

## مکانیسم عمل هورمون تیروئید بر روی قلب

دکتر سید امان‌الله شفیعی ، دکتر فرخ شادان ، دکتر منصور جدلی زاده

گردد که بنظر میرسد از آن میان کاتکولامینها نقش عمده‌ای داشته باشند (۳۱) .

اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین اثر تحریکی بر روی فسفریلاز ندارند بلکه عمل آنها توسط یک کوفاکتور متصل به آنزیم ، که در سطح غشاء قرار گرفته و آدنیل سیکلاز نام دارد بانجام میرسد (۷۳۴) . آدنیل سیکلاز یک ائیسر کاتالیتیک بر روی حلقوی شدن آدنوزین تری‌فسفات و تبدیل آن به ۳-۵ آدنوزین-منوفسفات حلقوی دارد و این ماده بعنوان پیک دوم سبب برقرار شدن جواب نهائی در قلب میگردد (۳۱) .

**بوچینو** و همکارانش (۶) برای مطالعه اثر تیروئید بر روی مشخصات انقباضی و ذخایر انرژی قلب ، عضله پاپیلاز مجزا شده از عضله قلب گربه را انتخاب کردند . مطالعات این دانشمندان نشان داده است که در عضله مجزا شده پاپیلاز گربه‌های هیپرتیروئید در مقایسه با عضله حیواناتی که تیروئید طبیعی دارند - سرعت کوتاه شدن و سرعت استقرار کشش بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد ، در حالیکه زمان فعالیت کاهش پیدا میکند . این تغییرات هم در حضور و هم در غیاب نوراپی‌نفرین بوجود می‌آید . از طرف

تدارک انرژی در قلب توسط تجزیه : گلوکز ، اسیدهای چربی ، پیرووات و لاکتات - که مواد لازم را برای ورود به روند اکسیداتیو حلقه کربس آماده میکنند - حاصل میشود .

انرژی آزادی که باین ترتیب تولید میشود ، توسط الکترونهای هیدروژن در طول زنجیره آنزیمهای میتوکندریائی منتقل میشود که مستقیماً برای عمل انقباض بمصرف نمیرسد بلکه برای تشکیل ترکیبات پرانرژی و بخصوص آدنوزین تری‌فسفات (ATP) و کراتین فسفات (C.P.) بکار میرود و این مواد پر-انرژی برای استفاده بعدی ذخیره میگردد .

همچنین ممکن است گلوکز وارد مسیر انحرافی پنتوز شود و یا به گلیکوژن تبدیل گردد که منبعی از انرژی سهل الوصول در موارد کمبود اکسیژن میباشد . انرژی مورد لزوم برای انقباض قلب توسط آدنوزین تری‌فسفات تأمین میگردد (۳۱) . غلظت گلیکوژن در عضله قلب در یک حد بسیار ثابت - که تقریباً برابر بانیم درصد است - نگاهداری میشود . مطالعات بامواد رادیوایزوتوپ نشان داده‌اند که مقدار ذخیره گلیکوژن بدون

بطور عمیق حالت انقباضی ذاتی عضله قلب را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ اما این عمل مستقل از ذخایر نوراپی‌نفرین و نیز مستقل از تغییرات ذخایر فسفات‌های پرانرژی می‌باشد (۶).

**لوی و همکارانش (۲۳)** اثرات نوراپی‌نفرین را بر روی فعال شدن آدنیل‌سیکلاز در عصاره‌های هورمون‌نیزه قلب گربه‌های اوتیروئید و هیپوتیروئید مطالعه کردند و جواب انقباضی عضله پاپیله مجزاشده از قلب راست همان گربه‌ها را به افزایش غلظت نوراپی‌نفرین اندازه گرفتند. این تجربیات نشان داد که حداکثر تجمع آدنوزین مونوفسفات حلقوی در غلظت‌های حداکثر نوراپی‌نفرین - در حالت هیپوتیروئیدی - بسیار کمتر از حالت اوتیروئیدی می‌باشد؛ اما تغییری در غلظت آستانه نوراپی‌نفرین وجود ندارد (۲۳) و نیز پژوهشگران فوق با بررسی تجربیاتی که انجام دادند اظهار داشتند که: گرچه حالت هیپوتیروئیدی همراه با کاهش مقدار کل آدنیل‌سیکلاز می‌کارد - برای هر میلی‌گرم نسج - قابل فعال شدن توسط نوراپی‌نفرین (یا فلوئورور) می‌باشد، مع هذا هیچگونه تغییری در حساسیت آنزیم به تحریک توسط نوراپی‌نفرین دیده نمی‌شود. بعلاوه این یافته، که جواب اینوتروپیک به نوراپی‌نفرین در هیپوتیروئیدیسم بدون تغییر باقی می‌ماند، با این فرضیه که فقط قسمتی از آدنوزین مونوفسفات حلقوی کل داخل سلولی - که توسط تحریک آدنیل‌سیکلاز بوسیله اپی‌نفرین تولید می‌شود - برای ایجاد جواب اینوتروپیک لازم است، مطابقت دارد (۲۳).

