

**VASODILATATIE EN BETA-ADRENERGE BLOKKADE BIJ DE  
BEHANDELING VAN HYPERTENSIEPATIENTEN**

*Klinische, haemodynamische en endocrinologische effecten met  
speciale aandacht voor de impedantietechniek*

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. J. SPERNA WEILAND  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP  
WOENSDAG 10 OKTOBER DES NAMIDDAGS  
TE 4.15 UUR

DOOR

**ANNO WESTER**

GEBOREN TE BALKBRUG

Dr. W. Backhuys, Uitgever  
Rotterdam, 1979

Promotor: Prof. Dr. W. H. Birkenhäger  
Co-referenten: Dr. E. J. Dorhout Mees  
Dr. M. A. D. H. Schalekamp

Aan Hennie  
Aan mijn moeder

*"Wees gewaarschuwd; van veel boeken te maken is geen  
einde, en veel lezens is vermoeiing des vleses".*

Prediker



## INHOUD

### Hoofdstuk I

Inleiding en vraagstellingen . . . . .	9
--	---

### Hoofdstuk II

<b>Methoden van onderzoek . . . . .</b>	<b>11</b>
2.1. Inleiding . . . . .	11
2.2. Bloeddrukmeting. . . . .	11
2.3. Systeem-haemodynamica . . . . .	11
2.3.1. Cardiac output (CO) . . . . .	11
2.3.2. Totale perifere weerstand (TPVR) . . . . .	12
2.4. Nierhaemodynamica . . . . .	12
2.4.1. Renal plasma flow (RPF) en renal blood flow (RBF). . . . .	12
2.4.2. Niervaatweerstand (RVR). . . . .	13
2.4.3. Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) . . . . .	13
2.5. Plasmavolume (PV) en bloedvolume (BV) . . . . .	13
2.6. Endocrinologische parameters . . . . .	13
2.6.1. Plasma-renine-concentratie . . . . .	13
2.6.2. Plasma-aldosteron-concentratie (PAC) . . . . .	14
2.6.3. Plasma-noradrenaline-concentratie (PNA) . . . . .	14
2.7. Statistische methoden . . . . .	14

### Hoofdstuk III

<b>Impedantie-techniek . . . . .</b>	<b>15</b>
3.1. Inleiding . . . . .	15
3.2. Historisch overzicht . . . . .	16
3.3. Theoretische achtergronden. . . . .	19
3.4. Toepassing van impedantie-meting bij het bewaken van de respiratie . . . . .	28

3.5. Impedantie-plethysmografie en intrathoracale vloeistoffen . . . . .	31
3.6. Impedantie-plethysmografie en perifere circulatie . . . . .	35
3.6.1. Inleiding . . . . .	35
3.6.2. Impedantie-meting en perifere arteriële bloedstroom . . . . .	36
3.6.3. Toepassing van impedantiemeting bij het opsporen van diepe veneuze thrombose . . . . .	40
3.7. Bepaling van de cardiac output met behulp van de impedantie-cardiografie . . . . .	45
3.7.1. Inleiding . . . . .	45
3.7.2. Techniek . . . . .	46
3.7.3. Vorm van het impedantie-sigitaal en relatie met de hartcyclus . . . . .	48
3.7.4. Physiologische origine van de thoracale impedantiecurve . . . . .	55
3.7.5. Berekening van de cardiac output door middel van impedantiemeting . . . . .	58
3.7.6. Reproduceerbaarheid . . . . .	62
3.7.7. Specifieke weerstand . . . . .	63
3.7.8. Correlatie-studies . . . . .	67
3.7.9. Toepassingsmogelijkheden van de impedantie-cardiografie . . . . .	76
3.8. Bepaling van systolische tijdsintervallen . . . . .	77
3.9. Andere toepassingen van de impedantie-techniek . . . . .	79
3.10. Eigen ervaringen . . . . .	80
3.10.1. Inleiding . . . . .	80
3.10.2. Impedantie-cardiografie en schildklierfunctie . . . . .	81
3.10.3. Rythmestoornissen en klepgebreken . . . . .	81
3.10.4. Lichaamsvloeistoffen . . . . .	82
3.10.5. Correlatie tussen dye dilution en impedantie-cardiografie . . . . .	82
3.10.6. Linker ventrikel ejectietijd (LVET) . . . . .	88
3.10.7. Impedantie-cardiografie en stimulatieproeven . . . . .	90
3.11. Conclusies . . . . .	95

## Hoofdstuk IV

<b>Het renine-angiotensine systeem . . . . .</b>	<b>96</b>
4.1. Inleiding . . . . .	96
4.2. Renine . . . . .	96
4.3. De renine-secretie . . . . .	97
4.3.1. De baroreceptor theorie . . . . .	97
4.3.2. De macula densa hypothese . . . . .	98
4.3.3. De rol van het sympathische zenuwstelsel . . . . .	99

4.3.4. De invloed van humorale factoren . . . . .	101
4.4. Klinische aspecten . . . . .	102

## Hoofdstuk V

<b>Vasodilatoren, beta-blokkers en combinatie-therapie. Literatuuroverzicht . . . .</b>	<b>105</b>
5.1. Inleiding . . . . .	105
5.2. Vasodilatoren . . . . .	105
5.2.1. Vasodilatatie in het algemeen . . . . .	105
5.2.2. Hydralazine . . . . .	107
5.2.3. L-6150 . . . . .	114
5.2.4. Andere 'directe' vasodilatoren . . . . .	116
5.2.5. Prazosin . . . . .	119
5.3. Beta-blokkers . . . . .	123
5.3.1. Beta-blokkade in het algemeen . . . . .	123
5.3.2. Propranolol . . . . .	129
5.3.3. Atenolol . . . . .	133
5.4. Labetalol . . . . .	134
5.5. Combinatie-therapie van vaatverwijding met beta-blokkade . . . . .	138
5.6. Conclusies . . . . .	143

## Hoofdstuk VI

<b>De effecten van perifere vasodilatatie . . . . .</b>	<b>144</b>
6.1. Inleiding . . . . .	144
6.2. De combinatie van een directe vasodilator (L-6150 of hydralazine) met propranolol . . . . .	144
6.2.1. Studieprotocol . . . . .	144
6.2.2. Resultaten . . . . .	146
6.2.2.1. Het bloeddrukprofiel . . . . .	146
6.2.2.2. Systeem-haemodynamische parameters. . . . .	148
6.2.2.3. De nierdoorbloeding en de niervaatweerstand . . . . .	156
6.2.2.4. De glomerulaire filtratie-snelheid (GFR) . . . . .	159
6.2.2.5. De volumina . . . . .	159
6.2.2.6. Endocrinologische parameters. . . . .	160
6.2.2.7. Interrelaties. . . . .	164
6.3. Combinatie van post-synaptische alpha-blokkade en beta-blokkade . . . . .	170
6.3.1. Inleiding . . . . .	170
6.3.2. Studieprotocol . . . . .	170
6.3.3. Resultaten . . . . .	171

6.4. Gecombineerde alpha- en beta-blokkade . . . . .	175
6.4.1. Inleiding . . . . .	175
6.4.2. Studieprotocol . . . . .	175
6.4.3. Resultaten . . . . .	175
6.5. Discussie . . . . .	176
6.5.1. Klinische aspecten . . . . .	176
6.5.2. Haemodynamische aspecten . . . . .	179
6.5.3. Volume aspecten . . . . .	184
6.5.4. Endocrinologische aspecten . . . . .	184
6.6. Conclusies . . . . .	187
<b>Lijst van gebruikte afkortingen . . . . .</b>	<b>188</b>
<b>Samenvatting . . . . .</b>	<b>189</b>
<b>Summary . . . . .</b>	<b>192</b>
<b>Literatuurlijst . . . . .</b>	<b>195</b>
<b>Nawoord . . . . .</b>	<b>233</b>
<b>Curriculum vitae . . . . .</b>	<b>235</b>

## HOOFDSTUK I

### INLEIDING EN VRAAGSTELLINGEN

Verhoogde bloeddruk, gedefinieerd als een bloeddruk hoger dan 140/90 mm Hg, is een zeer frequent voorkomend verschijnsel. Ongeveer 20% van de volwassen Nederlandse bevolking heeft een te hoge bloeddruk. Uitgebreide Amerikaanse studies (o.a. de Framingham studie, de Veterans Administration studie en de National Health Survey) tonen aan, dat in de leeftijdsgroep van 25 tot 34 jaar reeds 10 à 15% bij casual meting een bloeddruk hoger dan 160/95 mm Hg heeft. De omvang en de ernst van het hypertensieprobleem worden duidelijk wanneer men nagaat wat het effect van een verhoogde bloeddruk op de levensverwachting is. Met name de levensverzekerings-statistieken hebben duidelijk aangetoond, dat de overlevingsduur afneemt naarmate de bloeddruk hoger is. Dit geldt niet alleen voor een duidelijk verhoogde bloeddruk: een 45-jarige man met een bloeddruk ter grootte van 132/90 loopt reeds een significant hoger risico vergeleken met het standaard risico.

Een verhoogde bloeddruk verkort de levensverwachting door het ontstaan van atherosclerose te bevorderen. Deze degeneratieve afwijking vormt momenteel de belangrijkste ziekte in de 'geciviliseerde' wereld. Roken en hyperlipidaemie bevorderen eveneens het proces van atherosclerose. Tesaamen met hypertensie vormen zij de meest bekende risicofactoren. Uit tal van onderzoeken is duidelijk geworden, dat het terugdringen van deze risicofactoren de prognose aanzienlijk verbetert. Wanneer wij ons hier beperken tot het bloeddrukprobleem, dan blijkt antihypertensieve therapie met name bij de ernstiger vormen van hypertensie de levenskansen sterk te bevorderen. Het Veterans Administration onderzoek spreekt in dit opzicht duidelijke taal: bij mannen met een diastolische tensie van 115 à 130 mm Hg lag het aantal complicaties in de behandelde groep 35% lager dan in een placebogroep. Voor ernstige hypertensie lijkt het nut van behandeling wel vast te staan.

Voor de uit maatschappelijk oogpunt meer belangrijke 'milde hypertensie' (diastolische druk 90 à 110 mm Hg) liggen de zaken nog niet zo duidelijk, doch ook

hier zijn soortgelijke trends ten aanzien van de effecten van bloeddrukverlagende therapie aantoonbaar.

Beta-blokkers, vasodilatoren en diuretica maken reeds geruime tijd een belangrijk deel uit van de antihypertensieve therapie. Diuretica vormden in de veertiger jaren een grote stap voorwaarts bij de behandeling van hoge bloeddruk. Vasodilatatie lijkt een zeer aantrekkelijke vorm van behandeling daar de cardinale afwijking van hypertensie - een verhoogde vaatweerstand - wordt tegengewerkt. Sinds het begin der zestiger jaren vormen de beta-adrenerge blokkers een niet meer weg te denken onderdeel van het therapeutisch arsenaal. Zij hebben het voordeel van de afwezigheid van ernstige bijwerkingen en de aanwezigheid van een mogelijk cardioprotectief effect. Ondanks de langdurige toepassing van beta-blokkers, is het werkingsmechanisme van deze groep antihypertensiva nog steeds niet opgehelderd.

De combinatietherapie met vasodilatoren en beta-blokkers vormt het hoofdonderwerp van dit proefschrift. In onze kliniek verkeren wij in de gelukkige omstandigheid, dat een min of meer integraal overzicht verkregen kan worden van klinische, haemodynamische en hormonale factoren.

De pathogenese van essentiële hypertensie is nog steeds aan speculatie onderhevig. Afhankelijk van de gekozen invalshoek wordt een meer of minder belangrijke rol toebedacht aan haemodynamische factoren, het renine-angiotensine-aldosteron systeem of het adrenerge zenuwstelsel. Dit proefschrift beoogt niet in deze materie klaarheid te brengen, doch vraagt meer aandacht voor de onderlinge relaties.

Tot voor kort was men voor het bepalen van het hartminuutvolume grotendeels afhankelijk van invasieve technieken. De impedantie-cardiografie pretendeert op volledig onbloedige wijze de cardiac output te kunnen meten. Aangezien deze methodiek in Nederland nog tamelijk onbekend is, wordt hieraan in een apart hoofdstuk uitgebreid aandacht besteed.

In het licht van deze inleidende opmerkingen kunnen onder meer de volgende vraagstellingen worden geformuleerd:

1. Is de impedantie-cardiografie een betrouwbare methode ter bepaling van het hartminuutvolume?
2. Hoe verandert het endocrinologisch en haemodynamisch profiel tijdens behandeling met vasodilatoren en beta-blokkers?
3. Leidt het induceren van een hyperkinetische circulatie door vasodilatatie tot een duidelijker beeld omtrent het werkingsmechanisme van beta-blokkers?
4. Wat is onder deze farmacologische beïnvloeding de rol van het adrenerge zenuwstelsel ten aanzien van de renine-secretie?

## HOOFDSTUK II

### METHODEN VAN ONDERZOEK

#### 2.1. Inleiding

In dit hoofdstuk wordt uiteengezet, welke methoden werden gebruikt ter bepaling van systeem-haemodynamische, renale haemodynamische en endocrinologische parameters.

De proefschriften van A. H. Mulder (1972), G. Kolsters (1976) en P. W. de Leeuw (1978) dienen hierbij als uitgangspunt.

#### 2.2. Bloeddrukmeting

De bloeddruk werd enerzijds direct intra-arterieel gemeten, gelijktijdig met andere invasieve onderzoeken en anderzijds op indirecte wijze met een automatische meter (Arteriosonde Roche).

De mean arterial pressure (MAP) werd berekend als de som van de diastolische druk en  $1/3$  van de polsdruk.

#### 2.3. Systeem-haemodynamica

##### 2.3.1. Cardiac output (CO)

De cardiac output werd enerzijds door middel van een kleurstof-verdunnings-techniek gemeten, gebaseerd op het Stewart-Hamilton principe (Hamilton et al., 1932). Een bekende hoeveelheid indocyanine (Cardiogreen) wordt via een intraveneuze catheter als bolus in vena cava of rechter atrium gespoten, terwijl voorts bloed met een constante snelheid uit de arteria brachialis wordt aangezogen. Aanvankelijk werd dit bloed geleid door een Kipp haemodynamische reflectometer. De verdunningscurve werd direct geschreven op een Kipp recorder. Calibratie geschiedde volgens de methode van Sparling (1961). Na correctie voor recirculatie werd de cardiac output berekend door planimetrische vergelijking van patiënten- en calibra-

tiecurve (Mulder, 1972). Sinds 1977 wordt gebruik gemaakt van de Gilfort cardiac output meter, die verbonden is met een computer, welke de cardiac output direct in l/min weergeeft. Calibratie- en patiëntcurve worden grafisch vastgelegd door een Perkin-Elmer recorder no. 56. Fig. II-1 is hiervan een voorbeeld.

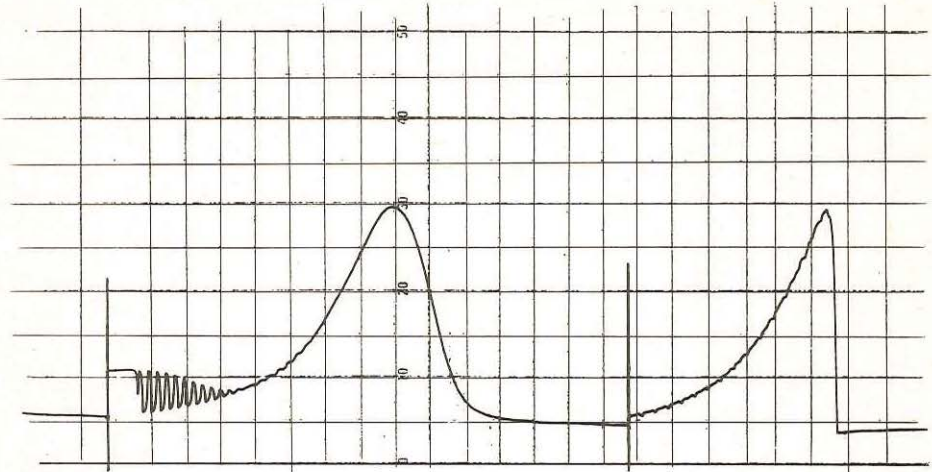


Fig. II-1. Voorbeeld van een cardiac output curve met calibratiecurve (rechts) en patiëntcurve (links).

De cardiac output werd anderzijds bepaald door middel van impedantiemeting. Deze techniek komt in het volgende hoofdstuk aan de orde.

### 2.3.2. Totale perifere weerstand (TPVR)

De perifere vaatweerstand werd als volgt berekend:

$$TPVR \text{ (in dyn.sec.cm}^{-5}\text{)} = \frac{MAP \text{ (mm Hg)}}{CO \text{ (l/min)}} \times 80$$

waarin: MAP = gemiddelde bloeddruk, d.i. diastolische druk + 1/3 van de polsdruk,  
CO = cardiac output in l/min.

## 2.4. Nierhaemodynamica

### 2.4.1. Renal plasma flow (RPF) en renal blood flow (RBF)

De renal plasma flow wordt gemeten met behulp van een constant infuus met  $^{125}\text{I}$ -hippuran. De infusiekleding wordt gedeeld door de extractie-ratio voor hippuran. Hierbij wordt een renale extractie van 74% aangenomen (Kolsters, 1976; De Leeuw, 1978a). De renal blood flow wordt berekend met de formule:



$$RBF = \frac{RPF}{1 - HT}$$

waarin HT de veneuze haematocriet is.

#### 2.4.2. Niervaatweerstand (RVR)

De niervaatweerstand (RVR) werd berekend met de formule:

$$RVR \text{ (in dyn.sec.cm}^{-5}\text{)} = \frac{MAP \text{ (mm Hg)}}{RBF \text{ (ml/min)}} \times 80.000$$

#### 2.4.3. Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

De glomerulusfiltratie werd aanvankelijk berekend uit de klaring van  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamine en later uit de inulineklaring, die hogere waarden aangeeft dan de eerstgenoemde methode. Tussen beide methoden bestaat een redelijke correlatie:  $r = 0,77$ ;  $p < 0,0001$  (De Leeuw, 1978b).

#### 2.5. Plasmavolume (PV) en bloedvolume (BV)

Het plasmavolume wordt bepaald met behulp van  $^{131}\text{I}$ -albumine. Ongeveer 5  $\mu\text{Ci}$  wordt intraveneus toegediend. Met tussenpozen van 10 minuten worden 4 bloedmonsters afgenomen. Het plasmavolume wordt nu berekend na extrapolatie van de plasma-activiteit naar het tijdstip  $t = 0$ .

Het bloedvolume wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

$$BV = \frac{PV}{1 - Ht}$$

waarin HT de veneuze haematocriet is.

#### 2.6. Endocrinologische parameters

##### 2.6.1. Plasma-renine-concentratie

Tussen 9.00 en 11.00 uur in de ochtend werd bloed afgenomen voor reninebepaling. Het bloed wordt opgevangen in gekoelde EDTA buizen en direct gecentrifugeerd. Het renine wordt bepaald volgens de methode van Skinner (1967). Endogeen renine-substraat en angiotensinase wordt geïnactiveerd door dialyse bij een pH van 3,3. Aan verdunningen van het aldus voorbereikte plasma wordt een overmaat ( $\pm 800$  ng/ml) schapenrenine-substraat toegevoegd. Na deze incubatie werd aanvankelijk de hoeveelheid angiotensine I gemeten door middel van bio-assay in de rat (Skinner, 1967; Schalekamp et al., 1970), later door middel van radio-immuno-assay (Stockigt et al., 1971; Schalekamp et al., 1973).

Onlangs werd duidelijk dat renine in twee vormen voorkomt: actief en inactief (Derkx et al., 1976; Skinner et al., 1975b). Bij pH = 4,5 wordt de inactieve vorm niet geactiveerd en men meet derhalve bij deze pH alleen actief renine. Dialyseert men bij pH = 3,3 dan meet men het totale renine-gehalte. In dit proefschrift wordt met TPRC (total plasma renin concentration) het totale renine-gehalte aangeduid en met APRC (active plasma renin concentration) het actieve gedeelte daarvan. Het verschil tussen beide geeft het inactieve renine-gehalte aan (Derkx et al., 1976; Skinner et al., 1975b).

### **2.6.2. Plasma-aldosteron-concentratie (PAC)**

Bloed wordt afgenomen, zoals beschreven in 2.6.1. Na extractie wordt het aldosteron-gehalte gemeten door middel van radio-immuno-assay, zoals beschreven is door Fraser et al. (1973).

### **2.6.3. Plasma-noradrenaline-concentratie (PNA)**

Minimaal 20 minuten na het inbrengen van een veneuze catheter wordt bloed afgenomen en opgevangen in gekoelde, glutathion-bevattende buizen. Door deze tijdsduur in acht te nemen wordt de artificiële verhoging onder invloed van venapunctie voorkomen (Lake et al., 1976).

De noradrenaline-concentratie wordt gemeten volgens de methode van Henry et al. (1975) met enige modificaties (Falke et al., 1978a en Falke en Birkenhäger, 1978b). Noradrenaline wordt in  $^3\text{H}$ -adrenaline omgezet na toevoeging van phenylethanol-N-methyl-transferase (PNMT), waarbij ( $^3\text{H-Me}$ )-S-adenosyl-methionine (SAM) als methyl-donor fungeert. Het gemerkte adrenaline wordt in een beta-teller gemeten.

## **2.7. Statistische methoden**

De ongepaarde en gepaarde t-test volgens Student werden gebruikt om de gegevens van verschillende groepen te vergelijken, respectievelijk om de veranderingen binnen één groep te evalueren. Regressielijnen en correlatie-coëfficiënten werden op gebruikelijke wijze berekend (Snedecor en Cochran, 1967). Een overschrijdingskans kleiner dan 5% ( $p < 0,05$ ) werd als significant beschouwd (Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 1970).

## HOOFDSTUK III

### IMPEDANTIE-TECHNIEK

#### 3.1. Inleiding

Sommige aspecten van hypertensieonderzoek vereisen de toepassing van een eenvoudige, niet-invasieve, veelvuldig herhaalbare methode van cardiac output bepaling. Dit geldt overigens niet alleen voor de hypertensieproblematiek (White, 1947; Whitehorn en Perl, 1949; Harley et al., 1970; Kubicek et al., 1970a; Van De Water et al., 1971a; Moritz et al., 1975; Hill en Thompson, 1975b; Haffty et al., 1977).

De impedantie-techniek voldoet aan bovengestelde voorwaarden. Het is een eenvoudig, non-invasief onderzoek, waarmee de weerstand (impedantie) van de thorax t.o.v. wisselstroom wordt gemeten. De verkregen curve toont typische veranderingen, afhankelijk van de vloeistofconcentratie in de thorax en daarmee van de vullingstoestand van het hart in systole en diastole (Seipel, 1976).

