelasting. In deze proefopstelling zagen Coleman e. a. de U_{Na} constant blijven en de $U_{Na}V$ stijgen in absolute afhankelijkheid van het urinevolume.

In het huidige onderzoek kan de toegenomen natriumexcretie onder invloed van waterbelasting geenszins aan een gefixeerd relatief hoge U_{Na} , noch aan osmolaire belasting worden toegeschreven. Het complete patroon van:

- de geleidelijke toeneming in de $U_{Na}V$, gevolgd door een terugkeer tot de uitgangswaarde

- de geleidelijke daling van de U_{Na} tijdens waterbelasting
- de lagere $U_{Na}V$ en U_{Na} tijdens de uitlooperperiode (bij 1 g NaCl-dieet) dan tijdens waterbelasting
- de afwezigheid van een waarneembaar verband tussen enerzijds de natrium-, anderzijds de ureum- en fosfaatuitscheiding (hoofdstuk V 3 en 4)

bewijst, dat er geen sprake is van een gefixeerde U_{Na} (zie ook hoofdstuk IV 13, V 1) en dat de renale variaties in natriumexcretie onafhankelijk van de veranderingen in osmolaire uitscheiding kunnen optreden.

5. Rol van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem.

De plasmaspiegels van renine en aldosteron zijn bij 4 langdurige waterbelastingsproeven bepaald. Deze zijn tijdens waterbelasting niet veranderd. De sterke toeneming zowel van renine als aldosteron bij één patiënt na staken van waterbelasting is het gevolg van het verminderde extracellulair volume, zoals beschreven in hoofdstuk VI 6. De toeneming in de excretie van kalium tijdens waterbelasting van 5 tot 7 dagen bij 4 g zoutopneming (zie hoofdstuk IV 5) pleit ook tegen een aldosteron-effect. De verhoogde kaliumuitscheiding is mogelijk het gevolg van een verhoogd aanbod van natrium uit de meer proximale delen van de nefron, met een vermeerderde natrium-kaliumuitwisseling als gevolg.

Samenvattend kan worden gezegd, dat het renine-angiotensine-aldosteron-systeem geen wezenlijke rol lijkt te spelen in de toeneming van natriumexcretie tijdens waterbelasting.

Noch desoxycorticosteron bij uremische honden (Gonick e. a., 1964) noch 9α -fluorohydrocortison bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (Coleman e. a., 1966) kon het fenomeen salt wastage voorkomen.

6. Rol van volume-expansie.

a. Waterretentie bij chronische nierinsufficiëntie.

De stijging van het totale lichaamswater bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie tijdens waterbelasting van 5 tot 7 dagen is te zien aan de toeneming van het lichaamsgewicht (gemiddeld 1,5 kg).

In de proeven waarbij een waterbelasting langer dan 5 tot 7 dagen wordt toegediend, wordt een stijging van het lichaamsgewicht en van de $^{24}Na_{ruimte}$ gezien. De ontwikkeling van deze op volume-expansie duidende veranderingen loopt parallel met de stijging in natriumexcretie.

In deze fase daalt het serum-natrium (meer dan met de negatieve natriumbalans kan worden verklaard) en ontwikkelt zich het beeld van het hypotoon geëxpandeerde extracellulaire volume. Na enkele dagen van hyperexcretie van water en zout, keert bij voortgezette waterbelasting in de meerderheid van de gevallen de natriumexcretie tot de uitgangswaarde terug. Bij twee patiënten blijkt de ^{24}Na ruimte ook weer tot de uitgangswaarde teruggekeerd te zijn. Het gewicht bij 7 van de 9 patiënten blijft nog verhoogd t.o.v. de uitgangswaarde, ook de hyponatriëmie blijft bestaan. Hieruit kan worden afgeleid, dat het excessieve natriumverlies de volume-expansie door water te niet heeft gedaan en er uiteindelijk sprake is van een toegenomen intracellulair volume en lichaamswater, en een weer tot de controlewaarde afgenomen extracellulair volume. Deze evenwichtssituatie wordt weer verstoord na staken van de waterbelasting. Het dan optredende waterverlies leidt tot stijging van het serum-natrium, met verkleining van het extracellulaire volume. De toestand van natriumdepletie manifesteert zich als een isotoon gecontraheerd extracellulair volume. Parallel met deze ontwikkeling zien wij een natriumretentie in de uitlooperperiode, die tenslotte tot herstel van de zoutbalans moet leiden.

De nauwe samenhang tussen volumeparameters en zoutexcretie in alle fasen van de waterbelasting is een belangrijke steun voor de veronderstelling dat in deze proefopstelling de natriumexcretie door volume-expansie wordt gestuurd.

De volume-expansie, die wordt waargenomen in de eerste 3 - 14 dagen, moet berusten op een vertraagd op gang komen van de waterexcretie. De bemoeilijkte waterexcretie wordt ook duidelijk geïllustreerd door de resultaten tijdens acute waterbelasting. De vertraagde waterexcretie kan op twee manieren worden verklaard:

- door de verhoogde uitgangsmolariteit van het serum is meer dilutie nodig voordat de ADH-spiegel dusdanig laag wordt, dat een goede waterdiurese op gang komt;
- de vorming van osmotisch vrij water in de distale tubuli van de resterende nefronenpopulatie is aanvankelijk te gering om een adequate hoeveelheid waterdiurese, zelfs bij lage ADH-spiegels, mogelijk te maken; er moet eerst een toeneming in de distale reabsorptie tot stand komen en deze verandering vergt tijd.

Dat uiteindelijk een adequate vorming van vrij water in de meest gevallen mogelijk is, bewijzen de resultaten van proeven, waarin de waterbelasting langdurig wordt voortgezet. In deze gevallen is de late stijging

van CH_2O voldoende om de extra watertoediening te elimineren, zodat P_{Na} een plateau bereikt en de diurese niet achterblijft bij de opnemng.

Zonder direkte metingen van het plasma-ADH en zonder berekeningen van de distale natriumreabsorptie is het niet mogelijk uit te maken welke van de twee gepostuleerde mechanismen verantwoordelijk is voor de initiële waterretentie en volume-expansie. Ook is het mogelijk, dat een combinatie van beide factoren in het spel is. In ieder geval kan geconcludeerd worden, dat de *vertraging* in het op gang komen van een adequate waterdiurese verantwoordelijk is voor de volume-expansie, maar dat in de meeste gevallen na enkele dagen wel degelijk een adequate waterdiurese optreedt, waardoor de waterbalans weer in evenwicht komt.

b. Analogie met het syndroom van inappropriate ADH-secretie (SIADH).

Het fenomeen van renaal zoutverlies tijdens waterbelasting bij chronische nierinsufficiëntie lijkt sterk op het zogeheten syndroom van inappropriate ADH-secretie (SIADH). Dit syndroom ontstaat, als aan een gezond persoon zowel ADH als water wordt toegediend: er ontstaat waterretentie, stijging van het lichaamsgewicht, hypotoon plasma, hyponatriëmie en renaal natriumverlies. Men is het er in het algemeen over eens, dat de toegenomen zoutuitscheiding onvoldoende kan worden verklaard uitsluitend door een gestegen GFR (dus gestegen gefiltreerde lading natrium) en een daling in de aldosteronsecretie t.g.v. expansie van het ECV, zodat waarschijnlijk een daling in de proximale tubulaire reabsorptie van natrium ook een belangrijke rol speelt in het tot stand komen van de negatieve natriumbalans (Schwartz e.a., 1957; Jones e.a., 1963; Bartter & Schwartz, 1967). Door middel van micropunctiestudies werd de verminderde reabsorptie van natrium in de proximale tubulus bevestigd (Warms e.a., 1974). Men vond een toeneming van het totale lichaamswater (Kaye, 1966; Hellman e.a., 1962; Barraclough e.a., 1966; Rovit & Sigler, 1964) en van het extracellulaire volume (Schwartz e.a., 1957; Carter e.a., 1961; de Souza e.a., 1964; Barraclough e.a., 1966; Dorhout Mees e.a., 1971), terwijl het bloedvolume over het algemeen in de normale range viel (Kaye, 1966; Rovit & Sigler, 1964; Ivy, 1961).

Het beloop van de natriurese, dat men ziet tijdens waterretentie bij het syndroom van inappropriate ADH-secretie is overigens evenals de door ons geobserveerde natriurese tijdens waterbelasting bij chronische nierinsufficiëntie bifasisch (Levinsky e.a., 1959; Jaenike & Waterhouse,

1961; Bartter & Schwartz, 1967; Bartter, 1973). In de eerste fase vindt een toeneming in de natriumexcretie plaats, terwijl de waterretentie nog doorgaat. Indien de verhoogde wateropneming wordt voortgezet, kan een nieuwe steady state optreden, waar de natriumuitscheiding gelijk is aan de opneming. Het mechanisme, verantwoordelijk voor deze nieuwe steady state, is niet duidelijk. Bartter en Schwartz (1967) dachten aan de mogelijkheid, dat toeneming van druk in de proximale tubulus en tubulaire dilatatie het inhibitoire effect (= de derde factor) van expansie van het extracellulaire volume te niet doen.

Onze resultaten suggereren, dat inkrimping van het extracellulaire volume ten gevolge van de initiële verhoogde natriumexcretie uiteindelijk de natriumexcretie weer doet afnemen.

c. Analogie met zoutverlies tijdens overgang van zoutrijk naar zoutarm dieet bij chronische nierinsufficiëntie.