**مارتین و همکاران (۲۵)** تأثیر هورمون‌های تیروئید را بر روی تغییرات عضله قلب که در ارتفاعات بوجود می‌آید، مورد مطالعه قرار دادند. این دانشمندان دودسته موش انتخاب کردند: یک دسته را به زندگی در ارتفاع ۷۴۵۰ متری از سطح دریا - به مدت پنج هفته - عادت دادند و دسته دیگر را بهمان مدت در ارتفاع ۲۴۰ متری از سطح دریا قرار دادند. اما به دسته اخیر روزانه مقدار ۶ - پروپیل - ۲ - تیوراسیل تزریق کردند.

آزمایش قطعه‌ای از بطن راست این موشها - در خارج از بدن - نشان داد که هیپوتیروئید کردن تجربی حیواناتی که در ارتفاع ۲۴۰ متری از سطح دریا زندگی می‌کنند، باعث افزایش مقاومت عضله قلب در برابر آنوکسی می‌گردد. از طرف دیگر عضله قلب حیواناتی که به ارتفاع ۷۴۵۰ متری عادت کرده بودند همان میزان افزایش مقاومت در برابر آنوکسی را نشان می‌داد.

مطالعات قبلی نشان داده بود که حیوانات هنگام عادت کردن به ارتفاعات، دچار هیپوتیروئیدی می‌گردند. باین ترتیب معلوم می‌شود که ایجاد هیپوتیروئیدی در هنگام سازش به ارتفاعات مهم است؛ زیرا باین وسیله مقاومت قلب به آنوکسی افزایش می‌یابد. این افزایش مقاومت می‌کارد در برابر آنوکسی ناشی از کارآئی بیشتر سیستم بی‌هوایی در بافت می‌کارد می‌باشد و چون این حالت با هیپوتیروئیدی همراه است لذا بنظر می‌رسد که هیپوتیروئیدی

در پیدایش این افزایش مقاومت نقش داشته باشد (۲۵). این افزایش کارآئی سیستم غیر هوایی ممکن است ناشی از وقفه عمل آنزیم‌های هوایی باشد (۱۷).

تیروکسین بطور کلی روندهای هوایی را در تمام بدن و منجمله قلب تشدید می‌کند و ذخایر گلیکوژنی عضله قلب در هیپرتیروئیدیسم کاهش یافته (۱، ۲، ۵ و ۲۷) و در هیپوتیروئیدیسم افزایش می‌یابد (۵ و ۱۸). چون ذخایر گلیکوژنی قلب برای زنده ماندن یافت قلبی، در حالات استرس کمبود اکسیژن بسیار حیاتی است و از بین رفتن گلیکوژن قلب ممکن است قلب را در هنگام استرس دچار آسیب‌های شدید کند (۹، ۲۸ و ۲۹)، لذا اهمیت تولید هیپوتیروئیدی در ارتفاعات - که سبب افزایش گلیکوژن قلب و در نتیجه افزایش مقاومت آن در برابر استرس‌های هیپوکسیک می‌شود - روشن می‌گردد. با تزریق تیروکسین چپ‌بر به حیواناتی که به ارتفاع عادت کرده و دچار هیپوکسی شده‌اند نشان می‌دهد که مقاومت عضله قلب به آنوکسی کاهش می‌یابد و به میزان مقاومت حیواناتی که در کنار دریا زندگی می‌کنند می‌رسد. از طرف دیگر ایجاد هیپوتیروئیدی در حیوانات کنار دریا سبب می‌شود که مقاومت عضله قلب آنها نسبت به آنوکسی افزایش یابد. باین ترتیب مشخص می‌گردد که هیپوتیروئیدی ایجاد شده، برای حفاظت عضله قلب در برابر آنوکسی مهم می‌باشد (۲۵).