Laboratoriumpersoneel kan de apparatuur bedienen. Men verkrijgt informatie over het slagvolume van slag tot slag en als onbloedige methode is er het voordeel van de onbeperkte herhaalbaarheid (Pernod et al., 1968). Tenslotte is vermeldenswaard dat het te bestuderen fenomeen niet door de onderzoekmethode wordt beïnvloed (Geddes en Hoff, 1964). Naast de cardiac output kan de impedantie-techniek gegevens leveren over myocard-contractiliteit, vloeistofstapeling in de thorax, respiratie en perifere flow (Gärtner et al., 1975; Knapp, 1976; Haffty et al., 1977). Daarom zijn impedantiemetingen in de ruimtevaart (Gärtner et al., 1975) en op sommige intensive care afdelingen gemeengoed geworden (Kubicek et al., 1970b; Van De Water et al., 1973b). Aldus lijken er voldoende redenen aanwezig, de impedantie-techniek een kans te geven, als volwaardige methode ter bepaling van de cardiac output te gaan fungeren. In dit hoofdstuk schetsen wij de historische ontwikkeling, tevens wordt gepoogd de ingewikkelde theoretische achtergronden toegankelijk te maken. Daarna komen de toepassingsmogelijkheden in de kliniek ter sprake en tenslotte vermelden wij onze eigen ervaringen, die voornamelijk zijn toegespitst op het meten van de cardiac output.

### 3.2. Historisch overzicht

In 1628 maakte William Harvey, lijfarts van Charles I, wereldkundig, dat het bloed in een circuit door het lichaam stroomt, en dat het hart de centrale pomp is. Nu, 351 jaar later, is men nog steeds grotendeels van invasieve technieken afhankelijk om de enige functie die het hart bezit, namelijk het voortstuwven van bloed, vast te leggen.

De vroegste pogingen om de impedantie van het menselijk lichaam te meten dateren van 1888, toen Vigouroux de weerstand tegen gelijkstroom trachtte vast te leggen. In dit primitieve stadium kon hij een relatie met de schildklierfunctie aantonen. In 1907 registreerde Cremer de bewegingen van een kikkerhart dat volledig geïsoleerd tussen twee condensatorplaten was opgehangen. De aldus geïnduceerde capaciteitsveranderingen werden met behulp van een snaar-galvanometer grafisch weergegeven. De door Vigouroux ondervonden problemen, berustend op polarisatie in de weefsels, werden door Gildemeister (1922) ondervangen door het gebruik van wisselstroom. Holzer et al. (1945) noemden deze techniek: rheographie.

Het jaar 1932 vormt een mijlpaal in de geschiedenis van het impedantie-onderzoek. Dan publiceren Atzler en Lehman in *Arbeitsphysiologie*: 'Ueber ein neues Verfahren zur Darstellung der Herzstätigkeit'. Eerst bleken capaciteitsveranderingen, die overigens niet identiek zijn aan impedantie-variaties, evenredig te zijn aan veranderingen in de vullingstoestand van een glas tussen twee condensatorplaten. Deze relatie was onafhankelijk van de vorm, welke de watermassa aannam. Met wisselende vochtvoorraden in een gummizak, geplaatst in de thorax van een dode hond, werden eveneens evenredige uitslagen op een galvanometer gezien. Het bleek dus mogelijk met deze methode voorvallen te registreren, die zich in de thoraxholte afspelen. Vervolgens werd deze methode op de mens toegepast. Wanneer de thorax tussen twee condensatorplaten werd geplaatst, verkreeg Atzler een curve, welke hij di-electrocardiogram noemde (fig. III-1). Er was een fraaie relatie met het ECG, waardoor 'Austreibungsphase' en 'Einströmungsphase' te onderkennen waren. De invloed van medicamenten (adrenaline, amylnitriet) en klepgebreken liet zich ook in het di-electrocardiogram duidelijk gelden.

In de dertiger jaren werd de impedantie op tal van wijzen gemeten en voor verschillende doeleinden gebruikt. Brazier (1933) doopte beide armen tot de elleboog in 10 liter NaCl 1%. Hij voerde de term 'impedance angle' in; dit is de ratio tussen reactantie en resistentie. Op deze begrippen komen we in de volgende paragraaf terug. Er was een fraaie relatie met hyper- en hypothyreoidie. Brazier achtte de impedance angle zelfs meer specifiek en betrouwbaar dan het basaal metabolisme. Horton en Van Ravenswaay (1935) plaatsten 4 elektroden, opgebouwd uit fosfor en brons, op de polsen en bovenarmen. Een duidelijke relatie met de schildklierfunctie

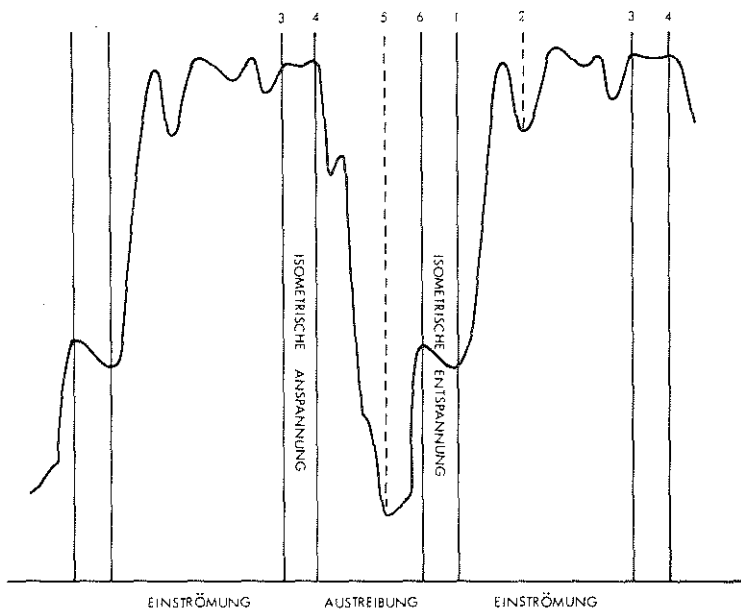


Fig. III-1. Diëlectrogram van een gezond hart. 1 = begin diastole; 2 = overgang snelle naar langzame vullingsfase; 3 = begin isometrische contractie; 4 = openen der aortakleppen; 5 = overgang snelle naar langzame uitdrijvingsfase; 6 = sluiten der aortakleppen. (Naar Atzler & Lehman, 1932)

kon door hen niet worden bevestigd. Ook Robertson en Wilson (1934) meenden, dat de impedance angle geen waarde had bij het beoordelen van de therapie van thyrotoxicose of myxoedeem.

Fenning (1936a) en Fenning & Bonar (1936b) gebruikten het lichaam van een rat als de ene plaat van een condensator en plaatsten de andere ½ cm boven de thorax. Op deze manier konden zij de respiratie in capaciteitsveranderingen weergeven. Zij bleken zelfs in staat moederlijke respiratie, uterusbewegingen en foetale respiratie apart te registreren. Atzler en Lehman hadden respiratie-invloeden nog als artefacten beschouwd bij het registreren van de hartactie. Nyboer et al. (1940) bevestigden de herkomst van deze z.g. respiratie-artefacten met behulp van een spirometer. Goldensohn en Zablow (1959) konden met een 4-electroden systeem een kwantitatieve relatie leggen tussen ademvolume en impedantie.

Geddes et al. (1962) meldten de constructie van een impedantie-pneumograaf. Daarmee werd de techniek toepasbaar als contrôle-middel van de ademhaling bij

ruimtevluchten en voor het bewaken van patiënten (Baker en Geddes, 1970). Ademfrequentie, ademvolume en ademhalingscurve kunnen met de impedantie-techniek continu worden vervolgd (Farrar en Juett, 1967). Kwantitatieve calibratie is alleen individueel mogelijk maar de impedantie-pneumograaf kan wel goed dienst doen als apnoe-detector en als monitor van de ademfrequentie (Grenvik et al. (1972).

Een belangrijke figuur in de impedance-story is de reeds eerder vermelde Jan Nyboer, die zich vanaf 1940 intensief met deze niet-invasieve techniek heeft beziggehouden. Daarvan getuigt een flink aantal artikelen (o.a. 1940, 1950, 1958, 1970 en 1974). In 1940 maakten Nyboer et al. melding van een nieuw soort cardiogram, door hen radiocardiogram gedoopt. Dit werd door middel van een hoogfrequente wisselstroom verkregen en toonde een nauwe relatie met mechanische volumeveranderingen van het hart. De curve bleek kwantitatieve waarde te hebben en maakte het mogelijk de cardiac output te berekenen. Enkele jaren later meldden White (1947) en Whitehorn en Perl (1949), dat middels impedantie-veranderingen een redelijk betrouwbare indruk van slagvolume en cardiac output verkregen kon worden.

Onze landgenoot Bonjer heeft ook een belangrijke bijdrage geleverd aan de verdere ontwikkeling van de impedantie-methode. Een gedeelte van zijn ervaringen staat beschreven in zijn proefschrift: Circulatie-onderzoek door impedantie-meting (1950). Twee jaar later beschrijft de Groningse groep (Bonjer et al., 1952) impedantie-metingen met behulp van twee elektroden. Er werd een goede correlatie gevonden tussen geregistreerde impedantie-veranderingen en ejectie van bloed uit het hart gedurende de ventriculaire contractie. Volume-veranderingen van het hart zelf leken een onbetekenende rol te spelen.

Rushmer et al. (1953) brachten metalen elektroden aan op het endocard van de ventrikels en het septum interventriculare van honden. De op deze manier gevonden impedantie-veranderingen verliepen synchroon met de hartactie: tijdens de systole nam de impedantie toe, tijdens de diastole nam de impedantie af. Lucchina en Phipps (1963) presenteren een impedantie-plethysmograaf, waarmee vaatvolumina, hartfrequentie en ademhalingsfrequentie bepaald kunnen worden. Ook was een indruk omtrent de bloeddruk te verkrijgen. Aldus leek dit toestel ideaal voor de ruimtevaart.

In dit historisch overzicht mag zeker de naam van William Kubicek niet onvermeld blijven. Hij ontwikkelde met Bagno en Liebman (1959) de momenteel meest gebruikte impedantie-cardiograaf. Met de Minnesota Impedance Cardiograph mat hij de cardiac output bij gezonde vrijwilligers (Kubicek et al., 1966). Er bleek een zeer acceptabele correlatie met de kleurstofverduunningstechniek te bestaan.

Nadien zijn er talrijke goede correlaties beschreven tussen impedantie cardiac

output enerzijds en anderzijds het hartminuutvolume, zoals dat werd berekend met dye-dilution, thermodilution, Fick-methode, electromagnetische flowmeting en isotopen-technieken. Deze correlatie-onderzoeken komen in één der volgende paragrafen uitvoerig aan de orde. Inmiddels had de impedantie-plethysmografie buiten ademhalingsbewaking en cardiac output meting nog andere toepassingen gekregen. Mullick et al. (1970) achtten impedantie 'verbazingwekkend nauwkeurig' bij het opsporen van veneuze thrombose. Na hen hebben andere auteurs de bruikbaarheid van impedantie-registratie in dezen onderstreept. Mann (1937) ondernam als eerste pogingen om perifere flow door impedantie-metingen vast te leggen. Het is vooral Van De Water (o.a. Van De Water et al., 1971b) geweest die op dit terrein veel werk heeft verzet. Impedantie-metingen bleken zeer goed te correleren met de electro-magnetisch gemeten flow in de arteria femoralis.

In deze korte historische terugblik moet tenslotte nog vermeld worden, dat tal van andere structuren en organen aan impedantie-meting zijn onderworpen. Oogbewegingen, zenuwimpulsen en uteruscontracties zijn in impedantiecurven te vertalen (Geddes en Hoff, 1964). Polzer et al. (1960) konden een "hepato-rheogram" vastleggen, waarmee volumeveranderingen in de lever te meten waren. Adey et al. (1962) vonden impedantie-veranderingen o.i.v. reuk en visuele prikkels, geregistreerd via intra-cerebrale elektroden.

Aldus heeft de impedantie-techniek zich binnen een eeuw ontwikkeld tot een uiterst eenvoudige, non-invasieve onderzoeksmethode, waarmee met zeer redelijke betrouwbaarheid cardiovasculaire parameters zijn te beoordelen.

### 3.3. Theoretische achtergronden

De term impedantie is afgeleid van het Latijnse impedire; dit betekent verhinderen, belemmeren. Het is een grootte, die bij wisselstroom het verband aangeeft tussen de stroomsterkte in een bepaalde keten en de spanning waarop de keten is aangesloten en die behalve van de elementen in de keten afhankelijk is van de elektrische frequentie. De impedantie is gelijk aan de verhouding van deze spanning en de stroomsterkte in de keten. Zo is in de complexe notatie van de wisselstroomtheorie impedantie opgebouwd uit resistantie ( $R$ ), dit is het reële deel van de impedantie, en uit reactantie ( $X$ ), een schijnweerstand, dit is het imaginaire deel van de impedantie. De impedantie wordt wel eens ten onrechte wisselstroomweerstand genoemd.

Sova (1970) formuleert het als volgt: wanneer een elektrische wisselstroom door het lichaam of delen daarvan passeert ontstaat een elektrisch circuit, waarvan de totale weerstand (impedantie) wordt bepaald door de weerstand van het weefsel als elektrolyt (resistantie) en door de weerstand van het weefsel als condensator

(capaciteit). Mathematisch kan men dat als volgt weergeven:

$$Z = \sqrt{R^2 + X^2} \quad (1)$$

In deze formule is  $Z$  de impedantie,  $R$  de resistentie en  $X$  de reactantie. De belangrijkste component van  $X$  is de capaciteit. In de impedantie-techniek nu wordt een constante, sinusoidale wisselstroom met een lage intensiteit en hoge frequentie aan het te onderzoeken lichaamssegment aangeboden. Het product van deze stroom ( $I$ ) met de weefselimpedantie ( $Z$ ) genereert een spanning ( $U$ ):

$$U = I \times Z \quad (2)$$

Bij een constante stroom is de gemeten spanning evenredig met de impedantie.

Biologische weefsels bevatten zouten. De ionen daarvan zijn verantwoordelijk voor het geleiden van electriciteit (Van De Water et al., 1971a). De geleiding ( $G$ ) van een stroom ( $I$ ) door weefsel is dus afhankelijk van de ionenconcentratie. Onder normale omstandigheden toont  $G$  daarom een relatie met het totale volume ( $V$ ). Elke verandering in  $G$  reflecteert een verandering in  $V$  of (naar Van De Water et al., 1971a):

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{\Delta G}{G} \quad (3)$$

Geleiding kan worden gedefiniëerd als:

$$G = \frac{1}{R} \quad (4)$$

Door substitutie en differentiatie verkrijgt men dan:

$$\frac{\Delta V}{V} = -\frac{\Delta R}{R} \quad (5)$$

We zagen reeds dat de gemeten spanning  $U$  bij een constante stroom evenredig is aan de impedantie volgens de wet van Ohm. Formule (5) wordt dan:

$$\frac{\Delta V}{V} = -\frac{\Delta Z}{Z} \quad (6)$$

Zo kunnen biologische volumina in termen van elektrische impedantie worden uitgedrukt. Visser et al. (1976, 1977) poogden de aard van de impedantie-variëaties o.i.v. de hartactie nader te definiëren door middel van in vitro proeven. Verschillen-



de vloeistoffen werden door een stijve, cilindrische perspex buis gepompt, waaromheen een electromagnetische flowprobe was aangebracht, In de wand van deze buis werden 4 platina electroden aangebracht, die in direct contact stonden met de vloeistof. Via de buitenste electroden werd een constante wisselstroom door de vloeistof geleid. Via de binnenste electroden werd het daaruit resulterende potentiaalverschil gemeten.

Als een zoutoplossing pulserend door de buis werd gepompt werd geen verandering in potentiaalverschil waargenomen. Zowel met bloed als met een suspensie van erythrocyten in isotone zoutoplossing werd een duidelijk signaal verkregen, dat synchroon verliep met veranderingen in de stroomsnelheid. Als de cellen uit deze oplossing werden verwijderd verdween ook het signaal. Voorts nam de grootte van het signaal toe bij toenemende haematocriet en slagvolume en nam af bij toenemende frequentie van de pulsaties. Deze experimenten tonen aan, dat erythrocyten een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van de variaties in de potentiaalverschillen. Veroorzaakt men karteling van de rode bloedcellen door verschillende concentraties NaCl, dan worden er geen potentiaalverschillen meer gemeten. Een normale vorm van de erythrocyten is dus voorwaarde voor het ontstaan van impedantie-veranderingen. De auteurs stellen op grond van deze bevindingen de volgende hypothese op: door veranderingen in snelheid verandert de oriëntatie der erythrocyten. Hierdoor ontstaat een verschil in de elektrische geleidbaarheid van het bloed in longitudinale en dwarse richting. Deze twee componenten van de geleidbaarheid veranderen met de stroomsnelheid in tegengestelde richtingen en zij zijn verantwoordelijk voor het signaal in deze stijve buis.

Ook Liebman, geciteerd door Brown et al. (1975) meent dat impedantie-veranderingen worden veroorzaakt doordat erythrocyten in de kolkende bloedstroom een andere vorm aannemen.

In een tweede artikel beschrijven Visser c.s. (1977) in vivo experimenten in narcotiseerde honden. Vier electroden werden nu rond de thorax aangebracht. Terwijl een wisseltransfusie werd uitgevoerd met een stroma-vrije hemoglobine-oplossing werd het totale, circulerende bloedvolume constant gehouden. Uit dit onderzoek komt naar voren, dat de weefsel-impedantie klein is in vergelijking met de bloed-impedantie. Voorts blijken de thoracale impedantie-veranderingen op twee fenomenen te berusten: hart-synchrone veranderingen in vaatvolume en snelheidsafhankelijke veranderingen in elektrische geleidbaarheid van het bloed, geïnduceerd door veranderingen in de oriëntatie der erythrocyten.

Vele jaren eerder was reeds aangetoond dat impedantie-veranderingen reageren op wijzigingen in ionen-concentraties (Brook en Cooper, 1957). Geddes en Baker (1967) concluderen, dat cel-loze vloeistoffen (urine, plasma etc.) de hoogste geleid-

baarheid en dus de laagste weerstand bezitten. Het toevoegen van cellen aan plasma deed de geleidbaarheid met een factor  $2\frac{1}{2}$  afnemen. Haffty et al. (1977) formuleren de basisprincipes als volgt: in biologisch weefsel wordt de stroom I gedragen door ionen. Het totale aantal ionen van een segment wordt bepaald door het vloeistofvolume van dat segment. Als dit vloeistofvolume zich wijzigt, verandert ook het aantal ionen. Als de stroom constant wordt gehouden zal elke volume-verandering zich dan manifesteren in een verandering van spanning of impedantie volgens de wet van Ohm:  $Z = U/I$ .

In het begin van deze paragraaf werd reeds even aangeduid hoe volume-veranderingen in impedantie-veranderingen vertaald worden. We zullen dat nu in het kort nader preciseren voor longvolumina, totaal lichaamsvloeistofvolume en bloedvolumina in extremitetssegmenten. De basis voor de berekening van slagvolume en cardiac output komt later ter sprake (o.a. Kubicek et al., 1966; Knapp, 1976).

In 1932 werden volume-veranderingen geregistreerd als capaciteitsveranderingen (Atzler en Lehman, 1932). Volume-variaties van een orgaan, bijvoorbeeld het hart, konden hiermee geregistreerd worden. Allison en medewerkers legden in het begin van de zestiger jaren een mathematisch verband tussen impedantie-veranderingen en ademvolumes (Allison en Luft, 1964a; Allison et al., 1964b). Zij komen tot een soortgelijke vergelijking als Van De Water in formule (6). De menselijke thorax kan vergeleken worden met een volumegeleider. De weerstand R van homogeen geleidend materiaal is evenredig met de specifieke weerstand  $\rho$ :

$$R = \rho \times \frac{L}{A} \quad (7)$$

Hierin is L de lengte van het materiaal en A de oppervlakte van de doorsnede;  $\rho$  is de soortelijke of specifieke weerstand die de invloed van het geleidend materiaal op de elektrische stroom aangeeft.

Uitgedrukt in volume-eenheden wordt (7):

$$R = \rho \times \frac{L}{A} \times \frac{L}{L} = \rho \times \frac{L^2}{V} \quad (8)$$

$$\text{of} \quad V = \rho \times \frac{L^2}{R} \quad (9)$$

Uit formule (7) kan men afleiden:

$$\rho = \frac{R \times A}{L} = \frac{R \times L \times L}{L} = R \times L \quad (10)$$

Hierbij wordt aangenomen, dat we te maken hebben met een kubus met een lengte

van 1 cm en een dwarsdoorsnede met een oppervlak van 1 cm<sup>2</sup> (dus A = L x L). De totale resistiviteit ( $\rho_T$ ) is dan gelijk aan de segmentsweerstand ( $R_o$ ), vermenigvuldigd met de lengte tussen de elektroden. Substitutie van  $\rho_T$  in (9) geeft:

$$V_o = \rho_T \times \frac{L^2}{R_o} \quad (11)$$

Nyboer (1970) en Bonjer (1950) toonden aan dat elektrische weerstandsvariëaties behorend bij variëaties in segmentele bloedvolumina ook van toepassing zijn op het totale segmentsvolume:

$$\Delta V = -\frac{\Delta R}{R_o} \times \rho \times \frac{L^2}{R_o} \quad (12)$$

Substitutie van (11) in (12) geeft:

$$\Delta V = -\frac{\Delta R}{R_o} \times V_o \quad (13)$$

of: 
$$\frac{\Delta R}{R_o} = -\frac{\Delta V}{V_o} \quad (14)$$

Hierin is dus  $R_o$  de segmentsweerstand en  $V_o$  het totale segmentsvolume. Met deze formule nu zijn ademvolumina te berekenen aan de hand van weerstandsveranderingen.

Volgens Allison et al. (1964b) zijn de impedantie-veranderingen die longvolume-veranderingen begeleiden het gevolg van redistributie van het bloedvolume en van variëaties in weefsel-resistiviteiten. Dit zal in de volgende paragraaf nog nader worden uitgewerkt.

Ook het totale lichaamswatervolume en de totale lichaamsimpedantie zijn aan elkaar gerelateerd. Met formule (9), aannemende dat het lichaam een eenvoudig geometrisch systeem is, konden Hoffer et al. (1970) het totale volume aan lichaamswater betrouwbaar voorspellen.