In 1972 hebben Swales e.a. 9 patiënten met een kreatinineklaring van 1,4 - 16 ml/min in balansstudies onderzocht. Zeven van hen kregen gedurende 14 dagen slechts 20 mmol natrium in het dieet maar hielden een excretie variërend tussen 14 en 31 mmol/dag. Hier leek er dus sprake te zijn van salt wastage. De natriumconcentratie in de urine was ook bij deze groep vrij hoog met 18 - 36 mmol/l. Toen deze patiënten met diazoxide werden behandeld bleek evenwel, dat het fenomeen van de salt wastage verdween. De natriumexcretie kon dalen tot waarden variërend van 0 - 5 mmol/l en de concentratie tot 0 - 6 mmol/l. Slechts bij 2 patiënten leidde diazoxidetherapie tot daling van de kreatinineklaring en de osmolaire excretie daalde gemiddeld niet significant. Deze auteurs stellen vast, dat onder invloed van diazoxide zelfs de ernstige, bijna terminale nierinsufficiëntie in staat is om de natriumexcretie en -concentratie tot minimale waarde terug te brengen. Zij zien de evenwichtssituatie bij de nierinsufficiënte patiënt als volgt. De proximale tubulus reabsorbeert een kleinere fractie van het gefiltreerde natrium dan normaal. Dit geldt zelfs voor de toestand waarbij de natriumopneming langdurig laag is gehouden. Hierdoor is het distale aanbod relatief hoog en is de distale reabsorptie-capaciteit overschreden. Dit maakt een renaal natriumverlies obligaat ook bij lage opneming (salt wastage). Diazoxide-toediening leidt via hemodynamische mechanismen tot verhoogde natriumreabsorptie in de proximale tubulus. Het distale aanbod neemt diensgevolge af en de nier kan het natrium adequaat retineren.

De verminderde fractionele proximale natriumreabsorptie die hier

naar voren wordt gebracht is dezelfde verandering in tubulaire werking, die we al eerder besproken hebben bij het mechanisme ter compensatie voor het verlies aan functionerende nefronen (zie hoofdstuk II 3). Een zoutrestrictie van 14 dagen is klaarblijkelijk niet voldoende om dit principe uit te schakelen. Men vraagt zich af of langere balansstudies wel geleid zouden hebben tot een herstel van het evenwicht tussen uitscheiding en opnemng. De laatste vraag lijkt positief te kunnen worden beantwoord.

Danovitch e.a. (1977) onderzochten 5 patiënten met een kreatinineklaring van 5,2 tot 16 (gemiddeld 10,5) ml/min met een tendens tot zoutverlies. Het betrof 1 patiënt met chronische glomerulonefritis, 2 polycystische nieren, 1 nefrosclerose en 1 chronische pyelonefritis. Bij de aanvang van de studie hadden de patiënten een balansdieet, dat 58 tot 342 mmol natrium bevatte. De natriumhoeveelheid werd stapsgewijs verminderd met telkens een interval van tenminste een week, zodat de totale opnemingsduur 4 tot 14 weken bedroeg. Bij 4 patiënten ontstond een tendens tot zoutverlies, d.w.z. er trad een duidelijke negatieve natriumbalans op, en klachten van orthostatische hypotensie. Twee van deze patiënten moesten tijdelijk met intraveneuze zoutinfusie worden opgevangen. Wanneer de studie daarna met een minder abrupte vermindering van de zoutopnemng werd vervolgd, trad deze tendens tot zoutverlies niet meer op. Aan het eind van de studie bleken alle 5 patiënten in natriumbalans te blijven. De $U_{Na}V$ bedroeg aan het eind 4,6 - 9,4 mmol/dag bij een U_{Na} van 3,5 - 9,0 mmol/l. De nierfunctie bleek gedurende de balansstudie onveranderd. Deze onderzoekers hebben dus aangetoond dat bij een geleidelijke vermindering van de natriumhoeveelheid in het dieet de natriumexcretie zich aanpast, zodat uiteindelijk zeer lage waarden bereikt worden. Op dat moment zijn excretie en opnemng van natrium gelijk aan elkaar.

Bij de door ons uitgevoerde waterbelastingsproeven werd de volume-expansie primair veroorzaakt door een *vertraagde waterexcretie*. Volume-expansie kan ook optreden tijdens zoutbelasting, als gevolg van *vertraagde natriumexcretie* met secundaire waterretentie. Dus natriumverlies bij de aanwezigheid van hypervolemie kan zijn oorzaak vinden in een voorafgaande periode van natriumretentie. Deze veronderstelling wordt gesteund door onze waarnemingen tijdens acute waterbelasting, waaruit immers blijkt dat bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie de natriumexcretie niet toeneemt, terwijl dit bij normalen wel het geval is. Diverse metingen wijzen bovendien op het bestaan van een

geëxpandeerd volume bij de CNI-patiënten (zie hoofdstuk II 6). Vanuit de bovenbeschreven gedachtengang wordt ook de door vele auteurs bij chronische nierinsufficiëntie beschreven neiging tot zoutverlies begrijpelijk. Immers bij de *abrupte* overgang van een zouthoudend naar een praktisch zoutloos dieet zal de nier tengevolge van de nog aanwezige hypervolemie relatief grote hoeveelheden natrium uitscheiden, echter in een langzaam tempo, met een negatieve natriumbalans als resultaat. Wanneer na geruime tijd de aanvankelijk aanwezige volume-expansie te niet is gedaan, zal de natriumexcretie gelijke tred houden met de natriumopneming. Met andere woorden: de neiging tot zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie moet worden opgevat als een homeostatische reactie op hypervolemie en niet als een primair onvermogen van de nier om zout vast te houden.

7. De werkelijke salt-losing nephritis.

Bij een klein aantal patiënten met nierinsufficiëntie werd een sterk zoutverlies waargenomen. Thorn e. a. (1944) beschreven als eersten 2 patiënten, die zich met een beeld lijkend op bijnierinsufficiëntie presenteerden. Bij nader onderzoek bleek er sprake te zijn van excessief verlies van natrium, chloor en water ten gevolge van een nieraandoening met nierinsufficiëntie. Het begrip 'salt-losing nephritis' was daarmee geboren. Casuïstische mededelingen over soortgelijke patiënten volgden elkaar daarna snel op (Sawyer & Solez, 1949; Borst, 1949; Joiner & Thorne, 1952; Cheyne & Whitehead, 1954; Levere & Wesson, 1956; Petersen 1956; Knowles, 1957). De benodigde hoeveelheid zout om dergelijke patiënten 'goed' te houden bedroeg 10 tot 20 g per dag. Men kan slechts gissen of deze hoeveelheid ook de werkelijke behoefte was, aangezien balansstudies meestal ontbraken; bovendien was de zouttoevoer in de voeding niet bekend of niet opgegeven. Een normale bloeddruk gedurende het beloop van deze aandoening is regel. Hypertensie is in de preterminale fase beschreven (Thorn e. a., 1944; Walker e. a., 1965), hoewel deze mogelijk in verband staat met de grote hoeveelheid zout, die was toegediend. De GFR op het moment, dat de patiënten zich voor het eerst en in een zieke toestand presenteerden, bedroeg tussen de 5 en 20% van de normale waarde.

De pathologisch-anatomische bevindingen wezen in de meeste gevallen op een chronische pyelonefritis (Enticknap, 1952) en medullaire cysteziekte (Strauss, 1962).

Het mechanisme van deze salt-losing is nog niet opgelost. Het is niet

duidelijk of er een scherpe scheidingslijn moet worden getrokken tussen het veel vaker voorkomende milde salt wastage bij uremie en deze zeldzame gevallen van ernstig zoutverlies bij salt-losing nephritis. Voor de klinicus practicus bestaat het onderscheid in het feit, dat de meeste patiënten met chronische nierinsufficiëntie in zoutbalans kunnen blijven, tenzij zeer scherpe natriumrestrictie wordt opgelegd of verhoogd gastro-intestinaal verlies optreedt, terwijl bij de zeldzaam voorkomende (tenslotte zijn er slechts een 20-tal gevallen tot nu toe beschreven) salt-losing nephritis de patiënt niet in zoutbalans kan blijven, tenzij een grote hoeveelheid zout boven de normale opneming wordt gegeven.

Stanbury en Mahler (1959) interpreteerden salt-losing nephritis als een variant van chronische nierinsufficiëntie en wel ten gevolge van een toeneming van de osmotische lading per nefron. De auteurs vonden tijdens veranderingen van de natrium-opneming een constante ratio van plasma- tot urineconcentratie zowel van ureum (ureum P/U ratio) als van natrium (natrium P/U ratio) en kalium (kalium P/U ratio). Hetzelfde patroon werd ook gezien tijdens osmotische diurese bij honden en kinderen, geïnduceerd door toediening van grote hoeveelheden ureum (Mudge e. a., 1949; Rapoport e. a., 1949). Glomerulaire compensatoire hypertrofie bij pyelonefritis of bij medullaire cyste ziekte zou dan samen met de verhoogde plasmaspiegel van ureum voor de hoge osmotische lading per nefron zorgen.

Walker e.a. (1965) vonden echter, dat de bovengenoemde conclusie geen verklaring gaf voor het feit, dat bij de meeste uremische patiënten slechts een milde salt wastage werd gezien, ondanks het feit, dat zij ook aan een hoge osmotische lading werden onderworpen. Bovendien vonden deze auteurs, dat tijdens osmotische diurese bij gezonden natriumchloride slechts 10 tot 15% van osmolaire concentratie in de urine vertegenwoordigde. Daarentegen maakte natrium + chloride bij de patiënt van Stanbury en Mahler 45% van de totale solute-concentratie in de urine uit tijdens zoutrestrictie, ondanks het feit, dat de plasma-ureumwaarde bij deze patiënt lager was dan die bereikt werd bij de studies van Rapoport. Tenslotte vermeldten Walker e. a., dat hun patiënt net zo sterk salt-losing was bij een plasma-ureum van 75 mg% tijdens de eerste balansstudie, als tijdens het tweede onderzoek toen het ureumgehalte 230 mg% bedroeg. Wel moet worden vermeld, dat de kreatinineklaring in die tussentijd van 8,2 naar 4,5 ml/min was gedaald. Gezien de bovengenoemde bevindingen meenden de auteurs, dat osmotische diurese het fenomeen van salt-losing onvoldoende verklaarde, en suggereerden zij

een tubulaire stoornis in de reabsorptie van natrium en chloor.