پژوهشهای متعدد نشان داده‌اند که هورمون تیروئید بر وزن قلب تأثیر دارد (۳۰ و ۳۳، ۲۱، ۲۰، ۱۰، ۸، ۳). برداشتن هیپوفیز معمولاً با آتروفی قلب توأم است، اما درمان با تیروکسین از ایجاد این آتروفی جلوگیری می‌کند (۱۹ و ۱۱). هرگاه پس از برداشتن هیپوفیز در موش چندماه صبر کنیم تا قلب دچار آتروفی شود، در اینحال درمان با تیروکسین به مدت چند هفته وزن قلب را بحالت طبیعی برمیگرداند (۴). چون در این موشها هنگام درمان با تیروکسین، تاکی‌کاردی و افزایش فشار نبض دیده می‌شود، ممکن است تصور شود که هیپرتروفی قلب ناشی از این عوامل باشد؛ اما چنین امری صادق نیست زیرا دریاک سری آزمایش، به موشها همزمان با تیروکسین، زرزپین نیز داده شد و ملاحظه گردید که زرزپین - با وجود جلوگیری از افزایش تاکی‌کاردی و افزایش فشار نبض - نمیتواند هیپرتروفی قلب را که در اثر تجویز تیروکسین ایجاد می‌شود تغییر دهد (۱۰). بنظر می‌رسد که تیروکسین قادر است واکنشهای سنتز پروتئینی را مستقل از اثراتش برگردش عمومی افزایش دهد (۳۸ و ۳۶، ۲۵، ۱۶، ۱۰).

شواهد تجربی مبین آنست که فعالیت آدنیل‌سیکلاز در جدار سلول عضله قلب، تجلی قسمتی از تظاهرات گیرنده‌های بتای قلبی است.

گیرنده‌های بتای قلبی منجر به جوابهای زیر می‌شود (۳):

۱- افزایش تعداد ضربان قلب که غالباً منشاء فوق-بطنی دارند.

و کورتروپ کاتکولامین‌ها بر روی قلب نیز نسبت به کاتکولامین در هیپرتیروئیدیسم و هیپوتیروئیدیسم یک جواب تغییر نیافته نشان می‌دهد. بنابراین افزایشی که در فعالیت آدرنرژیک در هیپرتیروئیدیسم مشاهده شد باید نسبت به مکانیسمی به غیر از تغییر حساسیت ثانویه باشد (از قبیل افزایش کاته کولامین‌های آزاد در محل گیرنده‌های میوکاردا، با افزایش کاته کولامین‌های خون) (۱۴).

نشان داده شده که اثرات آدرنرژیک هیپرتیروئیدیسم، با فعالیت دو آنزیمی که اپی نفرین را متابلیزه می‌کنند - یعنی کاتکول (O) متیل ترانسفراز و منوآمین اکسیداز - رابطه‌ای ندارد (۳۹). بعلاوه نشان داده شد که مقدار زیادتری از اپی نفرین نشان‌دار (3H-Epinephrine) در هیپرتیروئیدیسم به قلب حمل می‌شود، همزمان با آن کاهش در میزان چسبندگی یا غیر فعال شدن اپی نفرین بوجود می‌آید که منتج به افزایش اپی نفرین آزاد می‌گردد. همین مطالب در مورد نوراپی نفرین نیز صادق است. باین ترتیب مقدار بیشتری اپی نفرین و نوراپی نفرین، برای واکنش با گیرنده‌های بتای میوکاردا در دسترس قرار گرفته و منجر به افزایش تحریک در برابر کاتکولامین می‌شوند.

این موضوع موجه‌ترین توجیه برابری افزایش اثرات آدرنرژیک بر روی قلب را در هیپرتیروئیدیسم بدست می‌دهد. بنابراین افزایش آدرنرژیک، ناشی از افزایش غلظت کاتکولامین‌ها خواهد بود، نه از تغییر حساسیت به کاتکولامین‌ها در گیرنده‌های قلبی (۱۴).

