

DE BLOEDSOMLOOP DOOR DE NIEREN BIJ ESSENTIËLE HYPERTENSIE

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 PLAATS VINDEN OP
WOENSDAG 28 APRIL 1976 DES NAMIDDAGS
TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

GEERT KOLSTERS

GEBOREN TE ZAAMSLAG

1976

BRONDER-OFFSET B.V. -- ROTTERDAM

Promotores : Prof. Dr. W.H. Birkenhäger
 : Dr. M.A.D.H. Schalekamp
Co-referenten : Prof. Dr. K.H. Ephraïm
 : Prof. Dr. J. Gerbrandy

Het onderzoek werd financieel gesteund door de Nier Stichting Nederland en door TNO, Den Haag (638-61).

INHOUD

Hoofdstuk I	
Inleiding.	11
Hoofdstuk II	
Plaatsbepaling van het nieronderzoek.	13
A. Inleiding.	13
B. Veranderingen in de grote circulatie bij essentiële hypertensie.	13
C. Haemodynamische veranderingen in de nier bij essentiële hypertensie.	18
D. Plaatsbepaling en motivering van het onderzoek van de niercirculatie.	21
E. Samenstelling van het onderzoek en indeling.	25
Hoofdstuk III	
Methoden.	27
A. Bepaling van de intrarenale bloeddoorstroming en bloedstroomverdeling.	27
B. Uitvoering van de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode in ons onderzoek.	38
1. Procedure.	
2. Curve analyse.	
3. Practische problemen.	
4. Eigen experimenten met proefdieren.	
5. Reproduceerbaarheid.	
C. Bepaling van de totale renale plasmadoorstroming en extractie van Hippuran door de nier.	50
D. Bepaling van de gemiddelde intra-arteriële bloeddruk en berekening van de nierweerstand en corticale weerstand per 100 gram nierweefsel.	53

E. Bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid.	53
F. Meting van de veneuze wiggedruk in de nier.	55
G. Bepaling van het hartminutenvolume en berekening van de totale perifere weerstand.	58
H. Bepaling van de plasma renineconcentratie en berekening van de renine-secretiesnelheid.	59
I. Bepaling van de aldosteron-secretiesnelheid.	60
J. Bepaling van het plasmavolume.	61
K. Bepaling van het extracellulaire volume.	62
L. Bepaling van de natrium- en kaliumconcentratie in plasma en urine.	63
M. Bepaling van de creatinineconcentratie in serum en urine.	63
N. Statistische methoden.	64
O. Schatting van de stralenbelasting door de gebruikte isotopen.	64
P. Protocol van het volledige onderzoekprogramma.	66
1. Selectie van de hypertensiepatiënten en voorbereiding.	
2. Het klinische onderzoekprogramma.	
3. Verloop van het nieronderzoek.	
4. Complicaties.	
Q. Onderzoek van een normotensieve controle-groep.	74

Hoofdstuk IV

Resultaten van het haemodynamische onderzoek.	77
A. $^{133}\text{Xenon}$ washout gegevens.	78
B. Extractie ratio resultaten.	83
C. Relaties tussen de gegevens van de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode en de resultaten van de klaringsmethoden.	85
1. Resultaten van correlatie-berekeningen.	
2. Bespreking.	
Vergelijking van de beide methoden.	
Verdeling van de intrarenale bloeddoodstroming.	
Glomerulaire filtratie en filtratie fractie.	
D. Relaties tussen renale en algemene haemodynamische parameters.	96
1. Resultaten van de hartminutenvolume bepaling.	
2. Resultaten van correlatie-berekeningen.	
E. Relaties met de leeftijd.	100
F. Samenvatting.	105

Hoofdstuk V

De reninesecretie bij patiënten met benigne essentiële hypertensie.	108
A. Inleiding.	108
1. De regulatie van de reninesecretie.	
2. De plasma renineconcentratie bij benigne essentiële hypertensie.	
B. Resultaten.	111
C. Correlatieberekeningen.	114
D. Literatuurgegevens.	119
E. Bespreking.	120
F. Samenvatting.	123

Hoofdstuk VI

De invloed van een hypertonische zoutbelasting op de intrarenale bloeddorstroming en op de zoutuitscheiding.	125
A. Inleiding.	125
1. Haemodynamische aspecten van de zoutuitscheiding.	
2. Hypernatriurese bij essentiële hypertensie.	
B. Methoden.	131
C. Resultaten.	132
1. De invloed van de hypertonische zoutbelasting op de renale bloeddorstroming, de zoutuitscheiding en op de reninesecretie.	
2. Relaties tussen de haemodynamische parameters en de toeneming in de zoutuitscheiding.	
D. Bespreking.	147
1. "Globale" veranderingen afgeleid uit klaringsonderzoeken.	
2. Intrarenale doorstromingsveranderingen en bloedstroomverdeling.	
3. De extractie ratio voor ^{125}I -Hippuran en voor creatinine.	
4. Plasma renineconcentratie en reninesecretie.	
5. Relaties tussen parameters van de renale bloeddorstroming en de toeneming in de zoutuitscheiding.	
E. Samenvatting	161
Samenvatting	164
Summary	169
Literatuur	173

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ASR	: aldosteron-secretiesnelheid
C_{1-3}	: componenten van de $^{133}\text{Xenon}$ washout curve
$\%C_{1-3}$: procentuele verdeling van $^{133}\text{Xenon}$ over de verschillende componenten
CBF	: absolute corticale bloeddorstroming
CO	: hartminutenvolume
C_1R	: corticale weerstand per 100 g nierweefsel
ECV	: extracellulaire volume
ER of ER_{Hipp}	: extractie ratio voor $^{125}\text{I-Hippuran}$
$ER_{\text{creat.}}$: extractie ratio voor creatinine
FF	: filtratie fractie
GFR	: glomerulaire filtratiesnelheid
Haem.	: arteriële haematocriet
MAP	: gemiddelde intra-arteriële bloeddruk
MBF	: rekenkundig gemiddelde bloeddorstroming per 100 g nierweefsel
ΔNa^+	: toeneming in de zoutuitscheiding
p	: overschrijdingskans
PRC	: plasma renineconcentratie
PV	: plasmavolume
r	: correlatie coëfficiënt
RSR	: renine-secretiesnelheid
RVR	: niervaatweerstand
SCBF	: absolute subcorticale bloeddorstroming
SD	: standaard deviatie
TPR	: totale periphere weerstand
TRBF	: totale renale bloeddorstroming
TRPF	: totale renale plasmadoorstroming
WRVP	: veneuze wiggedruk in de nier

HOOFDSTUK I

Inleiding

De nier neemt een sleutelpositie in bij de volumeregulatie in het menselijk lichaam. Door de uitscheiding van water en zout aan de omstandigheden aan te passen, kunnen dreigende veranderingen van het extracellulaire volume worden voorkomen. De vullingsgraad van een systeem bepaalt in hoge mate de daarin heersende druk. Vergroting van het extracellulaire volume zal mogelijk een rol kunnen spelen bij het ontstaan van bloeddrukverhoging. Onmisbaar in deze voorstelling van zaken is het optreden van water- en zoutretentie door de nier.

Bij de volumeregulatie lijkt er in de nier een regionale taakverdeling te bestaan. De nefronen in de buitenste nierschors zouden vooral van betekenis zijn voor de water- en zoutuitscheiding, terwijl de juxtamedullaire nefronen door de lange lissen van Henle meer geschikt zijn voor volumeretentie.

De nier kan ook als endocrien orgaan bij de regulering van de bloeddruk betrokken zijn. Door productie van renine wordt angiotensine II vrijgemaakt. Dit peptide is de sterkst bloeddrukverhogende stof bekend in de fysiologie. Het renine-angiotensine systeem is door het stimuleren van de aldosteronproductie nauw verbonden met de volumeregulatie. Vele gegevens wijzen op het bestaan van een wisselwerking tussen het renine-angiotensine systeem en de haemodynamische verhoudingen in de nier.

Terwijl de renineproductie vooral plaats vindt in de buitenste nierschors, wordt in het niermerg prostaglandine A₂ gemaakt, een stof met bloeddrukverlagende eigenschappen.

De bloeddorstroming van de buitenste nierschors verloopt parallel aan de (juxta-)medullaire circulatie. Herverdeling van de intrarenale bloeddorstroming ten gunste van één van deze doorstromingsgebieden, zal zowel invloed kunnen hebben op volumeregulatie, als op de productie van renine en mogelijk prostaglandine.

Veranderingen in de nier en vooral in de niercirculatie, kunnen in vele gevallen verantwoordelijk worden gesteld voor het ontstaan van bloeddrukverhoging. Bij benigne essentiële hypertensie is dat niet het geval. De glomerulaire filtratie is niet of nauwelijks gestoord. De renale bloeddorstroming kan normaal zijn, terwijl bij ongeveer 70% van de patiënten ook het plasma reninegehalte normaal is. Als de informatie niet verder gaat dan deze fragmentarische gegevens, speelt de nier ogenschijnlijk geen of slechts een ondergeschikte rol bij essentiële hypertensie. Een juiste beoordeling is echter alleen mogelijk als deze gegevens binnen een pathofysiologisch beloop kunnen worden gerangschikt, vooral om te kunnen aangeven wat mogelijke oorzaken en wat gevolgen van deze ziekte kunnen zijn. Vergeleken met experimenteel opgewekte bloeddrukverhoging bij proefdieren bestaat hierover bij benigne essentiële hypertensie weinig informatie. Het is vaak niet bekend wanneer de bloeddrukverhoging is begonnen, terwijl de ziekte een ander karakter krijgt in gecompliceerde of maligne vorm. Essentiële hypertensie begint veelal bij de jonge volwassene. Oudere patiënten zullen dus over het algemeen langer bestaande bloeddrukverhoging hebben. Als nu de leeftijd van de patiënt als maat voor de duur van de ziekte wordt gebruikt, blijkt dat de glomerulaire filtratie langer behouden blijft dan de nierdoorbloeding. Toenemende stoornissen in de niercirculatie gaan samen met veranderingen in de plasma renine-concentratie en ook met veranderingen in de zoutuitscheiding na volumebelasting.

Op grond van deze gegevens zijn er duidelijke aanwijzingen dat zowel endocriene als exocriene nierfuncties in het beloop van essentiële hypertensie worden betrokken. De locale weerslag van de bloeddrukverhoging, als ziekte van de circulatie, moet worden gevonden in de nierdoorbloeding. Deze kan ook een gemeenschappelijke determinant zijn voor zowel de volumeregulatie als voor de reninesecretie. Daarom is de niercirculatie en de regionale intrarenale bloeddorstroming tot onderwerp van deze studie gekozen.

HOOFDSTUK II

Plaatsbepaling van het nieronderzoek

A. Inleiding

Het kiezen van een nieuwe invalshoek in een reeds bestaand studieproject is vaak het gevolg van door voorgaande onderzoeken opgeroepen, of niet beantwoorde vragen. Onze bestudering van de niercirculatie moet ook in dit perspectief worden gezien.

In de volgende paragrafen zal eerst een kort overzicht worden gegeven van de vraagstukken rond de pathogenese en de pathofysiologie van benigne essentiële hypertensie. Daarna zal de motivering tot het bestuderen van de niercirculatie worden aangegeven.

B. Veranderingen in de grote circulatie bij essentiële hypertensie

Hypertensie is het resultaat van een gewijzigde verhouding tussen de pompwerking van het hart (hartminutenvolume) en de weerstand in het bloedvatstelsel (perifere weerstand). Volgens de theorieën van Starling en Verney (1909, 1925) wordt het hartminutenvolume bepaald door de veneuze terugvoer naar het hart. De "venous return" is afhankelijk van de vulling van het veneuze vaatbed, welke wordt bepaald door de contractietoestand van dit vaatbed en door het bloedvolume.

De eigenschappen van het arteriolaire vaatbed en de bloedviscositeit bepalen de perifere weerstand. Volgens de wet van Poiseuille is de stroomweerstand in een kleine buis omgekeerd evenredig

met de vierde macht van de straal. Als deze wet wordt toegepast op het arteriële vaatbed, is het lumen van alle arteriolen tezamen de belangrijkste determinant van de perifere weerstand. De stroomweerstand wordt ook door de bloedviscositeit beïnvloed. Hoge bloedviscositeit vindt men o.m. bij polycythaemie en hypergammaglobulinaemie. Pickering (1936) heeft aangetoond dat de bloedviscositeit bij essentiële hypertensie normaal is.

Uit vele onderzoeken is gebleken dat bij patiënten met essentiële hypertensie geen uniform haemodynamisch patroon wordt gevonden. Het hartminutenvolume kan normaal of kleiner dan normaal zijn, met een verhoogde perifere weerstand (Goldring en Chasis, 1944; Werkö en Lagerlöf, 1948; Bolomey e.a., 1949). Maar vooral bij jonge patiënten met een sterk variabele, labiele, bloeddrukverhoging worden grote hartminutenvolumina gemeten. De perifere weerstand is daarbij niet of nauwelijks verhoogd (Hejl, 1957; Finkielman e.a., 1965; Eich e.a., 1966; Sannerstedt, 1966; Bello e.a., 1967; Julius en Conway, 1968; Birkenhäger e.a., 1968; Frohlich e.a., 1969).

Men kan zich met Pickering (1955) afvragen of de patiënten met een groot hartminutenvolume een apart te onderscheiden vorm van hypertensie hebben, of nog in een vroeg stadium van de ziekte verkeren. Er zijn vooral indirecte aanwijzingen voor de laatste opvatting. Bij mensen met een hyperkinetische syndroom (tachycardie, verhoogde systolische druk en polsdruk) vonden Levy e.a. (1945) bij latere controle 3,4 maal zo vaak permanente bloeddrukverhoging als in een controlegroep.

Labiele bloeddrukverhoging wordt gewoonlijk bij jonge mensen waargenomen. Longitudinale onderzoeken van Eich e.a. (1966), Bello e.a. (1967) en van onze hypertensiewerkgroep (Birkenhäger e.a., 1972) geven aanwijzingen in de richting van een haemodynamisch beloop bij essentiële hypertensie.*

Verondersteld wordt, dat een labiele-dynamische-hypertensie door vergroting van het hartminutenvolume, geleidelijk overgaat in een stabiele-weerstand-hypertensie met een verhoogde perifere weerstand en een normaal tot klein hartminutenvolume. Bij experimenteel opgewekte hypertensie kan deze ontwikkelingsgang in de loop

* In enkele West-Europese centra is onlangs een onderzoek van jonge hypertensiepatiënten en normotensieve controlepersonen begonnen. Herhaalde onderzoeken bij deze groep over meerdere jaren zullen directe informatie kunnen geven over een haemodynamisch beloop in de beginfase van de bloeddrukverhoging.

van enkele weken worden gedemonstreerd. Als het zoutgebruik of de belasting met zout de bereidheid tot zoutuitscheiding van de nier te boven gaat, treedt een snelle toeneming van het plasmavolume en extracellulaire volume op met stijgen van de centraal veneuze druk, het hartminutenvolume en de bloeddruk. Experimenteel kan deze verandering worden bereikt door het veroorzaken van een nierarterie-stenose (Ledingham en Cohen, 1963, 1964; Bianchi e.a., 1972; Ledingham en Pelling, 1967; Ferrario, 1974) of cellofaan-perinefritis (Ferrario e.a., 1970), door verminderen van de totale hoeveelheid nierparenchym (Coleman en Guyton, 1969; Guyton e.a., 1970), of door toedienen van zoutretinerende stoffen (Borst en Borst-de Geus, 1963; Distler e.a., 1973; Zaal e.a., 1973). In de loop van dagen tot weken wordt het hartminutenvolume weer normaal terwijl de verhoogde bloeddruk blijft bestaan. In tweede instantie wordt de hypertensie dan ook onderhouden door een verhoogde perifere weerstand.

De relatie tussen volumetoeneming, hartminutenvolumevergroting en hypertensie, bekend uit experimenteel opgewekte bloeddrukverhoging, wordt veelal overgenomen in theorieën over de genese van essentiële hypertensie. Borst en Borst-de Geus (1963) veronderstellen de aanwezigheid van een primaire stoornis in het water- en zoutuitscheidend vermogen van de nier. Vergroting van het extracellulaire en plasmavolume geeft toeneming van de "venous return" en toeneming van de hartprestatie (Starling en Verney, 1925). In het model van de bloeddrukregulatie van Guyton e.a. (1970), is bij elke vorm van bloeddrukverhoging een terugkoppelingsprincipe bloedvolume-hartprestatie werkzaam. Een aanwijzing dat er een relatie bestaat tussen "statisch" en "dynamisch" volume, vindt men in de positieve correlatie tussen bloedvolume en hartminutenvolume bij 40 essentiële hypertensiepatiënten (Birkenhäger e.a., 1972b). Deze relatie werd ook gevonden door Finkielman e.a. (1965). Hieruit zou men kunnen vermoeden dat het bloedvolume van patiënten met essentiële hypertensie groter is dan normaal. Vele onderzoekers hebben het plasmavolume, het bloedvolume, het extracellulair volume en/of het totaal uitwisselbaar natrium bepaald bij patiënten met essentiële hypertensie. Birkenhäger en Schalekamp (1976) geven hiervan een overzicht. De meeste auteurs vinden voor het plasmavolume normale tot subnormale waarden. De resultaten van door ons verrichte volumebepalingen bij patiënten met benigne essentiële hypertensie, verschillen niet significant van de gegevens verkregen bij een normo-

tensieve controle groep (Schalekamp e.a., 1974b). Deze bevindingen behoeven echter een mogelijke rol van volumevergroting in de pathogenese van essentiële hypertensie niet uit te sluiten. De periode van volumetoeneming kan te kort duren om te worden vastgesteld, terwijl ook andere mechanismen tot verhoging van het hartminutenvolume kunnen leiden, zoals adrenergische overprikkelijkheid. De grote wisselingen in de bloeddrukverhoging bij labiele hypertensie, het normaliseren van de bloeddruk tijdens de slaap en sterke bloeddrukstijgingen door "stress"-situaties, zijn argumenten voor een dergelijke genese.

Een toegenomen sympathicus-activiteit blijkt ook uit de gewoonlijk hogere polsfrequentie van jonge hypertensiepatiënten (Sannerstedt, 1966; Lund-Johansen, 1967; Engelman e.a., 1970). De Quattro en Chan (1972) en Louis e.a. (1973) toonden verhoogde plasma catecholamine-spiegels aan bij essentiële hypertensie.

Verhoging van de perifere weerstand wordt door Pickering (1955) gezien als de meest kenmerkende haemodynamische verandering bij essentiële hypertensie.

Deze weerstandsverhoging is voornamelijk gelokaliseerd in de arteriolen en is in eerste instantie van een functioneel karakter. Anatomische (degeneratieve) vaatwandveranderingen zijn er in de beginfase niet (Smith, 1951). De vasoconstrictie kan het gevolg zijn van een verhoogde prikkelbaarheid van de vaatwand-musculatuur voor fysiologische stimuli. Uit de spierfysiologie is bekend dat een verhoogde intracellulaire natrium-concentratie wijst op een toegenomen activiteit. Tobian en Binion (1952, 1954) vonden bij experimentele hypertensie een verhoogd natriumgehalte in de gladde spiercellen van de aorta. Later werd dit ook in de arteriolaire musculatuur aangetoond (Tobian e.a., 1961). Friedman e.a. (1959) schreven een verhoogde vaatwandprikkelbaarheid toe aan het stijgen van de ratio intracellulair-extracellulair natrium. Een verhoogd intracellulair natriumgehalte van de gladde spiercellen van de vaatwand kan echter ook het gevolg zijn van de bloeddrukverhoging. Hollander e.a. (1966) vonden namelijk bij honden met een experimentele coarctatio aortae, boven de stenose wèl, maar distaal geen verhoogd intracellulair natriumgehalte.

Behalve door een te sterke vaatwandreactie op normale stimuli, kan vasoconstrictie ontstaan door neurogene of humorale overstimulatie van normale gladde spiercellen. De resultaten van sympathicus-

blokkade bij de behandeling van hypertensie, wijzen op de betekenis van het autonome zenuwstelsel bij de perifere weerstandsverhoging. Het is tot nu toe minder duidelijk of ook humorale vaso-actieve stoffen een rol spelen bij benigne essentiële hypertensie. Daarbij kan men zowel denken aan overproductie van vasoconstrictiva als aan verminderde vorming van vasodilatoren (prostaglandines, bradykinine-kallicreine systeem). Over de eerste groep stoffen bestaat de meeste informatie. Zoals is vermeld, zijn er bij patiënten met essentiële hypertensie verhoogde catecholaminespiegels gevonden. De Quattro en Chan (1972), evenals Louis e.a. (1973) vonden een zwakke positieve correlatie tussen de hoogte van de diastolische bloeddruk en de plasma catecholamineconcentratie. De betekenis van het renine-angiotensine systeem bij benigne essentiële hypertensie wordt afzonderlijk besproken (hoofdstuk V). Er zijn sterke argumenten dat dit systeem slechts een passieve rol speelt.

Zoals al werd aangegeven, wordt bij experimentele hypertensie een haemodynamisch beloop waargenomen. In de beginfase is het hartminutenvolume toegenomen terwijl later de bloeddrukverhoging in stand wordt gehouden door een verhoging van de perifere weerstand. Verondersteld wordt, dat een regulerend mechanisme in de weefsels zelf, de toegenomen bloeddorstrooming die door het verhoogde hartminutenvolume aan het weefsel wordt opgedrongen aan de lokale behoefte zal aanpassen (Ledingham en Cohen, 1963, 1964; Freis, 1960; Conway, 1966; Guyton en Coleman, 1967). Deze "autoregulatie" beschermt het weefsel tegen te intensieve doorstroming. Dit mechanisme treedt binnen enkele seconden in werking. Bij langer bestaande bloeddrukverhoging zullen de baroreceptoren op een hoger niveau worden ingesteld (resetting) en een toegenomen sympathicus-tonus veroorzaken (McCubbin e.a., 1956; Borst en Borst-de Geus, 1963; Distler e.a., 1973), resulterend in perifere vasoconstrictie.

Door de perifere weerstandsverhoging zal het veneuze bloed-aanbod aan het hart verminderen en neemt volgens de wet van Starling, het hartminutenvolume af. Ook dragen aanpassingen of veranderingen in de vaatwand aan de verhoging van de perifere weerstand bij. Verhoogde intravasale druk induceert media-hypertrofie, dat ten koste gaat van het vaatlumen (Folkow en Neil, 1971).

Het is aannemelijk dat al deze mechanismen ook een rol spelen bij de verhoging van de perifere weerstand bij essentiële hypertensie. Daar dit proces zich over vele jaren uitstrekt, zullen ook degenera-

tieve vaatwandveranderingen bijdragen aan de stijging van de perifere weerstand.

De mogelijkheid tot vasodilatatie blijft echter voor een deel behouden (Smith, 1951; Schalekamp e.a., 1971). Dit moet wijzen op een functionele naast een organische weerstandsverhoging.

C. Haemodynamische veranderingen in de nier bij essentiële hypertensie

Het werk van Homer W. Smith en medewerkers (Smith, 1951) heeft sterk bijgedragen tot de kennis van de niercirculatie bij essentiële hypertensie. Voordien waren er aanwijzingen gevonden dat de glomerulaire filtratie (creatinine klaring) bij het merendeel van de patiënten met essentiële hypertensie normaal was, maar dat de nierdoorbloeding (fenol-sulfonftaleïne methode) was gestoord. (Voor overzicht zie Hogeman, 1948.) Door Smith en medewerkers werden exogene klaringsmethoden geïntroduceerd met een veel grotere betrouwbaarheid. De glomerulaire filtratie (GFR) en de renale plasmadoorstroming (RPF) werden respectievelijk bepaald met de inulineklaring en met de klaring van aromatische zuren of zouten daarvan (Diodrast, para amino-hippuurzuur-PAH).

De maximale tubulaire transport-capaciteit voor Diodrast (Tm_D) of PAH (Tm_{PAH}) werd als maat ingevoerd voor de hoeveelheid actief tubulus-weefsel (Smith, Goldring en Chasis, 1938). Bij een groot aantal hypertensiepatiënten was de Tm_D of Tm_{PAH} lager dan bij normotensieve controle-personen. Deze stoornis in de tubulusfunctie ging vrijwel altijd gepaard met afnemning van de renale plasmadoorstroming. De verhouding RPF/Tm_D was bij meerdere hypertensiepatiënten ook lager dan normaal. Niet alleen waren er dus aanwijzingen voor de vermindering van de hoeveelheid actief tubulusweefsel, maar ook voor "relatieve ischaemie".

De glomerulaire filtratie was in verhouding minder gestoord dan de nierdoorbloeding. Het gedeelte van de renale plasmadoorstroming dat door de glomeruli wordt gefiltreerd, de filtratie fractie, was als gevolg hiervan groter.

Deze gegevens: hogere bloeddruk,
vermindering van de niercirculatie en
hogere filtratie fractie

wezen op een weerstandsverhoging in de efferente arteriolen.

Ook andere onderzoekers kwamen tot deze conclusie (Friedman e.a., 1941; Foà e.a., 1942, 1943).

Omdat de weerstandsverhoging gedeeltelijk ongedaan kon worden gemaakt door toediening van pyrogenen moest er sprake zijn van actieve vasoconstrictie.

Gòmez (1951) analyseerde de nierweerstand bij essentiële hypertensie met behulp van een mathematisch model. Uitgaande van een aantal vooronderstellingen, zoals een aangenomen waarde voor de renale interstitiële druk en het afwezig zijn van filtratie-evenwicht tussen hydrostatische en oncotische druk in de glomerulus, kwam Gòmez tot de conclusie dat de preglomerulaire weerstand vele malen groter moest zijn dan de weerstand in de postglomerulaire vaten. Bij normotensieve personen zou de afferente weerstand vrijwel gelijk zijn aan de efferente. Directe meting van de veneuze wiggedruk in de nier (Lowenstein e.a., 1970) gaf bij hypertensiepatiënten hogere uitkomsten dan bij controle-patiënten. Dit toonde niet alleen aan dat de arteriële druk ondanks de verhoogde weerstand wordt voortgeleid tot in het nierparenchym, maar ook dat een weerstandsverhoging in het veneuze systeem van de nier een rol moet spelen. De anatomische localisatie hiervan ligt waarschijnlijk bij de overgang van de V. arcuata in de V. interlobaris. Door Koester en medewerkers (1955) zijn op deze plaats vaatvernauwingen ("cushions" en sfincters met glad spierweefsel) gevonden. De weerstand in het niervaatbed wordt echter voornamelijk bepaald door de weerstand van de pre- en postglomerulaire arteriolen, zoals is gebleken uit micropunctie- en klaringsonderzoek (Gòmez, 1951; Lowenstein e.a., 1970).

Brenner e.a. (1971), Brenner e.a. (1972) en Robertson e.a. (1972) bepaalden de hydrostatische druk in de glomerulus van de rat, door gebruik te maken van geperfectioneerde micropunctie-apparaatuur. Zij vonden drukwaarden van ongeveer 45 mmHg. Op grond van deze metingen is het preglomerulaire drukverval ongeveer 2x zo groot als langs de efferente arteriole. Door directe bepaling van de fysische verhoudingen in de glomerulus konden deze auteurs enkele zeer belangrijke ontdekkingen doen. In tegenstelling tot de uitgangspunten van Gòmez (1951) werd gevonden, dat in de glomerulus wèl evenwicht wordt bereikt tussen de hydrostatische druk en de oncotische druk. Bij filtratie-evenwicht wordt de glomerulaire filtratie bepaald door de glomerulaire plasmadoorstroming, door het trans-

capillaire hydrostatische drukverschil en door de capillaire oncotische druk (Brenner e.a., 1972). Verandering van de filtratie fractie wordt dan veroorzaakt door verandering van de effectieve ultrafiltratiedruk (het hydrostatische drukverschil over de glomerulaire capillaire wand, verminderd met de intracapillaire oncotische druk) en door verandering van de doorlaatbaarheid en het oppervlak van de glomerulaire capillairen (Robertson e.a., 1972). Omdat de glomerulaire filtratie direct afhankelijk is van de plasmadoorstroming van de glomerulus, blijft de filtratie fractie ongewijzigd bij doorbloedingsveranderingen, tenzij zich hierbij onderlinge verschuivingen voordoen in de fysische factoren. De hogere filtratie fractie die bij essentiële hypertensie wordt gevonden, zal nu kunnen worden verklaard door, òf toeneming van de glomerulaire hydrostatische druk òf door afnemning van de tegengesteld werkende oncotische druk. Op grond van de waarnemingen van Lowenstein e.a. (1970) kan worden verondersteld dat de glomerulaire hydrostatische druk, evenals de peritubulaire hydrostatische druk, bij essentiële hypertensie verhoogd zal zijn (Schalekamp e.a., 1974a). De druk in de glomerulus wordt niet alleen bepaald door de druk in de grote circulatie, maar ook door de verhouding tussen de pre- en postglomerulaire weerstand. Al deze factoren zullen bij verhoging van de transcapillaire hydrostatische druk betrokken zijn. Toeneming van de filtratie fractie zal leiden tot verhoging van de postglomerulaire eiwitconcentratie. Als gevolg hiervan zal ook verhoging van de plasmaviscositeit bijdragen aan de weerstandsverhoging in het postglomerulaire vaatbed.

Ook organische vaatveranderingen zijn debet aan de vermindering van de renale bloeddorstrooming. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van de nier bij essentiële hypertensie wordt hyaliene sclerose van de afferente arteriolen gevonden naast hyperplastische elastose in de interlobulaire arteriën (Tellem, 1966). Castleman en Smithwick (1948) vonden een goede correlatie tussen de ernst van de vaatafwijkingen in nierbiopsieën en de resultaten van nierdoorbloedingsbepalingen. Degeneratieve vaatveranderingen van de nier ontstaan zowel door het verouderingsproces als door bloeddrukverhoging van langere duur (Yamaguchi e.a., 1969; Hollenberg e.a., 1969).

Bij patiënten met hypertensie worden vaatveranderingen op jongere leeftijd gevonden en deze zijn sneller progressief. Ljungqvist en Lagergren (1962) hebben er op gewezen, dat het verouderingsproces

een verschillende uitwerking heeft in de cortex en in het juxtamedullaire overgangsgebied. Door degeneratie van glomeruli ontstaan er arteriolae rectae verae, directe verbindingen tussen de afferente arteriolen en de bloedvaten in het diepe niermerg. In de meer oppervlakkig gelegen cortex werden in hun onderzoek geen verbindingen gevonden tussen de arteriae interlobulares en het peritubulaire capillaire netwerk. De cortex wordt in tegenstelling tot de medulla meer avasculair. Dit onderzoek had betrekking op de invloed van het verouderingsproces op het intrarenale vaatpatroon. Het is niet onwaarschijnlijk dat deze veranderingen bij het bestaan van hypertensie, op jongere leeftijd al meer uitgesproken zullen zijn.

Klaringsonderzoekingen geven globale informatie over de niercirculatie. Ook met onderzoekmethoden voor het bepalen van de regionale bloeddorstrooming zijn veranderingen gevonden bij essentiële hypertensie. Lowenstein e.a. (1967) vonden met een kleurstof verdunningsmethode een gelijkmatige vermindering van de bloeddorstrooming van de gehele nier. Ladefoged en Pedersen (1969), Hollenberg e.a. (1969), Dell e.a. (1973), Kilcoyne e.a. (1973) en Nomura e.a. (1974) maakten gebruik van de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode. De doorstroming van de buitenste cortex bleek bij het merendeel van de patiënten met essentiële hypertensie verminderd te zijn. De circulatie door het juxtamedullaire gebied was – vergeleken met normotensieve controle-groepen – onveranderd. De corticale bloeddorstrooming was het sterkst afgenomen, als klinische complicaties werden gevonden in de vorm van proteïnurie en/of ernstige fundusveranderingen (Nomura e.a., 1974). Door enkele groepen (Kioschos e.a., 1967; Hollenberg e.a., 1969) werden soms ook opvallend hoge corticale doorstromingssnelheden gevonden. Kioschos en medewerkers namen dit waar bij hypertensiepatiënten met een relatief groot hartminutenvolume. Hieraan werd de hypothese verbonden dat een hoge corticale doorstromingssnelheid verband zou houden met het bestaan van labiele hypertensie.

D. Plaatsbepaling en motivering van het onderzoek van de niercirculatie

Het onderzoek, dat in dit proefschrift wordt beschreven, is een onderdeel van het in 1967 in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam

begonnen studie-project naar de pathogenese en pathofysiologie van essentiële hypertensie. In dit uitgebreide onderzoek wordt van de basis-hypothese uitgegaan, dat benigne essentiële hypertensie een nosologische eenheid is. De resultaten van haemodynamisch onderzoek kunnen worden ingedeeld in bepaalde patronen. Deze worden geïnterpreteerd als uitingen van een bepaald stadium van de ziekte en niet als aanwijzingen voor een van patiënt tot patiënt verschillend ziekteproces. Deze hypothese kan alleen bewezen worden, als dezelfde groep patiënten met ruime tussenposen aan hetzelfde onderzoek wordt onderworpen. De resultaten van een longitudinaal onderzoek bij 12 patiënten werd gepubliceerd in 1972 (Birkehäger e.a., 1972a).

Daarvoor waren langs indirecte weg argumenten verzameld, die deze hypothese steunen. Labiele hypertensie wordt door de meeste onderzoekers beschouwd als de beginfase van essentiële hypertensie. In 1968 werd aangetoond, dat het hartminutenvolume positief gecorreleerd is met de variabiliteit van de bloeddruk (Birkehäger en medewerkers, 1968). Deze waarnemingen tonen aan, dat labiele bloeddrukverhoging niet van stabiele bloeddrukverhoging kan worden afgegrensd, waardoor waarschijnlijk wordt dat beide vormen van hypertensie kwalitatief verschillende uitingen zijn van dezelfde ziekte. Dit gegeven werd verder uitgewerkt in een onderzoek van 40 patiënten (Birkehäger e.a., 1972b).

Als de leeftijd van de patiënt wordt ingevoerd als een grove indicatie van de duur van het hypertensieve proces, komt een specifiek beloop naar voren. Het hartminutenvolume wordt kleiner bij toenemende leeftijd. De nierdoorbloeding is vanaf de beginfase lager dan normaal en daalt sterker dan bij normale controle-personen het geval is. De filtratie fractie begint op een hoger niveau en stijgt sterker dan normaal. In het longitudinale onderzoek (Birkehäger e.a., 1972a) werden deze waarnemingen bij het merendeel van de patiënten bevestigd.

In 1968 werd een biologische reninebepaling in onze kliniek ingevoerd. Bij ongeveer 30% van de patiënten met benigne essentiële hypertensie werd een subnormale plasma renineconcentratie gevonden. Dit is in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur (Dunn en Tannen, 1974). Een lagere plasma renineconcentratie kan worden verklaard bij het bestaan van mineralocorticoid overproductie. Inmiddels zijn er duidelijke aanwijzingen gevonden dat een

subnormaal plasma reninegehalte bij patiënten met benigne essentiële hypertensie niet kan worden verklaard door hyperaldosteronisme (Schalekamp e.a., 1974b).

Overproductie van andere steroiden met zouretinerende eigenschappen zou samengaan met vergroting van het plasma- en extracellulaire volume. De resultaten van volumebepalingen bij hypertensiepatiënten met een lage plasma renineconcentratie verschillen statistisch niet significant van de gegevens van hypertensiepatiënten met een normaal reninegehalte. Evenmin kon een significant verschil worden aangetoond met de gegevens van een normotensieve controle-groep (Schalekamp en medewerkers, 1974a, 1974b).

De plasma renineconcentratie (PRC) was significant gecorreleerd met renale haemodynamische parameters (Schalekamp e.a., 1970). De nierweerstand en de filtratie fractie bleken negatief gecorreleerd te zijn met de PRC. In deze relaties komen de patiënten met lage PRC-waarden niet als een aparte subgroep naar voren. De betekenis van deze waarneming is dat de plasma renineconcentratie gerelateerd lijkt te zijn aan het stadium van de ziekte. Het samengaan van een hogere filtratie fractie met een lagere plasma renineconcentratie kan een aanwijzing zijn dat de hydrostatische druk ter hoogte van de glomerulus invloed heeft op de reninesecretie. Tobian e.a. (1959), Skinner e.a. (1964) en Kaneko e.a. (1968) hebben aanwijzingen gevonden dat er een negatieve relatie bestaat tussen de renale perfusiedruk en de plasma renineconcentratie of -secretie.

De meest duidelijke haemodynamische veranderingen in het beloop van benigne essentiële hypertensie doen zich voor in de niercirculatie, waarbij de toeneming in de nierweerstand voor een deel reversibel is. De nier reageert op een volumebelasting van de circulatie met vasodilatatie. Bij het bestaan van hypertensie resulteert dit in een overmatige zoutuitscheiding, het fenomeen van de z.g. hypernatriurese (Farnsworth, 1946; Birchall e.a., 1953; Hollander en Judson, 1957; Baldwin e.a., 1958; Cottier e.a., 1958a, 1958b; Hanen-son e.a., 1959; Cottier, 1960; Ulrych e.a., 1964; Cannon, 1968; Buchalew e.a., 1969).

Na toediening van een hypertoonische zoutoplossing aan patiënten met benigne essentiële hypertensie (Schalekamp e.a., 1971) werd de sterkste toeneming in de zoutuitscheiding gevonden bij oudere patiënten met een hogere nierweerstand, met een hogere filtratie

fractie en met een lagere plasma renineconcentratie als uitgangswaarden. De mate van zoutuitscheiding hield duidelijk verband met een verminderde tubulaire natriumreabsorptie. Op grond van deze gegevens werd verondersteld, dat de hypernatriurese niet alleen verband houdt met het stadium van de essentiële hypertensie, maar ook dat haemodynamische mechanismen in de nier hiervoor verantwoordelijk zouden kunnen zijn. Sinds de onderzoeken van Selkurt (1951) en McDonald en De Wardener (1965) is er weinig twijfel over dat de arteriële perfusiedruk van de nier direct effect heeft op de tubulaire zoutreabsorptie, onafhankelijk van veranderingen in de glomerulaire filtratie.

Onderzoeken van Early en Daugharty hebben waarschijnlijk gemaakt, dat voortgeleiding van de arteriële druk tot in de distale gedeelten van de renale vaatboom, de terugresorptie van zout door de tubulus beïnvloedt (overzichtsartikel, 1969). Dit geldt voor zowel de proximale tubulus (Koch e.a., 1969), als voor de distale tubulus (Tobian e.a., 1964).

Niet alleen de hydrostatische, ook de oncotische druk in de peritubulaire capillairen kan de tubulaire zout-terugresorptie veranderen (Goodyer e.a., 1949; Martino en Early, 1967 en Windhager e.a., 1969). Onafhankelijk van de glomerulaire filtratie staat de zoutuitscheiding onder invloed van fysische (haemodynamische-) factoren. Hydrostatische drukverhoging bevordert de zoutuitscheiding en verhoging van oncotische druk de zout-terugresorptie. Lowenstein en medewerkers (1970) vonden bij patiënten met essentiële hypertensie een verhoogde intrarenale druk, gemeten door middel van een veneuze catheter in wiggestand. De druk nam sterk toe na vasodilatatie door een acute zoutbelasting, waarbij de toeneming van de zoutuitscheiding groter was bij een sterkere stijging van de intra-renale druk. Buchalew e.a. (1969) toonden bij essentiële hypertensiepatiënten een stoornis aan in de distale zout-terugresorptie na volumebelasting. Zij veronderstelden dat de verhoogde intra-arteriële druk, door vasodilatatie, zou worden voortgeleid tot in de medullaire vaten. Het mechanisme van de hypernatriurese zou dan kunnen worden verklaard door hydrostatische drukverhoging ter hoogte van de lis van Henle.

Klaringsonderzoeken geven informatie over de globale glomerulaire filtratie en nierdoorbloeding.

Het is theoretisch niet ondenkbaar dat b.v. veranderingen in de

filtratie fractie ontstaan door herverdeling van de intrarenale bloeddoorstroming naar nefronen met een andere filtratie-perfusieverhouding. Het is duidelijk dat de gevonden relaties tussen de plasma renineconcentratie en haemodynamische parameters (Schalekamp e.a., 1971) hierdoor in een ander licht komen te staan. Nadere localisatie van de intrarenale doorstromingsveranderingen in het be- loop van essentiële hypertensie zou deze vraag kunnen oplossen.

Ook als er geen herverdeling van de intrarenale bloeddor- stroming zou worden aangetoond, was het van belang na te gaan of de lage plasma renineconcentratie inderdaad wordt veroorzaakt door een verminderde reninesecretie. Het is te verwachten dat de bepaling van de renine-secretiesnelheid nauwkeuriger informatie zal geven over de relatie tussen renine en nierharmodynamica dan de plasma renine- concentratie, omdat bij de secretiebepaling de extrarenale afbraak van renine geen variabele is.

Herverdeling van de intrarenale bloeddorstroming kan ook een rol spelen bij het verschijnsel van de hypernatriurese. Bepalen van de regionale bloeddorstroming door de nier kan de vraag oplossen of corticale- of medullaire vasodilatatie het krachterspel tussen de fysi- sche factoren in de peritubulaire capillairen zal wijzigen. Aanvullende informatie hierover kan worden verkregen door het meten van de intrarenale druk. Het oplossen van deze vragen leek ons van vol- doende belang om tot een meer ingrijpend onderzoek over te gaan.

E. Samenstelling van het onderzoek en indeling

De patiënten met essentiële hypertensie werden op de volgende wijze onderzocht:

a. Nieronderzoek:

1. Na selectieve catheterisatie van de arteria en vena renalis werden gegevens over de niercirculatie verkregen door middel van twee methoden:
 - a. de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode
 - b. de bepaling van de klaring en extractie van $^{125}\text{Jo- dium Hippuran}$.

2. Berekening van de reninesecretie uit het verschil in plasma renineconcentratie in bloedmonsters uit vena en arteria renalis, vermenigvuldigd met de verkregen bloeddorstromingsgegevens.
3. Arteriële bloeddrukmeting tijdens het niercirculatie onderzoek voor berekening van de nierweerstand.
4. Meting van de veneuze wiggedruk in de nier om informatie te krijgen over de hydrostatische druk in de peritubulaire capillairen. Deze methode bleek weinig reproduceerbare uitkomsten te geven waardoor dit onderzoek werd beperkt tot een oriëntatie bij slechts enkele patiënten.
5. Bepaling van de glomerulaire filtratie.
Dit onderzoek werd eerst op een afzonderlijke dag verricht. Later werd de bepaling van de glomerulaire filtratie in het protocol van de nierstudie opgenomen.

b. Aanvullende onderzoeken:

1. Bepalingen van het plasmavolume en het extracellulaire volume.
2. Bepaling van de aldosteron-secretiesnelheid.
3. Bepaling van het hartminutenvolume en berekening van de totale perifere weerstand.

Het nieronderzoek bij de patiënten met benigne essentiële hypertensie is in drie gedeelten gesplitst:

- a. de regionale bloeddorstroming door de nier, relaties met klaringsmethoden.
- b. de reninesecretie in relatie tot intrarenale haemodynamische verhoudingen.
- c. renale vasodilatatie door een volumebelasting met een hypertensische zoutoplossing, relaties met zoutuitscheiding en reninesecretie.

HOOFDSTUK III

Methoden

A. Bepaling van de intrarenale bloeddorstroming en bloedstroomverdeling.

Trueta en medewerkers (1947) vonden in experimenten bij proefdieren dat herverdeling van de intrarenale bloeddorstroming van de cortex naar de medullaire circulatie kon optreden na prikken van de N. ischiadicus of N. splanchnicus, of na het aanbrengen van een tourniquet om een achterpoot. Hetzelfde effect werd gezien na verbloeding. Zij concludeerden dat de bloeddorstroming door de nier niet constant is, maar dat er twee doorstromingsgebieden zijn welke, afhankelijk van de omstandigheden, in wisselende mate betrokken worden bij de totale nierdoorbloeding. De grootste van deze twee doorstromingsgebieden is de circulatie door de buitenste corticale glomeruli en het peritubulaire capillaire netwerk. De corticale nefronen zijn gekenmerkt door een kleine lis van Henle. Het kleinere doorstromingsgebied met een in vergelijking tragere doorstromingssnelheid, wordt gevormd door de juxtamedullaire glomeruli met het vasa recta systeem.

De theorieën over het tegenstroomprincipe van Wirz en Kuhn (Wirz e.a., 1951; Wirz, 1953) vestigden de belangstelling in het bijzonder op de niermergcirculatie. De relatief lage medullaire bloeddorstromingssnelheid zou van bijzondere betekenis zijn voor het handhaven van de medullaire hypertoniciteit die bepalend is voor het concentrerende vermogen van de nier (Berliner en medewerkers, 1958; Pitts, 1963). Voor de bestudering van de regionale intrarenale

bloeddoorstroming zijn hierna verschillende technieken tot ontwikkeling gebracht. De meeste methoden zijn alleen geschikt voor experimenteel werk in het dierlaboratorium, omdat daarvoor uitgebreide chirurgische ingrepen of zelfs dissectie van de nier worden vereist. Voorbeelden hiervan zijn de foto-electrische methode voor de regionale bloeddoorstromingsbepaling van Kramer e.a. (1960) en de waterstof-desaturatie techniek van Aukland e.a. (1964). Scher (1951) bepaalde de intrarenale bloeddoorstroming met een thermodilutiemethode, waarbij temperatuurgevoelige elementen op verschillende plaatsen in de nier werden geïmplanteerd. Een vergelijkbare techniek is het regionaal aanbrengen van kleine detectie apparatuur voor radio-actieve straling (Grängsjö e.a., 1966 en Glazer en Pinter, 1967). Ook de techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van met radio-actieve isotopen gemerkte microscopisch-kleine bolletjes (microspheres) kan alleen in het dierenlaboratorium worden gebruikt (Slotkoff e.a., 1971; Katz e.a., 1971; Stein e.a., 1973).

Voor het onderzoek van de regionale nierdoorbloeding bij de mens is het aantal methoden beperkt. Hiervoor kunnen worden gebruikt:

1. De kleurstof dilutie methode zoals deze werd geïntroduceerd door Cohn en Gombos (1965) en Reubi en medewerkers (1966). Na injectie van de kleurstof indocyanine-groen in de arteria renalis, wordt een verdunningscurve geschreven door bloed uit de vena renalis met een constante snelheid langs een cuvette-densitometer te leiden. Het laatste gedeelte van de curve geeft informatie over de medullaire bloeddoorstroming, maar wordt gestoord door re-circulatie van de kleurstof (Effros e.a., 1967). Hierdoor is het moeilijk een indruk te krijgen over de intrarenale bloedverdeling. Logan en medewerkers (1973) hebben de bruikbaarheid van deze methode later verbeterd door haar te combineren met een constante indicator dilutietechniek volgens Shaldon (Shaldon e.a., 1962), welke gegevens oplevert over de totale nierdoorbloeding. Door de combinatie van deze twee methoden werd het mogelijk de gegevens over de relatieve bloedverdeling uit de verdunningscurven om te rekenen in de absolute waarde van de corticale- en medullaire bloeddoorstroming. Voor het toepassen van deze methode is zowel selectieve catheterisatie van de arteria als vena renalis noodzakelijk. Een ander nadeel is dat het bloed uit de vena renalis met een constante snelheid moet worden aangezogen. Dit is volgens onze ervaring zeker niet altijd

mogelijk, m.n. doordat de venawand tegen de catheteropening wordt gezogen.

2. Het extractievermogen van de nier voor aromatische zuren als PAH (para-amino-hippuurzuur) Diodrast (3.5-diiodo-4-pyridon-N-azijnzuur) en Hippuran (ortho-iodo-hippuurzuur) kan als maat voor de intrarenale bloedverdeling worden gebruikt, als deze stoffen selectief in één bepaalde nierregio uit het bloed worden verwijderd. Door Smith (1951) werd aangenomen dat aromatische zuren door de proximale tubulus worden uitgescheiden, waardoor de renale extractie van deze stoffen alleen in de cortex zou plaatsvinden. Wedeen en Jernow (1968) konden in onderzoeken bij de rat bevestigen, dat Hippuran door actieve proximale secretie en door glomerulaire filtratie wordt uitgescheiden. Extractie vindt niet plaats in de lissen van Henle, in de distale tubulus of in de verzamelbuizen. Het is niet onwaarschijnlijk dat alleen de buitenste corticale nefronen aromatische zuren kunnen extraheren. Dit kan worden afgeleid uit onderzoeken van Tune e.a. (1969) bij konijnen. PAH wordt voornamelijk uitgescheiden door de pars recta van de proximale tubulus. De proximale tubulus van de juxtamedullaire nefronen heeft vrijwel geen recht-verlopend gedeelte (Le Chene e.a., 1966). Onvolledige extractie kan volgens Wesson (1969) worden verklaard door transport van de indicator met de erythrocyten, door een beperkt corticaal extractievermogen of als het bloed niet in contact komt met proximale tubuluscellen (t.w. in de medullaire circulatie). Ook zal de extractie incompleet lijken als bloed uit de vena spermatica of vena ovarica of uit de kapselvaten wordt meebepaald.

Reubi (1958) is ervan uitgegaan dat de niet geëxtraheerde fractie van PAH het medullaire gedeelte van de nierdoorstroming weergeeft. Als deze veronderstelling waar is, dan geeft de extractie ratio (ER - formule 1) informatie over de intrarenale bloedverdeling.

$$ER = \frac{C_a - C_v}{C_a} \quad (1)$$

(ER: extractie ratio, C_a en C_v : respectievelijk de arteriële en de veneuze plasma concentratie van de indicator in de niervaten).

De corticale extractie van aromatische zuren is echter niet volledig. Nissen (1968) maakte gebruik van de bijzondere anatomische bouw van de nier van de kat. In deze species wordt het bloed uit het

buitenste gedeelte van de cortex afgevoerd naar de kapselvenen. Als bloedmonsters uit deze vaten worden gebruikt voor ER berekening, wordt informatie verkregen over het extraherende vermogen van alleen de buitenste cortex. De extractie ratio van PAH bedroeg in deze regio 0.95 maar daalde tot 0.86 na Mannitol- en zoutbelasting.

Het is duidelijk dat ook voor het gebruik van deze methode catheterisatie van veneuze niervaten noodzakelijk is. Om storende bijmenging van bloed uit de gonaden te voorkomen, heeft catheterisatie van de rechter niervene de voorkeur.

3. De inert gasuitwasmethode. Het principe van deze methode berust op de theorieën van Kety (1951) over de uitwisseling van snel diffunderende stoffen, zoals de edelgassen Xenon en Krypton, tussen weefsel en bloed. Hierbij wordt aangenomen dat deze inerte gassen zo snel diffunderen dat er onder alle fysiologische omstandigheden evenwicht bestaat tussen het weefsel en het veneuze bloed dat het weefsel verlaat. Als het edelgas, b.v. na een injectie in een toevoerende arterie in het weefsel is opgelost, zal het gas als het ware door de capillaire bloeddorstrooming worden uitgewassen omdat in parenchymateuze organen en in spierweefsel, de bloedbaan het grootste voor diffusie beschikbare oppervlak is. Gebruikmakend van het Fick-principe zal de afneming van de hoeveelheid indicator in homogeen geperfundeed weefsel overeenkomen met de bloeddorstroomingssnelheid vermenigvuldigd met het verschil in de arteriële en veneuze indicator-concentratie (Thorburn e.a., 1963):

$$\frac{dQ}{dt} = F (C_a - C_v) \quad (2)$$

waarin

$\frac{dQ}{dt}$: verdwijning van de indicator per tijdseenheid

F: weefseldoorstromingssnelheid

C_a en C_v : indicator concentratie in resp. arteriëel en veneus bloed.

De concentratie in het arteriële bloed zal direct na een snelle injectie van het edelgas nihil zijn. Formule 2 kan dan geschreven worden als:

$$\frac{dQ}{dt} = - F \times C_v \quad (3)$$

Door de slechte oplosbaarheid van inerte gassen in het bloed wordt ongeveer 95% van de hoeveelheid gas in de long-alveoli aan de lucht afgestaan (Chidsey en medewerkers, 1959). Ook als het gas in diffusie-evenwicht is tussen weefsel en bloed, is de concentratie niet gelijk door het verschil in oplosbaarheid. Xenon en Krypton zijn in vet veel beter oplosbaar dan in water. In de formule wordt op grond hiervan een weefsel-bloed verdelingscoëfficiënt (λ) ingevoerd. Deze blijkt proefondervindelijk afhankelijk te zijn van de aard van het weefsel en van de haematocriet. Voor hersenweefsel vonden Lassen en Munck (1955) een verdelingscoëfficiënt voor Krypton van 1.06 bij een haematocriet van 50%.

De (λ) van Xenon voor vetweefsel bedraagt volgens Conn (1961): 7.65. Thorburn en medewerkers (1963) namen voor Krypton een nierweefsel-bloed-verdelingscoëfficiënt aan van 1.0. Andersen en Ladefoged (1965) berekenden voor Xenon een (λ) van 0.7 (gram weefsel: ml bloed) voor nierweefsel bij een haematocriet van 50%. De coëfficiënt bleek afhankelijk van de haematocriet volgens de formule:

$$\lambda(\text{haem}_x) = 0.7 \times \frac{1.69}{1.05 + (0.013 \times \text{haem}_x)} \quad (4)$$

De gasconcentratie in het weefsel (C_i) zal nu uit de veneuze concentratie kunnen worden afgeleid, volgens de vormule:

$$C_v = \frac{C_i}{\lambda} \quad (5)$$

(λ : zie formule 4).

Formule (5) kan ook geschreven worden als:

$$C_v = \frac{Q}{V} \times \frac{1}{\lambda} \quad (6)$$

(Q: totale hoeveelheid gas in weefselvolume V)

Invoeren van formule (6) in formule (3) geeft:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{-F \times Q}{V \times \lambda} \quad (7)$$

Hergroeperen van formule (7) geeft:

$$\frac{dQ}{Q} = -\frac{F dt}{V\lambda} \quad (8)$$

Na integreren ontstaat:

$$Q_t = Q_0 e^{-\left(\frac{F}{V\lambda}\right)t} \quad (9)$$

waarin

Q_t : de hoeveelheid gas in het weefsel op tijdstip t ,

Q_0 : de hoeveelheid gas op tijdstip $t = 0$.

Semilogaritmisch tegen de tijd uitgezet zal $\frac{Q_t}{Q_0}$ een rechte lijn geven met de regressie

$$k = -\frac{F}{\lambda V} \quad (10)$$

Uit deze semilogaritmische "plot" kan de verdwijningsconstante k worden berekend daar:

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}} \quad (11)$$

($t_{1/2}$ is het tijdsverloop tot $\frac{Q_t}{Q_0}$ de helft van de oorspronkelijke waarde heeft bereikt).

De capillaire weefseldoorstroming F zal na samenvoegen van de formules (10) en (11) kunnen worden berekend uit de formule:

$$\frac{F}{V} = \frac{\lambda \times 0.693}{t_{1/2}} \quad (12)$$

Het weefselvolume V kan, door gebruik te maken van het soortelijk gewicht van het weefsel, worden vervangen door gewichtseenheden. De capillaire bloeddorstrooming wordt dan berekend als ml bloeddorstrooming per gram weefsel per minuut. Het soortelijk gewicht wordt aangenomen gelijk te zijn aan 1.

In navolging van Thorburn en medewerkers (1963) wordt de bloeddorstrooming van de nier gewoonlijk uitgedrukt per 100 g nierweefsel. Formule (12) zal dan luiden:

$$F = \frac{\lambda \times 0.693 \times 100}{t_{1/2}} \quad (13)$$

Deze formule kan worden opgelost als de verdwijning van inert gas uit het weefsel semilogaritmisch tegen de tijd wordt uitgezet en als de haematocriet bekend is. Voor het berekenen van de bloeddoorstromingssnelheid is de hoeveelheid toegediend gas dus niet van belang.

Bij de praktische toepassing van deze methode wordt gebruik gemaakt van radio-actieve isotopen van edelgasen. Brun en medewerkers (1955) gebruikten als eersten $^{85}\text{Krypton}$ voor bepaling van de nierdoorbloeding bij de mens. Het baanbrekende onderzoek van Thorburn en medewerkers (1963) bij honden, werd ook met $^{85}\text{Krypton}$ verricht. Ladefoged en Kemp (1963) introduceerden de isotoop $^{133}\text{Xenon}$ voor de bepaling van de nierdoorstroming bij de mens.

$^{133}\text{Xenon}$ geeft in tegenstelling tot $^{85}\text{Krypton}$ in hoofdzaak gammastraling (energie 81 keV) waardoor uitwendige detectie goed mogelijk is. De combinatie van de lage stralingsenergie en de zeer korte biologische halfwaarde-tijd, resulterend in een lage stralingsbelasting, maakt $^{133}\text{Xenon}$ geschikt voor toepassing bij de mens.