Naast controle van ademvolumina, slagvolume en cardiac output is ook de perifere circulatie een belangrijk toepassingsgebied van de impedantie-meting geworden. Vooral Nyboer (1950, 1970, 1973) heeft op dit terrein, zowel in theoretisch als in praktisch opzicht de techniek verder ontwikkeld. Het te onderzoeken segment is te beschouwen als een cilindrische geleider. Een eenvoudige, zowel elektrische als geometrische, formule voor het volume daarvan is:

$$V = \rho \times \frac{L^2}{R} \quad (9)$$

De elektrische impedantie golf representeert een veranderend aantal ionen onder invloed van de arteriële stroom. De totale volumeverandering van een segment is de resultante van expansie en ontleding van de vasculaire componenten van het gehele segment. Het effect van de bloedvolume-verschuiving van het segment kan beschouwd worden als een variabele parallelle elektrische shunt.

De totale elektrische geleidbaarheid van het extremitetssegment is waarschijnlijk gelijk aan de som van de parallelle geleidbaarheden van het bloed en het segment zelf. De effectieve parallelle weerstand van toegevoegd of verplaatst bloed kan men als volgt formuleren:

$$R_B = \frac{R_N \times R_o}{R_o - R_N} \quad (15)$$

$R_o$  is de oorspronkelijke weerstand van het segment en  $R_N$  is de nieuwe totale weerstand.  $R_o - R_N$  of  $\Delta R$  representeert de verandering in weerstand, opgeroepen door de verandering in bloedvolume van het segment, door pulsaties of anderszins. Als de volume- en weerstandsveranderingen klein zijn, mag men voor (15) schrijven:

$$R_B \approx \frac{R_o^2}{\Delta R} \quad (16)$$

Het bloedvolume in een segment is een directe en lineaire functie van het elektrische geleidingsvermogen. Dit geldt binnen ruime grenzen voor de expansie van elastische cilinders, zoals arteriën, venen en darmen. De aanwezigheid van andere weefsels verandert de helling van de relatie maar niet het lineaire verband.

De verandering van bloedvolume in een segment kan met behulp van (9) en (16) nu worden uitgedrukt als:

$$V_B = \rho \times \frac{L^2}{R_o^2} \times \Delta R \quad (17)$$

Bonjer (1950) construeerde, onafhankelijk van Nyboer, in dezelfde periode de volgende formule:

$$V_B = -\frac{\Delta R}{R_o} \times \rho \times \frac{L^2}{R_o} \quad (18)$$

De gelijkensissen tussen de formules (17) en (18), die onafhankelijk van elkaar tot stand kwamen, is opvallend.

Reeds eerder kwamen ter sprake de termen reactantie en resistantie. De som van beide levert de totale weerstand zoals die door de impedantie-techniek wordt vastgelegd. Wil men de impedantie der weefsels meten, dan gaat het om de reële

(resistantie) component en moet de capaciteitscomponent zoveel mogelijk geëlimineerd worden. Het gebruik van hoge frequenties heeft de zogenaamde polarisatie-capaciteit wel uitgeschakeld, welke anders het binnentreden van de stroom in weefsel zou verhinderen. Een relatief nadeel van deze frequentie is dat de capaciteit nog erg hoog is in vergelijking met de resistantie (Sova, 1970). Bij de registratie van respiratie-effecten berusten de impedantie-veranderingen voornamelijk op resistantie-varianties. Er is wel een capaciteits-component, maar deze wordt verklaard door polarisatie-impedantie van de elektroden (Baker en Geddes, 1970). Namon en Gollan (1968) stellen, dat de elektrische impedantie-pulsaties in de periferie vrijwel geheel op weerstand en in de thorax voor 50% op weerstand en voor 50% op reactantie berusten. In een vergelijkend onderzoek tussen dye dilution en impedantie ten aanzien van de cardiac output vonden zij een goede correlatie met de reactantie-amplitudo, niet met de resistantie-component. In een later artikel (Namon en Gollan, 1970) werken zij dit verder uit. Zij stellen, dat het lichaam, electrisch gezien, kan worden opgevat als een combinatie van weerstanden, inducties en capaciteiten. De weerstanden leveren resistantie-impedantie, inducties en capaciteiten leveren reactantie-impedantie. Bij de gebruikelijke frequenties heeft het lichaam geen impedantie-component op basis van inducties, zodat capaciteits- en reactantie-impedantie synoniem zijn. De beide componenten van impedantie, resistantie en reactantie variëren met de gebruikte frequentie, de grootte, vorm en richting der elektroden en met de anatomie van het lichaam. Tijdens de systole bleek zowel resistantie als reactantie af te nemen. De variatie in het slagvolume onder invloed van levarterenol en hypothermie waren goed terug te vinden in de reactantie-component, maar niet in de resistantie-amplitudo's. Wat de perifere flow betreft melden ook Polzer et al. (1960), dat voornamelijk de resistantie een leidraad is voor het volume van de blood flow.

In 1967 publiceren R. V. Hill et al. een controversieel artikel waarin de impedantie-techniek ondeugdelijk genoemd wordt. De theorie achter de impedantie-plethysmografie is ongeldig aldus de auteurs. Alle methoden maken dezelfde basisfout: ze zijn extreem gevoelig voor impedantie-veranderingen aan het electrode-huidoppervlak en ongevoelig voor variaties in het weefsel zelf. Allerlei elektroden worden door Hill et al. geprobeerd. Zelfs bij zeer stabiele elektroden zou nog een fout van 40% optreden. Het weefsel-impedantie-sigitaal, zó dat al aanwezig is, is veel te klein vergeleken met het electrode-huid effect. Bij verfijning der techniek wordt de laatste factor weliswaar minder uitgesproken. Dan is echter helemaal geen impedantie meer te meten!

Korte tijd later ontspint zich een levendige discussie tussen Kinnen (1969a; 1969b) en Hill en Jansen (1969). Kinnen (1969a) ziet geen reden waarom de electrode-huid wisselwerking, hoewel zeker een niet onbelangrijke factor, het enig te re-

gistreren fenomeen zou zijn. Kinnen vindt grote verschillen tussen impedantie-curven en zogenaamde strain-gauge curven. Het oordeel van Hill en Jansen acht hij gebaseerd op teleurstelling. Hill en Jansen benadrukken in hun 'rebuttal' (1969), dat artefacten van het electrode-huid contact (mechanisch, chemisch, polarisatie etc.) wel zijn weg te werken, maar een impedantie-curve is dan ook niet meer op te vangen. In een 'further defense' wijst Kinnen (1969b) op de tijdsrelatie tussen impedantie-curve en hartactie.

De door R.V. Hill gesignaleerde problemen zijn overigens niet nieuw. In 1935 wijzen Horton en Van Ravenswaay reeds op het belang te onderscheiden tussen huid en diepere weefsels. De huid kan namelijk gemakkelijk door allerlei factoren worden beïnvloed die met de weefsel-impedantie niets te maken hebben. Bij het door de auteurs gebruikte apparaat heeft het zogenaamde oppervlakteschild geen effect meer op de meting. Löfgren (1951) citeert Gildemeister die in 1922 reeds aantoonde dat de menselijke huid polarisatiefenomenen toont. Volgens Löfgren kan de impedantie methode wel kwantitatieve veranderingen in weefselvolume vervolgen. In hetzelfde jaar waarin Hill zijn vernietigende kritiek publiceert, wijzen Young et al. in een aantal artikelen (Young et al., 1967a; 1967b) op de problemen die de electrode-polarisatie en inhomogeniteit van het onderzochte weefsel kunnen opleveren bij impedantie-metingen. Bij gebruik van vier elektroden en een hoge input-impedantie op de voltage-electroden zijn geen van beide factoren problematisch bij het meten van de impedantie.

Kinnen staat in zijn tegenkritiek op Hill zeker niet alleen. Kira et al. (1970) merken geen verschil in impedantie-variaties als de elektroden van de thoraxwand naar het directe longoppervlak worden verplaatst. Impedantie-meting op de thoraxwand geeft dan wel degelijk informatie over dieper gelegen weefsels. Boonzaier (in Laszlo et al., 1974) vond in dierproeven geen verschil in impedantie-variatie tussen vier oppervlakte-electroden en diepere subcutane elektroden.

Nyboer et al. (1950) menen, dat het gebruik van vier elektroden een betere meting van diepere weefsels waarborgt en het effect van de zeer reactieve huid elimineert. Gessert en medewerkers (1968) verwerpen de opvatting van Hill op electrofysiologische gronden. Injectie van een 20% zoutoplossing in de aorta of de ventrikels van honden deed de impedantie afnemen (Geddes en Baker, 1972). Zou de bewering van Hill juist zijn, dan verwacht men in dit geval geen wijziging. Bij een patiënt met een idiopathische hypertrofische subaorta stenose verliep het impedantie-cardiogram synchroon met het apex-cardiogram (Krohn et al., 1968). Tijdens de systole nam de impedantie toe. Als huid-electrode-contacten een wezenlijke rol spelen, verwacht men eerder een afnemning, namelijk als de maximale impuls tegen de electrode drukt.

Brown et al.(1975) zetten zich ook af tegen de huid-electrode theorie. Hun resultaten suggereren, dat de veranderingen in electrode-contact-impedantie, ook bij een twee-electroden systeem veel kleiner zijn dan de variaties in weefsel-impedantie. Het gebruik van vier electroden bracht geen wezenlijke verbetering. Impedantie-veranderingen lijken dus geen electrode-artefacten te zijn. Allison (1967) daarentegen stelt dat de gemeten impedantie bij een twee-electroden circuit voornamelijk afhankelijk is van contact-oppervlakken en de weerstand der electroden. Met vier electroden wordt de contactweerstand aanzienlijk verkleind.

Bij het gebruik van een hoge output-impedantie wordt de huid-contact impedantie kleiner dan 0,004% (Van De Water et al., 1971a).

Een belangrijk argument tegen de kritiek van Hill is afkomstig van Tarjan en McFee (1968), die respiratie-impedantie aantoonde met een techniek waarbij geen electroden op de thorax werden geplaatst.

Bewegingsartefacten, bij twee electroden nogal eens storend, worden bij vier electroden veel minder waargenomen (Baker en Geddes, 1970; Namon en Gollan, 1970). De impedantie-plethysmografie meet alleen volumeveranderingen tussen de electroden (Anderson et al., 1975). Alléén als er zoutoplossing vlak onder de huid of centraal in de spiermassa van kadavers tussen de stroomelectroden werd gespoten, werden significante impedantie-veranderingen waargenomen. Injectie buiten deze zône gaf geen verandering op de impedantie-registratie.

Cooley (1972) acht de twee-electroden plethysmogroaf eveneens gevoeliger voor contactweerstand, terwijl de vier-electroden methode gevoelig is voor geringe veranderingen in de positie der electroden. Onze kennis van de paden die elektrische stroom in de thorax kiest is nog te beperkt om tot verantwoorde formules te leiden. Het is beter, pragmatisch te zoeken naar een empirische correlatie tussen impedantie-veranderingen en volumevariaties, aldus Cooley.

Tenslotte mag in deze paragraaf een enkel woord over de veiligheid van de methode niet ontbreken. Er wordt immers met elektrische stroom gewerkt. Geddes en medewerkers (1969) deden een aantal experimenten bij mens en dier. Een lage stroomsterkte kan zenuwvezels en receptoren stimuleren. Bij hogere stroomsterkte is er een reële kans op ventrikelfibrillatie. Bij lage frequentie worden stroomsterktes van 1 mA gevoeld. Als de frequentie werd opgevoerd was een hogere stroomsterkte nodig om de huidreceptoren te prikkelen. Dit verschijnsel is zeker niet nieuw: d'Arsonval toonde in 1893 reeds aan, dat bij zeer hoge frequenties sterke stromen niet worden gevoeld. Zo kon hij een stroom van 3 A door zijn eigen lichaam voeren! Deze experimenten maken een hoge frequentie wenselijk.

Bij honden deed Geddes onderzoek naar zenuwprikkeling. Op een bepaald niveau kunnen skeletspieren worden geactiveerd. Dan worden ook de nervus phre-



nicus (tetanische contractie) en de nervus vagus (bradycardie, hartstilstand) geprikkeld. Stimulering van sympathische vezels kan vasoconstrictie veroorzaken. Bij elke frequentie werd de stroomsterkte opgevoerd tot vagusprikkeling (bradycardie) ontstond. Bij een lage frequentie bleek dat alweer bij lage stroomsterkte te gelukken. Dezelfde proefopstelling werd gekozen om ventrikelfibrillatie op te wekken: bij een vaste frequentie werd de stroomsterkte opgehoogd tot het hart ging fibrilleren. Tot een frequentie van 200 Hz bleek een geringe stroom daartoe voldoende te zijn. Boven 200 Hz is de benodigde stroomsterkte veel hoger.

De conclusie van deze experimenten is, dat men een stroom moet gebruiken met een frequentie van 5 kHz of meer. Deze stroom vermijdt weefselstimulatie en laat het gebruik van hogere stroomsterktes toe.

### 3.4. Toepassing van impedantie-meting bij het bewaken van de respiratie

Zoals in het historisch overzicht reeds werd vermeld waren Atzler en Lehman (1932) de eersten die ademhalingseffecten signaleerden in elektrische weerstandsvariatiës. Enkele jaren later registreerden Fenning (1936a) en Fenning en Bonar (1936b) capaciteitsveranderingen synchroon met de respiratie van rattemoeder en -foetus. Zij meenden, dat calibratie mogelijk zou kunnen zijn. Het zijn vooral Allison en Luft (1964a), Allison et al. (1964b), Baker et al. (1965, 1969 en 1970), Geddes et al. (1962) en Nyboer et al. (1964 en 1966) geweest, die de relatie impedantie - respiratie verder hebben ontwikkeld. Over de oorsprong der impedantievariatiës bij de ademhaling heerst nog geen eenstemmigheid. Allison et al. (1964b) schrijven de impedantie-veranderingen toe aan redistributie van het bloedvolume en aan variatiës in weefselresistiviteiten. Kubicek et al. (1964) noteren weerstandsveranderingen parallel aan de luchthoudendheid van de long, terwijl Baker en Hill (1969) het meer waarschijnlijk achten, dat veranderingen in de geometrie van de thorax tijdens ademhaling impedantie-veranderingen oproepen. Inspiratie gaat gepaard met toeneming van de elektrische weerstand, expiratie met afnemning.

Onderzoek met een flowmeter toonde aan, dat de impedantie-veranderingen in hetzelfde tijdsinterval verlopen als de luchtverplaatsing (Allison et al., 1964b). Baker en Geddes (1970) isoleerden de nervus phrenicus bij honden en konden zo de bijdrage van diaphragma en overige ademhalingspiëren aan de thoracale impedantie van elkaar onderscheiden. Ter hoogte van de processus xiphoideus waren de impedantie-veranderingen het grootst. Wanneer bij de hond beiderzijds een pneumothorax wordt aangebracht, nemen thoraxomtrek en impedantie toe. De longen collabezen, diaphragma en lever worden naar beneden verplaatst. Door afzuigen en opblazen van de pleuraholten bij gecollabeerde longen ontstaan corresponderende veranderingen in thoraxomtrek en in lever- en diaphragmaverplaatsing. De impedantie-



veranderingen zijn nu hetzelfde als vóór het aanbrengen van de pneumothorax. Baker concludeert hieruit, dat de impedantie-variaties gerelateerd zijn aan veranderingen in de thoraxomtrek en verplaatsing van diaphragma en lever.

Wanneer bij beademing de endotracheale buis wordt afgeklemd verdwijnen de respiratie-impedantiegolven, terwijl de impedantiegolven synchroon met de hartactie zichtbaar blijven. Men ziet dit zowel bij patiënten die beademd worden als bij patiënten die spontaan ademen (Farman en Juett, 1967). Niet iedereen kan deze bevinding bevestigen.

Bethune en Collins (1967) tonen een waarneming waarbij de impedantiecurve normaal doorloopt ondanks totale obstructie van de beademingsbuis. Nadere omschrijving wordt echter niet gegeven. In een 95-tal experimenten op honden maakten Kira et al. (1971) aannemelijk, dat weerstandsveranderingen in het longweefsel zelf de bron zijn van de impedantie-variaties tijdens de ademhaling. Na thoracotomie registreerden de elektroden op de thoraxwand tegengestelde impedantie-veranderingen, namelijk afneming (bij positieve-druk beademing), terwijl de variaties, gemeten via elektroden, direct op het longoppervlak, ongewijzigd bleven. Als een long tijdens beademing uit de thoraxholte wordt getild, tonen de elektroden op de thoraxwand een stijging van de basis-impedantie, terwijl de variaties verdwijnen. Dit alleen aan ipsilaterale zijde. Aan de contralaterale kant gebeurt helemaal niets. Vervangt men de zuurstof in long en trachea door een zoutoplossing, dan ziet men impedantie-variaties, precies omgekeerd als bij beademing met zuurstof. Na afsluiting van een hoofdbronchus door middel van een ballon, neemt de impedantie aan ipsilaterale zijde sterk af. Aan de andere zijde treedt geen verandering op. Dezelfde fenomenen kan men waarnemen bij pneumothorax.

Al deze experimenten brengen Kira tot de overtuiging dat weerstandsveranderingen van longweefsel zelf de bron zijn van impedantie-variaties tijdens de ademhaling. Kubicek (1964) en Goldensohn en Zablow (1959) zijn ook aanhangers van deze theorie.

Wat ook de fysiologische oorsprong is van de impedantie-variaties, een feit is dat verschillende onderzoekers fraaie correlaties met conventionele bewakingstechnieken hebben getoond. Goldensohn en Zablow (1959) vonden reeds een 'opvallende kwalitatieve gelijkenis' tussen impedantie en spirometrie. Allison et al. (1964b) vinden een goede relatie tussen uit impedantie berekende en met spirometrie geregistreerde volumina tot 2500 cc. Bij extreme in- en expiratie zouden pas verschillen tussen beide methoden optreden (Allison et al., 1964a; 1964b). Baker et al. (1965) vinden een zeer goede correlatie tussen volumina berekend met impedantie en volumina gemeten met een servospirometer ( $r = 0,84$  à  $0,99$  voor individuele waarnemingen). Bij slanke personen varieerde de impedantie ongeveer  $7 \Omega$  per liter, bij

zwaar gebouwd  $2 \Omega$  per liter. In 95 van de 100 metingen zou men het volume aan kunnen geven met een fout van niet meer dan  $\pm 0,17$  liter.

Kubicek et al. (1964) vinden voor elke  $\Omega$  impedantie-verandering toe- of afname van het ademvolume van gemiddeld 830 cc. Bij een ademvolume van 400 tot 1200 cc zou er een lineair verband met de impedantie bestaan. De standaarddeviatie voor lagere ademvolumina bedroeg in dit onderzoek overigens 50% en voor hogere volumina 30%. Kubicek stelt dan ook dat het gebruik van een impedantie-pneumograaf nog beperkt is.

Tijdens anaesthesie vonden Baker en Hill (1969), dat het impedantiesignaal fraai het adempatroon weergeeft. Allereerst was er een lineair verband tussen ademvolume en impedantie (fig. III-2a), maar variatie van in- en exspiratietijd, bij gelijkblijvende totale respirationstijd, was eveneens fraai op de impedantiecurve waarneembaar (fig. III-2b).

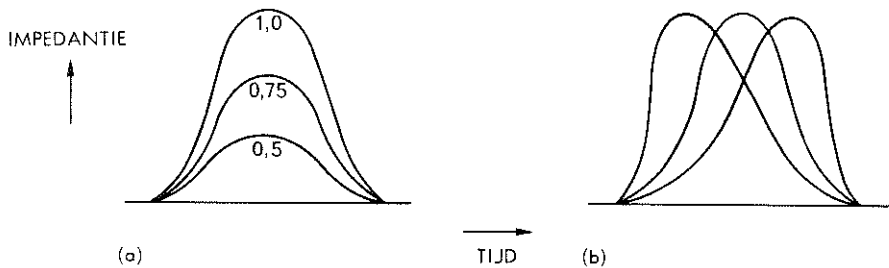


Fig. III-2. Impedantiecurves bij een ademvolume van respectievelijk 0,50, 0,75 en 1,00 liter (a). Impedantiecurves bij variërende respirationstijden (b).  
(Naar Baker & Hill, 1969)

In 1972 vermeldden Grenvik et al. een lineair verband tussen spirometrische volumina en impedantie-volumina. Van 11 vrijwilligers werden correlatie-coëfficiënten berekend, variërend van 0,898 tot 0,989. De helling van de regressielijnen in individuele personen was nogal verschillend en de reproduceerbaarheid niet erg hoog, zodat de impedantie-pneumograaf meer geschikt lijkt als apnoe-detector en monitor van ademfrequentie dan als bewaker van ademvolumina. Hamilton vond bij volwassenen (Hamilton en Rieke, 1972) en later ook bij neonaten (Hamilton en Bruns, 1973) goede correlaties tussen spirometrie en impedantie. Op basis van 14 metingen bij vrijwilligers maten Hamilton en Rieke spirometrisch een gemiddelde totale respiratie van 7,77 l/min, terwijl de impedantie 7,78 l/min aangaf. Bij neonaten vonden zij een lineaire relatie voor een ademvolume tot tenminste 35 cc.

De voordelen van impedantie-bewaking van de ademhaling zijn dat de patiënt

minder hinder ondervindt van de bewakingsapparatuur. Conventionele spirometers en pneumotachometers kunnen het ademvolume weliswaar nauwkeurig controleren, maar moeten in de luchtweg geplaatst worden. Vooral voor kinderen is dit een nogal belastende methode.

De impedantie-pneumografie vindt toepassing tijdens anaesthesie (Baker en Hill, 1969), operatie (Farman en Juett, 1967) en bewaking van neonaten (Hamilton en Bruns, 1973) en intensive care patiënten (Farman en Juett, 1967; Hamilton en Bruns, 1973). Ook op neurologische en neurochirurgische afdelingen wordt van deze bewakingstechniek gebruik gemaakt (Heck et al., 1972; North en Jennett, 1972).

In deze gevallen heeft men niet te maken met de belangrijkste beperking van de impedantie-methode, namelijk bewegingsartefacten. Tevens kunnen in deze situatie de elektroden niet ten opzichte van de huid verschuiven, zodat goede calibratie mogelijk blijft. Bij patiënten met longcarcinoom bleek de pre-operatief berekende longfunctie van beide longen apart redelijk overeen te komen met een dynamische Röntgen-methode (Nyboer, 1964). Ook bij diagnose en therapie van andere longziekten (bronchiëctasieën, asthma) zou deze techniek behulpzaam kunnen zijn.