مطالعات دیگری که انجام شده (۳۵) نشان می‌دهد که تجویز تیروکسین به‌خو کچه‌های هندی موجب تحریک در ترکیب یک نوع میوزین قلبی جدید یا یک پروتئین جدید - که ارتباط نزدیک با میوزین قلبی دارد - می‌شود. در حال حاضر نشان داده شده است که لااقل سه خاصیت فیزیکی - شیمیائی این میوزین با میوزین خو کچه‌های دارای تیروئید طبیعی تفاوت دارد. این خواص عبارتند از:

فعالیت آتپاز (AtPase)، توضیح آنکه: فعالیت آتپاز میوزین قلب طبیعی مشابه میوزین بدست آمده از عضله مخطط قرمز (آهسته) است ولی در تحت اثر تیروکسین (هیپرتیروئیدیسم) میوزین قلبی به یک آنزیم دارای فعالیت آتپاز قابل مقایسه با میوزین عضله مخطط سفید (تند) تبدیل می‌شود.

خاصیت دوم گسترش شکل مارپیچی (Helix) در میوزین است که این گسترش را میتوان نتیجه محتوی نسبتاً کم اسیدهای آمینه تره‌اوپن و سرین - که ساختمان هلیکسی را مختل می‌سازد - و محتوی نسبتاً زیاد اسیدهای آمینه، لیزین و اسید گلوتامیک - که تشکیل هلیکس را پیش می‌برند - دانست؛ و بالاخره خاصیت سوم، ترکیب اسیدهای آمینه است که احتمالاً در خاصیت دوم نیز منعکس می‌گردد (۳۵). بالاخره با مطالعاتی که بعمل آمده

۳- افزایش سرعت هدایت در گره دهلیزی - بطنی و کوتاه کردن زمان تحریک ناپذیری.

۳- افزایش قدرت انقباضی عضله و افزایش اکسیژن آن.

۴- گلیکولیز و از بین رفتن ذخایر گلیکوژنی قلب. این اثرات را میتوان توسط تجویز قبلی یک داروی وقفه دهنده گیرنده بتا - که احتمالاً در محل گیرنده با کاتکول آمین‌ها رقابت می‌کند - از بین برد (۳۱). همانطوریکه قبلاً ذکر شد در هیپوتیروئیدی، فعالیت آدنیل سیکلاز کاهش می‌یابد و شاید به همین دلیل است که فعالیت قلب بطور کلی کاهش می‌یابد؛ یعنی تعداد ضربان قلب کم شده و سرعت هدایت در گره دهلیزی - بطنی کاهش می‌یابد. تشابه بین تحریک سیستم آدرنرژیک و حالت دینامیک سریع شده دستگاه گردش خون در هیپرتیروئیدیسم نیز دلیل دیگری بر این مطلب است؛ بویژه که امروزه گزارش‌های جدیدی درباره جواب مساعد بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز نسبت به پروپرانولول - که یک وقفه دهنده بتا می‌باشد - ارائه شده است (۳۱). با تجویز پروپرانولول در این بیماران میتوان کاهش ضربان قلب، کنترل آریتمی‌ها (۱۵ و ۳۲) و کاهش مصرف اکسیژن و افزایش در زمان رفلکس اشیل و افزایش وزن (۲۳) را بدون تغییر میزان هورمون تیروئید خون ایجاد کرد.

شنکس و همکاران (۳۲) تجربیات دقیقی در مورد اثرات پروپرانولول در بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز انجام داده‌اند؛ باین ترتیب که در ۱۶ بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز، پروپرا - نولول را در مدت یک هفته به مقدار ۴۰ میلی‌گرم و چهار بار در روز تجویز کردند. و همزمان با آن در گروه دیگری از بیماران یک ماده بی‌اثر (Placebo) را بهمان روش بکار بردند. این تجربه نشان داد که پروپرانولول، بطور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از ماده بی‌اثر در کاهش تظاهرات تیروتوکسیکوز تأثیر دارد. تجویز پروپرانولول منجر به کاهش تعداد ضربان قلب گردید. و سایر تظاهرات تیروتوکسیکوز - از قبیل: طپش قلب و تعریق و عصبی بودن و لرزش - نیز کاهش یافت.

باین ترتیب این محققین نتیجه می‌گیرند که پروپرانولول در درمان علائم تیروتوکسیکوز با ارزش می‌باشد (۳۲)؛ و با مطالعات دیگری که بعمل آمده، شواهدی در دست است که قسمتی از اثرات بالینی تیروکسین توسط گیرنده‌های بتای آدرنرژیک بدن بظهور می‌رسد. این اثرات را میتوان توسط انسداد این گیرنده‌ها با داروهای وقفه دهنده بتای آدرنرژیک متوقف نمود (۱۵).