Omdat het aantal uitwendig gemeten desintegraties (A) evenredig is met de aanwezige hoeveelheid gas (Q) kan formule (9) ook geschreven worden als:

$$A_t = A_0 \times e^{-\left(\frac{F}{V\lambda}\right) t} \quad (14)$$

Bij deze bespreking is er tot nu toe van uitgegaan dat het weefsel met een gelijke snelheid en dus homogeen wordt doorstroomd. Dit is het geval bij de doorstroming van de hartspier (Herd en medewerkers, 1962) maar niet in de hersencirculatie (Ingvar en Lassen, 1962). Ook de nierdoorbloeding is niet homogeen (hoofdstuk 2).

Thorburn en medewerkers (1963) vonden in $^{85}\text{Krypton}$ uitwascurven van de honden-nier meerdere exponentiële of componenten, overeenkomend met regionale circulatiegebieden met aan elkaar parallel verlopende bloeddoorstroming.

Formule (14) vormt dan de sommatie van een aantal nierzônes met verschillende perfusie-snelheden:

$$A_t = A_0' \times e^{-k't} + A_0'' \times e^{-k''t} + A_0''' \times e^{-k'''t} + A_0^n \times e^{-k^nt} \quad (15)$$

Het totale aantal desintegraties in de nier op tijdstip $t = 0$ wordt dan gevormd door:

$$A_{t=0} = A_0' + A_0'' + A_0''' + \dots + A_0^n$$

In de semilogaritmisch uitgezette verdwijningscurve worden deze waarden verkregen uit de snijpunten van de regressielijnen met de ordinaat op $t = 0$.

De procentuele verdeling van de totale nierdoorbloeding over de verschillende componenten (intrarenale bloedverdeling) wordt nu berekend uit:

$$\frac{A_0^n}{A_{t=0}} \times 100\% \quad (17)$$

Formule (15) beschrijft een haemodynamisch systeem met n parallel aan elkaar gerangschikte compartimenten, waarin de "washout" van de indicator op dezelfde tijd begint. Er wordt aangenomen, dat er in dit systeem geen uitwisseling van de indicator tussen de compartimenten optreedt en dat de "washout" alleen plaatsvindt door de capillaire circulatie. Verwijdering van het edelgas via lymphbanen en urinewegen mag dus geen rol van betekenis spelen. Andere uitgangspunten zijn dat de bloeddorstrooming in elk compartiment homogeen is en niet verandert tijdens de duur van de "washout". Ook mag het beloop van de verdwijningscurve niet beïnvloed worden door recirculatie van de indicator.

Thorburn en medewerkers (1963) vonden in hun experimenten na grafische analyse (peeling off) van $^{85}\text{Krypton}$ verdwijningscurven 4 exponentiële. Na vergelijkend auto-radiografisch onderzoek bleek de component met de kortste halfwaardetijd gelocaliseerd te zijn in de buitenste cortex (component₁ - C₁). De, in verdwijningssnelheid hierop volgende component (component₂ - C₂), was gelocaliseerd in de juxtamedullaire cortex en in het buitenste gedeelte van de medulla. De derde component (C₃) werd teruggevonden in het diepe niermerg, terwijl C₄ niet meer in het nierparenchym was gelocaliseerd maar in het perirenale vet. Uit de anatomische bouw van

de arteriële vaatboom van de nier kan worden afgeleid, dat alleen de circulatie door de corticale nephronen (buitenste cortex – overeenkomend met C_1) en de doorstroming van de juxtamedullaire glomeruli en peritubulaire capillairen (juxtamedullaire cortex – C_2) parallel gerangschikt zijn. De diepere niermergdoorbloeding met de vasa recta is "in serie geschakeld" met de juxtamedullaire regio (Ladefoged, 1966). De indicator zal de diepe medulla dan ook later bereiken, waardoor het begin van de "washout" later valt. Dit is in tegenspraak met de basis-veronderstelling, dat de nier een regionaal haemodynamisch systeem heeft dat vergelijkbaar is met een model met parallel verlopende compartimenten (Britton e.a., 1971).

Recirculatie van de edelgas-isotopen, alhoewel gering doordat zij worden uitgeademd, zal volgens Ladefoged (1966) de tweede en derde component van de washoutcurve storen.

Thorburn en medewerkers (1963) veronderstelden dat stapeling van de indicator in de medulla door het tegenstroommechanisme, de derde component van de washoutcurve zou beïnvloeden. Zij spreken dan ook over "effectieve" bloeddorstroming.

Deze mening werd door Dell en medewerkers (1973) gedeeld.

Uit onderzoekingen van Slotkoff en medewerkers (1971) waarin de microsphere-methode werd vergeleken met de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode, blijkt C_1 overeen te komen met de doorstroming van het buitenste 3/4 gedeelte van de cortex. De tweede component correleerde niet met de bloeddorstromingssnelheid in enige anatomische nierregio. Slotkoff en medewerkers vonden geen homogene doorstroming van de buitenste cortex. De goede correlatie van C_1 met de buitenste corticale doorstroming, bepaald met de microsphere-methode, werd alleen verkregen door het gemiddelde van een aantal regionale bloeddorstromingssnelheden te berekenen. Hiermee wordt een basis-veronderstelling van de edelgas-uitwas methode ondergraven, namelijk dat de bloeddorstroming in elk compartiment homogeen is.

Reeds Thorburn en medewerkers (1963) veronderstelden, dat de uit de curve-analyse verkregen componenten het gemiddelde zijn van een aantal exponentiële welke zijn gedistribueerd rond dit gemiddelde. Hieruit volgt dat bij de analyse van een multi-exponentiële verdwijningscurve in principe een zeer groot aantal componenten kan worden gevonden. De lengte van de curve, dus de duur van de registratieperiode, en het oplossende vermogen van

het analyse-systeem zullen bepalend zijn voor het uiteindelijk gevonden aantal componenten. Met het grafische (peeling off) analyse-systeem kunnen doorstromingssnelheden welke een factor 3:1 van elkaar verschillen worden onderscheiden (Riggs, 1963). Door gebruik te maken van een multi-exponentiële iteratieve kleinste kwadraten aanpassingsmethode werd dit oplossende vermogen verbeterd tot 1.8:1 (Dell en medewerkers, 1973).

Deze mathematische beschrijving van de geregistreerde curve zal steeds beter worden naarmate het aantal exponentiële groter wordt. Door een waarde-oordeel te verbinden aan de berekende variantie van de parameters kan het minimale aantal componenten worden bepaald.

Zoals vermeld, namen Thorburn en medewerkers (1963) in washout curven geregistreerd gedurende 45-60 minuten, 4 componenten aan. Deze gedragslijn wordt voortgezet door de werkgroepen van de vroegere medewerkers van Thorburn, zoals Barger (o.m.: Birtch en medewerkers, 1967), Hollenberg (o.m.: Epstein en medewerkers, 1971), Carrière (o.m.: Sparks en medewerkers, 1972) en Cannon (Kilcoyne en Cannon, 1971).

Ladefoged (1966) analyseerde een gedurende 20 minuten geregistreerde $^{133}\text{Xenon}$ washout curve in drie componenten. Hij wordt daarin gevolgd door Europese onderzoekers (Kew en medewerkers, 1971) en ook door Goluboff en medewerkers (1960). Alhoewel de theoretische conceptie van de edelgas-uitwasmethode om meerdere, ter sprake gekomen, redenen geweld wordt aangedaan, bevestigt een steeds groeiend aantal onderzoekers de betekenis van de methode voor fysiologisch en patho-fysiologisch onderzoek.

De regionale localisatie van de componenten zoals deze door Thorburn en medewerkers (1963) werd gevonden, is inmiddels bevestigd door Carrière en medewerkers (1966, 1969, 1970), Rosen en medewerkers (1967) en Jones en Herd (1974).

Bij de mens is de corticale localisatie van component₁ bevestigd door gebruik te maken van een gamma-camera (Blaufox e.a., 1970^a; Kew e.a., 1971 en Kilcoyne e.a., 1973). Er zijn geen directe methoden beschikbaar om de andere componenten bij de mens op een specifieke nierregio te kunnen betrekken. De, bij het onderzoek verkregen, C₂-gegevens worden analoog aan de dierproeven toegeschreven aan de juxtamedullaire of buitenste medullaire circulatie.

Vele onderzoekers vonden een goede correlatie tussen de gegevens van de $^{133}\text{Xenon}$ washout techniek en de resultaten van electromagnetische bloeddorstromingsmeting of van andere directe bepalingsmethoden (Ladefoged, 1965; Lewis en Fritjofsson, 1968; Cosgrove en medewerkers, 1968; Newman en Skinner, 1969 en Goluboff en medewerkers, 1969).

De $^{133}\text{Xenon}$ washout-methode kan – in tegenstelling tot de kleurstof-dilutiemethode – ook worden toegepast als de nier door meerdere arteriën van bloed wordt voorzien. Ook is het een voordeel dat kan worden volstaan met catheterisatie van de arteria renalis.

Voor de bepaling van de intrarenale bloeddorstroming en -bloedverdeling werd in ons onderzoek zowel gebruik gemaakt van de $^{133}\text{Xenon}$ uitwas-methode als van de bepaling van de klaring en de extractie van Hippuran. De nierregionen waarover deze methoden – theoretisch – informatie geven, zijn schematisch aangegeven in figuur 1.

De kleurstofdilutie-methode werd na een oriëntatie niet geschikt bevonden, vooral vanwege de technische aspecten die reeds ter sprake zijn gebracht.

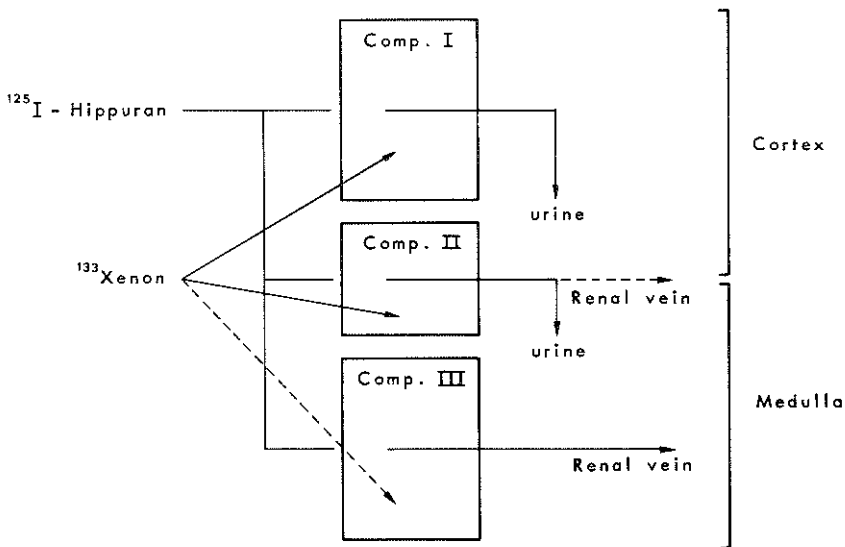


Fig. 1. Schematische voorstelling van de localisatie van de ^{125}I -Hippuran extractie en van de $^{133}\text{Xenon}$ uitwas componenten in de nier.

B. Uitvoering van de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode in ons onderzoek.

1. Procedure

Na selectieve catheterisatie van de arteria renalis van de te onderzoeken nier, werd ongeveer 1 mCi. $^{133}\text{Xenon}$ opgelost in een zoutoplossing in de arteria renalis ingespoten. Bij de hypertensiepatiënten werd steeds de rechter arteria renalis gecatheteriseerd, waarbij er nauwkeurig op werd gelet dat de injectie van een kleine hoeveelheid röntgen-contrastmiddel geen teruglekkage toonde naar de aorta. De selectieve catheterisatie vond plaats na aortografie, waarbij het bestaan van een arteria renalis stenose kon worden uitgesloten. De catheterisatie-procedure werd verricht volgens de door Seldinger (1953) beschreven methode. Daarbij werden de catheters gebruikt van de Elecath-cope-set met alleen een eindstandige opening. De Xenonoplossing met ongeveer 1 mCi. aan radio-activiteit werd vóór de injectie gebracht in een klein glazen reservoir, met een inhoud van ongeveer 2 ml. De inhoud van dit reservoir werd verder aangevuld met zoutoplossing en daarna afgesloten met 2 kraantjes (zie figuur 2). De radio-actieve oplossing werd daarna in de nier gebracht door na het openen van de kraantjes, 5 ml. zoutoplossing in 4-5 seconden via het reservoir in te spuiten. Het verdwijnen van de radio-activiteit uit de nier werd steeds 20 minuten vervolgd (Ladefoged, 1966). Hierbij werd gebruik gemaakt van natrium-jodide kristallen, geplaatst in een cilindrische collimator boven de nierregio, welke van tevoren tijdens de aortografie was aangegeven op de buikhuid. De door de kristallen opgevangen desintegraties werden geregistreerd met een P.M.A. Baird-Atomic Recording-system en op ponsband vastgelegd door een Teletypeponser. De energie-discriminator van de registratie-apparatuur was van tevoren ingesteld op een vensterbreedte van ongeveer 70-100 keV. Gedurende de gehele registratie-periode werd het aantal counts per periode van 2 seconden geregistreerd. Vóór de injectie van de indicator werd de achtergrond-activiteit gemeten. Ook als bij één patiënt het bloeddorstromingsonderzoek werd herhaald, bedroeg deze achtergrond-activiteit nooit meer dan 200 counts per periode van 2 seconden. De maximale hoeveelheid counts — direct na de injectie van de indicator — bedroeg steeds meer dan 2000

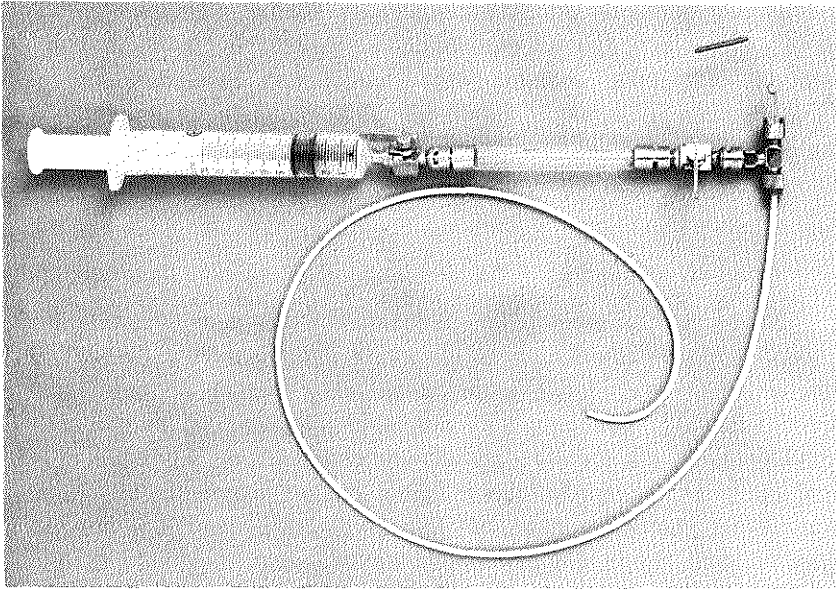


Fig. 2. Elecath-cope catheter met het glazen reservoir voor de ^{133}Xe oplossing.

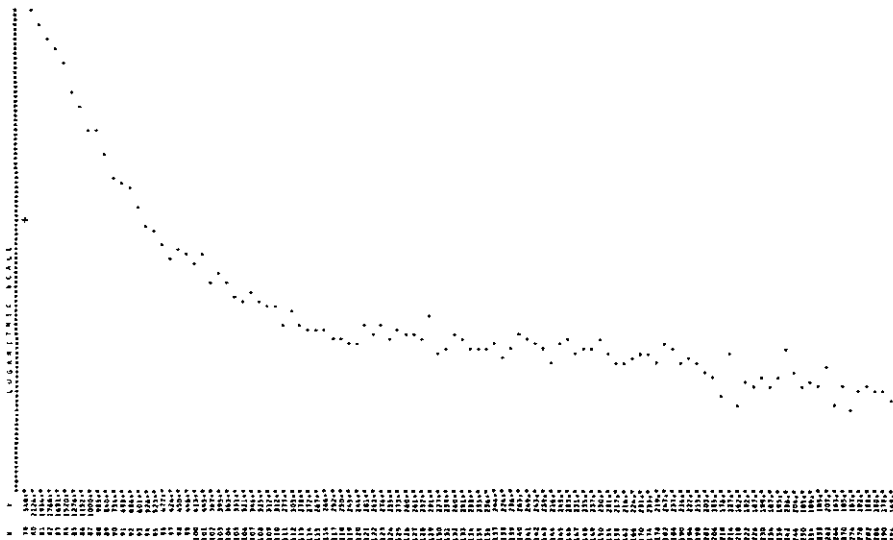


Fig. 3. Het eerste gedeelte van een ^{133}Xe uitwas curve van de nier. Op de abscis is de tijd aangegeven in eenheden van 2 sec, op de ordinaat het aantal geregistreeerde counts (logarithmische schaalverdeling).

counts per periode van 2 seconden. De verdwijning van $^{133}\text{Xenon}$ uit de nier werd dus op ponsband vastgelegd in de vorm van 600 getallen. Als deze waarden met behulp van een computer (IBM 1130) semilogaritmisch tegen de tijd worden uitgezet, ontstaat een multi-exponentiële verdwijningscurve (figuur 3).

2. *Curve analyse*

In de beginphase van het onderzoek werd geprobeerd de curven te analyseren door middel van de door Thorburn en anderen (1963) beschreven ("peeling-off") methode. Het laatste gedeelte van de curve verloopt, bekeken met een timmermansoog, rechtlijnig. De regressie is in dit traject dus mono-exponentiëel. Als deze component van de oorspronkelijke curve wordt afgetrokken, ontstaat een nieuwe curve waarvan het laatste gedeelte opnieuw een rechtlijnig verloop toont. De procedure wordt daarna herhaald tot dat de gehele curve in componenten is onderverdeeld. Om deze procedure te vergemakkelijken werd door de afdeling wiskunde van het Isotopenlaboratorium van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut* een computer-programma geschreven. Daarbij bleef het noodzakelijk het gedeelte waarover de curve rechtlijnig verloopt visueel te beoordelen en uit te kiezen. Ook nadat met deze methode enige ervaring was verkregen, bleef deze subjectieve beoordeling het grootste struikelblok vormen.

Curve analyse door verschillende medewerkers leverde sterk uiteenlopende waarden op (tabel 1). De oplossing van dit probleem werd gevonden in de ontwikkeling van een volledig mathematisch analyse-systeem, waarbij de menselijke subjectiviteit geen rol speelt. De door ons verder gebruikte mathematische verwerking van de ponsbandgegevens toont sterke gelijkenis met de later door Dell en anderen (1973) beschreven iteratieve kleinste-kwadraten aanpassings- of benaderingsmethode. Wij gebruikten hiervoor de IBM 1130 computer met een 16 K woorden kerngeheugen en een disk achtergrondgeheugen. De gegevens van de ponsband werden in de computer ingevoerd met een ponsband-interface waarna zij met

* Destijds onder leiding van Prof. Dr. K.H. Ephraïm, wiskundig medewerker de heer C.N. de Graaf.

Tabel I

"peeling-off" analyse door 2 onderzoekers (A en B)

	C_1 (ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹)	C_2 (ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹)	% C_1	% C_2
<i>¹³³Xenon washout curve patient K</i>				
<i>eerste curve</i>				
Onderzoeker A (in 3 componenten)	259	41	81	13
Onderzoeker B (in 4 componenten)	311	84	76	16
<i>¹³³Xenon washout curve patient K</i>				
<i>tweede curve</i>				
Onderzoeker A (in 3 componenten)	237	36	74	17
Onderzoeker A (in 4 componenten)	403	42	87	8
Onderzoeker B (in 3 componenten)	530	32	89	7
Onderzoeker B (in 4 componenten)	448	60	84	12
Met de mathematische analyse werden de volgende waarden gevonden.				
eerste curve patient K	364	36	88	8
tweede curve patient K	408	54	83	11

behulp van een voorprogramma (INEX) werden klaargemaakt voor de multi-exponentiële analyse. Met dit programma werd de achtergrondactiviteit verrekend en ook het exacte $t = 0$ tijdstip bepaald uit de vorm van de injectiepiek. Verder waren met dit programma correcties mogelijk van incidentele ponsfouten. Het programma reduceerde daarna het aantal getallen tot 200, waarbij de eerste 100 getallen onverkort werden overgenomen en van de volgende 500, per groep van 5 getallen het gemiddelde werd berekend. Na een gissing van de k-waarden (formule 15), afgeleid uit de resultaten van Ladefoged (1966), berekende de computer met het multi-exponentiële analyse programma (EXPO) de hierbij behorende A-waarden. Door gebruik te maken van het iteratieschema van Marquardt (1963) werden daarna nieuwe waarden voor de k's verkregen. Het computerprogramma – afgeleid van het programma EXPOSUM (Kirkegaard, 1970) – leverde vervolgens de betrouwbaarheidsgrenzen van de parameters en de totaal-variantie van de verkregen curve. De berekeningen werden herhaald, totdat het verschil tussen de varianties van opeenvolgende iteraties minimaal werd en convergentie werd verkregen. Het computerprogramma

geeft dan de A- en k-waarden, waarna de respectievelijke bloed-doorstromingsnelheden worden berekend uit de vergelijking:

$$F = \frac{k \times \lambda \times 100}{\sigma} \quad (18)$$

waarin: F: bloeddoodstromingsnelheid in ml/100 gram nierweefsel per minuut, λ de verdelingscoëfficiënt voor Xenon tussen weefsel en bloed berekend uit formule (4), en σ het soortelijk gewicht van het weefsel, waarvan wordt aangenomen dat het gelijk is aan 1.

Ook formule (17) kan nu worden opgelost. Uitgedrukt in percentages geeft deze formule de verdeling weer van de totale radio-activiteit op tijdstip $t = 0$, over de verschillende componenten. Deze radio-activiteitsverdeling is proportioneel aan het gedeelte van de totale nierdoorbloeding, dat over de verschillende componenten wordt gedistribueerd (Dobson en Warner, 1957).

Ladefoged (1966) geeft twee manieren aan waarop de gemiddelde bloeddoodstromingsnelheid per 100 gram nierweefsel kan worden berekend, nl. de harmonisch gemiddelde bloeddoodstroming en de rekenkundig gemiddelde bloeddoodstroming. De eerste berekeningsmethode wordt sterk beïnvloed door de componenten met relatief lage bloeddoodstromingsnelheid. In ons onderzoek is daarom gebruik gemaakt van de rekenkundig gemiddelde bloeddoodstromingsnelheid (MBF).

Eén van de belangrijkste beslissingen die nu moest worden genomen was de keuze van het aantal componenten. Ladefoged (1966) heeft aangetoond dat $^{133}\text{Xenon}$ washout curven, geregistreerd gedurende 20 minuten, met voldoende zekerheid kunnen worden geanalyseerd in drie componenten. Dit werd ook geaccepteerd door Goluboff en anderen (1969). Door Dell e.a. en Kilcoyne e.a. (1973) werd verdedigd, dat sommige verdwijningscurven beter in vier dan in drie exponentiëlen konden worden geanalyseerd op grond van een tevoren vastgestelde norm voor de statistische betrouwbaarheid van de analyse. Op theoretische gronden werd door ons gekozen voor een vast aantal van drie componenten. Slechts de bloeddoodstroming door het gebied van de corticale- en de juxta-medullaire nephronen komt overeen met de basis-veronderstelling van een parallelle rangschikking van de doorstromingscircuits (Kety, 1951).

De derde component wordt door ons beschouwd als een "rest" exponentiëel, beïnvloed door: recirculatie, stapeling van de indicator

in de medulla door het tegenstroom mechanisme, afvoer van de edelgas isotoop met urine en lymfe en "washout" van vetweefsel. Er zijn sterke aanwijzingen dat de component met de snelste doorstromingssnelheid (C_1) van de Xenon washoutcurven overeenkomt met de bloeddorstroming in het buitenste gedeelte van de cortex. Hierop is reeds gewezen bij de bespreking van de methode. De tweede component (C_2) zou overeenkomen met de bloeddorstromingssnelheid in de binnenste cortex en de buitenste medulla. Kilcoyne en medewerkers (1973) vinden echter verschillende uitkomsten voor de tweede component, afhankelijk van het toepassen van een analysestelsel voor drie of vier componenten. Bij een multi-exponentiële analyse in drie componenten worden beduidend lagere C_2 -waarden

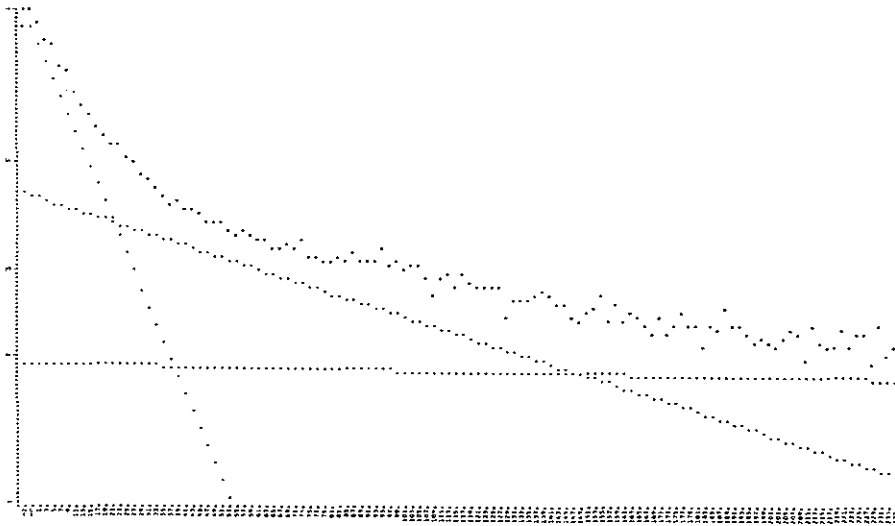


Fig. 4. Curve analyse in 3 exponentiëlen. De berekende componenten zijn in de semi-logarithmische grafiek weergegeven.

Op de abscis is de tijd aangegeven in seconden t.o.v. het hoogste punt van de uitwascurve ($t = 0$). Van de totale registratieperiode van 20 min. is dus alleen het verloop in de eerste 4 min. in grafiek gebracht.

C_1	416.87 ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹	S.D.	8.79
% C_1	82.73 %	S.D.	1.13
C_2	56.52 ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹	S.D.	2.43
% C_2	14.68 %	S.D.	0.48
C_3	3.17 ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹	S.D.	0.37
% C_3	2.57 %	S.D.	0.16

gevonden. Deze schrijvers veronderstellen dat het tegenstroom mechanisme in de medulla door stapeling van de indicator de C_2 -waarden beïnvloedt. Dit effect zou sterker tot uiting komen na curve analyse in drie componenten. Op deze mogelijkheid werd ook door Thorburn e.a. (1963) gewezen. Op grond hiervan wordt de fysiologische betekenis van de berekende bloeddorstromingsnelheid van de tweede component twijfelachtig. In ons onderzoek worden de C_2 -gegevens alleen gebruikt om informatie te krijgen over mogelijke trendmatige veranderingen. In figuur 4 is het resultaat van een multi-exponentiële analyse in 3 componenten, in de oorspronkelijke grafiek weergegeven.

3. *Practische problemen*

Naast de theoretische tegenwerpingen, die men tegen de Xenon washout methode kan maken, doen zich ook praktische problemen voor. Deze hebben voornamelijk betrekking op de injectie-techniek. Als de indicator-bolus niet volledig in de arteria renalis terecht komt en gedeeltelijk terugstroomt naar de aorta zal na passage van een perifere capillair vaatbed en van de long, een gedeelte van deze radio-activiteit recirculeren en opnieuw door de detectie-apparatuur worden waargenomen. In de Xenon washout curve wordt dan een tweede, vlakke top zichtbaar omstreeks 30 seconden na de injectie (fig. 5). Analyseren van een dergelijke curve geeft sterk afwijkende waarden te zien. Het is duidelijk dat aan deze uitkomsten geen betekenis kan worden gehecht. Dit probleem doet zich vooral voor als snel wordt ingespoten. Door de injectie zal de catheter zich niet alleen wat strekken en daardoor uit het bloedvat terugtrekken, ook zal de arteria renalis per tijdseenheid een groter volume te verwerken krijgen waardoor de kans op teruglekken naar de aorta groter wordt. Aan de theoretische eis dat de indicator met een delta-functie, d.w.z. zeer snel, aan het orgaan moet worden aangeboden, kan dus om praktische redenen niet volledig worden voldaan. Naar onze ervaring is een kortere injectieduur dan de genoemde 4-5 seconden niet mogelijk. Tijdens het onderzoek kon deze vorm van recirculatie snel worden herkend door een analoge verdwijningscurve vast te leggen met een directe schrijver (Watanabe). Een andere mogelijkheid is de radio-activiteit over de arteria

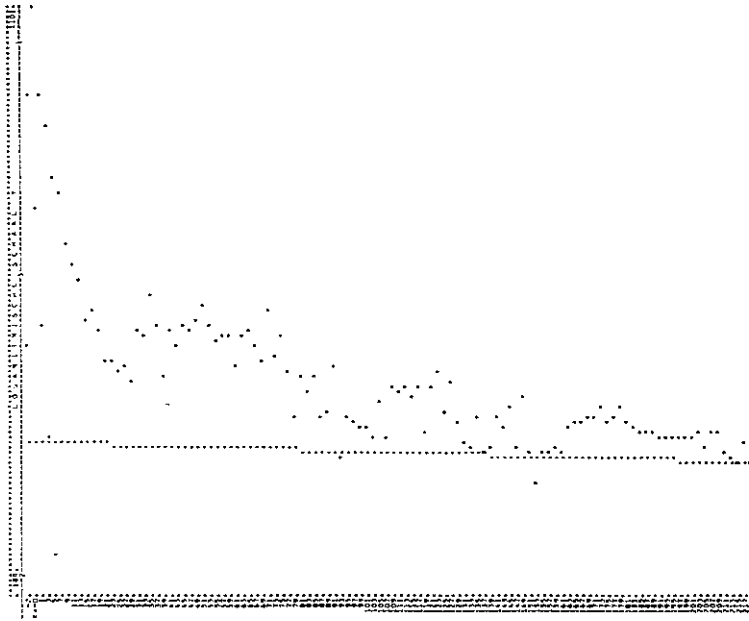


Fig. 5. $^{133}\text{Xenon}$ washout curve gestoord door recirculatie van het edelgas als gevolg van een onjuiste injectie-techniek. Ongeveer 30 sec. na het begin van de curve neemt de radio-activiteit in de nier weer toe.

C_1	790.18 ml. $100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ S.D.	72.84
$\%C_1$	53.97 % S.D.	2.61
C_2	47.04 ml. $100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ S.D.	8.15
$\%C_2$	16.25 % S.D.	1.22
C_3	1.19 ml. $100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ S.D.	0.22
$\%C_3$	29.77 % S.D.	1.10

femoralis te meten tijdens de injectie. Deze methode werd door ons niet toegepast.

Ernstige critiek op de methode is gekomen van Mowat e.a. (1972). In dierproeven combineerden zij de Xenon washout methode met electromagnetische bepaling van de renale bloeddoorstroming. Als gevolg van de bolus-injectie (1 of 3 ml zoutoplossing in 0.6 sec.) werd een daling van de electromagnetisch gemeten bloeddoorstroming gevonden van soms 50% van de oorspronkelijke waarde. Dit effect hield 30 seconden tot soms 1 minuut aan. In deze fase vonden zij een veel betere correlatie van de Xenon washout gegevens met de

electromagnetische bloeddorstomingsgegevens dan vóór de injectie. De sterke bloeddorstomingsveranderingen werden verklaard door arteriolaire vaatspasmen als gevolg van de injectieprocedure. Dit zou kunnen betekenen dat met de Xenon washout methode alleen artefacten worden gevonden.

Op deze fundamentele critiek zal in de volgende paragraaf worden teruggekomen.

4. *Eigen experimenten met proefdieren*

In experimenten bij honden werd de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode getoetst aan electromagnetische bepaling van de nierdoorbloeding (fig. 6).^{*} Na voorbereiding met Droperidol werden de honden onder narcose gebracht met Nembutal, waarna de anaesthesie werd onderhouden met een lachgas-zuurstofmengsel. Langs abdominale weg werd de arteria renalis van de rechter of linker nier benaderd, vrij geprepareerd en ontdaan van adventitia. Vervolgens werd een passende electromagnetische flow probe om de arterie geplaatst en geijkt (electromagnetische flowmeter: Transflow 600 Skalar).

De $^{133}\text{Xenon}$ oplossing werd door een kleine polyvinylcatheter geïnjecteerd, welke door de aortawand in de arteria renalis was gebracht tot proximaal van de probe. De renale bloeddorstoming werd sterk gevariëerd door verbloeding, retransfusie of toediening van furosemide of angiotensine. Bij drie honden werden op deze wijze 23 simultane bepalingen gedaan van de renale bloeddorstoming. Na afloop van het onderzoek werd de onderzochte nier uitgenomen en gewogen, waarna de electromagnetische bloeddorstomingsmeting (EMF), evenals de gemiddelde bloeddorstoming berekend uit de Xenon washout curven (MBF), kon worden betrokken op 100 gram nierweefsel. Als de resultaten van beide methoden tegen elkaar worden uitgezet, wordt een zeer goede correlatie verkregen ($n = 23$; $r = 0.92$; $p < 0.001$; figuur 7).

^{*} Dit onderzoek werd mogelijk door de bijzondere medewerking van de afdeling heelkunde van het Zuiderziekenhuis. De honden werden geopereerd door Prof. Dr. P.J. Kooreman en door Dr. J.C.J. Wereldsma. De electromagnetische flowmeter werd beschikbaar gesteld door de afdeling fysiologie I van de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit te Rotterdam (hoofd: Prof. Dr. M.W. van Hof). De metingen werden verricht door de heer A. Penning.

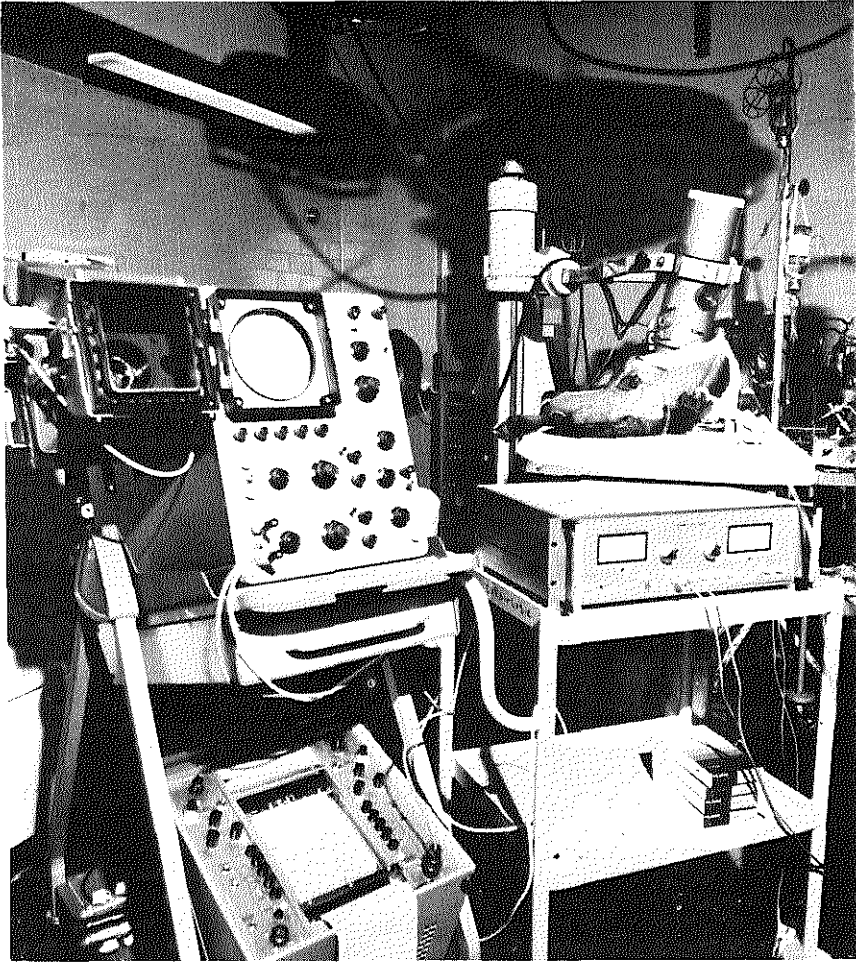


Fig. 6. Gelijktijdige bepaling van de bloeddorstroming door de nier met een electromagnetische flow-meter en met de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode. De collimator is boven de linker nier geplaatst.

Omdat bij de meeste metingen de electromagnetische bloeddorstromingsbepaling continu werd geregistreerd, kon het effect van de Xenon-injectie op de niercirculatie worden nagegaan. De injectieduur varieerde in deze proeven van 6-8 seconden. Omdat bij de dierproeven een zeer dunne polyvinyl catheter werd gebruikt, was de injectieduur enkele seconden langer dan bij de $^{133}\text{Xenon}$ washout bepalingen bij de mens.

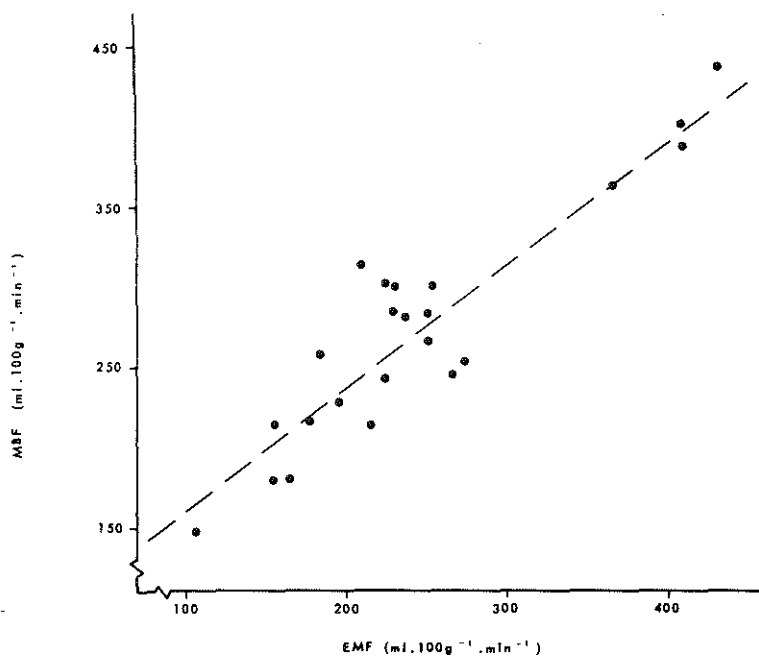


Fig. 7. De relatie tussen de rekenkundig gemiddelde bloeddorstroming (MBF) berekend uit de componenten van $^{133}\text{Xenon}$ washout curven en de resultaten van electromagnetische flow-metingen (gecorrigeerd voor een niergewicht van 100 gram) bij honden (EMF). $n = 23$, $r = +0.92$, $p < 0.001$, $y = 82.3 + 0.78x$.

Tabel 2
Effect van de injectie van $^{133}\text{Xenon}$ op de nierdoorbloeding bij honden.
EMF waarden in ml/min.

Experiment no.	1	2	3	4	5	6
duur van de injectie (sec.)	6	8	6	8	8	7
Voor de injectie	155	204	166	130	134	163
maximale waarde tijdens injectie	236	244	260	183	171	228
direct na injectie	155	195	163	130	138	155
na 12 seconden na begin injectie	166	204	171	110	130	155
na 24 seconden na begin injectie	158	195	171	122	130	163
na 48 seconden na begin injectie	158	204	171	130	126	163

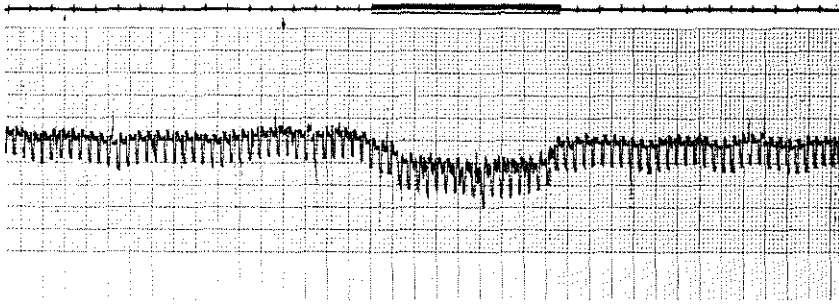


Fig. 8. Electromagnetische flow-meting tijdens de injectie van $^{133}\text{Xenon}$. De tijdmarke- ring is in seconden. Op dezelfde lijn is ook de injectieduur aangegeven.

Een typisch verloop van de continue electromagnetische metingen is afgebeeld in figuur 8. Het effect van de injectie in 61 wordt weergegeven in tabel 2.

tijdens de injectie wordt een duidelijke verandering van stroming waargenomen. Er is zeker geen langer durend werd beschreven door Mowat en anderen (1972). Het is duidelijk, dat door de door ons gebruikte relatief trage injectie een sterke en aanhoudende renale vaso-constrictie wordt veroorzaakt. De EMF-bepaling, welke als referentie werd gebruikt voor de F-berekeningen, werd verricht in de eerste minuten na de injectie. Een goede correlatie tussen de EMF-bepalingen en de resultaten van andere onderzoekers: Ladefoged e.a. (1965). (Referentie: EMF); Cosgrove e.a. (1968) (stroomsnelheid in de arteriële bloedstroming); Lewis en Fritjofsson (1968) (idem); Newman en Fritjofsson (1969) (EMF); Goluboff e.a. (1969) (EMF).

toetsbaarheid

patiënten werden aansluitend twee $^{133}\text{Xenon}$ uitwas- streefd. Bij nauwkeurige controle van bloeddruk, pols- en bloedsuikerspiegel, kon de klinische toestand van de patiënten konden geen klinische veranderingen worden vastgesteld. De gegevens van de geanalyseerde curven zijn paarsgewijs in tabel 3 weergegeven, met het gemiddelde verschil en de standaarddeviatie van het verschil.

ERRATUM

Fig. 8 op blz. 49 is omgekeerd afgedrukt.

Tabel 3

Waarden van twee achtereenvolgende $^{133}\text{Xenon}$ washoutcurven bij 9 patienten.

No.	Component 1 (ml. 100g ⁻¹ min. ⁻¹)		Component 2 (ml. 100g ⁻¹ min. ⁻¹)		MBF (ml. 100g ⁻¹ min. ⁻¹)		%Component 1		%Component 2	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	364	408	36	54	324	346	88	83	8	11
2	322	343	76	67	262	281	74	79	21	16
3	450	420	22	30	368	357	81	83	17	15
4	439	518	59	68	271	329	56	51	43	49
5	231	267	37	33	212	243	90	89	5	7
6	499	442	53	56	351	312	67	67	31	31
7	581	519	16	25	514	461	96	88	4	11
8	316	285	30	30	292	258	92	90	7	9
9	433	459	42	40	411	437	94	95	5	5

Standaard deviatie van het verschil van

Component 1	21,0	gemiddeld verschil	41,8 ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹
Component 2	5,4	gemiddeld verschil	6,9 ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹
MBF	15,5	gemiddeld verschil	32,6 ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹
%Component ₁	2,6	gemiddeld verschil	3,2 %
%Component ₂	2,4	gemiddeld verschil	2,9 %

Voor een biologische bepaling is de reproduceerbaarheid goed te noemen.

Op grond van deze informatie meenden wij de Xenon uitwas-methode zoals deze door ons werd toegepast, te kunnen gebruiken voor een klinisch-experimenteel onderzoek.

C. Bepaling van de totale renale plasmadoorstroming (TRPF) en extractie van Hippuran door de nier (ER)

De renale plasmadoorstroming werd bepaald door middel van de klaring en extractie van ^{125}I -Hippuran door de nier. Hiervoor werd de constante Hippuran infusie-methode gebruikt zoals is beschreven door Birkenhäger e.a. (1968). Vóór het onderzoek werd een oplos-

sing klaargemaakt met ongeveer 50-60 μCi . ^{125}I -Hippuran in 100 ml zoutoplossing. Na het intraveneus toedienen van 20 ml oplossing in een periode van 10 minuten werd de constante infusiepomp op een snelheid gezet van 0.2 ml/minuut. Op deze wijze werd per minuut 0.10 tot 0.12 μCi . ^{125}I -Hippuran toegediend, hetgeen neerkomt op 0.003 tot 0.004 mg/minuut.

Uit vorige onderzoeken was gebleken dat een constant concentratie-niveau in het plasma wordt bereikt na ongeveer 1½ uur (steady state). In deze fase kan de hoeveelheid toegediende indicator gelijkgesteld worden aan de hoeveelheid welke door de nier wordt uitgescheiden. Omdat bekend is welke hoeveelheid ^{125}I -Hippuran wordt toegediend, kan na het bepalen van de plasma-concentratie de infusieklaring worden berekend. Om te ontkomen aan het nemen van bloedmonsters uit de vena renalis, werd door ons in vorige onderzoeken (Birkenhäger e.a., 1968; Schalekamp e.a., 1970, 1971) een extractie ratio aangenomen van 0.9. Verrekening van deze factor met de infusieklaring levert dan de zgn. effectieve renale plasmadoorstroming (ERPF) op, waarna de effectieve renale bloeddorstrooming (ERBF) wordt berekend uit de formule:

$$\text{ERBF} = \text{ERPF} \times \frac{1}{(1-\text{haem})}$$

(in vorige publicaties werd de perifere veneuze haematocriet gebruikt).

In dit onderzoek werd bij het merendeel van de patiënten een selectieve vena renalis catheterisatie verricht, waarna het extraherende vermogen van de nier voor met ^{125}I -gemerkt Hippuran werd berekend uit formule 1.

Als de infusie-klaring wordt gecorrigeerd voor de berekende extractie ratio wordt de zg. totale renale plasmadoorstroming (TRPF) verkregen. In dit onderzoek werd de totale renale bloeddorstrooming berekend door gebruik te maken van de arteriële haematocriet. De verkregen doorstromingswaarden werden gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak van de patiënt door deze evenals in vorige publicaties te betrekken op een (genormaliseerd) lichaamsoppervlak van 1.73 m². Door deze bewerking wordt het beter mogelijk de gegevens van de patiënten onderling te vergelijken.

Alleen als bijmenging van bloed uit andere bloeddorstromingsgebieden bij de monsterneming uit de vena renalis wordt voorkomen, kan een betrouwbare ER worden verkregen. Het zal duidelijk zijn dat de catheter om deze reden zo ver mogelijk in de vene moet worden opgevoerd. Bij alle onderzochte patiënten werd alleen bloed uit de rechter vena renalis gebruikt voor de berekening van de extractie ratio (ER). In de rechter niervene komt – in tegenstelling tot de situatie aan de linker zijde – geen vena spermatica of vena ovarica uit. Het is mogelijk door aanvullende onderzoeken zekerheid te krijgen over de juiste ligging van de catheter. De zuurstofspanning van bloed uit de vena renalis is hoger dan van het bloed uit de vena cava inferior. Een andere methode is het inspuiten van een indicator, bv. radio-actief Xenon in de vena femoralis (Britton en Brown, 1971). Tijdens deze inspuiting zal bloed uit de vena renalis geen indicator bevatten. In ons onderzoek hebben wij alleen de ligging van de catheter gecontroleerd door het injiceren van een kleine hoeveelheid röntgencontrastmiddel.

In het veneuze bloed kan verplaatsing van Hippuran van de erythrocyten naar plasma de extractie ratio sterk beïnvloeden. De verhouding tussen vrij en cel-gebonden Hippuran wordt door het extraherende proces dat in de nier plaats vindt gestoord (hoofdstuk 4-B). Omdat er als gevolg hiervan een concentratie gradient ontstaat over de celmembraan, zal de indicator naar het plasma diffunderen. Deze verplaatsing van Hippuran stoort de bepaling van de extractie ratio. Om de invloed van dit diffusie proces op de ER resultaten zo klein mogelijk te houden werden de bloedmonsters direct na het afnemen gecentrifugeerd en werd het plasma afgepipetteerd.

Door de Xenon washout methode te combineren met de bepaling van de totale nierdoorbloeding is het mogelijk de bloeddorstroming van de verschillende regionen in de nier in absolute waarden (ml/min) uit te drukken. De procentuele verdeling van de totale hoeveelheid radio-actief edelgas naar de corticale component ($\% C_1$) komt overeen met de procentuele verdeling van de totale nierdoorbloeding naar de buitenste cortex. Op grond hiervan geeft het product (TRBF x $\% C_1$) de corticale bloeddorstroming weer in ml/min. (cortical blood flow: CBF). Op dezelfde wijze heeft het product $(100 - \% C_1) \times$ TRBF betrekking op de doorbloeding van het resulterende nierparenchym (subcortical blood flow: SCBF). Deze naamaanduiding is niet geheel juist maar voor vereenvoudiging op

deze wijze gekozen. SCBF zal ook de (corticale) juxtamedullaire bloeddorstrooming omvatten. Eventueel zou deze apart berekend kunnen worden uit ($\%C_2 \times TRBF$). Vanwege de onzekerheden over de betekenis van de C_2 waarden zou dit echter een overwaardering betekenen van de verkregen gegevens.

D. Bepaling van de gemiddelde intra-arteriële bloeddruk (MAP) en berekening van de nierweerstand (RVR) en corticale weerstand per 100 g nierweefsel ($C_1 R$).

Tijdens het nieronderzoek werd de intra-arteriële druk herhaalde malen gemeten en geregistreerd. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een, aan de catheterisatie-tafel bevestigde, "drukkop" (Statham transducer) en foto-electrische registratie-apparatuur (Telco, Thomson). Vóór elke meting werd de nulwaarde opnieuw ingesteld en de apparatuur geijkt. De gemiddelde intra-arteriële druk (MAP) werd bepaald door middel van een integrator en eveneens geregistreerd. Het gemiddelde van een aantal MAP-bepalingen werd gebruikt voor de berekening van de vaatweerstand in de nier. Bij deze berekening werd geen rekening gehouden met de druk in de vena renalis.

De nierweerstand (RVR) werd berekend met de formule:

$$RVR = \frac{MAP}{TRBF} \times 80.000 = \dots\dots\dots (\text{dyn.sec.cm.}^{-5}),$$

waarin:

MAP = gemiddelde intra-arteriële druk in mm Hg;

TRBF = totale nierdoorbloeding in ml/min.

De corticale weerstand per 100 g nierweefsel ($C_1 R$) werd verkregen door in deze formule TRBF te vervangen door de corticale doorstromingssnelheid (C_1) in ml per 100 g nierweefsel per minuut.

E. Bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

Sinds 1969 wordt in ons laboratorium de $^{57}\text{Cobalt}$ -cyanobalamine klaring gebruikt voor de bepaling van de glomerulaire filtratie (Schalekamp e.a., 1970). Deze methode werd gezamenlijk toegepast

met de ^{125}I -Hippuran-klaring in dezelfde continue infusie opstelling. In de infusie oplossing van 100 ml werd dan ook $6\ \mu\text{Ci}$. ^{57}Co -cobalt-cyanocobalamine gebracht. ^{57}Co geeft ook energie af in het ^{133}Xe spectrum. Om deze reden werd in de beginperiode van het nieronderzoek de glomerulaire filtratiesnelheid op een afzonderlijke dag bepaald. Later bleek dat de achtergrond-activiteit in het 70-100 keV energiespectrum niet duidelijk hoger was als de cyanocobalamine klaringsmethode werd gecombineerd met de ^{133}Xe washout techniek.

Een nadeel van de ^{57}Co -cyanocobalamine klaring is de sterke eiwitbinding. Door intensieve dialyse moet het percentage gebonden vitamine B_{12} worden bepaald en bij de berekening van de infusieklaring worden verrekend. De vitamine B_{12} klaring als maat voor de glomerulaire filtratie, geeft hogere uitkomsten dan de inulineklaring. In ons laboratorium werden beide methoden vergeleken. De inulineklaring werd bepaald volgens de fermentatiemethode, zoals deze o.m. door Wesson (1968) wordt beschreven. In figuur 9 is de correlatie tussen beide simultaan uitgevoerde methoden weergegeven bij 28 patiënten. Evenals de renale plasmadoorstroming werd de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) in ons onderzoek gecorrigeerd naar een lichaamsoppervlak van $1.73\ \text{m}^2$. De ratio GFR/TRPF geeft de fractie van de renale plasmadoorstroming weer die door de glomeruli wordt gefiltreerd (filtratie fractie: FF).

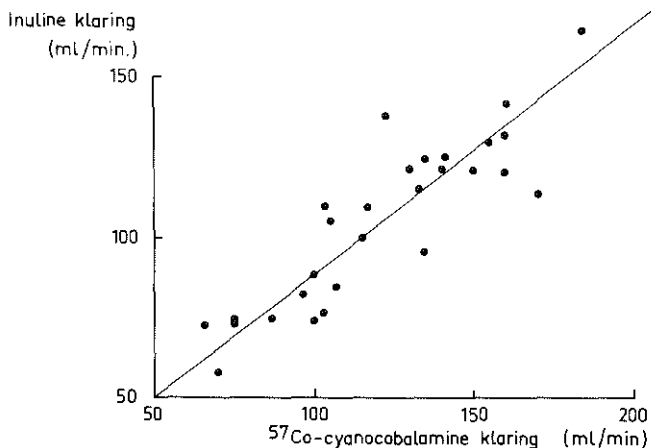


Fig. 9. Correlatie tussen de ^{57}Co -cobalt-cyanocobalamine klaring en de inuline klaring. $n = 28$, $r = 0.92$, $p < 0.001$, $y = 10.91 + 0.78x$.

F. Meting van de veneuze wiggedruk in de nier (wedged renal venous pressure – WRVP)

De wiggedruk werd gemeten volgens de methode van Lowenstein e.a. (1970).

Bij de rat was door Gottschalk en Mylle (1956, 1957) aangetoond dat de WRVP de peritubulaire capillaire druk goed benadert. Lowenstein en medewerkers vonden bij hypertensiepatiënten WRVP-waarden van 17.4 - 43.2 mm Hg (gemiddeld 28.7 ± 6.46 mm Hg). Deze getallen lagen significant hoger dan bij normotensieve controle-personen (12.7 - 29.8 mm Hg, gemiddeld 20.9 ± 4.05 mm Hg). Na intraveneuze zoutbelasting steeg de WRVP bij beide groepen, maar sterker bij de groep hypertensieve patiënten. De veneuze wiggedruk werd in ons onderzoek gemeten door een dunne polyaethyleen catheter met een uitwendige diameter van 0.9 mm via de in de vena renalis liggende Elecath-Cope-catheter op te voeren tot in wiggestand in een kleine niervene. Deze polyaethyleen catheter was tevoren verbonden met een transducer (Statham) voor drukmeting en registratie op een meerkanaals foto-electrische recorder (Telco, Thomson).

De registratie-apparatuur was voorzien van een integrator voor het bepalen van de gemiddelde druk. De "drukkop" werd steeds op dezelfde hoogte aan de catheterisatie-tafel bevestigd.

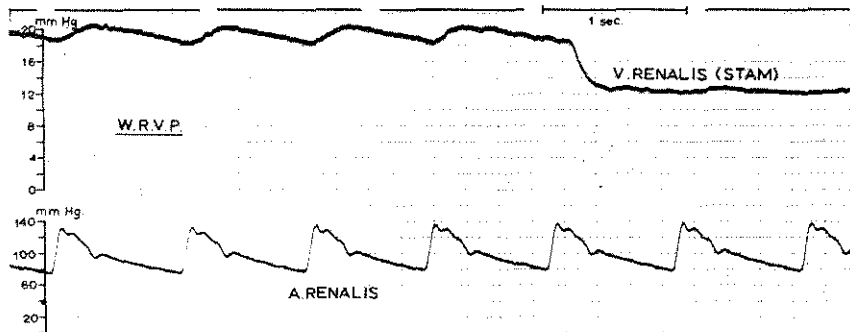


Fig. 10. Registratie van de veneuze wiggedruk in de nier (WRVP) met "pseudo-arteriële" pulsaties. Bij het terugtrekken van de catheter wordt een druk"sprong" geregistreerd.

Ligt de catheter in een kleine niervene dan wordt een "pseudo-arteriële" drukgolf geregistreerd. De druk in deze nierregio (waarschijnlijk in een V. interlobaris of V. arcuata) is beduidend hoger dan in de stam van de V. renalis. Als de catheter wordt teruggetrokken wordt een duidelijke druk"sprong" geregistreerd (figuur 10).

Lowenstein en medewerkers (1970) vonden soms nog hogere drukwaarden als de catheter verder werd opgevoerd. De hoogst gevonden druk werd door hen als de juiste WRVP beschouwd en gebruikt voor verdere berekeningen. Ook in ons onderzoek werden pseudo-arteriële drukgolven gevonden op verschillende hoogten in het veneuze systeem en bij uiteenlopende drukwaarden (fig. 11).