De medullaire cysteziekte vertoont normale of gehypertrofiëerde glomeruli. De pathologisch-anatomische afwijking wordt vooral gekenmerkt door de dilatatie en atrofie van vele der overgebleven tubuli. Strauss (1971) meende derhalve, dat de oorzaak van de salt-losing waarschijnlijk gelegen is in de tubulaire stoornis, waardoor de gefiltreerde lading van natrium de reabsorptieve capaciteit overtrof. Ook het hier beschreven renale zoutverlies werd niet voorkomen door mineralocorticoiden. De aldosteronexcretie (Luetscher & Curtis, 1955) en aldosteronsecretie (Walker e. a., 1965) waren verhoogd, maar keerden tot normale of licht verhoogde waarden terug, wanneer de patiënten adequate hoeveelheden zout kregen.

Samenvattend dient te worden gezegd, dat weinig onderzoek is verricht naar het mechanisme van zoutverlies bij deze zeldzaam voorkomende salt-losing nephritis. Het verschil in het klinische beeld met de veel vaker voorkomende salt wastage bij chronische nierinsufficiëntie en de pathologisch-anatomische bevindingen suggereren het bestaan van een tubulaire stoornis in de reabsorptie van natrium.

8. Conclusions.

- a. Het renaal natriumverlies tijdens waterbelasting en waterretentie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie kan niet worden toegeschreven aan een gefixeerde, relatief hoge waarde voor U_{Na} of aan toegenomen osmotische belasting; evenmin aan structurele laesies van de resterende nefronen.
- b. De nauwe samenhang tussen volumeparameters en zoutexcretie in alle fasen van de waterbelasting en waterretentie bij chronische nierinsufficiëntie, en de sterke overeenkomst tussen onze bevindingen en de waarnemingen bij patiënten met het SIADH, ondersteunen de veronderstelling, dat in deze proefopstelling de natriumexcretie door volume-expansie wordt gestuurd. Het zoutverlies tijdens waterbelasting bij chronische nierinsufficiëntie lijkt niet uitsluitend door een toegenomen GFR verklaard, ook lijkt tijdens waterbelasting het renine-angiotensine-aldosteron-systeem geen belangrijke rol te spelen.
- c. Onze resultaten wijzen op een vertraagde water- en zoutexcretie bij chronische nierinsufficiëntie. Wij suggereren derhalve, dat het waargenomen zoutverlies tijdens overgang van een zouthoudend naar een praktisch zoutloos dieet bij patiënten met chronische nierinsufficiën-

tie zijn oorzaak vindt in een voorafgaande periode van natriumretentie met secundaire waterretentie als gevolg. Met andere woorden: de neiging tot zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie moet worden opgevat als een adaptieve, maar vertraagd verlopende, reactie op hypervolemie en niet als een primair onvermogen van de nier om zout te conserveren.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I beschreven wij hoe de probleemstelling ontstond.

In de literatuur zijn spaarzame aanwijzingen, dat toediening van een grote hoeveelheid water aan patiënten met ernstige chronische nierinsufficiëntie (CNI) kan leiden tot een verhoogde natriumexcretie in de urine (Coleman e. a., 1966; Seldin e. a., 1971). Volgens de laatstgenoemde auteurs zou dit renaal natriumverlies berusten op het onvermogen van de distale tubulus om de natriumconcentratie in de urine (U_{Na}) onder een gefixeerde, relatief hoge, waarde te brengen. Men mag echter verwachten, dat toediening van een grote hoeveelheid water bij ernstige chronische nierinsufficiëntie leidt tot waterretentie en hyponatriëmie. Wij vroegen ons dan ook af, of het renaal natriumverlies tijdens waterbelasting c. q. waterretentie inderdaad het gevolg is van een onvermogen van de tubulus om de U_{Na} voldoende te reduceren. Het is immers mogelijk, dat dit *renaal zoutverlies* tijdens waterbelasting c. q. *waterretentie* bij ernstige *chronische nierinsufficiëntie* op hetzelfde mechanisme berust als dat bij personen met een *normale nierfunctie*, die tijdens *waterretentie* *renaal natriumverlies* tonen bij een dalend plasma-natrium (Bartter & Schwartz, 1967; Van 't Laar, 1967).

Een andere vorm van zoutverlies bij patiënten met CNI wordt gezien bij de overgang van een zouthoudend naar een praktisch zoutloos dieet. Drie mechanismen zijn voorgesteld om deze zogenaamde *salt wastage* of *neiging tot zoutverlies* te verklaren. Het eerste is de verhoogde GFR per nefron. Het tweede is structurele laesies van de resterende nefronen. Het derde is de toeneming van gefiltreerde minder permeabele anionen als fosfaten en sulfaten en/of van ureum per nefron.

Wij hebben ons ook afgevraagd of er een verband is tussen het zoutverlies tijdens waterretentie en de zogenaamde salt wastage bij chronische nierinsufficiëntie. De intrigerende mogelijkheid bestaat immers,

dat deze vormen van zoutverlies op hetzelfde mechanisme berusten. In dat geval moet de neiging tot zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie als een adaptief fenomeen worden opgevat, en niet zozeer als een primaire stoornis in het zoutretinerend vermogen van de nier.

In hoofdstuk II wordt aan de hand van literatuurgegevens de regulatie van de natriumexcretie bij chronische nierinsufficiëntie beschreven.

Ten gevolge van een verminderd aantal nefronen bij chronische nierinsufficiëntie is ter handhaving van de natriumbalans, althans bij gebruik van een zelfde hoeveelheid zout in het dieet, een *verhoogde natriumexcretie per nefron* noodzakelijk. Deze laatste kan niet uitsluitend door een *toegenomen GFR per nefron* worden verklaard. Een *verminderde fractionele natriumreabsorptie* vindt zowel in de proximale als in de meer distale delen van de tubulus plaats. Twijfel over de *rol van het osmotisch effect* van ureum in het stimuleren van de natriumexcretie bij chronische nierinsufficiëntie is gerezen, toen bij reëvaluatie van de technieken, gebruikt bij de vroegere studies van ureumdiurese, bleek, dat steeds ook een element van extracellulaire volume-expansie aanwezig was tijdens de ureuminfusie. Bovendien werd aangetoond, dat de natriurese reeds optrad, voordat een merkbare retentie van moeilijk permeabele anionen en ureum plaatsvond. Er zijn sterke aanwijzingen, dat de insufficiënte nier onder invloed staat van schommelingen in het ECV en dat een gestegen ECV los van veranderingen in GFR en de productie van mineralocorticoïden en los van het osmotisch effect van minder permeabele stoffen en ureum kan leiden tot een daling van de tubulaire reabsorptie van natrium. De diverse metingen van de volumina (zie tabel I) wijzen op een geëxpandeerd volume bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Derhalve lijkt een *toegenomen ECV* een belangrijke rol te spelen in de verhoogde natriumexcretie per nefron. Het *renine-angiotensine-aldosteron-systeem* bij nierinsufficiëntie lijkt niet van doorslaggevende betekenis te zijn voor het behoud van de natriumbalans. De verhoogde natriurese per nefron wordt bij de meeste patiënten niet veroorzaakt door een aldosteron-gebrek en kan ook ontstaan als aldosteron hoog is of waar exogeen mineralocorticoïd wordt toegediend. De groep van Bricker meent, dat bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie een *natriuretische factor* aanwezig is.

Hoofdstuk III geeft de *proefopstelling en de methoden* weer.

Negentien patiënten (14 mannen, 5 vrouwen; leeftijd van 20 - 77 jaar), die een kreatinineklaring hadden minder dan 13 ml/min, en 12 controlepersonen (allen mannen, leeftijd van 20 - 58 jaar) met normale nierfunctie ondergingen 42 balansproeven met een *chronische waterbelasting* (zie tabel II en III). Vijf patiënten met een kreatinineklaring minder dan 13 ml/min (4 mannen, 1 vrouw; leeftijd 44 - 76 jaar) en 6 controlepersonen met normale nierfunctie (5 mannen, 1 vrouw; leeftijd van 19 - 42 jaar) ondergingen de *acute waterbelasting* (zie tabel IV). Vier van de laatstgenoemde vijf patiënten met chronische nierinsufficiëntie ondergingen ook de chronische waterbelasting, terwijl dit bij geen enkele van de controlepersonen het geval was.

Tijdens de *chronische waterbelasting* vertoefden de proefpersonen op de balansafdeling en kregen een nauwkeurig gestandaardiseerd dieet met aangepast eiwitgehalte. De balansproef werd uitgevoerd in *perioden van 5 - 7 dagen*. Gedurende de eerste (=de inloop-) en derde (=de uitloop-) periode bedroeg de vochtopneming 1,25 - 2 liter (= inclusief vochtgehalte in de voeding), gedurende de tweede periode kregen de proefpersonen 0,75 - 1,8 liter per dag extra toegediend. De waterbelasting werd uitgevoerd met gedestilleerd water, dat verdeeld over de gehele dag werd gegeven. Negen patiënten met nierinsufficiëntie en vier met normale nierfunctie ondergingen de *waterbelasting gedurende 10 - 26 dagen*. Het gewicht werd dagelijks rond 8.30 uur na de mictie opgenomen. In de urine werd natrium, kalium, chloor, kreatinine, ureum en anorganisch fosfaat bepaald; in het bloed natrium, kalium, kreatinine, ureum, hemoglobine en hematocriet. Bij 4 patiënten met nierinsufficiëntie vervolgden wij tevens de plasma-renineconcentratie (PRC), plasma-aldosteron en de $^{24}\text{Na}_{\text{ruimte}}$. Wij namen als maat voor de uitgangs-GFR bij de CNl groep het gemiddelde van de ureum- en endogene kreatinineklaring.

De *acute waterbelasting* werd na een inlooperperiode (met een constante natriumopneming en aangepast eiwitgehalte) van tenminste 5 dagen uitgevoerd. De proefpersonen werden op de ochtend van het onderzoek nuchter gehouden, tevens bleven zij in liggende houding tot het onderzoek was geëindigd. Van 9.00 uur af werden halfuurs porties urine verzameld tot 14.00 uur, en om het uur werden veneuze bloedmonsters afgenomen. Om 11.00 uur gaven wij in 20 tot 30 minuten de patiënten 20 ml/kg lichaamsgewicht gedestilleerd water te drinken. In de halfuurs urine werd de hoeveelheid natrium en kreatinine, in het bloed het se-

rum-natrium en -kreatinine bepaald.