مسئله دیگری که امروزه بدان عقیده دارند این است که هیچگونه تغییر حساسیتی به کاتکولامین در هیپرتیروئیدیسم یا هیپوتیروئیدیسم وجود ندارد (۱۴). صحت این عقیده را مطالعاتی تأیید می‌کنند که مبنی بر گزارش‌هایی است (۲۶ و ۲۳، ۲۲، ۱۴) که آدنیل سیکلاز یعنی میانجی احتمالی اثرات اینسوتروپ

است، در مورد تیروتوکسیکوز به نکات زیر می‌توان توجه کرد:

**۱- میزان کاتکولامین‌های قلبی:** اگر چه گزارشاتی هم‌دال برافزایش و هم‌کاهش کاتکولامین قلبی بیماران تیروتوکسیک گزارش شده است (۴۳)، اما تجربیات اخیر **بوچینو** و دیگران نشان می‌دهد که هیچ‌گونه اختلاف قابل ملاحظه‌ای در محتوی کاتکولامین میوکارد بیماران هیپرتیروئید و هیپوتیروئید در مقایسه با افراد طبیعی وجود ندارد (۶۱۴).

**۲- میزان کاتکولامین‌های ادرار و پلاسما:** بنظر می‌رسد که دفع ادراری کاتکولامین‌ها و وانیل ماندلیک اسید (VMA) در هیپرتیروئیدسم و هیپوتیروئیدسم در حدود مقادیری باشد که در اشخاص اوتیروئید مشاهده می‌شود (۳۱۷۳۷). اما گزارش شده است که نسبت اپی‌نفرین به نوراپی‌نفرین در ادرار، در هیپرتیروئیدسم افزایش می‌یابد (۱۴۳۷).

در مورد میزان کاتکولامین‌ها در پلاسما اختلاف نظر وجود دارد. دو گزارش متناقض در این باره منتشر شده است (۳۱): و عرضه یک آزمایش برای تعیین مقدار اپی‌نفرین، توسط یک مشتق‌دوایزوتوپی بسیار حساس - که توسط **انگلمن و پورت‌نوی** پیشنهاد شده (۱۳ و ۱۲) - ممکن است به حل این مشکل کمک کند.

**۳- حساسیت گیرنده‌های بتای قلبی:** نسبت به کاتکولامین‌ها درافزایش هورمون‌ها تیروئید پس از دادن مقادیر افزایش‌دهنده اپی‌نفرین، افزایش مشابهی در میزان فعالیت آدنیل-سیکلاز قلبی در حیوانات هیپرتیروئید و اوتیروئید یافت شده است (۲۲۰۲۶).

**نوی و اسکلتون و ابشتاین**، در یک تجربه جالب هیچ‌گونه تغییری در حساسیت عضله پاپیلر گره‌های هیپرتیروئیدی و هیپوتیروئیدی به مقادیر مشابه اپی‌نفرین پیدا نکرده‌اند (۲۳): باین ترتیب بنظر می‌رسد که هیچ‌گونه شاهدهی دال برافزایش حساسیت قلب تیروتوکسیک نسبت به کاتکولامین‌ها - که توسط میزان قدرت انقباض و تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی تعیین می‌شود - وجود نداشته باشد و افزایش فعالیت آدرنرژیک در هیپرتیروئیدسم ثانویه، به مکانیسم دیگری از قبیل افزایش کاتکولامین‌های خون یا افزایش کاتکولامین‌های آزاد در محل گیرنده‌های میوکارد باشد (۱۴).

**۴- احتمالاً سنتز یک نوع جدید میوزین قلبی،** یا یک پروتئین جدید نزدیک به میوزین قلبی در اثر تیروکسین با فعالیت آتپاز تحریک می‌شود (۳۵).

**۵- اثر تحریکی مستقیم هورمون تیروئید بر روی گیرنده‌های بتای قلبی:** نوی و همکارانش یک افزایش فعالیت آدنیل سیکلاز قلبی را پس از اضافه کردن تیروکسین و تری‌یدوتیرونین رادیوآکتیو - توسط افزایش تبدیل آدنوزین تری‌فسفات رادیوآکتیو به آدنوزین مونوفسفات حلقوی - گزارش کرده‌اند (۲۳). موضوع جالب آن است که وقفه گیرنده‌های بتا توسط پروپرانولول، فعال شدن آدنیل سیکلاز را در هنگام تجویز نوراپی‌نفرین از بین می‌برد اما اثرات تیروکسین و تری‌یدوتیرونین را متوقف نمی‌کند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تیروکسین و تری‌یدوتیرونین، یک اثر مستقیم تحریکی بر روی آدنیل سیکلاز میوکارد در خارج از بدن دارند (۲۳، ۲۴، ۲۲). و بررسی‌های جدید نشان می‌دهد که هورمون تیروئید رأساً دارای اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپ مستقیم بر روی قلب است (۱۴) و باین ترتیب با تلفیق دوه طلب‌یاد شده توجه اثر هورمون تیروئید بر روی عضله قلب احتمالاً توسط تحریک آدنیل سیکلاز اختصاصی خود باشد.