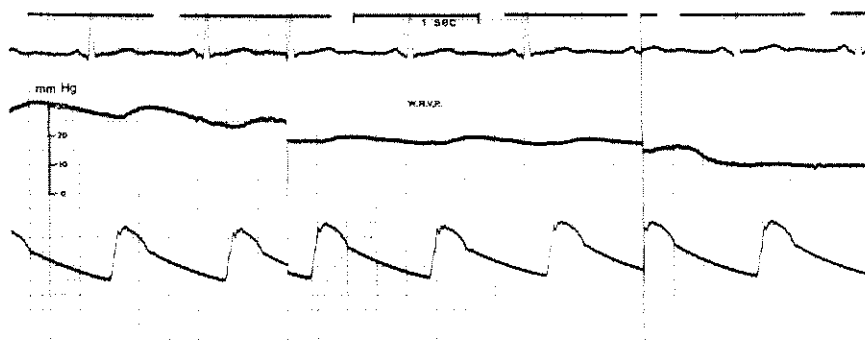


Fig. 11. Registratie van de veneuze wiggedruk in de nier met "pseudo-arteriële" pulsaties bij ongeveer 30 mmHg maar ook bij 18 mmHg.

Het vinden van pseudo-arteriële drukgolven kan dus niet als aanwijzing worden gebruikt dat de catheter in wiggestand ligt. Ook injiceren van contrast-vloeistof kan hierover geen zekerheid geven, omdat door de kleine inwendige diameter van de polyaethyleen catheter slechts een zeer kleine hoeveelheid contrastmiddel per tijdseenheid kan worden ingespoten.

Het tegen-de-stroom-in opvoeren van de flexibele polyaethyleen catheter tot in wiggestand is zeer tijdrovend gebleken. Vaak gelukte het niet om een betrouwbare WRVP te registreren. Omdat tijdens het manoeuvreren met de wiggedruk-catheter geen gehepariniseerde zoutoplossing kon worden "geflushed" trad verschillende malen bloedstolling op in de ruimte tussen polyaethyleen- en Cope-catheter, waarna de procedure moest worden afgebroken.

Bij 4 hypertensieve patiënten werd de methode beproefd. De gevonden WRVP-waarden vóór en na toediening van een hyper-tonische keukenzoutoplossing (300 ml 5% NaCl i.v. toegediend in 30 minuten) zijn weergegeven in tabel 4.

Evenals door Lowenstein e.a. (1970) werd de maximale druk, waarbij pseudo-arteriële pulsaties werden waargenomen, WRVP genoemd.

Tabel 4

Patiënt	vóór	minuten na het begin van het zoutinfuus (300 ml 5% NaCl in 30 minuten i.v.)		
		30	60	120
Le	13	15	18	21
Bo	—	55	50	32
Bl	15	15	12	—
Da	—	26	30	27

Bij 2 patiënten kon vóór het zoutinfuus geen betrouwbare WRVP worden geregistreerd, daardoor was het onmogelijk bij deze patiënten het effect van de vasodilatatie door een volumebelasting na te gaan. Bij de twee andere patiënten werd geen of nauwelijks WRVP-stijging gezien.

De meting van de WRVP is tot dit oriënterend onderzoek beperkt gebleven. De redenen om het onderzoek niet voor te zetten, waren:

1. de technische problemen bij het manoeuvreren van de catheter tot in de wiggestand. Hiermee staat in verband, dat de procedure tijdrovend is met grote kans op stollingsproblemen.
2. Het ontbreken van een goede parameter voor de localisatie van de catheter-tip. Hierdoor blijft het onzeker of de gevonden druk-waarde representatief is voor de peritubulaire capillaire hydrostatische druk.

Uit dit gedeelte van het nieronderzoek kan de conclusie worden getrokken dat meting van de wiggedruk in de niet, op de door Lowenstein e.a. (1970) beschreven wijze, geen betrouwbare gegevens oplevert over de intrarenale druk bij de individuele patiënt. Alleen door het vergelijken van grotere groepen zullen trendmatige intrarenale drukveranderingen naar voren kunnen komen. In ons onderzoek was dit niet te verwezenlijken.

G. Bepaling van het hartminutenvolume (cardiac output-CO) en berekening van de totale perifere weerstand (total peripheral resistance – TPR).

Voor de bepaling van het hartminutenvolume werd een kleurstof-verdunningsmethode gebruikt, de zg. "momentane injectie methode". De gevolgde procedure werd door Mulder (1972) uitgebreid beschreven. Na een snelle intraveneuze injectie van een kleine bekende hoeveelheid indocyanine groen (Cardio-green), werd arteriëel bloed met een constante snelheid (37.8 ml/min.) langs een haemoreflectometer geleid, waarna met een recorder (Kipp Micrograph BD3) een kleurstofverdunningscurve werd geregistreerd. Het hartminutenvolume werd uit de oppervlakte van de verdunningscurve berekend door gebruik te maken van de dynamische ijk-methode volgens Sparling (1961).

Evenals de renale bloeddorstromingsgegevens, werd het hartminutenvolume betrokken op een "standaard" lichaamsoppervlak van 1.73 m². Tijdens de CO-bepaling werd de intra-arteriële bloeddruk bepaald en geregistreerd. (Dupo drukmeetapparatuur en Hellige Multicardiotest recorder). De gemiddelde intra-arteriële druk werd berekend met de formule van Mc.Intosh e.a. (1954):

gemiddelde intra-arteriële druk = diastolische druk + 1/3 gedeelte van de polsdruk.

De totale perifere weerstand werd berekend uit de waarden van het hartminutenvolume en de gemiddelde intra-arteriële druk volgens de formule:

$$TPR = \frac{MAP}{CO} \times 80 = \dots\dots\dots (\text{dyn.sec.cm}^{-5})$$

waarin:

MAP = gemiddelde intra-arteriële druk (mm Hg);

CO = hartminutenvolume (L/min. gecorrigeerd voor 1.73 m² lich.opp.).

Bij deze berekening werd geen rekening gehouden met de centrale veneuze druk, omdat deze bij geen van de onderzochte patiënten verhoogd was. Bij sommige patiënten was de gemiddelde bloeddruk bij de CO-meting (berekend uit diastolische druk en

polsdruk) en bij het nieronderzoek (automatische registratie d.m.v. integrator) niet gelijk. Dit is o.a. verklaarbaar omdat de onderzoeken op verschillende dagen plaatsvonden.

H. Bepaling van de plasma renineconcentratie (PRC) en berekening van de renine-secretiesnelheid (renin secretion rate – RSR).

De plasma renineconcentratie werd in ons laboratorium bepaald volgens de methode beschreven door Schalekamp e.a. (1973). In dit onderzoek worden zowel de PRC-gegevens vermeld van het nieronderzoek, als de waarden verkregen uit bloedmonsters welke onder basale omstandigheden werden afgenomen. Hieronder werd verstaan, dat er evenwicht moest zijn bereikt tussen de zoutopneming en -uitscheiding bij een dagelijks gebruik van 3-4 gram keukenzout. De bloedmonsters werden omstreeks 9 uur 's morgens bij de liggende patiënt afgenomen, nadat deze vanaf de vorige avond in bed had gerust. Na afneming van de monsters in gekoelde EDTA-buizen, werd het plasma in een gekoelde centrifuge van de cellulaire bloedbestanddelen gescheiden en afgepipetteerd. Het plasma werd vervolgens voorbereid volgens de methode van Skinner (1967) om endogeen renine-substraat en angiotensinase te inactiveren. Verdunningen van dit voorbereide plasma werden gedurende 3 uur bij 37°C. geïncubeerd met een overmaat schapen renine-substraat (800 ng/ml). De plasma verdunningen werden zo gekozen, dat de angiotensine I concentratie in het incubaat niet hoger was dan 50 ng/ml.

Daarna werd het angiotensine I gehalte bepaald door middel van een radio-immunologische methode (radio-immuno-assay) met antilichamen tegen Asp¹-Ile⁵-angiotensine I (Stockigt e.a., 1971). De Asp¹-Ile⁵-angiotensine I standaard werd verkregen van Schwartz Bio-research. Omdat dit preparaat niet in zuivere vorm wordt geleverd, werd de biologische bepalingmethode (bio-assay) bij de rat (Skinner, 1967; Schalekamp e.a., 1970) gebruikt voor ijking van dit angiotensine tegen zuiver Val⁵-angiotensine II-amide (Hypertensine-Ciba). In ons onderzoek werd bij alle patiënten gebruik gemaakt van dezelfde zending Asp¹-Ile⁵-angiotensine I (omrekeningsfactor t.o.v. de bio-assay 2.0). De normaal-waarden voor deze bepaling lagen tussen 12.0 en 32.0 ng/ml/uur, uitgedrukt in Asp¹-Ile⁵-angiotensine equivalenten, bij een diët met 3 g keukenzout per dag.

Voor de berekening van de renine-secretiesnelheid werd er van uitgegaan, dat het veneuze-arteriële verschil in PRC van de rechter nier ook van toepassing was op de linker nier. Zoals werd vermeld bij de ER berekening, werd alleen de rechter vena renalis selectief gecatheteriseerd. Door aortografie was tevoren een arteria renalis stenose en, alleen eenzijdig voorkomende, pathologie van de kleinere vaten uitgesloten.

De renine-secretiesnelheid werd berekend voor beide nieren samen volgens de formule:

$$RSR_{tot.} = (PRC_V - PRC_A) \times TRPF = \dots\dots\dots E/min.$$

waarin:

PRC_V en PRC_A de respectievelijke plasma renineconcentraties zijn in vena en arteria renalis;

TRPF: totale renale plasmadoorstroming.

De renine-secretiesnelheid per 100 gram nierweefsel werd berekend volgens de formule:

$$RSR_{100g} = (PRC_V - PRC_A) \times MBF (I\text{-haem}) = \dots\dots\dots E/min.,$$

waarin MBF de rekenkundig gemiddelde bloeddoorstroming is, berekend uit de $^{133}\text{Xenon}$ washout componenten.

Door verrekening met (I-haem) wordt de gemiddelde plasmadoorstroming per 100 g nierweefsel verkregen.

Omdat de renine-secretiesnelheid volgens deze berekeningen overeenkomt met de renineproductie in nanogrammen angiotensine I equivalenten, verkregen na 1 uur incubatie van 1 ml plasma bij 37°C . en geproduceerd door de nier per minuut, werd voor vereenvoudiging de reninesecretie in overeenkomstige eenheden (E) per minuut uitgedrukt.

I. Bepaling van de aldosteron-secretiesnelheid (aldosterone secretion rate – ASR).

De secretiesnelheid van aldosteron werd bepaald volgens het principe van de dubbelisotoop derivaat-dilutie-methode (Kliman en Peterson, 1960). Tussen 9 en 10 uur 's morgens werd $3.6 \mu\text{Ci}$.

^3H -aldosteron (specifieke activiteit 50-55 Ci/mmol) intraveneus toegediend. Vanaf dit tijdstip werd de urine gedurende 24 uur verzameld. Het zuur-labele 3-oxo-conjugaat van aldosteron (pH: 1.0) werd uit de urine geëxtraheerd door middel van methyleen dichloride. Daarna werd het gewassen urine extract gezuiverd door middel van dunne-laag-chromatografie volgens de methode van Benraad en Kloppenborg (1965).

Vervolgens werd het voorgezuiverde aldosteron met ^{14}C -azijnzuur anhydride (specifieke activiteit 2.1-2.8 mCi/mmol) geacetyleerd. Het op deze manier verkregen aldosteron-diacetaat werd verder gezuiverd door middel van dunne-laag-chromatografie en door chromatografie over een zg. Celite kolom (Cejka en Venneman, 1965). Uit de ^3H - ^{14}C verhouding werd op de gebruikelijke wijze de secretiesnelheid van aldosteron in μg per 24 uur berekend. De normaal-waarden voor deze bepaling liggen in ons laboratorium tussen 50 en 350 μg per 24 uur, bij een dieet met 3 g zout per dag.

J. Bepaling van het plasmavolume (PV)

Na intraveneuze toediening van 10 ml ^{131}I -albumine oplossing (ongeveer 5 μCi . ^{131}J odium), werden met tussenruimten van 10 minuten 4 bloedmonsters ongestuwd afgenomen. De monsterneming werd begonnen 10 minuten na de injectie. Na centrifugeren werd 2 ml plasma afgepipetteerd en de radio-activiteit hiervan bepaald in een zg. "put-teller" (Philips) ingesteld op het juiste energie-bereik. Het verkregen aantal "counts" per minuut (gewoonlijk werd 10 minuten gemeten) werd gecorrigeerd voor de achtergrond-activiteit en voor de eventuele aanvangsradio-activiteit van het plasma.

De op deze wijze verkregen getallen werden semilogaritmisch uitgezet in een grafiek tegen het tijdsinterval tussen de injectie ($t = 0$) en het moment van monsterneming.

Door deze punten werd een rechte lijn getrokken. Het theoretische aantal counts op $t = 0$ werd door extrapolatie verkregen. Na meting van het aantal counts per ml injectie-vloeistof kon de verdelingsruimte van het radio-actieve albumine worden berekend (plasmavolume, PV).

Het PV werd gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak van de patiënt en uitgedrukt in $\text{ml}/1.73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlak.

K. Bepaling van het extracellulaire volume (ECV)

Om een indruk te krijgen van de grootte van het extracellulaire volume werd de verdelingsruimte van radio-actief sulfaat bepaald (Kragelund en Dyrbye, 1967). Hiervoor werd 8 ml (45-50 $\mu\text{Ci.}$) $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ intraveneus ingespoten. Na 30 minuten werd begonnen met het ongestuwd afnemen van bloedmonsters, steeds met tussenruimten van 30 minuten, tot $2\frac{1}{2}$ uur na de injectie. Op de gebruikelijke wijze werd daarna de radio-activiteit van het plasma in een meetopstelling voor β -straling (liquid scintillation system – Nuclear Chicago) bepaald. De ^{35}S activiteit werd berekend nadat voor de "remming" (quenching) was gecorrigeerd. Hierbij werd gebruik gemaakt van een interne standaard. Op gelijke wijze als bij de PV-bepaling werden de verkregen getallen semilogaritmisch tegen de tijd uitgezet. Voor extrapolatie naar ($t = 0$) werden de laatste 4 punten gebruikt. Na meting van de radio-activiteit van de injectievloeistof kon nu de sulfaat-ruimte worden berekend (ECV). Bij de berekening werd geen correctie toegepast voor het Donnan-evenwicht tussen plasma en interstitiële vloeistof (correctiefactor 1.02 voor sulfaat), evenmin werd rekening gehouden met de hoeveelheid "droge" plasma bestanddelen en met het sulfaatverlies via de urine. De eerste twee correctie-factoren worden gewoonlijk als constanten ingevoerd (Kragelund en Dyrbye, 1967).

Bij toeneming van het interstitiële vochtvolume zal het langer duren voor de indicator gelijkmatig over het extracellulaire volume is verdeeld. Bij patiënten met oedeem zal daarom rekening moeten worden gehouden met de uitscheiding van sulfaat voordat er evenwicht is bereikt. Bij een patiënt met ascites vonden wij pas na ongeveer 4 uur gelijke sulfaat-concentraties in plasma en ascitesvloeistof.

In normale gevallen is de indicator na ongeveer 1 uur gelijkmatig over het extracellulaire volume verdeeld. Dit kan worden afgeleid uit de vorm van de semilogaritmische grafiek. De afnemende van de plasma sulfaat-concentratie toont in het begin een multi-exponentieel beloop. Dit wijst op verplaatsing van sulfaat naar meerdere compartimenten. In normale gevallen is na ongeveer 1 uur een mono-exponentieel beloop overgebleven dat wordt bepaald door de renale sulfaat-excretie. Hieruit kan worden afgeleid dat er geen belangrijke verplaatsing van sulfaat meer optreedt van intravasculair naar inter-

stitioneel volume.

In ons onderzoek werden geen patiënten met oedeem opgenomen. De semilogaritmische grafiek toonde bij alle patiënten een normaal beloop. Op grond hiervan werd niet gecorrigeerd voor de uitscheiding van de indicator. Er moet worden opgemerkt dat het niet onze bedoeling was de grootte van het extracellulaire volume zo exact mogelijk te bepalen. De methode wordt gebruikt om een indruk te krijgen over de grootte van het extracellulaire vloeistofcompartiment voor onderlinge vergelijking van de patiënten. Het ECV werd gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak van de patiënt en uitgedrukt in liters per 1.73 m^2 lichaamsoppervlak.

L. Bepaling van de natrium- en kalium-concentratie in plasma en urine.

Zowel in plasma als urine werden de natrium- en kaliumconcentraties bepaald met de vlamfotometrische methode (Beckman vlamfotometer).

M. Bepaling van de creatinine-concentratie in serum en urine.

Serum werd door een dialysator geleid, waarna aan het dialysaat pikrinezuur en vervolgens loog werd toegevoegd.

Op het verkregen product werd de reactie van Jaffé uitgevoerd, waarna de extinctie werd bepaald bij 490 nM in een twee-kanaals colorimeter tegen een blanco.

De creatinine-concentratie kon worden uitgerekend door in een reeks serummonsters tevens standaard-concentraties van creatinine mee te bepalen. Door de dialyse-procedure wordt een groot gedeelte van de zg. chromogenen verwijderd, echter niet zo volledig als met de methode volgens De Vries en Van Daatselaar (met frankoniet) wordt bereikt.

Voor de bepaling van de creatinine-concentratie in de urine werd dezelfde methode gebruikt. Vóór de dialyse werden zowel het te onderzoeken monster als de standaard-concentraties 40 maal verdund. De bepalingen werden verricht met behulp van geautomatiseerde laboratorium-apparatuur (auto-analyzer AA₁ of S.M.A. 12).

N. Statistische methoden

Voor de vergelijking van de gegevens van verschillende groepen en voor het nagaan van veranderingen binnen één groep werden resp. de ongepaarde en de gepaarde t-test van Student gebruikt. Voor de correlatie-berekeningen werden standaard-statistische methoden gevolgd. De berekeningen werden door ons zelf verricht met behulp van te programmeren rekenmachines (Seiko of Wang). De overschrijdingskansen van de verkregen t-waarden en correlatie-coëfficiënten werden gevonden met behulp van de tabellen in Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabelle (6e druk, 1960).

Een overschrijdingskans kleiner dan 5% ($p < 0.05$) werd als significant beschouwd.

Bij de bestudering van regressievergelijkingen, verkregen bij hypertensiepatiënten en bij de controle-groep deden zich de volgende vragen voor:

1. zijn de regressielijnen evenwijdig?
2. zo ja, mag men deze lijnen dan ook als samenvallend beschouwen?

Deze vraagstellingen werden opgelost door de afdeling Biostatistiek van de Erasmus Universiteit.

Als niet kon worden bewezen dat de variantie om de regressielijnen significant verschillend was (getoetst met de F-toets), dan werd voor de beantwoording van de eerste vraag een toets gebruikt uit Dixon en Massey (1969) of uit Sprent (1969). Werd de hypothese dat de regressielijnen evenwijdig waren niet verworpen, dan werd de tweede vraagstelling onderzocht met een toets uit Sprent (1969). Als de variantie om de regressielijnen significant verschillend was, dan werden de genoemde toetsen aangepast met behulp van de benaderingsmethode van Welch (Thomasse, 1974). Er werd steeds tweezijdig getoetst met een onbetrouwbaarheidsdrempel van 5%. De diverse overschrijdingskansen werden gevonden met behulp van de tabellen van Pearson en Hartley (1970).

O. Schatting van de stralenbelasting door de gebruikte isotopen

Gebruik makend van de gegevens van: The International Commission on Radiological Protection (ICRP - 1971) werd een schat-

ting gemaakt van de stralenbelasting van de patiënt door de in het onderzoek gebruikte isotopen. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel (5).

De berekening leverde een gemiddelde stralenbelasting van het lichaam op van ongeveer 150 mrad. (1 rad = 100 erg/gram weefsel).

Alhoewel deze stralenbelasting in vergelijking met bijvoorbeeld een schermbeeldopname van de thorax (0,5 rad. gemiddelde lichaamsdosis, Glocker en Macherauch, 1965) al niet hoog is, zal de feitelijke stralenbelasting nog lager zijn geweest. Bij de berekening is namelijk steeds de hoogste waarde gebruikt welke in de tabellen vermeld was. Daarbij werd bijvoorbeeld aangenomen dat ^{35}S in het lichaam vastgehouden wordt, ingebouwd in bv. cystine. De biologische halfwaardetijd is dan 90 dagen, waardoor de gemiddelde stralenbelasting van het lichaam hoog is (2.6 mrad. per μCi). Als wordt aangenomen dat het radio-actieve sulfaat snel door de nier wordt uitgescheiden, wat voor een groot gedeelte zeker het geval is, dan bedraagt de biologische halfwaardetijd: 6 uur (gemiddelde lichaamsdosis: 0,013 mrad./ μCi). In plaats van op 150 mrad., komt de berekening van de gesommeerde stralenbelasting dan uit op ongeveer 15 mrad. voor het gehele onderzoek. In de berekening is niet de stralenbelasting door ^3H -aldosteron opgenomen. Hierover zijn ons geen gegevens bekend. Als wordt aangenomen dat het effect van tritium-aldosteron, door de snelle uitscheiding door de nier niet sterk

Tabel 5

Berekening van de stralenbelasting door de toegepaste isotopen

Isotoop	Hoeveelheid in μCi	Stralenbelasting in mrad/ μCi	Gemiddelde stralenbe- lasting van het lichaam (mrad)
^{57}Co -cyanocobalamine	6	0,3	1,8
^{125}I -Hippuran	60	0,0002	0,012
^{131}I -albumine	5	2,0	10,0
$^{35}\text{SO}_4^{2-}$	50	2,6 (0,013)*	130 (0,65)
$^{133}\text{Xenon}$	4000 (bij 4 injecties)	0,0004	1,6
			143 mrad.

* afhankelijk van de veronderstelling of ^{35}S al of niet wordt ingebouwd.

zal verschillen van $^3\text{H}_2\text{O}$ (gemiddelde stralingsdosis van het lichaam: 0,11 mrad./ μCi .), dan wordt de gemiddelde stralingsbelasting 0,4 mrad. na een injectie van 3.6 μCi . ^3H -aldosteron. Dit is een fractie van de totale belasting.

P. Protocol van het volledige onderzoekprogramma

1. *Selectie van de hypertensiepatiënten en voorbereiding.*

In de periode van juni 1971 tot december 1973 werden 36 patiënten voor het onderzoek in ons ziekenhuis opgenomen.

In de meeste gevallen was de patiënt door de huisarts naar ons hypertensie-spreekuur verwezen nadat bijv. bij een keuring een verhoogde bloeddruk was gevonden.

De diagnose hypertensie werd gesteld als bij meerdere spreekuur-bezoeken hogere bloeddrukwaarden werden gemeten (Riva-Rocci) dan 150 mm Hg systolisch of 100 mm Hg diastolisch.

Door anamnestic-, fysisch- en laboratorium-onderzoek werd het bestaan van nierziekten en endocriene oorzaken voor hypertensie (feochromocytoma, M. Cushing) onwaarschijnlijk gemaakt. Patiënten die drop of orale anticonceptiva gebruikten, werden niet in het onderzoek opgenomen. Bij alle patiënten werd een intraveneus pyelogram gemaakt met opnamen in de eerste minuten na de contraststof-injectie, om eenzijdig vertraagde nefrografie op het spoor te komen. Renografie met radio-actieve isotopen werd meestal niet verricht. Renovasculaire hypertensie werd tijdens de klinische onderzoeksperiode uitgesloten door röntgenologisch vaatonderzoek (aortografie). Alleen patiënten met benigne bloeddrukverhoging werden voor het onderzoek uitgezocht. De diagnose benigne hypertensie werd gesteld als de volgende secundaire cardiovasculaire veranderingen niet konden worden aangetoond.

1. arteriële veranderingen bij oogfundus-onderzoek, ernstiger dan graad II, volgens de indeling van Keith-Wagener-Barker (1939).
2. hypertrofie van de linker ventrikel bij electrocardiografisch en röntgenologisch borstsonderzoek en verschijnselen van decompensatio cordis.
3. duidelijke vermindering van de glomerulaire filtratie. Als maat

werd hiervoor de serum creatinine-concentratie gehanteerd. Deze mocht 120 $\mu\text{mol/l}$ niet te boven gaan (de bovengrens van de spreiding bij normale controle-personen voor ons chemisch laboratorium).

Eventuele behandeling met bloeddrukverlagende geneesmiddelen werd minstens 3 weken voor de vastgestelde opnemingsdatum gestaakt. In de behandelingsschema's kwamen geen diuretica of Reserpine voor. In de weken voor de ziekenhuisopneming gebruikten de patiënten op ons advies, een zoutarm dieet. De patiënten gaven allen toestemming voor het onderzoek-programma, nadat de toe te passen methoden uitgebreid waren toegelicht en besproken.

2. *Het klinische onderzoekprogramma*

Het onderzoek werd verricht bij een gestandaardiseerd zoutgebruik van 3-4 gram per dag. De patiënten kregen een zoutloos dieet voorgeschreven, waaraan dagelijks 3 gram keukenzout werd toegevoegd in de vorm van poeders of capsules. Hiervoor waren meerdere argumenten. Uit onderzoekingen van Hollenberg e.a. (1970) was gebleken dat de bloeddorstomingsnelheid in de nierschors hoger is als het dieet meer zout bevat. Om de renale bloeddorstomingsgegevens van patiënt tot patiënt te kunnen vergelijken, was een vastgesteld zoutgebruik op grond hiervan noodzakelijk. De zouttoediening werd bepaald op 3 gram, omdat zowel de normaalwaarden van de PRC als de aldosteron-secretiesnelheid in onze kliniek bij dit dieet waren verkregen.

De patiënten werden op een balans-afdeling opgenomen, waar de zouthuishouding nauwkeurig werd gecontroleerd. Na een "inloop"-periode van enkele dagen was de zoutuitscheiding met de urine gestabiliseerd op een hoeveelheid van 50-60 mmol NaCl per 24 uur. Daarna verliep het onderzoek meestal in de volgende volgorde.

Omstreeks:

4e dag van de ziekenhuis-opneming

bepaling van de plasma renineconcentratie en van de aldosteron-secretiesnelheid.

7e dag

bepaling van het extracellulaire- en plasmavolume.

9e dag

bepaling van het hartminutenvolume, in de beginfase gecombineerd met de bepaling van de glomerulaire filtratie.

12e dag

onderzoek van de niercirculatie.

Op de onderzoekdagen werd volledige bedrust voorgeschreven, op de tussenliggende dagen waren de patiënten maximaal 2 uur ambuland.

3. Verloop van het nieronderzoek

Op de dag van het nieronderzoek werden de patiënten in bed gehouden. Zij kregen geen vast voedsel, wel werden zij aangespoord voldoende te drinken (200 ml per uur).

Omstreeks 8 uur 's morgens werd een premedicatie gegeven van 10 mg diazepam. (Valium) i.m. Deze dosis geeft bij intraveneuze toediening geen haemodynamische veranderingen (Ikram en Rubin, 1971). Daarna werd onder steriele omstandigheden een blaascatheter ingebracht. Na het vervoer naar de röntgenafdeling omstreeks 9.30 uur, werd het infuus met ^{125}I -Hippuran en ^{57}Co -cyanocobalamine (beide van Philips-Duphar) ingebracht. Omstreeks 11 uur werd volgens de Seldinger methode (1953) een catheter in de aorta gebracht en aortografie verricht. Als röntgencontrastmiddelen werden of Urografin 76% (Schering) of Isopaque Coronar (Nye-gaard, Oslo) gebruikt in een dosering van 0.5 ml per kg lichaamsgewicht. Als geen unilaterale vasculaire afwijkingen werden gevonden en bij nauwkeurige controle van de intra-arteriële bloeddruk, de polsfrequentie (continu E.C.G.-registratie) en de klinische toestand van de patiënt geen veranderingen werden gevonden, werd het onderzoek voortgezet. Onder röntgendoorlichting met beeldversterking werd een Elecath-Cope-catheter ingebracht en zover als mogelijk was in de rechter arteria renalis gemanoeuvreed. Werd de nier door meerdere arteriën voorzien dan werd het grootste bloedvat uitgekozen. Door het injiceren van kleine hoeveelheden contrastmiddel werd de juiste ligging van de catheter gecontroleerd. Tevens werd er hierbij op gelet of ook contrastmiddel terugstroomde naar de aorta. Vervolgens werd, eveneens met de methode volgens Seldinger, een Elecath-Cope-catheter via de vena femoralis in de rechter vena renalis

gebracht. De catheters bleven op deze plaats liggen tot het onderzoek was afgerond, of om intercurrente redenen moest worden afgebroken. Dit laatste gebeurde regelmatig, of op verzoek van de patiënt zelf, of vanwege circulatoire instabiliteit. In de volgende paragraaf zal hierop worden teruggekomen. Via de catheters werd continu een gehepariniseerde zoutoplossing geïnfundeed met een snelheid van 0.5-1.0 ml per minuut, ter voorkoming van thrombo-embolische complicaties.

Na de laatste contrast-injectie werd steeds een interval van minstens 30 minuten in acht genomen voor met bloedmonster-neming en met het $^{133}\text{Xenon}$ washout-onderzoek werd begonnen. Na deze periode is een effect van de contrastmiddelen op de nier-doorbloeding niet meer aantoonbaar (Hollenberg e.a., 1968, Rosen e.a., 1968). Tijdens het röntgenonderzoek werd de localisatie van de rechter nier met viltpotlood op de buikhuid aangegeven. De doorlichtingsapparatuur werd nu verwijderd en de cilindrische collimator met een inwendige diameter van 1 inch boven de nier gebracht, vrijwel in aanraking met de huid. Daarna werden de kristallen geplaatst op een afstand van 8 cm van de uitwendige collimator-opening.

De onderzoeksituatie is schematisch weergegeven in figuur 12. Met tussenpozen van ongeveer 30 minuten werden, vrijwel gelijktijdig, bloedmonsters genomen uit beide catheters. Direct na het afnemen werd een gedeelte van het bloed gecentrifugeerd, waarna het plasma werd afgepipetteerd. De arteriële monsters werden onderzocht op het haemoglobinegehalte, de haematocriet, de natrium- en kalium-concentratie, de creatinine-concentratie en de plasma renineconcentratie. Tevens werd de ^{125}I -Hippuran en ^{57}Co -cyanocobalamine-activiteit gemeten. Veneuze bloedmonsters werden afgenomen voor bepaling van de plasma renineconcentratie, de creatinine-concentratie en de ^{125}I -Hippuran-activiteit. Het gemiddelde verschil van 2 of 3 gepaard afgenomen bloedmonsters uit de arteria en vena renalis werd gebruikt voor de berekening van de extractie ratio en van de reninesecretie. $^{133}\text{Xenon}$ -uitwascurven werden op de beschreven wijze geregistreerd na de intra-arteriële injectie van ongeveer 1 mCi. $^{133}\text{Xenon}$ (Philips-Duphar).

Voor het nagaan van de reproduceerbaarheid van de methode werden bij enkele patiënten 2 washout curven na elkaar gemaakt. Bij deze patiënten werd steeds de tweede curve voor de verdere be-

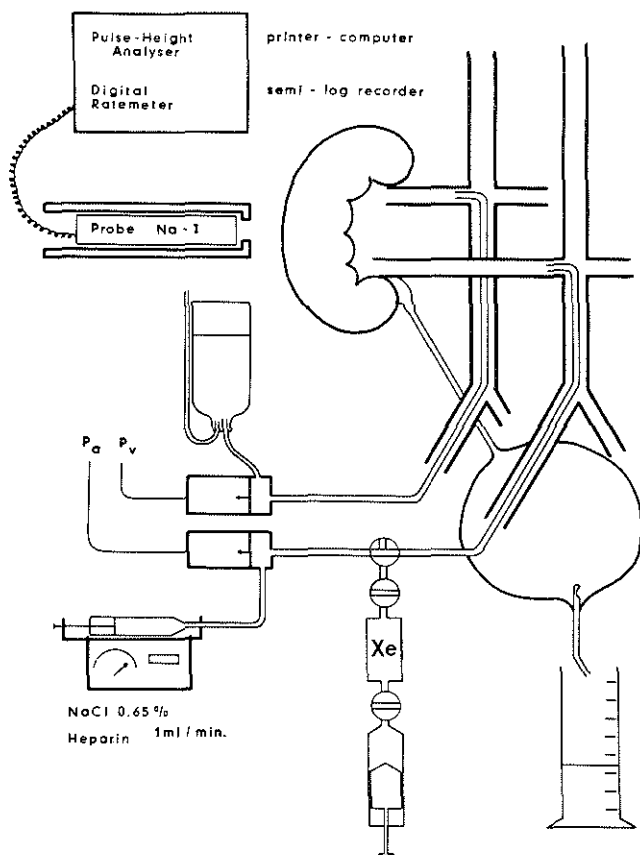


Fig. 12. Schematische voorstelling van de onderzoeksituatie. P_a en P_v resp. intra-arteriële en veneuze drukmeting.

rekeningen en correlaties gebruikt. Soms was herhaling noodzakelijk als op grond van een afwijkend beloop van de direct geschreven curve (Watanabe fig. 13) kon worden voorspeld dat analyseren zinloos was.

De intra-arteriële bloeddruk werd regelmatig geregistreerd, waarbij tevens door middel van een integrator de gemiddelde intra-arteriële druk werd vastgelegd.

Bij enkele patiënten werd een poging gedaan om de veneuze wiggedruk te bepalen (zie paragraaf F).

De urineproductie werd per uur gemeten. Monsters hiervan werden onderzocht op natrium-, kalium- en creatininegehalte, waar-

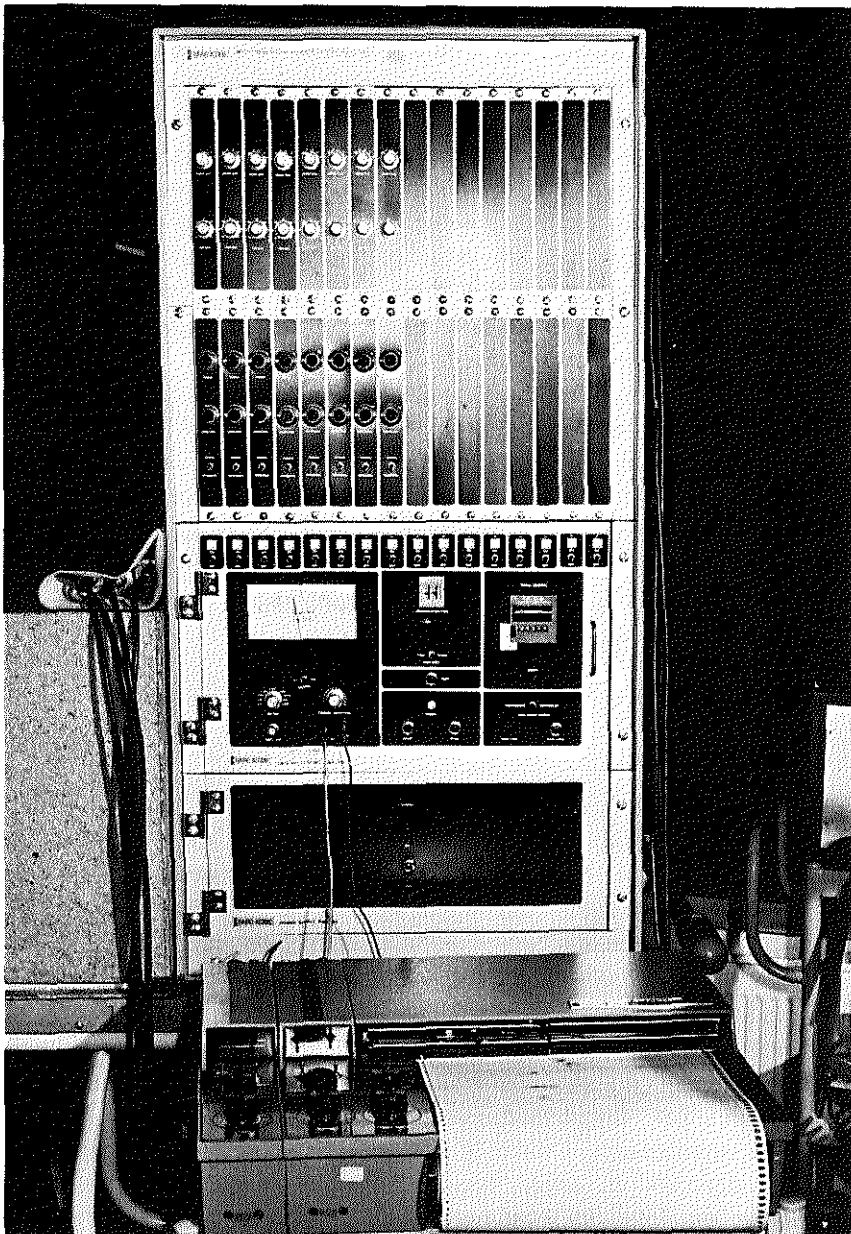


Fig. 13. De registratie-apparatuur voor het opnemen en vastleggen van de $^{133}\text{Xenon}$ radio-activiteit in de nier. Door gebruik te maken van een directe schrijver kan het verloop van de washout tijdens het onderzoek worden beoordeeld.

na de uitscheiding per uur kon worden berekend.

Bleef de patiënt in een goede klinische toestand, dan werd het onderzoek uitgebreid met het intraveneus toedienen van 300 ml 5% keukenzoutoplossing in 30 minuten. Het infuus werd gegeven om de haemodynamische veranderingen door volumebelasting (en bij hypernatriurese) te bestuderen. Zowel het nemen van bloedmonsters als de intra-arteriële drukmeting werd bij deze patiënten voortgezet tot 2 uur na het begin van het zoutinfuus. Bij alle patiënten werden $^{133}\text{Xenon}$ washout-curven geregistreerd in het tweede uur. Bij sommigen kon de intrarenale bloedverdeling ook aansluitend aan het zoutinfuus worden bestudeerd.

De toeneming van de zoutuitscheiding als gevolg van de belasting met hypertonische zoutoplossing (ΔNa^+) werd berekend door de zoutuitscheiding in de eerste 2 uur na het begin van het infuus te verminderen met die in de voorafgaande periode van 2 uur.

Na afloop van het onderzoek werden de catheters op de gebruikelijke wijze verwijderd met inbegrip van de blaascatheter.

In figuur 14 is het niercirculatie-onderzoek in chronologische volgorde samengevat.

4. *Complicaties*

Bij geen van de onderzochte patiënten hebben zich aanwijsbare thrombo-embolische complicaties voorgedaan. Evenmin zijn er, ondanks de verhoogde intra-arteriële druk, nabloedingen uit de punctieplaatsen voorgekomen. Bij enkele patiënten ontstond een klein haematoom tijdens de Seldinger procedure. In deze gevallen werd afgezien van de veneuze catheterisatie en werd, om het onderzoek niet extra te verlengen, geen poging aan de andere zijde ondernomen.

Eén patiënt kreeg een intramuraal haematoom in de a. femoralis zonder perifere doorbloedingsstoornissen. Na één week was dit spontaan verdwenen. Controle van het urinesediment en bacteriologisch onderzoek na enige dagen, leverde in geen enkel geval aanwijzingen op voor het bestaan van een urineweginfectie; wel werd bij één patiënt gedurende 2 dagen na de blaascatheterisatie, asymptomatische haematurie waargenomen.

Van de 36 voor het onderzoek opgenomen patiënten waren

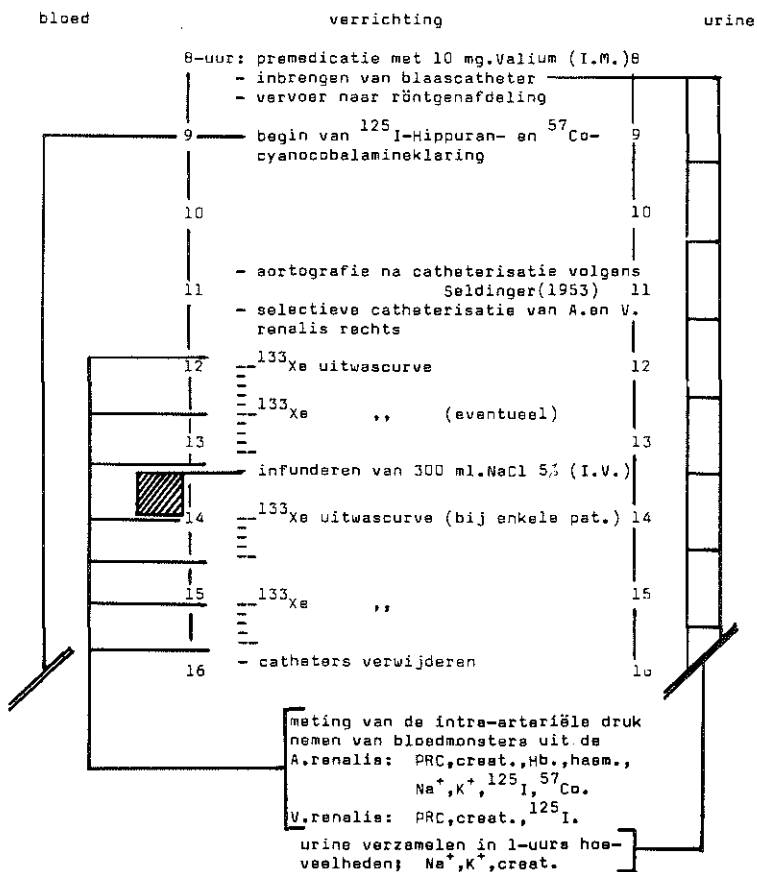


Fig. 14. Verloop van het nieronderzoek.

van slechts 18 patiënten ^{133}Xe washout gegevens te gebruiken voor het beoordelen van de "basis-situatie".

In de beginfase werden bij 3 patiënten geen analyseerbare curven verkregen, òf door technische moeilijkheden met de registratie-apparatuur, òf door een onjuiste techniek. Bij 3 patiënten werd een nierarterie-stenose gevonden, waarvan dit bij één patiënt werd vermoed op grond van het hypertensie-IVP. Aortografie toonde bij één patient eenzijdige afwijkingen aan de kleine intrarenale vaten welke konden wijzen op het bestaan van een chronische pyelonefritis. Bij poliklinisch laboratorium-onderzoek waren hiervoor geen aanwijzingen gevonden.

Bij één patiënt werd een onverklaard hoge PRC gevonden (50 ng/ml uur). Ook de aldosteron-secretiesnelheid was verhoogd (450 μ g/24 uur). Omdat niet kon worden uitgesloten dat deze patiënt diuretica had gebruikt werden de gegevens niet in het onderzoek opgenomen. Ook de resultaten van een ander onderzoek hebben wij buiten beschouwing moeten laten. De bloeddruk tijdens het nieronderzoek was ongeveer 40 mm Hg hoger dan onder normale omstandigheden in de kliniek. Deze tijdelijke sterke bloeddrukstijging, waarschijnlijk veroorzaakt door een angst-reactie, maakte vergelijking met de gegevens van de andere patiënten onmogelijk. Bij 9 patiënten moest het onderzoek worden afgebroken door vaso-vagale reacties, soms gepaard gaande met bradycardie en bloeddrukdaling. Meestal traden deze verschijnselen op na de aortografie (duizeligheid, braken, profuus transpireren, polsvertraging). Bij één van deze patiënten ontstond een nodale bradycardie met een frequentie van 40/minuut na het zien van de Seldinger-naald.

Ook als deze verschijnselen slechts in geringe maten aanwezig waren, werd atropine toegediend en het onderzoek afgebroken.

Bij instabiele circulatoire verhoudingen konden ons inziens geen betrouwbare gegevens worden verkregen.

De gegevens die in de volgende hoofdstukken ter sprake komen, hebben dus betrekking op 18 patiënten met benigne essentiële hypertensie. Bij 14 van deze patiënten kon de reninesecretie worden berekend, bij 10 patiënten werd de invloed van een volumebelasting met hypertonische zoutoplossing bestudeerd.

Q. Onderzoek van een normotensieve controle-groep

Om de onderzoekresultaten van de hypertensiepatiënten te kunnen afwegen tegen de haemodynamische situatie in de nier zonder bloeddrukverhoging, werden normotensieve controle-patiënten onderzocht. Bij de keuze van de controle-patiënten werd rekening gehouden met de leeftijdsverdeling van de hypertensie-groep. Alleen die patiënten konden als controle-personen worden gebruikt, bij wie op klinische gronden aortografie en/of selectieve nierangiografie geïndiceerd was. In sommige Amerikaanse klinieken worden potentiële donoren voor een niertransplantatie-programma, aan een arteriografisch onderzoek onderworpen (Hollenberg e.a., 1968),

waarbij zij als controle-patiënt voor Xenon washout studies kunnen worden gebruikt. Omdat deze mogelijkheid voor ons niet aanwezig was, werden patiënten onderzocht in aansluiting aan angiografie voor diagnostische doeleinden. Het röntgenologisch onderzoek vond meestal plaats op verdenking van een ruimte-innemend proces na intraveneuze pyelografie. Bij deze indicatie werden de controle-patiënten geselecteerd op grond van de volgende criteria:

1. afwezig zijn van bloeddrukverhoging (als grens werd aangenomen een bloeddruk van 150/100 mm Hg), en geen aanknopingspunten voor hypertensie in de voorgeschiedenis.
2. geen verschijnselen van decompensatio cordis, of aanknopingspunten voor hartziekten in het verleden, geen diabetes mellitus.
3. geen anamnese van vroegere nierziekten. Het serum creatininegehalte mocht niet hoger zijn dan 120 $\mu\text{mol/l}$.
4. als bij het onderzoek een ruimte-innemend proces werd gevonden, mocht dit slechts een klein gedeelte van het nierparenchym in beslag nemen en alleen éénzijdig voorkomen. De contralaterale nier werd in deze gevallen gebruikt voor de bloeddoorstromingsbepaling.

Door het strikt hanteren van deze eisen, kwamen in de loop van ongeveer een jaar slechts 7 patiënten voor het controle-onderzoek in aanmerking. Bij deze patiënten werd intraveneuze pyelografie verricht op grond van:

eenzijdige lage rugpijn, microscopische haematurie, of familiale belasting met cystenieren.

In het laatste geval werd het onderzoek gedaan om verzekerings-technische en/of psycho-sociale redenen. Tot angiografie werd besloten als op de pyelografie-opnamen verdachte configuraties werden waargenomen. Bij twee van de zeven controle-patiënten werden afwijkingen bij selectief vaatonderzoek gevonden.

Eén patiënt, met een familiale belasting met cystenieren, had een solitaire kleine cyste in de linker bovenpool. Bij de andere patiënt werden aanwijzingen gevonden voor een maligne tumor in de rechter bovenpool. Bij operatie werd hier een niercarcinoom gevonden.

Om vergelijkbare gegevens met de hypertensie-groep te kunnen krijgen, werden de controle-patiënten aan hetzelfde regime onder-

worpen na opneming op de balansafdeling (per dag 3 gram keukenzout toegevoegd aan een zoutloos dieet, gedoseerde bedrust).

Bij het nieronderzoek lag de nadruk zo zeer op de diagnostische procedures, dat bij vijf patiënten werd volstaan met het registreren van één of twee Xenon uitwascurven. Bij twee patiënten kon dit worden gecombineerd met bepaling van de ^{125}I -Hippuran-klaring. Catheterisatie van de vena renalis werd niet verricht waardoor geen gegevens over de renine-secretie of over de extractie ratio van Hippuran werden verkregen.

De controle-patiënten verleenden hun toestemming voor het onderzoek na volledige informatie over de aard en de betekenis van de onderzoeksmethoden.

Tabel 6. Hypertensie patiënten.

Patiënt	gesl.	leef-tijd	MAP (mmHg)	ER (Hipp.)	TRBF (ml.min ⁻¹ /1,73 m ²)	RVR (dyn.sec.cm ⁻⁵ /1,73 m ²)	GFR (ml.min ⁻¹ /1,73 m ²)	FF	C ₁ (ml.100 g ⁻¹ min ⁻¹)
1	m	21	110	0,74	931	9.500	105	0,18	401
2	m	25	110	0,70	1519	5.800	—	—	519
3	m	27	125	0,74*	1273	7.800	122	0,16	453
4	m	29	120	0,73	1040	9.200	127	0,21	545
5	v	32	130	0,72	794	13.100	99	0,20	355
6	m	34	105	0,72	840	10.000	119	0,22	486
7	m	36	110	0,76	693	12.700	105	0,26	310
8	m	41	140	0,79	742	15.100	105	0,25	286
9	m	42	150	0,72	891	13.500	114	0,24	400
10	m	47	150	0,72	1020	11.800	117	0,21	444
11	v	47	135	0,77	613	17.600	91	0,27	223
12	m	47	150	0,74*	800	15.000	120	0,22	345
13	m	49	135	0,72	857	12.600	122	0,25	420
14	m	50	160	0,82	683	18.800	92	0,22	355
15	m	53	150	0,72	730	16.400	116	0,29	415
16	m	58	140	—	—	—	—	—	317
17	m	60	130	0,77	682	15.200	114	0,27	294
18	m	61	145	—	—	—	—	—	309
Gemiddelde		42	133	0,74	881	12.750	111	0,23	382
S.D.		12	17	0,03	237	3.600	11	0,04	87

* omdat bij deze patiënten geen niervene catheterisatie werd verricht, werd het gemiddelde van de berekende ER-waarden gebruikt.

HOOFDSTUK IV

Resultaten van het haemodynamische onderzoek

De resultaten van het haemodynamische onderzoek in de "basis" proefopstelling zijn weergegeven in tabel 6 voor de hypertensieve patiënten en in tabel 7 voor de normotensieve controle-groep.

% C ₁	C ₂ (ml.100 g ⁻¹ min ⁻¹)	% C ₂	MBF (ml.100 g ⁻¹ min ⁻¹)	CBF (ml.100 g ⁻¹ /1,73 m ²)	SCBF (ml. min ⁻¹ /1,73 m ²)	corticale weerstand (dyn.sec. cm ⁻⁵ 100 g ⁻¹)	CO (L.min ⁻¹ /1,73 m ²)	TPR (dyn.sec. cm ⁻⁵ /1,73 m ²)
94	20	3	379	875	56	21.900	5,93	1.620
88	25	11	461	1329	181	17.000	—	—
89	65	8	408	1133	140	22.100	6,23	1.610
88	47	5	482	915	125	17.600	5,57	1.580
85	52	11	307	675	119	29.300	5,46	1.820
86	28	14	421	722	118	17.200	5,89	1.430
84	30	10	262	582	111	28.400	7,01	1.200
76	62	19	230	564	178	39.200	3,57	2.690
83	64	16	346	740	151	30.000	—	—
85	53	12	388	867	153	27.000	4,87	2.100
79	52	15	184	484	129	48.400	3,69	2.930
86	47	9	302	688	112	34.800	6,16	1.950
83	30	15	357	711	146	25.700	4,67	1.310
90	22	6	320	615	68	36.100	4,69	2.300
86	84	10	365	628	102	28.900	4,79	2.720
91	32	6	290	—	—	35.300	—	—
80	45	15	240	546	136	35.400	—	—
85	45	10	267	—	—	37.500	—	—
85	45	11	334	755	127	29.600	5,27	1.940
4	17	4	82	225	34	8.500	1,01	570

Tabel 7

Normotensieve patiënten

patient	gesl.	leeftijd	M.A.P. (mmHg)	C_1 (ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹)	% C_1	C_2 (ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹)	% C_2	M.B.F. (ml. 100 g. ⁻¹ min. ⁻¹)	corticale weerstand dyn. sec. cm ⁻⁵ 100 g. ⁻¹	T.R.B.F. ml. min. ⁻¹ 1,73 ⁻²
1	m	16	95	518	83	68	16	441	14.700	—
2	m	19	95	653	83	32	15	550	11.600	1370
3	v	31	100	445	87	61	10	396	18.000	—
4	m	46	105	460	77	30	18	360	18.300	—
5	m	52	85	397	85	32	7	340	17.100	860
6	m	56	90	392	81	70	16	329	18.400	—
7	m	63	105	343	79	67	16	281	24.500	—
Gemidd.		40	96	458	82	51	14	385	17.500	
S.D.		19	7	103	3	19	4	89	3.900	

A. ¹³³Xenon washout gegevens

De snelste component van de ¹³³Xenon uitwascurven (C_1) was gemiddeld (met standaard deviatie) 382 ± 87 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ bij de hypertensiepatiënten en 458 ± 103 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ bij de controle-personen. De waarden voor de tweede component (C_2) waren respectievelijk: 45 ± 17 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ en 51 ± 19 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹. De gemiddelde bloeddorstromingssnelheid berekend uit de 3 componenten (MBF) was in de hypertensie-groep: 334 ± 82 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ en 385 ± 89 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ in de controle-groep. De procentuele verdeling van de intrarenale bloeddorstroming ten gunste van de snelste component (% C_1) was gemiddeld: $85 \pm 4\%$ bij de hypertensiepatiënten en $82 \pm 3\%$ bij de normotensieve controle-personen. Omdat de procentuele verdeling van de intrarenale bloeddorstroming naar C_2 (% C_2) vrijwel overeen komt met $(100 - \%C_1)$ wordt deze factor verder buiten beschouwing gelaten. Met de ongepaarde t-test volgens Student werden geen significante verschillen gevonden in de leeftijd en in de ¹³³Xenon washout-waarden van de beide onderzochte groepen (tabel 10). Het is duidelijk, dat wél een significant verschil werd gevonden in de gemiddelde intra-arteriële

druk en de uit de bloeddruk en C_1 berekende corticale weerstand per 100 g nierweefsel ($C_1 R$). Om een indruk te geven van de plaats die de, bij ons onderzoek verkregen, $^{133}\text{Xenon}$ uitwas-gegevens innemen tussen de waarden uit de literatuur, werd voor vergelijking een samenvattend overzicht gemaakt. In de tabellen 8 en 9 zijn respectievelijk de gegevens verkregen bij hypertensiepatiënten en bij normale controle-personen, samengebracht.

Deze getallen-reeksen kunnen slechts een globale indruk geven door de onderling grote variatie in onderzoek-omstandigheden en curve-analyse-methoden. De keuze van het aantal componenten heeft vooral invloed op de C_2 gegevens. Deze zijn beduidend hoger bij een curve-analyse in 4 dan in 3 componenten. Bij de bespreking van de Xenon washout methode is hiervoor al een verklaring gegeven.

Sommige onderzoekers (Hollenberg e.a., 1969, 1970; Nomura e.a., 1974) analyseerden een gedurende 3 minuten geregistreerde uitwascurve in 2 componenten. In deze, door Hollenberg gepropageerde, analyse-methode wordt aangenomen dat de radio-activiteit in de nier – 3 minuten na de injectie – vrijwel gelijk is aan de som van

Tabel 8
Xenon washout gegevens van patiënten met essentiële hypertensie *)

auteurs	n	C_1	C_2	$\%C_1$	$\%C_2$	curve-analyse
LADEFOGED en PEDERSEN (1969)	11	250 (16)	48 (5)	78 (2,0)	15 (1,2)	grafisch in 3 componenten
HOLLENBERG e.a. (1969)	12	342 (18)	–	76 (2,5)	–	grafisch (4 comp. of 2 comp. in curve van 3 min.)
KILCOYNE e.a. (1973)	6	316 (20)	64 (7)	80 (6,5)	12 (3,7)	rekenkundig (4 comp.)
	4	315 (18)	30 (3)	84 (4,5)	13 (2,5)	idem (3 comp.)
DELL e.a. (1973)	18	358 (16)	83 (4)	77 (–)	14 (–)	idem (4 comp.)
	20	313 (14)	35 (2)	85 (–)	9 (–)	idem (3 comp.)
NOMURA e.a. (1974)	16	358 (14)	89 (–)	83 (1,2)	12 (–)	grafisch (2 comp.) curve van 3 min.
Gegevens uit dit onderzoek	18	382 (21)	45 (4)	85 (0,9)	11 (0,9)	rekenkundig in 3 comp.

*) Voor zover in de literatuur aangegeven zijn alleen de gegevens van patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie in de tabel opgenomen. Nomura e.a. hebben in totaal 22 patiënten onderzocht, daarvan werden alleen de gegevens van patiënten zonder proteinurie, overgenomen. De standaard deviatie van het gemiddelde is tussen haakjes weergegeven, als deze door de auteurs niet werd vermeld, werd de berekening, als dit mogelijk was door ons uitgevoerd.

Tabel 9

Xenon washout gegevens verkregen bij normotensieve controle-personen *)

auteurs	n	C ₁	C ₂	%C ₁	%C ₂	analyse-methode
ROSEN e.a. (1968)	9	373 (20,4)	67 (6,3)	69,9 (2,5)	20,9 (2,4)	grafisch (4 comp.)
LADEFOGED en PEDERSEN (1969)	6	540 (35)	50 (5)	92 (1,1)	6,5 (1,1)	grafisch (3 comp.)
HOLLENBERG e.a. (1969)	36	338 (7)	-	74 (1,0)	-	grafisch (4 comp. of 2 comp. in curve van 3 min.)
BLAUFOX e.a. (1970)	8	413 (27)	133 (22)	76,4 (2,7)	16,6 (2,2)	grafisch (4 comp.)
HOLLENBERG en MERRILL (1970)	(?)	378 (25)	-	72,3 (2,2)	-	niet vermeld (alleen jonge mensen <10 mmol. zout per dag)
KILCOYNE e.a. (1973)	9	412 (27)	83 (14)	83 (3,7)	12 (2,7)	rekenkundig (4 comp.)
	3	400 (9)	34 (5)	84 (2,9)	9 (2,9)	rekenkundig (3 comp.)
Gegevens uit dit onderzoek	7	458 (39)	51 (7)	82 (1,1)	14 (1,5)	rekenkundig (3 comp.)