Hoofdstuk IV vermeldt de *resultaten van balansstudies tijdens waterbelasting van 5 tot 7 dagen*.

Achttien balansproeven bij 16 CNI-patiënten werden tijdens 2,5 - 4 g NaCl-dieet verricht en 9 balansproeven bij 8 CNI-patiënten tijdens 1 g NaCl-dieet. Er dient te worden vermeld dat niet alle parameters tijdens elke balansproef zijn bepaald (zie tabel V - VII).

Extra watertoediening van 1,5 liter per dag wordt bij de *controlepersonen* gevolgd door een snelle toeneming in diurese, (figuur 5a en 5b), zodat geen waterretentie en gewichtsstijging ontstaan. De natriumuitscheiding toont bij de proeven met 4 g NaCl-dieet op dag 1 een tendens tot toeneming, deze is echter niet significant. De fosfaat- (figuur 8) en kaliumuitscheiding (figuur 9) blijven onveranderd, evenals de kreatinineklaring. De ureumexcretie (figuur 7) is bij het 1 g NaCl-dieet op dag 1 significant verhoogd, maar met 4 g NaCl-dieet is de verandering niet significant. De ureumklaring (figuur 7) blijkt daarentegen gedurende de hele waterbelastingsperiode significant te zijn toegenomen.

In tegenstelling tot bij de controlepersonen veroorzaakt waterbelasting bij patiënten met *chronische nierinsufficiëntie* een trage toeneming in diurese, waardoor waterretentie en een significante stijging van het lichaamsgewicht ontstaan (figuur 5a en 5b). De significante daling van het serum-natrium is deels het gevolg van de waterretentie, deels echter van renaal zoutverlies tijdens waterbelasting. Het gemiddelde natriumverlies bedraagt 12,4 mmol per dag bij de 4 g en 8,0 mmol per dag bij de 1 g NaCl-groep (figuur 5a en 5b). Bij deze patiënten is de fosfaat- (figuur 8) en kaliumexcretie (figuur 9) tijdens een groot aantal dagen van de waterbelasting eveneens significant verhoogd, echter alleen met het 4 g NaCl-dieet. De ureumuitscheiding (figuur 7) neemt alleen bij het 1 g NaCl-dieet tijdens de eerste twee dagen significant toe. Tijdens het 4 g NaCl-dieet is de stijging zowel van de kreatinine- als de ureumklaring significant (figuur 7 en 10). Tijdens het 1 g NaCl-dieet is alleen de kreatinineklaring gedurende de laatste drie dagen van de waterbelasting significant toegenomen.

Hoofdstuk V vermeldt de *resultaten van balansstudies tijdens langdurige waterbelasting van 10 tot 26 dagen*.

Bij 4 normalen (2 tijdens 3 - 4 g NaCl-dieet en 2 tijdens 1 g NaCl-dieet) en bij 9 patiënten met CNI (7 tijdens 2,5 - 4 g NaCl-dieet en 2 tij-

dens 1 g NaCl-dieet) is de waterbelasting langdurig voortgezet en wel variërend van 10 tot 26 dagen.

De bevindingen tijdens de langdurige waterbelasting bij de *controlepersonen* (figuur 13 - 16) zijn niet verschillend van hetgeen is waargenomen tijdens de kortdurende proeven. Extra watertoediening wordt gevolgd door een snelle toeneming in de diurese. Behalve een toegenomen ureumklaring vinden geen veranderingen plaats van het gewicht, serum-natrium, noch van de natrium-, chloor-, kalium-, ureum- en fosfaatuitscheiding noch van de kreatinineklaring.

Wel is bij de *CNI-patiënten* (figuur 17 - 25) nog duidelijker dan tijdens de kortdurende proeven te zien, dat in tegenstelling tot de groep met normale nierfunctie de diurese achterblijft bij de vochtopneming en pas geleidelijk toeneemt. Daardoor ontstaan waterretentie en een oplopende gewichtscurve. Op het moment, dat de maximale diurese is bereikt, waarin excretie en vochtopneming gelijk aan elkaar worden, doet een nieuwe evenwichtssituatie haar intrede en vormt de gewichtscurve een plateau. Tijdens het begin van de waterbelasting vindt een snelle daling van het serum-natrium plaats, deels t.g.v. de waterretentie, deels ook t.g.v. het natriumverlies. Het serum-natrium toont een verminderde daling of het blijft stationair vanaf het moment, dat de maximale diurese is bereikt en de natriumconcentratie is verminderd of is teruggekeerd tot het niveau van de uitgangswaarde.

Het beloop van de $U_{Na}V$ tijdens waterbelasting blijkt bifasisch: na een piekexcretie neemt de natriurese af, of keert terug tot het niveau van de uitgangswaarde. Dit bifasisch beloop van de $U_{Na}V$ gaat gepaard met een dalende U_{Na} bij gelijkblijvende diurese. Wanneer wij er de kortdurende waterbelastingsproeven bij betrekken, zien wij tijdens 1 g NaCl-dieet bij 3 van de 9 patiënten een stijging van de U_{Na} t.g.v. de waterbelasting optreden. Zes van de 9 patiënten tonen bovendien tijdens de uitlooperperiode een lagere U_{Na} dan tijdens waterbelasting (tabel XII). Het aangetoond behoudend vermogen om U_{Na} te laten fluctueren binnen ruime grenzen is in strijd met de theorie van de gefixeerde U_{Na} bij chronische nierinsufficiëntie.

Zoals te verwachten, is de chloorexcretie tijdens de langdurige waterbelasting verhoogd. Het beloop van de chlooruitscheiding correspondeert met dat van natrium. Noch de ureum-, noch de fosfaat-, noch de kaliumuitscheiding toont tijdens waterbelasting een lineair verband met de natriumexcretie. Zowel de ureum- als de kreatinineklaring is bij de meeste, maar niet bij alle patiënten tijdens waterbelasting toegenomen.

Er is tijdens waterbelasting eveneens geen lineair verband tussen kreatinine- en ureumklaring enerzijds en natriumexcretie anderzijds.

Waterbelasting geeft aanleiding tot een toegenomen natriumruimte, gepaard gaande met een verhoogde natriurese. Na staken van de extra watertoediening keert de ^{24}Na ruimte terug tot, of daalt zij ruim onder het uitgangsniveau, met retentie van natrium als gevolg. Inkrimping van de natriumruimte aan het eind van de waterbelasting bij 2 patiënten en verdere expansie van deze ruimte bij één patiënt gaan gepaard met resp. een afneming en toeneming van de natriumexcretie.

Tijdens waterbelasting kan geen verandering van de plasma-renine en -aldosteron worden aangetoond. Mogelijk houdt dit verband met de verminderde gevoeligheid van renine voor volume-veranderingen bij chronische nierinsufficiëntie.

Hoofdstuk VI vermeldt de resultaten bij *acute waterbelasting*.

Zes *controlepersonen* kregen een waterbelasting van 20 ml/kg lichaamsgewicht tussen 11.00 en 11.30 uur. De piek van de diurese wordt bereikt tussen 12.00 en 12.30 uur. De piek in de natriurese verschijnt daarentegen in 5 van de 6 gevallen een half uur eerder. Er vindt een significante ($p < 0,05$) toeneming plaats in de natriumexcretie tussen 11.30 en 12.00 uur (figuur 26).

Vijf *CNI-patiënten* werden aan dezelfde waterbelasting onderworpen. Er vindt geen toeneming van de water- en zoutexcretie plaats.

Met andere woorden: wij zien tijdens de *chronische* waterbelasting een significante stijging van de natriumexcretie bij CNI en niet bij normale nierfunctie, terwijl het omgekeerde plaatsvindt tijdens *acute* waterbelasting. Deze bevinding suggereert, dat de toeneming in zoutexcretie bij de insufficiënte nier tijdens chronische, en bij de normale nier tijdens acute waterbelasting mogelijk onder één noemer is te brengen: namelijk waterretentie met volume-expansie. Het verschil ligt dan alleen in de tijdsduur van dit effect. Dat bij acute waterbelasting de insufficiënte nier in tegenstelling tot de normale nier weinig toeneming in de diurese en natriurese toont, ligt aan de *vertraagde* water- en zoutexcretie bij chronische nierinsufficiëntie.

Hoofdstuk VII begint met de beschrijving van het fenomeen salt wastage of neiging tot zoutverlies, dat wordt waargenomen bij de overgang van zouthoudend naar een praktisch zoutloos dieet. Drie mechanismen zijn in het verleden ter verklaring van dit fenomeen voorgesteld

(zie hoofdstuk I). Ook is het denkbaar, dat het renine-angiotensine-aldosteron-systeem mede een rol speelt bij deze vorm van zoutverlies.

Het zoutverlies tijdens waterbelasting lijkt niet uitsluitend door een toegenomen GFR verklaard.

De terugkeer van de $U_{Na}V$ naar de uitgangswaarde tijdens waterbelasting en de retentie van natrium in de uitlooperperiode pleiten tegen tubulaire laesies als verklaring voor de toegenomen natriumexcretie tijdens waterbelasting. Ook de bevindingen bij de acute waterbelasting pleiten tegen een tubulaire 'lekkage' bij CNI.

Het complete patroon van de geleidelijke toeneming in de $U_{Na}V$, gevolgd door een terugkeer tot de uitgangswaarde en de geleidelijke daling van de U_{Na} tijdens waterbelasting, evenals de lagere $U_{Na}V$ en U_{Na} tijdens de uitlooperperiode (bij 1 g NaCl-dieet) dan tijdens waterbelasting, bewijst, dat er geen sprake is van een gefixeerde U_{Na} . Bovendien wijst de afwezigheid van een waarneembaar verband tussen enerzijds de natrium-, anderzijds de ureum- en fosfaatuitscheiding er op, dat renale variaties in natriumexcretie onafhankelijk van veranderingen in de osmotische uitscheiding kunnen optreden.