Concluderend kan gesteld worden dat impedantie-pneumografie waarschijnlijk gebaseerd is op weerstandsveranderingen in het longweefsel zelf. De techniek kan vooral zijn waarde bewijzen bij kwalitatieve bewaking van de ademhaling, hoewel diverse auteurs verzekeren, dat ook kwantitatieve calibratie mogelijk is.

### **3.5 Impedantie-plethysmografie en intrathoracale vloeistoffen**

Pulmonale complicaties vormen de meest frequente oorzaken van morbiditeit en mortaliteit in de post-operatieve fase (Berman et al., 1971; Van De Water et al., 1973b). Trauma, shock en operatie kunnen ongemerkt leiden tot interstitieel oedeem (Pomerantz et al., 1969; Van De Water et al., 1970a) en intensieve bewaking met meting van de centrale veneuze druk, intra-arteriële druk en gaswaarden is dikwijls niet in staat om vroegtijdig pulmonale en cardiale decompensatie op te sporen. De huidige technieken schieten dus te kort en zijn dikwijls te traumatisch (Haffty et al., 1977). Er is daarom behoefte aan een eenvoudige, non-invasieve techniek die vroegtijdig vochtophoping signaleert. De impedantie-plethysmografie kan daarin een belangrijke bijdrage leveren. In tal van proeven bij dier en mens is gebleken dat geringe verschuivingen in het intrathoracale vochtvolume gepaard gaan met significante impedantie-veranderingen van de thorax. De fundamentele verklaring daarvoor is, dat het geleidend vermogen van de thorax toeneemt als de electrolyten-concentratie toeneemt en omgekeerd.

In honden werd pericard-effusie, pleura-effusie en longoedeem (door middel van alloxan) veroorzaakt. Er werd een lineair verband ( $p < 0,01$ ) gevonden tussen

de basis-impedantie en verschillende intrathoracale vochtophopingen (Baker en Denniston, 1974a). Acute expansie van het intravasculaire volume bij honden, met slechts 30 ml, gaf een directe impedantie-daling (Berman et al., 1971). De centrale veneuze druk steeg wel bij deze dieren, maar altijd in een latere fase dan de impedantie-wijziging. Bij alle dieren, onderworpen aan hyperperfusie, ontstond longoedeem. De impedantie daalde gestaag, ook wanneer er eenmaal longoedeem was ontstaan. In deze fase gedroeg de centrale veneuze druk zich nogal erratisch, zodat deze een minder betrouwbare index voor volume bleek te zijn. In een recent onderzoek verwijderden Hill en medewerkers (1976a) 375 à 755 cc bloed bij 4 honden, in fasen van 50 - 80 cc. Zij vonden een significante correlatie tussen bloedverlies en basis-impedantie ( $r = 0,943$ ;  $p < 0,001$ ).

In 1973 maakten Luepker et al. melding van hun nu al bijna klassieke proeven bij honden. Zij vonden hoogst significante negatieve correlaties tussen impedantie-verandering en longoedeem of pleura-effusie. Ook zij vonden, evenals Berman et al. (1971) een voortgaande daling van impedantie bij overvulling, ook wanneer er reeds longoedeem was ontstaan. Het intravasculaire volume blijft in deze situatie weliswaar relatief stabiel, maar door transsudatie neemt het interstitiële vocht nog verder toe. Aderlating bij longoedeem ging steeds gepaard met stijging van impedantie. Ook Pomerantz et al. (1969, 1970) verrichtten veel onderzoek aangaande de relatie tussen impedantie en de intra-thoracale hoeveelheid vloeistof. Bij honden induceerden zij longoedeem met behulp van alloxan; de impedantie daalde dienovereenkomstig. Reeds bij een kleine pleura-effusie van 50 cc was er een significante daling van impedantie. Tenslotte vonden Underwood et al. (1967) toeneming van impedantie na het afnemen van bloed bij honden en katten. Na re-infusie van identieke bloedvolumina daalde de impedantie overeenkomstig (fig. III - 3). Ook bij de mens bleek impedantie-plethysmografie eenvoudig en betrouwbaar bij het vroegtijdig opsporen van vloeistofophoping in de thorax.

De chirurg Pomerantz (1970) en Van De Water (1970b) gebruikten de impedantie-techniek voornamelijk ter bewaking van trauma-patiënten. Beide auteurs tonen proportionele impedantie-veranderingen aan bij stapsgewijze verwijdering van pleuravocht (Fig. III - 4). Ook bij afwijkingen in de longen zelf weerspiegelt de impedantie de klinische symptomatologie, bijvoorbeeld bij pneumonie (Van De Water et al., 1970b) of systeemziekte (Pomerantz et al., 1970). Van De Water et al. (1973b) vermelden een patiënt met een sterk positieve vochtbalans na lobectomie. Klinisch noch röntgenologisch waren er echter symptomen van overvulling. Wel was de impedantie significant afgenomen, hetgeen met vochtbeperking en diuretica te corrigeren was. Roy, Balasubramanian et al. (1976) en later Hoon, Balasubramanian et al. (1977) vermelden de effecten van grote hoogte op cardiovasculaire parameters.

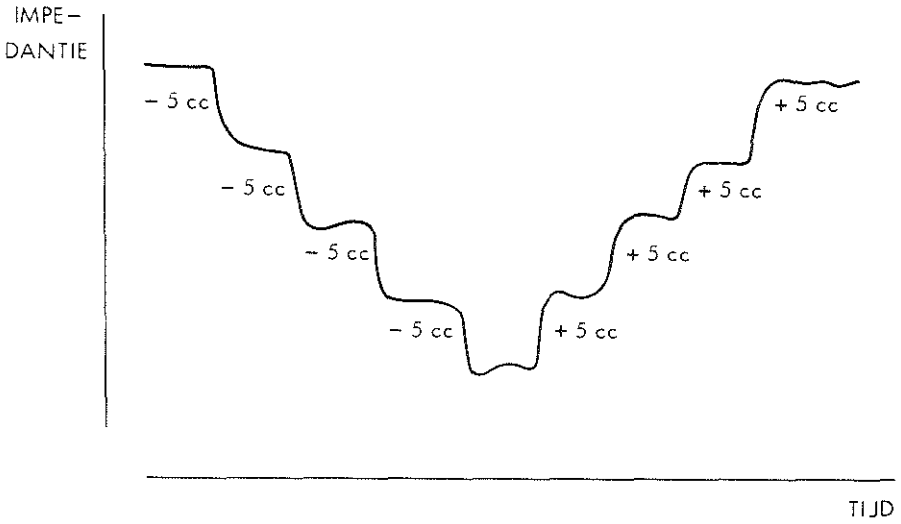


Fig. III-3. Afname en re-infusie van 20 cc bloed in stappen van 5 cc bij een kat. (Naar Underwood, Gowing & Johnston, 1967)

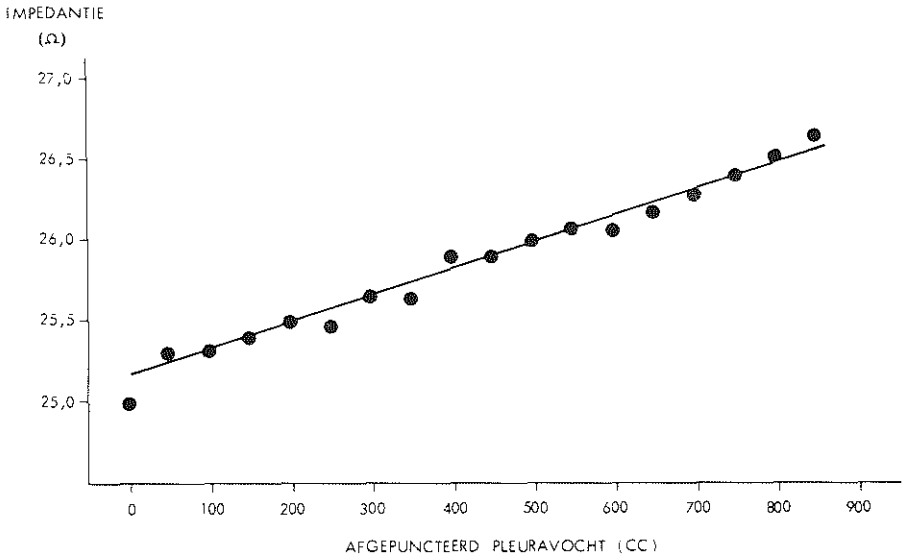


Fig. III-4. Relatie tussen impedantie en afgepunteerd pleuravocht. (Naar Van De Water et al., 1970b)

Wanneer gezonde soldaten van zeeniveau naar 3658 m. hoogte worden gebracht neemt het pulmonale bloedvolume toe met 80%. Invasieve vervolgmetingen zijn niet mogelijk. Met behulp van impedantie-onderzoek kunnen de volumina wel gevolgd worden. Direct na aankomst in het hooggebergte was er een lichte stijging van de thoracale impedantie, mogelijk door toeneming van de hoeveelheid lucht in de thorax en/of afnemning van de venous return. Daarna volgt vrij snel een significante daling van de impedantie. 30 van de 50 soldaten ontwikkelden symptomen van bergziekte (hoofdpijn, misselijkheid, spierpijnen, kortademigheid en soms zelfs longoedeem). Bij hen lag de impedantie significant lager dan bij de symptoomloze soldaten en wel des te lager naarmate de symptomen erger werden.

Kubicek et al. (1974b) trachten de inter-individuele variaties te verminderen door als maat voor het intrathoracale volume de ratio  $Z_0/L$  (d.i. basis-impedantie / afstand tussen electrode 2 en 3, zie hoofdstuk 3.7.1) te kiezen. Tevens wordt het effect van electrode-verplaatsing daarmee geëlimineerd.

Bij 60 gezonde mannen en vrouwen nam de ratio toe bij het overgaan van de liggende in de staande houding.

Nog onlangs correleerden Haffty et al. (1977) de impedantie aan de pulmonale arteriële druk van patiënten die een hartcatheterisatie ondergingen of op de intensive care werden bewaakt. Zij vonden een correlatie-coëfficiënt van 0,71. De verandering van impedantie bij decompensatio cordis geschiedde steeds in de verwachte richting: afnemning bij toenemende druk.

Deze vorm van bewaking van thoracale volumina heeft toepassing gevonden op operatiekamer en recovery (Underwood et al., 1967; Hill en Lowe, 1973) en ook op de coronary care (Gärtner et al., 1975). Hoffer et al. (1970) gebruikten deze methode om aan het ziekbed een indruk te verkrijgen over de totale hoeveelheid lichaamsvocht. Zij vonden namelijk een hoog-significante correlatie ( $r = 0,93$ ) tussen met tritium gemeten lichaamswater en de door impedantie voorspelde waarde.

Bolot et al. (1975) en Keller en Blumberg (1977) passen de impedantie-techniek toe bij haemodialyse. Keller en Blumberg (1977) vonden een significante correlatie tussen afnemning van lichaamsgewicht en stijging van impedantie. Bolot et al. (1975) menen zelfs door verschillende frequenties te gebruiken verschuivingen van vloeistof tussen de verschillende compartimenten op te kunnen sporen. Balasubramanian en Hoon (1976) tenslotte, gebruiken de impedantie-plethysmografie gedurende inspanningsproeven bij patiënten met coronaire hartziekten. In het geval van angina pectoris tijdens belasting verslechtert de linker ventrikel functie en kunnen decompensatio cordis en longoedeem ontstaan. De impedantie-techniek kan dit vroegtijdig opsporen.

Er zijn vanzelfsprekend nadelen verbonden aan deze vorm van bewaking. Inter-

individuele vergelijkingen zijn slechts ten dele mogelijk; de patiënt moet als zijn eigen contrôle fungeren (o.a. Keller en Blumberg, 1977). In de tweede plaats kan men met deze techniek geen onderscheid maken tussen verschillende vormen van vocht-oophoping, zoals pleura-effusie, pericardvocht of longoedeem (Kubicek et al., 1970a; Van De Water et al., 1971a; Berman et al., 1971; Luepker et al., 1973; Hill et al., 1976a).

Het belangrijke voordeel van deze bewakingsmethode is, dat op eenvoudige wijze, een teveel aan vocht in de thoraxholte aantoonbaar is. Volgens sommige auteurs (Berman et al., 1971) is de impedantie-techniek even gevoelig als centrale veneuze drukmeting. Pomerantz et al. (1969) deden bij honden longoedeem ontstaan met behulp van Alloxan; de daardoor opgeroepen impedantie-veranderingen deden zich veel eerder (soms 45 minuten) voor dan de veranderingen in de rechter atrium druk, de long compliance, de arteriële druk of de bloedgaswaarden.

Ook Van De Water et al. (1970a, 1970b) achten impedantie gevoeliger. Balasubramanian en Hoon (1976) formuleren het als volgt: de impedantie-verandering gaat vooraf aan en loopt later parallel met de centrale veneuze drukverandering.

Résumerend blijkt impedantie een betrouwbare maat te zijn voor het intrathoracale vloeistofvolume. De techniek kan daarom waardevol zijn bij anaesthesie en intensieve bewaking.

### **3.6. Impedantie-plethysmografie en perifere circulatie**

#### **3.6.1. Inleiding**

Er is behoefte aan een eenvoudige, snelle, betrouwbare, niet-invasieve methode om de perifere circulatie te beoordelen en veneuze thrombotische processen vroegtijdig aan te tonen. Segmentale pneumoplethysmografie en ultra-sound onderzoek zijn twee min of meer geaccepteerde technieken. Zij geven echter voornamelijk informatie over de arteriële bloedsomloop en hebben beide hun beperking. Voor meer exacte informatie is men nog steeds aangewezen op bloedige technieken als phlebografie en radio-isotopen onderzoek met  $^{125}\text{I}$ -fibrinogeen. Het is hier niet de plaats om de verschillende technieken uitgebreid uit de doeken te doen. Men zij daarvoor onder andere verwezen naar het recente proefschrift van Buth (1978). Wij willen slechts aangeven wat de mogelijkheden en beperkingen zijn van de impedantie-plethysmografie bij het onderzoek naar perifere vaatstroom.

Nyboer et al. (1950) pasten als eersten, reeds in de veertiger jaren, de impedantie-methode toe om de perifere bloedstroom in maat en getal uit te drukken.

Mullick et al. (1970) waren de eersten, die deze onbloedige techniek gebruikten om thrombose in de onderste extremiteiten op te sporen. Beide componenten van de perifere circulatie zullen nu aan een nadere beschouwing onderworpen worden.

### 3.6.2. Impedantie-meting en perifere arteriële bloedstroom

De eerste poging om impedantie te gebruiken voor flow-metingen in de extremititeiten ondernam Mann in 1937. Hij toonde een relatie aan tussen de hoogte van de impedantie-curve en de grootte van de arteriële flow. In 1950 beschreven Bonjer en Nyboer onafhankelijk van elkaar een mathematische formule waarmee deze flow gedefiniëerd kon worden.

Er zijn enkele belangrijke momenten waarop directe informatie ten aanzien van de arteriële flow gewenst is (Couch et al., 1971): bij de beslissing om arteriografie of operatie te verrichten, per-operatief om nog tijdig te kunnen corrigeren en post-operatief om het effect van de ingreep te controleren.

Bij het enthousiasme ten aanzien van de impedantie-techniek is het wellicht verstandig, te wijzen op de kritische kanttekeningen, die onze landgenoten Van den Berg en Alberts (1954) 25 jaar geleden plaatsten bij de toen nog nieuwe onderzoeksmethode: men gaat uit van een homogene bloedverdeling die in vingers en tenen niet altijd aanwezig is. Voorts heeft de temperatuur invloed op de specifieke weerstand. Onder normale omstandigheden bleek de impedantie-methode echter ook in hún experimenten dezelfde resultaten op te leveren als mechanische plethysmografie.

Een enkel woord over de praktische toepassing: 4 elektroden van aluminiummateriaal worden circulair om de extremititeiten aangebracht: 2 elektroden, respectievelijk 5 cm boven en onder de grootste omtrek van de kuit - beperken we ons even tot de onderste ledematen - de 2 andere elektroden ongeveer 3 cm daarbuiten (Wheeler et al., 1972). Via de buitenste elektroden wordt een hoogfrequente wisselstroom ingevoerd, via de binnenste elektroden wordt het daaruit resulterend potentiaalverschil geregistreerd (zie verder Hoofdstuk 3.3).

De reeds eerder genoemde Anderson et al. (1975) toonden aan, dat met deze werkwijze het bloed-volume wordt gemeten, beperkt tot het segment tussen de buitenste elektroden.

Wat betreft de basis der impedantie-variëaties volsta ik met een verwijzing naar het theoretische gedeelte in Hoofdstuk 3.3. Hier zij slechts vermeld, dat de elektrische impedantie-curve een veranderend aantal ionen representeert onder invloed van een arteriële stroom, die groter is dan de veneuze outflow, voor het onderzochte segment (Nyboer et al., 1950). De concentratie der ionen is direct gerelateerd aan het totale vloeistofvolume en de impedantie is omgekeerd evenredig met het aantal ionen (Van De Water et al., 1971b).

Spuit men NaCl (beter geleidend dan bloed) in de arteria brachialis, dan ziet men een plotselinge toeneming van het geleidingsvermogen. Na toediening van glucose (slechter geleidend dan bloed) neemt het geleidingsvermogen af. De impedantie



reageert dus op verandering in ionen-concentratie (Brook en Cooper, 1957).

Met de hierboven aangegeven 4-electroden-methode registreert men een impedantiecurve, zoals die schematisch in fig. III-5 is weergegeven. Allison (1968) onderscheidt daarin:

1. **de cresttime**, dit is de tijd die verloopt van het begin tot de top der polsgolf;
2. **het totale of systolische polsvolume**, te berekenen na extrapolatie van de systolische helling;
3. **het diastolische polsvolume**, te berekenen na extrapolatie van de eind-diastolische helling.

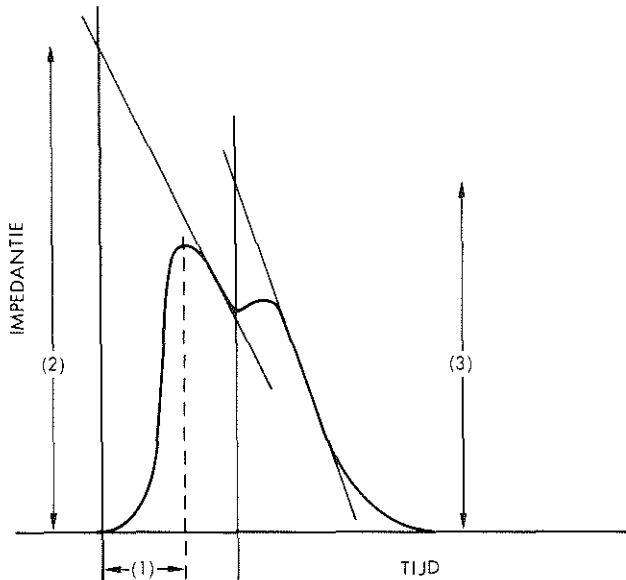


Fig. III-5. Impedantiecurve van een perifere segment. (1) = crest time; (2) = totale polsvolume; (3) = diastolische polsvolume. Verdere verklaring in de tekst.  
(Naar Allison, 1968)

Wij zagen reeds dat Nyboer (1950) en Bonjer (1950) onafhankelijk van elkaar tot dezelfde formule kwamen om de flow uit te rekenen:

$$\Delta V = \rho \times \frac{L^2}{R_0^2} \times \Delta R \quad (17)$$

( $\rho$  = specifieke weerstand of resistiviteit in Ohm.cm; L = de afstand tussen de bin-

nenste elektroden in cm;  $R_0$  = de basale segmentweerstand in  $\Omega$  en  $\Delta R$  is de verandering in impedantie, eveneens uitgedrukt in  $\Omega$ ).

De echte flow verkrijgt men dan als volgt:

$$\text{Flow}_z = \Delta V \times \text{polsfrequentie} \quad (19)$$

Laten we nu eerst bekijken hoe het systeem in vitro werkt. Young et al. (1967b) bevestigden een segment van de arteria carotis van een hond centraal in een plastic buis. De arterie werd omgeven met een zoutoplossing, waarmee zo goed mogelijk de elektrische eigenschappen van spierweefsel werden nagebootst. Aan de binnenzijde van de buis werden 4 impedantie-electroden aangebracht. Tussen de geobserveerde en de via impedantie berekende volumeveranderingen bestond een correlatie-coëfficiënt van 0,97. Gollan en Namon (1970) vermelden eveneens een uitstekende correlatie ( $r = 0,99$ ) in een in vitro systeem.

Nu is deze solide cilinder geen goede nabootsing van een extremitet. Van De Water et al. (1971b) brachten daarom een segment van een darm van een hond centraal aan in een leverworst. In de darm werd een isotone zoutoplossing gebracht. Tussen impedantiemeting en directe flow meting bleek een uitstekende, hoog significante correlatie te bestaan ( $r = 0,942$ ).

Ook in dierexperimenten verkregen Van De Water et al. (1971b) een goede correlatie. Tussen electromagnetische- en impedantie flow meting in de achterpoot van genarcotiseerde honden bestond een correlatie-coëfficiënt van 0,912 à 0,961. In een soortgelijke proefopstelling vonden Young et al. (1967c) een regressie-coëfficiënt van 0,98.

De impedantie-techniek is de afgelopen 20 jaar in toenemende mate gebruikt om de perifere circulatie in patiënten te beoordelen. Coxe et al. (1952) vermelden een vijf-tal patiënten met verschillende diagnoses (o.a. coarctatio aortae, M. Raynaud en claudicatio intermittens). De impedantie-pulsaties pasten goed bij de klinische diagnose en toonden steeds een sterke toeneming na operatie (respectievelijk reconstructie en sympathectomie). Van den Berg en Alberts (1954) vergeleken occlusieplethysmografie en impedantie-registratie ten aanzien van het meten van de flow in vingers. Bij 20 gezonde individuen was de ratio impedantie/mechanische volumina 1,5. Na veneuze occlusie gaf de impedantie-plethysmograaf zeer erratische resultaten. Bij 15 gezonde mannen en 8 hartpatiënten werd de intra-arteriële drukcurve, geregistreerd in de arteria brachialis, vergeleken men een conventioneel drukplethysmogram en een impedantiecurve (Dontas, 1961). De twee onbloedig verkregen curven lopen fraai parallel aan de intra-arteriële drukcurve. Bashour en Jones (1965) vinden bij normale personen tussen veneuze occlusie-plethysmografie en impedantie-plethysmografie een correlatie-coëfficiënt van 0,89.