*) De standaard deviatie van het gemiddelde is tussen haakjes weergegeven, als deze door de auteur niet werd opgegeven is de berekening door ons uitgevoerd.

Tabel 10

Vergelijking van de ¹³³Xenon uitwas gegevens van de hypertensiepatiënten met de waarden verkregen bij de controle-groep, gebruikmakend van de ongepaarde t-test van Student.

	t	p
leeftijd	0,275	n.s.
C ₁	1,877	n.s.
C ₂	0,855	n.s.
%C ₁	1,783	n.s.
MBF	1,383	n.s.
gemiddelde intra-arteriële druk	5,696	<0,001
corticale weerstand	3,552	<0,005

p : overschrijdingskans; n.s. : niet significant (p > 0,05)

de radio-activiteit in de 3e en 4e component op het tijdstip $t = 0$. Deze waarde wordt vóór de 2-componenten-analyse van de curve afgetrokken. Het is duidelijk, dat de winst van deze methode zowel ligt in de korte registratie-duur als in de vereenvoudiging van de curve-analyse. De C_1 waarden, die op deze wijze worden verkregen, zouden goed overeenkomen met de uitkomsten na volledige curve-analyse. Dit geldt echter niet voor de C_2 gegevens. Desondanks worden door Nomura e.a. (1974) bij gebruikmaking van dezelfde analyse-techniek wèl C_2 resultaten vermeld.

De onderzoekomstandigheden en de selectie van de onderzochte groepen zijn eveneens belangrijke factoren waardoor de resultaten van de diverse auteurs kunnen verschillen. Hollenberg en Merrill (1970) onderzochten normotensieve controle-personen bij een streng zoutloos dieet (minder dan 10 mmol. keukenzout per dag) en bij een overmatig zoutgebruik (meer dan 200 mmol. per dag). De gemiddelde C_1 resultaten waren bij zoutbeperking 378 ± 25 (standaard deviatie van het gemiddelde), en 543 ± 46 ml. $100 \text{ g.}^{-1} \text{ min.}^{-1}$ in de groep met zoutbelasting. Rosen e.a. (1968), Ladefoged en Pedersen (1969) en Blaufox e.a. (1970) geven geen informatie over het zoutgebruik van de door hen onderzochte patiënten. Naast het zoutgebruik kunnen ook antihypertensieve geneesmiddelen invloed hebben op de intrarenale bloeddorstrooming en -verdeling. Dit geldt zeker voor diuretica (Birtch e.a., 1967; Epstein e.a., 1971). Slechts enkele auteurs geven informatie over het geneesmiddelengebruik van de door hen onderzochte patiënten.

Een volgende factor waardoor de resultaten niet vergelijkbaar kunnen zijn, is de leeftijdsverdeling van de onderzochte groep. De totale nierdoorbloeding neemt bij hypertensiepatiënten (Schalekamp e.a., 1971; Birkenhäger, 1972b), maar ook in de normale populatie af met de leeftijd (Smith, 1951 en Wesson, 1969). Hollenberg e.a. (1973) vonden een negatieve correlatie tussen de gemiddelde nierdoorstrooming per 100 g. weefsel (berekend uit $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurven) en de leeftijd bij normotensieve personen. Omdat, naar mag worden verwacht, door de invloed van de bloeddrukverhoging de nierdoorbloeding bij hypertensieve patiënten al op jongere leeftijd gestoord zal zijn, is informatie over de leeftijdssamenstelling vooral van deze groep van groot belang. Behalve door Hollenberg e.a. (1969) en Nomura e.a. (1974) worden hierover geen gegevens verstrekt.

Een gelijkvormig probleem doet zich voor bij de indeling van de

hypertensiepatiënten in groepen met benigne of gecompliceerd ziektebeloop. Ladefoged en Pedersen (1969) geven geen indeling. Op grond van hun relatief zeer lage C_1 waarden (gemiddeld 250 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹) zou kunnen worden afgeleid, dat hun groep vooral bestond uit patiënten met "geaccelereerde" hypertensie. Hollenberg e.a. (1969) maakten een indeling, gebaseerd op de intrarenale vaatafwijkingen die bij arteriografie werden gevonden. In tabel 8 worden de gegevens van Hollenberg e.a. weergegeven voor zover zij betrekking hebben op patiënten zonder pathologische veranderingen van het intrarenale arteriële vaatstelsel. Het is echter waarschijnlijk dat onze groep patiënten zal moeten worden vergeleken met een grotere groep, waartoe ook patiënten met matige intrarenale vaatveranderingen zullen behoren (tot en met graad II van Hollenberg).

Uit de gegevens van Nomura e.a. (1974) werden in tabel 8 alleen de ¹³³Xenon washout waarden van de patiënten zonder proteinurie overgenomen.

De resultaten van ons onderzoek lijken het best vergeleken te kunnen worden met de studies van Kilcoyne e.a. (1973) en van Dell e.a. (1973), tenminste voor zover hun gegevens door curve-analyse in 3 componenten zijn verkregen. De bloeddorstromingswaarden in ons onderzoek komen hoger uit. Omdat bij de genoemde auteurs gegevens over de leeftijd van de patiënten en over eventueel geneesmiddelengebruik ontbreken, is niet aan te geven waardoor dit verschil moet worden verklaard.

Zoals in tabel 10 wordt weergegeven, is er geen significant verschil tussen de hypertensieve en de normotensieve groep, als de ¹³³Xenon uitwas-resultaten door middel van de Student t-test worden vergeleken. De C_1 waarden zijn gemiddeld echter beduidend lager dan normaal. Door Hollenberg e.a. (1969), Dell e.a. (1973) en Kilcoyne e.a. (1973) werden echter wél significante verschillen gevonden, (Dell maakte evenals Kilcoyne deel uit van de groep van Cannon en lijkt de gegevens van dezelfde controle-personen te gebruiken). Over de leeftijdssamenstelling van beide groepen blijven wij bij Dell en Kilcoyne in het ongewisse. Alleen wordt vermeld dat de nierfunctie van de hypertensiepatiënten normaal zou zijn en dat er geen verschijnselen van decompensatio cordis zouden hebben bestaan. Zij vonden beide een significante vermindering van C_1 , maar niet van C_2 of % C_1 in de hypertensie-groep.

B. Extractie ratio (ER) resultaten

Bij 14 hypertensiepatiënten werd de efficiëntie van de nier bepaald waarmee ^{125}I -Hippuran tijdens één passage aan de renale circulatie wordt onttrokken. De ER-waarden tonen een spreiding van 0.70 tot 0.82, gemiddeld: 0.74 ± 0.03 (S.D.).

Uitgaande van de veronderstelling dat Hippuran vrijwel volledig wordt geëxtraheerd, zijn deze waarden laag.

Een verklaring hiervoor zou kunnen worden gezocht in de manier waarop de bloedmonsters uit de *V. renalis* werden verkregen. Bijmenging van bloed uit de *V. cava* geeft een foutief laag E.R.-resultaat. Tijdens het onderzoek werd getracht deze fout te voorkomen door de catheter zover als mogelijk was, in de niervene op te voeren. Het bloedmonster werd met dit oogmerk ook langzaam afgenomen. "Contaminatie" met *V. cava* bloed is desondanks niet geheel uit te sluiten, maar als verklaring voor de lage ER-resultaten onaannemelijk. In dat geval zou een veel grotere spreiding kunnen worden verwacht. Ook werd geen enkele hoge waarde gevonden.

Hippuran wordt door de cellulaire bloedbestanddelen opgenomen (Britton en Brown, 1971). Door de tubulaire extractie van Hippuran ontstaat in het veneuze systeem van de nier een concentratie gradient tussen cel en plasma. Voordat nu, door het centrifugeren van het bloedmonster, het plasma van de cellen kan worden gescheiden zal door diffusie al een belangrijke verplaatsing van de indicator naar het plasma zijn opgetreden (Phillips e.a., 1946). Om de, voor diffusie beschikbare tijd zo kort mogelijk te houden, werd het bloed direct na het afnemen in de catheterisatie-kamer gecentrifugeerd.

Volgens gegevens uit de literatuur (Britten en Brown, 1971) zou de renale extractie van stoffen als Hippuran en PAH competitief kunnen worden geremd door andere aromatische zuren of zouten. Mogelijk kan dit ook betrekking hebben op de röntgen-contrastmiddelen die tijdens ons onderzoek zijn gebruikt. Verhoudingsgewijs werd veel meer röntgen-contrastmateriaal toegediend dan ^{125}I -Hippuran. Oververzadiging van het transportsysteem in de tubuluscel zal de effectiviteit van de Hippuran-extractie nadelig beïnvloeden.

In ons onderzoek werd na de aortografie minstens 30 minuten gewacht voor met de bloedmonsterneming werd begonnen. Dit werd herhaald met tussenruimten van ongeveer een half uur. Op deze wijze

konden meestal 2 of meer ER-bepalingen worden gedaan vóór de haemodynamische situatie door het zoutinfuus werd gewijzigd. Als er lage ER-waarden zouden zijn gevonden als gevolg van het röntgen-contrast-onderzoek, dan zou in opeenvolgende ER-bepalingen een stijgende tendens verwacht kunnen worden. Dit werd in ons onderzoek niet waargenomen.

Naast technische verklaringen voor een (te) lage ER, kunnen ook veranderingen in de tubulusfunctie als gevolg van de bloeddrukverhoging hiervoor verantwoordelijk zijn. Volgens Smith (1951) is de ER voor PAH bij normale personen ongeveer 0.90. Bradley e.a. (1947) vonden bij hypertensiepatiënten ER-waarden (PAH) van 0.88 en hoger.

Alleen bij ernstige stoornissen in de renale bloeddorstrooming (PAH-klaring minder dan 300 ml./min.) werden lagere waarden (tot 0.60) gevonden (Reubi en Schroeder, 1949; Cargill, 1949). In ons onderzoek werden de lagere ER-waarden juist gevonden bij de patiënten met hogere renale doorstromingssnelheden.

De ons inziens meest gerede verklaring voor de relatief lage ER-resultaten van ons onderzoek wordt gegeven door Britton en Brown (1971). De auteurs die ER-waarden vonden van omstreeks 0.90 gebruikten een klaringsmethode waarbij de plasmaconcentratie van de indicator chemisch werd bepaald. Voor het betrouwbaar uitvoeren van deze methode zijn veel hogere plasmaconcentraties vereist dan voor de bepaling van de renale plasmadoorstroming met een radio-actief gemerkte indicator. Aromatische zuren worden in het bloed gedeeltelijk aan de plasma-eiwitten gebonden. De, aan eiwit gebonden, fractie neemt toe bij lagere plasmaconcentraties. In de peritubulaire capillairen is er een competitie om de indicator tussen de tubuluscel en het plasma-eiwit. Bij een procentueel grote binding aan eiwit is het dan ook te verwachten dat de effectiviteit van het extraherende proces zal afnemen. Dit is de situatie die zich zal voordoen bij de ^{125}I -Hippuran klaringsmethode zoals deze in ons onderzoek werd gebruikt. Jago (1973) vond bij honden ER-waarden in de zelfde orde van grootte als in ons onderzoek werden berekend, met een ^{131}I -Hippuran klaringsmethode die vrijwel vergelijkbaar is.

In vorige onderzoekingen (Schalekamp e.a., 1970; Schalekamp e.a., 1971) werd een extractie ratio voor Hippuran aangenomen van 0.90. Als gevolg hiervan werden in de genoemde studies lagere renale plasma doorstromingswaarden en hogere filtratiefracties berekend.

C. Relaties tussen de gegevens van de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode en de resultaten van de klaringsmethoden

1. Resultaten van correlatie-berekeningen

De resultaten van de correlatie-berekeningen zijn samengevat in tabel 11.

Tabel 11

Relaties tussen $^{133}\text{Xenon}$ uitwas gegevens en de resultaten verkregen d.m.v. klaringsmethoden

	C_1		C_2		MBF		$\%C_1$	
	r	p	r	p	r	p	r	p
TRBF _(n=16)	+0,76	<0,001	-0,11	n.s.	+0,76	<0,001	+0,46	n.s.
nierweerstand (n=16)	-0,76	<0,001	+0,26	n.s.	-0,64	<0,01	-0,46	n.s.
GFR _(n=15)	+0,73	<0,001	+0,22	n.s.	+0,67	<0,01	+0,15	n.s.
FF _(n=15)	-0,50	n.s.	+0,24	n.s.	-0,56	<0,05	-0,67	<0,01
ER _(n=14)	-0,68	<0,01	-0,13	n.s.	-0,65	<0,01	-0,25	n.s.

n : aantal onderzochte patienten

r : correlatie coëfficiënt

p : overschrijdingskans

n.s.: niet significant ($p > 0,05$)

In de figuren 15 en 16 zijn de gegevens van C_1 en respectievelijk MBF uitgezet tegen de berekende TRBF. Zowel MBF als C_1 was significant gecorreleerd met TRBF en met GFR.

De negatieve relatie tussen MBF en FF was statistisch significant. De relatie tussen C_1 en FF was, met een correlatie-coëfficiënt van -0.50 bij 15 bepalingen, net niet significant ($0.1 > p > 0.05$). De C_2 gegevens waren met geen enkele, uit de klaringsstudies afgeleide, parameter significant gecorreleerd. De twee parameters voor de intrarenale bloedverdeling, $\%C_1$ en ER, waren niet significant met elkaar gecorreleerd. De correlatie coëfficiënt van 0.25 bij 14 waar-

nemingen bleek zelfs negatief te zijn. Daarentegen was er een duidelijke negatieve relatie tussen ER en resp. C_1 (fig. 17) en MBF ($p < 0.01$). De negatieve relatie tussen ER en de ^{125}I -Hippuranklaring was statistisch op de grens van significantie ($0.1 > p > 0.05$). ER was niet met C_2 gecorreleerd. De correlatie-berekeningen met $\%C_1$ leverden alleen een significante negatieve regressie op tussen $\%C_1$ en FF.

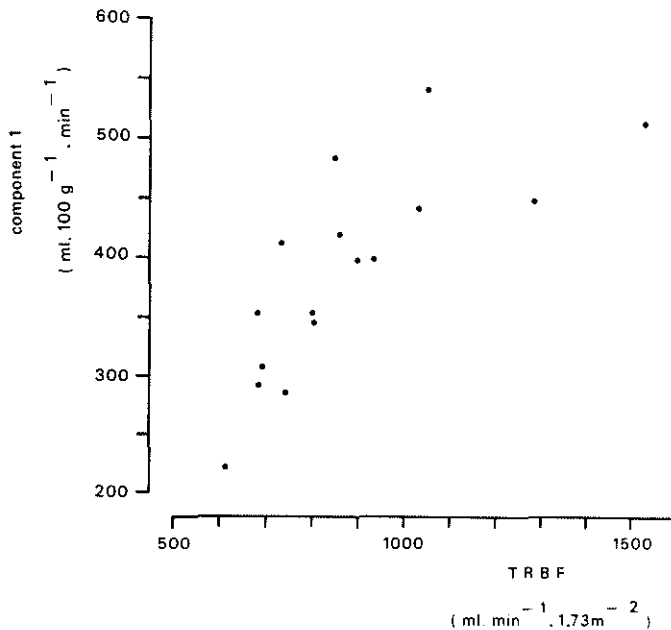


Fig. 15. Relatie tussen de snelste component van de $^{133}\text{Xenon}$ washout curve en de totale nierdoorbloeding (TRBF), $n = 16$, $r = +0.76$, $p < 0.001$, $y = 142.2 + 0.28x$.

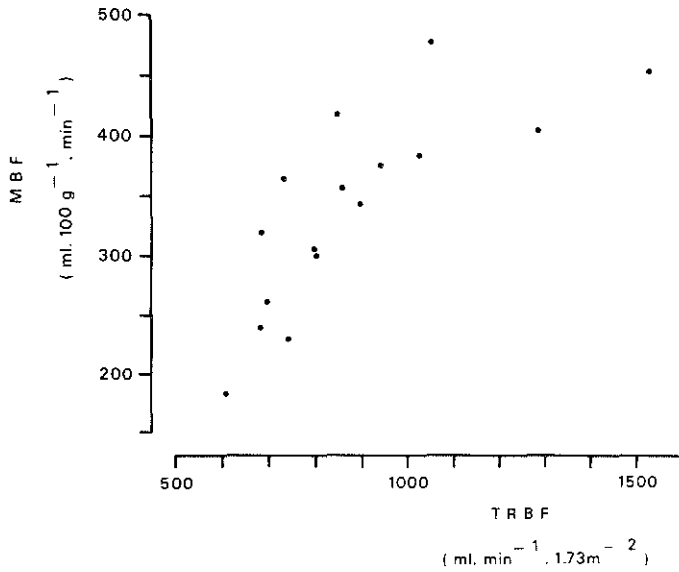


Fig. 16. Relatie tussen de rekenkundig gemiddelde bloeddorstrooming berekend uit de componenten van de $^{133}\text{Xenon}$ washout curve (MBF) en de totale renale bloeddorstrooming (TRBF), $n = 16$, $r = +0.76$, $p < 0.001$, $y = 101.7 + 0.27x$.

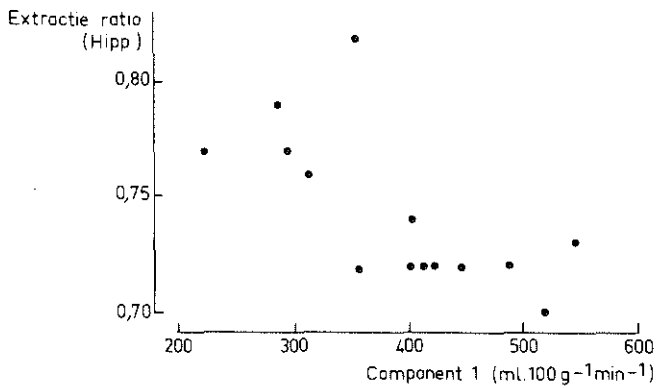


Fig. 17. Relatie tussen de extractie ratio voor ^{125}I -Hippuran en de corticale bloeddorstroomingssnelheid per 100 g nierweefsel ($\text{Component}_1 - C_1$), $n = 14$, $r = -0.68$, $p < 0.01$, $y = 0.84 - 0.00025x$.

2. *Bespreking:*

Vergelijking van de beide methoden

Alhoewel de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode door vele onderzoekers met andere bepalingmethoden van de nierdoorbloedingsnelheid is vergeleken, is zij weinig in combinatie met klaringsmethoden toegepast.

Carrière en medewerkers gebruikten bij honden de $^{85}\text{Krypton}$ uitwas-methode samen met bepalingen van de PAH-klaring en extractie, maar vermeldden geen resultaten van een vergelijkend onderzoek (Carrière en Friborg, 1969; Carrière en Biron, 1970; Carrière e.a., 1971). Kinney e.a. (1974) vonden in een onderzoek bij ratten een lineaire correlatie tussen de PAH-klaring en de gemiddelde renale bloeddorstroming berekend uit het begin van $^{133}\text{Xenon}$ uitwas-curven. Door Nomura e.a. (1974) werden de beide methoden gebruikt voor de bestudering van de intrarenale bloeddorstroming bij patiënten met gecompliceerde essentiële hypertensie. In dit Japanse onderzoek werden de bepalingen echter op afzonderlijke dagen verricht. Tussen de (effectieve) nierdoorbloeding, berekend uit de PAH-klaring (niet gecorrigeerd voor ER) en de gemiddelde bloeddorstroming, berekend uit het begin van $^{133}\text{Xenon}$ washout curven, werd door deze auteurs een lineaire correlatie gevonden ($n = 21$, $r = 0.686$, $p < 0.005$).

In figuur 15 en figuur 16 worden de resultaten van ons onderzoek t.w. de regressies van TRBF met respectievelijk C_1 en MBF weergegeven. De grafieken hebben een overeenkomstige vorm omdat C_1 als verhoudingsgewijs groot getal, veel invloed heeft op de berekening van MBF. Beide regressies lijken kromlijng te zijn, waarbij de indruk bestaat dat de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode achterblijft bij hogere renale bloeddorstromingssnelheden (boven 1100 ml./min.). Dit patroon zou kunnen worden verklaard als de diffusie van het Xenon van weefsel naar bloed een beperkende factor wordt bij hoge, maar fysiologische, doorbloedingsnelheden. Deze veronderstelling is echter niet in overeenstemming met de lineaire regressie tussen MBF en de electromagnetische bloedstroommeting verkregen in onze experimenten met proefdieren (figuur 7).*

* Bij de controle-patiënt no. 2 lijken de Xenon washout gegevens (C_1 : 653 ml. 100 g. $^{-1}$ min. $^{-1}$ en MBF: 550 ml. 100 g. $^{-1}$ min. $^{-1}$) overigens ook in goede overeenstemming te zijn met de berekende TRBF (1370 ml/min.).

Ook vergelijkbare proefopstellingen leverden lineaire regressies op (Ladefoged e.a., 1965; Cosgrove e.a., 1968; Lewis en Fritjofsson, 1968; Newman en Skinner, 1969; Goluboff e.a., 1969).

Onderlinge verschillen in niergewicht kunnen een rol spelen bij de vergelijking van beide methoden omdat de $^{133}\text{Xenon}$ washout gegevens in bloeddorstromingssnelheden per 100 g nierweefsel worden uitgedrukt. De verhouding TRBF/MBF geeft dan ook een indruk van het gewicht van beide nieren samen. Op deze wijze werd gemiddeld voor de hypertensiepatiënten een totaal niergewicht berekend van 264 gram. Dit komt redelijk overeen met de gegevens van Dicker (1965). Bij obductie vond deze bij mannen een totaal niergewicht van 313 gram en bij vrouwen van 257 gram. Volgens figuur 16 zou het niergewicht bij dalende TRBF in het begin sterk afnemen. Goldring e.a. (1941) hebben er op gewezen, dat de vermindering van de nierdoorbloeding bij essentiële hypertensie gedeeltelijk moet worden verklaard door het afnemen van de hoeveelheid actief functionerend tubulus-weefsel. Dit werd afgeleid uit de lagere maximale tubulaire transportcapaciteit voor Diodrast (Tm_D), die bij deze patiënten werd gevonden. Logan e.a. (1973) toonden bij hypertensiepatiënten een kleiner corticaal bloedvolume aan met een kleurstof-dilutie-methode. In deze groep kwamen echter ook patiënten met maligne hypertensie voor.

Zoals vermeld, vonden Nomura en medewerkers (1974) een lineaire relatie tussen MBF en de effectieve renale bloeddorstroming – PAH-klaring $\times 1/(1-\text{haem})$. Er werd hierbij geen correctie toegepast voor ER of voor verschillen in lichaamsgrootte. Als beide berekeningen in ons onderzoek achterwege worden gelaten, wordt ook een lineaire regressie gevonden (figuur 18, $n = 16$, $r = \pm 0.86$, $p < 0.001$).

Dit rechtlijnige verband gaat verloren als de ^{125}I -Hippuran klaring wordt betrokken op 1.73 m^2 lichaamsoppervlak.

Omdat door deze bewerking de resultaten van patiënt tot patiënt beter vergelijkbaar worden, wordt de suggestie versterkt dat vermindering van de hoeveelheid snel doorstroomd nierweefsel voor de gevonden kromlijnige relatie verantwoordelijk kan zijn. Het aantal waarnemingen is echter te beperkt om conclusies over eventuele pathofysiologische veranderingen van het niergewicht bij essentiële hypertensie te rechtvaardigen. In ons onderzoek konden de twee methoden bij 16 patiënten worden vergeleken, terwijl de resultaten

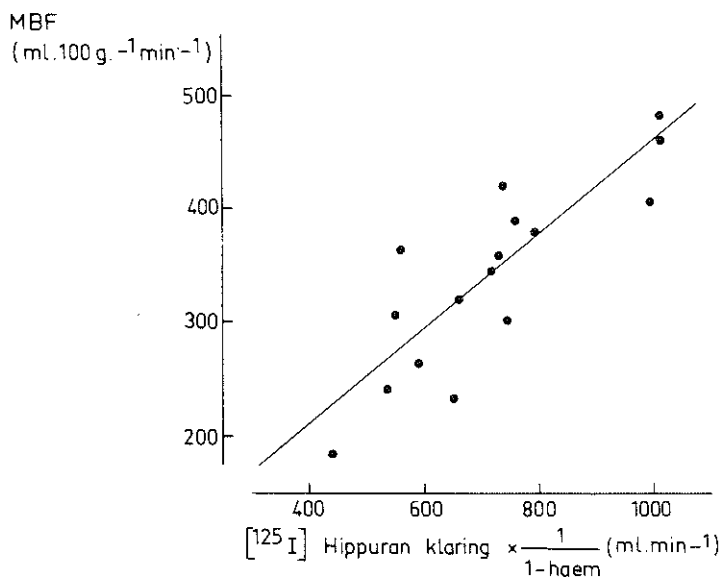


Fig. 18. Relatie tussen de rekenkundig gemiddelde bloeddorstrooming (MBF) en de ¹²⁵I-Hippuran klaring $\times 1/(1-haem)$. Er werd geen correctie toegepast voor verschillen in lichaamsgruotte, $n = 16$, $r = +0.86$, $p < 0.001$, $y = 40.6 + 0.42x$.

verkregen bij slechts 2 patiënten het bestaan van een niet-lineaire regressie suggereren.

De vermindering van de nierdoorbloeding en de toeneming van de nierweerstand bij benigne essentiële hypertensie, kan voor een belangrijk deel worden verklaard door de vermindering van de corticale doorbloeding per eenheid nierweefsel. Het ontbreken van een significante correlatie tussen C_2 en TRBF kan betekenen dat de juxtamedullaire circulatie gevrijwaard blijft van deze haemodynamische veranderingen. Met deze waarnemingen wordt het bestaan van "relatieve ischaemie" – zoals dit door Goldring e.a. (1941) uit de lagere ratio: Diodrast klaring/ Tm_D werd afgeleid – voor de nierschors bevestigd.

Andere onderzoekers (Dell e.a., 1973; Kilcoyne e.a., 1973, Hollenberg e.a., 1969) kwamen tot de gelijklopende conclusie door hypertensiepatiënten en een normotensieve controlegroep te onderzoeken. Op de bezwaren van deze vergelijkende studies is al eerder gewezen.

Lowenstein e.a. (1967) vonden met een kleurstof-verdunningsmethode een "globale" vermindering van de nierdoorbloeding bij essentiële hypertensie, vergeleken met een controle-groep. Uit de geringe spreiding van "specific blood flow" kon niet worden afgeleid dat er in de nier regionale verschuivingen in de bloeddorstrooming waren opgetreden. Deze werden wèl gevonden door Logan e.a. (1973), eveneens met een kleurstof-verdunningstechniek. In dit onderzoek werd een vermindering van de corticale bloeddorstrooming aangetoond, terwijl de niet-corticale (medullaire) circulatie onveranderd bleef. De onderzochte groep patiënten bestond voor een deel uit patiënten met maligne hypertensie. Nomura en medewerkers (1974) vonden een vermindering van de corticale bloeddorstrooming bij hypertensiepatiënten met proteinurie, ernstige nefrosclerose, cardiomegalie en graad III-IV fundusveranderingen volgens Keith-Wagener. Uit ons onderzoek blijkt, dat vermindering van de corticale doorstromingssnelheid ook bij het bestaan van ongecompliceerde essentiële hypertensie de verminderde totale nierdoorbloeding kan verklaren. Omdat bij vermindering van TBRF geen trendmatige veranderingen van C_2 kunnen worden aangetoond, is het aannemelijk dat de intrarenale bloedstroomverdeling in toto is veranderd ten gunste van de juxtamedullaire circulatie.

Verdeling van de intrarenale bloeddorstrooming

De parameters voor de intrarenale bloedstroomverdeling $\%C_1$ en ER, geven bij de correlatie-berekeningen (tabel 11) tegenstrijdige uitkomsten. $\%C_1$ en ER zijn niet significant met elkaar gecorreleerd. ER is negatief gecorreleerd met de nierdoorbloeding per 100 g. (MBF) terwijl de correlatie van $\%C_1$ met de totale renale bloeddorstrooming positief is. Men zou juist verwachten dat bij toenemende verstoring van de corticale bloeddorstrooming ER zou afnemen. De negatieve correlatie van ER met de nierdoorbloedingsnelheid (figuur 17) en de bijna significante negatieve correlatie tussen ER en de effectieve renale plasmadorstrooming, vormen duidelijke aanwijzingen dat het extraherende vermogen van de nier voor ^{125}I -Hipuran wordt beïnvloed door de snelheid van de niercirculatie. Verschillende auteurs vonden in acute experimenten lagere ER-waarden (voor PAH) bij toeneming van de renale of corticale doorbloedings-

snelheid (Aukland en Loyning, 1970; Carrière e.a., 1971, Velasquez e.a., 1972). Velasquez e.a., 1972 en Stein e.a., 1973 veronderstelden dat de efficiëntie van het tubulaire transport mechanisme afneemt bij het korter worden van de verblijftijd van PAH in de peritubulaire capillairen. De extractie ratio is volgens Stein e.a. (1973) dan ook een onbetrouwbare indicatie van de intrarenale bloedverdeling. Uit ons onderzoek blijkt dat ook bij chronische veranderingen van de nierdoorbloeding een negatieve relatie tussen ER en de corticale doorstromingssnelheid kan worden aangetoond. De correlatie wordt echter duidelijker als het aantal waarnemingen wordt aangevuld met de gegevens uit acute experimenten (zie hoofdstuk 6, figuur 32). De hypothese van Reubi dat de onvolledige extractie van aromatische zuren door de nier een aanwijzing vormt voor het aandeel van de niet-corticale circulatie aan de totale nierdoorbloeding, is op grond van deze gegevens niet langer staande te houden. Bij de verdere bespreking wordt ER dan ook niet meer gebruikt als parameter van de intrarenale bloedverdeling.

Er kon geen significante relatie worden aangetoond tussen $\%C_1$ en TRBF. Als nu, gebruikmakend van $\%C_1$ en TRBF, de absolute corticale (CBF) en subcorticale bloeddorstrooming (SCBF) worden berekend en uitgezet tegen TRBF en RVR, dan blijkt dat alleen veranderingen in de absolute corticale doorstroming (CBF) bijdragen aan de veranderingen in de renale circulatie bij de groep hypertensiepatiënten. Uit figuur 19 komt naar voren dat bij toeneming van de nierweerstand geen trendmatige veranderingen van SCBF optreden.

De verdeling van de intrarenale bloeddorstrooming over het corticale en juxtamedullaire doorstromingsgebied wordt zowel bepaald door de verhouding tussen de doorstromingssnelheden (C_1/C_2) als door het volume van beide compartimenten. Door de berekening van CBF en SCBF wordt met beide factoren rekening gehouden. Uit de relatieve bijdrage van deze absolute regionale doorstromingswaarden aan de veranderingen in de niercirculatie (figuur 19), kan nu worden geconcludeerd dat er bij een progressieve verstoring van de nierdoorbloeding een redistributie optreedt ten gunste van de juxtamedullaire circulatie. Dit is echter een "passief" mechanisme dat alleen wordt veroorzaakt door vermindering van de corticale doorstroming en niet door (al of niet compensatoire) toeneming van de medullaire circulatie.

De bloeddorstrooming van het niermerg speelt waarschijnlijk

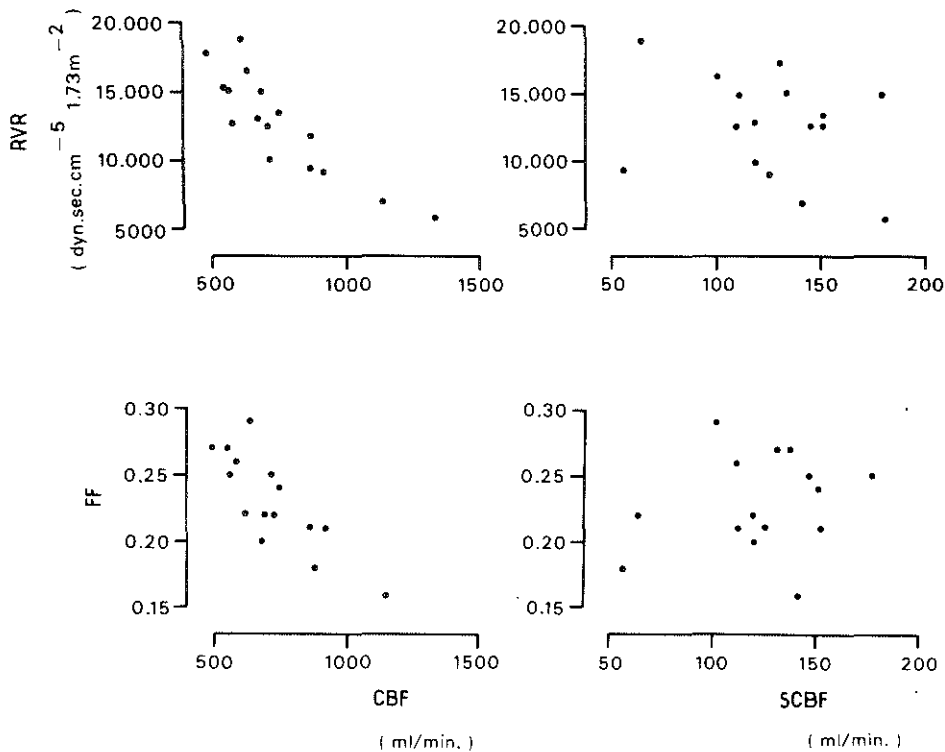


Fig. 19. De relatieve invloed van de corticale (CBF) en subcorticale bloeddorstroming (SCBF) bij de toeneming van de nierweerstand (RVR) en van de filtratie fractie (FF).

een belangrijke rol bij het handhaven van de medullaire hypertoniciteit en dus bij het concentrerende vermogen van de nier (Berliner e.a., 1958). Door hypercirculatie in deze regio zullen de osmotisch actieve stoffen worden uitgewassen, waardoor de oncotische gradient tussen verzamelbuis en nierparenchym verdwijnt. Bij essentiële hypertensie is het concentrerende vermogen van de nier gestoord (Baldwin e.a., 1965). De gegevens van ons onderzoek tonen niet aan, dat toeneming van de niermerg-circulatie dit verschijnsel kan verklaren.

In de volgende paragrafen zullen meer argumenten worden aangevoerd voor de veronderstelde "passieve" herverdeling van de intrarenale bloeddorstroming in het verloop van essentiële hypertensie.

Glomerulaire filtratie en filtratie fractie

Bij de haemodynamische veranderingen in de nier door essentiële hypertensie wordt de glomerulaire filtratie relatief minder gestoord dan de renale plasmadoorstroming. De verhouding tussen beide waarden (filtratiefractie) zal dus toenemen (Goldring e.a., 1941; Friedman e.a., 1941; Smith, 1951).

Uit micropunctie-onderzoek van Brenner e.a. (1972) en Robertson e.a. (1972) bij ratten is gebleken dat er binnen de glomerulus filtratie-evenwicht wordt bereikt (hoofdstuk 2). Op grond van deze waarnemingen werd geconcludeerd dat de glomerulaire filtratie in hoge mate wordt bepaald door de renale plasmadoorstroming. Deze nauwe relatie zal alleen worden verbroken door veranderingen in de fysische verhoudingen binnen de glomerulus, of door veranderingen in de capillairwand zelf. Er zijn geen aanwijzingen dat de initiële oncotische druk — dat wil zeggen de eiwitconcentratie in het begin van de glomerulus — bij essentiële hypertensie is gewijzigd. De andere sturende factor volgens Starling, het transcapillaire hydrostatische drukverschil, is waarschijnlijk wel veranderd.

Bij hypertensieve ratten is in de glomerulus een verhoogde intracapillaire hydrostatische druk aangetoond (Azar e.a., 1973). Omdat de veneuze wiggedruk in de nier verhoogd is bij essentiële hypertensie (Lowenstein e.a., 1970), is het aannemelijk dat door voortgeleiding van de verhoogde arteriële druk tot in de nier, ook in de glomerulus een hydrostatische drukverhoging bestaat (Schalekamp e.a., 1974a). Door gebruik te maken van een radio-immunologische eiwitbepaling konden Parving e.a. (1974) een positieve relatie aantonen tussen de albumine-uitscheiding en de intra-arteriële druk bij patiënten met essentiële hypertensie. Dit zou berusten op een toegenomen transcapillaire eiwitpassage in de glomerulus omdat de tubulaire reabsorptie van eiwit niet gestoord was. Dit fenomeen kan passen bij een verhoogd transcapillair hydrostatisch drukverschil in de glomerulus.

De mate van de intraglomerulaire drukverhoging zal afhankelijk zijn van de intra-arteriële druk en van de verhouding tussen de pre- en postglomerulaire weerstand. Dit betekent dat — in tegenstelling tot de veronderstelling van Homer Smith en medewerkers — niet de postglomerulaire weerstandsverhoging alléén verantwoordelijk kan worden gesteld voor de hogere filtratie fractie bij essentiële hyper-

tensie. Als de gegevens van Brenner e.a. (1972) over de haemodynamische verhoudingen binnen één nefron van een normale rattenier, op het gehele samenstelsel van nefronen van de humane nier bij essentiële hypertensie van toepassing zijn, dan is vooral verhoging van de intrarenale hydrostatische druk een belangrijk pathofysiologisch fenomeen bij essentiële hypertensie. De filtratie fractie vormt hiervan de klinisch meetbare parameter. Het is echter niet onmogelijk dat de hogere FF van de gehele nier wordt veroorzaakt door herverdeling van de intrarenale bloeddorstroming naar nefronen met een hogere filtratie fractie. Nissen (1966, 1968) vond in de binnenste cortex bij de kat een lagere FF dan in de meer oppervlakkig gelegen nierschors. Hij schreef dit toe aan de anatomische bouw van de juxtamedullaire nefronen. Afgeleid uit deze dierexperimenten is het mogelijk dat ook de FF van de juxtamedullaire nefronen bij de mens in verhouding laag is. Redistributie van de intrarenale bloeddorstroming naar de buitenste cortex zal dan een stijging van de FF van de gehele nier veroorzaken.

In ons onderzoek is de FF significant negatief gecorreleerd met $\%C_1$. Dit is een aanwijzing dat er bij het stijgen van de filtratie fractie een redistributie van de intrarenale bloeddorstroming optreedt naar diepere nierregionen. Dit is in tegenspraak met de veronderstelde regionale FF-verschillen omdat door deze redistributie juist een FF-daling kon worden verwacht.

In figuur 19 is de corticale- en subcorticale bloeddorstroming in absolute waarden (CBF en SCBF) tegen FF uitgezet. Alhoewel het bloed dat de nier binnenkomt voor een groter gedeelte door de niermergcirculatie wordt geleid, is deze redistributie "passief". Bij stijgende FF daalt CBF terwijl SCBF geen trendmatige veranderingen laat zien. De herverdeling moet worden verklaard door corticale doorstromingsvermindering en niet door medullaire vasodilatatie. Deze constatering wordt nog gesteund door de bijna significante negatieve correlatie tussen FF en C_1 ($r = -0.50$ bij 15 waarnemingen). De hoge filtratie fractie bij de patiënten uit ons onderzoek kan nu worden verklaard door een relatief sterkere vermindering van de *corticale* plasmadoorstroming dan van de GFR. De intrarenale redistributie naar nefronen met een mogelijke lagere FF kan dit effect niet compenseren.

D. Relaties tussen renale en algemene haemodynamische parameters

1. Resultaten van de hartminutenvolume bepaling

Bij 13 hypertensiepatiënten werd het hartminutenvolume bepaald. Dit gebeurde tijdens dezelfde opnemingsperiode, maar op een afzonderlijke dag. Het hartminutenvolume (CO) van deze patiënten liep uiteen van 3.57 - 7.01 l/min., gemiddeld: 5.27 ± 0.01 l/min. (gecorrigeerd voor 1.73 m^2 lichaamsoppervlak). Uit het hartminutenvolume werd de totale perifere weerstand (TPR) berekend door gebruik te maken van de gemiddelde intra-arteriële druk tijdens de CO-bepaling. TPR bedroeg gemiddeld: $1940 \pm 570 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$; van patiënt tot patiënt variërend van 1200 tot 2930 dyn.sec.cm^{-5} . De ratio TRBF/CO, het gedeelte van het hartminutenvolume dat door de nier stroomt, was bij deze 13 patiënten gemiddeld: $16 \pm 3\%$ (uiteenlopend van 10-21%).

Bespreking

De ratio TRBF/CO, ook wel renale (hartminutenvolume-) fractie genoemd, kan de informatie geven of de nier al of niet een bijzonder "target"-orgaan is van het hypertensieve proces. Om dit te kunnen nagaan moet hetzelfde onderzoek ook bij een normotensieve controle-groep van gelijke leeftijdssamenstelling worden verricht omdat de TRBF/CO ratio enigszins daalt bij het ouder worden (Lee e.a., 1966). In ons onderzoek werd het niet verantwoord geacht om de controle-patiënten ook aan een CO-bepaling te onderwerpen, waardoor alleen aan gegevens uit de literatuur kan worden gerefereerd. Lee en medewerkers (1966) onderzochten 26 normotensieve personen met een kleurstof-verdunningsmethode voor het bepalen van de CO (indocyaninegroen) en bepaalden de renale bloeddoorstroming door middel van de klaring van PAH. Als de klaringsgegevens door ons worden gecorrigeerd voor de extractie ratio van PAH (0.9 volgens Smith, 1951), dan kan een TRBF/CO ratio worden berekend van 21%. De gemiddelde leeftijd van deze groep was naar onze berekening 42 jaar. Als deze gegevens worden vergeleken met onze resultaten (TRBF/CO-ratio: 16%, gemiddelde leeftijd van de 13

patiënten: 39 jaar), dan blijkt de renale fractie van het hartminutenvolume bij deze hypertensiepatiënten duidelijk lager te zijn dan normaal. Deze bevinding is in overeenstemming met gegevens van Bolomey e.a. (1949) en van Brod (1974). Bolomey en medewerkers vonden een renale CO-fractie van 15,6% bij normalen en van 10,6% bij patiënten met essentiële hypertensie. Het hartminutenvolume werd in dit onderzoek bepaald door middel van de directe methode volgens Fick. De groepen waren wat de leeftijdsopbouw betreft, vergelijkbaar. De lagere TRBF/CO ratio van de patiënten met essentiële hypertensie uit ons onderzoek moet worden verklaard door vermindering van de nierdoorbloeding en niet door verhoging van het hartminutenvolume. De verkregen CO-waarden zijn namelijk lager dan de in ons laboratorium bepaalde hartminutenvolumina van normotensieve controle-personen (Mulder, 1972: 12 controle-personen, gemiddelde leeftijd: 40 jaar, CO gemiddeld 6.47 ± 1.90 l/min. per 1.73 m^2 lichaamsoppervlak).

Tabel 12

Relaties tussen renale en algemene haemodynamische parameters *

	MAP			CO (n = 13)		TPR (n = 13)	
	n	r	p	r	p	r	p
C ₁	18	-0,36	n.s.	+0,37	n.s.	-0,53	n.s.
C ₂	18	+0,44	n.s.	-0,31	n.s.	+0,56	<0,05
%C ₁	18	-0,19	n.s.	+0,60	<0,05	-0,44	n.s.
MBF	18	-0,36	n.s.	+0,41	n.s.	-0,52	n.s.
corticale bloed- doorstroming (CBF)	16	-0,39	n.s.	+0,45	n.s.	-0,48	n.s.
sub-cort. bloed- doorstroming (SCBF)	16	+0,10	n.s.	-0,37	n.s.	+0,13	n.s.
corticale weerstand (/100 g)		-		-0,63	<0,05	+0,76	<0,01
GFR	15	-0,15	n.s.	+0,37	n.s.	-0,48	n.s.
FF	15	+0,26	n.s.	-0,45	n.s.	+0,46	n.s.
TRBF	16	-0,37	n.s.	+0,38	n.s.	-0,45	n.s.
nierweerstand (RVR)		-		-0,59	<0,05	+0,73	<0,01

* De gemiddelde intra-arteriële druk (MAP) werd gemeten tijdens het nieronderzoek. De totale perifere weerstand (TPR) werd berekend uit het hartminutenvolume en de gemiddelde intra-arteriële druk bij de bepaling van het hartminutenvolume (CO).

Uit deze gegevens blijkt dat de nierdoorbloeding bij essentiële hypertensie inderdaad sterker te lijden heeft van het hypertensieve proces dan de gemiddelde weefseldoorstroming van het gehele lichaam. Waarschijnlijk komt dit effect vooral in de nier naar voren omdat dit weefsel relatief sterk gevasculariseerd is. Het valt dan ook te verwachten dat haemodynamische gegevens over de niercirculatie een scherpere indruk zullen geven van de nadelige gevolgen van verhoogde bloeddruk dan algemene haemodynamische parameters.

2. *Resultaten van correlatie-berekeningen*

In tabel 12 zijn de resultaten weergegeven van de correlatie-berekeningen tussen algemene haemodynamische gegevens (gemiddelde intra-arteriële druk – MAP, hartminutenvolume – CO, totale perifere weerstand – TPR) en de bij het nieronderzoek verkregen renale haemodynamische parameters.

De MAP (gemiddeld 133 ± 17 mm Hg, uiteenlopend van 105 tot 160 mm Hg) bepaald bij het nieronderzoek, was niet significant gecorreleerd met de renale bloeddorstromingsgegevens, noch met GFR of FF. Het hartminutenvolume was significant positief gecorreleerd met de procentuele intrarenale bloedverdeling naar de buitenste cortex ($\%C_1$) en negatief met de corticale weerstand (berekend uit MAP en C_1) en de nierweerstand. Beide renale weerstandsparameters zijn significant positief gecorreleerd met TPR. Ook C_2 was significant positief met TPR gecorreleerd.

In dit onderzoek werd geen significante relatie gevonden tussen CO en TRBF.

Bespreking

Het is niet zo verwonderlijk dat geen correlatie werd gevonden tussen de bij het onderzoek gemeten intra-arteriële druk en de renale haemodynamische parameters. Niet alleen de mate van bloeddrukverhoging, ook de duur van het hypertensieve proces zal bepalend zijn voor de circulatoire veranderingen die bij essentiële hypertensie worden gevonden. Bovendien is de gemeten MAP geen juiste maat voor de druk waaraan het vaatsysteem de gehele dag wordt blootge-

steld. Ook als de bloeddrukverhoging geleidelijk van een labiele hypertensie naar een meer stabiele (weerstands-) hypertensie overgaat, blijven duidelijke dag-en-nachtschommelingen aantoonbaar (Birkenhäger e.a., 1968). In de vorige paragraaf is uiteengezet dat een verhoogde FF waarschijnlijk een uiting is van een verhoogde intraglomerulaire druk. Het ontbreken van een significante correlatie tussen MAP en FF moet betekenen dat de weerstand voor en achter de glomerulus, de voortgeleiding van de intra-arteriële druk tot in de nier individueel wisselend beïnvloedt. Omdat hogere FF-waarden vooral bij oudere hypertensiepatiënten worden gevonden (Schalekamp e.a., 1970) is het waarschijnlijk dat hierbij de duur van het hypertensieve proces van grote betekenis is.

In voorgaande studies (Birkenhäger e.a., 1968; Birkenhäger e.a., 1972) werd een positieve correlatie gevonden tussen CO en TRBF bij patiënten met benigne essentiële hypertensie. In dit onderzoek is deze relatie niet significant. Toch blijft voor een relatie tussen de doorstromingsverhoudingen in beide circulatiegebieden een duidelijke basis aanwezig, zoals blijkt uit de significante correlaties van RVR en de corticale weerstand met TPR. Het feit dat alleen significantie wordt gevonden als de reciproke-waarden met elkaar worden gecorreleerd, moet worden verklaard door verschillen in de intra-arteriële druk bij de CO-bepaling en bij het nieronderzoek. Alhoewel daardoor de resultaten van beide methoden minder goed vergelijkbaar worden, is het bekend dat de perifere weerstand minder sterk aan schommelingen onderhevig is dan het hartminutenvolume (Birkenhäger e.a., 1972).

De positieve relatie tussen CO en $\%C_1$ geeft aan, dat naarmate het hartminutenvolume groter is, een groter gedeelte van de renale bloeddorstrooming door de buitenste cortex wordt geleid. In omgekeerde richting komt hieruit eenzelfde beeld naar voren als is besproken bij de relaties van TRBF en resp. RVR en FF met $\%C_1$. Bij sterkere haemodynamische veranderingen kunnen aanwijzingen worden gevonden voor een intrarenale herverdeling van de bloeddorstrooming naar het juxtamedullaire en medullaire vaatgebied.

De significante positieve correlatie tussen TPR en C_2 kan een aanwijzing zijn voor het toenemen van de juxtamedullaire doorstromingssnelheid naarmate de vasculaire veranderingen meer uitgesproken worden. De lage correlatie coëfficiënt ($r = +0.56$ bij 13 waarnemingen) en het ontbreken van significante correlaties met

parameters voor intrarenale vasculaire veranderingen, vragen om verdere bevestiging. Het is niet onmogelijk dat de significante correlatie tussen TPR en C_2 een toevalsbevinding is.

Tabel 13
Relaties tussen haemodynamische parameters en de leeftijd

	hypertensieve patiënten			normotensieve patiënten		
	n	r	p	n	r	p
gemiddelde intra-arteriële druk	18	+0,69	<0,01	7	+0,05	n.s.
TRBF	16	-0,63	<0,05	-	-	-
nierweerstand (RVR)	16	+0,80	<0,001	-	-	-
C_1	18	-0,56	<0,05	7	-0,86	<0,05
C_2	18	+0,19	n.s.	7	+0,10	n.s.
% C_1	18	-0,28	n.s.	7	-0,44	n.s.
MBF	18	-0,58	<0,05	7	-0,90	<0,01
corticale bloeddorstrooming (CBF)	16	-0,67	<0,01	-	-	-
subcorticale bloeddorstrooming (SCBF)	16	+0,09	n.s.	-	-	-
corticale weerstand per 100g (C_1R)	18	+0,68	<0,01	7	+0,82	<0,05
GFR	15	-0,08	n.s.	-	-	-
FF	15	+0,74	<0,01	-	-	-
hartminutenvolume (CO)	13	-0,53	n.s.	-	-	-
totale perifere weerstand (TPR)	13	+0,55	n.s.	-	-	-

n = aantal onderzochte patiënten
r : correlatie coëfficiënt
p : overschrijdingskans
n.s.: niet significant ($p > 0,05$)

E. Relaties met de leeftijd

Resultaten van correlatie-berekeningen

In tabel 13 zijn de resultaten van de correlatie-berekeningen samengevat van de haemodynamische parameters met de leeftijd. Bij de hypertensiepatiënten werd een significante positieve correlatie gevonden tussen de leeftijd van de patiënten en resp. MAP, RVR, FF en de corticale weerstand per 100 g nierweefsel (C_1R). Een signifi-

cante negatieve correlatie kon worden aangetoond tussen de leeftijd en resp. TRBF, C_1 , MBF en de absolute bloeddorstromingssnelheid door de nierschors (CBF).

Ook bij de normotensieve controle-patiënten was de regressie van C_1 R met de leeftijd significant positief en van resp. C_1 en MBF met de leeftijd significant negatief.

De regressie van C_1 met de leeftijd, weergegeven in figuur 20, verloopt bij de hypertensiepatiënten op een lager niveau dan bij de controle-groep. Vergelijking van de gegevens van de beide groepen met statische methoden, leverde een significant verschil op tussen de intercepten ($p < 0.05$). De hellingen van deze regressies waren niet significant verschillend van parallel. De regressies van C_1 R met de

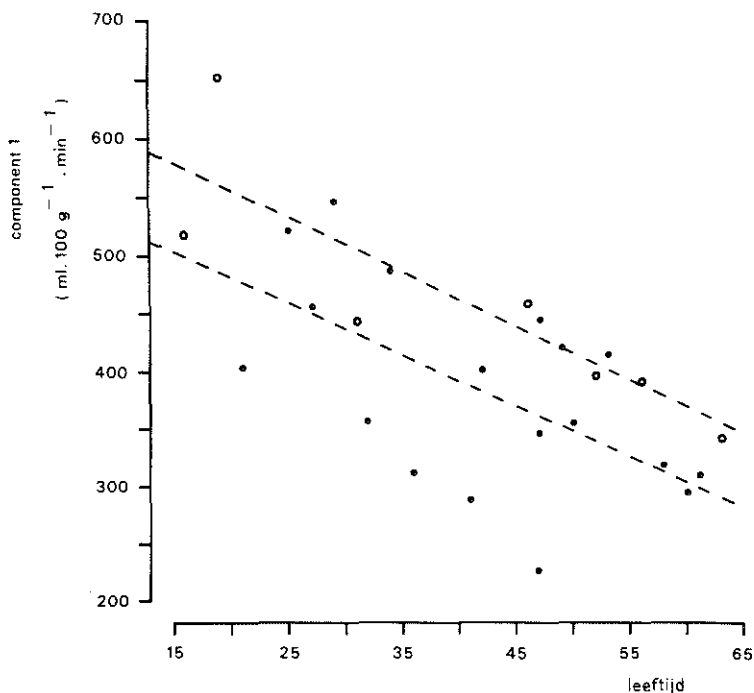


Fig. 20. Relatie tussen de snelste component van de $^{133}\text{Xenon}$ washout curve en de leeftijd bij 18 patiënten met benigne essentiële hypertensie (\bullet , $r = -0.56$, $p < 0.05$, $y = 549 - 3.96x$) en bij 7 normotensieve controle personen (\circ , $r = -0.86$, $p < 0.05$, $y = 651 - 4.77x$). De intercepten van de regressies zijn significant verschillend ($p < 0.05$).

leeftijd tonen, zoals is weergegeven in fig. 21, een duidelijke divergentie bij het toenemen van de leeftijd (hellingen statistisch significant verschillend van parallel $p < 0.05$).

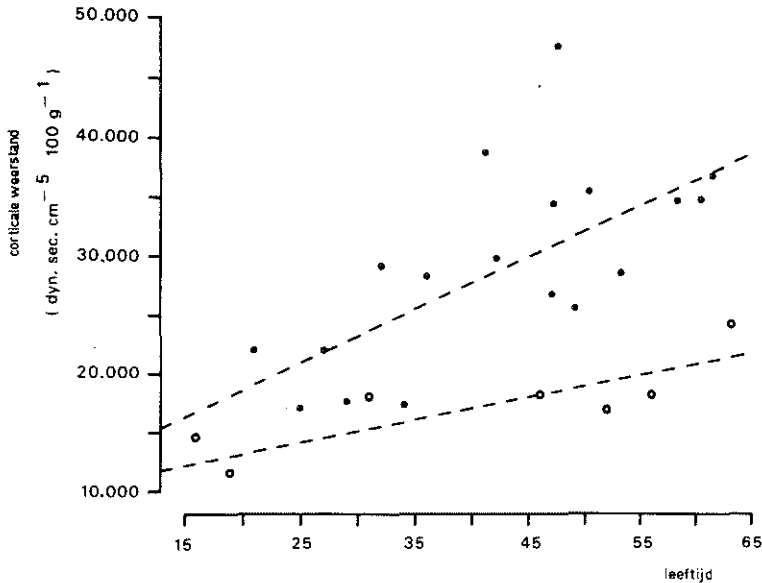


Fig. 21. Relatie tussen de corticale weerstand per 100 g nierweefsel (C_1R) en de leeftijd bij hypertensieve patiënten (\bullet , $n = 18$, $r = +0.68$, $p < 0.01$, $y = 9681 + 470x$) en bij een normotensieve controle groep (\circ , $n = 7$, $r = +0.82$, $p < 0.05$, $y = 10419 + 176x$). De regressielijnen zijn significant verschillend van parallel ($p < 0.05$).

Bespreking

Het pathofysiologische beloop van het hypertensieve ziekteproces komt het duidelijkste naar voren in een longitudinaal onderzoek. Naast de bekende bezwaren van een "follow-up" studie, vormen de vrij ingrijpende onderzoeksmethoden bij het vervolgen van hypertensiepatiënten een extra probleem. De haemodynamische veranderingen in de grote circulatie, maar nog duidelijker in de nier, zullen namelijk het ziektebeloop het beste weerspiegelen.