Het renine-angiotensine-aldosteron-systeem lijkt in deze proefopstelling geen invloed te hebben op de natriumexcretie.

De stijging van het lichaamsgewicht en de $^{24}Na_{ruimte}$ wijzen op een volume-expansie, die in de eerste fase gepaard gaat met een daling van het serum-natrium (meer dan met de negatieve natriumbalans kan worden verklaard), duidend op een hypotoon geëxpandeerd extracellulair volume. Na enkele dagen hyperexcretie van water en zout, neemt bij de langer met water belaste patiënten de natriumexcretie af, of keert zij terug tot haar uitgangswaarde (= 2e fase). Op dat moment is nog een toegenomen lichaamsgewicht t.o.v. de uitgangswaarde en hyponatriëmie aanwezig. Met andere woorden: het excessieve natriumverlies heeft de extracellulaire volume-expansie door water te niet gedaan en er is uiteindelijk sprake van een toegenomen intracellulair volume en lichaamswater, en een weer tot de controlewaarde afgenomen extracellulair volume. Na staken van de extra waterhoeveelheid ontstaat een verkleining van het extracellulair volume, gepaard gaande met natriumretentie in de uitlooperperiode. De initiële volume-expansie moet worden toegeschreven aan een *vertraagd* op gang komen van de waterexcretie. Deze nauwe samenhang tussen volume-parameters en zoutexcretie tijdens waterbelasting en waterretentie bij chronische nierinsufficiëntie en de sterke gelijkenis met het renaal natriumverlies tijdens waterretentie bij personen

met normale nierfunctie ondersteunen de veronderstelling, dat de natriumexcretie in deze proefopstelling door volume-expansie wordt gestuurd.

In het licht van onze resultaten en door de recente waarnemingen van Swales e. a. (1972) en Danovitch e. a. (1977) verdient het fenomeen van de zogenaamde salt wastage een nadere beschouwing. Onder diazoxide-toediening (Swales e. a.) en bij geleidelijke vermindering van de natriumhoeveelheid in het dieet (Danovitch e. a.), blijkt de nierinsufficiënte patiënt in staat natrium te conserveren. Onze resultaten wijzen op een *vertraagde water- en zoutuitscheiding* bij chronische nierinsufficiëntie. Wij suggereren derhalve, dat de zogenaamde salt wastage of neiging tot zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie haar oorzaak vindt in een voorafgaande periode van natriumretentie (tijdens de periode van het zouthoudend dieet) met secundaire waterretentie als gevolg. De bevindingen van een geëxpandeerd volume bij chronische nierinsufficiëntie (zie hoofdstuk II 6) ondersteunen deze zienswijze. Concluderend: de neiging tot zoutverlies bij chronische nierinsufficiëntie moet worden opgevat als een adaptieve, maar vertraagd verlopende, reactie op hypervolemie en niet als een primair onvermogen van de nier om zout vast te houden.

SUMMARY

Chapter I is concerned with the explanation why the study described in this thesis was undertaken.

There are few indications in the literature to show that administration of a large amount of water to patients with severe chronic renal failure (CRF) can lead to an increased sodium excretion in the urine (Coleman et al., 1966; Seldin et al., 1971). According to the latter authors this renal sodium loss is due to an inability of the distal tubule to bring the sodium concentration in the urine (U_{Na}) below a relatively high fixed value. One should expect that a patient with severe chronic renal failure when given a large quantity of water retains water thus causing hyponatremia. For this reason we wondered if the renal sodium loss during water loading, i.e. water retention, is indeed a result of the inability of the distal tubule to reduce the U_{Na} adequately. It has been shown (Bartter & Schwartz, 1967; van 't Laar, 1967) that in persons with a *normal renal function* renal sodium loss occurs during *water retention* in spite of hyponatremia. It may be possible that the urinary sodium loss in patients with severe *chronic renal failure* when given a water load depends on the same mechanism.

Urinary salt loss in patients with CRF is also seen when the dietary intake of salt changes from normal to practically saltless. Three mechanisms have been suggested to explain this so-called *salt wastage* or *salt-losing tendency*. The first mechanism is the increased glomerular filtration rate per nephron. It is also possible that salt loss is caused by structural lesions of the remaining nephrons and thirdly the increase of filtered, relatively impermeable, anions such as phosphate and sulfate and/or of urea might be responsible.

We asked ourselves if there is a connection between the salt loss during water retention and the so-called salt wastage in patients with CRF. Moreover there is the intriguing possibility that these two forms of salt loss depend on the same mechanism. In that case the tendency for salt loss in patients with chronic renal failure must be considered as a way of adaptation rather than a primary disturbance of the salt retaining ability of the kidney.

Chapter II describes the regulation of urinary salt excretion in chronic renal failure as reported in the literature.

As a result of a reduced number of nephrons in this condition an *increased sodium excretion per nephron* is necessary to maintain the sodium balance. This cannot be entirely explained by an *increased GFR per nephron*. *Reduced fractional sodium reabsorption* takes place both in the proximal as well as in the more distal parts of the tubules. Doubt has been raised as to the *roll of the osmotic effect* of urea in enhancing salt excretion in chronic renal failure. Reevaluation of the technique used for earlier studies of urea diuresis shows that extracellular volume expansion occurs during the urea infusion. It is also demonstrated that natriuresis is already present before an obvious retention of the poorly permeable anions and urea takes place. There are strong indications that the failing kidney is influenced by variations in the ECV. A raised ECV as such, apart from changes in GFR and the production of mineralocorticosteroids and apart from the osmotic effect of relatively impermeable substances and urea, can lead to a drop in the tubular reabsorption of sodium. Various measurements of volumes (see table I) carried out in patients with chronic renal failure have shown that these volumes are increased when compared with persons with normal kidney function. Therefore an *increased ECV* may play an important role in the increased sodium excretion per nephron. The *renin-angiotensin-aldosterone* system, although of some importance, is not the only system for maintenance of the sodium balance in renal failure. The increased natriuresis per nephron is not caused in most patients by an aldosterone deficiency and can also be observed when the plasma aldosterone level is high or when mineralocorticosteroids are administered. Bricker and coworkers believe that a *natriuretic factor* is present in patients with chronic renal insufficiency.

Chapter III describes the *experimental design and the methods* used.

In nineteen patients (14 men, 5 women, age varying from 20 - 77 years) with a creatinine clearance of less than 13 ml/min and in 12 control persons (all men aged 20 - 58 years) with normal renal function, 42 balance studies with *chronic water loading* were carried out (see tables II and III). In five patients with a creatinine clearance of less than 13 ml/min (4 men, 1 woman, age varying from 19 - 42 years) and in 6 control persons with normal renal function (5 men, 1 woman aged 19 - 42 years) the water load was given over a period of 20 - 30 minutes as an *acute test* (see table IV). Four of these patients also underwent the chronic water load test whilst in none of the six control persons was such a test done.

During the *chronic water load test* the persons lived in the metabolic unit and received an accurately standardized diet with an adjusted protein content. The test was carried out in 5 - 7 days periods. Each study was divided in 3 periods. During the first and last period the fluid intake (including that in the solid food) was 1.25 - 2 litre, in the second period the water intake was increased with 0.75 - 1.8 litre per day by giving distilled water divided over the whole day. Nine patients with renal failure and four normal controls were subjected to the *water load test for 10 - 26 days*. Body weight was controlled daily at 8.30 a.m. after micturition. Twentyfour-hour urine collections were analysed for sodium, potassium, chloride, creatinine, urine and inorganic phosphate. The blood was analysed for sodium, potassium, creatinine, urea, hemoglobine and hematocrit. In four patients with renal insufficiency regular plasma renin concentration (PRC), plasma aldosterone levels and measurement of the $^{24}\text{Na}_{\text{space}}$ were done. The average of the urea and endogenous creatinine clearance was taken as a measure for the initial glomerular filtration rate in the CRF group.

After an introductory period of at least five days with a constant salt intake and adjusted protein content of the diet the *acute water load test* was carried out. The test person did not receive any breakfast on the morning of the test and remained lying down until the end of the test. From nine o'clock onwards until 2.00 p.m. half-hour urine collections were sampled and blood samples were taken every other hour. At 11.00 a.m. the test person was given an oral load of distilled water of 20 ml/kg body weight over a period of 20 - 30 minutes. In the half-hour urine portions and in the blood samples the amount of sodium and creatinine was measured.

Chapter IV presents the *results of the studies during a water loading of 5 to 7 days*.

Eighteen studies were performed on 16 CRF patients with a daily sodium chloride intake of 2.5 - 4 g and nine studies on 8 CRF patients with a daily intake of 1 g of sodium chloride. It should be mentioned that not all the parameters were followed in each study (see tables V - VII).

An administration of 1.5 litre per day to the *control persons* causes a rapid increase in the diuresis (figures 5a and 5b) and no water retention nor increase in body weight takes place. The patients on a 4 g sodium chloride diet show a tendency to an increase of urinary sodium excretion on day one but this increase is not significant. The phosphate (figure 8) and potassium excretion (figure 9) remain unchanged. There is no change in creatinine clearance. Urea excretion (figure 7) on day one in patients on a 1 g NaCl diet is significantly increased, but the changes in urea excretion in patients on a 4 g NaCl diet are not significant. The urea clearance (figure 7) however appears to be significantly raised during the entire period of water loading.

In contrary to the control persons water loading in patients with *chronical renal failure* causes a slower increase in diuresis resulting in a significant increase of the body weight due to water retention (figures 5a and 5b). The significant drop in serum sodium level is partly a result of water retention; renal sodium loss during water loading however contributes highly to this hyponatremia. The average sodium loss is 12.4 mmol/day in the group receiving 4 g NaCl and 8.0 mmol/day in the group receiving 1 g NaCl (figures 5a and 5b). In those patients on a 4 g NaCl diet the phosphate (figure 8) and potassium excretion (figure 9) are significantly raised during many days of the water loading test. The urea excretion (figure 7) increases significantly only in the first two days in patients on the 1 g NaCl diet. Both urea clearance as well as the creatinine clearance are significantly raised in those patients receiving a diet containing 4 g sodium chloride (figures 7 and 10). In those patients with a diet containing 1 g NaCl the creatinine clearance is significantly raised only during the last three days of the water loading test.