Couch et al. (1971) berichten over de toepassing van ultra sound- en impedan-

tie-techniek bij 30 patiënten met verschillende arteriële vaatziekten. Bij 5 patiënten hadden deze technieken een doorslaggevende invloed op het beleid (bijvoorbeeld voorkómen van - of indicatie tot arteriografie). Beide methodieken acht Couch een aanwinst bij de evaluatie van perifere vaatziekten.

In hun eerste artikel omtrent deze materie trachten Van De Water et al. (1971b) de perifere flow te kwantificeren. Een flow-waarde beneden 17 ml/min noemen zij abnormaal. Met de impedantie-methode kunnen zij duidelijke toeneming van flow aantonen in klinische situaties bijvoorbeeld na embolectomie of endarteriëctomie. In een tweede artikel doen Van De Water et al. (1973a) verslag van een vergelijkend onderzoek tussen impedantie-meting en registratie van electro-magnetische flow bij een aantal mensen, bij wie de arteria femoralis werd gecanuleerd in verband met een open hartoperatie. Weer was er een zeer goede correlatie ( $r = 0,925$ ). In een recent artikel stellen Brown en medewerkers (1975) dat met de impedantie-techniek geen kwantitatieve indruk omtrent de flow verkregen kan worden. Wel kunnen impedantie-veranderingen worden uitgelegd als segment-volume variaties. In 1976 ten slotte toonden Schraibman et al. een lineair verband aan tussen procentuele impedantie-veranderingen en procentuele veranderingen in de omtrek van het been.

Een enkel woord nog over de vorm van de perifere polsgolf (zie fig. III-5). De cresttime wordt beïnvloed door de elasticiteit der vaten; als deze minder rekbaar zijn, is de cresttime kort en omgekeerd. Aan de hand van de vorm der curve en de grootte van de flow, beide via impedantie-metingen verkregen, kan Allison (1968) onderscheiden tussen effecten van leeftijd, hypertensie en perifere vaatziekten. Deze gegevens worden in Tabel III-1 weergegeven.

Tabel III-1. Invloed van leeftijd, perifere vaatziekte en hypertensie op enkele parameters van perifere flow. ( $\downarrow$ ) = licht verlaagd;  $\downarrow$  = verlaagd. De blood flow is uitgedrukt in millimeter per minuut per 100 ml weefsel. (Naar Allison, 1968).

	Leeftijd	Perifere vaatziekte	Hypertensie
Amplitudo	( $\downarrow$ )	$\downarrow$	$\downarrow$
Dicrotic notch	vlak	afwezig	normaal
Cresttime (sec)	$> 0,14$	$< 0,14$ of $> 0,36$	$< 0,14$
Blood flow (in ml/min/U)	$> 2,50$	$< 2,5$	$> 2,5$

Karpman et al. (1960) noemen dezelfde criteria voor arteriële vaatziekten: lage amplitudo, verlengde cresttime, afwijkende dicrotic notch en een afgeronde piek. Gerova en Gero (1970) correleerden de hoogte van de impedantie-polsgolf-curve

aan de hoogte van een segments-plethysmografie golf en vonden een goede overeenkomst ( $r = 0,98$ ).

Behalve bij de bovenvermelde vaatafwijkingen heeft de impedantie-techniek ook zijn nut bewezen bij aneurysma aortae (Allison et al., 1966), studies van de arteria vertebralis bij vertigo en syncope, (Allison, 1967), het opsporen van vroege vormen van arterio sclerose (Cooper et al., 1967) en blood flow metingen in extremiteiten, waarvan een deel was geamputeerd (Nyboer et al., 1974).

Samenvattend kan gesteld worden dat de impedantie-techniek een waardevolle bijdrage kan leveren bij het onderzoek van perifere vaatziekten. Vooral relatieve veranderingen (links-rechts verschil, effect van chirurgische ingrepen) worden goed weergegeven. Kwantificering van de perifere blood flow kan met redelijke nauwkeurigheid geschieden.

### 3.6.3. Toepassing van impedantie-meting bij het opsporen van diepe veneuze thrombose

Het is van praktisch belang op eenvoudige wijze vroegtijdig veneuze thrombose te kunnen aantonen. Klinische symptomen zijn een slechte leidraad: enerzijds verloopt diepe veneuze thrombose in 50% der gevallen asymptomatisch (Dmochowski et al., 1972; Gazzaniga et al., 1972; Hernes et al., 1974; Hull et al., 1976), anderzijds zijn klinische symptomen een slechte indicator voor de aanwezigheid van thrombusmassa's (Johnston et al., 1974). 46 à 50% der patiënten met klinisch suspecte thrombose heeft een normaal phlebogram (Mullick et al., 1970; Hull et al., 1976). Longembolisatie kan echter ook optreden bij symptoomloze thrombotische processen. Bij sectie bleek 59% van een willekeurige groep patiënten in meer of minder ernstige mate veneuze thrombose te hebben. De frequentie van longemboliën was 13%. 30 à 65% der geopereerde patiënten ontwikkelt thrombose; 75 - 80% daarvan wordt niet vermoed (Mullick et al., 1970).

Het zal duidelijk zijn, dat er grote behoefte bestaat aan een betrouwbare, objectieve techniek, die klinisch relevante thrombose aantoot. Phlebografie is de meest nauwkeurige methodiek, maar is een tijdrovend, invasief onderzoek (Hernes et al., 1974), waarbij phlebitiden niet alleen maar denkbeeldige gevolgen zijn (Harris et al., 1973). Het isotopenonderzoek met  $^{125}\text{I}$ -fibrinogeen is eveneens een invasieve techniek, kan hepatitis veroorzaken (Harris, 1973) en toont oudere, reeds langer bekende thrombi niet aan (Gazzaniga et al., 1974; Johnston et al., 1974; Moser et al., 1977). Dit onderzoek is bovendien zeer gevoelig, wellicht te gevoelig (Gazzaniga et al., 1972). In 30 - 40% worden positieve resultaten verkregen, d.w.z. worden thrombusmassa's aangetoond. De klinische relevantie is vaak slechts gering (Hernes et al., 1974; Hume et al., 1975). Tenslotte lijkt de ultra sound techniek op dit terrein ook

weinig geschikt te zijn. Zij is weinig gevoelig, onbetrouwbaar en niet in staat te kwantificeren (Hernes et al., 1974; Johnston et al., 1974; Hume et al., 1975).

De impedantie-techniek kan bij deze problemen een wezenlijke bijdrage leveren. Het registreren van de impedantie geschiedt zoals in hoofdstuk 3.6.2. is geschetst. Als de outflow van bloed uit het been wordt belemmerd door thrombose, stijgt de druk in de distale venen, die daarop uitzetten. Hun vermogen om bij verdere stuw- ing nog meer uit te dijen is nu beperkt. Van dit gegeven maakt men gebruik bij im- pedantie-registratie van veneuze thrombose (Wheeler et al., 1974). Eerst werd ge- poogd door middel van een ademhalings-manoeuvre veneuze pooling te veroorzaken (Mullick et al., 1970; Gazzaniga et al., 1973; Wheeler et al., 1971, 1972, 1973; Her- nes et al., 1974; Wheeler et al., 1974; Hume et al., 1975). Bij diepe inspiratie gedu- rende 5 - 10 sec. daalt de intrathoracale druk en stijgt de abdominale druk en wordt de vena cava inferior uitgerekt. Al deze factoren veroorzaken een gedeeltelijke blokkade van de venous return vanuit de benen naar de vena cava (Gazzaniga et al., 1973; Hume et al., 1975). Deze pooling van bloed geeft daling van de impedantie. Bij veneuze obstructie ziet men geen response, daar de venen immers reeds maxi- maal gedilateerd zijn (Gazzaniga et al., 1972; Wheeler et al., 1974). In duidelijke ge- vallen verkrijgt men dan een beeld zoals dat in fig. III-6 is geschetst.

De impedantie-verandering wordt als volgt berekend (Wheeler et al., 1972). Na een diepe inspiratie van 10 sec wordt de adem 5 sec vastgehouden. Het hoogste dal in de impedantiecurve wordt als uitgangspunt gekozen, daarna kiest men de gemid- delde waarde van de twee laagste dalen binnen 10 sec expiratie. Het verschil van deze twee waarden noemt men de MRE, d.i. de maximale respiratie excursie (zie fig. III-7).

De MRE wordt uitgedrukt als percentage van de basale impedantie. Wheeler (1972) legt de volgende grenzen aan:

MRE:	0,25% :	normaal
	0,20 - 0,25% :	borderline normaal
	0,15 - 0,19% :	borderline abnormaal
	0,0 - 0,14% :	abnormaal

Met deze methode werden nogal eens wat fout-positieve uitkomsten verkregen (Dmochowski et al., 1972). Diepe inspiratie is namelijk niet altijd in staat de venous return voldoende te blokkeren. Gazzaniga et al. (1973) maken daarom gebruik van de Valsalva manoeuvre, welke een grotere blokkade veroorzaakt en minder fout-positieve uitslagen geeft.

In de beginfase van de impedantie-metingen zag men ook nogal eens fout-nega- tieve uitslagen. Men schreef die toe aan de collaterale circulatie. Met een tourniquet konden deze collateralen worden kortgesloten. Gazzaniga et al. (1973) stellen nu de

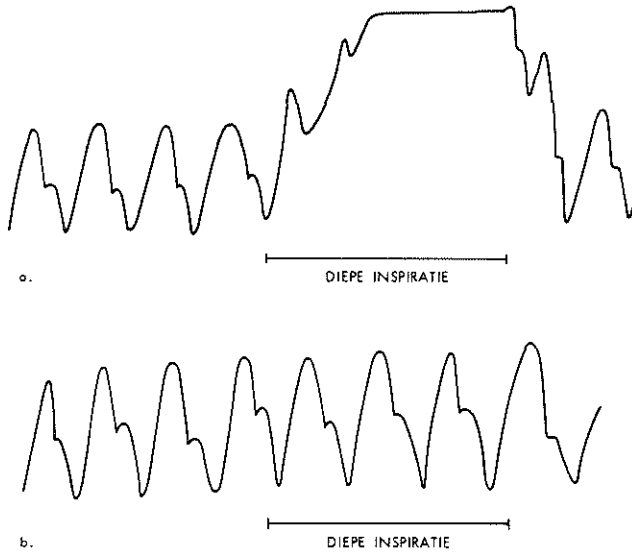


Fig. III-6. Voorbeeld van impedantiecurves bij een normale veneuze bloedsomloop (a) en bij veneuze thrombose (b).

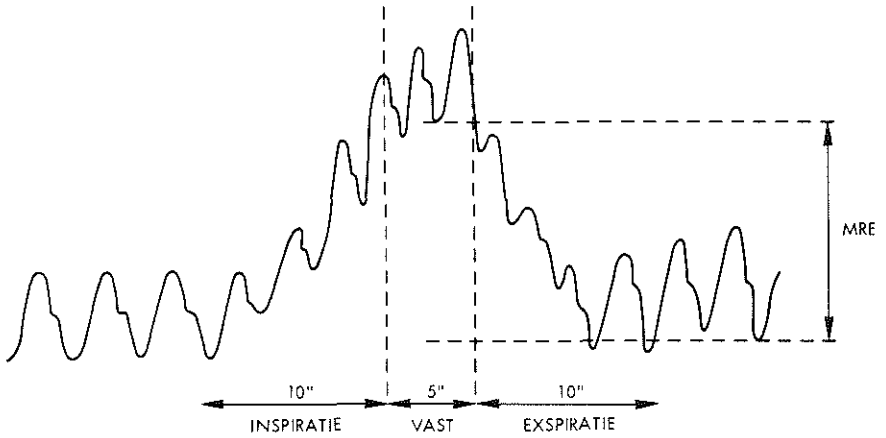


Fig. III-7. Berekening van de MRE (maximale respiratie excursie).  
(Naar Wheeler et al., 1972)

volgende procedure voor. Zij bestuderen de impedantie-variaties tijdens Valsalva. Verkrijgt men een waarde boven 0,19%, dan worden tourniquets aangebracht. Blijft de impedantie-variatie groter dan 0,19%, dan is er een intact veneus systeem. Wordt de impedantie-variatie kleiner dan 0,19%, dan is er veneuze obstructie met collateralen-vorming. Is de beginwaarde zonder tourniquets reeds kleiner dan 0,19%, dan is er duidelijk veneuze belemmering.

Een moeilijkheid bij deze techniek is, dat oudere of zwakbegaafde patiënten de ademhalings- of Valsalva-manoeuvre niet adaequaat kunnen uitvoeren. Wheeler et al. (1973, 1974) maken daarom gebruik van een opblaasbare manchet, die gedurende 45 sec tot 45 cm H<sub>2</sub>O wordt opgepompt. Hiermee werden gevoeligheid en specificiteit der methode verbeterd. In een recent artikel vermelden Hull et al. (1978) een specificiteit van 96% en een gevoeligheid van 92% als de manchet 120 sec i.p.v. 45 sec op 45 cm H<sub>2</sub>O wordt gehouden. Wheeler et al. (1974, 1975) benadrukken het belang van een juiste houding der extremiteiten. Het voeteneind wordt ± 15 graden opgetild voor een goede veneuze drainage. De knie ligt gebogen in een hoek van 30-35 graden. De heup ligt enigszins in exorotatie.

Bezien we nu de resultaten van deze klinische onderzoeken. Zoals vermeld waren de eerste berichten van Mullick et al. in 1970 zeer bemoedigend. Eerst correleerden zij impedantie-gegevens aan drukmetingen bij verschillende graden van veneuze obstructie in honden. Daarna vonden zij bij venografisch of operatief geverifieerde thrombose één fout-negatieve uitslag en geen fout-positieve resultaten bij impedantie-meting. Dmochowski et al. (1972) berekenen een overall nauwkeurigheid van 53,5%. Zij vinden nogal wat fout-positieve uitslagen maar achten impedantie-meting toch een nuttige screeningmethode vanwege het lage percentage fout-negatieve resultaten. Bij een normale impedantiecurve mag men daarom veneuze thrombose uitgesloten achten, bij een afwijkende curve moet een phlebogram vervaardigd worden. Dmochowski geeft zelf reeds aan dat het hoge percentage fout-positieve uitkomsten mogelijk wordt veroorzaakt door verkeerde ademtechniek, foutieve houding van het been, etc.

Gazzaniga et al. (1972) bestudeerden een groep van 245 patiënten; 45 keer was de impedantiecurve suspect voor thrombose, 40 daarvan konden met venografie worden bevestigd. In een prospectieve studie van 64 patiënten werd bij 10 een afwijkend impedantie-signaal verkregen, 6 daarvan bleken bij phlebografie inderdaad veneuze thrombose te hebben. In een tweede artikel vergelijken Gazzaniga et al. (1974) de impedantie-gegevens met isotopenonderzoek middels <sup>125</sup>I-fibrinogeen; 80 patiënten werden in de post-operatieve fase met beide methodieken vervolgd. In 10 patiënten (12,5%) was de isotopentest positief. Bij 7 van hen was ook op het phlebogram een thrombusmassa aantoonbaar. Slechts 3 van deze 7 patiënten hadden

een afwijkende impedantiecurve. De  $^{125}\text{I}$ -fibrinogeen methode is wellicht te gevoelig; anderzijds kan impedantie-plethysmografie 60% van de kleinere thrombi missen. Combinatie van beide methodieken is wellicht de beste benadering om de post-operatieve patiënt te screenen.

In 1973 verschijnt een artikel van Harris et al., waarin gesteld wordt dat impedantie-onderzoek ongeschikt is om als routinetechniek te gaan functioneren bij het opsporen van diepe veneuze thrombose. Harris et al. baseren deze stelling op een onderzoek bij 31 patiënten die een 'total hip' operatie ondergingen. In 38 extremiteiten van 24 patiënten konden phlebografie en impedantie-meting met elkaar vergeleken worden: het resultaat was 16% fout-positieve en 24% fout-negatieve uitkomsten voor de impedantie-techniek. De conclusie van Harris et al. wordt onderschreven door Steer et al. (1973). Er werden 410 metingen bij 111 patiënten verricht. Allereerst bleek 20% der patiënten niet geschikt te zijn voor de impedantie-techniek in verband met respiratieproblemen. Steer et al. vinden 39% fout-negatieve resultaten. Geen enkele keer echter was er een fout-positieve uitkomst. Vermeld dient te worden dat een flink aantal patiënten op basis van klinische of impedantiegegevens reeds met anticoagulantia werd behandeld.

Tegenover deze negatieve berichten staat een lange reeks positieve meldingen. De belangrijkste willen we hier de revue laten passeren. Van De Water et al. (1971a), die de impedantie-techniek voornamelijk gebruiken ter bewaking van intrathoracale vochtvolumina en ter evaluatie van perifere vaatziekten schrijven deze nieuwe onderzoek-methode ook een belangrijke rol toe bij veneuze thrombose. In de vele gevallen van dubieuze diepe thrombose zou impedantie de rechtvaardiging voor venografie kunnen vormen.

Johnston et al. (1974) menen, dat impedantie alle thrombi in de grotere vaten kan opsporen. Vele thrombi in meer distale venen worden gemist. Als eenvoudige onbloedige methode is impedantie-meting zeker geschikt als screeningstechniek. Hume et al. (1975) vinden met impedantie-registratie in 85% een correcte classificatie en Nadeau et al. (1975) vinden bij onderzoek van 51 ledematen een nauwkeurigheid van 92%. Als enige beperking van de techniek noemen zij het feit, dat een goede medewerking van de patiënt vereist is. Daarmee zijn de gebrekkige resultaten te verklaren. Hull et al. (1976) noemen bij 346 patiënten een specificiteit van 97% (386 normale impedantie-bevindingen bij 397 normale ledematen) en een nauwkeurigheid van 83% (124 abnormale impedantiecurves bij 133 ledematen met proximale thrombose). In alle gevallen diende phlebografie als reference-techniek. Hull meent, dat de belangrijkste beperking van impedantie-plethysmografie is, dat thrombose in de kuitvenen onbetrouwbaar geregistreerd wordt.

Recentelijk verkregen Hull et al. (1978) een verbetering van gevoeligheid en



specificiteit door het onderzoek enige keren te herhalen en de dijbeen-manchet langer opgepompt te houden. Met deze modificaties liep de gevoeligheid op van 85% via 88% naar 92% en de specificiteit van 80% naar 93% respectievelijk 96%. Moser et al. (1977) vergeleken de impedantie-techniek en de isotopen-techniek met venografie. Afwijkingen op het venogram waren voor 70% aantoonbaar op de  $^{125}\text{I}$ -fibrinogeen scanning en voor 61% op de impedantiecurve. Eén van beide technieken was positief in 78%. Bij negatieve venografie toonde de scan toch in 21% verdachte afwijkingen. De impedantie-techniek was in al deze gevallen normaal.

Een indrukwekkende hoeveelheid bewijsmateriaal werd aangedragen door Wheeler et al. (1971, 1972, 1973, 1974 en 1975). Eerst beschrijven zij een groep van 507 patiënten. Een afwijkende impedantiecurve werd gevonden bij 89% der patiënten die een longembolie hadden. In slechts 2 van de 75 gelijktijdig vervaardigde phlebogrammen werd een discrepantie genoteerd. In latere jaren doen Wheeler et al. verslag van meer dan 3000 metingen bij 720 patiënten. De overall-nauwkeurigheid bedroeg 98%. Fout-positieve reacties worden niet vermeld. 91% der patiënten met longembolisatie heeft nu een afwijkende impedantiecurve. Eventueel falen wordt geweten aan inadaequate technische toepassing. Als nadeel wordt vermeld, dat kleinere thrombi niet uitgesloten kunnen worden. Het grootste voordeel van de impedantie-techniek is volgens Wheeler, dat op eenvoudige manier met een bedside onderzoek veneuze thrombose kan worden uitgesloten, wanneer daarvoor op klinische gronden het vermoeden is gerezen. Kortere antistollingstherapie wordt mogelijk; Wheeler staakt namelijk het anti-coagulans als de impedantiecurve genormaliseerd is. Ook kan onnodige ziekenhuis-opneming worden voorkomen. Tenslotte vermelden Wheeler et al. (1975), dat ook thrombose in de vena brachialis via impedantie-meting aantoonbaar is.

### **3.7. Bepaling van de cardiac output met behulp van de impedantie-cardiografie**

#### **3.7.1. Inleiding**

In deze paragraaf komt de vraag aan de orde op welke manier en hoe betrouwbaar men met impedantie-meting de cardiac output kan berekenen. Allereerst komt de techniek ter sprake. De vorm van de geregistreeerde curve wordt nader geanalyseerd en gerelateerd aan de hartcyclus, zoals die met electro- en phonocardiografie gekarakteriseerd kan worden. We zullen trachten te achterhalen welke fysiologische gebeurtenissen in de thoraxholte verantwoordelijk zijn voor de impedantie-veranderingen. De formule ter berekening van de cardiac output blijkt niet louter empirisch te zijn, maar op grond van natuurkundige wetten min of meer afleidbaar. In deze formule speelt de geleidbaarheid van bloed en verschillende weefsels (aangegeven met  $\rho$ ) een belangrijke rol. Daaraan zal uitgebreider aandacht worden besteed.

Toetsing van slagvolume en cardiac output, berekend uit impedantie-meting, met andere technieken vormt de kern van deze paragraaf. Tenslotte worden enkele toepassingsmogelijkheden aangegeven. Betoogd wordt, dat de impedantie-techniek betrouwbaar relatieve veranderingen van slagvolume en cardiac output kan weergeven en dat in de meerderheid der gevallen ook de absolute waarde vertrouwd mag worden.