Longitudinale studies zijn dan ook in slechts beperkte mate verricht (Ejch e.a., 1962; Birkenhäger e.a., 1972a). Alhoewel essentiële hypertensie op elke leeftijd kan beginnen, ligt de beginfase

meestal vóór of in het derde decennium. De leeftijd van de patiënten zal dan ook een ruwe indruk kunnen geven van de duur van het hypertensieve proces. Het is duidelijk dat naarmate de patiënt ouder is, de kans groter wordt dat de bloeddrukverhoging langer bestaat. Door de resultaten van het haemodynamische onderzoek te rangschikken naar de leeftijd van de patiënt, ontstaat een globale dwarsdoorsnede van het pathofysiologische beloop van het ziekteproces. Deze vorm van benadering heeft echter ook nadelen.

Niet alleen de duur, maar ook de ernst van de bloeddrukverhoging zal hebben bijgedragen aan de gevonden circulatoire veranderingen. Als gevolg hiervan kan de progressie van de ziekte individueel sterk verschillen. De tendens is echter dat de bloeddrukverhoging ernstiger is in hogere leeftijdsgroepen. Duidelijke aanwijzingen hiervoor werden gevonden door Birkenhäger e.a. (1972b) in een onderzoek van 40 patiënten met benigne essentiële hypertensie. In deze studie werd een significante positieve correlatie gevonden tussen de gemiddelde intra-arteriële druk en de leeftijd ($n = 40$, $r = +0.37$, $p < 0.05$). Deze waarneming wordt in ons huidige onderzoek bevestigd. In grote lijnen kan de leeftijd dus zowel als onafhankelijke parameter voor de duur, als voor de mate van bloeddrukverhoging worden gebruikt.

Als gevolg van het verouderingsproces ontstaan er haemodynamische veranderingen in dezelfde richting als bij essentiële hypertensie. Het hartminutenvolume daalt (Brandfonbrener e.a., 1955; Lee e.a., 1966) en ook de nierdoorbloeding neemt af (Davies en Shock, 1950; Smith, 1951; Wesson, 1969; Hollenberg e.a., 1973).

In de normale populatie wordt een fysiologische stijging van de bloeddruk gevonden (Master e.a., 1950), waardoor ook de totale perifere weerstand en de nierweerstand met de leeftijd aanmerkelijk toenemen. Door nu de leeftijd als referentie te gebruiken voor de resultaten van haemodynamische studies bij hypertensiepatiënten, komt het gesommeerde effect van zowel het hypertensieve- als van het verouderingsproces naar voren. Om tussen deze effecten te kunnen discrimineren is het noodzakelijk een normotensieve controle-groep te onderzoeken. In het reeds aangehaalde onderzoek (Birkenhäger e.a., 1972b), werden gegevens uit de literatuur als vergelijkingsmateriaal gebruikt. Hieruit kwam naar voren dat bij patiënten met essentiële hypertensie de fysiologische veranderingen in de circulatoire verhoudingen worden overstemd door de verande-

ringen als gevolg van de bloeddrukverhoging. Dit gold in het bijzonder voor de niercirculatie. Het was echter niet mogelijk deze gegevens statistisch te analyseren.

Om met behulp van de resultaten van het huidige onderzoek een patho-fysiologisch beloop te kunnen aangeven, werd een normotensieve controle-groep onderzocht. Bij deze groep werden alleen Xenon washout curven gemaakt omdat het onderzoek om voor de hand liggende redenen beperkt moest blijven.

De resultaten van de klaringsstudies bevestigen de vroegere waarnemingen. De nierweerstand en de filtratie fractie van de hypertensiepatiënten nemen significant toe met de leeftijd, de nierdoorbloeding daalt terwijl de glomerulaire filtratie niet significant verandert. De relaties tussen de leeftijd en resp. het hartminutenvolume en de totale perifere weerstand zijn op de grens van significantie ($r = -0.53$ en resp. $r = +0.55$ bij 13 waarnemingen). Het is niet mogelijk een onderscheid te maken tussen de invloed van de bloeddrukverhoging en van het verouderingsproces op deze gegevens omdat de informatie van een controlegroep ontbreekt.

De regressies van de corticale bloeddorstromingssnelheid per 100 g nierweefsel met de leeftijd zijn, bij vergelijking van de beide groepen, statistisch niet significant verschillend van parallel. De regressielijn ligt bij de hypertensiepatiënten echter op een significant lager niveau. De lagere corticale doorstromingssnelheid, op gelijke leeftijd, demonstreert de vroegtijdige "veroudering" van het vaatsysteem van de hypertensieve patiënt. De corticale weerstand per 100 g nierweefsel neemt bij de hypertensiepatiënten sterker toe bij het ouder worden dan normaal. Dit moet betekenen dat de nierdoorstroming voor een belangrijk deel in stand wordt gehouden door het stijgen van de bloeddruk met het ouder worden. De lineaire regressie van C_1 met de leeftijd is bij de hypertensie-groep geen juiste afspiegeling van de pathofysiologische veranderingen in de nierschors. In de beginfase moet deze regressie van het normale beloop afgebogen zijn. Door sommige onderzoekers werden bij jonge hypertensiepatiënten zelfs hogere corticale doorstromingssnelheden gevonden (Kioschos e.a., 1967; Hollenberg e.a., 1969). Ons onderzoek levert hiervoor geen aanwijzingen op.

Het met de leeftijd toenemende verschil in corticale weerstand tussen de beide groepen, geeft het zuivere effect van de bloeddrukverhoging op de niercirculatie weer (fig. 21). Omgekeerd blijkt hier-

uit dat het gebruiken van de leeftijd als onafhankelijke parameter van de duur (en de mate) van de bloeddrukverhoging zinvol is, om het effect op de circulatie te kunnen aantonen. Zoals werd vermeld in paragraaf A van dit hoofdstuk, werd geen significant verschil gevonden als de C_1 -gegevens van de beide groepen door middel van de ongepaarde t-test werden vergeleken. Alleen binnen het kader van de leeftijdsverdeling komt een significant verschil naar voren. Hiermee wordt geaccentueerd dat de resultaten van haemodynamisch onderzoek alleen tegen deze achtergrond kunnen worden beoordeeld.

De vermindering van de absolute corticale bloeddorstrooming (CBF) met de leeftijd, zonder trendmatige veranderingen van de subcorticale doorstroming, suggereert een "passieve" redistributie van de intrarenale bloeddorstrooming naar medullair. De correlatie-coëfficiënt van $\%C_1$ met de leeftijd is bij de beide groepen niet significant, maar wijst in dezelfde (negatieve) richting. Het is op grond van deze gegevens niet uit te maken of de mogelijke herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming bij de hypertensiepatiënten aan het bestaan van bloeddrukverhoging moet worden toegeschreven. Ljungqvist en Lagergren (1962) toonden in een pathologisch-anatomisch onderzoek aan dat als gevolg van het verouderingsproces de corticale bloeddorstrooming afneemt, maar dat door het ontstaan van arteriolae rectae verae de juxtamedullaire doorbloeding waarschijnlijk zal toenemen. Herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming zal dus ook fysiologisch kunnen zijn.

F. Samenvatting

- 1) De $^{133}\text{Xenon}$ uitwas gegevens van de patiënten met benigne essentiële hypertensie verschillen niet significant van de resultaten verkregen bij een normotensieve controle-groep, tenzij de leeftijdsverdeling als extra variabele wordt ingevoerd. De corticale bloeddorstroomingssnelheid per 100 g nierweefsel is dan significant lager dan normaal.
- 2) De extractie van ^{125}I -Hippuran door de nier was lager dan werd verwacht. Verondersteld wordt dat dit het gevolg is van de lage plasma Hippuran-concentraties, inherent aan de gebruikte methode. Door de negatieve correlatie van de extractie ratio met de corticale doorstromingssnelheid (C_1) – nu ook aange-

toond bij chronisch veranderde circulatoire omstandigheden — is de methode niet te gebruiken voor het onderzoek van de intrarenale bloedverdeling. Waarschijnlijk is de ^{125}I -Hippuran extractie door de nier afhankelijk van de verblijftijd van de stof in de peritubulaire capillairen.

- 3) De $^{133}\text{Xenon}$ uitwas gegevens over de gemiddelde renale- en corticale bloeddorstrooming zijn hoog significant gecorreleerd met de totale renale bloeddorstrooming, berekend uit de ^{125}I -Hippuranklaring en extractie. Een mogelijk kromlijinig verband tussen de resultaten van deze methoden voor het bepalen van de nierdoorbloeding, kan worden verklaard door veranderingen in het niergewicht als gevolg van het hypertensieve proces. De gewichtsvermindering van de nier zou dan reeds in het beginstadium van de essentiële hypertensie moeten plaatsvinden. Een definitieve uitspraak is echter door de beperkte omvang van de studie niet mogelijk.
- 4) Er zijn duidelijke aanwijzingen, dat er een herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming optreedt in het beloop van de essentiële hypertensie. Na het wegvallen van de extractie ratio blijft alleen $\%C_1$ als maat voor de intrarenale bloedverdeling over. Er werd een significante negatieve correlatie gevonden tussen $\%C_1$ en de filtratie fractie. De FF toont een vrijwel kenmerkende stijging in het verloop van de essentiële hypertensie. De herverdeling vindt plaats ten gunste van de (juxta) medullaire circulatie, maar is "passief" omdat zij wordt veroorzaakt door het dalen van de corticale bloeddorstrooming zonder dat dit gepaard gaat met het toenemen van de subcorticale circulatie. Deze bevinding wordt gesteund door de positieve correlatie tussen het hartminutenvolume en $\%C_1$. Vermindering van de absolute corticale bloeddorstrooming zonder trendmatige veranderingen van de subcorticale bloeddorstrooming werd waargenomen als deze gegevens werden uitgezet tegen TRBF, tegen FF en in de correlaties met de leeftijd. Er zijn aanwijzingen dat herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming ook fysiologisch optreedt bij het verouderingsproces.
- 5) Het stijgen van de filtratie fractie bij benigne essentiële hypertensie is niet het gevolg van redistributie van de intrarenale bloeddorstrooming naar glomeruli met een hogere filtratie fractie, omdat volgens gegevens uit de literatuur de FF van de

juxtamedullaire glomeruli lager is dan van de buitenste corticale nefronen.

- 6) De renale fractie van het hartminutenvolume is bij patiënten met essentiële hypertensie lager dan normaal. Hieruit blijkt, dat de nier een duidelijk "target"-orgaan is van het hypertensieve proces. In de veranderingen van de circulatoire verhoudingen in de nier komen de effecten van de bloeddrukverhoging het meest sprekend tot uiting. Het beloop van de ziekte wordt gedemonstreerd aan de toeneming van de corticale weerstand met de leeftijd, welke significant verschilde van de corticale weerstandsveranderingen met het ouder worden in de normotensieve controle-groep. De corticale circulatie zal bij de patiënten met essentiële hypertensie voor een belangrijk deel in stand worden gehouden door het hoger worden van de renale perfusiedruk.

HOOFDSTUK V

De reninesecretie bij patiënten met benigne essentiële hypertensie — relaties met haemodynamische parameters —

A. Inleiding

1. *De regulatie van de reninesecretie*

Er zijn overtuigende bewijzen dat de reninesecretie onder invloed staat van zowel intra- als extrarenale factoren. Door de bijzondere anatomische localisatie van de juxta-glomerulaire cellen is er een nauw contact met receptoren aan het begin (afferente arteriole) en in het laatste gedeelte van het nefron (macula densa in de distale tubulus). De renine producerende cellen worden door sympathische zenuwvezels geïnnerveerd (Wägermark e.a., 1968), terwijl ook langs humorale weg beïnvloeding mogelijk is. Vander (1967) en Davis (1971, 1973) hebben de — nu bekende — informatie over de reninesecretie verkregen uit het werk van vele onderzoekers, in overzichts-artikelen samengevat.

In de nier hebben een baroreceptor — en het zg. "macula densa" — mechanisme invloed op de reninesecretie.

Volgens de baroreceptor-theorie, voor het eerst geformuleerd door Tobian en medewerkers (1959), neemt de reninesecretie toe bij een lagere renale perfusiedruk en daalt zij als de druk in de nierarteriën hoger wordt. Deze veranderingen zijn onafhankelijk van wijzigingen in de renale bloeddorstrooming. Het doorslaggevende bewijs dat dit mechanisme werkzaam is zonder tussenkomst van de sym-

pathicus of van andere intrarenale factoren werd geleverd door Blaine en medewerkers (1970, 1971). Ook in de geïsoleerde, niet filtrerende, nier veranderde de reninesecretie tegengesteld aan aanbrechte variaties in de renale perfusiedruk. De drukveranderingen worden waarschijnlijk door rek-gevoelige elementen in de wand van de afferente arteriole geregistreerd en aan de juxta-glomerulaire cellen doorgegeven. Vander en Miller (1964) veronderstellen dat de reninesecretie wordt gestimuleerd door vermindering van het natrium-aanbod aan de macula densa. In tegenstelling hiermee concludeerden Thureau e.a. (1967) uit micropunctie-onderzoek, dat juist een stijgende natriumconcentratie in de distale tubulus de prikkel is tot verhoging van de reninesecretie. Anderen (Nash e.a., 1968) namen aan dat veranderingen in het natriumtransport door de macula densa de reninesecretie zou sturen. Het is mogelijk dat via de macula densa een intrarenaal terugkoppelingsmechanisme in werking treedt, waardoor bij een te groot zoutaanbod aan de distale tubulus de glomerulaire filtratie door lokale angiotensine-vorming wordt afgeremd (Thureau e.a., 1967). Door Kaloyanides e.a. (1973) werden aanwijzingen gevonden dat het effect van de macula densa op de reninesecretie door de invloed van het baroreceptor-mechanisme wordt overheerst.

Uit vele studies is gebleken dat de reninesecretie toeneemt bij verhoogde sympathicus-activiteit en na het toedienen van catecholaminen. Het is mogelijk dat naast een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen ook fysische veranderingen in de afferente arteriole hierbij van betekenis zijn (Davis, 1973). De reninesecretie staat ook onder invloed van de natrium- en kalium-concentratie in het plasma. Bij hypernatraëmie is de plasma renineconcentratie laag. Het effect van de natrium-concentratie wordt echter overheerst door de invloed van het vochtgehalte van het lichaam. Bij vergroting van het extracellulaire volume daalt de plasma renineconcentratie, ook als dit samengaat met het dalen van de natrium-concentratie (Newsome en Barrter, 1968). Toedienen van kalium in grotere hoeveelheden onderdrukt de renine- en stimuleert de aldosteronsecretie (Veyrat e.a., 1967).

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat mineralocorticoïde hormonen geen direct "chemisch" effect hebben op de renine producerende cellen, maar dat de renine-"suppressie" door aldosteron of DOCA secundair is aan de toeneming van het zoutgehalte van het

lichaam en aan vergroting van het extracellulaire volume.

Verscheidende peptiden kunnen langs humorale weg de reninesecretie moduleren. Intraveneuze toediening van angiotensine II en van ADH veroorzaakt een daling van de plasma renine-activiteit, waarschijnlijk door een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen (Davis, 1973).

2. De plasma renineconcentratie bij benigne essentiële hypertensie

Patiënten met hypertensie in de geaccelereerde- of maligne vorm hebben een abnormaal hoog plasma reninegehalte (Davies e.a., 1973). In ongecompliceerde essentiële hypertensie is de plasma renineconcentratie niet verhoogd. Daarentegen vinden de meeste onderzoekers bij ongeveer 30% van deze patiënten abnormaal lage waarden (Dunn en Tannen, 1974). Ook na stimuli, als houdingsverandering (kiepen), stijgt de PRC niet. Toch is de reninesecretie bij deze patiënten niet intrinsiek gestoord omdat de secretie door sterkere prikkels wél toeneemt. Door vele onderzoekers is naar een verklaring gezocht voor het fenomeen van de "low-renin hypertension". Dunn en Tannen (1974) hebben de meningsvorming hierover in een overzichtsartikel gebundeld.

De — het meest voor de hand liggende — verklaring is het bestaan van een overproductie van mineralocorticoïde hormonen. Zoals bekend, resulteert dit in bloeddrukverhoging en onderdrukking van de reninesecretie. Een verhoogde secretie en/of excretie van aldosteron kon bij "laag-renine" hypertensie echter niet worden aangetoond (Schalekamp e.a., 1974). Ook is het onwaarschijnlijk dat andere hormonen met zoutretinerende eigenschappen bij deze vorm van hypertensie in overmaat worden geproduceerd. De karakteristieke vergroting van het plasma- en extracellulaire volume zoals dit bij de patiënt met hyperaldosteronisme wordt gevonden, kon bij patiënten met benigne essentiële hypertensie (en abnormaal laag renine) niet worden aangetoond (Schalekamp e.a., 1974).

De plasma renineconcentratie is vooral bij de oudere hypertensiepatiënt lager dan normaal (Schalekamp e.a., 1971; Birkenhäger e.a., 1972; Schalekamp e.a., 1974). Deze waarneming uit onze kliniek werd door Tuck e.a. (1973) bevestigd, terwijl door Padfield e.a. (1975) een negatieve relatie werd gevonden tussen de angiotensine II

plasma-concentratie en de leeftijd. De plasma renineconcentratie of -activiteit daalt ook in de normale populatie bij het ouder worden, maar alleen als kinderen waarbij relatief hoge PRC-waarden worden gevonden mede in de relatie worden opgenomen (Tuck e.a., 1973; Padfield e.a., 1975). De daling van de PRC met de leeftijd is bij hypertensiepatiënten sterker progressief. Hieruit kan ook worden afgeleid dat laag-renine hypertensie niet scherp kan worden afgegrensd van benigne essentiële hypertensie met een normaal reninegehalte. De relatie tussen de reninesuppressie en de leeftijd is dan ook een sterk argument om laag-renine hypertensie als een later stadium van de essentiële hypertensie te beschouwen en niet als een nosologische eenheid.

In voorgaande studies (Schalekamp e.a., 1970; Schalekamp e.a., 1971; Schalekamp e.a., 1974) werd deze veronderstelling nog ondersteund doordat de PRC negatief gecorreleerd bleek te zijn met de bloeddruk en de nierweerstand. Ook was de PRC lager bij patiënten met gefixeerde bloeddrukverhoging dan bij labiele hypertensie. Een verband tussen reninesuppressie en de duur of de progressie van de hypertensieve proces kwam ook naar voren in de studies van Klaus e.a. (1974) en van Tuck e.a. (1973). In het onderzoek van Klaus en medewerkers werden frequenter lage PRC-waarden gevonden bij patiënten met ernstiger vormen van bloeddrukverhoging. Tuck en medewerkers vonden een negatieve correlatie tussen de diastolische druk en de plasma renine-waarden.

B. Resultaten

Bij 16 patiënten werd de plasma renineconcentratie bepaald in bloedmonsters welke onder "basale", gestandaardiseerde omstandigheden werden afgenomen (PRC-stand). Bij 14 patiënten konden PRC-bepalingen worden gedaan van arteriëel- en niervenebloed, afgenomen tijdens het onderzoek van de niercirculatie.

De PRC-waarden van 2 of meer gepaard afgenomen bloedmonsters werden gebruikt voor de berekening van het veneus-arteriële PRC-verschil. Met dit gegeven en de renale plasmadoorstromingswaarden, werd het mogelijk de renine-secretiesnelheid te berekenen. Door gebruik te maken van de totale renale plasmadoorstroming (TRPF) werd de renine-secretiesnelheid voor beide nieren

samen verkregen ($RSR_{tot.}$). Vermenigvuldigen van het (v-a) PRC-verschil met de gemiddelde plasmadoorstroming per 100 g nierweefsel leverde de RSR per 100 g (RSR_{100g}) op. De verkregen gegevens zijn samengevat in tabel 14. In deze tabel zijn ook de resultaten opgenomen van de volgende bepalingen: de aldosteron-secretiesnelheid (14 pat.), het plasmavolume (14 pat.) en het extracellulaire volume (12 pat.).

De $PRC_{stand.}$ -waarden liepen uiteen van 4.2 tot 31.0 $ng.ml^{-1}u^{-1}$, gemiddeld $19.7 \pm 7.3 ng.ml^{-1}u^{-1}$.

Het berekende (v-a) PRC-verschil varieerde bij de onderzochte patiënten van 0.5 tot 11.7 $ng.ml^{-1}u^{-1}$, gemiddeld $2.7 \pm 3.0 ng.ml^{-1}u^{-1}$.

Tabel 14

patient	PRC (stand.)	PRC (ven.)	PRC (art.)	verschil (v-a)	$RSR_{tot.}$	$RSR_{100g.}$	ASR	PV	ECV
1	26,1	28,8	24,2	4,6	2613	1063	211	3320	10,7
2	31,0	31,8	28,5	3,3	2990	914	—	—	—
3	22,5	—	—	—	—	—	154	2840	11,8
4	24,6	21,1	20,2	0,9	534	248	—	2250	9,8
5	28,0	49,5	37,8	11,7	5850	2258	228	2750	7,7
6	26,0	34,3	32,5	1,8	952	477	161	2980	13,9
7	19,1	22,9	19,8	3,1	1268	481	198	2490	8,4
8	19,6	22,4	21,2	1,2	508	157	195	2050	—
9	12,5	22,1	17,1	5,0	2360	915	179	2900	12,4
10	28,0	29,7	26,8	2,9	1627	618	179	2120	11,7
11	15,5	15,5	15,0	0,5	166	50	175	2500	—
12	12,2	—	—	—	—	—	177	2620	11,7
13	14,0	12,8	12,1	0,7	348	145	154	—	—
14	4,2	5,9	5,2	0,7	287	133	357	3170	13,3
15	17,0	21,7	20,7	1,0	394	197	53	3160	12,0
17	15,1	16,1	15,6	0,5	208	73	154	2560	9,4
n	16			14	14	14	14	14	12
gem.	19,7			2,7	1436	552	180	2690	11,0
SD	7,3			3,0	1589	598	67	395	1,9

De patiënten worden met dezelfde nummers aangegeven als in de overige verzameltabellen, PRC: $ng.ml^{-1}u^{-1}$, RSR: E/min., ASR: $\mu g/24^u$, PV: ml/1.73 m², ECV: L/1.73 m².

De $RSR_{tot.}$ -waarden liepen uiteen van 166 tot 5850 E/min., gemiddeld 1436 ± 1589 E/min. De RSR_{100g} -waarden varieerden van 50 tot 2258 E/min., gemiddeld 552 ± 598 E/min.

De resultaten van de ASR-bepaling liggen binnen de normale grenzen voor ons laboratorium. Ook de gegevens van de PV- en ECV-bepaling zijn bij de onderzochte groep patiënten niet afwijkend van normaal. De resultaten van deze volumebepalingen werden opgenomen in een vergelijkend onderzoek waarbij geen significante verschillen konden worden aangetoond tussen de "statische" volumina van patiënten met een resp. normale en lage PRC en van een normale controle-groep (Schalekamp e.a., 1974).

In fig. 22 is de $PRC_{stand.}$ uitgezet tegen de PRC in de arteriële bloedmonsters welke werden afgenomen tijdens het nieronderzoek. Uit de goede overeenkomst van beide bepalingen kan worden afgeleid dat de proefomstandigheden zelf weinig invloed hebben gehad op de PRC.

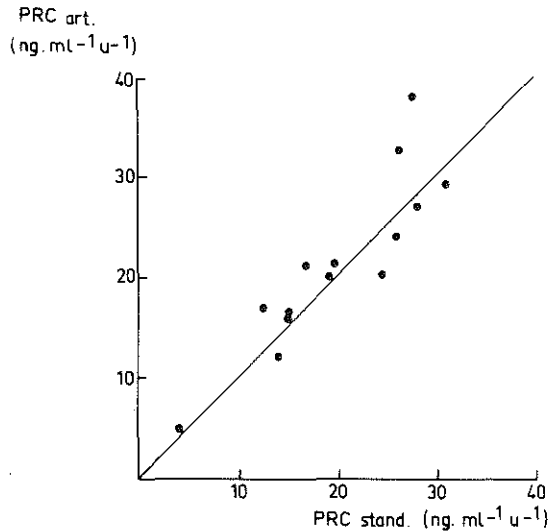


Fig. 22. De plasma renineconcentratie in arteriële bloedmonsters ($PRC_{art.}$) afgenomen tijdens het nieronderzoek, uitgezet tegen de perifere plasma renineconcentratie onder basale omstandigheden ($PRC_{stand.}$). De weergegeven lijn is de bisectrice van de hoek of lijn van overeenstemming.

C. Correlatie-berekeningen

In tabel 15 zijn de correlatiecoëfficiënten en de overschrijdingskansen weergegeven van de correlatie-berekeningen tussen resp. RSR en $PRC_{stand.}$ en de leeftijd, de haemodynamische parameters verkregen uit de $^{133}\text{Xenon}$ uitwas-curven en de klaringsonderzoeken, de gemiddelde intra-arteriële druk, PV en ECV, en de aldosteron-secretiesnelheid.

Om rekenkundige problemen te vermijden werd $RSR_{tot.}$ gebruikt in de berekeningen met de $^{133}\text{Xenon}$ uitwas gegevens en $RSR_{100\text{ g}}$ in de correlaties met de klaringsresultaten.

De renine-secretiesnelheid was significant negatief gecorreleerd met de leeftijd van de patiënten, met de corticale- en met de

Tabel 15

Relaties met de renine-secretiesnelheid en de plasma renine-concentratie (stand.)

	RSR (log) tot.			RSR/100 g (log)			PRC (log) stand.		
	n	r	p	n	r	p	n	r	p
leeftijd	14	-0,71	<0,01	14	-0,70	<0,01	16	-0,60	<0,05
C_1	14	+0,39	n.s.		-		16	+0,40	n.s.
C_2	14	-0,13	n.s.		-		16	-0,09	n.s.
% C_1	14	+0,41	n.s.		-		16	+0,05	n.s.
MBF	14	+0,41	n.s.		-		16	+0,38	n.s.
corticale weerstand	14	-0,54	<0,05		-		16	-0,54	<0,05
TRBF		-		14	+0,51	n.s.	16	+0,51	<0,05
nierweerstand (RVR)		-		14	-0,62	<0,05	16	-0,73	<0,01
FF		-		13	-0,66	<0,05	15	-0,29	n.s.
gemiddelde intra- arteriële druk (MAP)	14	-0,33	n.s.	14	-0,32	n.s.	16	-0,66	<0,01
plasmavolume (PV)	12	+0,15	n.s.	12	+0,23	n.s.	14	-0,30	n.s.
extracellulaire volume (ECV)	10	-0,29	n.s.	10	-0,23	n.s.	12	-0,39	n.s.
aldosteron secretie snelheid (ASR) (log)	12	+0,21	n.s.	12	+0,17	n.s.	14	-0,24	n.s.
PRC (log) stand.	14	+0,55	<0,05	14	+0,52	n.s.		-	

nierweerstand en met de filtratie fractie. Geen significante regressie werd gevonden met de renale bloeddorstomingsgegevens (C_1 , C_2 , MBF en TRBF), met de gemiddelde intra-arteriële druk, met de "statische" volumina en met de aldosteron-secretiesnelheid. De significante correlaties zijn weergegeven in de figuren (23 t/m 26).

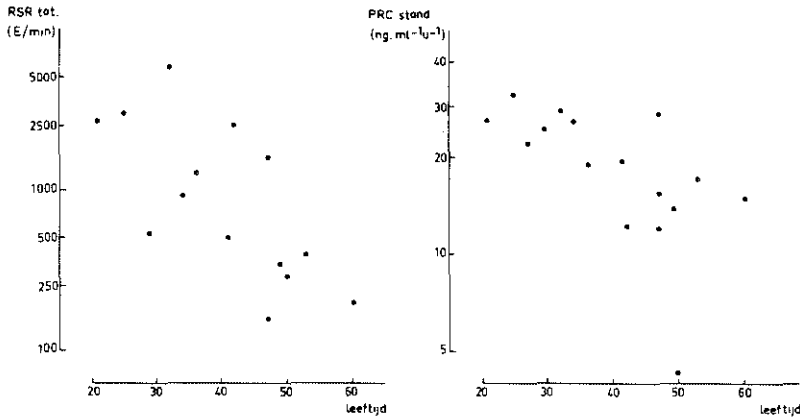


Fig. 23. Relaties van resp. de renine-secretiesnelheid ($RSR_{tot.}$) en de basale plasma renine-concentratie ($PRC_{stand.}$) met de leeftijd.

$RSR_{tot.}$ (log): $n = 14$, $r = -0.71$, $p < 0.01$, $y = 4.129 - 0.0298x$.

$PRC_{stand.}$ (log): $n = 16$, $r = -0.60$, $p < 0.05$, $y = 1.713 - 0.114x$.

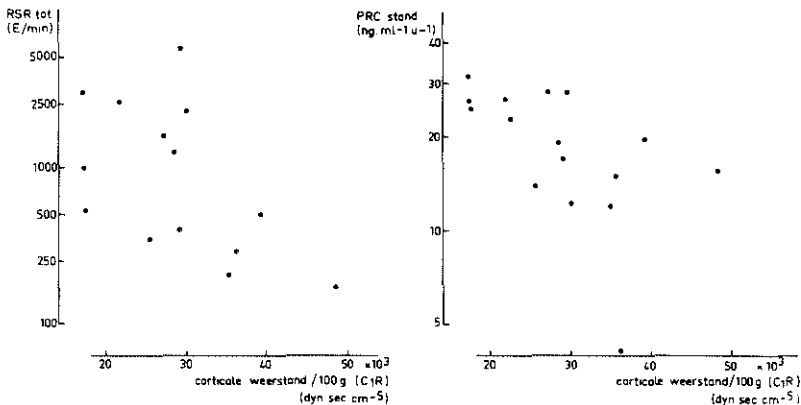


Fig. 24. Relaties van resp. de renine-secretiesnelheid ($RSR_{tot.}$) en de basale plasma renine-concentratie ($PRC_{stand.}$) met de corticale weerstand per 100 g nierweefsel (C_1R).

$RSR_{tot.}$ (log): $n = 14$, $r = -0.54$, $p < 0.05$, $y = 3.752 - 0.00003x$.

$PRC_{stand.}$ (log): $n = 16$, $r = -0.54$, $p < 0.05$, $y = 1.637 - 0.00001x$.

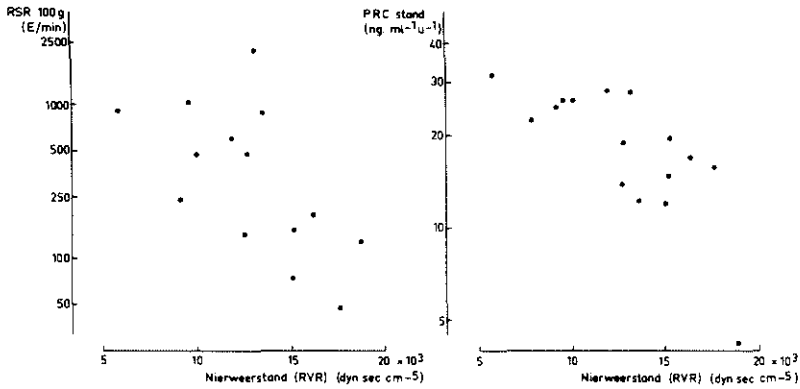


Fig. 25. Relaties van resp. de renine-secretiesnelheid per 100 g nierweefsel ($RSR_{100\text{ g}}$) en de basale plasma renineconcentratie ($PRC_{\text{stand.}}$) met de nierweerstand (RVR).
 $RSR_{100\text{ g}}$ (log): $n = 14$, $r = -0.62$, $p < 0.05$, $y = 3.60 - 0.00008x$.
 $PRC_{\text{stand.}}$ (log): $n = 16$, $r = -0.73$, $p < 0.01$, $y = 1.81 - 0.00004x$.

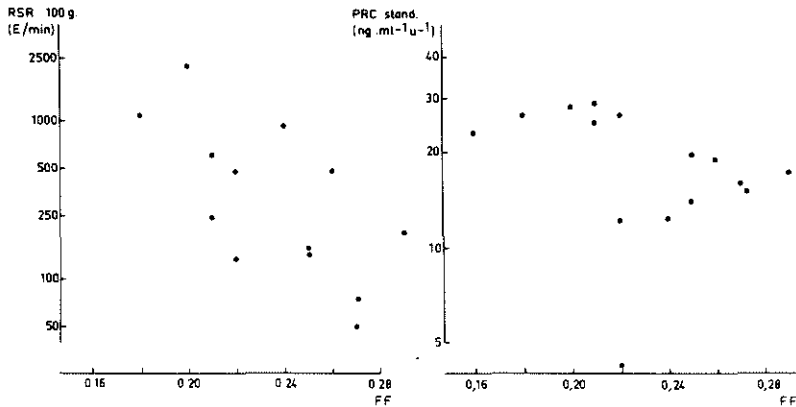


Fig. 26. Relaties van resp. de renine-secretiesnelheid per 100 g nierweefsel ($RSR_{100\text{ g}}$) en de basale plasma renineconcentratie ($PRC_{\text{stand.}}$) met de filtratie fractie (FF).
 $RSR_{100\text{ g}}$ (log): $n = 13$, $r = -0.66$, $p < 0.05$, $y = 4.83 - 9.96x$.
 $PRC_{\text{stand.}}$ (log): $n = 15$, $r = -0.28$, $p > 0.05$.

De plasma renineconcentratie was in dit onderzoek significant negatief gecorreleerd met de leeftijd, de corticale- en de nierweerstand en met de gemiddelde intra-arteriële druk. De regressie tussen PRC en TRBF was significant positief. Er werden geen significante relaties gevonden tussen PRC en resp. de $^{133}\text{Xenon}$ washout gegevens, de filtratie fractie, PV en ECV en met de aldosteron-secretie-

snelheid. Er moet echter worden opgemerkt dat het ontbreken van een significante regressie tussen PRC en FF het gevolg is van de waarnemingen bij één patiënt, zoals naar voren komt in fig. 26. Als deze patiënt buiten beschouwing wordt gelaten, dan wordt een correlatie-coëfficiënt berekend van -0.59 ; bij 14 waarnemingen is de overschrijdingskans kleiner dan 5%.

De renine-secretiesnelheid ($RSR_{tot.}$), uitgezet tegen de $PRC_{stand.}$ en tegen de arteriële PRC tijdens het niercirculatie-onderzoek, levert significante positieve relaties op (fig. 27).

Als de renine-secretiesnelheid tegen $\%C_1$ wordt uitgezet, wordt een (niet-significante) positieve regressie gevonden ($r = +0.41$ bij 14 waarnemingen – fig. 28). Als dezelfde procedure wordt gevolgd met betrekking tot de absolute corticale – (CBF) en subcorticale bloeddoorstroming (SCBF) dan is de relatie tussen RSR en CBF duidelijk positief ($n = 14$, $r = +0.55$, $p < 0.05$), terwijl ten opzichte van SCBF géén regressie naar voren komt (fig. 29), met andere woorden: de reninesecretie is lager naarmate er minder bloed door de buitenste nierschors stroomt.

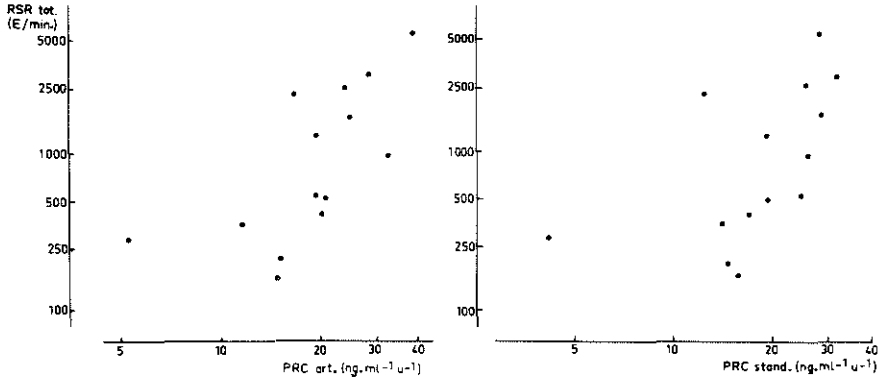


Fig. 27. Relatie tussen de renine-secretiesnelheid en de bij het onderzoek gevonden arteriële plasma renineconcentratie ($PRC_{art.}$) resp. de basale PRC ($PRC_{stand.}$). De schaalverdeling is logaritmisch.

$PRC_{art.}$: $n = 14$, $r = +0.66$, $p < 0.02$, $y = 1.008 + 1.49x$.

$PRC_{stand.}$: $n = 14$, $r = +0.55$, $p < 0.05$, $y = 1.420 + 1.19x$.

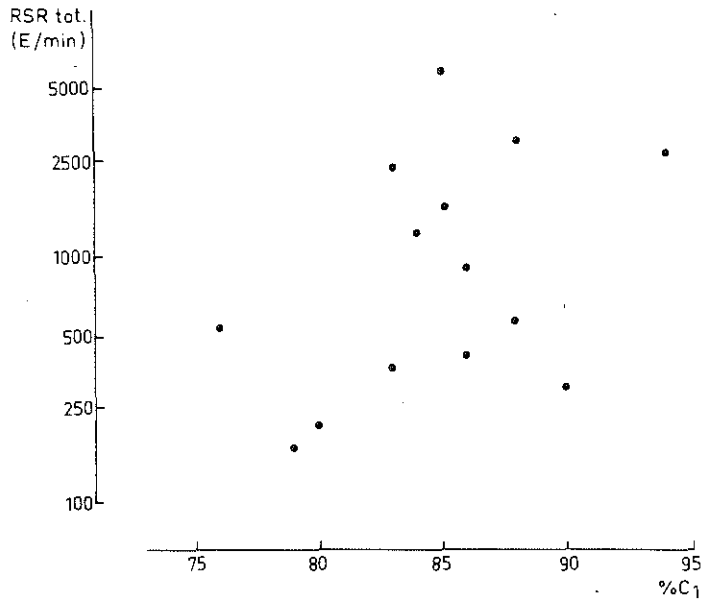


Fig. 28. Relatie tussen de renine-secretiesnelheid en de procentuele verdeling van de renale bloeddorstroming naar de schors (%C₁), n = 14, r = +0.41, p > 0.05.

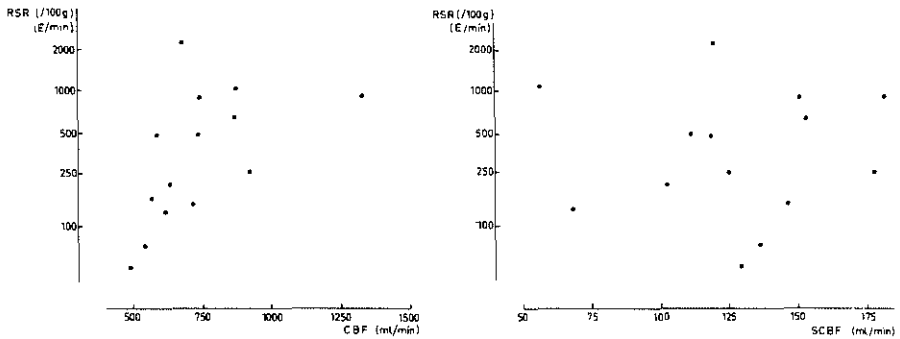


Fig. 29. Relaties tussen de renine-secretiesnelheid (RSR_{100g}) en resp. de absolute corticale- en subcorticale bloeddorstroming (CBF en SCBF). De regressie tussen RSR_{100g} en CBF is significant, n = 14, r = +0.55, p < 0.05, y = 1.619 + 0.0012x.

D. Literatuurgegevens

Voor zover ons bekend is, werd de reninesecretie bij patiënten met benigne essentiële hypertensie tot nu toe door 4 studiegroepen onderzocht (Kaneko e.a., 1968; Hollenberg e.a., 1969b en 1969c; Blaurock e.a., 1970b en Sealey e.a., 1973).

Kaneko en medewerkers (1968) veroorzaakten bij 28 patiënten met benigne essentiële hypertensie een bloeddrukdaling tot een gemiddelde arteriële druk van 75 tot 120 mmHg. Bij 16 patiënten resulteerde dit in een duidelijke toeneming van de reninesecretie (veneuze-arteriële PRC-verschil \times RPF). Bij 12 patiënten werd geen verandering van de RSR gevonden. De toeneming van de RSR werd vooral gezien bij patiënten met een gestoorde nierdoorbloeding (en verhoogde nierweerstand). De patiënten met een langer bestaande bloeddrukverhoging reageerden o.h.a. niet met het stijgen van de reninesecretie. Verondersteld werd dat onderlinge verschillen in sympathicus-activiteit een belangrijke rol zouden spelen in de "response" op bloeddrukdaling. In deze studie werd geen nadere analyse gemaakt van de relatie tussen RSR en de nierdoorbloeding in de controle-fase. De PRC in niervene-bloed was negatief gecorreleerd met de nierdoorbloeding als alle waarnemingen vóór en na de bloeddrukdaling werden gecombineerd.

Hollenberg e.a. (1969b) vonden een relatief lage renine-secretiesnelheid bij patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie in vergelijking met patiënten waarbij matige tot ernstige vasculaire veranderingen in de niervaten werden gevonden bij arteriografisch onderzoek. Bij patiënten met maligne hypertensie was de reninesecretie sterk toegenomen. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de RSR-waarden van de groep ongecompliceerde hypertensiepatiënten en van de patiënten met geringe veranderingen in de intrarenale vaten. De reninesecretie was vooral hoog bij de patiënten bij wie de procentuele verdeling van de intrarenale bloeddorstrooming naar de de schors, bepaald met de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode ($\%C_1$), was afgenomen. Uit deze waarneming werd afgeleid dat de reninesecretie door de verminderde corticale doorstroming werd gestimuleerd.

In een uitgebreider onderzoek (Hollenberg e.a., 1969c) werd de haemodynamische situatie gewijzigd door de patiënten, na controle-waarnemingen, 60° te kiepen met het hoofd naar boven. Dit veroor-

zaakte een sterke vermindering van de nierschorsdoorbloeding en een toeneming van de reninesecretie. De verklaring hiervoor werd gezocht in de toeneming van de sympathicus-activiteit.

Blaufox e.a. (1970b) onderzochten 16 patiënten met benigne essentiële hypertensie eveneens met de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode. Bij 12 patiënten werd de renine-secretiesnelheid bepaald. In dit onderzoek werd een negatieve correlatie gevonden tussen RSR en $\%C_1$. Omdat het veneuze-arteriële PRC-verschil bij 4 patiënten negatief was, werden in deze correlatie ook negatieve RSR-waarden opgenomen. Ook werd een negatieve correlatie gevonden tussen de PRC in niervene-bloed en $\%C_1$. Deze bevindingen komen overeen met de conclusie van Hollenberg e.a. (1969b). Van de onderzochte groep patiënten gebruikten 5 patiënten een dieet met veel keukenzout (200 mmol. per dag), terwijl de anderen een strenge zoutbeperking kregen opgelegd (minder dan 50 mmol. per dag). De procentuele verdeling van de intrarenale bloeddorstroming naar de cortex ($\%C_1$) was positief gecorreleerd met de zoutuitscheiding in de 24 uur voorafgaand aan het onderzoek. De invloed van het wisselende zoutgebruik op zowel de reninesecretie als op $\%C_1$ in deze studie, maakt vergelijking met ons onderzoek onmogelijk.

Sealey e.a. (1973) bepaalden bij hypertensiepatiënten het veneuze-arteriële PRC-verschil in de niervaten. Een haemodynamisch onderzoek werd niet verricht. Op deze wijze kon alleen langs de indirecte weg een indruk worden verkregen over de reninesecretie. Het onderzoek was vooral bedoeld om renovasculaire- van essentiële hypertensie te kunnen onderscheiden.

In dit literatuuroverzicht zijn de, door de verschillende auteurs berekende, RSR-waarden niet vermeld omdat afwijkende PRC- en bloeddorstromingsbepalingen onderlinge vergelijking onmogelijk maken.

E. Bespreking

Het samengaan van lagere plasma renineconcentraties en lagere RSR-waarden met een toenemende verstoring van de nierdoorbloeding is in tegenspraak met de karakteristieke stijging van de reninesecretie bij nier-ischämie. Omdat de reninesecretie vooral in de buitenste nierschors plaatsvindt (Brown e.a., 1963; Horiuchi e.a.,

1971), krijgt deze discrepantie nog meer reliëf door de positieve correlatie van de reninesecretie met de corticale bloeddorstrooming (CBF) en de negatieve correlatie met de corticale weerstand per 100 g. Bij onze patiënten blijkt "suppressie" van de reninesecretie samen te gaan met "relatieve" corticale ischaemie. Uit de positieve correlatie tussen PRC en reninesecretie kan worden afgeleid dat de lagere PRC-waarden inderdaad het gevolg zijn van een vermindering van de reninesecretie en niet door een verhoogde afbraak moeten worden verklaard.

Omdat het onderzoek alleen met invasieve methoden kon worden verricht, kan men zich afvragen of de verkregen gegevens ook representatief zijn voor de "normale" situatie. Het zou niet ondenkbaar zijn dat de verkregen relaties alleen op de onderzoek-opstelling betrekking hebben. Als de PRC-waarden onder basale omstandigheden in de kliniek worden vergeleken met de arteriële PRC tijdens het nieronderzoek, wordt echter een goede overeenkomst gevonden (fig. 22). Alleen de patiënten met een hoog-normaal renine, waarbij de reninesecretie kennelijk niet is onderdrukt, hebben een wat hogere PRC tijdens het onderzoek. Alhoewel de relatie tussen RSR en $PRC_{art.}$ tijdens het nieronderzoek beter is dan de relatie $RSR - PRC_{stand.}$ (fig. 27), is er een duidelijke positieve regressie. Dit gegeven steunt de veronderstelling dat de gevonden renine-secretiewaarden de "normale" reninesecretie onder de condities waarin het gehele onderzoek is verricht benaderen.

De – ogenschijnlijke – discrepantie tussen het bestaan van een "relatieve corticale ischaemie" en een verlaagde reninesecretie komt door de baroreceptor-theorie in een ander daglicht te staan. De reninesecretie wordt onderdrukt als de druk in de afferente arteriole toeneemt. Op grond van de nauwe anatomische relatie tussen het juxta-glomerulaire apparaat en de glomerulus is het waarschijnlijk dat de druk in de afferente arteriole ter hoogte van de juxtaglomerulaire cellen overeenkomt met de capillaire hydrostatische druk in de glomerulus. Er zijn goede argumenten om aan te nemen dat de filtratie fractie een maat is voor deze hydrostatische druk (hoofdstuk IV). De hogere filtratie fractie van de patiënt met essentiële hypertensie is waarschijnlijk het gevolg van de voortgeleiding van de verhoogde intra-arteriële druk tot in de nier, ondanks de toegenomen weerstand. In vorige studies werd een negatieve correlatie gevonden tussen de filtratie fractie en de plasma renineconcentratie bij patiën-

ten met benigne essentiële hypertensie (Schalekamp e.a., 1971; Schalekamp e.a., 1974^a). Dit werd verklaard met de baroreceptortheorie. De negatieve correlatie tussen de reninesecretie en de filtratie fractie in dit onderzoek is een nog sterker argument voor de hypothese dat het baroreceptormechanisme verantwoordelijk is voor de reninesuppressie bij benigne essentiële hypertensie.

De RSR en de PRC zijn lager bij oudere patiënten met een hogere nierweerstand en met een meer uitgesproken bloeddrukverhoging. Hieruit komt naar voren dat reninesuppressie een fenomeen is van een verder voortgeschreden stadium van de essentiële hypertensie. In het beloop van het ziekteproces zal men bij het vervolgen van de PRC (èn renine-secretiesnelheid) een bifasisch patroon kunnen waarnemen. In de beginfase is de plasma renineconcentratie normaal. Dit stadium zal nu geleidelijk overgaan in een fase met een gesupprimeerde reninesecretie door de verhoogde renale perfusiedruk en voortgeleiding hiervan tot in de afferente arteriolen en in de glomeruli. Bij klaringsonderzoek komt dit tot uiting in het toenemen van de filtratie fractie. De, met het ziekteproces samengaande vaatveranderingen in de nier, zullen bij verdere progressie resulteren in vaatgebieden met een verlaagde perfusiedruk. Als gevolg hiervan zal nu de reninesecretie stijgen, waardoor de PRC weer normaal wordt of abnormaal hoge waarden bereikt (geaccelereerde fase). Omdat in deze studie alleen patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie werden onderzocht is van het veronderstelde bifasische beloop van de reninesecretie alleen het dalende "been" zichtbaar gemaakt (fig. 23 t/m 26).

Het is nu verklaarbaar dat Hollenberg e.a. (1969b) een significant hogere reninesecretie vonden bij patiënten met verder voortgeschreden intrarenale vaatveranderingen vergeleken met de groep patiënten met lichte tot matige vasculaire veranderingen. In hoofdstuk IV is naar voren gekomen dat de door ons onderzochte patiënten alleen tot de laatste groep volgens de indeling van Hollenberg behoren (intrarenale vasculaire veranderingen t/m graad II). Onze bevindingen zijn in overeenstemming met de gegevens van Kaneko e.a. (1968). De patiënten die niet met een toeneming van de reninesecretie reageerden op de kiepproof (gesupprimeerde reninesecretie) waren o.h.a. ouder.

Uit onze gegevens blijkt niet dat de intrarenale bloedstroomverdeling bij patiënten met benigne essentiële hypertensie onder

invloed staat van de reninesecretie of van de plasma renineconcentratie. Carrière e.a. (1969, 1970) vonden na angiotensinetoediening een vermindering van de buitenste corticale bloeddorstrooming. De bevindingen van ons onderzoek zijn hieraan tegengesteld. Hogere PRC-waarden worden juist gevonden bij patiënten met een niet, of nauwelijks gestoorde nierschorsdoorbloeding. Hiermee wordt benadrukt dat het renine-angiotensine systeem bij patiënten met benigne essentiële hypertensie een passieve rol speelt.

Als de reninesecretie wordt gebruikt als graadmeter voor de invloed die het hypertensieve proces op de niercirculatie heeft gehad, dan blijkt uit de relaties tussen RSR en resp. $\%C_1$, CBF en SCBF (fig. 28 en 29) dat er waarschijnlijk bij progressie van de ziekte een herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming naar de juxta-medullaire circulatie optreedt. Bij de overgang naar laag-renine hypertensie nemen $\%C_1$ en CBF af, terwijl SCBF geen duidelijke veranderingen toont. Evenals uit de vergelijking van de klaringsgegevens met de resultaten van de $^{133}\text{Xenin}$ washout curven in hoofdstuk IV naar voren is gekomen, blijkt ook hier weer uit dat de redistributie "passief" is.

Bij de correlatie-berekeningen werden geen aanwijzingen gevonden voor een verband tussen de reninesecretie en resp. het plasma- en extracellulaire volume en de aldosteron-secretiesnelheid. Omdat de glomerulaire filtratiesnelheid en de zoutbalans (en dus het zoutaanbod aan de macula densa) bij de selectie en de voorbereiding van de patiënten een belangrijke rol hebben gespeeld, wordt – per exclusionem – meer aannemelijk dat het baroreceptor mechanisme van overheersende betekenis is bij de reninesuppressie van de patiënt met benigne essentiële hypertensie.

F. Samenvatting

1. De renine-secretiesnelheid (RSR), bepaald tijdens het niercirculatie-onderzoek is significant positief gecorreleerd met de plasma renineconcentratie ($n = 14$, $r = 0.55$, $p < 0.05$), bepaald onder gestandaardiseerde omstandigheden in de kliniek. Hieruit wordt geconcludeerd dat de berekende RSR een acceptabele afspiegeling vormt van de reninesecretie onder "basale" omstandigheden.

2. De RSR is positief gecorreleerd met de absolute corticale bloeddoorstroming en negatief met de corticale weerstand per 100 g nierweefsel. De verklaring hiervoor wordt gevonden in de baroreceptor-theorie over de reninesecretie. De RSR wordt o.m. bepaald door de druk in de afferente arteriolen ter hoogte van de juxta-glomerulaire cellen. De filtratie fractie is waarschijnlijk een maat voor de intraglomerulaire druk en — door de nauwe anatomische relatie — ook voor de druk in de afferente arteriolen. De, in vorig onderzoek gevonden, negatieve correlatie tussen de plasma renineconcentratie en de filtratie fractie wordt nu bevestigd voor de reninesecretie. Voortgeleiding van de verhoogde intra-arteriële druk tot in de nier, ondanks de verhoogde nierweerstand, zal het fenomeen van de reninesuppressie bij benigne essentiële hypertensie kunnen verklaren.
3. De onderdrukte reninesecretie is een uiting van een verder gevorderd stadium van de essentiële hypertensie, wat blijkt uit de negatieve correlaties van RSR met de leeftijd, met de bloeddruk en met de nierweerstand. In het beloop van het hypertensieve ziekteproces speelt het renine-angiotensine systeem dus waarschijnlijk slechts een passieve rol.
4. Als de RSR wordt gebruikt als een parameter voor de invloed van de bloeddrukverhoging op de niercirculatie, dan zijn er sterke aanwijzingen voor een "passieve" redistributie van de intrarenale bloeddoorstroming naar de juxta-medullaire circulatie in een later stadium van de ziekte. De plasma renineconcentratie en de RSR hebben geen aanwijsbare invloed op de intrarenale verdeling van de bloeddoorstroming bij patiënten met benigne essentiële hypertensie.
5. In ons onderzoek werden geen significante correlaties gevonden tussen de RSR resp. de statische volumina (PV en ECV) en de aldosteron-secretiesnelheid.

HOOFDSTUK VI

De invloed van een hypertonische zoutbelasting op de intrarenale bloeddorstrooming en op de zoutuitscheiding

A. Inleiding

1. *Haemodynamische aspecten van de zoutuitscheiding*

De nier reageert op een snelle intraveneuze zoutbelasting met een toeneming van de glomerulaire filtratie, met een in verhouding sterkere stijging van de renale plasmadoorstroming en met een toeneming van de zoutuitscheiding (Wesson, 1969). Het (onfysiologische) experiment van de plotselinge vergroting van het extracellulaire volume is door vele onderzoekers gebruikt om de intrarenale mechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij de zoutuitscheiding.

De mate waarin zout wordt uitgescheiden, is afhankelijk van veranderingen in glomerulaire filtratie en tubulaire terugresorptie. Mills e.a. (1961), Blythe en Welt (1963), Levinsky en Lalone (1963), Rector e.a. (1964), Stein e.a. (1964) en McDonald en De Wardener (1965) hebben aangetoond dat de zoutuitscheiding ook kan toenemen bij een onveranderde of zelfs bij een dalende glomerulaire filtratie. De aandacht is daarna vooral gericht geweest op het tubulaire aandeel in de zoutuitscheiding.

Diverse onderzoeken hebben uitgewezen dat de tubulaire terugresorptie van zout onder invloed staat van fysische factoren in de peritubulaire capillairen en in de verdere ruimte om de tubulus-

cellen. Berliner (1968), Schrier en De Wardener (1971) en Earley en Schrier (1974) geven uitgebreide samenvattingen van dergelijke experimenten. Verhoging van de druk in de peritubulaire capillairen wordt gevolgd door een vermindering van de tubulaire terugresorptie van zout. Bij vasodilatatie van de nier, i.c. ten gevolge van volumebelasting, neemt de peritubulaire hydrostatische druk toe (Martino en Earley, 1968, Lowenstein e.a., 1970).

De betekenis van de oncotische druk in de peritubulaire capillairen voor het gedrag van de tubuli inzake de terugresorptie van zout is gebleken uit experimenten waarbij een volumebelasting werd gegeven met plasma of dextran-oplossingen (Goodyer e.a., 1949, Martino en Earley, 1967).

Het toedienen van hyperoncotische oplossingen heeft veel minder effect op de zoutuitscheiding dan iso-oncotische oplossingen, omdat verhoging van de oncotische druk de invloed van de hydrostatische drukstijging op de tubulaire terugresorptie zal tegenwerken. Volgens Brenner e.a. (1971b) en Daugharty e.a. (1973) is de verminderde tubulaire terugresorptie van zout na een acute volumebelasting met niet-colloïdale oplossingen zelfs eerder het gevolg van het dalen van de postglomerulaire oncotische druk dan van het stijgen van de hydrostatische druk.

De zg. glomerulo-tubulaire balans, de relatie tussen glomerulaire filtratie en de proximale terugresorptie, wordt door een volumebelasting verstoord. Vooral Earley en zijn medewerkers (Earley e.a., 1972) hebben zich met de vraag beziggehouden op welke wijze de actieve, energie vragende, proximale zoutterugresorptie (Kiil e.a., 1961 en Kramer en Deetjen, 1963) onder invloed van de Starlingkrachten kan veranderen. Volgens hun hypothese worden de geometrische verhoudingen van de intercellulaire ruimten in de tubuluswand beïnvloed door de intracapillaire hydrostatische en oncotische druk. Bij verhoging van de hydrostatische druk in deze ruimten zou de actief teruggeresorbeerde zoutoplossing teruglekken naar het tubuluslumen door het opengaan van intercellulaire kanalen.