Chapter V presents the *results of the studies during prolonged water loading from 10 to 26 days*.

In 4 normal persons (2 on a 3 - 4 g NaCl diet and 2 on a 1 g NaCl diet) and in 9 patients with CRF (7 on a 2.5 - 4 g NaCl diet and 2 on a

1 g NaCl diet) the water loading varied from 10 to 26 days.

The results obtained during prolonged water loading in the *control persons* (figures 13 - 16) do not differ from those observed when the test lasted 5 - 7 days. Administration on an extra quantity of water is followed by a rapid increase in urine production. Apart from an increased urea clearance no changes are observed in body weight, serum sodium level, neither in the urinary excretion of sodium, chloride, potassium, urea and phosphate, nor in the creatinine clearance.

The patients with *chronic renal failure* (figures 17 - 25) show even more clearly in the prolonged water loading test that diuresis lags behind and increases gradually at a later stage. The result is water retention and increase in body weight. When maximal diuresis has been reached and excretion and water intake are equal, the increase in weight levels off. A rapid decrease in the serum sodium level takes place at the start of the water loading, which can partly be ascribed to the water retention and partly to the urinary sodium loss. The serum sodium decreases more slowly or remains stationary from the moment that maximal diuresis has been reached and the sodium concentration of the urine is reduced or has returned to its initial level.

The $U_{Na}V$ values during water loading run a biphasic course: after a peak excretion the natriuresis becomes less or returns to its original level. This biphasic course of the $U_{Na}V$ is accompanied by a lowering of the U_{Na} with no change in urine production. When we consider the results of the water loading test over a shorter period (5 - 7 days) during a 1 g NaCl diet 3 of the 9 patients show an increase of U_{Na} as a result of water loading. Six of the 9 patients develop an even lower U_{Na} during the third test period when water loading had ended (table XII). This ability of the U_{Na} to fluctuate within a fairly wide range is in conflict with the theory of a fixed U_{Na} in chronic renal insufficiency.

As can be expected there is a rise in chloride excretion during the prolonged water loading. The course of the chloride excretion corresponds with that of sodium. Neither the urea, nor the phosphate and potassium excretion show a linear relation to the sodium excretion during water loading. The urea and the creatinine clearance are in most, but not all, of the patients increased. Similarly during water loading there is no linear relation between the creatinine and urea clearance on the one hand and the sodium excretion on the other hand.

Water loading gives rise to an increased sodium space attended by an increase in urinary sodium excretion. After stopping the extra water

supply the $^{24}\text{Na}_{\text{space}}$ returns to the initial level, or drops far below this level causing sodium retention. Reduction of the sodium space at the end of water loading in 2 patients is attended by a reduction of the sodium excretion. In one patient in whom the sodium space is increased this results in an increase of sodium excretion.

No change can be demonstrated in the plasma renin and aldosterone levels during water loading. An explanation for this finding can be that in patients with chronic renal insufficiency a reduced sensitivity of renin for changes in volume exists.

Chapter VI presents the *results obtained by acute water loading*.

Six *control persons* were given a water loading of 20 ml/kg body weight between 11.00 and 11.30 a.m. The peak diuresis is reached between 12.00 and 12.30 p.m. The peak in urinary sodium excretion however occurs in 5 of the 6 patients half an hour earlier. This significant increase in the sodium excretion ($p < 0,05$) is between 11.30 a.m. and 12.00 p.m. (figure 26).

Five patients with *chronic renal failure* were subjected to the same water loading. No increase in water and salt excretion is observed.

In other words during *chronic* water loading a significant increase in urinary sodium excretion occurs in patients with CRF and not in persons with a normal kidney function while the opposite is found during *acute* water loading. This observation suggests that the increase in salt excretion by the kidney with insufficient function during chronic water loading and by the normal kidney during acute water loading may have a common denominator, namely water retention and volume expansion. The only difference is the duration of this effect. The reason for a slow increase in urine production and sodium excretion by the kidney of a patient with CRF when acutely loaded with water compared with the reaction of a normal kidney is a *delayed* water and sodium excretion in chronic renal failure.

The first part of chapter VII deals with a description of the salt wastage phenomenon or the tendency to urinary salt loss observed in patients with CRF when the dietary salt intake changes from normal to practically saltless. In the past, three mechanisms have been suggested to explain this phenomenon (see chapter I). It is also feasible that the renin-angiotensin-aldosterone system plays a role in the generation of this form of salt loss.

Salt loss during water loading does not seem to be caused only by an increase of GFR.

The return of the $U_{Na}V$ to its initial value during water loading and the retention of sodium in the third period, following water loading, are not in agreement with the suggestion that tubular lesions are responsible for the increased sodium excretion during water loading. The observations with acute water loading are contrary to a tubular 'leak' in patients with CRF.

We do not share the opinion that a fixed U_{Na} exists because of the following reasons: the gradual increase in the $U_{Na}V$ followed by a return to the original level, the gradual decline of the U_{Na} during water loading and the even lower $U_{Na}V$ and U_{Na} when water loading was stopped at the end of the experiment with patients on a 1 g NaCl diet. Moreover the absence of a demonstrable relation between the sodium excretion on the one hand and the urea and phosphate excretion on the other hand indicates that renal variations in sodium excretion can arise independently of changes in the osmolar excretion.

The renin-angiotensin-aldosterone system appears not to have an influence on the sodium excretion, at least in this experimental design.

The increase of body weight and $^{24}Na_{space}$ indicate a volume expansion. In the first phase of this volume expansion the drop in serum sodium level is such, that this cannot be explained by the negative sodium balance only, indicating a hypotonic expanded extracellular volume. After several days in which hyperexcretion of water and salt has taken place, a decrease of sodium excretion to the original value (second phase) occurs in those patients subjected to a long period of water loading. At that moment there is still a hyponatremia and an increased body weight present in regard to the original level. In other words the excessive sodium loss has nullified the expansion of extracellular volume by water retention and ultimately one can expect an increased intracellular volume and body water. Stopping of the administration of the extra water supply causes a decrease of the extracellular volume, attended by sodium retention in the third period. The initial volume expansion is attributed to a *delayed* onset of water excretion. This close relation between volume parameters and salt excretion during water loading and water retention in CRF and the comparative observations of renal sodium loss during water retention in persons with a normal renal function support the assumption that the sodium excretion in this experiment is directed by volume expansion.

Considering our findings and the recent observations made by Swales et al. (1972) and Danovitch et al. (1977) this phenomenon of salt wastage requires more attention and thought. When diazoxide was given to patients with chronic renal failure (Swales et al.) and when comparable patients were put on a diet with gradually reduced sodium content (Danovitch et al.) it appeared that these patients were able to conserve sodium. Our results indicate that there is a *delayed water and salt excretion*. Therefore we suggest that the so-called salt wastage or tendency to salt loss in CRF is caused by a previous period of sodium retention (during the period of a salt containing diet) resulting in a secondary water retention. This suggestion is supported by the findings of an expanded volume in patients with CRF. In conclusion: the tendency to salt loss in CRF must be understood as being an adaptive, although delayed reaction to hypervolaemia and not as a primary inability of the kidney to retain salt.

LITERATUURLIJST

- Addis T., Myers BA, Oliver J : The regulation of renal activity. IX. The effect of unilateral nephrectomy on the function and structure of the remaining kidney. Arch Intern Med 34 : 243 - 257, 1924.
- Allison MEM, Wilson CB, Gottschalk CW : Pathophysiology of experimental glomerulonephritis in the rat. J Clin Invest 53 : 1402 -1423, 1974.
- Anslow WP Jr, Wesson LG Jr : Effect of sustained, graded urea diuresis on water and electrolyte excretion. Am J Physiol 180 : 605 - 611, 1953
- Aoyama S, Kolff WJ : Treatment of renal failure with the disposable artificial kidney. Am J Med 23 : 565 - 578, 1957.
- Armbruster KFW, Ing TS, Kark RM : Dialysefreie Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. Internist (Berlin) 15 : 103 - 108, 1974.
- Bank N, Aynedjian HS : Individual nephron function in experimental bilateral pyelonephritis. I. Glomerular filtration rate and proximal tubular sodium, potassium, and water reabsorption. J Lab Clin Med 68 : 713 - 727, 1966.
- Bank N, Aynedjian HS : Individual nephron function in experimental bilateral pyelonephritis. II. Distal tubular sodium and water reabsorption and the concentrating defect. J Lab Clin Med 68 : 728 - 739, 1966.
- Barclay JA, Cooke WT, Kenney RA, Nutt ME : The effects of water diuresis and exercise on the volume and composition of the urine. Am J Physiol 148 : 327 - 337, 1947.
- Barraclough MA, Jones JJ, Lee J : Production of vasopressin by anaplastic oat cell carcinoma of the bronchus. Clin Sci 31 : 135 - 144, 1966.
- Bartter FC, Schwartz WB : The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 42 : 790 - 806, 1967.
- Bartter FC : The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). In Disease - a - Month, Chicago, Ill., Year Book Medical Publishers Inc., Nov 1973.
- Bergström J, Hultman E : Muscle composition in chronic renal failure. Minerva Nefrol 16 : 33 - 40, 1969.
- Blomhert G : Over de zogenaamde waterdiurese. Academisch proefschrift, Amsterdam, 1951.