#### خلاصه:

آثار قلبی زیر را می‌توان به تیروکسین نسبت داد:

۱- تیروکسین روندهای هواری را در تمام بدن و منجمله عضله قلب تشدید می‌کند و ذخیره گلیکوژنی قلب را نقصان می‌دهد (۱، ۲، ۵، ۲۷). در هیپوتیروئیدی تجربی، در ارتفاعات مقاومت قلب به آنوکسی افزایش می‌یابد (۲۵).

۲- تیروکسین بروزن قلب تأثیر دارد و از آتروفی قلب جلوگیری می‌کند (۳۳ و ۳۰، ۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۱، ۱۰، ۸، ۳).

۳- تیروکسین سنتز پروتئین قلبی جدید و یا احتمالاً سنتز میوزین جدید قلبی را تحریک می‌کند (۳۸ و ۳۶، ۳۵، ۲۵، ۱۶، ۱۰).

۴- تیروکسین حالت انقباض ذاتی عضله قلب را تحت-تأثیر قرار می‌دهد و این عمل مستقل از ذخایر نوراپی‌نفرین و تغییرات ذخایر فسفات‌های پرانرژی می‌باشد (۶). هورمون تیروئید رأساً بر روی قلب دارای اثر اینوتروپیک و کرونوتروپیک است (۱۴).

۵- تجلی آثار تیروکسین بر روی قلب همان تظاهرات تحریک گیرنده‌های بتای آدرنرژیک است و این آثار را می‌توان توسط انسداد این گیرنده‌ها با داروهای وقفه دهنده بتای آدرنرژیک متوقف نمود (۳۲): احتمالاً قسمتی از این گیرنده‌های بتا، آدنیل سیکلاز است (۳۱).

۶- در هیپرتیروئیدی افزایش غلظت اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و تحریک گیرنده‌های بتا می‌تواند در تظاهر آثار تیروکسین مؤثر باشد (۱۴).

## SUMMARY

The following cardiac effects may be attributed to thyroxin:

1— Thyroxin augments all anaerobic processes in the body including the heart, and decreases the glycogen content of the heart (1, 2, 5, 27). The resistance of the heart to anoxia is increased in hyperthyroidism (25).

2— Thyroxin influences the cardiac weight and prevents cardiac atrophy (3, 8, 10, 11, 19, 20, 21, 30, 33).

3— Thyroxin stimulates synthesis of a new cardiac protein and possibly a new cardiac myosin (10, 16, 25, 35, 36, 38).

4— Thyroxin influences the inherent contractility of the heart muscle, and this influence is independent of the norepinephrine stores and the alterations in the high energy phosphate stores (6). Thyroxin has an inotropic and a chronotropic action on heart muscle (14).

5— Manifestations of the thyroxin effects on the heart are the same as the manifestations of the stimulation of beta-adrenergic receptors. These effects could be blocked by beta-adrenergic blocking agents (32). These beta-adrenergic receptors are probably adenyl cyclase (31).

6— Increased levels of epinephrine and norepinephrine, and stimulation of beta receptors may be involved in the manifestations of thyroxin effects in hyperthyroidism. (14)