De fysische krachtsverhouding heeft waarschijnlijk ook invloed op de terugresorptie in meer distaal gelegen segmenten van het nefron (Stumpe e.a., 1970, Buckalew e.a., 1970). Door verschillende onderzoekers is een vermindering van de fractionele zoutterugresorptie in de lis van Henle aangetoond na een acute vergroting van het extracellulaire volume (Tobian e.a., 1964, Eknoyan e.a., 1967,

Buckalew e.a., 1969, Buckalew e.a., 1970, Stumpe e.a., 1970 en Bennett, 1973). Daarnaast is het vermogen van de distale tubulus om zout terug te kunnen resorberen waarschijnlijk beperkt (Brenner en Berliner, 1969, Wathen en Selkurt, 1969). Een toeneming in de zoutuitscheiding zou dan ook kunnen worden verklaard door een overmatige distale zoutbelasting na een vermindering van de proximale terugresorptie. Indirect kan de invloed van de fysische factoren ter hoogte van de proximale tubulus op deze wijze een verminderde distale terugresorptie verklaren. Bennet (1973) concludeerde echter uit de resultaten van onderzoeken bij honden dat de natriurese na een vergroting van het extracellulaire volume volledig kan worden verklaard door een vermindering van de distale zoutterugresorptie. Hieruit komt naar voren dat de distale tubulus niet alleen passief bij de zoutuitscheiding betrokken is, maar in dit opzicht een eigen regulerend vermogen heeft.

Veranderingen in de haemodynamische verhoudingen in de nier kunnen op theoretische gronden ook langs een andere weg aan het toenemen van de zoutuitscheiding bijdragen. Earley en Friedler (1964, 1965) vonden bij honden dat de niet-corticale bloeddoorstroming na een acute zoutbelasting sterker toenam dan de corticale. De regionale bloeddoorstroming werd in dit onderzoek berekend uit de klaring en extractie van PAH. Deze auteurs veronderstelden dat de versnelde medullaire bloeddoorstroming de hoge interstitiële zoutconcentratie zou uitwassen. Het in de tubulus aanwezige volume wordt als gevolg hiervan groter dan vóór de vasodilatatie, omdat ten gevolge van de dalende osmotische gradient minder filtraat door de lis van Henle wordt teruggeresorbeerd. Dit zou resulteren in een snellere doorstroming in de distale tubulus waardoor de zoutterugresorptie in dit segment wordt gestoord. Shuster e.a. (1966) konden, gebruikmakend van dezelfde proefopstelling, geen argumenten vinden die deze veronderstelling steunden.

Een ander – hypothetisch – mechanisme in de nier dat werkzaam kan zijn bij de regulering van de zoutuitscheiding, is een herverdeling van de glomerulaire filtratie over functioneel verschillende nefronen-groepen, welke gekenmerkt zijn door een groter of kleiner vermogen om zout te kunnen terugresorberen (Goodyer en Jaeger, 1955, Horster en Thurau, 1968, De Rouffignac en Bonvalet, 1970). Op grond van hun anatomische kenmerken lijken de juxta-medullaire nefronen met hun lange lissen van Henle beter uitgerust te

zijn voor de zoutterugresorptie dan de buitenste corticale nefronen (Barger, 1966). Jamison (1973) geeft een samenvatting van de literatuur over de uiteenlopende gedragspatronen van deze nefronengroepen onder verschillende experimentele omstandigheden. Na een acute zoutbelasting bij ratten vonden Jamison en Lacy (1971) een redistributie van de glomerulaire filtratie naar de buitenste corticale nefronen. Door anderen (Mandin e.a., 1971, Schneider e.a., 1972) werd in overeenkomende experimenten bij honden echter geen redistributie aangetoond. Barger (1966) veronderstelde dat een eventuele herverdeling van de glomerulaire filtratie afhankelijk zou zijn van de herverdeling van de renale bloeddorstrooming. De nauwe relatie tussen de glomerulaire filtratie en de plasmadorstrooming per nefron welke door Brenner e.a. (1972) werd aangetoond, leek deze veronderstelling te steunen. Door Barrat e.a. (1973) en door Bruns e.a. (1974) werd echter een duidelijke dissociatie gevonden tussen de herverdeling van de glomerulaire filtratie en van de renale plasmadorstrooming na een acute zoutbelasting. Uit de resultaten van hun experimenten werd afgeleid dat de glomerulaire filtratie in de juxtamedullaire glomeruli minder afhankelijk is van de plasmadorstrooming dan in het buitenste deel van de cortex. Na een acute zoutbelasting daalde de filtratie fractie van alleen de juxtamedullaire glomeruli. Het achterblijven van de glomerulaire filtratie bij de plasmadorstrooming in de binnenste cortex wordt verklaard door de grote weerstand van de lange lissen van Henle (Jamison, 1973). Vooral bij sterke toeneming van de glomerulaire filtratie door een grote volumebelasting, wordt een herverdeling van de glomerulaire filtratie naar de buitenste cortex waargenomen (Herrera-Acosta e.a., 1972). De weerstand in de lange lissen van Henle zou geen hoge stroomsnelheden in de tubuli van de juxtamedullaire nefronen toelaten, waardoor de glomerulaire filtratie in deze regio verhoudingsgewijs achterblijft.

De technieken waarmee de intrarenale bloedstroomverdeling kan worden onderzocht zijn eenvoudiger toe te passen dan de micro-punctie of microdissectie methoden die voor het onderzoek van de verdeling van de glomerulaire filtratie worden gebruikt. Daarom is men ertoe overgegaan het onderzoek van de intrarenale bloedstroomverdeling te gebruiken om informatie te verkrijgen over het samenspel van de corticale en juxtamedullaire nefronen bij veranderingen in de zoutbalans. Voor onderzoekingen bij de mens is deze methode de

enige mogelijkheid. Het is duidelijk dat op deze wijze slechts indirecte aanwijzingen kunnen worden verkregen over de functionele betekenis van een redistributie-mechanisme. In de hypothese wordt van een herverdeling van de glomerulaire filtratie uitgegaan. Zoals reeds is uiteengezet, behoeft deze niet steeds parallel te verlopen aan de redistributie van de bloedstroom door de nier. De beoordeling van het effect van een intrarenaal redistributiemechanisme op de mate van zoutuitscheiding wordt bovendien bemoeilijkt doordat zoveel factoren betrokken zijn bij het handhaven van de zoutbalans. Dit geldt vooral voor het fysisch krachtenspel rond de tubuli, dat eveneens door haemodynamische veranderingen wordt beïnvloed.

2. *Hypernatruirese bij essentiële hypertensie*

Na een plotselinge vergroting van het extracellulaire volume wordt bij patiënten met benigne essentiële hypertensie een abnormaal snelle zoutuitscheiding waargenomen (Farnsworth, 1946, Green e.a., 1952, Birchall e.a., 1953, Brodsky en Graubarth, 1953 Ek, 1955, Hollander en Judson, 1957, Baldwin e.a., 1958, Cottier e.a., 1958a, 1958b, Hanenson e.a., 1959, Cottier, 1960, Statius van Eps e.a., 1963, Ulrych e.a., 1964, Cannon, 1968, Buckalew e.a., 1969, Cannon e.a., 1970, Krakoff e.a., 1970 en Schalekamp e.a., 1971). Dit fenomeen, de zgn. "hypernatruirese", is door meerdere van deze auteurs in verband gebracht met veranderingen in de haemodynamische verhoudingen in de nier als gevolg van het hypertensieproces. Cottier e.a. (1958a, 1958b), Cottier (1960), Cannon (1968) en Schalekamp e.a. (1971) vonden een positieve correlatie tussen de mate van hypernatruirese en resp. de nierweerstand en de filtratie fractie in de controle-fase voorafgaand aan de zoutbelasting. Green e.a. (1952), Hollander en Judson (1957), Cottier e.a. (1958a), Hanenson e.a. (1959) en Cannon (1968) vonden een, meestal niet hoog significante, positieve correlatie tussen de toeneming in de zoutuitscheiding en de arteriële druk. Omdat in geen van deze onderzoeken een relatie kon worden gevonden tussen de zoutuitscheiding en de glomerulaire (zout-)filtratie of verandering daarvan, werd geconcludeerd dat een verminderde tubulaire zoutterugresorptie voor het fenomeen van de hypernatruirese verantwoordelijk was (Cottier e.a., 1958a, Hanenson e.a., 1959). In overeenstemming hiermee bleek

in het onderzoek van Schalekamp e.a. (1971) de toeneming van de zoutuitscheiding parallel te verlopen met de toeneming van de tubulaire zout"reëctie". De verminderde tubulaire terugresorptie werd verklaard door veranderingen in de fysische krachtsverhoudingen in de peritubulaire capillairen en in de ruimte om de tubuluscellen (Cannon, 1968, Backalew e.a., 1969, Cannon e.a., 1970 en Schalekamp e.a., 1971). De peritubulaire hydrostatische druk stijgt door voortgeleiding van de verhoogde arteriële druk bij hypertensie sterker dan normaal. Deze druk-voortgeleiding tijdens volumebelasting berust op vasodilatatie (Lowenstein e.a., 1970). De terugresorptie van zout zou hierdoor niet alleen in de proximale tubulus, maar ook in de lis van Henle afnemen (Buckalew e.a., 1969, Cannon e.a., 1970).

Het proces in de lis van Henle zou in dit geval niet secundair zijn aan de "escape" van zout in de proximale tubulus. Dit impliceert dat zich ook in het niermerg vasodilatatie voordoet. Hypernatriurese wordt vooral waargenomen bij de oudere hypertensiepatiënt met een verhoogde totale perifere vaatweerstand en niervaatweerstand, een verhoogde filtratie fractie en een verlaagde plasma-renineconcentratie (Schalekamp e.a., 1971). Dit stempelt het fenomeen van de hypernatriurese tot een kenmerk van langdurig bestaande essentiële hypertensie. Hypernatriurese kan echter alleen worden opgewekt bij patiënten met een niet of nauwelijks gestoorde glomerulaire filtratie (Cottier e.a., 1958a, Hanenson e.a., 1959). Men zal het verschijnsel in het eindstadium van hypertensie dus niet meer waarnemen.

Het verband tussen haemodynamische veranderingen in de nier en het verschijnsel van de hypernatriurese werd aangetoond door middel van klaringsmethoden. Daarbij bleef de vraag open of specifieke veranderingen in de intrarenale bloeddorstrooming of bloedstroomverdeling als gevolg van het hypertensieproces bij de hypernatriurese een rol spelen. Het steile profiel van de zoutuitscheiding bij de hypertensiepatiënt maakt het de onderzoeker mogelijk om door middel van de bepaling van de regionale bloeddorstrooming door de nier naar het zwaartepunt van het mechanisme van de zoutuitscheiding te zoeken. Daarbij kan worden gedacht aan regionale verschillen in vasodilatatie na een volumebelasting, als aan een herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming naar nefronen met een relatief lage terugresorptie-capaciteit voor zout.

Onze serie onderzoeken met behulp van de xenon washout

techniek werd op grond van deze overwegingen aangevuld met een aantal waarnemingen over de invloed van volumebelasting. Gezien de mogelijke rol van het renine-angiotensinesysteem inzake de zoutuitscheiding werd in de proefopstelling tevens de reninesecretie betrokken.

B. Methoden

Bij 10 patiënten werd een intraveneuze zoutbelasting gegeven in de vorm van 300 ml 5% NaCl-oplossing toegediend in 30 min. Een schematische samenvatting van de onderzoek-procedure is weergegeven in hoofdstuk III figuur 14. Deze vorm van volumebelasting werd gekozen om vergelijking met voorgaande studies mogelijk te maken (Schalekamp e.a., 1971).

De bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) vond bij 6 van de 9 patiënten bij wie dit onderzoek werd verricht, op een afzonderlijke dag plaats. Zoals reeds in hoofdstuk III E werd vermeld, werden in de beginfase van het nieronderzoek storingen in de Xenon-uitwascurven verwacht als beide methoden werden gecombineerd. Later bleek dit in de praktijk geen factor van betekenis te zijn. Omdat door deze scheiding in tijd de onderzoekomstandigheden niet volledig identiek konden zijn, werden de gegevens omtrent de G.F.R. en afgeleide waarden zoals de filtratie fractie (FF) niet gebruikt voor correlatie-berekeningen. Ook werd afgezien van het berekenen van de zout-"rejectie" door de nier, op grond van dezelfde overwegingen.

De resultaten, verkregen in het tweede uur na de zoutbelasting, werden gekozen door vergelijking met de controle-waarden. De reden was, dat in deze periode van alle patiënten $^{133}\text{Xenon}$ -uitwascurven konden worden gemaakt. Bovendien is het aannemelijk dat de gegevens van de ^{125}I -Hippuran klaringsmethode in deze fase betrouwbaarder zijn dan die in de voorafgaande fase. Klaringsmethoden zijn immers in principe niet geschikt om abrupte veranderingen aan te tonen.

Voor de berekening van de renine-secretiesnelheid werden na de volumebelasting de gemiddelden berekend van alle veneus-arteriële verschillen in plasma renineconcentratie in gepaard afgenomen bloedmonsters uit de niervaten. Dit gemiddelde verschil – dat dus betrekking heeft op de gehele post-infusie periode – werd vermenigvuldigd

met de renale plasmadoorstromingsgegevens uit het tweede uur na het begin van de zoutbelasting. Deze wijze van berekenen meenden wij te moeten toepassen omdat bij de meeste patiënten sterk schommelende (V-A)PRC-verschillen werden gevonden zonder dat hierin een bepaald beloop kon worden onderkend. Grote, aan de methode gebonden, variaties in de berekende reninesecretie konden op deze wijze genivelleerd worden.

Meestal werd direct na het afsluiten van het zoutinfuus de hoogste plasma natriumconcentratie en de laagste plasma kaliumconcentratie gevonden. Daarom werden de gegevens uit deze periode gebruikt voor de berekening van de statistische significantie van de veranderingen in de plasma elektrolytenconcentraties. Alhoewel de urineproductie van de patiënten per uur werd gemeten, werd de toeneming in de zoutuitscheiding berekend over perioden van 2 uur. Noch in het urinevolume, noch in de zoutuitscheiding werd een significant verschil gevonden tussen de gegevens uit het eerste en het tweede uur na het begin van het zoutinfuus.

Bij de meeste patiënten werd zowel de extractie ratio voor ^{125}I -Hippuran als voor creatinine voor en na de zoutbelasting berekend. Op grond van de gegevens vermeld in hoofdstuk IV, werd de extractie ratio voor Hippuran niet gebruikt als maat voor de intrarenale bloedstroomverdeling.

C. Resultaten

In de tabellen 16, 17 en 18 zijn de gegevens samengevat uit de controleperiode vóór het zoutinfuus (V) en de resultaten van het onderzoek dat in het tweede uur na het begin van de zoutbelasting werd verricht (N). In deze tabellen werd dezelfde nummer-aanduiding voor de patiënten gebruikt als in de voorgaande hoofdstukken.

1. *De invloed van de hypertonische zoutbelasting op de renale bloeddorstroming, de zoutuitscheiding en op de reninesecretie*

Met de gepaarde t-test van Student werd een significante toeneming gevonden van de totale renale bloeddorstroming (TRBF) berekend uit de ^{125}I -Hippuranklaring- en extractiebepalingen ($842 \pm$

Tabel 16

Veranderingen door een volumebelasting met 300 ml. 5% NaCl-oplossing

patiënt	lft.	haem.	C ₁ ml. 100g ⁻¹ .min. ⁻¹	C ₂ ml. 100g ⁻¹ .min. ⁻¹	%C ₁	MBF ml. 100g ⁻¹ .min. ⁻¹	TRBF ml./min. dyn.sec. cm ⁻⁵	RVR	CBF ml./min.	SCBF ml./min.
2	25	V 0,40	519	25	88	461	1510	5800	1329	181
		N 0,35	666	39	86	576	—	—	—	—
4	29	V 0,43	545	47	88	482	1040	9200	915	125
		N 0,41	634	50	84	538	1261	7900	1059	202
5	32	V 0,37	355	52	85	307	794	13100	675	119
		N 0,35	517	45	86	450	1460	7100	1256	204
6	34	V 0,37	486	28	86	421	840	10000	722	118
		N 0,35	573	23	80	468	1558	5400	1246	312
8	41	V 0,43	286	62	76	230	742	15100	564	178
		N 0,39	408	43	84	348	885	10400	743	142
9	42	V 0,47	400	64	83	346	891	13500	740	151
		N 0,44	602	43	81	497	981	12600	795	186
10	47	V 0,45	444	53	85	388	1020	11800	876	153
		N 0,43	562	44	81	463	1570	8200	1272	298
12	47	V 0,33	345	47	86	302	800	15000	688	112
		N 0,32	435	64	88	388	—	—	—	—
15	53	V 0,46	415	84	86	365	730	16400	628	102
		N 0,39	558	47	85	479	1136	9900	966	170
17	60	V 0,39	294	45	80	240	682	15200	546	136
		N 0,36	432	48	78	342	849	13200	662	187

De patiënten worden met dezelfde nummers aangegeven als in de voorgaande tabellen.

V: waarden vóór het toedienen van 300 ml. 5% NaCl oplossing;

N: waarden 60-120 min. na het begin van het zout-infuus.

Tabel 17

Veranderingen door een volumebelasting met 300 m.5% NaCl-oplossing

patiënt	GFR	FF	MAP	ER (hipp.)	ER (creat.)	Na ⁺ conc. meq./L.	K ⁺ conc. meq./L.	Na-uitscheiding meq./2 u.	Toeneming Na-uitscheiding meq./2 u.	K-uitscheiding meq./2 u.
	ml/min.		mmHg							
2 V	—	—	110	0,70	0,16	—	—	—	—	—
N	—	—	110	—	0,13	—	—	—	—	—
4 V	127	0,21	120	0,73	0,22	141	3,6	17	30	5,4
N	123	0,16	125	0,68	0,19	145	3,4	47	—	—
5 V	99	0,20	130	0,72	—	137	3,7	17	50	8,4
N	110	0,12	130	0,59	—	150	3,7	67	—	13,9
6 V	119	0,22	105	0,72	0,13	138	3,7	12	17	22,5
N	130	0,13	105	0,64	0,13	147	3,6	29	—	12,5
8 V	105*	0,25	140	0,79	0,23	146	3,8	19	43	8,8
N	119	0,22	115	0,75	0,16	153	3,2	62	—	11,4
9 V	114*	0,24	150	0,72	0,21	138	3,6	8	58	7,0
N	139	0,24	160	0,71	0,14	144	3,1	66	—	12,7
10 V	117*	0,21	150	0,72	0,22	142	3,5	17	24	9,0
N	138	0,15	160	0,60	0,14	145	3,3	41	—	7,3
12 V	120*	0,22	150	0,74 ⁺	—	143	4,0	5	42	8,1
N	135	—	130	—	—	147	3,5	47	—	17,5
15 V	116*	0,29	150	0,72	0,20	138	3,8	14	62	2,7
N	128	0,18	140	0,57	0,12	146	3,2	76	—	5,9
17 V	114*	0,27	130	0,77	0,20	141	4,0	7	36	8,5
N	120	0,22	140	0,74	0,17	143	3,7	43	—	14,0

Zie bijschrift tabel 16.

* GFR: separaat bepaald, de berekende FF heeft dan ook betrekking op afzonderlijk verrichte klaringsstudies. Van de Na⁺ conc. na het zout-infuus wordt de hoogste waarde vermeld, van de K⁺ conc. de laagste. ER⁺: aangenomen waarde.

Tabel 18

Veranderingen door een volumebelasting met 300 ml. 5% NaCl-oplossing

patiënt	PRC (niervene) ng.ml. ⁻¹ u. ⁻¹	PRC (arteriëel) ng.ml. ⁻¹ u. ⁻¹	verschil PRC _v -PRC _a ng.ml. ⁻¹ u. ⁻¹	RSR _{tot.} E/min.	RSR _{100 g} E.100 g. ⁻¹ min. ⁻¹
2 V	31,8	28,5	+ 3,3	2990	914
N	29,9	30,6	- 0,7	-	- 243
4 V	21,1	20,2	+ 0,9	534	248
N	20,7	21,4	- 0,7	- 524	- 222
5 V	49,5	37,8	+ 11,7	5850	2258
N	51,3	42,7	+ 8,6	8161	2520
6 V	34,3	32,5	+ 1,8	952	477
N	34,2	26,4	+ 7,8	7901	2371
8 V	22,4	21,2	+ 1,2	508	157
N	20,3	20,1	+ 0,2	108	42
9 V	22,1	17,1	+ 5,0	2360	915
N	20,7	17,1	+ 3,6	2048	1001
10 V	29,7	26,8	+ 2,9	1627	618
N	33,5	29,5	+ 4,0	3580	1056
12 V	-	-	-	-	-
N	-	-	-	-	-
15 V	21,7	20,7	+ 1,0	394	197
N	18,9	17,4	+ 1,5	1040	438
17 V	16,1	15,6	+ 0,5	208	73
N	14,2	14,9	- 0,7	- 380	- 153

Zie bijschrift tabel 16.

De vermelde PRC-waarden zijn het gemiddelde van 2 of meer bepalingen vóór, en van 2 of 3 bepalingen in de periode van 30-120 min. na het begin van het zout-infuus.

133 ml/min. naar 1213 ± 295 ml/min., $n = 8$, $p < 0.005$). De glomerulaire filtratie snelheid (GFR) steeg van 115 ± 8 ml/min. naar 127 ± 10 ml/min. ($n = 9$, $p < 0.005$). Omdat de glomerulaire filtratie in verhouding achterblijft bij de toeneming in de bloeddorstrooming (plasma-) daalt de filtratie fractie (0.24 ± 0.03 naar 0.18 ± 0.04 , $n = 8$, $p < 0.005$).

De gegevens van de ¹³³Xenon uitwasmethode tonen een significante toeneming van de gemiddelde bloeddorstrooming per 100 nierweefsel (MBF: $.354 \pm 78$ ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ naar 455 ± 77 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹, $n = 10$, $p < 0.001$) en van de corticale bloeddorstroomingssnelheid per 100 g (C₁: 409 ± 90 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹ naar

Tabel 19

Gemiddelden en standaard deviaties van de onderzochte parameters voor en na volumebelasting met 300 ml. 5% NaCl-oplossing (in 30 min.) met de resultaten van de gepaarde t-test

	voor volumebelasting		60-120 min. na het begin van de volumebelasting		n	t	p
haematocriet	0,41	± 0,05	0,38	± 0,04	10	5.471	<0,001
MAP (mmHg)	133,5	± 17,3	131,5	± 19,0	10	0.505	n.s.
C ₁ (ml.100g. ⁻¹ min. ⁻¹)	409	± 90	539	± 89	10	11.210	<0,001
C ₂ (ml.100g. ⁻¹ min. ⁻¹)	51	± 17	45	± 10	10	1.168	n.s.
MBF (ml.100g. ⁻¹ min. ⁻¹)	354	± 78	455	± 77	10	9.182	<0,001
%C ₁	84	± 4	83	± 3	10	0,802	n.s.
CBF (ml./min.)	707	± 133	1000	± 247	8	4.185	<0,005
SCBF (ml./min.)	135	± 24	213	± 60	8	3.156	<0,05
TRBF (ml./min.)	842	± 133	1213	± 295	8	4.196	<0,005
RVR (dyn.sec.cm. ⁻⁵)	13040	± 2560	9340	± 2700	8	4.939	<0,005
ER _{Hipp.}	0,74	± 0,03	0,66	± 0,07	8	4.163	<0,005
ER _{creat.}	0,20	± 0,03	0,15	± 0,03	8	4.600	<0,005
GFR (ml./min.)	115	± 8	127	± 10	9	4.438	<0,005
FF	0,24	± 0,03	0,18	± 0,04	8	4.773	<0,005
urinevolume (ml./2u.)	338	± 52	382	± 80	9	0.626	n.s.
plasma Na ⁺ conc. (meq./L)	140	± 3	147	± 3 *	9	5.402	<0,001
Na ⁺ uitscheiding (meq./2u.)	13	± 5	53	± 15	9	7.887	<0,001
plasma K ⁺ conc. (meq./L)	3,7	± 0,17	3,4	± 0,23+	9	4.472	<0,005
K ⁺ uitscheiding (meq./2u.)	9,4	± 5,7	11,9	± 3,7	8	1.195	n.s.
PRC (art.)(ng.ml. ⁻¹ u. ⁻¹)	24,5	± 7,4	24,5	± 8,8	9	0.030	n.s.
PRC (niervene)(ng.ml. ⁻¹ u. ⁻¹)	27,6	± 10,1	27,1	± 11,4	9	0.780	n.s.
(V-A) PRC verschil (ng.ml. ⁻¹ u. ⁻¹)	3,1	± 3,5	2,6	± 3,6	9	0.539	n.s.
RSR _{100g} (E/min.)	651	± 680	757	± 1076	9	0.385	n.s.
RSR _{tot.} (E/min.)	1554	± 1881	2742	± 3534	8	1.279	n.s.

In de periode na de volumebelasting werd van de Na⁺ conc. de hoogste en van de K⁺ conc. de laagste waarde weergegeven. Deze werden meestal aansluitend aan de zouttoediening gevonden.

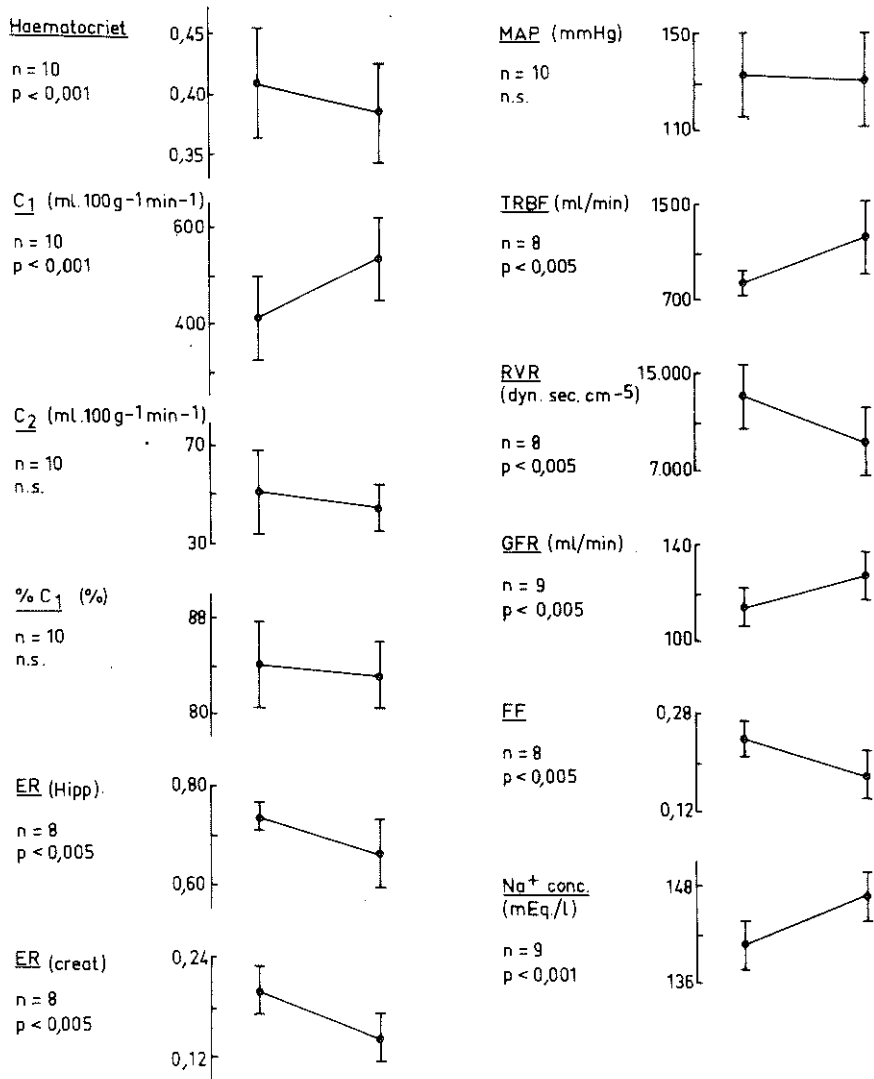


Fig. 30. De invloed van een volumebelasting van 300 ml 5% NaCl-oplossing op de haemodynamische parameters en op de plasma natriumconcentratie. Weergegevens zijn de gemiddelden en standaard deviaties van de waarden uit de controle periode en uit het tweede uur na het begin van de zoutbelasting. Van de natrium concentratie werd de *maximale* waarde na het zoutinfuus voor de berekening gebruikt.

539 ± 89 ml. 100 g.⁻¹ min.⁻¹, n = 10, p < 0.001). De bloeddorstromingssnelheid in de tweede component van de ¹³³Xenon uitwascurve (C₂) toonde geen significante veranderingen. Evenmin werd er een verandering aangetoond van de procentuele verdeling van de intrarenale bloeddorstroming naar de eerste component (%C₁).

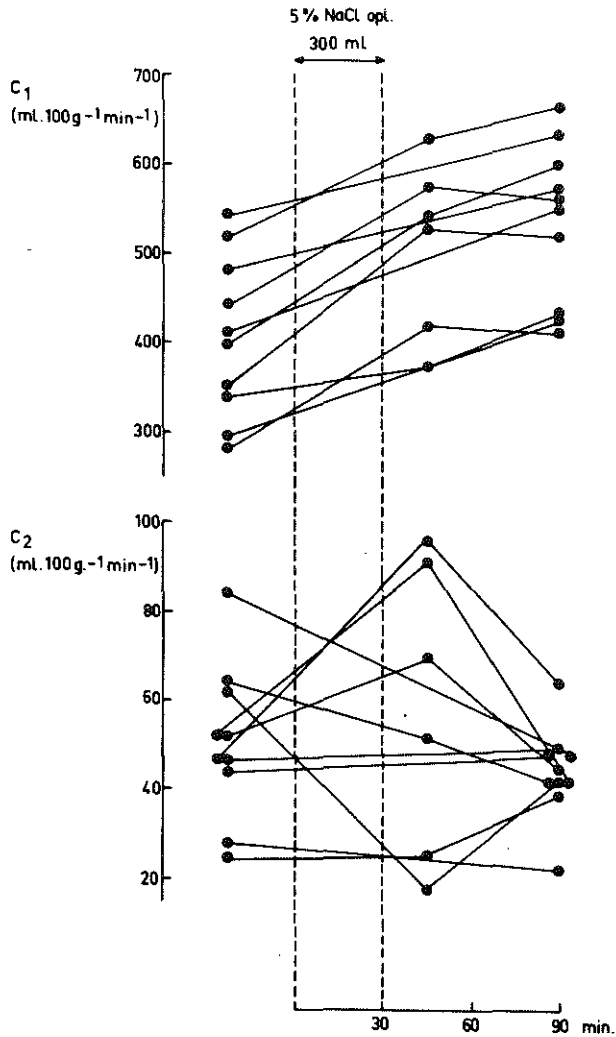


Fig. 31. Veranderingen in de eerste en tweede component van ¹³³Xenon uitwascurven veroorzaakt door een volumebelasting met 300 ml 5% NaCl-oplossing.

Hieruit volgde dat de absolute corticale bloeddorstrooming (CBF) en de subcorticale bloeddorstrooming (SCBF), berekend uit TRBF en $\%C_1$, beide toenamen.

Bij 6 patiënten werden ook direct in aansluiting aan het toedienen van de 300 ml hypertonische zoutoplossing, dus in het eerste uur na het begin van de volumebelasting, $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurven geregistreerd. De veranderingen van C_1 en van C_2 zijn per patiënt weergegeven in figuur 31. Uit de figuur lijkt naar voren te komen dat de toeneming van C_1 in het eerste uur na het begin van de zoutbelasting nog niet maximaal is. Bij 3 van de 6 patiënten waarbij verscheidene uitwascurven werden geregistreerd, neemt C_1 echter af na het eerste onderzoek na het zoutinfuus. De C_2 -gegevens lopen direct na het zoutinfuus sterk uiteen. In het tweede uur na het begin van de volumebelasting is er meer uniformiteit, waarbij C_2 na vergelijking met de controle-waarnemingen wat lijkt af te nemen. Een mogelijke verklaring voor het op het eerste gezicht erratische verloop van de C_2 -waarden kan zijn dat de bloeddorstrooming door de nier direct na het zoutinfuus nog niet stabiel is. Door de zoutbelasting werd een duidelijke bloedverduunning veroorzaakt, zoals blijkt uit de significante daling van de haematocriet (0.41 ± 0.05 naar 0.38 ± 0.04 , $n = 10$, $p < 0.001$). De bloeddruk veranderde niet significant. Omdat de bloeddorstrooming door de nier sterk toenam, werd een significante daling van de nierweerstand berekend (RVR: 13040 ± 2560 dyn.sec. cm^{-5} naar 9340 ± 2700 dyn.sec. cm^{-5} , $n = 8$, $p < 0.005$).

Het vermogen van de nier om ^{125}I -Hippuran en creatinine uit de bloedbaan te extraheren, nam door de zoutbelasting af. De extractie ratio voor Hippuran ($ER_{\text{Hipp.}}$) daalde van 0.74 ± 0.03 naar 0.66 ± 0.07 , ($n = 8$, $p < 0.03$).

De extractie ratio voor creatinine ($ER_{\text{creat.}}$) daalde eveneens aanmerkelijk van 0.20 ± 0.03 naar 0.15 ± 0.03 ($n = 8$, $p < 0.005$).

In figuur 32 zijn $ER_{\text{Hipp.}}$ en C_1 van alle gelijktijdig uitgevoerde bepalingen zowel uit de controle-periode als na de volumebelasting tegen elkaar uitgezet. Na statistische berekening wordt een hoog significante negatieve correlatie gevonden ($n = 27$, $r = -0.75$, $p < 0.001$).

De extractie ratio van creatinine werd in totaal tijdens 20 $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurven bepaald. Ook tussen $ER_{\text{creat.}}$ en C_1 werd een significante negatieve correlatie gevonden ($n = 20$, $r = -0.60$, $p < 0.01$, figuur 33). Als alle overeenkomende $ER_{\text{Hipp.}}$ en $ER_{\text{creat.}}$

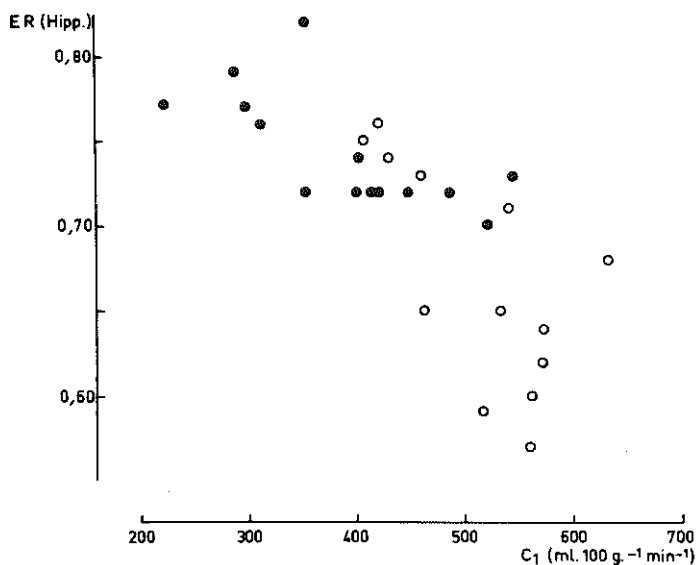


Fig. 32. De relatie tussen de extractie ratio voor ¹²⁵I-Hippuran (ER_{Hipp.}) en de snelste component van gelijktijdig geregistreeerde ¹³³Xenon uitwascurven, (C₁) vóór (●) en na (○) een intraveneuze volumebelasting met 300 ml 5% NaCl-oplossing (n = 27, r = -0.75, p < 0.001, y = 0.913 - 0.00046x).

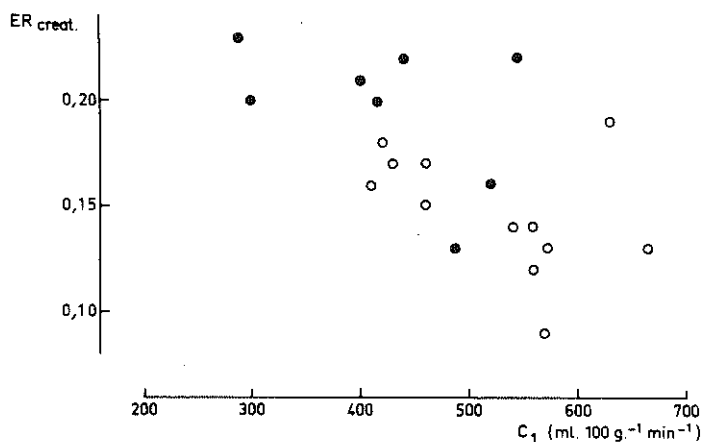


Fig. 33. De relatie tussen de extractie ratio voor creatinine (ER_{creat.}) en de snelste component van gelijktijdig geregistreeerde ¹³³Xenon uitwascurven (C₁), vóór (●) en na (○) een intraveneuze volumebelasting met 300 ml 5% NaCl-oplossing (n = 20, r = -0.60, p < 0.01, y = 0.278 - 0.00023x).

gegevens van vóór en na de volumebelasting in een grafiek tegen elkaar worden uitgezet, dan wordt een positieve regressie gevonden (figuur 34, $n = 22$, $r = +0.63$, $p < 0.01$).

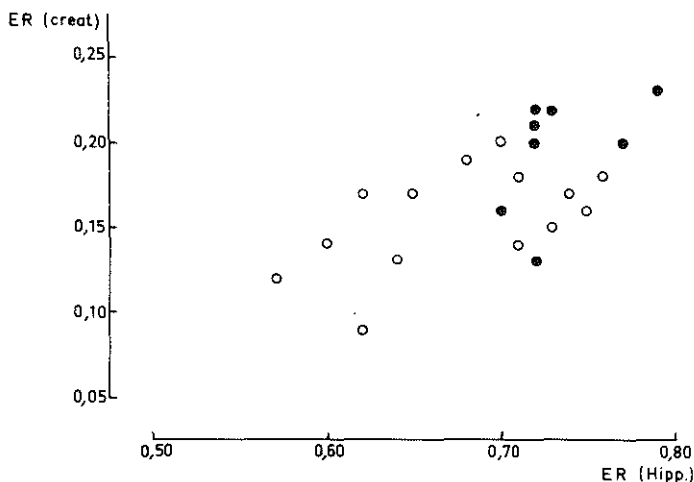


Fig. 34. De relatie tussen de extractie ratio voor creatinine ($ER_{\text{creat.}}$) en voor ^{125}I -Hippuran ($ER_{\text{Hipp.}}$) bij gelijktijdige bepalingen vóór (●) en na (○) een volumebelasting met 300 ml 5% NaCl-oplossing ($n = 22$, $r = +0.63$, $p < 0.01$, $y = -0.105 + 0.396x$).

De plasma renineconcentratie in bloedmonsters uit de nierarterie en -vene veranderde door de volumebelasting niet significant.

Het is duidelijk dat het (V-A) PRC-verschil bij de door ons onderzochte groep patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie, evenmin statistisch aantoonbare wijzigingen onderging. Tussen de patiënten onderling waren er echter duidelijke verschillen. Bij 3 patiënten werd het (V-A)PRC-verschil negatief (tabel 18). Van de 9 patiënten waarbij het (V-A)PRC-verschil kon worden onderzocht, nam dit bij 6 patiënten af. Bij 2 patiënten werd een geringe, maar bij één patiënt werd een aanmerkelijke stijging gevonden. Door deze grote variatie in de uitkomsten kon ondanks het duidelijk toenemen van de renale plasmadoorstroming geen significante verandering van de reninesecretie worden gevonden, berekend als gemiddelde van de gehele groep.

De variatie in de uitkomsten van de reninebepaling ten gevolge van de methodologische onnauwkeurigheid bedraagt naar schatting

10-15%. Dit kan verklaren dat relatief geringe veranderingen in de reninesecretie bij een kleine groep patiënten niet kunnen worden waargenomen.

Als gevolg van het toedienen van een hypertoonische zoutoplossing steeg de plasma natriumconcentratie van 140 ± 2 meq./l naar 147 ± 3 meq./l ($n = 9$, $p < 0.001$). De plasma kaliumconcentratie daalde significant van 3.7 ± 0.17 meq./l naar 3.4 ± 0.23 meq./l ($n = 9$, $p < 0.001$).

De zoutuitscheiding in de controle-periode was gemiddeld 13 ± 5 meq./2 u. Na de volumebelasting steeg de uitscheiding van zout tot gemiddeld 53 ± 15 meq./2 u. (uiteenlopend van 29 tot 76 meq. per 2 u). De toeneming in de zoutuitscheiding (ΔNa^+), berekend als het verschil tussen de zoutuitscheiding na volumebelasting en in de controle-periode, bedroeg gemiddeld 40 ± 15 meq./2 u. Van patiënt tot patiënt liep ΔNa^+ uiteen van 17-62 meq./2 u. De kaliumuitscheiding leek door de volumebelasting wat toe te nemen (9.4 ± 5.7 meq./2 u. naar 11.9 ± 3.7 meq./2 u. maar deze verandering was statistisch niet significant.

2. *Relaties tussen de haemodynamische parameters en de toeneming in de zoutuitscheiding (ΔNa^+).*

In tabel 20 zijn de resultaten van correlatie-berekeningen weergegeven tussen de mate van hypernatriëse en de gegevens die werden verkregen in het tweede uur na het begin van de volumebelasting, dus tijdens de verhoogde zoutuitscheiding (tabel 20a). In tabel 20b resp. 20c zijn de uitkomsten van de correlatie-berekeningen vermeld van het onderzoek naar relaties van ΔNa^+ met procentuele veranderingen door de volumebelasting en met parameters die een indruk kunnen geven van de progressie van de hypertensie bij de patiënt.

Er werden geen significante correlaties gevonden tussen ΔNa^+ en de gegevens over de niercirculatie en de reninesecretie tijdens de hypernatriëse (tabel 20a).

In figuur 35 is de corticale bloeddorstromingssnelheid per 100 g.(C_1) uitgezet tegen de zoutuitscheiding in beide onderzoekperiodes. Hetzelfde werd gedaan voor C_2 en voor TRBF in de figuren 36 en 37. Het toenemen van de zoutuitscheiding gaat gepaard met een

vrijwel parallel verlopend stijging van de corticale bloeddoodstro-
mingssnelheid. Dit verband ontbreekt voor C_2 en voor TRBF. De
toeneming van C_1 , uitgedrukt in ml per min., was significant gecor-
releerd met de mate van hypernatriurese (figuur 38, $n = 9$, $r =$
 $+0.73$, $p < 0.05$). De toeneming van C_1 uitgedrukt als percentage
van de controle-waarde is tegen ΔNa^+ uitgezet in figuur 39. Deze

Tabel 20

Relaties tussen de toeneming in de zoutuitscheiding door volumebelasting
(ΔNa^+ , in meq. per periode van 2 uur) en:

A. gegevens verkregen in het tweede uur na de volumebelasting

	n	r	p
gemiddelde intra-arteriële druk	9	+0,36	n.s.
C_1	9	-0,09	n.s.
C_2	9	+0,39	n.s.
% C_1	9	+0,42	n.s.
TRBF	8	-0,51	n.s.
RVR	8	+0,53	n.s.
plasma Na^+ conc.	9	+0,11	n.s.
PRC (arterieel)	8	-0,27	n.s.
PRC (niervene)	8	-0,11	n.s.
RSR _{100g}	8	+0,21	n.s.
RSR _{tot.}	8	+0,20	n.s.

B. procentuele veranderingen door de volumebelasting

	n	r	p
haematocriet	9	-0,56	n.s.
C_1	9	+0,66	$\geq 0,05$
C_2	9	-0,43	n.s.
% C_1	9	+0,45	n.s.
TRBF	8	-0,24	n.s.
RVR	8	-0,11	n.s.
plasma Na^+ conc.	9	+0,31	n.s.
PRC (arterieel)	8	+0,01	n.s.
PRC (niervene)	8	-0,53	n.s.
RSR _{100g}	8	-0,18	n.s.
RSR _{tot.}	8	-0,34	n.s.

Vervolg tabel 20.

C. parameters voor de invloed van het hypertensieve proces op de niercirculatie
(uit controle periode)

	n	r	p
leeftijd	9	+0,25	n.s.
gemiddelde intra-arteriële druk	9	+0,62	n.s.
C_1	9	-0,40	n.s.
TRBF	9	-0,44	n.s.
RVR	9	+0,71	<0,05
FF	9	+0,49	n.s.
PRC _{stand.} (log)	9	-0,54	n.s.
RSR _{tot.} (log)	8	+0,14	n.s.

n.s.: niet significant ($p > 0,05$), $\geq 0,05$: op de grens van significantie.

regressie is op de grens van significantie ($n = 9$, $r = +0.66$, $p \geq 0.05$). De mate waarin de zoutuitscheiding toenam, was niet significant gecorreleerd met procentuele veranderingen van $\%C_1$, van de plasma natrium- en renineconcentratie, en van de reninesecretie.

Bij het nagaan van mogelijke relaties tussen ΔNa^+ en de indices voor de invloed van het hypertensieproces op de niercirculatie (hoofdstuk 4) werd alleen een positieve correlatie gevonden met de nierweerstand ($n = 9$, $r = +0.71$, $p < 0.05$; tabel 20c). Om na te kunnen gaan of bij de patiënten met een hogere nierweerstand behalve een meer uitgesproken hypernatriurese ook een sterkere toeneming van C_1 kon worden gevonden, maakten wij op basis van de nierweerstand in de controle-periode, een verdeling in 2 groepen. De procentuele stijging van C_1 was bij patiënten met een nierweerstand boven $13000 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ significant sterker dan bij patiënten met een nierweerstand onder $13000 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ (ongepaarde t-test, $n = 9$, $t = 3.529$, $p < 0.01$).

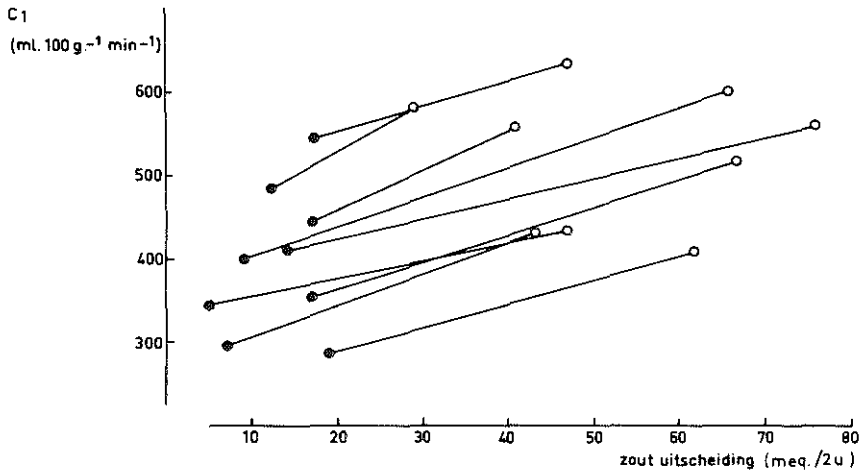


Fig. 35. De snelste component van $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurven (C_1) uitgezet tegen de zoutuitscheiding in de controle periode (●) en na een volumebelasting met 300 ml 5% NaCl-oplossing (○).

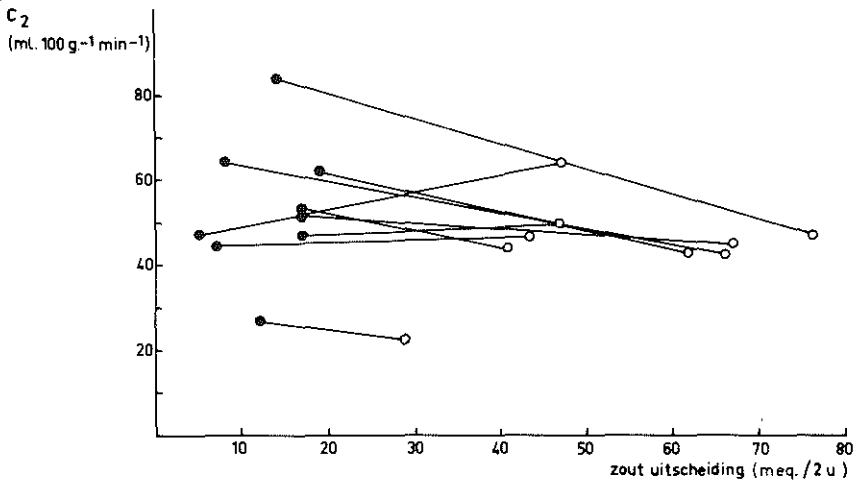


Fig. 36. De tweede component van $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurven (C_2) uitgezet tegen de zoutuitscheiding in de controle periode (●) na een volumebelasting met 300 ml 5% NaCl oplossing (○).

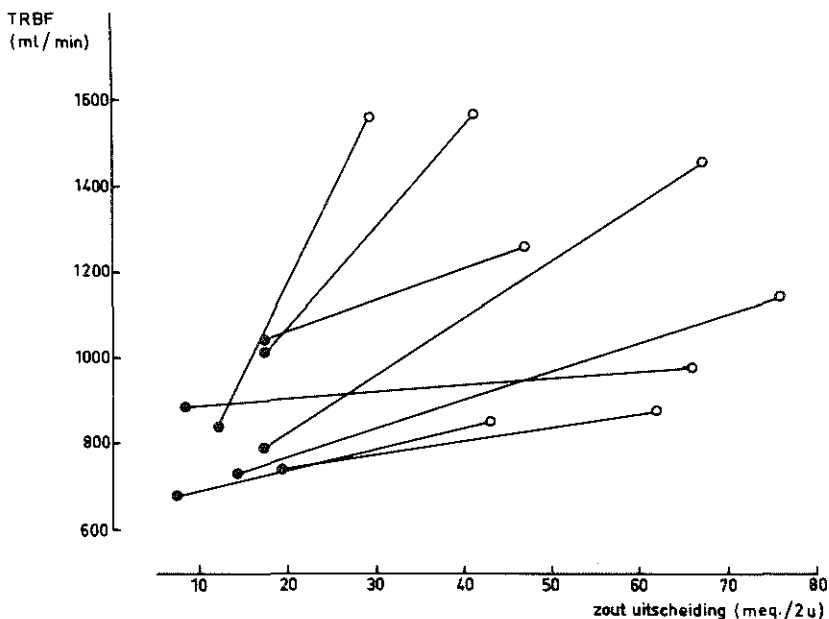


Fig. 37. De totale renale bloeddorstroming berekend door middel van ^{125}I -Hippuran-klaring- en extractiebepalingen (TRBF), uitgezet tegen de zoutuitscheiding in de controle periode (●) en na een volumebelasting met 300 ml 5% NaCl oplossing (○).

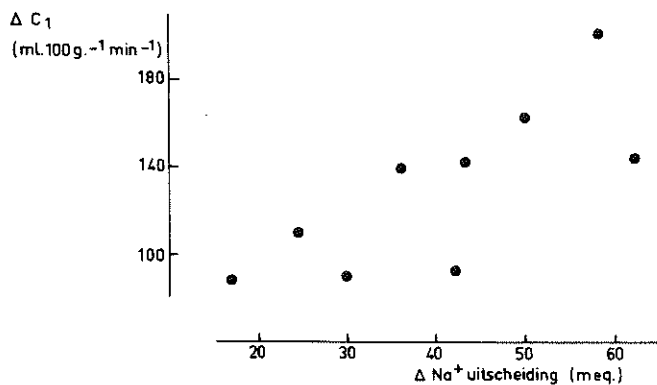


Fig. 38. De toeneming van de corticale bloeddorstromingssnelheid per 100 g nierweefsel (ΔC_1) uitgezet tegen de mate van hypernatriëse (ΔNa^+) veroorzaakt door een volumebelasting met 300 ml 5% NaCl-oplossing. De relatie is significant ($y = 53.7 + 1.85x$, $n = 9$, $r = +0.73$, $p < 0.05$).

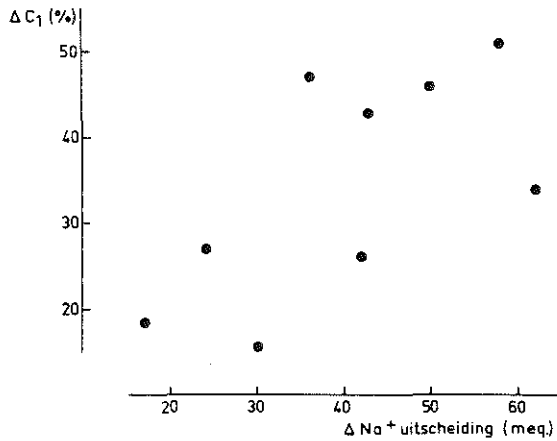


Fig. 39. De toeneming van de corticale bloeddorstromingssnelheid per 100 g nierweefsel, nu uitgedrukt als percentage van de controle waarde (ΔC_1 -%), uitgezet tegen de mate van hypernatriurese (ΔNa^+). De relatie is op de grens van significantie ($n = 9$, $r = +0.66$, $p \geq 0.05$).

D. Bespreking

1. "Globale" veranderingen, afgeleid uit klaringsonderzoekingen

De resultaten van de klaringsonderzoekingen laten de karakteristieke haemodynamische veranderingen zien zoals deze zijn waargenomen na een intraveneuze zoutbelasting.

Het effect dat een vergroting van het extracellulaire volume op de niercirculatie heeft, is afhankelijk van de concentratie van de zoutoplossing en van de snelheid waarmee deze wordt toegediend. Een volumebelasting met een hypertonische oplossing heeft op de niercirculatie een even grote invloed als een evenredig grotere dosis per tijdseenheid van een isotonische oplossing, gerekend naar het verschil in concentratie (Wesson, 1969). Door Hollander en Judson (1957) en door Schalekamp e.a. (1971) werd voor het onderzoek van het fenomeen van de hypernatriurese bij essentiële hypertensie dezelfde vorm van volumebelasting gebruikt als in ons onderzoek. De globale haemodynamische veranderingen bij de door ons bestudeerde patiënten tonen hetzelfde patroon als in de bovengenoemde onderzoekingen (tabel 19 en figuur 30). De bloeddorstroming door de nier neemt sterk toe, en wel in ons onderzoek met gemiddeld 44%.

Omdat de bloeddruk door de volumebelasting niet significant verandert, is de versterkte doorbloeding een uiting van een vermindering van de nierweerstand.

Waardoor de renale vasodilatatie na een volumebelasting tot stand komt, is niet bekend. Kamm en Levinsky (1965) zagen – evenals andere onderzoekers – na acute denervatie van de nier een toeneming van de zoutuitscheiding welke gepaard ging met een renale vasodilatatie en met het toenemen van de glomerulaire filtratiesnelheid. Het is theoretisch mogelijk dat na een volumebelasting langs neurogene weg een renale vasodilatatie optreedt.

Vele onderzoekers nemen een extra-renaal humoraal mechanisme aan – de "third factor" – onder invloed waarvan de zoutuitscheiding na een volumebelasting zou toenemen door vermindering van de tubulaire teruggresorptie (De Wardener e.a., 1961, Cort, 1968, Pearce, 1968, Rector e.a., 1968, Sealey e.a., 1969, Kaloyanides en Azer, 1971, Lichardus en Nizet, 1972, en Sonnenberg e.a., 1972). Over de aard, de herkomst en het effect van deze factor bestaat geen eenstemmigheid, maar o.a. door Pearce (1968) wordt aangenomen dat ook de toeneming van de bloeddorstrooming door de nier en het stijgen van de glomerulaire filtratie-snelheid na een volumebelasting door een extrarenale humorale stof tot stand komen.

Het is ook mogelijk dat de renale vasodilatatie een onderdeel is van de daling van de totale perifere weerstand als het hartminutenvolume door de volumebelasting groter wordt. Door Borst (1948) is erop gewezen dat veranderingen in het hartminutenvolume nauw samenhangen met veranderingen in de zouthuishouding door de nier. In ons voorgaande onderzoek (Schalekamp e.a., 1971) werd vóór en na een hypertonische zoutbelasting bij 8 patiënten met benigne essentiële hypertensie zowel de effectieve renale bloeddorstrooming als het hartminutenvolume bepaald. Als wordt aangenomen dat de extractie ratio voor radioactief gemerkt Hippuran bij deze patiënten vóór en na de (identieke) zoutbelasting overeenkwam met de ER_{Hipp} bepalingen van het huidige onderzoek, dan wordt het mogelijk de effectieve renale bloeddorstrooming om te rekenen in de totale renale bloeddorstrooming (TRBF). De verhouding TRBF/hartminutenvolume – de renale hartminutenvolume fractie – blijkt nu door de volumebelasting niet significant te veranderen. In de controle-periode bedroeg deze fractie: 0.205 ± 0.029 en in de periode na het zoutinfuus: 0.218 ± 0.032 ($n = 8$, $t = 1.254$, $0.4 > p > 0.2$). Dit

is een duidelijk aanwijzing dat de veranderingen in de renale bloeddoorstroming door een acute vergroting van het extracellulaire volume niet alleen staan, maar een onderdeel vormen van het reactiepatroon van de gehele lichaamscirculatie. De keten: volumebelasting — stijgen van de centrale veneuze druk — toenemen van het hartminutenvolume — perifere en renale vasodilatatie —, wordt dan gesloten als door haemodynamische veranderingen in de nier de volume-overmaat wordt uitgescheiden.