- Blumberg A, Nelp WB, Hegstrom RM, Scribner BH : Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 2 : 69 - 73, 1967.
- Borst JR : Disturbances in water- and salt metabolism in the final stage of chronic renal insufficiency. *Acta Med Scand* 136 : 1 - 8, 1949.
- Bougoignie J, Klahr S, Bricker NS : Inhibition of transepithelial sodium transport in the frog skin by a low molecular weight fraction of uremic serum. *J Clin Invest* 50 : 303 - 311, 1971.
- Bourgoignie JJ, Hwang KH, Espinel C, Klahr S, Bricker NS : A natriuretic factor in the serum of patients with chronic uremia. *J Clin Invest* 51 : 1514 - 1527, 1972.
- Bourgoignie JJ, Hwang KH, Ipakchi E, Bricker NS : The presence of a natriuretic factor in urine of patients with chronic uremia, the absence of the factor in nephrotic uremic patients. *J Clin Invest* 53 : 1559 - 1567, 1974.
- Bricker NS, Morrin PAF, Kime SW Jr : The pathologic physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the 'intact nephron hypothesis'. *Am J Med* 28 : 77 - 98, 1960.
- Bricker NS, Klahr S, Rieselbach RE : The functional adaptation of the diseased kidney. I. Glomerular filtration rate. *J Clin Invest* 43 : 1915 - 1921, 1964.
- Bricker NS, Klahr S, Lubowitz H, Rieselbach RE : Renal function in chronic renal disease. *Medicine (Baltimore)* 44 : 263 - 288, 1965.
- Bricker NS : The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The pre-eminence of third factor. *Am J Med* 43 : 313 - 321, 1967.
- Bricker NS, Klahr S, Purkerson M, Schultze RG, Avioli LV, Birge SJ : An in vitro assay for a humoral substance present during volume expansion and uraemia. *Nature, Lond.* 219 : 1058 - 1059, 1968.
- Bricker NS : On the meaning of the intact nephron hypothesis. *Am J Med* 46 : 1 - 11, 1969.
- Bricker NS, Bougoignie JJ, Klahr S : A humoral inhibitor of sodium transport in uremic serum. A potential toxin? *Arch Intern Med* 126 : 860 - 864, 1970.
- Broyer M, Delaporte C, Maziere B : Water, electrolytes and protein content of muscle obtained by needle biopsy in uremic children. *Biomedicine* 21 : 278 - 285, 1974.
- Bull GM : The uremias. *Lancet* 1 : 731 - 736, 1955.
- Burg MB, Papper S, Rosenbaum JD : Factors influencing the diuretic response to ingested water. *J Lab Clin Med* 57 : 533 - 545, 1961.
- McCance RA, Young WF : The secretion of urine during dehydration and rehydration. *J Physiol* 102 : 415 - 428, 1944.
- McCance RA : The excretion of urea, salts and water during periods of hydropenia in man. *J Physiol* 104 : 196 - 209, 1945.

- Carter NW, Rector FC Jr, Seldin DW : Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 264 : 67 - 72, 1961.
- Cheyne AI, Whitehead TP : Thorn's syndrome following excessive ingestion of alkalis. *Lancet* 1 : 550 - 552, 1954.
- Coleman AJ, Arias M, Carter NW, Rector FC Jr, Seldin DW : The mechanism of salt wastage in chronic renal disease. *J Clin Invest* 45 : 1116 - 1125, 1966.
- Coles GA : Body composition in chronic renal failure. *Q J Med* 41 : 25 - 47, 1972.
- Comty CM : A longitudinal study of body composition in terminal uremics treated by regular hemodialysis. I. Body composition before treatment. *Canad Med Ass J* 98 : 482 - 491, 1968.
- Cope CL, Pearson J : Aldosterone secretion in severe renal failure. *Clin Sci* 25 : 331 - 341, 1963.
- Cortney MA, Mylle M, Lassiter WE, Gottschalk CW : Renal tubular transport of water, solute and PAH in rats loaded with isotonic saline. *Am J Physiol* 209 : 1199 - 1205, 1965.
- Curtis JR, Williams GM : Clinical management of chronic renal failure. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1975, pp. 18 - 19.
- Davies DL, Schalekamp MADH, Beevers DG, Brown JJ, Briggs JD, Lever AF, Medina AM, Morton JJ, Robertson JIS, Tree M : Abnormal relation between exchangeable sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension with chronic renal failure. *Lancet* 1 : 683 - 686, 1973^a.
- Davies DL, Robertson JWK : Simultaneous measurement of total exchangeable potassium and sodium using ⁴³K and ²⁴Na. *Metabolism* 22 : 133 - 137, 1973^b.
- Danovitch GM, Bourgoignie J, Bricker NS : Reversibility of the 'salt-losing' tendency of chronic renal failure. *N Engl J Med* 296 : 14 - 19, 1977.
- Dathan JRE, Johnson DB, Goodwin FJ : The relationship between body fluid compartment volumes, renin activity and blood pressure in chronic renal failure. *Clin Sci* 45 : 77 - 88, 1973.
- Dirks JH, Cirksena WJ, Berliner RW : The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog. *J Clin Invest* 44 : 1160 - 1170, 1965.
- Dorhout Mees EJ, Blom van Assendelft P, Nieuwenhuis MG : Elevation of uric acid clearance caused by inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Acta Med Scand* 189 : 69 - 72, 1971.
- Eknoyan G, Suki WN, Rector FC Jr, Seldin DW : Functional characteristics of the diluting segment of the dog nephron and the effect of extracellular volume expansion on its reabsorptive capacity. *J Clin Invest* 46 : 1178 - 1188, 1967.

- Enticknap JB : The condition of the kidneys in salt-losing nephritis. *Lancet* 2 : 458 - 461, 1952.
- Fichman MP, Michelakis AM, Horton R : Regulation of aldosterone in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 39 : 136 - 144, 1974.
- Fraser R, Guest S, Young J : A comparison of double-isotope derivative and radio-immunological estimation of plasma aldosterone concentration in man. *Clin Sci Mol Med* 45 : 411 - 415, 1973.
- Gold EM, Kleeman CR, Ling S, Yawata M, Maxwell M : Sustained aldosterone secretion in chronic renal failure (Abstract). *Clin Res* 13 : 135, 1965.
- Gonick HC, Coburn JW, Rubini ME, Maxwell MH, Kleeman CR : Studies of experimental renal failure in dogs. II. Effects of five-sixths nephrectomy on sodium-conserving ability of residual nephrons. *J Lab Clin Med* 64 : 269 - 276, 1964.
- McGovern JJ, Jones AR, Steinberg AG : The hematocrit of capillary blood. *N Engl J Med* 253 : 308 - 312, 1955.
- Graham JA, Lawson DH, Linton AL : Muscle biopsy water and electrolyte contents in chronic renal failure. *Clin Sci* 38 : 583 - 591, 1970.
- Guild WR, Young JV, Merrill JP : The effect of chronic water loading on solute and water excretion in uremia (Abstract). *Clin Res* 6 : 294, 1958.
- Hampers CL, Skillman JJ, Lyons JH, Olsen JE, Merrill JP : A hemodynamic evaluation of bilateral nephrectomy and hemodialysis in hypertensive man. *Circulation* 35 : 272 - 288, 1967.
- Hayman JM Jr, Shumway NP, Dumke P, Miller M : Experimental hypostenuria. *J Clin Invest* 18 : 195 - 212, 1939.
- Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH : Changes in proximal and distal tubular re-absorption produced by rapid expansion of extracellular fluid. *J Clin Invest* 46 : 1254 - 1263, 1967.
- Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH : Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *J Clin Invest* 47 : 774 - 782, 1968.
- Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH : Mechanism of change in the excretion of sodium per nephron when renal mass is reduced. *J Clin Invest* 48 : 1002 - 1006, 1969a.
- Hayslett JP, Boyd JE, Epstein FH : Aldosterone production in chronic renal failure. *Proc Soc Exper Biol Med* 130 : 912 - 914, 1969b.
- Hellman ES, Tschudy DP, Bartter FC : Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. The transient inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* : 32 : 734 - 746, 1962.

Ivy HK : Renal sodium loss and bronchogenic carcinoma. Arch Int Med 108 : 47 - 55, 1961.

Jaenike JR, Waterhouse C : The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. J Clin Endocrinol 21 : 231 - 242, 1961.

Joiner CL, Thorne MG : Salt-losing nephritis. Lancet 2 : 454 - 458, 1952.

Jones NF, Barraclough MA, Mills IH : The mechanism of increased sodium excretion during water loading with 2, 5% dextrose and vasopressin. Clin Sci 25 : 449 - 457, 1963.

Kahn T, Mohammad G, Stein R : Alterations in renal tubular sodium and water reabsorption in chronic renal disease in man. Kidney Int 2 : 164 - 174, 1972.

Kampen van EJ, Zijlstra WG : Standardization of haemoglobinometry. I. The haemoglobin cyanide method. Clin Chim Acta 6 : 538 - 544, 1961.

Kauker ML, Lassiter WE, Gottschalk CW : Micropuncture study of effects of urea infusion on tubular reabsorption in the rat. Am J Physiol 219 : 45 - 50, 1970.

Kaye M : An investigation into the cause of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 41 : 910 - 926, 1966.

Klahr S, Bourgoignie J, Miller CL, Lubowitz H, Bricker NS : Studies in search of a natriuretic hormone in uremic patients. Proc of IV International Congress of Nephrology. Karger, Basel, 1970, vol 2, pp 88 - 98.

Kleeman CR, Okun R, Heller RJ : The renal regulation of sodium and potassium in patients with chronic renal failure (CRF) and the effect of diuretics on the excretion of these ions. Ann NY Acad Sci 139 : 520 - 539, 1966.

Knowles HC Jr, Levitin H, Bridges A : Salt-losing nephritis with fixed urinary composition. Am J Med 22 : 158 - 162, 1957.

Kolsters G : De bloedsomloop door de nieren bij essentiële hypertensie. Academisch proefschrift, Rotterdam, 1976.

Krück F, Krecke HJ : The renal sodium excretion during oral hydration in man. Nephron 2 : 321 - 333, 1965.

Van 't Laar A : Stoornissen in de uitscheiding van water in het bijzonder bij een tekort aan cortisol. Academisch proefschrift, Nijmegen, 1967.

Landwehr DM, Klose RM, Giebisch G : Renal tubular sodium and water reabsorption in the isotonic chloride-loaded rat. Am J Physiol 212 : 1327 - 1333, 1967.

Levere AH, Wesson LG : Salt-losing nephritis. Review and report of a case. N Engl J Med 255 : 373 - 376, 1956.

Levin DM, Cade R : Influence of dietary sodium on renal function in patients with chronic renal disease. Ann Intern Med 62 : 231 - 245, 1965.