### 3.7.2. Techniek

Bij de door ons gebruikte methode fungeren 4 circulaire aluminiumbandjes rond hals en thorax als elektroden: één elektrode zo laag mogelijk rond de hals, een tweede elektrode ter hoogte van de processus xiphoideus en de andere twee minimaal 3 cm boven resp. onder deze elektroden (zie fig. III-8). Via elektrode no. 1 en 4 wordt een homogeen hoogfrequent veld opgebouwd met een constante wisselstroom van 100KHz en 4 mA (Kubicek et al., 1966 en 1970a; Knapp, 1976; Seipel, 1976). Deze hoogfrequente stroom penetreert de borstkas en gebruikt de beste elektrische geleider, namelijk bloedplasma (Demange et al., 1972b). Men zou de gezamenlijke bloedvaten in het elektrisch doorstroomde gebied kunnen beschouwen

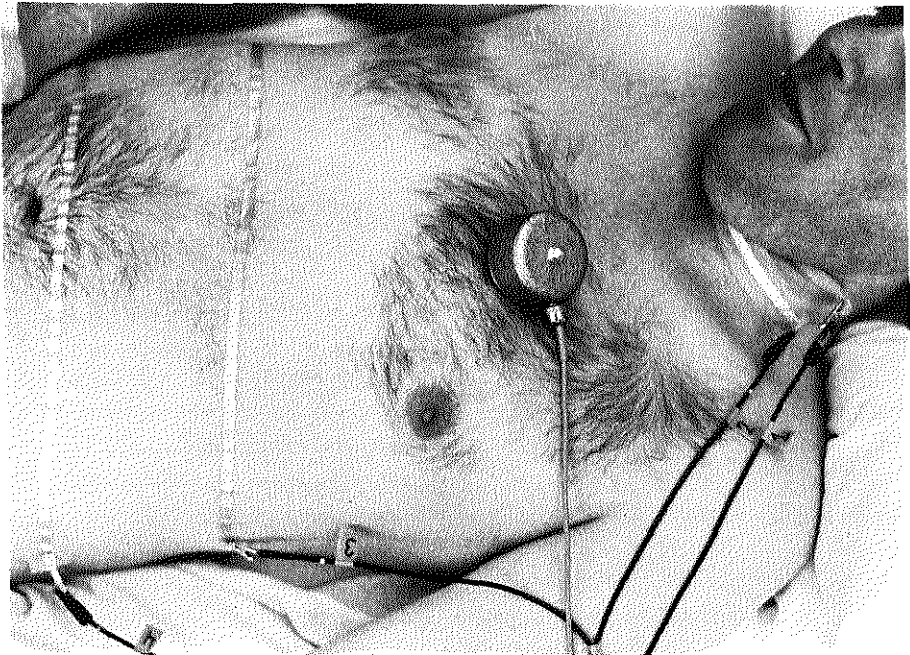


Fig. III-8. Vier elektrodes voor impedantiemeting.

als een stelsel van elastische geleiders, waarvan de lengte weinig verandert, doch waarvan de diameter toe- en afneemt met de vullingsgraad. Deze veranderingen treden dus vooral op in de slagaderen en wel als gevolg van de hartwerking en de elasticiteit van de vaatwanden. Naarmate een elektrische geleider een grotere doorsnede krijgt bij behoud van zijn lengte, neemt de elektrische geleidbaarheid toe, resp. de weerstand af. Volume-variaties ( $\Delta V$ ) leiden tot weerstandsveranderingen ( $\Delta R$ ). Eigenlijk dient men te spreken van impedantie, omdat bij het gebruik van wisselstroom naast een Ohm'se weerstand ook nog inductieve verschijnselen een rol spelen. De notatie voor impedantie-veranderingen is  $\Delta Z$ . Via de twee binnenste elektroden (No. 2 en No. 3) worden de impedantie-veranderingen in de thorax geregistreerd. In onze kliniek gebruiken we daarvoor de Minnesota Impedance Cardiograph, model 304 A (zie fig. III-9).

Met behulp van een Dievenbach L.H.M.-microfoon wordt gelijktijdig een phonocardiogram geregistreerd.

Digitaal wordt de basis-impedantie afgelezen, die ongeveer  $25 \Omega$  bedraagt (Kubicek et al., 1970a). Door de hartactie verandert de impedantie ongeveer 0,1 à 0,2  $\Omega$  (Kubicek et al., 1970a; Endresen en Hill, 1976). De impedantie-verandering kan di-



Fig. III-9. De Minnesota Impedance Cardiograph.

rect als  $\Delta Z$  worden geregistreerd, terwijl het ook mogelijk is de impedantie-schommelingen vast te leggen als eerste afgeleide in de tijd ( $dZ/dt$ ). Meestal kiest men deze laatste vorm, aangezien de ademhaling er minder storend op werkt (Lababidi et al., 1970; Seipel, 1976). Deze afgeleide grootte geeft de snelheid van volumeverandering aan. Via de impedantie-electroden kan ook een electrocardiogram worden vastgelegd, terwijl een phonocardiogram in sommige gevallen onmisbaar is, hetgeen in één der volgende paragrafen duidelijk zal worden.

Om de invloed van de ademhaling te elimineren, wordt de impedantie-curve veelal geregistreerd in een toestand van apnoe na expiratie (o.a. Knapp, 1976). Lababidi et al. (1971) omzeilen ademhalings-artefacten door die slagen te kiezen, waar het begin van de ejectie op de basislijn ligt. Overigens vinden zij tijdens rustige ademhaling weinig variatie. Volgens Endresen en Hill (1976) maakt het voor de berekening van slagvolume en cardiac output niets uit of men tijdens rustige respiratie dan wel tijdens apnoe registreert. Dure baseline-stabilisers en gemiddelden-kiezers achten zij niet nodig. Hull (1969) vermeldde het gebruik van een computer om de goede signalen eruit te halen.

Voor de berekening van slagvolume en cardiac output (zie Hoofdstuk 3.7.4.) heeft men de factor L nodig, dit is de afstand tussen electrode 2 en 3, uitgedrukt in centimeters. Soms kiest men daarvoor de kortste afstand (Denniston et al., 1976). Kubicek et al. (1970b) kiezen de gemiddelde afstand tussen electrode 2 en 3, op het sternum en de wervelkolom gemeten. Ook berekent men L wel als het gemiddelde van 6 metingen verdeeld rondom de thorax (Denniston, 1976). Endresen en Hill (1976) houden een afstand aan van ongeveer 25 cm, terwijl Hill en Lowe (1973) stellen dat 10 cm voldoende is.

Gärtner et al. (1975) wijzen erop, dat het aanleggen van de elektroden bij bewustelozen nog wel eens problemen kan opleveren. Wellicht hoeft dit niet zo problematisch te zijn, aangezien het niet noodzakelijk is, de elektroden geheel circulair aan te brengen. Van De Water et al. (1971a) berichten dat voor het meten van perifere flow de elektroden slechts voor 40 à 50 % contact met de huid moeten maken. Mogelijk geldt dat ook voor de impedantie-registratie van de thorax.

Hoe ziet het op de boven beschreven manier geregistreerde impedantie-sigitaal er nu uit?

### 3.7.3. Vorm van het impedantie-sigitaal en relatie met de hartcyclus

De figuren III - 10, III - 11 en III - 12 zijn voorbeelden van door ons verkregen impedantiecurven. Weergegeven zijn het  $dZ/dt$  sigitaal en het phonocardiogram. Op het impedantie-cardiogram zijn punten herkenbaar die correleren met bepaalde fasen uit de hartcyclus.

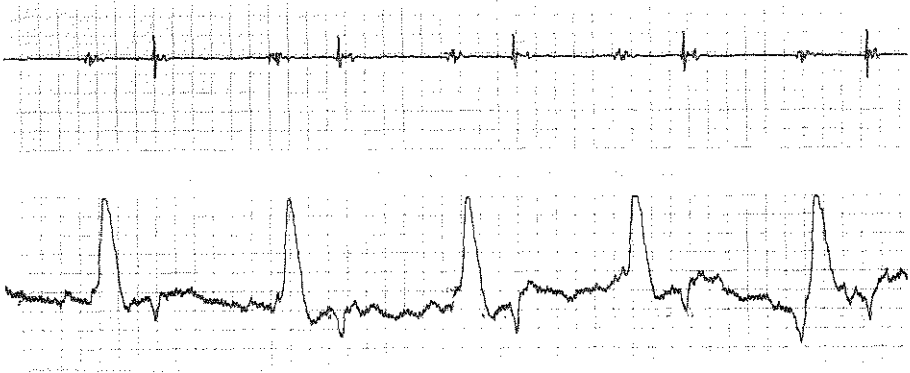


Fig. III-10. Voorbeeld van een normaal impedantie-cardiogram (onderste curve).  
Opwaartse beweging betekent afneming van impedantie.

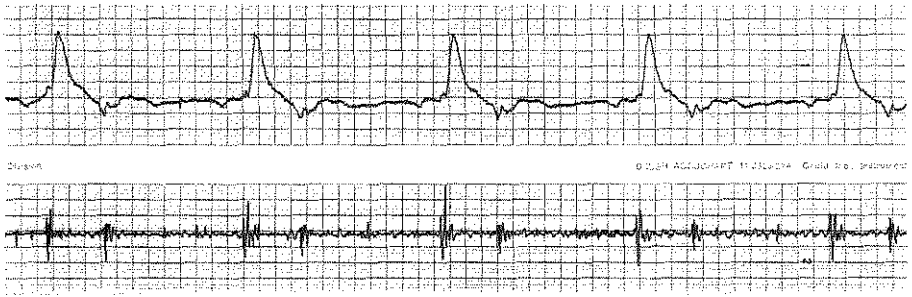


Fig. III-11. Voorbeeld van een normaal impedantie-cardiogram (bovenste curve).  
Opwaartse beweging betekent afneming van impedantie.

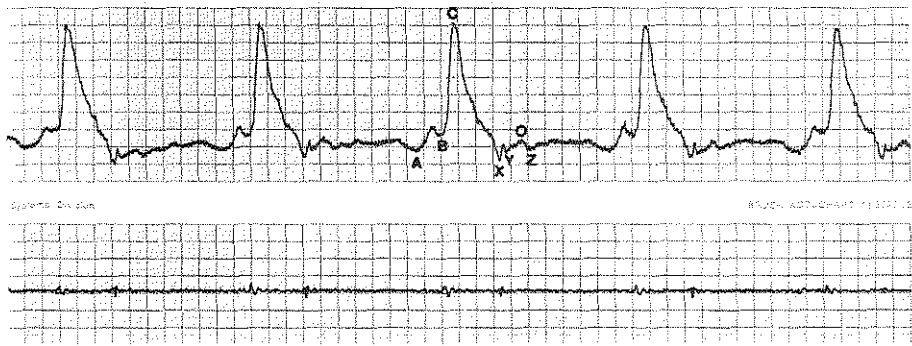


Fig. III-12. Voorbeeld van een normaal impedantie-cardiogram (bovenste curve).  
Opwaartse beweging betekent afneming van impedantie.

Atzler en Lehman (1932) waren reeds in staat op de door hen gedoopte di-electrogrammen vullingsfase en contractiefase te onderscheiden (fig. III - 1). Punt 1 markeert het begin van de diastole. Het bloed stroomt in het begin van de diastole snel de kamers binnen, de curve loopt steil omhoog. Punt 2 grenst het begin van de diastole met snelle 'Einströmung' af van het tweede, langzame deel. Van punt 2 tot punt 3 toont de curve een plateau, de atriale systole. Atzler noemt deze fase een rustpunt in de hartcyclus. Het totale volume van het hart wordt door de atriale contractie weinig beïnvloed. Punt 3 ligt vlak voor de R-top van het electrocardiogram en geeft daarom het begin aan van de eerste isometrische fase, door Atzler Anspanningszeit genoemd. Punt 4 volgt na de R-top van het electrocardiogram en komt overeen met het openen der aortakleppen. Daarna begint de 'Austreibung', de ventriculaire ejectie. Bij punt 5 zakt de curve niet verder ondanks het feit dat de uitdrijving nog niet geëindigd is. Het vormt mogelijk de overgang van snelle naar langzame uitdrijvingsfase. Punt 6 komt overeen met het sluiten der aortakleppen en het traject van punt 6 naar 1 moet dan de tweede isometrische fase, de Entspannungszeit voorstellen.

Zo was het reeds in de vroege historie van de impedantie-techniek mogelijk een relatie te leggen tussen capaciteitsveranderingen en de hartcyclus. Nogmaals zij erop gewezen dat capaciteitsveranderingen en impedantie-variëaties niet identiek zijn. Atzler vond een grote inter-individuele overeenkomst. Bonjer beschrijft in zijn proefschrift (Bonjer, 1950) een curve, verkregen door impedantie-meting bij een proefpersoon, welke 'lettende op het tijdstip van verschijnen van de markante punten' een 'volumencurve van de ventrikels' moet voorstellen.

Nyboer et al. (1958) vermelden een afnemende deflectie ongeveer 0,02 - 0,04 sec na het begin van het QRS-complex en onmiddellijk voorafgaande aan de ventriculaire contractie. Dit dal bleek afwezig te zijn bij boezemfibrilleren en moet dus atriale activiteit voorstellen. Daarnaast leek de T-top te corresponderen met hernieuwde ventrikelvulling.

Enkele jaren later registreren Polzer et al. (1960) op hun 'Rheocardiogram' een lichte stijging tijdens de atriale contractie. Tijdens de isometrische contractiefase, beginnend met de Q op het ECG is er een daling in de curve te zien, welke overeenkomt met het aanzuigen van bloed uit de grote venen. Bij het begin van de ejectieperiode bleek de curve snel te stijgen, overeenkomend met de snelle vulling der aorta. Na de tweede harttoon, het sluiten der aortakleppen, zorgt stuwning van bloed dat op het punt staat de ventrikels binnen te treden voor een tweede top. De curve daalt weer bij de snelle vullingsfase der ventrikels. Zo kon het thorax-rheocardiogram tot een exacte bepaling van de verschillende fasen in de hartcyclus leiden. Karnegis (1970) correleert de impedantiecurve aan het electrocardiogram en de druk-

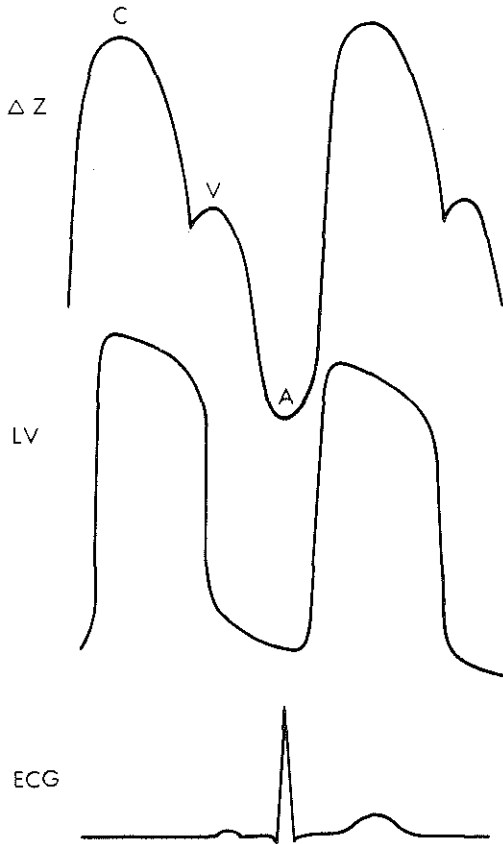


Fig. III-13. Impedantiecurve ( $\Delta Z$ ), linker ventrikeldruk (LV) en ECG. Opwaartse beweging betekent afnemende impedantie.

curve van de linker ventrikel (fig. III-13). De C-top in de  $\Delta Z$ -curve valt in de systole en is gecorreleerd aan het QRS-complex. De A-golf is een presystolisch fenomeen, de V-golf komt protodiastolisch. De C-top heeft haemodynamische waarde: van een ventriculaire extrasystole is de amplitudo der C-top lager, die van de postextrasystolische slag hoger dan normaal. Deze gegevens passen bij het bekende feit, dat het slagvolume van een ventriculaire extrasystole lager is dan normaal. Het A-dal van de impedantiecurve volgt op de P-top van het electrocardiogram. Bij een Wenckebach block verschuiven A-dal en P-top synchroon in de hartcyclus. Soortgelijke coincidenties vonden Harley, Bache en Greenfield (1970) en Harley (1975) bij patiënten met een atrioventriculair block. De C-top blijft corresponderen met het QRS-complex. C- en V-top zijn onafhankelijk van het A-dal. Bij een totaal block (fig. III-14a) komt deze onafhankelijkheid fraai naar voren. Na pacemaker implantatie (fig. III-14b) blijven C- en V-golven gerelateerd aan het QRS-complex, opgeroepen door de pacemaker, terwijl het A-dal de P-top van de patiënt zelf blijft volgen. Gärt-

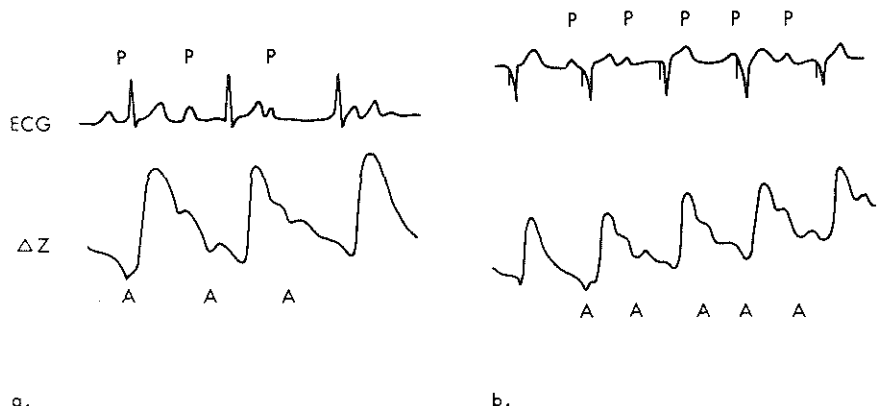


Fig. III-14. Relatie tussen impedantiecurve en ECG in een patiënt met een totaal atrio-ventriculair block, (a) vóór en (b) na pacemaker implantatie. (Naar Karnegis, 1970).

ner et al. (1975) vermelden identieke ervaringen bij electrostimulatie door een pacemaker.

Bij boezemfibrilleren zijn er geen A-golven (Karnegis en Kubicek, 1970; Gärtner et al., 1975). De hoogte van de C-top blijkt in deze situatie afhankelijk te zijn van de lengte van het R-R interval op het electrocardiogram (Karnegis en Kubicek, 1970).

Een belangrijke rol bij het identificeren van vaste punten op het impedantiecardiogram moet aan Zuhdi Lababidi worden toegeschreven. Naar aanleiding van een onderzoek bij 91 personen, in leeftijd variërend van 1,5 tot 60 jaar (Lababidi et al., 1970) kan hij de volgende punten onderscheiden: A, B, X, Y, O en Z (Zie fig. III-15). Het A-dal ligt tussen de P-top en het QRS-complex op het ECG en komt gelijktijdig met het begin van de vierde harttoon. Bij een totaal atrio-ventriculair block volgt het punt A de P-top op het ECG. Punt B valt precies samen met de maximale deflectie van de eerste toon, of het ligt er maximaal 0,002 sec van verwijderd. Punt X komt overeen met de aorta-component van de tweede toon, terwijl de pulmonale component zich laat gelden in punt Y. Het X-Y interval toont een fraaie relatie met het A2-P2 segment en varieert met de physiologische splijting van de tweede toon onder invloed van de ademhaling. 10 patiënten hadden op het phonocardiogram een openingssnap, die meestal precies correspondeerde met de O-top op het impedantiecardiogram; het verschil bedroeg ten hoogste 0,01 sec. Het punt Z tenslotte kan gerelateerd worden aan de derde harttoon. Grote A-golven wijzen op een verhoogde atriumdruk (Kubicek et al., 1974b; Gabriel en Orö, 1975). Takada et al. (1977) re-



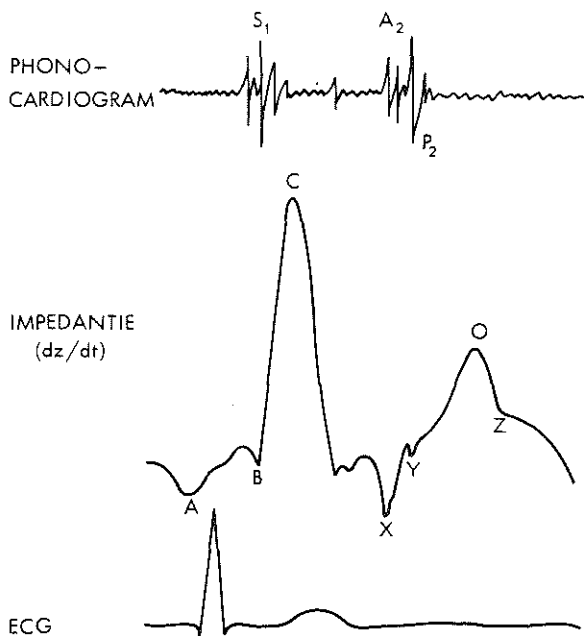


Fig. III-15. Phono-, impedantie- en electrocardiogram van een gezond individu. Voor verklaring der letters zie tekst. (Naar Lababidi, 1970).

lateerde de A-golf aan het linker atriumvolume. De A-golf kwam steeds 40 à 100 milliseconden na de P-top op het ECG. De tijd tussen het begin en het maximum van de A-golf noemde Takada  $A(dZ/dt)_{\max}$ . Deze factor toonde een zwakke correlatie met de wedge pressure ( $r = 0,47$ ), geen correlatie met het maximale linker atriumvolume, maar een hoge correlatie ( $r = 0,91$ ) met de ejectionfractie van het linker atrium. De factor  $A(dZ/dt)_{\max}$  geeft dus informatie over volumeveranderingen van het linker atrium. Als normale waarde voor  $A(dZ/dt)_{\max}$  wordt opgegeven  $0,12 \Omega \cdot \text{sec}^{-1}$ . Bij een eerste graads atrio-ventriculair block werd een significant hoger getal gevonden (0,56), hetgeen toegeschreven kan worden aan verlenging van de actieve atriale contractie.

Het snijpunt van het stijgende been van  $(dZ/dt)_{\max}$  met de basislijn valt op het echocardiogram samen met het openen van de aortakleppen (Keim et al., 1976). De C-top op het impedantie-cardiogram (fig. III-12 en fig. III-15) representeert de belangrijkste golf en toont een vaste relatie tot het QRS-complex (Gärtner et al., 1975). Een splijting van deze piek wijst op asynchroon contraheren van de beide ventrikels (Kubicek et al., 1974b; Keller en Blumberg, 1977).

De O-golf komt overeen met de snelle vullingsfase der ventrikels (Kubicek et al., 1974b; Gabriel en Orö, 1975). Hoge O-golven worden gesignaleerd bij een slechte ventrikelfunctie bijvoorbeeld bij coronaire insufficiëntie. Het wijst op een

abnormale vulling. Fasetti (1977) kon de O-top van het impedantie-sigitaal relateren aan het punt E op het echo-cardiogram. Dit geeft eveneens de beginfase van de ventriculaire diastole weer. Bij kiepen wordt een eventueel abnormaal hoge O-golf weer normaal. Dit wordt toegeschreven aan afnemning van de volume-belasting (Gabriel en Orö, 1975).

Ramos (1977) vermeldt een abnormaal hoge top vlak na de tweede harttoon (fig. III-16) bij 30 patiënten, die een myocard infarct hadden doorgemaakt. Het betrof een retrospectief onderzoek van 81 patiënten van wie dus 51 deze afwijking niet toonden. Hoewel de pathofysiologische betekenis van deze piek nog niet duidelijk is, betekent zij wel een aanzienlijk slechtere prognose. Deze patiënten kregen vaker een acute hartstilstand en bleven minder valide. 18 van de 81 patiënten overleden; 16 daarvan (89%) behoorden tot de groep die de abnormale piek toonde.