De glomerulaire filtratiesnelheid neemt in verhouding minder sterk toe dan de bloeddorstroming door de nier na de volumebelasting (gemiddeld 10% in vergelijking met TRBF: 44%). Als gevolg hiervan daalt de filtratie fractie. Dit kan worden verklaard door een relatief sterkere vermindering van de postglomerulaire weerstand dan van de weerstand in de afferente arteriolen. Het is door de micro-punctie-onderzoekingen van Barrat e.a. (1973) en van Bruns e.a. (1974) echter minder waarschijnlijk geworden dat dit mechanisme opgaat voor de gehele nier. Na een acute zoutbelasting daalde in hun experimenten vooral de filtratie fractie van de juxtamedullaire glomeruli. De filtratie fractie van de glomeruli in de buitenste cortex veranderde vrijwel niet. In het onderzoek van Barrat en medewerkers werd zelfs een vermindering van de glomerulaire filtratie in de juxtglomerulaire glomeruli gevonden. Alhoewel de verhouding tussen de pre- en postglomerulaire weerstand zeker voor een belangrijk deel de filtratie fractie per glomerulus zal bepalen, geeft dit mechanisme voor de filtratie fractie van de gehele nier een te eenvoudige voorstelling van de waargenomen veranderingen, daar er regionale verschillen kunnen bestaan.

2. *Intrarenale doorstromingsveranderingen en bloedstroomverdeling*

Vele onderzoekers hebben zich met de vraag bezig gehouden of de renale vasodilatatie na een volumebelasting homogeen zou zijn of gepaard zou gaan met een regionale voorkeursdoorstroming van cortex of medulla. Ondersteunende argumenten voor elk van de drie mogelijkheden werden gevonden met technisch sterk uiteenlopende onderzoek-methoden in experimenten bij proefdieren. Een samenvatting van de gegevens uit de literatuur wordt gegeven in tabel 21.

Tabel 21

Gegevens uit de literatuur over de invloed van een acute intraveneuze zoutbelasting op de intrarenale bloedstroomverdeling.

auteurs	gebruikte onderzoekmethode	resultaat
edelgas (^{133}Xe of ^{85}Kr) uitwasmethode		
Jones en Herd (1970)	isotonische zoutoplossing I.V. bij honden	herverdeling naar buitenste cortex
Munck e.a. (1970)	idem	geringe toeneming van corticale bloeddorstrooming, geen herverdeling.
Bovee en Webster (1971)	idem, matige volumebelasting ± 800 ml 0,9 % NaCl opl. grote volumebelasting ± 1600 ml 0,9 % NaCl opl.	toeneming van buitenste corticale bloeddorstrooming, geen herverdeling. ook toeneming van juxtamedullaire bloeddorstrooming
Kinney en DiScala (1974)	isotonische zoutoplossing I.V. bij bij ratten	geen herverdeling
radio-actief gemerkte microbolletjes (microspheres)		
McNay en Abe (1970)	zoutoplossing I.V. bij honden	herverdeling van de buitenste cortex naar intra-corticale zone
Blantz e.a. (1971)	isotonische zoutoplossing bij honden	geen herverdeling
Wallin e.a. (1971)	isotonische zoutoplossing bij ratten	herverdeling naar de buitenste cortex
Wallin e.a. (1972)	idem bij honden	geen herverdeling
Stein e.a. (1972)	idem bij honden	herverdeling naar de juxtamedullaire cortex
Bruns e.a. (1974)	idem bij honden	herverdeling naar de juxtamedullaire cortex
antilichaam binding aan glomerulaire basaal-membraan		
Wallin e.a. (1971)	isotonische zoutoplossing I.V. bij ratten	herverdeling naar de juxtamedullaire cortex
Wallin e.a. (1972)	isotonische zoutoplossing I.V. bij honden	herverdeling naar de juxtamedullaire cortex
Barrat e.a. (1973)	idem bij ratten	herverdeling naar de juxtamedullaire cortex
kleurstof-dilutie methode		
Velasquez e.a. (1973)	isotonische zoutoplossing I.V. bij honden	alleen corticale vasodilatatie, geen toename van de medullaire bloeddorstrooming.

De gegevens die wij in ons onderzoek over de veranderingen in de regionale bloeddorstrooming verkregen, tonen alleen een significante toeneming van C_1 . De tweede component van de $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurve veranderde, evenals de procentuele bloedverdeling naar de eerste component, niet significant. Voordat deze informatie kan worden betrokken op regionale bloeddorstroomingsveranderingen in een onderzoek bij de mens, moet van de veronderstelling worden uitgegaan dat de componenten van de uitwascurve na de volumebelasting dezelfde anatomische localisatie hebben als daarvoor. Bij de mens is dit niet te toetsen aan een autoradiografische controle. Onderzoekingen van Bovee en Webster (1971) hebben uitgewezen dat de localisatie van de componenten na een matige en een sterke volumebelasting bij de hond niet veranderde. Als dit in ons onderzoek evenmin het geval is geweest, is de corticale bloeddorstroomingssnelheid per 100 g nierweefsel bij de onderzochte patiënten sterk toegenomen terwijl de juxtamedullaire doorstromingssnelheid en de intrarenale bloedverdeling niet is veranderd. De absolute corticale en subcorticale bloeddorstrooming stijgen beide significant.

Deze gegevens kunnen alleen worden geïnterpreteerd als hiernaast veranderingen in de verhouding van de doorstroomde weefselvolumina worden aangenomen. Het bloed in de juxtamedullaire circulatie zal met gelijke snelheid een in verhouding groter stroombed passeren, terwijl de schorsdoorstroming per 100 g sterk toeneemt, maar een relatief kleiner niervolume met deze snelheid doorstroomt. Alleen op deze manier kan worden verklaard dat de intrarenale bloedstroomverdeling tussen schors en merg niet verandert. Het meest duidelijke gegeven dat uit onze resultaten naar voren komt is het optreden van een corticale vasodilatatie, terwijl dit niet kan worden aangetoond in dieper gelegen nierregionen. Op grond van de informatie uit tabel 21, lijken onze resultaten gebonden te zijn aan het gebruiken van de $^{133}\text{Xenon}$ washout techniek. Als de onderzoeksmethode met radio-actief gemerkte microbolletjes (microspheres) of met antilichamen tegen de glomerulaire basaalmembraan wordt toegepast, worden totaal verschillende patronen gevonden (tabel 21).

Er is in de literatuur veel discussie over de waarde van de verschillende methoden voor het bepalen van de intrarenale bloeddorstrooming en -verdeling. Stein e.a. (1973) geven hiervan een overzicht. Elke methode heeft haar beperkingen en nadelen:

De methode waarbij antilichamen worden gebruikt die gericht

zijn tegen de glomerulaire basaal membraan (Wallin e.a., 1971, Wallin e.a., 1972 en Barrat e.a., 1974) wordt vooral beïnvloed door de zuiverheid en de specificiteit van de gebruikte antilichamen. Hiervan is afhankelijk of het indicator-eiwit tijdens één passage door de nier geheel wordt gebonden. Alhoewel door Wallin een extractie van 94% wordt opgegeven, vinden anderen veel lagere waarden (Stein e.a., 1973). Dit is de reden dat de waarde van de methode nog in twijfel wordt getrokken.

Tegenstanders van de microsphere-methode veronderstellen dat de fysische eigenschappen van de microbolletjes aanleiding geven tot onjuist interpretaties door "stroom"-artefacten. Omdat zij vooral axiaal in het bloedvat met de stroom worden meegevoerd, zouden zij door de bijzondere bouw van de renale vaatboom bij voorkeur in de buitenste schors terecht komen. Deze kritiek komt voort uit de theorieën over de zgn. "plasma skimming" van Pappenheimer en Kinter (1956). Het bijna rechthoekig afsplitsen van de afferente arteriolen van de interlobulaire arteriën zou aanleiding geven tot een verschillend doorstromingspatroon van plasma en van erythrocyten door de nier. Bij microspheres wordt een dergelijk mechanisme door sommigen bevestigd (Katz e.a., 1971) en door anderen ontkend (Stein e.a., 1973).

Een ander bezwaar dat aan deze methode kan kleven is, dat de bloeddorstrooming door de nier, door de injectie van de microbolletjes wordt beïnvloed. De methode zou dan uiteraard ongeschikt zijn om doorstromingsveranderingen vast te stellen.

De bezwaren en problemen bij het gebruik van de $^{133}\text{Xenon}$ uitwasmethode voor het nagaan van intrarenale doorstromingsveranderingen zijn reeds besproken in hoofdstuk III (Methoden). Het is uit gecombineerde onderzoeken met de microsphere-methode duidelijk geworden dat C_1 overeenkomt met de doorstroming van het buitenste 3/4 gedeelte van de nierschors onder controle-omstandigheden (Stein e.a., 1973). Wat de reden is dat deze methoden sterk uiteenlopende veranderingen laten zien na een acute volumebelasting is niet verklaard.

De resultaten van ons onderzoek zijn het beste te vergelijken met de experimenten van Bovee en Webster (1971) waarin honden een "matige" volumebelasting kregen met ongeveer 800 ml 0.9% NaCl-oplossing in een periode van 15 tot 20 min., alhoewel deze belasting in verhouding groter was dan in ons onderzoek. Ook zij

vonden een toeneming van de corticale bloeddorstrooming zonder veranderingen in de juxtamedullaire doorstroming of in de intrarenale bloedverdeling. Pas na verdubbeling van de zoutbelasting werd ook een toeneming van de juxtamedullaire bloeddorstroomingsnelheid per 100 g vastgesteld. Vergelijkbare onderzoeken bij de mens zijn, voor zover dit kon worden nagegaan, niet verricht.

Hollenberg e.a. (1970) onderzochten gezonde proefpersonen op een zoutloos dieet en een andere groep na een chronische zoutbelasting van 200 meq.NaCl per dag (per os) met de $^{133}\text{Xenon}$ uitwasmethode. C_1 en $\%C_1$ waren in de met zout belaste groep, significant hoger dan in de groep met een sterke zoutbeperking. De C_2 -waarden waren significant lager. Na infunderen van 1000 ml 6% dextran-oplossing bij de proefpersonen tijdens een zoutloos dieet, werd een significante toeneming gezien van zowel C_1 als C_2 . De intrarenale bloedstroomverdeling veranderde niet. Omdat in deze studie een chronische zoutbelasting werd gegeven, zijn de uitkomsten niet vergelijkbaar met ons onderzoek.

Men kan zich nog afvragen of de waargenomen veranderingen in de intrarenale bloeddorstrooming verband kunnen houden met de door de haemodilutie veroorzaakte wijzingen in de bloedsamenstelling. Niet alleen daalt de haematocriet, ook zal er een verdunning van de plasma-eiwitten zijn opgetreden. Migdal e.a. (1975) vonden met de microsphere-methode bij honden na haemodilutie (zonder vergroting van het extracellulaire volume) een herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming naar de buitenste cortex. De haematocriet daalde in deze experimenten met 23%. Dit is aanmerkelijk meer dan in ons onderzoek. De plasma eiwitconcentratie daalde door een dergelijke "wisseltransfusie" met een zoutoplossing met 30%. Na toevoegen van albumine aan deze zoutoplossing, waardoor het eiwitgehalte van het plasma constant bleef, werden dezelfde veranderingen in het bloedverdelingspatroon gevonden. Deze intrarenale haemodynamische veranderingen werden derhalve toegeschreven aan het dalen van de haematocriet als zodanig. Reeds eerder was door Nashat e.a. (1969) met de $^{133}\text{Xenon}$ uitwasmethode gevonden dat alleen de juxtamedullaire bloeddorstrooming veranderde en wel tegengesteld aan veranderingen in de haematocriet. Als door wisseltransfusies met dextran de haematocriet en daardoor de bloedviscositeit in hun experimenten bij honden afnam, nam de (juxta)medullaire bloeddorstrooming toe. De corticale bloeddorstroomingsnelheid veran-

derde niet. Gegevens over de intrarenale bloedverdeling worden niet vermeld. Deze auteurs veronderstelden dat de autoregulatie van de niermergcirculatie minder efficiënt zou zijn dan van de corticale bloeddorstrooming. Ook in deze experimenten werd de haematocriet over een veel groter gebied gevarieerd (van 30 tot 60%) dan in ons onderzoek. Als wij onze gegevens vergelijken met het onderzoek van Nashat e.a. (1969) waarin dezelfde methode werd gebruikt, kan de toeneming in de corticale bloeddorstrooming niet worden toegeschreven aan veranderingen in de haematocriet. Deze te verklaren door een wijziging van de plasma eiwitconcentratie is op grond van de resultaten van Midgal e.a. (1975) evenmin mogelijk.

3. *De extractie ratio voor ^{125}I -Hippuran en voor creatinine*

In aansluiting aan een acute vergroting van het extracellulaire volume blijkt het vermogen van de nier om ^{125}I -Hippuran en creatinine uit het bloed te extraheren te verminderen. Door Earley en Friedler (1964, 1965) werd na een isotonische zoutbelasting bij honden een daling van ER_{PAH} gevonden. Deze verandering werd verklaard als het gevolg van een toeneming van de medullaire bloeddorstrooming waardoor een relatief kleiner gedeelte van het bloed dat door de nier stroomt in contact komt met de cellen van de proximale tubulus waar de extractie kan plaatsvinden. De vermindering van het extraherende vermogen van de nier voor aromatische zuren is ook bekend uit acute experimenten waarbij een renale vasodilatatie werd veroorzaakt met vaso-actieve stoffen. Pilkington e.a. (1965), Aukland en Loyning (1970), Carrière e.a. (1971) en Velasquez e.a. (1972) vonden een daling van ER_{PAH} na het toedienen van acetylcholine, prostaglandine E_1 en bradykinine.

Slechts bij uitzondering kwam de herverdeling van de intrarenale bloeddorstrooming, zoals afgeleid uit de verandering van ER , overeen met de uitkomsten van andere methoden. Carrière en Friberg (1969) vonden een goede overeenkomst met de resultaten van de $^{133}\text{Xenon}$ washout techniek na het intraveneus toedienen van angiotensine. Dit kan weer niet worden gezegd van de uitkomsten van ons onderzoek waarin een vasodilatatie werd veroorzaakt. De ER_{Hipp} daalde terwijl er geen significante veranderingen werden gevonden in de juxtamedullaire bloeddorstrooming en in de intra-

renale bloedverdeling. Als alle gelijktijdig verkregen $ER_{Hipp.}$ en $^{133}Xenon$ uitwas gegevens (C_1) vóór en na de volumebelasting met elkaar worden vergeleken, komt er zelfs een hoogst significante negatieve correlatie naar voren ($n = 27$, $r = -0.75$, $p < 0.001$; figuur 32). Dit is in overeenstemming met de waarnemingen van Velasquez e.a. (1972). Zoals al in hoofdstuk 4 werd besproken, is het extraherende vermogen van de cellen in de proximale tubulus waarschijnlijk afhankelijk van de verblijftijd van de indicator in de peritubulaire capillairen. Na de waarnemingen van Velasquez en medewerkers bij honden en de indirecte bewijsvoering uit de experimenten met renale vasodilatatie door vasoactieve stoffen eveneens bij proefdieren, steunen de gegevens uit ons onderzoek deze hypothese met betrekking tot de mens.

De negatieve correlatie tussen $ER_{Hipp.}$ en C_1 is niet gebonden aan de haemodynamische veranderingen bij een renale vasodilatatie. Niet alleen wordt hetzelfde patroon gezien in de controle situatie (figuur 17), ook na het veroorzaken van een vasoconstrictie in de nier door het infunderen van angiotensine (niet gepubliceerde waarnemingen van de auteur) is er een negatieve regressie tussen $ER_{Hipp.}$ en de corticale doorstromingssnelheid per 100 gram. In deze experimenten steeg de extractie ratio terwijl C_1 afnam. Uitgezet in een grafiek vielen deze punten geheel binnen de puntenwolk van figuur 32.

Het extraherende vermogen van de nier voor creatinine neemt eveneens af na volumebelasting (tabel 19, figuur 30). Creatinine wordt voornamelijk uit de bloedbaan verwijderd door glomerulaire filtratie en voor een klein gedeelte door tubulaire secretie. Omdat de tubulaire secretie van creatinine bij een normale nierfunctie niet belangrijk bijdraagt aan de "extractie" door de nier, is $ER_{creat.}$ overwegend een afspiegeling van de filtratie fractie. Geheel verschillend van de veranderingen in de extractie van Hippuran kan het dalen van $ER_{creat.}$ in ons onderzoek dus worden verklaard door het afnemen van de filtratie fractie door de volumebelasting. Een correlatie-berekening met de gegevens omtrent de FF levert echter geen significante relatie op ($n = 17$, $r = +0.41$, $p > 0.05$). Mogelijk is dit het gevolg van het feit dat de bepalingen van GFR- en totale renale plasmadoorstroming bij het merendeel van de patiënten op afzonderlijke dagen werden verricht. Het is het meest aannemelijk dat de relaties tussen $ER_{creat.}$ en resp. C_1 (figuur 33) en $ER_{Hipp.}$ (figuur

34) het gevolg zijn van de onderlinge afhankelijkheid van deze parameters door de haemodynamische veranderingen bij de volumebelasting.

Los van deze overwegingen zouden de relaties een mechanisme suggereren, dat identiek is met de oorzaak van de veranderingen in de ER_{Hipp} . Er zijn aanwijzingen dat het secretie-mechanisme voor creatinine in de proximale tubulus van hetzelfde transportsysteem gebruik maakt als het extractie-mechanisme voor aromatische zuren (Wesson, 1969). Als de verblijftijd in de peritubulaire capillairen inderdaad ook van groot belang is voor de tubulaire extractie van creatinine, dan zal deze factor zeker aan de door ons gevonden relatie tussen ER_{creat} en C_1 hebben bijgedragen. In welke mate dit het geval kan zijn geweest, is alleen uit te maken in een haemodynamisch onderzoek waarbij de filtratie fractie niet verandert.

4. *Plasma renineconcentratie en reninesecretie*

De plasma renineconcentratie in bloedmonsters uit de nierarterie en -vene veranderde door de hypertonische volumebelasting niet significant. Alhoewel het (V-A)PRC-verschil voor en na de zoutbelasting vrijwel gelijk was, werd bij het toenemen van de renale plasmadoorstroming geen significante stijging van de reninesecretie berekend. Dit hangt samen met de sterke individuele variaties. De reninesecretie bleef na de zoutbelasting bij 2 patiënten vrijwel onveranderd, bij 2 patiënten werd een matige en bij 1 patiënt een duidelijke stijging gevonden. Bij 4 van de 9 patiënten werd een daling van de reninesecretie geconstateerd.

Bij 3 van deze patiënten werd de secretie zelfs "negatief". Negatieve secretie-waarden zijn ook gevonden door andere onderzoekers. Blaufox e.a. (1970b) vonden bij 4 van de 12 door hen onderzochte hypertensiepatiënten een negatief (V-A)PRC-verschil in basale omstandigheden. Dit bleek niet afhankelijk te zijn van de hoeveelheid zout in het dieet. Young en Rostorfer (1973) vonden in proeven bij honden ook enkele malen negatieve reninesecretie-waarden. Een verklaring hiervoor kan mogelijk worden gevonden in de aanwezigheid van inhibitoren van het renine-angiotensine systeem (angiotensinase-activiteit) in de nier of door de afvoer van renine met de lymfe resp. de urine (Brown e.a., 1964). Een negatief (V-A)PRC-

verschil kan ook worden verklaard door de standaard deviatie van de reninebepaling. Omdat de arteriële en veneuze plasma renineconcentratie in de niervaten weinig verschillen zal door de methodologische variatie van de PRC-bepaling een negatieve reninesecretiesnelheid kunnen worden berekend.

Bij personen met een normale bloeddruk wordt na een acute vergroting van het extracellulaire volume door het infunderen van een zoutoplossing een onderdrukking van de reninesecretie gevonden (Vander, 1967). Krakoff e.a. (1970) vonden bij zowel normale proefpersonen als bij patiënten met essentiële hypertensie een geringe daling van de plasma renine-activiteit (P.R.A.) na een volumebelasting met 2 L isotonische zoutoplossing, toegediend in 1 uur (I.V.). Tuck e.a. (1974) gaven normotensieve proefpersonen een volumebelasting met een zoutoplossing (3 L isotonische zoutoplossing in 6 uur I.V.) of een belasting met glucose 5% of dextran. Bij een vergelijkbare extracellulaire volumetoeneming werd echter alleen na het toedienen van de zoutoplossing een daling van de plasma renine-activiteit waargenomen. Dit effect werd al bereikt binnen 10 min. na het begin van het zoutinfuus. Tijdens het toedienen van glucose 5% of dextran werd in de eerste uren geen verandering van de PRA waargenomen. Deze auteurs concludeerden dan ook dat alleen vergroting van het extracellulaire volume met een zoutoplossing invloed had op de reninesecretie.

Evenals in ons voorgaande onderzoek (Schalekamp e.a., 1971) vonden wij geen verandering van de perifere renineconcentratie. Dit resultaat wordt gesteund door het ontbreken van een significante verandering van de reninesecretie. In tegenstelling tot de genoemde onderzoeken van andere auteurs, werd door ons een volumebelasting met een hypertonische zoutoplossing gegeven. Uit een studie van Young en Rostorfer (1973) is gebleken dat de reninesecretie wordt gestimuleerd door verhoging van de osmolariteit van het plasma. Deze invloed zou door directe inwerking van de verhoogde osmotische druk op de juxtaglomerulaire cellen tot stand komen en niet door middel van een terugkoppelingsmechanisme in het nefron (macula densa).

In onze proefopstelling kunnen vele factoren invloed hebben uitgeoefend op de reninesecretie. Door de renale vasodilatatie na de volumebelasting kan de verhoogde bloeddruk verder in de nier zijn doorgedrongen waardoor – via het baroreceptormechanisme – een

suppressie van de reninesecretie kan worden verwacht. Zoals in de inleiding van dit hoofdstuk is besproken, is de filtratie fractie van de gehele nier na een volumebelasting waarschijnlijk geen juiste afspiegeling van de filtratie fractie van de corticale nefronen welke vooral bijdragen aan de reninesecretie. Het is dus waarschijnlijk niet juist uit het dalen van de filtratie fractie af te leiden dat de druk in de omgeving van de juxtaglomerulaire cellen na volumebelasting daalt. Een relatie tussen de "globale" filtratie fractie en de reninesecretie zoals deze in de uitgangssituatie werd gevonden (hoofdstuk V) is dan ook na volumebelasting niet te verwachten.

Ongetwijfeld zal de hypertonische zoutbelasting een verhoging van het zout-aanbod aan de distale tubulus hebben veroorzaakt. Volgens Vander en Miller (1964) zal deze verandering de reninesecretie hebben onderdrukt via een terugkoppelingsmechanisme in het nefron (macula densa mechanisme). Thurau e.a. (1967, 1972) beschouwen een verhoogd distaal zout-aanbod juist als een stimulans voor de reninesecretie. Deze uiteenlopende meningen dragen bij aan de verwachting, dat de richting, welke de reninesecretie onder de gegeven omstandigheden uitgaat, onvoorspelbaar is.

Door de hypertonische zoutbelasting verminderde de plasma kaliumconcentratie. De kaliumuitscheiding toonde een onbetekende stijging. De daling van de plasma kaliumconcentratie moet dus waarschijnlijk verklaard worden door een verplaatsing van kalium van de extra- naar de intracellulaire ruimte. Vander (1970) heeft in proeven bij honden een negatieve relatie gevonden tussen de plasma kaliumconcentratie en de reninesecretie. Dit verband werd aangetoond na het infunderen van een KCl-oplossing in de A.renalis. Hieruit is echter niet direct af te leiden welke invloed de transmembrane kalium-verschuiving in ons onderzoek op de reninesecretie kan hebben gehad.

Het netto resultaat van zulk een complex feed-back systeem blijkt na het infunderen van een isotonische oplossing meestal een daling van de reninesecretie te zijn. Het laat zich aanzien, dat de toegevoegde factor van de plasma hypertoniciteit een prikkel tot reninesecretie heeft gesuperponeerd. Aldus menen wij te moeten verklaren waarom wij in tegenstelling tot andere onderzoekers geen veranderingen vinden in de perifere plasma renineconcentratie en in de reninesecretie bij onze patiënten met essentiële hypertensie.

5. *Relaties tussen parameters van de renale bloeddorstroming en de toeneming in de zoutuitscheiding (ΔNa^+)*

In een voorafgaand onderzoek (Schalekamp e.a., 1971) onderzochten wij met een vrijwel overeenkomstige proefopstelling, de natriumuitscheiding na zoutinfusie bij 22 patiënten met benigne essentiële hypertensie. Daarbij werden significante relaties gevonden tussen de toeneming in de zoutuitscheiding na een volumebelasting (eveneens 300 ml 5% NaCl-oplossing I.V. in 30 min.) enerzijds en resp. de effectieve renale bloeddorstroming, de niervaatweerstand, de filtratie-fractie en de plasma renineconcentratie in de controleperiode anderzijds. Er werden geen significante correlaties gevonden tussen de natriumuitscheiding en procentuele veranderingen in genoemde parameters. Ons huidige invasieve onderzoek kon slechts bij een relatief klein aantal patiënten worden verricht. Op grond hiervan was het reeds van tevoren te verwachten dat de resultaten van statistische berekeningen minder houvast zouden geven dan in ons vorige onderzoek. Alleen het bestaan van een significante relatie tussen de mate van hypernatriurese en de niervaatweerstand in de controleperiode kon worden bevestigd. Omdat de niervaatweerstand zowel de duur als de progressie van het hypertensieve proces weerspiegelt (hoofdstuk IV) kunnen wij onze vroegere conclusie handhaven dat het fenomeen van de hypernatriurese kenmerkend is voor een vergevorderd stadium van benigne essentiële hypertensie.

De mate van hypernatriurese bleek niet afhankelijk te zijn van de afzonderlijke parameters van de nierdoorbloeding tijdens de episode na volumebelasting (tabel 20a). Dit is te verklaren doordat een complex van factoren aan de vergroting van de zoutuitscheiding heeft bijgedragen. De glomerulaire filtratie neemt toe en dat nog wel van plasma, dat verrijkt is met natrium. Als gevolg hiervan stijgt de tubulaire zoutbelasting. De daling van de niervaatweerstand zal in de peritubulaire capillairen de verhouding tussen de Starling-krachten veranderen. De hydrostatische druk stijgt terwijl – gerekend over de gehele nier – de oncotische druk zal afnemen omdat de filtratie fractie daalt. Beide veranderingen leiden tot een vermindering van de proximale zoutterugresorptie. Als gevolg hiervan stijgt ook de zoutbelasting van het distale nefron. Uit ons onderzoek komt niet naar voren dat er ook een vasodilatatie optreedt in de juxtamedullaire regio. Het is echter zeer wel mogelijk dat de verhoogde intrarenale druk na een

volumebelasting (Lowenstein e.a., 1970) ook rond het opstijgende been van de lis van Henle invloed uitoefent op het evenwicht tussen de Starling-krachten en daarmee op het vermogen tot terugresorptie van zout in dit gebied. Terwijl de resultante van al deze variabelen de zoutuitscheiding tijdens de volumebelasting bepaalt, moeten wij bij onze uitkomsten volstaan met deel-factoren.

De resultaten van ons onderzoek geven geen aanwijzingen dat het renine-angiotensine systeem bij de hypernatruruse is betrokken.

De mate van hypernatruruse blijkt gecorreleerd te zijn met de toeneming van de corticale bloeddorstromingssnelheid per 100 g nierweefsel (figuur 35 en 38). Alhoewel na de abrupte vergroting van het extracellulaire volume geen herverdeling van de intrarenale bloeddorstroming werd waargenomen, blijkt uit deze relatie dat toch één bepaalde nier-regio een bijzondere rol speelt bij de zoutuitscheiding die op de volumebelasting volgt. In ons onderzoek werden geen significante relaties gevonden tussen de toeneming in de zoutuitscheiding en veranderingen van de juxtamedullaire – en totale nier-doorbloeding (figuur 36 en 37, tabel 20b).

De corticale vasodilatatie na de volumebelasting is bij patiënten met een hogere nierweerstand in verhouding sterker. Dit patroon komt ook naar voren als op een andere wijze bij patiënten met essentiële hypertensie een renale vasodilatatie wordt veroorzaakt. Uit de gegevens van Breckenridge e.a. (1971) blijkt, dat de renale bloeddorstroming sterker toeneemt na het intraveneus toedienen van dopamine, naarmate de bloeddorstromingssnelheid in de uitgangsfase lager is. Ook Hollenberg e.a. (1973) door wie de gegevens van Breckenridge en medewerkers opnieuw werden bewerkt, vonden in hun eigen onderzoek bij een hypertensiepatiënt een onverwacht sterke vasodilatatie na dopamine. Daarentegen werd bij normotensieve proefpersonen juist een minder sterke vasodilatatie gezien bij een verminderde renale bloeddorstroming als gevolg van het verouderingsproces. Er zijn dus aanwijzingen dat de vaatwand anders reageert bij veranderingen door het verouderingsproces dan in geval van hypertensie. Ook uit ons onderzoek blijkt dat de doorstromingsveranderingen bij essentiële hypertensie voor een belangrijk deel reversibel zijn. Op theoretische gronden kan men zich voorstellen dat een impuls tot vasodilatatie een groter effect heeft op de bloeddorstroming naarmate het bloedvat in de uitgangstoestand nauwer is. Immers de doorstroming van een nauwe buis is volgens de wet van

Hagen-Poiseuille recht evenredig met de vierde macht van de straal van het lumen. Een in kwantitatief opzicht gelijke impuls tot vasodilatatie zal exponentieel doorwerken in de toeneming van de bloeddoorstroming, maar in verhouding veel sterker als het lumen in de aanvangsfase kleiner is. Als deze, feitelijk weinig biologische, gedachtengang verder wordt doorgetrokken dan wordt het eveneens verklaarbaar dat de renale vasodilatatie in de beginfase van de ziekte minder uitgesproken is dan later wanneer de nierweerstand sterk is toegenomen. Bij de patiënt in een voortgeschreden stadium van hypertensie is in het algemeen de arteriële druk hoger dan bij beginnende hypertensie. Wanneer dan bovendien nog de corticale vaatverwijding meer uitgesproken is, dan zullen de veranderingen in het fysische krachtenspel rond te tubulus grotere vormen aannemen. Deze veronderstelling kan op ongedwongen wijze verklaren waarom het fenomeen van de hypernatriurese een uiting is van een later stadium van (ongecomplieerde) essentiële hypertensie.

E. Samenvatting

1. Na een volumebelasting van 300 ml 5% NaCl-oplossing intraveneus toegediend in 30 min., werd een significante toeneming gevonden van de totale renale bloeddoorstroming (TRBF) en van de glomerulaire filtratie snelheid. Omdat TRBF in verhouding sterker steeg, nam de filtratie fractie af. De snelste component van de $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurve (C_1) en de rekenkundig gemiddelde bloeddoorstroming per 100 g nierweefsel (MBF) werden significant groter. Er werd geen significante verandering gevonden van de parameter voor de intrarenale bloedstroomverdeling ($\%C_1$) en van de tweede component van de uitwascurve (C_2). Dit doorstromingspatroon van de nier wordt verklaard door een vasodilatatie in een relatief kleiner corticaal segment dan voor de volumebelasting door C_1 werd ingenomen. Omdat zowel de absolute corticale- als subcorticale bloeddoorstroming toenam, moet het doorstromingsgebied van de juxtamedullaire circulatie groter geworden zijn. De toeneming van de corticale bloeddoorstroming bleek vrijwel direct in aansluiting aan het zoutinfuus zijn beslag te krijgen. De tweede component van de $^{133}\text{Xenon}$ uitwascurve toonde in

deze periode individueel grote variaties, mogelijk als uiting van een nog niet stabiele circulatie. Later is er een lichte neiging tot dalen in vergelijking met de uitgangswaarden.

Na herinterpretatie van de gegevens uit ons vorige onderzoek (Schalekamp e.a., 1971) wordt aannemelijk dat de renale vasodilatatie na een volumebelasting proportioneel is aan de toename van het hartminutenvolume.

2. Het vermogen van de nier om ^{125}I -Hippuran en creatinine aan het bloed te onttrekken neemt in aansluiting aan de volumebelasting af. Een hoog significante negatieve correlatie tussen de extractie ratio voor Hippuran ($\text{ER}_{\text{Hipp.}}$) en C_1 is een aanwijzing dat de renale extractie van aromatische zuren afhankelijk is van de verblijftijd van de indicator in de peritubulaire capillairen. Het dalen van $\text{ER}_{\text{creat.}}$ is waarschijnlijk gebonden aan de veranderingen van de filtratie fractie. Het is echter mogelijk dat hieraan wordt bijgedragen door een vermindering van de extractie van creatinine door de tubuluscellen.
3. De plasma renineconcentratie (zowel in de nierarterie als in de niervene) en de reninesecretie veranderen niet significant door de volumebelasting. Dit is in tegenstelling tot waarnemingen uit de literatuur waarbij een daling werd gevonden. Een verklaring hiervoor kan zijn dat in ons onderzoek een hypertonische zoutbelasting werd gegeven. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een functie van het renine-angiotensine systeem bij de zoutuitscheiding.
4. De mate van hypernatriurese is positief gecorreleerd met de nierweerstand zoals deze in de controle-periode werd berekend. Hiermee wordt de conclusie van ons vorige onderzoek bevestigd dat hypernatriurese vooral een uiting is van een voortgeschreden stadium van essentiële hypertensie.
Er werden geen correlaties gevonden tussen de toename in de zoutuitscheiding en de haemodynamische uitkomsten in de periode na de volumebelasting. De zoutuitscheiding is afhankelijk van de tubulaire zoutbelasting en van de terugresorptie in de tubulus. Omdat slechts deelfactoren van deze processen in ons onderzoek werden nagegaan, is het ontbreken van significante relaties verklaarbaar.
5. De mate van hypernatriurese is positief gecorreleerd met de toename van de corticale bloeddorstrooming. Deze verande-

ring in de corticale circulatie is het meest uitgesproken bij patiënten met een sterk verhoogde nierweerstand in de controleperiode. Hypernatriurese bij ongecompliceerde essentiële hypertensie wordt verklaard door een versterkte corticale vasodilatatie. De verhoogde intra-arteriële druk zal hierdoor tot ver in het nierparenchym worden voortgeleid en abrupt ingrijpen in de fysische krachtsverhoudingen rond de tubulus. De tubulaire zout-terugresorptie neemt hierdoor sterk af, resulterend in een overmatige en snelle zoutuitscheiding. Hypernatriurese is een uiting van een gevorderd stadium van benigne essentiële hypertensie omdat de corticale doorstromingsveranderingen bij patiënten in deze fase van de ziekte het meest zijn uitgesproken.

SAMENVATTING

Bij langer bestaande — zij het nog ongecompliceerde — essentiële hypertensie, doen zich toenemende veranderingen voor in de doorbloeding van de nieren. De bloeddorstrooming neemt af, de vaatweerstand neemt toe en de filtratie fractie (de verhouding tussen glomerulaire filtratie en plasmadoorstrooming) stijgt. In voorgaande onderzoeken van onze hypertensiewerkgroep bleken dergelijke haemodynamische veranderingen gepaard te gaan met een lagere plasmarenineconcentratie tot z.g. reninesuppressie toe, en met een snelle zoutuitscheiding na een intraveneuze zoutbelasting (het fenomeen van de hypernatriurese). Deze informatie werd verkregen door middel van klaringsmethoden. Door toepassing van deze methoden moeten wij met een globale indruk van de haemodynamische verhoudingen in de nier volstaan, terwijl reeds langer bekend is dat in de nier een corticaal en juxtamedullair doorstromingsgebied kan worden onderscheiden. Er zijn aanwijzingen dat de nefronen in de buitenste cortex en in de juxtamedullaire regio zich verschillend gedragen. De buitenste cortex lijkt zich bij uitstek te lenen voor het uitscheiden van zout, terwijl de nefronen in het overgangsgebied van de cortex naar de medulla door hun lange lissen van Henle beter toegerust lijken te zijn voor een zout-retinerende functie. Ook is aannemelijk gemaakt dat de reninesecretie hoofdzakelijk in de buitenste cortex plaatsvindt. Het juxtaglomerulaire apparaat van de nefronen in deze zone bevat opvallend veel renine houdende korrels.

Het hier beschreven onderzoek had ten doel na te gaan hoe het hypertensieve proces ingrijpt in de regionale intrarenale bloeddorstrooming en bloedstroomverdeling. Wij vroegen ons daarnaast af of regionale haemodynamische veranderingen in verband te brengen waren met de karakteristieke exocriene- en endocriene fenomenen die bij ongecompliceerde langdurige essentiële hypertensie worden

gevonden, namelijk de hypernatriurese en de lage plasma renineconcentratie.

De intrarenale regionale bloeddorstrooming werd onderzocht met de $^{133}\text{Xenon}$ "washout" methode. Voor de analyse van de uitwascurve werd een iteratieve kleinste-kwadraten benaderingsmethode ontwikkeld. Wij hanteerden een analysesysteem waarbij een gedurende 20 minuten geregistreerde curve in drie componenten werd ontleed. Op grond van gegevens uit de literatuur werd aangenomen dat de snelste component de bloeddorstrooming door de buitenste cortex per gewichtseenheid nierweefsel vertegenwoordigt, terwijl de tweede component de bloeddorstrooming in de juxtamedullaire regio weerspiegelt. De derde component heeft volgens ons geen fysiologische betekenis, mede omdat de kans op vertekening door artefacten zeer groot is.

Voordat de $^{133}\text{Xenon}$ washout methode in het onderzoek bij de mens werd toegepast, werd de methode getoetst in een onderzoek bij honden. De gemiddelde doorbloedingsnelheid door de nier, berekend uit de componenten van de $^{133}\text{Xenon}$ washout curve, toonde een opvallende nauwe correlatie met de resultaten van electro-magnetische bloeddorststromingsmetingen. De reproduceerbaarheid van de methode werd nagegaan door bij patiënten twee curven na elkaar te registreren. Op grond van deze uitkomsten bleek de methode voor een klinisch-experimenteel onderzoek bruikbaar te zijn.

Op theoretische gronden kan ook door bepaling van het extraherende vermogen van de nier voor aromatische stoffen, een beeld worden verkregen van de intrarenale bloedstroomverdeling. In ons onderzoek werd de "extractie ratio" van de nier voor ^{125}I -Hippuran berekend. De plasmadorstrooming door de nier werd bij de patiënten bepaald door de klaring van ^{125}I -Hippuran te verrekenen met de gevonden extractie ratio.

Door middel van de ^{57}Co -cyanocobalamine klaring werden gegevens over de glomerulaire filtratie verkregen.

Uitgaande van de veronderstelling dat de circulatoire verhoudingen in de nier grote invloed hebben op de intrarenale hydrostati-

sche druk, poogden wij de veneuze wiggedruk in de nier te meten. Alhoewel de in wiggestand liggende catheter karakteristieke "pseudo-arteriële" drukschommelingen doorgaf werden de aldus verkregen intrarenale drukwaarden onvoldoende betrouwbaar geacht.

Het leek ons van belang de gegevens inzake de nierhaemodynamica te kunnen vergelijken met de bloedsomloop in zijn totaliteit. Met het oog hierop werd bij het merendeel van de hypertensiepatiënten het hartminutenvolume (kleurstofdilutie methode), het plas-mavolume (^{131}I -albumineruimte) en het extracellulaire volume (^{35}S -sulfaatruimte) bepaald.

De renine-secretiesnelheid werd berekend door het verschil in plasma renineconcentratie van bloedmonsters uit de rechter vena en a. renalis te verrekenen met de nierdoorstroming. De gegevens over het renine-angiotensine systeem werden bij enkele patiënten aangevuld door het bepalen van de aldosteron-secretiesnelheid.

De bloeddoodstroming door de nieren en de intrarenale bloedstroomverdeling werden bij 18 patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie onderzocht. De uitkomsten werden vergeleken met de gegevens verkregen bij 7 controlepersonen met een normale bloeddruk. De hypertensiepatiënten werden, evenals de controlepersonen, op de balans-afdeling opgenomen. Een eventuele bloeddrukverlagende medicamenteuze behandeling werd tenminste 3 weken voor het onderzoek gestaakt. De hypertensiepatiënten, zowel als de controlepersonen, waren ingesteld op een dieet dat 3 gram zout per dag bevatte.

Bij 14 hypertensiepatiënten werd de renine-secretiesnelheid bepaald.

Bij 10 patiënten werd de invloed van een intraveneus toegedien-de hypertonische zoutbelasting (300 ml. 5% NaCl-oplossing in 30 minuten) op de nierdoorbloeding bestudeerd. De verkregen gegevens werden in verband gebracht met de toeneming in de zoutuitscheiding die hierbij werd waargenomen.

In hoofdstuk IV worden de resultaten van het haemodynamische onderzoek in de uitgangsfase besproken en de verschillende aspecten hiervan onderling vergeleken. Hieruit zijn de volgende ge-

gegevens en/of aanwijzingen voortgevloeid:

1. De afgenomen nierdoorbloeding bij patiënten met essentiële hypertensie berust op een vermindering van de corticale bloeddorstrooming per eenheid niergewicht. Het is mogelijk dat hieraan wordt bijgedragen door vermindering van de hoeveelheid nierweefsel.
2. De intrarenale bloedstroomverdeling lijkt in het beloop van ongecompliceerde essentiële hypertensie te veranderen ten gunste van de juxtamedullaire circulatie. Omdat de corticale doorstroming afneemt zonder gelijktijdige toeneming van de juxtamedullaire bloeddorstrooming is hier sprake van een "passieve" herverdeling.
3. De hoge filtratie fractie die bij patiënten met benigne essentiële hypertensie wordt gevonden lijkt op haemodynamische veranderingen in de buitenste nierschors te berusten.
4. Een vergelijking met gegevens uit de literatuur leert, dat bij patiënten met essentiële hypertensie een naar verhouding kleiner gedeelte van het hartminutenvolume door de nieren wordt geleid dan bij individuen met een normale bloeddruk. Hieruit moet worden afgeleid dat de nier meer te lijden heeft van het hypertensieve proces dan het vaatstelsel in zijn totaliteit.
5. Ook bij het normale verouderingsproces neemt de bloeddorstrooming door de nier af. Bij essentiële hypertensie is de verstoring van de nierschorsdoorbloeding beduidend sterker dan bij de normotensieve controle-groep als met deze leeftijdsfactor rekening wordt gehouden.

In hoofdstuk V worden de gegevens over de reninesecretie besproken in relatie met de resultaten van het haemodynamische onderzoek. Hieruit wordt geconcludeerd:

1. De reninesecretie bij patiënten met benigne essentiële hypertensie neemt af bij sterkere verstoring van de corticale bloeddorstrooming. Deze "suppressie" van de reninesecretie wordt verklaard met de baroreceptor theorie. Ondanks de toegenomen corticale vaatweerstand zal de intra-arteriële drukverhoging de drukgevoelige receptoren van het juxtaglomerulaire apparaat bereiken, ten gevolge waarvan de reninesecretie wordt onderdrukt.
2. Suppressie van de reninesecretie is een uiting van ongecompliceerde essentiële hypertensie in een gevorderd stadium.

Hoofdstuk VI heeft betrekking op de haemodynamische veranderingen in de nier na intraveneuze toediening van een hypertonische zoutoplossing. Uit dit onderzoek is het volgende gebleken:

1. Door de zoutbelasting neemt alleen de bloeddoorstroming van de buitenste nierschors toe. De juxtamedullaire bloeddoorstroming lijkt wat af te nemen. Er treedt geen intrarenale herverdeling van de bloeddoorstroming op. Deze resultaten zijn ogenschijnlijk met elkaar in tegenspraak. Als verklaring moge dienen dat de grootte van de doorstromingsgebieden verandert. Waarschijnlijk treedt vasodilatatie op in een beperkte regio in de buitenste nierschors, terwijl het "stroombed" van de juxtamedullaire circulatie toeneemt.
2. Het vermogen van de nier om ^{125}I -Hippuran te extraheren geeft op theoretische gronden informatie over de herverdeling van de intrarenale bloeddoorstroming. De extractie ratio neemt na de volume belasting af. Dit gegeven zou wijzen op een herverdeling naar het juxtamedullaire doorstromingsgebied. In ons onderzoek wordt echter zowel in de uitgangsfase als na volumebelasting een negatieve correlatie gevonden tussen de extractie ratio en de doorstromingssnelheid van de buitenste schors. Waarschijnlijk bepaalt de verblijfstijd van Hippuran in de peri-tubulaire capillaren het vermogen van de nier om deze stof te extraheren. Op grond hiervan zijn wij van mening dat de extractie ratio niet als maat voor de intrarenale bloedstroomverdeling kan worden gebruikt.
3. Het verschijnsel van de hypernatriurese bij benigne essentiële hypertensie lijkt verband te houden met de mate van corticale vasodilatatie na volumebelasting. Het lijkt geen twijfel, dat de fysische krachtsverhoudingen rond de tubuli hierdoor sterk zullen veranderen waardoor de tubulaire zoutterugresorptie daalt. De corticale vasodilatatie na volumebelasting is bij patiënten met benigne essentiële hypertensie in een gevorderd stadium relatief groot. Het fenomeen van de hypernatriurese in deze fase van de ziekte wordt dan ook verklaard door een "overdreven" corticale vasodilatatie bij een hogere intra-arteriële druk.
4. Er werden geen aanwijzingen gevonden dat het renine-angiotensine systeem bij het verschijnsel hypernatriurese een rol speelt.

SUMMARY

Progressive changes in renal haemodynamics are known to occur in patients with essential hypertension, even at an uncomplicated stage of their disease. Renal blood flow decreases, while renal vascular resistance rises. There is also a rise in filtration fraction, i.e. the ratio between glomerular filtration rate and renal plasma flow. Previous studies from our department have shown that these changes are associated with a progressive decrease in plasma renin concentration and with an exaggerated natriuretic response to acute volume expansion. In these studies classical clearance techniques have been used. Obviously these methods will only assess the overall kidney function. There are however haemodynamic and functional differences within the kidney between different regions, and it is now common use to discriminate between outer cortical, and juxtamedullary regions. Experimental evidence suggests that the outer cortical nephrons are involved in sodium excretion, whereas the juxtamedullary nephrons with their long loops of Henle are involved in sodium retention. It has further been shown that renin secretion is mainly localized in the outer cortical region.

The objective of this study was to assess the regional distribution of blood flow in the kidneys of patients with benign essential hypertension and to relate this to some characteristic changes which are known to occur during progressive hypertensive disease, i.e. renin suppression and exaggerated natriuresis.

Intrarenal blood flow was measured by the ^{133}Xe washout method. The washout curves were registered for 20 minutes and analysed with an iterative least-square curve-fitting method. A three

compartment model was used. The first and second compartment are thought to represent the outer cortical region and the inner cortical or juxtamedullary region respectively. The physiological significance of the third compartment is very dubious.

Experiments in dogs showed a good correlation between renal blood flow measurements by an electromagnetic flow meter and the results obtained by the ^{133}Xe washout technique. Duplicate measurements in patients showed good reproducibility of the ^{133}Xe washout method.

Renal extraction of organic acids may give information about intrarenal distribution of blood flow. In our study the renal extraction of ^{125}I -Hippuran was used. Total renal plasma flow was determined by the clearance of ^{125}I -Hippuran and by accounting for the renal extraction of this substance. Glomerular filtration rate was determined by measuring the clearance of ^{57}Co -Cyanocobalamin. Attempts to measure wedged renal venous pressure were successful since pseudo-arterial pressure fluctuations were registered. However the results were too uncertain to be used as a reliable reflection of peritubular hydrostatic pressure. Measurements of cardiac output (dye dilution), plasma volume (^{131}I -Albumin) and extracellular fluid volume (^{35}S -Sulphate) were also carried out.

Renin secretion was calculated from the renal arterio-venous difference in plasma renin concentration and from the data on renal blood flow. Aldosterone secretion was also measured.

Total renal blood flow, intrarenal distribution of blood flow, renin secretion and sodium excretion were studied before and after intravenous administration of hypertonic saline (300 ml 5% NaCl, during 30 minutes).

The study comprised 18 patients with benign uncomplicated essential hypertension and 7 normotensive control subjects. All subjects were admitted to a metabolic ward and received a diet with 3 g sodium chloride. All drugs were stopped at least three weeks before admission.

Results of this study led to the following conclusions.

1. Reduction of total renal blood flow in essential hypertension is caused by a decrease of cortical flow per unit kidney weight. There are indications for a reduction of renal mass as well.
2. Evidence is obtained pointing at a redistribution of intrarenal blood flow to the juxtamedullary region in the course of the disease. The redistribution is considered to be passive, since the reduction of cortical flow is not associated with a concomitant increase in juxtamedullary flow.
3. The raised filtration fraction in essential hypertension is related to haemodynamic changes in the outer cortical region.
4. The reduction in total renal blood flow in essential hypertension is associated with a reduction in cardiac output, but the reduction in renal blood flow tends to be more marked.
5. The decrease in cortical blood flow is an age dependent phenomenon, which appears to be more marked in hypertensive patients than in normotensive subjects.
6. Suppression of renin secretion is correlated with the reduction in cortical blood flow. This can be explained in terms of the baroreceptor theory on the regulation of renin secretion.
7. Renin suppression is a characteristic of advanced, but still uncomplicated, benign essential hypertension.
8. Infusion of hypertonic saline causes an increase of outer cortical flow velocity whereas juxtamedullary blood flow did not change. This may indicate vasodilatation in a restricted area of the outer cortex, since redistribution of intrarenal blood flow was not demonstrated.
9. Infusion of hypertonic saline causes a reduction of the extraction ratio of ^{125}I -Hippuran. In the earlier literature this has been interpreted as evidence for a preferential increase in juxtamedullary blood flow. In our study however juxtamedullary flow did not increase and the extraction of ^{125}I -Hippuran was inversely related to outer cortical flow. Presumably, this inversed relationship reflects the negative influence of a reduced peritubular capillary transit time of Hippuran on the extraction of this substance.
10. Exaggerated natriuresis after hypertonic saline infusion is related to cortical vasodilatation, which is most pronounced in patients

with advanced hypertension. This vasodilatation may cause abrupt changes in the physical forces involved in tubular sodium handling, and result in a decrease in sodium reabsorption. The renin - angiotensin system does not seem to be involved in the natriuretic response.

LITERATUUR

- ANDERSEN, A.M. and LADEFOGED, J. (1965). Relationship between hematocrit and solubility of Xenon-133 in blood. *J. pharm. Sci.* 54, 1685.
- ANDERSEN, M.J.F. and MOGENSEN, C.E. (1973). Relationship between renal size and function in normal subjects. *Acta Radiologica Diagnosis* 14, 209.
- AUKLAND, K., BOWER, B.F. and BERLINER, R.W. (1964). Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Research* 14, 164.
- AUKLAND, K. and LOYNING (1970). Intrarenal blood flow and para-amino hippurate (PAH) extraction. *Acta physiol. Scand.* 79, 95.
- AZAR, S., TOBIAN, L. and JOHANSON, M. (1973). Glomerular capillary, efferent arteriolar, peritubular capillary and intratubular pressures in hypertensive kidneys (abstract), *Circulation suppl.* 4, 31.
- BALDWIN, D.S., BIGGS, A.W., GOLDRING, W., HULET, W.H. and CHASIS, H. (1958). Exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Amer. J. Med.* 24, 893.
- BALDWIN, D.S., GOMBOS, E.A. and CHASIS, H. (1965). Urinary concentrating mechanism in essential hypertension. *Amer. J. Med.* 38, 864.
- BARGER, A.C. (1966). Renal hemodynamic factors in congestive heart failure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139, 276.
- BARRAT, L.J., WALLIN, J.D., RECTOR, F.C. Jr. and SELDIN, D.W. (1973). Influence of volume expansion on single-nephron filtration rate and plasma flow in the rat. *Am. J. Physiol.* 224, 643.
- BELLO, C.T., SEVY, R.W., HARAKAL, C. and HILLYER, P.N. (1967). Relationship between clinical severity of disease and hemodynamic patterns in essential hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 253, 194.
- BENRAAD, Th.D. and KLOPPENBORG, P.W.C. (1965). Double isotope assay of aldosterone in urinary extracts with the combined use of thin-layer and paper chromatography. *Clin. Chim. Acta* 12, 565.
- BERLINER, R.W., LEVINSKY, N.G., DAVIDSON, D.G. and EDEN, M. (1958). Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 24, 730.
- BERLINER, R.W. (1968). Intrarenal mechanisms in the control of sodium excretion. *Fed. Proc.* 27, 1127.
- BIANCHI, G., BALDOLI, E., LUCCA, R. and BARBIN, P. (1972). Pathogenesis in arterial hypertension after the constriction of the renal artery leaving the opposite kidney intact both in the anaesthetized and in the conscious dog. *Clin. Sci.* 42, 651.
- BIRCHALL, R., TUTHILL, S.W., JACOBS, W.S., TRAUTMAN, W.J. and FINDLEY, T. (1953). Comparison of the responses of hypertensive patients with those of normal

- subjects, patients with specific adrenal or pituitary defects, and a normal subject primed with various hormones. *Circulation* 7, 258.
- BIRKENHÄGER, W.H., VAN ES, L.A., HOUWING, A., LAMERS, H.J. and MULDER, A.H. (1968). Studies on the lability of hypertension in man. *Clin. Sci.* 35, 445.
- BIRKENHÄGER, W.H., SCHALEKAMP, M.A.D.H., KRAUSS, X.H., KOLSTERS, G. and ZAAL, G.A. (1972a). Consecutive haemodynamic patterns in essential hypertension. *Lancet* i, 560.
- BIRKENHÄGER, W.H., SCHALEKAMP, M.A.D.H., KRAUSS, X.H., KOLSTERS, G., SCHALEKAMP-KUYKEN, M.P.A., KROON, B.J.M. and TEULINGS, F.A.C. (1972b). Systemic and renal haemodynamics, body fluids and renin in benign essential hypertension with special reference to natural history. *Europ. J. Clin. Invest.* 2, 115.
- BIRKENHÄGER, W.H. and SCHALEKAMP, M.A.D.H. (1976). Control mechanisms in essential hypertension. Elsevier Scientific Public. Company, Amsterdam-Oxford-New York (in druk).
- BIRTCHE, A.G., ZAKHEIM, R.M., JONES, L.C. and BARGER, A.C. (1967). Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. *Circ. Research* 21, 869.
- BLAINE, E.H., DAVIS, J.O. and WITTY, R.T. (1970). Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa. *Circ. Research* 27, 1081.
- BLAINE, E.H., DAVIS, J.O. and PREWITT, R.L. (1971). Evidence for a renal vascular receptor in control of renin secretion. *Am. J. Physiol.* 220, 1593.
- BLANTZ, R.C., KATZ, M.A., RECTOR, F.C. Jr. and SELDIN, D.W. (1971). Measurement of intra-renal blood flow. II. Effect of saline diuresis in the dog. *Am. J. Physiol.* 220, 1914.
- BLANTZ, R.C., WALLIN, J.D., RECTOR, F.C. Jr. and SELDIN, D.W. (1972). Effect of variation in dietary NaCl intake on the intrarenal distribution of plasma flow in the rat. *J. Clin. Invest.* 51, 2790.
- BLAUFOX, M.D., FROMOWITZ, A., GRUSKIN, A., MENG CHIEN-HSING and ELKIN, M. (1970a). Validation of use of Xenon 133 to measure intra-renal distribution of blood flow. *Am. J. Physiol.* 219, 440.
- BLAUFOX, M.D., FROMOWITZ, A., HYU BOK LEE, CHIEN-HSING MENG and ELKIN, M. (1970b). Renal blood flow and renin activity in renal venous blood in essential hypertension. *Circ. Research* 27, 913.
- BLYTHE, W.B. and WELT, L.G. (1963). Dissociation between filtered load of sodium and its rate of excretion in the urine. *J. Clin. Invest.* 42, 1491.
- BOLOMEY, A.A., MICHIE, A.J., MICHIE, C., BREED, F.S., SCHREINER, G.E. and LAUSON, H.D. (1949). Simultaneous measurement of effective renal blood flow and cardiac output in resting normal subjects and patients with essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 28, 10.
- BORST, J.G.G. (1948). The maintenance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride; an essential factor in the genesis of oedema. *Acta Med. Scand., suppl.* 207, 1.
- BORST, J.G.G. and BORST-DE GEUS, A. (1963). Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* i, 677.
- BOVEE, K.C. and WEBSTER, G.D. (1971). Intra-renal distribution of blood flow during saline loading in the dog. *Clin. Science* 41, 519.
- BRADLEY, S.C., CURRY, J.J. and BRADLEY, G.P. (1947). Renal extraction of amino-hippurate in normal subjects and in essential hypertension and chronic diffuse glomerulonephritis. *Fed. Proc.* 6, 79.