## REFERENCES

- 1— Andrus, E.C., *AM. Heart J.* 8: 66-74, 1932.
- 2— Andrus, E.C. *Circulation* 7: 437-444, 1953.
- 3— Bagdonaite, R.R. *Westn. Leining. Univ. Ser. Biol.* 20 (3): 138-141, 1965.
- 4— Beznak, M. *Am. J. Physiol.* 204: 279-283, 1963.
- 5— Bray, G.A., and H.M. Goodman. *Endocrinology* 76: 32-328, 1965.
- 6— Buccino, R.A., et al: *J. Clin. Invest.* 46: 1669, 1967.
- 7— Butcher, R.W.: *New Eng. J. Med.* 279: 1378, 1968.
- 8— Cameron, A.T. *Abstr. Commun. to Intern. Physiol. Congr., 11th, Edinburgh, 1923.*
- 9— Cassin, S., and J.C. Mott. *Am. J. Physiol.* 205: 325-330, 1963.
- 10— Cohen, J.J., Aroesty, and M. Rosenfeld. *Circulation Res.* 18: 388-397, 1960.
- 11— Eartly, H., and G.P. Leblond. *Endocrinology* 54: 249, 1953.
- 12— Engelman, K., Portnoy, B. and Lovenberg, W.: *J. Med. Sciences* 1255: 259, 1968.
- 13— Engelman, K., Portnoy, B. *Cir. Res.* 26: 53, 1970.
- 14— Gerald. Levey, M.D. *The Am. Journal of Medicine* Volume 50. No. 4, P. 413-419, April 1971.
- 15— Gopal, D.A.S., and Krieger, M.: *Ann Intern Med.* 70: 985 No. 5. 1969.
- 16— Hanson, R.W.R.H. Lindsay, and S.B. Barker. *Federation Proc.* 20: 204, 1961.
- 17— Herndon, E.G., and N.K. Wenger, In: *The heart*, edited by J.W. Hurst and R.B. Logue New York: McGraw, 1966, P. 1058-1059, 1966.
- 18— Hornbrook, K.R.P.V. Qinn, J.H. Siegel, and T.M. Brody *Biochem. Pharmacol.* 14: 925-936, 1965.
- 19— Hultgren, H.N., E. Martiocorena, and H. Miller. *J. Appl. Physiol.* 18: 913-918, 1963.
- 20— Inchiosa, M.A., Jr., and A.S. Freedberg, *Proc. Intern. thyroid Conf., 5th, Rome, 1965* P. 394-402, 1965.
- 21— Kepler, E.J., and A.R. Barnes. *Am. Heart J.* 8: 102-108, 1932.
- 22— Levey, G.S., Skelton, C.L., and Epstein, S.E.: *Indocr.* 58: 1004, 1969.
- 23— Levey, G.S., Epstein, S.E., and Skelton, C.L. *J. Clin. Invest.* 48: 2244, 1969.
- 24— Levey, G.S. and Epstein, S.E. *J. Clin. Invest.* 48: 1133, 1969.
- 25— Loren G. Martin, et al: *Am. J. of Physiology* Vol. 222: (1599-1603) No. 6 June 1972.
- 26— McNeill, J.H. Musheck, L.D., and Brody, T.M. *Canad J. Physiol. Pharmacol.* 47: 913, 1969.
- 27— Moses, L.E. *Am. J. Physiol.* 142: 686-699, 1944.
- 28— Mott, J. C. *Brit. Med. Bull.* 17: 144-148, 1961.
- 29— Rake, G., and D. McEachern *Am. Heart J.* 8: 19-23, 1962.
- 30— Rakhmanova, T.B., And V.I. Kanoror Byull. *Eksperim. Biol. Med.* 65: 21-24, 1968.
- 31— Juan L. Roque, M.D. *Maryland State Medical Journal* 20, P: 75-77 September 1971.
- 32— Shanks, R.G., et al *Lancet* (P. 993, May 1969).
- 33— Stout, B.D. Wiener, L., and Cox J.W.: *Ann Intern Med.* 70: 963 May 1969.
- 34— Sutherland E.W. Robinson, G.A., and Butcher, R.W.: *Circ XXXVII*, 279, 1968.
- 35— P.T. Thyrum. E.M. Kritcher. R.J. Luchi, *Biochim. Biophys. Acta*, 197, 335-330, 1970.
- 36— Tota, J.R. In: *Actions of hormones on Molecular Processes*, edited by G. Litwack and D. Kritchevsky. New York: Wiley, P. 58, 1964.
- 37— John G. Wiswell, M.D. Gilbert E. Hurwitz, M.D. Victor Coronho, M.D. Oscar H.L. Bing, M.D. and David L. Child, M.D.J. *Clin Endorc.* 23: 1102, 1963.
- 38— Wolff, J. In: *Current topics in thyroid research*, edited by E. Cassano and M. Andreoli. New York: Academic, P. 370-374, 1965.
- 39— Wirthmwn Rj, Kopin Ij, Axelrod J: *Endocrinology* 73: 63, 1963.