Fig. III-16. Abnormaal hoge, vroeg-diastolische top (↓) na een myocard infarct.  
(Naar Ramos, 1977)

De thoracale impedantiecurve kan ook afwijkingen onthullen, die op electro- of phonocardiogram niet aantoonbaar zijn. Zo laten Kubicek et al. (1970a) een patiënt zien met een pulsus alternans op de impedantie-registratie die op het ECG niet zichtbaar is (fig. III - 17). Gabriel en Orö (1975) vermelden asynchrone ventrikel-contracties bij kiepproeven, als uiting van myocard insufficiëntie. De impedantie-techniek geeft dus de mogelijkheid, latente afwijkingen op te sporen.

Op het impedantie-cardiogram kan gemakkelijk de linker ventrikel ejectietijd (LVET) worden afgelezen. Er is een goede correlatie aangetoond met de op standaardwijze berekende ejectietijden (Rasmussen et al., 1975; Hill en Merrifield,



Fig. III-17. Pulsus alternans, zichtbaar op het impedantie-cardiogram, maar niet op het ECG. (Naar Kubicek, 1970a).

1976b; Balasubramanian et al., 1978). In Hoofdstuk 3.8. komt deze parameter nader ter sprake.

Zo blijkt het impedantie-cardiogram herkenbare, reproduceerbare punten te tonen, die in een vaste relatie staan tot herkenbare punten op electrocardiogram of echocardiogram. Daarnaast kan de impedantiecurve afwijkingen onthullen die met de andere technieken niet aantoonbaar zijn en heeft zij wellicht ook prognostische waarde.

#### 3.7.4. Physiologische origine van de thoracale impedantiecurve

Ten aanzien van het ontstaan van de impedantie-variaties kan men verschillende scholen onderscheiden. Er zijn aanwijzingen dat de bloedstroming in de arteria pulmonalis verantwoordelijk is voor impedantie-schommelingen (Kira et al., 1970; Hukushima, 1970; Haffty et al., 1977). Andere auteurs noemen rythmische variaties in de systeemcirculatie als bron (Bonjer et al., 1952; From et al., 1967; Witsoe en Kottke, 1967; Demange et al., 1972b; Laszlo et al., 1974; Kubicek et al., 1974b en Ito et al., 1976b). Oorsprong in het hart zelf is ook geenszins uitgesloten (Nyboer et al., 1940; Rushmer et al., 1953; Krohn et al., 1968; Namon en Gollan, 1970; Karnegis en Kubicek 1970; Geddes en Baker, 1972; Baker et al., 1974b; Harley, 1975; Seipel, 1976 en Takada et al., 1977). De relatieve bijdrage van linker- en rechter ventrikel staat daarbij ook nog ter discussie.

Laat ons de verschillende zienswijzen eens nader onder de loupe nemen. Vrij vast staat, dat de impedantie-variaties afkomstig zijn van het bovenste deel van de thorax. Arteriële pulsaties in hals en armen hebben geen invloed (Harley et al., 1970). De rol van het veneuze systeem lijkt van ondergeschikt belang te zijn (Demange et al., 1972b). Harley (1975) meent, dat lokale veneuze drukveranderingen geen invloed hebben, zelfs niet op het diastolische deel van de impedantiecurve. Karnegis

en Kubicek (1970) daarentegen veronderstellen, dat de cardiale thoracale impedantie-veranderingen veroorzaakt worden door de blood flow in venae cavae en/of venae pulmonales en het hart. Zij baseren dat op het feit, dat de impedantiecurve een grote gelijkenis toont met het flow patroon in venae cavae en venae pulmonales. Hier tegen pleit de goede relatie die Takada et al. (1977) vonden tussen A-golven op de impedantiecurve en de contractiesnelheid van het linker atrium. Zij vonden geen relatie tussen de eerste afgeleide van de A golf en het volume van het linker atrium. Een minderheid der onderzoekers meent dat verandering van pulmonale flow de basis is van impedantie-variaties. Kubicek et al. (1966) waren aanvankelijk ook deze mening toegedaan. Als de arteria pulmonalis in genarcotiseerde honden wordt afgeklemd, nemen hoogte en oppervlakte van het  $dZ/dt$ -signaal af aan de afgesloten zijde en nemen ze toe aan de contralaterale kant. Aan de afgesloten zijde is er dus toeneming van de impedantie door verschuiving van bloed. Als de impedantie-variaties door het hart of de grote vaten teweeggebracht worden, verwacht men een dergelijk reactiepatroon niet, aldus Kira et al. (1970). Uit dezelfde Japanse bron (Hukushima, 1970) komen nog meer argumenten voor de pulmonale flow theorie. Bij het injecteren van een zoutoplossing in rechter ventrikel of vena cava inferior nam de impedantie van beide longen af. Bij inspuiting in de linker arteria pulmonalis daalde de impedantie alleen links. Spoot men de zoutoplossing in linker atrium of aorta descendens, dan zag men vrijwel geen impedantie-verandering. Tenslotte vonden Haffty et al. (1977), zoals reeds eerder werd vermeld, een significante correlatie tussen impedantie-veranderingen en druk in de arteria pulmonalis.

Bonjer, v.d. Berg en Dirken (1952) deden fundamentele onderzoeken naar het ontstaan van de impedantie-variaties bij honden. Met behulp van een rubber zak werden òf het hart òf de longen geïsoleerd van de elektrische stroom. Plaatste men het hart in de rubber zak dan veranderde het impedantie-sigitaal niet, waarmee gesuggereerd wordt, dat volume-veranderingen van het vaatbed en niét van het hart zelf verantwoordelijk zijn voor impedantie-fluctuaties. Via canules in atria en aorta konden hart en kleine circulatie van de bloedsomloop worden afgesneden. Daarmee werd aannemelijk, dat alleen caliber-veranderingen in de systeemvaten impedantie-variaties oproepen. Met behulp van een electro-magnetische flow probe rond de aorta vonden From et al. (1967) en Kubicek et al. (1970b, 1974b) een directe relatie ( $r = 0,97$ ) tussen de maximale  $dZ/dt$  (impedantie-verandering) en de maximale aorta flow in honden. De tweede afgeleide van de impedantie-variaties ( $d^2Z/d^2t$ ) was lineair gecorreleerd aan de eerste afgeleide van de aorta flow ( $dF/dt$ ). De tweede afgeleide is dus een maat voor de versnelling van bloed in de aorta. Flow-veranderingen in de aorta zijn dus mogelijk de bron van de impedantie-schommelingen. Witsoe en Kottke (1967), afkomstig uit de groep rond Kubicek, toonden aan dat de snelle sys-

tolische afneming van thoracale impedantie alleen optrad bij ejectie van bloed in de aorta, onafhankelijk van de ejectie van de rechter ventrikel. De impedantie-variëaties bleven ongewijzigd als de zijtakken van de aorta werden geligeerd. Boonzaier (geciteerd door Laszlo et al., 1974) zag na acute afsluiting van de aorta de belangrijkste component van het  $dZ/dt$ -signaal snel verdwijnen identiek aan afneming van de electromagnetisch gemeten aorta flow.

In een recent onderzoek (Ito et al., 1976b) werden de aorta en de arteria pulmonalis van honden aangesloten op een pomp. Bij het afklemmen van aorta of arteria pulmonalis steeg de basis-impedantie als teken van afneming van de hoeveelheid bloed of vloeistof in de thorax. In beide gevallen nam ook de amplitudo van het  $dZ/dt$ -signaal af, echter sterker wanneer de aorta werd afgeklemd. Bij het afsluiten van de arteria pulmonalis was er een lineair verband tussen de verandering van het slagvolume bepaald door middel van de electromagnetische flowmeting in de aorta en de verandering van het impedantie-slagvolume ( $r = 0,89$ ). Bij het afsluiten van de aorta verandert het impedantie-slagvolume eveneens evenredig met het slagvolume, zoals dat door een electromagnetische flow probe rond de aorta wordt weergegeven ( $r = 0,93$ ). Het verschil in helling van de regressielijnen (zie fig. III-18) geeft aan dat

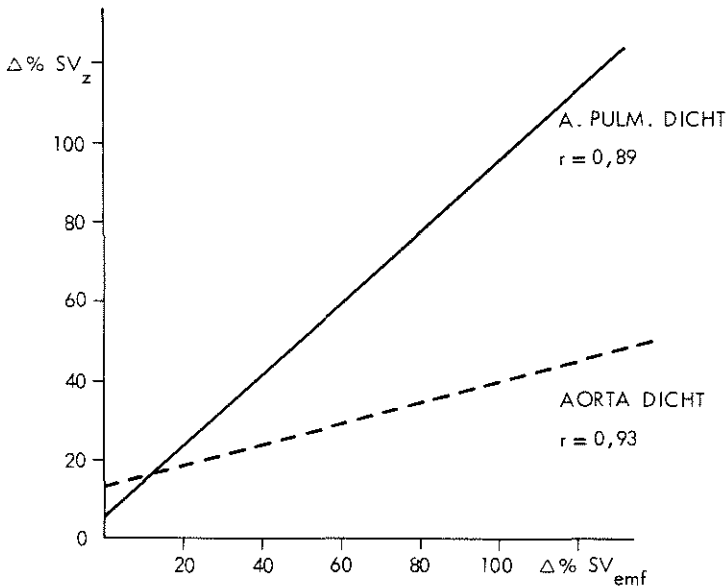


Fig. III-18. Correlatie tussen impedantie-slagvolume ( $SV_z$ ) en electromagnetisch bepaald slagvolume ( $SV_{emf}$ ) bij afklemmen van aorta en arteria pulmonalis. (Naar Ito, 1976b)

de impedantiecurve voornamelijk wordt gegenereerd door de systeem blood flow. De pulmonale blood flow is echter niet geheel te verwaarlozen. Interessant is, dat Bonjer reeds 26 jaar tevoren (Bonjer, 1950) concludeerde, dat 'de volumenverandering van het hart niet, de vullingstoestand der grote arteriën echter wel van belang is voor het ontstaan van het rheocardiogram'.

Soortgelijke uitkomsten worden verkregen wanneer de bijdrage van linker- en rechter-hartgedeelte aan impedantie-variaties worden bestudeerd. Nyboer et al. (1940), Rushmer et al. (1953) en Krohn et al. (1968) wijzen op de hechte relatie tussen impedantiecurve en hartcyclus. Seipel (1976) stelt nogal vaag, dat de impedantiecurve de vullingstoestand van het hart in systole en diastole weergeeft. Namon en Gollan (1970) menen dat het synchroon verlopen van impedantie en ventriculaire ejectie suggereert, dat impedantie-variaties worden opgeroepen door volume-veranderingen van het hart. Geddes en Baker (1972) en later Baker, Hill en Pate (1974b) proberen te achterhalen in hoeverre linker- en rechter ventrikel bijdragen aan de impedantie-variaties met de hartcyclus. Wanneer een 20%-zoutoplossing in de ventrikels, aorta of vena cava wordt gespoten, daalt de impedantie. Na injectie in de rechter ventrikel is de impedantie-afnemings sterker en langduriger. Na injectie in de linker ventrikel komt de impedantie-afnemings veel vroeger. Geddes en Baker (1972) concluderen hieruit, dat de rechter ventrikel weliswaar bijdraagt tot de impedantie-variaties maar in veel mindere mate dan de linker ventrikel. De linker ventrikel draagt 62% bij aan het totale slagvolume en de rechter ventrikel 38% (Baker et al., 1974b). Dit komt overeen met de 60% - 40% verhouding die Geddes en Baker (1972) hebben gevonden. Harley (1975) meent dat impedantie-variaties gevoelig zijn voor veranderingen van het slagvolume van de linker ventrikel maar niet voor variaties in het slagvolume van de rechter ventrikel.

Samenvattend pleit het meeste bewijsmateriaal ervoor dat de impedantie-variaties tijdens de hartcyclus worden veroorzaakt door ejectie van beide ventrikels (voornamelijk de linker) en volume-variaties van de aorta.

### 3.7.5. Berekening van de cardiac output door middel van impedantie-meting

De formule ter berekening van de cardiac output aan de hand van thoracale impedantie-variaties is gedeeltelijk empirisch van karakter. Er bestaan echter duidelijke fysiologische achtergronden, die met name door Nyboer en Allison zijn uitgewerkt. Zoals wij in Hoofdstuk 3.3. zagen geldt voor het segmentsvolume van een homogene cilindrische geleider formule (7):

$$R = \rho \times \frac{L}{A}$$

Als de thorax nu wordt beschouwd als een homogeen geleidende cilinder kan opnieuw weerstandsverandering in het weefsel worden gerelateerd aan volume-verandering (Knapp, 1976). De totale weerstand van een segment bedraagt:

$$R_o = \rho \times \frac{L}{A_o} \quad (20)$$

(L = lengte van het segment,  $A_o$  = oppervlakte van de dwarsdoorsnede en  $\rho$  = specifieke weerstand of resistiviteit van het weefsel).

Wordt een volume  $\Delta V$  van geleidend materiaal aan deze cilinder toegevoegd en neemt daardoor het oppervlak toe tot  $A_1$ , dan wordt de totale weerstand:

$$R_1 = \rho \times \frac{L}{A_1} \quad (21)$$

Het verschil van beide weerstanden is recht evenredig aan de volume-verandering.

$$\Delta R = R_1 - R_o = \frac{\rho \times L}{A_1} - \frac{\rho \times L}{A_o} \quad (22)$$

Voor het volume V geldt:

$$V = L \times A \quad (23)$$

Uit (22) en (23) volgt nu:

$$\Delta R = \rho \times L^2 \times \frac{V_o - V_1}{V_1 \times V_o} \quad (24)$$

Als de volume-verandering erg klein is mag men stellen:

$$\Delta R = \rho \times L^2 \times \frac{\Delta V}{V_o^2} \quad (25)$$

Omdat weerstandsverandering recht evenredig is aan volume-verandering, mag men (25) schrijven als:

$$\Delta V = \rho \times L^2 \times \frac{\Delta R}{R_o^2} \quad (26)$$

of bij impedantie (Z) meting:

$$\Delta V = \rho \times \frac{L^2}{Z_o^2} \times \Delta Z \quad (27)$$

Dit is de formule zoals Kubicek die in 1966 voorstelde. Voor  $\Delta Z$  mag men tenslotte

nog schrijven  $(dZ/dt)_{\max} \times T$ , zodat de uiteindelijke formule voor het slagvolume als volgt luidt:

$$\Delta V = \rho \times \frac{L^2}{Z_0^2} \times T \times (dZ/dt)_{\max} \quad (28)$$

De cardiac output (CO) verkrijgt men door vermenigvuldiging met de hartfrequentie (HR):

$$CO = \Delta V \times HR/1000 \text{ in l/min} \quad (29)$$

Aldus komt men tot dezelfde formule als Nyboer bij de berekening van perifere blood flow (o.a. Nyboer, 1970). Het slagvolume representeert niet een netto toename van thoraxvolume, maar voornamelijk een verschuiving van bloed binnen de thorax (Cooley, 1972). Aangezien de bron van de impedantie-variaties niet geheel duidelijk is, zoals wij in de vorige paragraaf zagen, mag men ook geen natuurkundig volledig verantwoorde formule verwachten. Een min of meer empirische correlatie tussen impedantie-veranderingen en cardiac output lijkt Cooley de beste benadering. Ito et al. (1976a) trachten de procedure nog verder te vereenvoudigen door in plaats van impedantie de 'admittance' te meten. In natuurkundige termen kan de admittance worden gedefiniëerd als de reciproke waarde van de impedantie. De formule van het slagvolume wordt dan:

$$SV = \rho \times L^2 \times (dY/dt) \times T \quad (31)$$

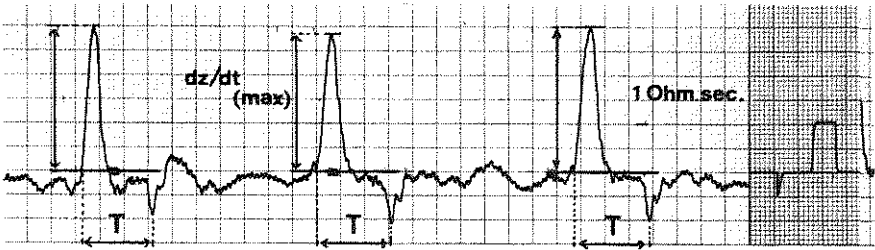
In een computer-model concluderen Ito et al. (1977) dat de formule van Kubicek alleen opgaat, als de flow constant is gedurende de ejectieperiode en als de flow een vierkant patroon volgt, d.w.z. als  $t_r = t_f = 0$  ( $t_r =$  rising time,  $t_f =$  falling time). Overwegend dat  $t_r$  en  $t_f$  van de aorta flow aanzienlijk variëren zou men kunnen stellen, dat de impedantie-techniek noch absolute noch relatieve waarden voor het slagvolume zou kunnen geven. Ito voegt daaraan onmiddellijk toe, dat tal van onderzoekers de validiteit van de formule van Kubicek hebben aangetoond.

Het is hier wellicht nuttig de verschillende onderdelen van de formule voor het slagvolume aan een nadere beschouwing te onderwerpen. Allereerst de factor  $\rho$ ; deze staat voor de specifieke weerstand van het bloed. Over het algemeen kiest men daarvoor  $135 \Omega \text{ cm}$ . Deze bloed-resistiviteit wordt bepaald door de haematocriet en er zijn dan ook diverse correlatie-formules opgesteld. In Hoofdstuk 3.7.7. komen we hierop nader terug. De factor  $L$  representeert de afstand tussen electrode 2 en 3, zoals in Hoofdstuk 3.7.2. is beschreven. Wij gebruiken daarvoor de kortste afstand, zoals die op het sternum wordt gemeten. Ook Denniston et al. (1976) volgen deze methode.  $Z_0$  is de basis-impedantie, die direct op het impedantietoestel kan worden afgelezen (fig. III-9).

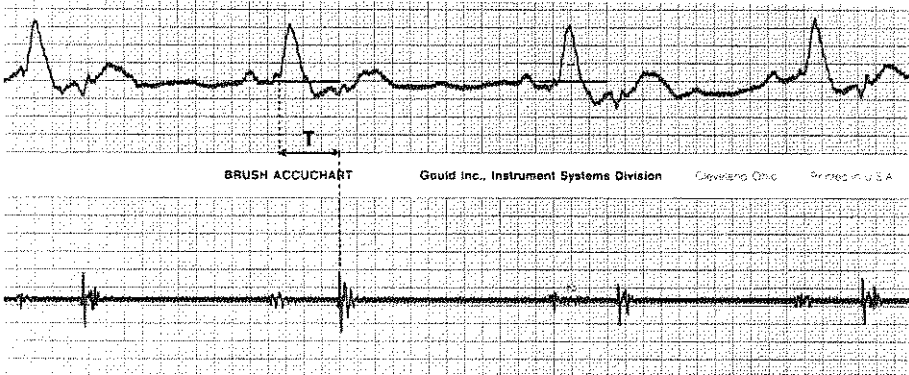
De factor  $T$  geeft weer de ejectietijd van de linker ventrikel. Als begin daarvan



kiest men het snijpunt van de curve met de basislijn. De meeste auteurs volgen deze procedure (Baker et al., 1971; Rasmussen et al., 1975; Denniston et al., 1976; Hill en Merrifield, 1976b; Balasubramanian et al., 1978). Kubicek et al. (1970a) kiezen het begin van T daar, waar het impedantie-sigitaal 15% van de maximale hoogte bereikt. Als eindpunt van de ventriculaire ejectie geldt punt X op het impedantie-cardiogram (zie fig. III-12). De meeste auteurs volgen deze lijn (Kubicek et al., 1970a; Denniston et al., 1976; Balasubramanian et al., 1978). Niet altijd is het punt X goed te identificeren. Dan kiese men het begin van de tweede toon als eindpunt van de ventriculaire ejectie (zie fig. III-19 A en B). De op het impedantie-cardiogram geregistreeerde ejectietijd van de linker ventrikel correleert zeer goed met de ejectietijd, zoals die volgens de carotiscurve wordt bepaald (Balasubramanian et al., 1978). Bij 50 gezonde mannen vond men op de impedantiecurve een gemiddelde waarde van 285,4 m.sec en op de carotiscurve 285,6 m.sec. De r-waarde tussen beide bedroeg 0,976.



**A**



**B**

Fig. 19. Bepaling van de factor T met behulp van het punt X op de impedantiecurve (A) of de tweede harttoon op het phonocardiogram (B)

Aanvankelijk moest men de factor  $\Delta Z$  door extrapolatie berekenen (Kubicek et al., 1966; Pernod et al., 1968; Kinnen en Duff, 1970b; Demange et al., 1972b). In fig. III-20 wordt dit schematisch weergegeven. Later werd, zoals vermeld,  $\Delta Z$  vervangen door  $T \times (dZ/dt)_{\max}$ . Deze laatste factor is nu direct op de impedantiecurve te berekenen, met behulp van een calibratie-sigitaal,  $1 \Omega \cdot \text{sec}^{-1}$  voorstellende (zie fig. 19A). Soms treden storende invloeden van de respiratie op. Deze zijn te vermijden door die complexen te kiezen, waarbij punt B op of nabij de basislijn ligt (Lababidi et al., 1971).

Zo zijn dan alle factoren binnen handbereik om snel het slagvolume en de cardiac output te berekenen. Alvorens de resultaten van correlatie studies te beoordelen, willen we eerst zien hoe de reproduceerbaarheid van deze cardiac output bepaling is.

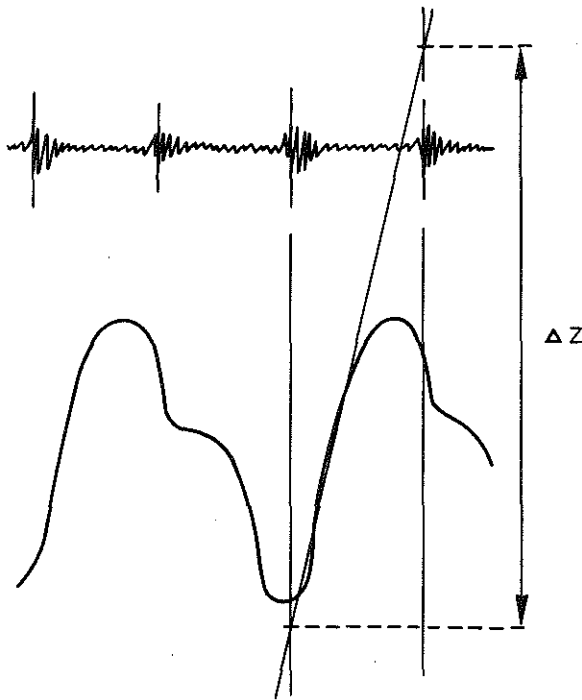


Fig. III-20. Bepaling van de factor  $\Delta Z$  op het impedantiecardiogram.