Levinsky NG, Davidson DG, Berliner RW : Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water. Am J Physiol 196 : 451 - 456, 1959.

- Lubowitz H, Purkerson ML, Bricker NS : Investigation of single nephrons in the chronically diseased (pyelonephritic) kidney of the rat using micropuncture techniques. *Nephron* 3 : 73 - 83, 1966.
- Lubowitz H, Purkerson MS, Rolf DB, Weisser F, Bricker NS : Effect of nephron loss on proximal tubular bicarbonate reabsorption in the rat. *Am J Physiol* 220 : 457 - 461, 1971.
- Luetscher JA Jr, Curtis RH : Aldosterone : observations on the regulation of sodium and potassium balance. *Ann Intern Med* 43 : 658 - 666, 1955.
- Maxwell MH, Gonick HC, Coburn J, Rubini M, Kleeman CR : Sodium conservation in renal disease. *Proc. of II International Congress of Nephrology. Excerpta Medica Foundation*, 1964, pp 664 - 668.
- Mayes DS, Furuyama S, Kem D, Nugent CA : A radioimmunoassay for plasma aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 30 : 682 - 685, 1970.
- Merrill JP, Legrain M, Hoigne R : Observations on the role of urea in uremia. *Am J Med* 14 : 519 - 520, 1953.
- Merrill JP, Hampers CL : Uremia. *N Engl J Med* 282 : 953 - 961; 1014 - 1021, 1970.
- Metzger RA, Vaamonde LS, Vaamonde CA, Papper S : Renal excretion of sodium during oral water loading in man. *Nephron* 6 : 11 - 27, 1969.
- Morgan T, Berliner RW : In vivo perfusion of proximal tubules of the rat : glomerulotubular balance. *Am J Physiol* 217 : 992 - 997, 1969.
- Mudge GH, Foulks J, Gilman A : Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolytes. *Am J Physiol* 158 : 218 - 230, 1949.
- Nickel JF, Lowrance PB, Leifer E, Bradley SE : Renal function, electrolyte excretion and body fluids in patients with chronic renal insufficiency before and after sodium deprivation. *J Clin Invest* 32 : 68 - 79, 1953.
- Platt R : Structural and functional adaptation in renal failure. *Br Med J* 1 : 1313 - 1317; 1372 - 1377, 1952.
- Platt R, Roscou MH, Smith FW : Experimental renal failure. *Clin Sc* 11 : 217 - 228, 1952.
- Petersen VP : Renal function and electrolyte metabolism in 'salt-losing nephritis', *Acta Med Scand* 154 : 187 - 199, 1956.
- Rapoport S, West CD, Brodsky WA : Excretion of solutes and osmotic work during osmotic diuresis in hydropenic man. The ideal and the proximal tubular work; the biological maximum of work. *Am J Physiol* 157 : 363 - 386, 1949.
- Rector FC Jr, Sellman JC, Martinez-Maldonado M, Seldin DW : The mechanism of suppression of proximal tubular reabsorption by saline infusions. *J Clin Invest* 46 : 47 - 56, 1967.

- Rockerbie RA, Rasmussen KL : Rapid determination of serum creatinine by an ion-exchange technique. *Clin Chim Acta* 15 : 475 - 479, 1967.
- Rovit RL, Sigler MH : Hyponatremia with herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 10 : 595 - 603, 1964.
- Sawyer WH, Solez C : Salt-losing nephritis simulating adrenocortical insufficiency. Report of a case. *N Engl J Med* 240 : 210 - 215, 1949.
- Schalekamp MADH, Schalekamp-Kuyken MPA, de Moor-Fruytier M, Meininger Th, Vaandrager-Kranenburg DJ, Birkenhäger WH : Interrelationships between blood pressure, renin, renin substrate and blood volume in terminal renal failure. *Clin Sci* 45 : 417 - 428, 1973a.
- Schalekamp MADH, Beevers DG, Briggs JD, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Lebel M, Lever AF, Medina A, Morton JJ, Robertson JIS, Tree M : Hypertension in chronic renal failure. An abnormal relation between sodium and the renin-angiotensin system. *Am J Med* 55 : 379 - 390, 1973^b.
- Schalekamp MADH, Donker BSC, Jansen-Goemans A, Fawzi TD, Muller A : Dissociation of renin and aldosterone during dehydration : studies in a case of diabetes insipidus and adipsia. *J Clin Endocrinol Metab* 43 : 287 - 294, 1976.
- Schmidt RW, Bourgoignie JJ, Bricker NS : On the adaptation in sodium excretion in chronic uremia. The effects of 'proportional reduction' of sodium intake. *J Clin Invest* 53 : 1736 - 1741, 1974.
- Schrier RW, Regal EM : Influence of aldosterone on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1 : 156 - 168, 1972.
- Schultze RG, Slatopolsky E, Tall B, Walker W, Levy M, Bricker NS : The regulation of sodium excretion in uremia : a new dimension in the characterization of 'third factor'. *Tr A Am Physicians* 79 : 322 - 329, 1966.
- Schultze RG, Shapiro HS, Bricker NS : Studies on the control of sodium excretion in experimental uremia. *J Clin Invest* 48 : 869 - 877, 1969.
- Schultze RG, Weisser F, Rolf D, White R, Bricker NS : Superficial nephron function in uremia (Abstract). *Clin Res* 18 : 515, 1970.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC : A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *Am J Med* 23 : 529 - 542, 1957.
- Schwartz WB, Polak A : Electrolyte disorders in chronic renal disease. *J Chron Dis* 11 : 319 - 339, 1960.
- Seldin DW, Carter NW, Rector FC Jr : Consequence of renal failure and their management. *Diseases of the kidney*, 2nd edition. Editors Strauss MB and Welt LG. Little, Brown and Company, Boston, 1971, p 224.
- Slatopolsky E, Elkan IO, Weerts C, Bricker NS : Studies of the characteristics of the control system governing sodium excretion in uremic man. *J Clin Invest* 47 : 521 - 530, 1968.

- de Souza RC, Delaere J, Thaon A, Rudler JC, Mach RS : Le syndrome de Schwartz-Bartter : Carcinome du poumon avec sécrétion inadéquate d hormone antidiurétique. *Schweiz Med Wchnschr* 94 : 1805 - 1815, 1964.
- Stanbury SW, Mahler RF : Salt wasting renal disease. Metabolic observations on a patient with 'salt-losing nephritis', *Q J Med* 28 : 425 - 447, 1959.
- Stein RM, Abramson RG, Kahn T, Levitt MF : Effects of hypotonic saline loading in the hydrated dog : evidence for a saline-induced limit on distal tubular sodium transport. *J Clin Invest* 46 : 1205 - 1214, 1967.
- Strauss MB : Clinical and pathological aspects of cystic disease of the renal medulla. An analysis of eighteen cases. *Ann Intern Med* 57 : 373 - 381, 1962.
- Strauss MB : Microcystic disease of the renal medulla. *Diseases of the kidney*, 2nd edition. Editors Strauss MB and Welt LG. Little, Brown and Company, Boston, 1971, pp. 1259 - 1274.
- Streeten DHP, Schletter FE, Clift GV, Stevenson CT, Dalakos TG : Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension and in normal subjects. *Am J Med* 46 : 844 - 861, 1969.
- Swales JD, Thurston H, Pohl JEF : Sodium conservation in chronic renal failure : studies using oral diazoxide. *Clin Sci* 43 : 771 - 778, 1972.
- Thorn GW : Physiologic considerations in the treatment of nephritis. *N Engl J Med* 229 : 33 - 48, 1943.
- Thorn GW, Koepf GF, Clinton M Jr : Renal failure simulating adrenocortical insufficiency. *N Engl J Med* 231 : 76 - 85, 1944.
- Walker WG, Jost LJ, Johnson JR, Kowarski A : Metabolic observations on salt wasting in a patient with renal disease. *Am J Med* 39 : 505 - 519, 1965.
- De Wardener HE, Mills IH, Clapham WF, Hayter CJ : Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21 : 249 - 258, 1961.
- Warms PC, Michelis MF, Bragdon RW, Fusco RD, De Rubertis FR, Davis BB : Micropuncture study of tubule sodium reabsorption in dilutional hyponatremia. *Metabolism* 23 : 203 - 208, 1974.
- Weber H, Bourgoignie JJ, Bricker NS : Effects of the natriuretic serum fraction on proximal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 226 : 419 - 425, 1974.
- Wen SF, Wong NLM, Evanson RL, Lockhart EA, Dirks JH : Micropuncture studies of sodium transport in the remnant kidney of the dog. The effect of graded volume expansion. *J Clin Invest* 52 : 386 - 397, 1973.
- Weidmann P, Maxwell MH, Rowe P, Winer R, Massry SG : Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of plasma potassium in chronic renal disease. *Nephron* 15 : 35 - 49, 1975.
- Wilkinson R, Luetscher JA, Dowdy AJ, Gonzales C, Nokes GW : Studies on the mechanism of sodium excretion in uremia. *Clin Sci* 42 : 711 - 723, 1972.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 18 februari 1941 geboren te Medan (Indonesië). Tijdens zijn jeugd genoot hij naast onderwijs in het Nederlands enkele jaren Chinese en Indonesische scholing. In 1958 vertrok hij naar Europa en beëindigde het Middelbaar Onderwijs te Brussel in 1961. Het artsexamen legde hij af in juli 1968 aan de Katholieke Universiteit te Leuven. Van september 1968 tot september 1973 werd hij opgeleid tot internist op de afdeling Inwendige Geneeskunde I van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam (hoofd: Prof.Dr.J. Gerbrandy). Tijdens deze opleiding is de basis van dit proefschrift gelegd en wel onder leiding van Dr.J.Silberbusch. In september 1973 werd hij als internist in het specialistenregister ingeschreven. Sedert januari 1974 is hij als chef de clinique werkzaam op voornoemde afdeling. Ervaring op het gebied van de nefrologie en de circulatie deed hij op onder leiding van Dr.L.D.F.Lameyer en Dr.M.A.D.H.Schalekamp.