- BRANFONBRENER, M., LANDOWNE, M. and SHOCK, N.W. (1955). Changes in cardiac output with age, *Circulation* 12, 557.
- BRECKENRIDGE, A., ORME, M. and DOLLERY, C.T. (1971). The effect of dopamine on renal blood flow in man. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 3, 131.
- BRENNER, B.M., TROY, J.L. and DAUGHARTY, T.M. (1971b). On the mechanism of inhibition in fluid reabsorption by the renal proximal tubule of the volume-expanded rat. *J. Clin. Invest.* 50, 1596.
- BRENNER, B.M., TROY, J.L. and DAUGHERTY, T.M. (1971). The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *J. Clin. Invest.* 50, 1776.
- BRENNER, B.M., TROY, J.L., DAUGHARTY, T.M., DEEN, W.M. and ROBERTSON, C.R. (1972). Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma-flow dependence of G.F.R. *Am. J. Physiol.* 223, 1184.
- BRITTON, K.E. and BROWN, N.J.C. (1971). *Clinical Renography*. Chapter 4. Ed. Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd. London, p. 65.
- BRITTON, K.E., BROWN, N.J.C. and BLUHM, M.M. (1971). Xenon washout. *Lancet* II, 822.
- BROD, J. (1973). *The kidney*. Butterworth & Co. Ltd., London.
- BRODSKY, W.A. and GRAUBARTH, H.N. (1953). Excretion of water and electrolytes in patients with essential hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 41, 43.
- BROWN, J.J., DAVIES, D.L., LEVER, A.F., PARKER, R.A. and ROBERTSON, J.I.S. (1963). Assay of renin in single glomeruli, renin distribution in the normal rabbit kidney. *Lancet* II, 668.
- BROWN, J.J., DAVIES, D.L., LEVER, A.F., LLOYD, A.M., ROBERTSON, J.I.S. and TREE, M. (1964). A renin like enzyme in normal human urine. *Lancet* II, 709.
- BRUN, C., CRONE, C., DAVIDSON, H.G., FABRICIUS, J., HANSEN, A., TYBJAERG, A., LÅSSEN, N.A. and MUNCK, O. (1955). Renal blood flow in anuric human subjects determined by use of radio-active krypton 85. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 89, 687.
- BRUNS, F.J., ALEXANDER, E.A., RILEY, A.L. and LEVINSKY, N.G. (1974). Superficial and juxtamedullary nephron function during saline loading in the dog. *J. Clin. Invest.* 53, 971.
- BUCKALEW, V.M. Jr., PUSCHETT, J.B., KINTZFL, J.E. and GOLDBERG, M., (1969). Mechanism of exaggerated natriuresis in hypertensive man; impaired sodium transport in the loop of Henle. *J. Clin. Invest.* 48, 1007.
- BUCKALEW, V.M. Jr., WALKER, B.R., PUSCHETT, J.B. and GOLDBERG, M. (1970). Effect of increased sodium delivery on distal tubular sodium reabsorption with and without volume expansion in man. *J. Clin. Invest.* 49, 2336.
- CANNON, P.J. (1968). Effects of five per cent dextrose-water infusion in normal and hypertensive man. Evidence for increased proximal and distal tubular sodium rejection by hypertensive patients and its relation to renal hemodynamics. *Circulation* 37, 832.
- CANNON, P.J., SVAHN, D.S. and DEMARTINI, F.E. (1970). The influence of hypertonic saline infusions upon the fractional of urate and other ions in normal and hypertensive man. *Circulation* 41, 97.
- CARGILL, W.H. (1949). The measurement of glomerular and tubular plasma flow in the normal and diseased human kidney. *J. Clin. Invest.* 28, 533.
- CARRIERE, S., THORBURN, G.D., O'MORCHOE, C.C.C. and BARGER, A.C. (1966). Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension. *Circ. Research* 19, 167.
- CARRIERE, S. (1969). Effect of norepinephrine, isoproterenol and adrenergic blockers upon the intrarenal distribution of blood flow. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 47, 199.

- CARRIERE, S. and FRIBORG, J. (1969). Intrarenal blood flow and PAH extraction during angiotensin infusion. *Am. J. Physiol.* 217, 1708.
- CARRIERE, S. and BIRON, P. (1970). Effect of angiotensin I on intrarenal blood flow distribution. *Am. J. Physiol.* 219, 1642.
- CARRIERE, S., FRIBORG, J. and Guay, J.P. (1971). Vasodilators, intrarenal blood flow and natriuresis in the dog. *Am. J. Physiol.* 221, 92.
- CASTLEMAN, B. and SMITHWICK, R.H. (1948). The relation of vascular disease to the hypertensive state. The adequacy of the renal biopsy as determined from a study of 500 patients. *New Engl. J. Med.* 239, 729.
- CEJKA, V. and VENNEMAN, E.M. (1965). Difference in chromatographic behaviour of aldosterone and [1,2-H³] aldosterone. *Clin. Chim. Acta* 11, 188.
- CHIDSEY, C.A., FRITTS, H.W., HARDEWIG, A., RICHARDS, D.W. and COUNRAND, A. (1959). Fate of radioactive krypton (Kr⁸⁵) introduced intravenously in man. *J. Appl. Physiol.* 14, 63.
- COHN, J.N. and GOMBOS, E.A. (1965). Unilateral renal hemodynamics studied by an indicator-dilution technic in man. *Am. J. Cardiol.* 16, 820.
- COLEMAN, T.G. and GUYTON, A.C. (1969). Hypertension caused by salt loading in the dog. III. Onset transients of cardiac output and other circulatory variables. *Circ. Research* 15, 153.
- CONN, H.L. Jr. (1961). Equilibrium distribution of radio xenon in tissue, Xenon-haemoglobin association curve. *J. Appl. Physiol.* 16, 1065.
- CONWAY, J. (1966). Hemodynamic consequences of induced changes in blood volume. *Circ. Research* 18, 190.
- CORT, J.H. (1968). The source and chemical nature of the natriuretic activity of plasma evoked by saltretic "volume reflexes". *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 325.
- COSGROVE, M.D., EVANS, K. and RAPHAEL, M.J. (1968). The use of Xenon 133 to measure renal blood flow in patients. *British J. Surgery* 55, 245.
- COTTIER, P.T., WELLER, J.M. and HOUBLER, S.W. (1958a). Effect of intravenous sodium chloride load on renal hemodynamics and electrolyte excretion in essential hypertension. *Circulation* 17, 750.
- COTTIER, P.T., WELLER, J.M. and HOUBLER, S.W. (1958b). Sodium chloride excretion following salt loading in hypertensive subjects. *Circulation* 18, 196.
- COTTIER, P.T., (1960). Renal hemodynamics, water and electrolyte excretion in essential hypertension. *Essential hypertension, an International Symposium.* p. 66, Springer Berlin.
- CROSLEY, A.D., CASTILLO, C. and ROWE, G.G. (1961). The relationship of renal oxygen consumption to renal function and weight in individuals with normal and diseased kidneys. *J. Clin. Invest.* 40, 836.
- DAUGHARTY, T.M., BELLEAU, L.J., MARTINO, J.A. and EARLEY, L.E. (1968). Inter-relationship of physical factors affecting sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* 215, 1442.
- DAUGHARTY, T.M., UEKI, I.F., NICHOLAS, D.P. and BRENNER, B.M. (1973). Renal response to chronic intravenous salt loading in the rat. *J. Clin. Invest.* 52, 21.
- DELL, R.G., SCIACCA, R., LIEBERMAN, K., CASE, D.B. and CANNON, P.J. (1973). A weighted least-squares technique for the analysis of kinetic data and its application to the study of renal ¹³³Xenon washout in dogs and man. *Circ. Research* 32, 71.
- DAVIES, D.F. and SHOCK, N.W. (1950). Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J. Clin. Invest.* 29, 496.
- DAVIES, D.L., SCHALEKAMP, M.A.D.H., BEEVERS, D.G., BROWN, J.J., BRIGGS, J.D.,

- LEVER, A.F., MEDINA, A.M., MORTON, J.J., ROBERTSON, J.I.S. and TREE, M. (1973). Abnormal relation between exchangeable sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension and in hypertension with chronic renal failure. *Lancet* I, 683.
- DAVIS, J.O. (1971). What signals the kidney to release renin? *Circ. Research* 28, 301.
- DAVIS, J.O. (1973). The control of renin release. *Am. J. Med.* 55, 333.
- DICKER, S.E. (1956). Modern views on the secretion of urine. The Cushman Memorial Lectures, ed. F.R. Winton. J. and A. Churchill Ltd. London 1956, chapter 1.
- DISTLER, A., JUST, H.J. and PHILIPP, Th. (1973). Studies on the mechanism of aldosterone induced hypertension in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45, 743.
- DIXON, W.J. and MASSEY, F.J. (1969). "Introduction to statistical analysis". Mc.Graw-Hill, p. 206.
- DOBSON, E.L., WARNER, G.F. (1957). Measurement of regional sodium turnover rates and their application to the estimation of regional blood flow. *Am. J. Physiol.* 189, 269.
- DUNN, M.J. and TANNEN, R.L. (1974). Low-renin hypertension. *Kidney Intern.* 5, 317.
- EARLEY, L.E. and FRIEDLER, R.M. (1964). Observations on the mechanism of decreased tubular reabsorption of sodium and water during saline loading. *J. Clin. Invest.* 43, 1928.
- EARLEY, L.E. and FRIEDLER, R.M. (1965). Changes in renal blood flow and possibly intrarenal distribution of blood during natriuresis accompanying saline loading in the dog. *J. Clin. Invest.* 44, 929.
- EARLEY, L.E. and FRIEDLER, R.M. (1966). The effect of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. Clin. Invest.* 45, 542.
- EARLEY, L.E. and DAUGHARTY, T.M. (1969). Sodium metabolism. *New Engl. J. Med.* 281, 72.
- EARLEY, L.E., HUMPHREYS, M.H. and BARTOLI, E. (1972). Capillary circulation as a regulator of sodium reabsorption and excretion. *Circ. Research*, vol. 31, suppl. II, 1.
- EARLEY, L.E. and SCHRIER, R.W. (1974). Intrarenal control of sodium excretion by hemodynamic and physical factors. *Handbook of Physiology*, section 8 Renal Physiology ch. 22. Ed. Orloff J., Berliner R.W., Geiger, S.R. The Williams and Wilkins Company Baltimore.
- EFFROS, R.M., LOWENSTEIN, J., BALDWIN, D.S. and CHINARD, F.P. (1967). Vascular and extravascular volumes of the kidney of man. *Circ. Research* 20, 162.
- EICH, R.H., PETERS, R.J., CUDDY, R.P., SMULYAN, H. and LYONS, R.H. (1962). The haemodynamics in labile hypertension. *Am. Heart J.* 63, 188.
- EICH, R.H., CUDDY, R.P., SMULYAN, H. and LYONS, R.H. (1966). Hemodynamics in labile hypertension. *Circulation* 34, 299.
- EK, J. (1955). The influence of heavy hydration on the renal function in normal and hypertensive man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 7, suppl. 19.
- EKNOYAN, G., SUKI, W.N., RECTOR, F.C. and SELDIN, D.W. (1967). 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.
- ENGELMAN, K., PARTNOY, B. and SJOERDSMA, A. (1970). Plasma catecholamine concentrations in patients with hypertension. *Circ. Research* 26/27, suppl. 1, 141.
- EPSTEIN, M., HOLLENBERG, N.K., GUTTMANN, R.D., CONNOY, M., BASCH, R.I. and MERRILL, J.P. (1971). Effect of ethacrynic acid and chlorothiazide in intrarenal hemodynamics in normal man. *Am. J. Physiol.* 220, 482.
- FARNSWORTH, E.G. (1946). Renal absorption of chloride and phosphate in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 25, 896.

- FERRARIO, C.M., Page, I.H. and McCUBBIN, J.W. (1970). Increased cardiac output as a contributory factor in experimental renal hypertension in dogs. *Circ. Research* 27, 799.
- FERRARIO, C.M. (1974). Contribution of cardiac output and peripheral resistance to experimental renal hypertension. *Am. J. Physiol.* 226, 711.
- FINKIELMAN, S., WORCEL, M. and AGREST, A. (1965). Hemodynamics patterns in essential hypertension. *Circulation* 31, 356.
- FOA, P.P., WOODS, W.W., PEET, M.M. and FOA, N.L. (1942). Effective renal blood flow, glomerular filtration rate and tubular excretory mass in arterial hypertension. *Arch. Int. Med.* 69, 822; (1943) *Arch. Int. Med.* 71, 357.
- FOLKOW, B. and NEIL, E. (1971). *Circulation*, chapter 31, Oxford University Press.
- FOURMAN, J. and MOFFAT, D.B. (1964). Observations on the fine blood vessels of the kidney. *Symp. Zool. Soc. London*, 11, 57.
- FREIS, E.D. (1960). Hemodynamics of hypertension. *Physiol. Rev.* 40, 27.
- FRIEDMAN, S.M., FRIEDMAN, C.L. and NAKASHIMA, M. (1959). Sodium gradient, smooth muscle tone and blood pressure regulation. *Circ. Research* 7, 44.
- FRIEDMAN, M., SELZER, A. and ROSENBLUM, H. (1941). The renal blood flow in hypertension as determined in patients with variable, with early and with longstanding hypertension. *J.A.M.A.* 117, 92.
- FROHLICH, E.D., TARAZI, R.C. and DUSTAN, H.O. (1969). Re-examination of the hemodynamics of hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 257, 9.
- GLAZER, E.M. and PINTER, G.G. (1967). *Digest 7th Int. Conf. Stockholm*, p. 175.
- GLOCKER, R. and MACHERAUCH, E. (1965). *Röntgen- und Kernphysik für Mediziner und Biophysiker*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- GOLDRING, W., CHASIS, H., RANGES, H.A. and SMITH, H.W. (1941). Effective renal blood flow in subjects with essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 20, 637.
- GOLDRING, W. and CHASIS, H. (1944). *Hypertension and hypertensive disease*. The Common Wealth Fund, New York.
- GOLUBOFF, B., BOGASH, M., COPE, C., WOLGIN, W. and ISARD, H.J. (1969). Renal blood flow measured by radio-Xenon 133: evaluation of a technique in dogs. *J. Appl. Physiol.* 26, 208.
- GOMEZ, D.M. (1951). Evaluation of renal resistances with special reference to changes in essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 30, 1143.
- GOODYER, A.V.N., PETERSON, E.R. and RELMAN, A.S. (1949). Some effects of albumin infusions on renal function and electrolyte excretion in normal man. *J. Appl. Physiol.* 1, 671.
- GOODYER, A.V.N. and JAEGER, C.A. (1955). Renal response to nonshocking hemorrhage in the dog. *Am. J. Physiol.* 180, 69.
- GOTTSCHALK, C.W. and MYLLE, M. (1956). Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am. J. Physiol.* 185, 430.
- GOTTSCHALK, C.W. and MYLLE, M. (1957). Micropuncture study of pressures in proximal and distal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney during osmotic diuresis. *Am. J. Physiol.* 189, 323.
- GRANGSÖ, G., ULFENDAHL, H.R. and WOLGAST, M. (1966). Determination of regional blood flow by means of small semiconductor detectors and red cells tagged with phosphorus-32. *Nature* 211, 1411.
- GREEN, D.M., WEDELL, H.G., WALD, M.H. and LEARNED, B. (1952). The relation of water and sodium excretion to blood pressure in human subjects. *Circulation* 6, 919.
- GUYTON, A.C. and COLEMAN, T.C. (1967). Long-term regulation of the circulation: Interrelationships with body fluid volumes. *Physical basis of circulatory transport:*

- regulation and exchange. Ed. Reeve, E.B. and Guyton, A.C., Philadelphia W.B. Saunders Co., 179.
- GUYTON, A.C. and COLEMAN, T.G. (1969). Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ. Research*, suppl. no. 1, vol. 24.
- GUYTON, A.C., COLEMAN, T.G., BOWER, J.D. and GRANGER, H.J. (1970). Circulatory control in hypertension. *Circ. Research* 26 + 27 (suppl. II) 135.
- HANENSON, B., TAUSSKY, H., POLASKY, N., RANSOHOFF, W. and MILLER, B.F. (1959). Renal excretion of sodium in arterial hypertension. *Circulation* 20, 498.
- HEBERT, L.A., STUART, K.A. and STEMPER, J.A. (1974). Renal expansion in saline loading. *Am. J. Physiol.* 227, 406.
- HEJL, Z. (1957). Changes in cardiac output and peripheral resistance during simple stimuli influencing blood pressure. *Cardiologia* 31, 375.
- HENRY, J.P., GAUER, O.H. and REEVES, J.L. (1956). Evidence of atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ. Research* 4, 85.
- HERD, J.A., HOLLENBERG, M., THORNBURN, G.D., KOPALD, H.H. and BARGER, A.C. (1962). Myocardial blood flow determined with Krypton⁸⁵ in unanesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 203, 122.
- HERRERA-ACOSTA, J., ANDREUCCI, V.E., RECTOR, F.C. and SELDIN, D.W. (1972). Effect of expansion on extracellular volume on single-nephron filtration rates in the rat. *Am. J. Physiol.* 222, 938.
- HOGEMAN, O. (1948). Clearance tests in renal disorders and hypertension. *Acta Med. Scand. supp.* 216a.
- HOLLANDER, W. and JUDSON, W.E. (1957). Electrolyte and water excretion in arterial hypertension. I. Studies in non-medically treated subjects with essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 36, 1460.
- HOLLANDER, W., KRAMSCH, D.M., YAGI, S. and MADOFF, I.M. (1966). Metabolic and hemodynamic factors in the increased salt and water content of hypertensive arteries. *L'hypertension artérielle*, p. 305. Ed. P. Milliez and P. Tchardakoff, Paris.
- HOLLENBERG, N.K., EPSTEIN, M., ROSEN, S.M., BASCH, R.I., OKEN, D.E. and MERRILL, J.P. (1968). Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine* 47, 455.
- HOLLENBERG, N.K., ROSEN, S.M., O'CONNOR, J.F., POTCHEN, E.J., BASCH, R., DEALY, J.B. and MERRILL, J.P. (1968). Effect of aortography on renal haemodynamics in normal man. *Invest. Radiol.* 3, 92.
- HOLLENBERG, N.K., EPSTEIN, M., BASCH, R.I. and MERRILL, J.P. (1969a). "No man's land" of the renal vasculature. An arteriographic and hemodynamic assessment of the interlobar and arcuate arteries in essential and accelerated hypertension. *Am. J. Med.* 47, 845.
- HOLLENBERG, N.K., EPSTEIN, M., BASCH, R.I., COUCH, N.P., HICKLER, R.B. and MERRILL, J.P. (1969b). Renin secretion in essential and accelerated hypertension. *Am. J. Med.* 47, 855.
- HOLLENBERG, N.K., EPSTEIN, M., BASCH, R.I., MERRILL, J.P. and HICKLER, R.B. (1969c). Renin secretion in the patient with hypertension. Relationship to intrarenal blood flow distribution. *Circ. Research* 24-25 (suppl. I) 113.
- HOLLENBERG, N.K., EPSTEIN, M., CUTTMAN, R.D., CONROY, M., BASCH, R.I. and MERRILL, J.P. (1970). Effect of sodium balance on intrarenal distribution of blood flow in normal man. *J. Appl. Physiol.* 28, 312.
- HOLLENBERG, N.K. and MERRILL, J.P. (1970). Intrarenal perfusion in the young "essential" hypertensive: a subpopulation resistant to sodium restriction. *Transactions Assoc. Am. Physicians* 83, 93.

- HOLLENBERG, N.K., ADAMS, D.F., MENDELL, P., ABRAMS, H.L. and MERRILL, J.P. (1973). Renal vascular responses to dopamine: haemodynamic and angiographic observations in normal man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45, 733.
- HORIUCHI, K., TANAKA, H., YAMAMOTO, K. and UEDA, J. (1971). Distribution of renin in the dog kidney. *Life Sci.* 10, 727.
- HORSTER, M. and THURAU, K. (1968). Micropuncture studies on the filtration rate of single superficial and juxtamedullary glomeruli in the rat kidney. *Pfluegers. Arch. Ges. Physiol.* 301, 162.
- HULET, W.H., BALDWIN, D.S., BIGGS, A.W., GOMBOS, E.A. and CHASIS, H. (1960). Renal function in the separate kidneys in man. I. Hemodynamics and excretion of solute and water in normal subjects. *J. Clin. Invest.* 39, 389.
- HULET, W.H., RICHARDSON, J.R. Jr., and HAGEDORN, C.W. (1963). Renal hemodynamics, tubular excretion and urine-concentrating capacity in the separate kidneys of subjects with essential hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 62, 787.
- INTERNATIONAL COMMISSION on Radiology Protection. Protection of the patient in radionuclide investigations (1971), Radiation protection ICRP publication 17. Pergamon Press Oxford - New York - Toronto - Sidney - Braunschweig.
- IKRAM, H. and RUBIN, A.P. (1971). Anaesthesia for cardioversion. *Brit. Med. J.* 4, 626.
- INGVAR, D.H. and LASSEN, N.A. (1962). Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton⁸⁵. *Acta Physiol. Scand.* 54, 325.
- JAGO, R.H. (1973). Inconstancy of renal extraction of Hippuran with changing plasma concentration. *Am. J. Physiol.* 224, 1180.
- JAMISON, R.L. and LACY, F.B. (1971). Effect of saline infusion on superficial and juxtamedullary nephrons in the rat. *Am. J. Physiol.* 221, 690.
- JAMISON, R.L. (1973). Intrarenal heterogeneity. The case for two functionally dissimilar populations of nephrons in the mammalian kidney. *Am. J. Med.* 54, 281.
- JONES, L.G. and HERD, J.A. (1970). Intrarenal distribution of blood flow during saline diuresis. *Fed. Proc.* 29, 298.
- JONES, L.G. and HERD, J.A. (1974). Autoradiographic visualization of ⁸⁵Kr. in the normal dog kidney. *Am. J. Physiol.* 226, 886.
- JULIUS, S. and CONWAY, J. (1968). Hemodynamic studies in patients with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 38, 282.
- KAMM, D.E. and LEVINSKY, N.G. (1965). The mechanism of denervation natriuresis. *J. Clin. Invest.* 44, 93.
- KALOYANIDES, G.J. and AZER, M. (1971). Evidence for a humoral mechanism in volume expansion natriuresis. *J. Clin. Invest.* 50, 1603.
- KALYOANIDES, G.J., BASTRON, R.D. and DIBONA, G.F. (1973). Effect of ureteral clamping and increased renal arterial pressure on renin release. *Am. J. Physiol.* 225, 95.
- KANEKO, Y., IKEDA, T., TAKEDA, T. and UEDA, H. (1967). Renin release during acute reduction of arterial pressure in normotensive subjects and patients with renovascular hypertension. *J. Clin. Invest.* 46, 705.
- KANEKO, Y., IKEDA, T., TAKEDA, T., INOUE, G., TAGAWA, H. and UEDA, H. (1968). Renin release in patients with benign essential hypertension. *Circulation* 38, 353.
- KATZ, M.A., BLANTZ, R.C., RECTOR, F.C. Jr. and SELDIN, D.W. (1971). Measurement of intrarenal blood flow. I. Analysis of microsphere method. *Am. J. Physiol.* 220, 1903.
- KEITH, N.M., WAGENER, H.P. and BARKER, N.W. (1939). Some different types of essential hypertension. Their course and prognosis. *Am. J. Med. Sci.* 197, 332.
- KETY, S.S. (1951). The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.* 3, 1.

- KEW, M.C., BRUNT, P.W., VARMA, R.R., HOURIGAN, K.J., WILLIAMS, H.S. and SHERLOCK, S. (1971). Renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Lancet* II, 504.
- KIL, F. (1961). Dynamics of renal proximal tubular secretion. *Nature* 189, 927.
- KIL, F., AUKLAND, K., REFSUM, H.E. (1961). Renal sodium transport and oxygen consumption. *Am. J. Physiol.* 201, 511.
- KILCOYNE, M.M. and CANNON, P.J. (1971). Influence of thoracic caval occlusion on intrarenal blood flow distribution and sodium excretion. *Am. J. Physiol.* 220, 1220.
- KILCOYNE, M.M., SCHMIDT, D.H. and CANNON, P.J. (1973). Intrarenal blood flow in congestive heart failure. *Circulation* 47, 786.
- KINNEY, M.J., QUINONES, J., RUDICK, S. and DISCALA, V. (1974). Xenon-133 wash-out for measuring intrarenal blood flow in the micropuncture rat. *Am. J. Physiol.* 227, 657.
- KINNEY, M.J. and DISCALA, V.A. (1974). Volume expansion and intrarenal blood flow of normal and salt-deprived rats. *Am. J. Physiol.* 227, 652.
- KIOSCHOS, J.M., KIRKENDALL, W.M., VALENCA, M.R. and FITZ, A.E. (1967). Unilateral renal hemodynamics and characteristics of dye-dilution curves in patients with essential hypertension and renal disease. *Circulation* 35, 229.
- KIRKEGAARD, P. (1970). A Fortran IV Version of the sum-of-exponential leastsquares code "Exposum". Rapport: Risø - M - 1279. Danish Atomic Energy Commission Risø Denmark.
- KLAUS, D., KLUMPP, F. and ZEHNER, J. (1974). Suppressed plasma renin in advanced primary hypertension. In: *Hypertension current problems* 130. Ed. A. Distler and H.P. Wolff. Thieme Verlag, Stuttgart.
- KLIMAN, B. and PETERSON, R.E. (1958). Isotope derivate assay of aldosterone in biological extracts (abstract). *Fed. Proc.* 17, 255.
- KLIMAN, B. and PETERSON, R.E. (1960). Double isotope derivate assay of aldosterone in biological extracts. *J. Biol. Chem.* 235, 1639.
- KNOX, F.G., DAVIS, B.B. and BERLINER, R.W. (1967). Effect of chronic cardiac denervation on renal response to saline infusion. *Am. J. Physiol.* 213, 174.
- KOESTER, H.L., LOCKE, T.C. and SWANN, H.G. (1955). Efferent constrictions in the renal vascular system. *Texas reports in biology and medicine* 13, 251.
- KOCH, K.M., AYNEDJIAN, H.S. and BANK, N. (1968). Effect of acute hypertension on sodium reabsorption by the proximal tubule. *J. Clin. Invest.* 47, 1696.
- KOUNTZ, S.L., TRUAX, G., EARLEY, L.E. and BELZER, F.O. (1970). Serial hemodynamics after renal allotransplantation in man. *Circulation* 41, 217.
- KRAGELUND, F. and DYRBYE, M.O. (1967). Sulphate space in the human organism after intravenous administration of radio sulphate ($\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 19, 319.
- KRAKOFF, L.R., GOODWIN, F.J., BAER, L., TORRES, M. and LARAGH, J.H. (1970). The role of renin in the exaggerated natriuresis of hypertension. *Circulation* 42, 335.
- KRAMER, K., THURAU, K. and DEETJEN, P. (1960). Hämodynamik des Nierenmarks I. Mitteilung, Capilläre Passagezeit, Blutvolumen, durchblutung, Gewebshämatokrit und O_2 -Verbrauch des Nierenmarks in situ. *Pfluegers Arch. Ges. Physiol.* 270, 251.
- KRAMER, K. and DEETJEN, P. (1963). Oxygen consumption and sodium reabsorption in the mammalian kidney. *Proc. Sympos. on Oxygen*, vol. 31. The animal organism New York. McMillan Co., p. 411.
- LADEFOGED, J. and KEMP, E. (1963). A new method for measurement of divided renal blood flow in man by use of radio-active inert gas. *Proc. Internat. Congr. of Nephrol.* p. 841.

- LADEFOGED, J., PEDERSEN, F., DOUTHEIL, U., DEETJEN, P. and SELKURT, E.E. (1965). Renal blood flow measured with Xenon-133 wash-out technique and with an electromagnetic flowmeter. *Pfluegers Arch. Ges. Physiol.* 284, 195.
- LADEFOGED, J. (1966). Measurements of the renal blood flow in man with the ¹³³Xenon wash-out technique, a description of the method. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18, 299.
- LADEFOGED, J. and PEDERSEN, F. (1969). Renal blood flow in patients with hypertension. *Clin. Sci.* 37, 253.
- LARSEN, N.A. and MUNCK, O. (1955). The cerebral blood flow in man determined by the use of radio-active krypton. *Acta Physiol. Scand.* 33, 30.
- LE CHENE, C., CORBY, C. and MOREL, F. (1966). Distribution des nephrons accessibles à la surface du rein en fonction de la longueur anse de Henle chez le rat, le hamster, le merion et le psammomys. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 262, 1126.
- LEDINGHAM, J.M., COHEN, R.D. (1963). The role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension. *Lancet* II, 979.
- LEDINGHAM, J.M. and COHEN, R.C. (1964). Changes in extracellular fluid volume and cardiac output during the development of experimental renal hypertension. *Canad. Med. Ass. J.* 90, 292.
- LEDINGHAM, J.M. and PELLING, D. (1967). Cardiac output and peripheral resistance in experimental renal hypertension in rats. *Circ. Research.* 21, suppl. 2.
- LEE, T.D., LINDEMAN, R.D., YIENGST, M.J. and SHOCK, N.W. (1966). Influence of age on the cardiovascular and renal response to tilting. *J. Appl. Physiol.* 21, 55.
- LEVINSKY, N.G. and LALONE, R.C. (1963). The mechanism of sodium diuresis following saline infusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 42, 1261.
- LEVY, R.L., WHITE, P.D., STROUD, W.D. and HILLMAN, C.C. (1945). Transient tachycardia. Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *J.A.M.A.* 129, 585. Transient hypertension. The relative prognostic importance of various systolic and diastolic levels. *J.A.M.A.* 128, 1059.
- LEWIS, D.H. and FRITJOFSSON, A. (1968). Comparison of Xenon-133 washout curves from the kidney with direct measurement of renal venous outflow. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2, 62.
- LICHARDUS, B. and NIZET, A. (1972). Water and sodium excretion after blood volume expansion under conditions of constant arterial, venous and plasma oncotic pressures and constant haematocrit. *Clin. Sci.* 42, 701.
- LJUNGQVIST, A. and LAGERGREN, C. (1962). Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A micro-angiographic and histological study. *J. Anat. Lond.* 96, 285.
- LOGAN, A., JOSE, P., EISNER, G., LILIENFIELD, L. and SLOTKOFF, L. (1971). Intracortical distribution of renal blood flow in hemorrhagic shock in dogs. *Circ. Research* 29, 257.
- LOGAN, A.G., VELASQUEZ, M.T. and COHN, N.N. (1973). Renal cortical blood flow, cortical fraction and cortical blood volume in hypertensive subjects. *Circulation* 47, 1306.
- LOUIS, W.J., DOYLE, A.E. and ANAVEKAR, S. (1973). Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. *New Eng. J. Med.* 228, 599.
- LOWENSTEIN, J., STEINMETZ, P.R., EFFROS, R.M., DEMEESTER, M., CHASIS, H., BALDWIN, D.S. and GOMEZ, D.M. (1967). The distribution of intrarenal blood flow in normal and hypertensive man. *Circulation* 35, 250.
- LOWENSTEIN, J., BERANBAUM, E.R., CHASIS, H. and BALDWIN, D.S. (1970). Intrarenal pressure and exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Clin. Sci.* 38, 359.

- LUND-JOHANSON, P. (1967). Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med. Scand.* 181 (suppl. 482) 1.
- MANDIN, H., ISRAELIT, A.H., RECTOR, F.C. and SELDIN, D.W. (1971). Effect of saline infusions in intrarenal distribution of glomerular filtrate and proximal reabsorption in the dog. *J. Clin. Invest.* 50, 514.
- MARQUARDT, D.W. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J. Soc. Ind. Appl. Math.* 11, 431.
- MARTINO, J.A. and EARLEY, L.E. (1967). Demonstration of a role of physical factors as determinants of the natriuretic to volume expansion. *J. Clin. Invest.* 46, 1963.
- MARTINO, J.A. and EARLEY, L.E. (1968). Relationship between intrarenal hydrostatic pressure and hemodynamically induced changes in sodium excretion. *Circ. Research* 23, 371.
- MASTER, A.M., DUBLIN, L.I. and MARKS, H.H. (1950). The normal blood pressure range and its clinical implications. *J.A.M.A.* 143, 1464.
- McCUBBIN, J.W., GREEN, J.H. and PAGE, I.H. (1956). Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ. Research* 4, 205.
- McDONALD, S.J. and DE WARDENER, H.E. (1965). The relationship between the renal arterial pressure and the increase in sodium excretion which occurs during an infusion of saline. *Nephron* 2, 1.
- McINTOSH, H.D., BURNUM, J.F., HICKAM, J.B. and WARREN, J.V. (1954). Circulatory changes produced by the Valsalva maneuver in normal subjects, patients with mitral stenosis and autonomic nervous system alterations. *Circulation* 9, 511.
- McNAY, J.L. and ABE, Y. (1970). Effects of acute and chronic salt loading on the distribution of renal cortical blood flow. *Clin. Research* (abstract) 18, 510.
- MIGDAL, S., ALEXANDER, E.A., BRUNS, F.J., RILEY, A.L. and LEVINSKY, N.G. (1975). Effect of hemodilution on the distribution of renal blood flow. *Circ. Research* 36, 71.
- MILLS, I.H., DE WARDENER, H.E., HAYTER, C.J. and CLAPHAM, W.F. (1961). Studies on the afferent mechanism of the sodium chloride diuresis which follows intra venous saline in the dog. *Clin. Sci.* 21, 259.
- MOWAT, P., LUPU, A.N. and MAXWELL, M.H. (1972). Limitations of ^{133}Xe washout technique in estimation of renal blood flow. *Am. J. Physiol.* 223, 682.
- MULDER, A.H. (1972). Haemodynamische gevolgen van de Valsalva-proef. Een experimenteel onderzoek van intra-arteriële bloeddruk en stroomsterkte bij patiënten met normale en gestoorde bloedsomloop. *Dissertatie Rotterdam.*
- MUNCK, O., DE BONO, E. and MILLS, I.H. (1970). Distribution of blood flow in the renal cortex during saline loading. *Clin. Sci.* 38, 699.
- NASH, F.D., ROSTORFER, H.H., BAILIE, M.D., WATHEN, R.L. and SCHNEIDER, E.G. (1968). Renin release: relation to renal sodium load and dissociation from hemodynamic changes. *Circ. Research* 22, 473.
- NASHAT, F.S., SCHOLEFIELD, TAPPIN and WILCOX, C.S. (1969). The effects of changes in haematocrit on the intrarenal distribution of blood flow in the dog's kidney. *J. Physiol. (G.B.)* 201, 639.
- NEWMAN, M.H. and SKINNER, D.B. (1969). Comparative measurement of renal blood flow by Xenon 133 clearance and electromagnetic flow meter methods. *Am. Surgeon* 35, 879.
- NEWSOME, H.H. and BARRTER, F.C. (1968). Plasma renin activity in relation to serum sodium concentration and body fluid balance. *J. Clin. Endocr.* 38, 1704.
- NISSEN, O.I. (1966). The filtration fraction of plasma supplying the superficial and deep venous drainage area of the cat kidney. *Acta Physiol. Scand.* 68, 275.

- NISSEN, O.I. (1968). Changes in the filtration fraction in the superficial and deep venous drainage area of the cat kidney due to fluid loading. *Acta Physiol. Scand.* 73, 320.
- NISSEN, O.I. (1968). The extraction fraction of p-amino hippurate in the superficial and deep venous drainage area of the cat kidney. *Acta Physiol. Scand.* 73, 329.
- NOMURA, G., KUROSAKI, M., INASAKA, T., TAKABATAKE, T., DOHI, K. and TAKEUCHI, J. (1974). Intrarenal blood flow in essential hypertension. *Nephron* 13, 114.
- PADFIELD, P.L., DAVIES, D.L., SCHALEKAMP, M.A.D.H., BEEVERS, D.G., LEVER, A.F., TREE, M., BROWN, J.J., ROBERTSON, J.I.S. and TITTERINGTON, M., (1975). Is low-renin hypertension an stage in the development of essential hypertension or a diagnostic entity? *Lancet* I, 548.
- PAPPENHEIMER, J.R. and KINTER, W.G. (1956). Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 185, 377.
- PARVING, H.H., MOGENSEN, C.E., JENSEN, H.AE. and EVRIN, P.E. (1974). Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* I, 1190.
- PEARCE, J.W. (1968). The renal response to volume expansion. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 305.
- PEARSON, E.S. and HARTLEY, (1970). "Biometrika tables for statisticians" I. Cambridge University Press.
- PHILLIPS, R.A., DOLE, V.P., HAMILTON, P.B., EMERSON, K., ARCHIBALD, R.M. and VAN SLYKE, D.D. (1946). Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs. *Am. J. Physiol.* 145, 306.
- PICKERING, G.W. (1936). The peripheral resistance in persistent arterial hypertension. *Clin. Sci.* 2, 209.
- PICKERING, G.W., (1955). High blood pressure, London. J. and A. Churchill Ltd. London.
- PILKINGTON, L.A., BINDER, R.N., DE HAAS, J.C.M. and PITTS, R.F. (1965). Intrarenal distribution of blood flow. *Am. J. Physiol.* 208, 1107.
- PITTS, R.F. (1963). Physiology of the kidney and body fluids. Yearbook Medical Publishers Inc. Chicago.
- POMERANZ, B.H., BIRTCH, A.G. and BARGER, A.C. (1968). Neural control of intrarenal blood flow. *Am. J. Physiol.* 215, 1067.
- DE QUATTRO, V. and CHAN, S. (1972). Raised plasma-catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet* I, 806.
- RECTOR, F.C. Jr., VAN GIESEN, G., KILL, F. and SELDIN, D.W. (1964). Influence of expansion of extracellular volume on tubular reabsorption of sodium independent of changes in glomerular filtration rate and aldosterone activity. *J. Clin. Invest.* 43, 341.
- RECTOR, F.C., MARTINEZ-MALDONADO, M., KURTZMAN, N.A., SELLMAN, J.C., OERTHER, F. and SELDIN, D.W. (1968). Demonstration of a hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption during expansion of extracellular volume with isotonic saline. *J. Clin. Invest.* 47, 761.
- REUBI, F.C. and SCHROEDER, H.A. (1949). Can vascular shunting be induced in the kidney by vaso-active drugs? *J. Clin. Invest.* 28, 114.
- REUBI, F.C. (1958). Objections à la théorie de la séparation intrarenale des hématies et du plasma (Pappenheimer). *Helvetica Medica Acta* 25, 516.
- REUBI, F.C., GOSSWEILER, N. and GÜRTLER, R. (1966). Renal circulation in man studied by means of a dye-dilution method. *Circulation* 33, 426.
- RIGGS, D.S. (1963). Mathematical approach to physiological problems. Baltimore, Williams and Wilkins.
- ROBERTSON, C.R., DEEN, W.M., TROY, J.L. and BRENNER, B.M. (1972). Dynamics of

- glomerular ultrafiltration in the rat. III. Hemodynamics and autoregulation. *Am. J. Physiol.* 223, 1191.
- ROSEN, S.M., TRUNIGER, B.P., KRIEK, H.R., MURRAY, J.E. and MERRILL, J.P. (1967). Intrarenal distribution of blood flow in the transplanted dog kidney. Effect of denervation and rejection. *J. Clin. Invest.* 46, 1239.
- ROSEN, S.M., HOLLENBERG, N.K., DEALY, J.B., and MERRILL, J.P. (1968). Measurement of the distribution of blood flow in the human kidney using the intra-arterial injection of ^{133}Xe . Relationship to function in the normal and transplanted kidney. *Clin. Sci.* 34, 287.
- DE ROUFFIGNAC, C. et BONVALET, J.P. (1970). Etude chez le rat des variations du debit individuel de filtration glomerulaire des nephrons superficiels et profonds en fonction de l'apport sode. *Pfluegers Arch. Ges. Physiol.* 317, 141.
- SANNERSTEDT, R. (1966). Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med. Scand.* 180, suppl. 458, 1.
- SCHALEKAMP, M.A.D.H., SCHALEKAMP-KUYKEN, M.P.A. and BIRKENHÄGER, W.H. (1970). Abnormal renal haemodynamics and renin suppression in hypertensive patients. *Clin. Sci.* 38, 101.
- SCHALEKAMP, M.A.D.H., KRAUSS, X.H., SCHALEKAMP-KUYKEN, M.P.A., KOLSTERS, G. and BIRKENHÄGER, W.H. (1971). Studies on the mechanism of hypernatremia in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin. Sci.* 41, 219.
- SCHALEKAMP, M.A.D.H., SCHALEKAMP-KUYKEN, M.P.A., DE MOOR-FRUYTIER, M., MEININGER, Th., VAANDRAGER-KRANENBURG, D.J. and BIRKENHÄGER, W.H. (1973). Interrelationships between blood pressure, renin, renin substrate and blood volume in terminal renal failure. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45, 417.
- SCHALEKAMP, M.A.D.H., BIRKENHÄGER, W.H., KOLSTERS, G. and LEVER, A.F. (1974a). Pathogenetic aspects of low-renin hypertension. *Hypertension* 1974. Current problems 133. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- SCHALEKAMP, M.A.D.H., LEBEL, M., BEEVERS, D.G., FRASER, R., KOLSTERS, G. and BIRKENHÄGER, W.H. (1974b). Body-fluid volume in low-renin hypertension. *Lancet* II, 310.
- SCHER, A.M. (1951). Focal blood flow measurement in cortex and medulla of kidney. *Am. J. Physiol.* 167, 539.
- SCHNEIDER, E.G., LYNCH, R.E., WILLIS, L.R. and KNOX, F.G. (1972). Single-nephron filtration rate in the dog. *Am. J. Physiol.* 222, 667.
- SCHRIER, R.W. and DE WARDENER, H.E. (1971). Tubular reabsorption of sodium ion: influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate (Medical Progress two parts). *N. Eng. J. Med.* 285, 1231; 285, 1292.
- SEALEY, J.E., KIRSHMAN, J.D. and LARAGH, J.H. (1969). Natriuretic activity in plasma and urine of salt-loaded man and sheep. *J. Clin. Invest.* 48, 2210.
- SEALEY, J.E., BÜHLER, F.R., LARAGH, J.H. and VAUGHAN, E.D. (1973). The physiology of renin secretion in essential hypertension. *Am. J. Med.* 55, 391.
- SELDINGER, S.I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiologica* 39, 368.
- SELKURT, E.E. (1951). Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal haemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation* 4, 541.
- SHALDON, S., HIGGS, B., CHIANDUSSI, L., WALKER, G., GARSENSTEIN, M. and RYDER, (1962). Measurement of renal blood flow in man with the use of indocyanine green infused into the renal artery. *J. Lab. Clin. Med.* 60, 954.
- SHUSTER, A., ALEXANDER, E.A., LALONE, R.C. and LEVINSKY, N.G. (1966). Renal

- blood flow, sodium excretion and concentrating ability during saline infusion. *Am. Physiol.* 211, 1181.
- SKINNER, S.L., McCUBBIN, J.W. and PAGE, I.H. (1964). Renal baroreceptor control of acute renin release in normotensive, nephrogenic and neurogenic hypertensive dogs. *Circ. Research* 15, 522.
- SKINNER, S.L. (1967). Improved assay methods for renin "concentration" and "activity" in human plasma. *Circ. Research* 20, 391.
- SLOTKOFF, L.M., LOGAN, A., JOSE, P., D'AVELLA, J. and EISNER, G.M. (1971). Microsphere measurement of intrarenal circulation of the dog. *Circ. Research* 28, 158.
- SMITH, H.W., GOLDRING, W. and CHASIS, H. (1938). The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J. Clin. Invest.* 17, 263.
- SMITH, H.W. (1951). *The kidney. Structure and function in health and disease.* Oxford Medical Publications. Oxford University Press, New York.
- SONNENBERG, H., VERESS, A.T. and PEARCE, J.W. (1972). A humoral component of the natriuretic mechanism in sustained blood volume expansion. *J. Clin. Invest.* 51, 2631.
- SPARKS, H.V., KOPALD, H.H., CARRIERE, S., CHIMOSKEY, J.E., KINOSHITA, M. and BARGER, A.C. (1972). Intrarenal distribution of blood flow with chronic congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 223, 840.
- SPARLING, C.M. (1961). Registratie en kwantitatieve interpretatie van kleurstof verdunningscurves, verkregen door reflectie-meting in rood of infrarood licht. *Dissertatie Groningen.* Van Gorkum, Assen.
- SPRENT, P. (1969). "Models in Regression" and related topics. Methuen & Co. London, p: 100.
- STARLING, E.H. (1909). *The fluids of the body.* London.
- STARLING, E.H. and VERNEY, E.B. (1925). The secretion of urine as studied on the isolated kidney. *Proc. roy. Soc. Brit.* 97, 321.
- STATIUS VAN EPS, L.W., BIRKENHÄGER, W.H. en STERTEFELD, T. (1962). De invloed van de lichaamshouding op de "hypernatriurese" bij lijders aan hypertensie. *Ned. T. Geneesk.* 106, 623.
- STEIN, R.M., BERCOVITCH, D.D. and LEVITT, M.F. (1964). Dual effects of saline loading on renal tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* 207, 826.
- STEIN, J.H., OSGOOD, R.W. and FERRIS, T.F. (1972). Effect of volume expansion on distribution of glomerular filtrate and renal cortical blood flow in the dog. *Am. J. Physiol.* 223, 984.
- STEIN, J.H., BOONJARERN, S., WILSON, C.B. and FERRIS, T.F. (1973). Alterations in intrarenal blood flow distribution. *Circ. Research.* vol. 32 en 33, suppl. 61.
- STOCKIGT, J.R., COLLINS, R.D. and BIGLIERI, E.G. (1971). Determination of plasma renin concentration by angiotensin I immuno-assay. *Circ. Research.* vol. 28 and 29, suppl. II, 175.
- STUMPE, K.O., LOWITZ, H.D. and OCHWADT, B. (1970). Fluid reabsorption in Henle's loop and urinary excretion of sodium and water in normal rats and rats with chronic hypertension. *J. Clin. Invest.* 49, 1200.
- TELLEM, M. (1966). Progression of target organ damage from sustained diastolic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 17, 604.
- THOMASSE, A.H. (1974). Practical recipes to solve the Behrens-Fisher problem. *Statistica Neerlandica* (28) 3, 127.
- THORBURN, G.D., KOPALD, H.H., HERD, J.A., HOLLENBERG, M., O'MORCHOE,

- C.C.C. and BARGER, A.C. (1963). Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with krypton 85 in the unanesthetized dog. *Circ. Research* 13, 290.
- THURAU, K. (1964). Renal hemodynamics. *Am. J. Med.* 36, 698.
- THURAU, K., SCHNERMANN, J., NAGEL, W., HORSTER, M. and WOHL, M. (1967). Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circ. Research* 21, Suppl. II, 79.
- THURAU, K.W.C., DAHLHEIM, H., GRÜNER, A., MASON, J. and GRANGER, P. (1972). Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa. *Circ. Research* 30, 31, suppl. II, 182.
- TOBIAN, L. and BINION, J.T. (1952). Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 5, 754.
- TOBIAN, L. and BINION, J.T. (1954). Artery wall electrolytes in renal and DOC hypertension. *J. Clin. Invest.* 33, 1407.
- TOBIAN, L., TOMBOULIAN, A. and JANECEK, J. (1959). The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J. Clin. Invest.*, 38, 605.
- TOBIAN, L., JENECEK, J., TOMBOULIAN, A. and FERREIRA, D. (1961). Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension. *J. Clin. Invest.* 40, 1922.
- TOBIAN, L., COFFEE, K., FERREIRA, D. and MFULI, J. (1964). The effect of renal perfusion pressure on the net transport of sodium out of distal tubular urine as studied with the stop-flow technique. *J. Clin. Invest.* 43, 118.
- TRUETA, J., BARCLAY, A.E., FRANKLIN, K.J., DANIEL, P.M. and PRICHARD, M.M.L. (1947). *Studies of the renal circulation.* Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- TUCK, M.L., WILLIAMS, C.H., CAIN, J.P., SULLIVAN, J.M. and DLUHY, R.G. (1973). Relation of age, diastolic pressure and known duration of hypertension to presence of low-renin essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 32, 637.
- TUCK, M.L., DLUHY, R.G. and WILLIAMS, G.H. (1974). A specific role for saline on the sodium ion in the regulation of renin and aldosterone secretion. *J. Clin. Invest.* 53, 988.
- TUNE, B.M., BURG, M.B. and PATLAK, C.T. (1969). Characteristics of p-aminohippurate transport in proximal renal tubule. *Am. J. Physiol.* 217, 1057.
- ULRYCH, M., HOFMAN, J. and HEJL, Z. (1964). Cardiac and renal hyper-responsiveness to acute plasma volume expansion in hypertension. *Am. Heart J.* 68, 193.
- VANDER, A.J. and MILLER, R. (1964). Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 207, 537.
- VANDER, A.J. (1967). Control of renin release. *Physiol. Rev.* 47, 359.
- VANDER, A.J. (1970). Direct effects of potassium on renin secretion and renal function. *Am. J. Physiol.* 24, 455.
- VELASQUEZ, M.T., NOTARGIACOMO, A.V. and COHN, J.N. (1972). Influence of cortical plasma Transit-Time on p-aminohippurate extraction during induced renal vasodilatation in anaesthetized dogs. *Clin. Sci.* 43, 401.
- VELASQUEZ, M.T., NOTARGIACOMO, A.V. and COHN, J.N. (1973). Comparative effects of saline and mannitol on renal cortical blood flow and volume in the dog. *Am. J. Physiol.* 224, 322.
- VERNAUSKAS, R. (1955). Studies in hypertensive cardiovascular disease with special reference to cardiac function. *Scan. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. to vol. 7.*
- VEYRAT, R., BRUNNER, H.R., MANNING, E.L. et MULLER, A.F. (1967). Inhibition de l'activité de la rénine plasmatique par le potassium. *J. Urol. Nephrol. (Paris)* 73, 271.
- WÄGERMARK, J., UNGERSTEDT, U. and LJUNGQVIST, A. (1968). Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney. *Circ. Research* 22, 149.

- WALLIN, J.D., BLANTZ, R.C., KATZ, M.A., ANDREUCCI, V.E., RECTOR, F.C. and SELDIN, D.W. (1971). Effect of saline diuresis on intrarenal blood flow in the rat. *Am. J. Physiol.* 221, 1297.
- WALLIN, J.D., RECTOR, F.C. and SELDIN, D.W. (1972). Effect of volume expansion on intrarenal distribution of plasma flow in the dog. *Am. J. Physiol.* 223, 125.
- DE WARDENER, H.E., MILLS, I.H., CLAPHAM, W.F. and HAYTER, C.J. (1961). Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin. Sci.* 21, 249.
- WATHEN, E.L. and SELKURT, E.E. (1969). Intrarenal regulatory factors of salt excretion during renal venous pressure elevation. *Am. J. Physiol.* 216, 1517.
- WEDEEN, R.P. and JERNOW, H.I. (1968). Autoradiographic study of cellular transport of Hippuran-¹²⁵I in the rat nephron. *Am. J. Physiology* 214, 776.
- WERKÖ, L. and LAGERLÖF, H. (1948). Studies on the circulation in man IV. *Acta Med. Scand.* 133, 427.
- WESSON, L.G. (1969). *Physiology of the human kidney*. Grune and Stratton, Inc. New York - London.
- WINDHAGER, E.E., LEWY, J.E. and SPITZER, A. (1969). Intrarenal control of proximal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 6, 247.
- WIRZ, H., HARGITAY, B. und KUHN, W. (1951). Localisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte kryoskopie. *Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta* 9, 196.
- WIRZ, H. (1953). Der osmotische Druck des Blutes in der Nierpapille. *Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta* 11, 20.
- YAMAGUCHI, T., OMAE, T. and KATSUKI, S. (1969). Quantitative determination of renal vascular changes related to age and hypertension. *Jap. Heart J.* 10, 248.
- YOUNG, D.B. and ROSTORFER, H.H. (1973). Renin release responses to acute alterations in renal arterial osmolarity. *Am. J. Physiol.* 225, 1009.
- ZAAL, G.A., STRANG, K.D., KOLSTERS, G., SCHALEKAMP, M.A.D.H. and BIRKENHÄGER, W.H. (1973). Haemodynamic changes during reversible hypertension due to liquorice ingestion. *Neth. J. Med.* 16, 169.

NASCHRIFT

Dit onderzoek is een onderdeel van het studieproject naar de genese en de pathofysiologie van essentiële hypertensie, de "continuing story" zich afspelend in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam vanaf 1967. Toen mij in 1970 het onderzoek van de nierdoorstroming werd toevertrouwd kon ik dan ook dankbaar gebruik maken van de ervaringen van voorgangers (A. Houwing, H.J. Lamers en dr. A.H. Mulder) en van de inspiratie van andere leden van de werkgroep (L.H.M. Cremer, X.H. Krauss en G.A. Zaal). Ongetwijfeld zijn echter prof. dr. W.H. Birkenhäger en dr. M.A.D.H. Schalekamp de sturende krachten achter dit onderzoek geweest. Hun enthousiastme is een goede buffer gebleken voor de stemmingswisselingen die door de vele "blindgangers" onder de experimenten werden veroorzaakt.

Bij de seances in de catheterisatiekamer en ook bij de grote hoeveelheid werk daarna, waren vele "stille" krachten betrokken. Heel in het bijzonder was Tonny van Edixhoven bij de coördinatie daarvan een onmisbare steun en toeverlaat. De onderzoekprocedure, die vaak vele uren in beslag nam, was in vertrouwde handen bij de zusters A. van Putten, Irene Langendoen en Jeanine Orné, vooral ook door de bekwame technische hulp van de heren Andries Penning en John Stevens.

Alhoewel door het bijzondere "milieu interieur" van het Zuiderziekenhuis bijna alles mogelijk was, was voor de Xenon washout onderzoeken de medewerking van het isotopenlaboratorium van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut onontbeerlijk. De apparatuur, maar ook de inbreng van het laboratorium op mathematisch en technisch gebied werd ons door prof. dr. K.H. Ephraïm

met gulle hand ter beschikking gesteld. Zijn ideeën over de verwerking van de gegevens waren de basis waarop onze Xenon washout-methode tot ontwikkeling kon komen. In vele, vaak nachtelijke gesprekken ben ik daarna door mijn vriend Kees de Graaf enigszins vertrouwd gemaakt met de groep mathematisch denkenden. Het door hem ontwikkelde analyse systeem van de washoutcurven werd door ons al 3 jaar gebruikt toen pas mededelingen over een vergelijkbare opzet in de literatuur verschenen. Het is in hoofdzaak zijn werk geweest dat catheterisatie- en computerkamer tot emotioneel gelijk beladen begrippen werden.

De dames mevr. J. Sempel-Roest, mej. J.M. Voorthuis en mej. J.E. Schot en de heer A. Gluvers wil ik hartelijk danken voor het leesbaar en voor publicatie klaarmaken van het manuscript. Het tekenwerk werd verzorgd door mej. Carla Swaab en door de heren R.O. Hat, L. Ries en J. Vuik.

De zeeuwse wapenspreuk volgend, is het ontkomen na de worsteling het werk van vele handen geweest. Nu daarbij ook nog een been wordt weggedragen, wil ik graag mijn spijt betuigen dat bij de publicatie in deze vorm aan de teamgeest zo weinig recht kan worden gedaan.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 27 juni 1942 geboren te Zaamslag (Zeeuws-Vlaanderen). Het grootste gedeelte van zijn jeugd woonde hij in Culemborg, waar in 1958 het eindexamen Hogere Burgerschool werd afgelegd aan de Chr. H.B.S. in de Herenstraat. Van 1958 tot 1964 studeerde hij geneeskunde in Utrecht. Na het slagen voor het doctoraal examen aldaar vond de verdere opleiding voor het artsexamen plaats bij de Stichting Klinisch Hogeronderwijs te Rotterdam. Deze periode werd afgesloten met het artsexamen in 1966. Tijdens het vervullen van de militaire dienstplicht begon zijn specialisatie in de interne geneeskunde in het Militair Hospitaal Dr. A. Mathijssen onder leiding van dr. C.J. van Belle. Deze opleiding werd onder leiding van prof. dr. W.H. Birkenhäger voortgezet in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam, waarna inschrijving in het specialisten-register volgde in 1972. Na een korte periode in het Zuiderziekenhuis te hebben gewerkt als chef de clinique volgde aanstelling tot wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de Erasmus Universiteit. Op de afdeling Interne Geneeskunde I van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt werd kennis genomen van haemodialyse-technieken in samenhang met klinische nefrologie op de afdeling van dr. L.D.F. Lameijer. Hierna volgde een periode van omstreeks een jaar in de functie van chef de clinique onder prof. dr. J. Gerbrandy. Sinds medio 1975 is hij werkzaam als internist in het ziekenhuis "De Weezenlanden" te Zwolle waar de haemodialyse afdeling en het opleidingscentrum voor thuisdialyse onder zijn verantwoordelijkheid vallen.