### 3.7.6. Reproduceerbaarheid

Verschillende auteurs beperken zich tot een subjectieve beoordeling van de reproduceerbaarheid. Kubicek et al. (1966) en Denniston et al. (1976) noemen de reproduceerbaarheid zeer groot, terwijl Baker et al. (1971) de impedantie-techniek nauwkeuriger vinden dan de dye dilution. Het probleem hierbij is de afwezigheid

van een goede referentie-techniek. De impedantie-veranderingen beantwoorden beter aan het verwachtingspatroon, zoals dat bijvoorbeeld bij kiepproeven en farmacologische beïnvloeding opgesteld kan worden. Een aantal onderzoekers geeft de reproduceerbaarheid weer als de correlatie-coëfficiënt tussen de eerste en tweede bepaling van het slagvolume en de cardiac output. Men vermeldt zeer hoge r-waarden: 0,950 à 0,966 (Betz et al., 1977), 0,969 (Ritz et al., 1974) en 0,82 (De Leeuw, 1978a). Keim et al. (1976) vermelden voor impedantie-metingen een  $r = 0,90$  en voor dye dilution een  $r = 0,89$ , wanneer eerste en tweede cardiac output met elkaar vergeleken worden. Kinnen (1970a) vermeldt in een soortgelijke setting voor de impedantie-techniek een  $r = 0,93$  en voor dye dilution een  $r = 0,87$ . Hij acht de non-invasieve impedantie-plethysmografie even nauwkeurig als de standaard-technieken.

Secher et al. (1977) drukken de reproduceerbaarheid uit als variatie-coëfficiënt:

$$C = \frac{SD}{X}$$

(SD is standaarddeviatie, X is het gemiddelde van alle metingen in één persoon). Voor impedantie-metingen vinden zij een variatie-coëfficiënt van 0,077, terwijl deze voor thermodilutie 0,081 bedroeg, of in percentages uitgedrukt 7,7%, respectievelijk 8,1%. De Leeuw (1978a) noemt een intra-individuele variabiliteit van 10%.

Lababidi et al. (1971) verrichtten 20 gepaarde cardiac output metingen met impedantie- en dye dilution techniek. Met dye dilution was er een verschil van 6,6% met een standaarddeviatie van  $0,259 \text{ l.min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ . Voor de impedantie-methode waren deze getallen respectievelijk 3,1% en  $0,192 \text{ l.min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ . Deze verschillen waren niet significant. Tenslotte vermelden Gabriel et al. in 1976 een reproduceerbaarheid voor de impedantie-methode van 4,1% en voor dye dilution 5,1%. Zij berekenen deze getallen uit de variatie-coëfficiënten voor de verschillen tussen eerste en tweede meting. Een vergelijkbare waarde van 5,5% wordt door Sova (1970) vermeld.

Op deze gegevens mag gesteld worden dat de impedantie-techniek op zijn minst even reproduceerbaar is als verschillende standaard-technieken.

### 3.7.7. De specifieke weerstand

In de formule ter berekening van het slagvolume door middel van impedantie-meting komt de factor  $\rho$  voor. Dat is de specifieke weerstand of resistiviteit van bloed. Vroeger koos men daarvoor  $150 \Omega \cdot \text{cm}$ , later  $135 \Omega \cdot \text{cm}$ . Het is reeds lang bekend, dat de specifieke weerstand van bloed variëert met o.a. temperatuur en haematocriet. In 1897 toonde Stewart aan dat de erythrocyt een perfecte non-geleider van elektrische stroom is. Later bleek de soortelijke weerstand van bloed evenredig aan de concentratie der erythrocyten te zijn. Stewart en Wilson stelden tabellen op waarmee de haematocriet aan de hand van weerstandsmetingen bepaald kon

worden. Hirsch et al. (1950) menen ook, dat meting van de elektrische geleidbaarheid gebruikt kan worden om nauwkeurig de concentratie der rode cellen te bepalen. Rosenthal en Tobias (1948) vinden zelfs dat weerstandsmetingen in deze betrouwbaarder zijn dan de conventionele technieken: het stollingsproces wordt niet beïnvloed en bij centrifugeren wordt niet alle intercellulaire ruimte optimaal gebruikt.

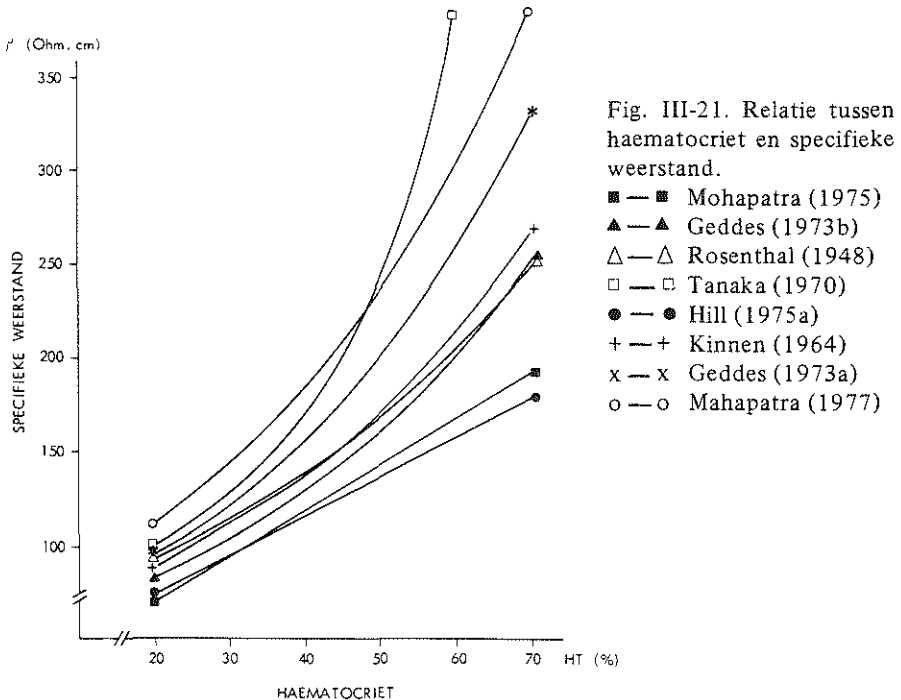
De opgegeven specifieke weerstand van bloed en verschillende weefsels varieert nogal. Burger en Van Milaan (1943) melden, dat verschillende lichaamsdelen slechts weinig variatie in specifieke weerstand tonen. De thorax geleidt de stroom slechter dan andere weefsels. Geddes en Baker (1967) geven de specifieke weerstanden voor verschillende lichaamsweefsels: hartspier 750, skeletspier 950, longweefsel 1275 en lever 300  $\Omega$ .cm. Schwann en Kay (1956) gaven getallen variërend van 750 - 1000  $\Omega$ .cm. De weerstand van het vetweefsel zou echter veel hoger zijn.

De specifieke weerstand van bloed bedraagt volgens Rosenthal en Tobias (1948) 131,2 à 230,9  $\Omega$ .cm. Schwann (1956) noemt een getal van 166  $\Omega$ .cm, Nyboer (1970) 150  $\Omega$ .cm en Geddes en Baker (1967) 148 à 176  $\Omega$ .cm bij normale temperatuur en haematocriet. De weerstand van bloed daalt bij hogere temperatuur (Burger en v. Dongen, 1961; Geddes en Baker, 1967; Nyboer, 1970; Mohapatra et al., 1975 en 1977). Stijgt de temperatuur boven 40° dan neemt de specifieke weerstand af door haemolyse (Mohapatra en Hill, 1975). Na de dood wordt de weerstand geleidelijk kleiner. De celmembranen verliezen het vermogen om ionen-gradiënten te onderhouden. Lichaamsvloeistoffen zijn rijk aan zouten; hun weerstand is daarom laag. Plasma geleidt beter dan bloed omdat de membranen van erythrocyten ontbreken. Cellose vloeistoffen hebben de hoogste geleidbaarheid. Voor plasma wordt een resistiviteit opgegeven van 66  $\Omega$ .cm (Geddes, 1967), 75  $\Omega$ .cm (Nyboer, 1970) en 61,0 à 66,8  $\Omega$ .cm (Rosenthal en Tobias, 1948). Dat komt redelijk overeen met de specifieke weerstand van een 0,9 NaCl oplossing: 49-100  $\Omega$ .cm.

De specifieke weerstand is dus afhankelijk van o.a. temperatuur, stroomsnelheid en haematocriet. Bij normale temperatuur en haematocriet is het verantwoord een vaste  $\rho$  te kiezen. Een variabele  $\rho$  geeft dan weinig verbetering (Nechwatal et al., 1976). Er zijn echter verschillende klinische omstandigheden waarin de weerstand van het bloed nogal afwijkt van de norm. Hirsch et al. (1950) noemen een verminderde geleidbaarheid bij pneumonie, polycythaemie en leucaemie, en een verhoogde geleidbaarheid bij anaemie, haemodilutie en vergroot plasmavolume. Bij haemodialyse wordt vaak een lage haematocriet gevonden, soms tot 11% (Hill en Thompson, 1975a, 1975b; Mohapatra et al., 1975, 1977), bij pasgeborenen kan de haematocriet tot 70% oplopen (Mohapatra et al., 1977).

Het zal duidelijk zijn dat in tal van klinische situaties de factor  $\rho$  aan de haema-

toeriet gecorreleerd moet worden. Vele auteurs hebben gepoogd, deze relatie te leggen. Wij zullen hier niet nader ingaan op de techniek, volgens welke de specifieke weerstand werd vastgelegd. Voor ons is van belang, hoe de relatie tussen  $\rho$  en haematocriet werkelijk is. Geddes en da Costa (1973a) gebruikten hondsbloed en Kinnen et al. (1964) en later Geddes en Sadler (1973b) menselijk bloed dat betrokken werd van bloedbanken en waarmee artificiële haematocrieten werden 'gemaakt'. Costeloe et al. (1977) achten dergelijke relaties onbetrouwbaar. Hill en Thompson (1975a, 1975b), Mohapatra et al. (1975, 1977) en Costeloe et al. (1977) gebruiken vers menselijk bloed van dialyse patiënten, placenta of anaemische neonaten. De gegevens van verschillende auteurs zijn in tabel III-2 en fig. III-21 weergegeven.



Wanneer men de grafieken extrapoleert naar een haematocriet van 0% moeten  $\rho$ -waarden voor plasma verkregen worden. Als de specifieke weerstand van plasma 50 à 70  $\Omega$ .cm bedraagt, vallen de meeste relaties in deze range. Tevens blijken de  $\rho$ -waarden voor een gemiddelde man of vrouw met een haematocriet van respectievelijk 47% en 43% grote verschillen te tonen. Voor een man variëren zij dan van 128,9 tot 216,8  $\Omega$ .cm en voor een vrouw van 120,5 tot 196,5  $\Omega$ .cm. Wanneer men ervan uitgaat, dat bij normale temperatuur en normale haematocriet de specifieke weer-

Tabel III-2; Relaties tussen haematocriet en specifieke weerstand van bloed.

JAAR	AUTEUR	HERKOMST VAN HET MATERIAAL	Haemato- criet (%)	Relatie HT vs. $\rho$	r- waarde	$\rho$ bij HT=0	$\rho$ bij HT=47%	$\rho$ bij HT=43%
1948	Rosenthal en Tobias Formule berekend volgens Geddes en Sadler, 1973b	Menselijk bloed (normalen, polycyth- aemie, leucaemie)	36 - 67	$\rho = 62,9 \times e^{0,0195HT}$	0,996	62,9	157,3	145,5
1964	Kinnen		?	$\rho = 56,6 \times e^{0,022HT}$	0,862	56,6	159,2	145,8
1970	Tanaka, Kanai, Naka- yama en Ono		?	$\rho = \frac{66 (3 \times 1,9HT)}{(3 - 3,8 HT)}$	0,866	66,0	211,6	184,4
1973a	Geddes en Da Costa	Hondenbloed, op- nieuw gemengd	0 - 70	$\rho = 56,8 \times e^{0,025HT}$	0,989	56,8	183,9	166,4
1973b	Geddes en Sadler	Bloedbank, op- nieuw gemengd	0 - 70	$\rho = 53,2 \times e^{0,022HT}$	0,989	53,2	149,6	137,0
1975	Mohapatra en Hill	Vers menselijk bloed, haemodialyse	16 - 52,5	$\rho = 2,424HT + 20,916$		20,9	134,8	125,1
1975a	Hill en Thompson	Vers menselijk bloed	14 - 45	$\rho = 2,1022HT + 30,9812$	0,87	30,1	128,9	120,5
1977	Costeloe, Stocks, et al.	Placenta en vers bloed van anaemische kinderen	18 - 70	$\rho = 67,919 \times e^{0,02433HT}$	0,941	67,9	213,1	193,4
1977	Mohapatra, Costeloe en Hill	Vers menselijk bloed	18 - 70	$\rho = 67,919 \times e^{0,0247HT}$	0,941	67,9	216,8	196,5

stand van bloed 145 à 175  $\Omega$ .cm bedraagt, en het bloed bij een haematocriet van 0% een  $\rho$ -waarde van 50 à 70  $\Omega$ .cm moet aangeven, dan lijken de relaties volgens Geddes en Sadler (1973b), Rosenthal en Tobias (1948) en Kinnen et al. (1964) nog het meest bruikbaar. In een latere fase komen wij hierop nog terug.

### 3.7.8. Correlatie-studies

Vele onderzoekers hebben de impedantie-cardiografie vergeleken met andere technieken bij het berekenen van slagvolume en cardiac output (Tabel III-3 en Fig. III-22 t/m 25).

De meeste studies zijn verricht met **indicator verdunnings-technieken**. Bij honden vond men een correlatie-coëfficiënt van 0,847 à 0,91 (Namon en Gollan, 1970; Baker et al., 1974b; Pate et al., 1975; Rasmussen et al., 1975; Hill et al., 1976a). Door middel van het afnemen van bloed, isoproterenol, noradrenaline en verschillende graden van narcose werd een wijde spreiding van slagvolume en cardiac output verkregen. De impedantie-techniek volgt getrouw enkele fysiologische parameters (Hill et al., 1976a) en is een goede indicatie voor relatieve veranderingen in het hartminuutvolume. In deze dierexperimenten vindt men wel te hoge waarden voor impedantie cardiac output of slagvolume: 55% (Hill en Merrifield, 1976b), 50% (Pate et al., 1975) en 39% (Baker et al., 1974b).

Ook in de mens is de impedantie-cardiografie gecorreleerd aan dilutie-methoden, bij gezonde vrijwilligers (Kubicek et al., 1966; Harley en Greenfield, 1968; Josef, 1970; Smith et al., 1970; Sova, 1970; Baker et al., 1971; Ono, 1974; Marukani, 1974; Keim et al., 1976; Denniston et al., 1976), hypertonici (Keim et al., 1976), patiënten met verschillende hartziekten, inclusief klepgebreken (Fejfar et al., 1955; Harley en Greenfield, 1968; Kinnen en Duff, 1970a en 1970b; Pomerantz et al., 1971; Demange et al., 1972a; Hiltmann et al., 1974; Ito, 1974; Matsumori, 1974; Gabriel et al., 1976) en andere patiënten (Siegel et al., 1970; Ritz, 1973; Ritz et al., 1974; Moritz et al., 1975).

De onderzoeken hadden veelal plaats met verschillende vormen van stimulatie of blokkade: fietsergometrie (Sova, 1970; Denniston et al., 1976), kiepproeven (Smith et al., 1970; Gabriel et al., 1976; Keim et al., 1976), atriale pacing (Hiltmann et al., 1974), zoutinfuus (Keim et al., 1976), isoproterenol (Harley en Greenfield, 1968; Kinnen en Duff, 1970b) en propranolol (Kinnen en Duff, 1970b).

Over het algemeen vond men redelijke tot zeer goede correlatie-coëfficiënten: 0,49 à 0,986. Steeds was er een significante correlatie. Harley en Greenfield (1968) maken een uitzondering voor patiënten met klepvitia bij wie zij een  $r = 0,28$  berekenen. Kubicek et al. (1966) onderwierpen 10 jonge volwassenen aan verschillende graden van belasting op een fietsergometer. Impedantie-meting bleek relatieve ver-

Tabel III-3. Vergelijkende studies van impedantie-cardiografie en andere technieken om slagvolume of cardiac output te bepalen. Van links naar rechts zijn aangegeven: jaar van publicatie, auteurs, studieobjecten, aantal bestudeerde objecten (n), gebruikte methode, correlatie-coëfficiënt voor CO of SV\*, het aantal gepaarde waarnemingen en de gebruikte specifieke weerstand in Ohm.cm; EMF = electro-magnetische flow; HT =  $\rho$  gecorrigeerd aan de haematocriet. MS = mitralis stenose; AI = aorta insufficiëntie; HI = hartinfarct; NL = normalen.

JAAR	AUTEURS	MATERIAAL	N	METHODE	r-WAARDE	AANTAL GEPAARDE WAARNE- MINGEN	$\rho$
1969	Bache	Cardiomegalie - hartcath.	8	Drukgradiënt aorta	*0,58 à 0,96		150
1971	Baker	Normale mannen	17	Isotopen	0,58	28	150
1971	Baker	Normale mannen	10	Dye dilution	0,66 - 0,68	21	150
1971	Baker	Genarcotiseerde honden	11	EMF	0,92	214	150
1971	Baker	Genarcotiseerde honden	2	Aortadrukcurve	0,904	149	150
1974b	Baker	Genarcotiseerde honden	3	Dye	0,879		
1974b	Baker	Genarcotiseerde honden	3	Aortadrukcurve	0,802 - 0,861	195	
1977	Chapman	Genarcotiseerde ratten		EMF/Therm.D.	$r^2=0,61 - 0,91$		150
1977	Costeloe	Neonaten	32	N <sub>2</sub> O rebreathing	0,79 - 0,93	109	HT
1972a	Demange	'Cardiopathie'	22	Dye	0,85	66	153
1976	Denniston	Vrijwilligers	10	Dye	0,90	38	HT
1976	Gabriel	Myocard infarct	10	Dye	0,853	86	135
1975	Gärtner	Myocard infarct	13	Fick	0,704 (+)	17	135
1976	Grögler	Varkens	15	EMF	0,96	51	
1977	Haffty	IC, Hartcath.	26	Thermo	0,82	59	105
1977	Handt	Haemodialyse	10	Thermo	0,96 (+)	70	HT
1968	Harley	Vrijwilligers	13	Dye	0,68	26	150



Tabel III-3. Vervolg

1968	Harley	Hartpat. (MS, AI, HI)	24	Dye	0,26	24	150
1975b	Hill	Hypertonici/Haemodial.	20	Isotopen	0,61 à 0,88	20	150,HT
1976a	Hill	Honden	4	Dye	0,847	51	HT
1974	Hiltmann	Hartcatheterisatie	8	Thermo,	*0,532 - 0,953		
1974	Hiltmann	Hartcatheterisatie	8	Dye	*0,577 - 0,868		
1974	Ito	Hartpatiënten	15	Dye	0,74		
1976b	Ito	Honden	1	EMF	*0,990 - 0,996	10	140
1955	Fejfar !	Hartpatiënten	9	Dye	0,804		
1970	Josef !	Normalen	19	Dye	0,78		
1974	Matsumori !	Hartpatiënten	41	Dye	0,78		
1974	Ono !	Normale vrijwilligers	-	Dye	0,71		
1974	Narukami !	Normale vrijwilligers	20	Dye	0,72		
1969	Judy	Vrijwilligers	17	Isotopen	0,58	28	HT
1976	Keim	Hypertonici, vrijwilligers	17	Dye	*0,49	122	HT
1970a	Kinnen	Hartpat., klepgebreken	25	Fick	0,95	25	150
1970a	Kinnen	Hartpat., klepgebreken	67	Dye	0,84	67	150
1976	Knapp	NL en klepvitia	35	Fick	0,905	35	135
1976	Knapp	Sportlieden, belasting	30	O <sub>2</sub> -consumptie	0,937	90	135
1978	Kobayashi	Gezonde studenten	10	O <sub>2</sub> -consumptie	0,95		150,HT
1970b	Kubicek	Genarcotiseerde honden		EMF	*0,94	57	150
1971	Labadidi	Kinderen met klepvitia	21	Pulmonale flow	0,92	21	150
1977	Mohapatra	Babies	33	N <sub>2</sub> O rebreathing	0,86	118	HT
1975	Moritz	Honden	5	EMF	0,94	15	HT
1975	Naggar	Hartcath. (geen shunts)	14	Fick	0,91	14	135

Tabel III-3. Vervolg

1970	Namon	Honden	14	Dye	*0,91	129	
1976	Nechwatal	Hartcath./geen klepvitia na ergometrie	57	Thermo	0,68	57	135
1976	Nechwatal	Hartcath./geen klepvitia	48	Thermo	0,63	48	135
1976	Otterman	Honden		EMF	0,97 (+)	36	150
1975	Pate	Honden	6	EMF	*0,855	287	150
1975	Pate	Honden	6	Aortadrukcurve	*0,552	287	150
1975	Pate	Honden	5	Dye	0,847	38	150
1975	Pate	Honden	5	Zoutdilutie	0,841	38	150
1975	Rasmussen	Honden	8	Dye	0,816		HT
1973	Ritz	IC-patiënten	8	Dye	*0,986	17	150
1973	Ritz	Hartcatheterisatie	4	Fick	*0,917	5	150
1974	Ritz	'Patiënten'	22	Dye	0,974	37	HT
1974	Ritz	'Patiënten'	10	Fick	0,927	10	HT
1975	Saltner	Hypertonici	56	Fick	0,63	56	135
1975	Saltner	Hypertonici	57	Thermo	0,68	57	135
1975	Scheffer	Gezonde vrijwilligers	10	Fick	0,851	30	135
1977	Secher	Hartcatheterisatie	7	Thermo	0,86	129	HT
1970	Smith	Gezonde mannen	8	Dye	0,83	35	150
1970	Sova	Gezonde vrijwilligers	20	Dye	0,78 - 0,93	20	145
1975	Sternitzke	Versch. patiënten	62	Fick	0,704	62	135
1976	Yamakoshi	Honden	28	EMF	0,79 - 0,92	68	140

\* : berekend uit gegevens van de auteur; ! : gegevens overgenomen uit Ito, 1976b.

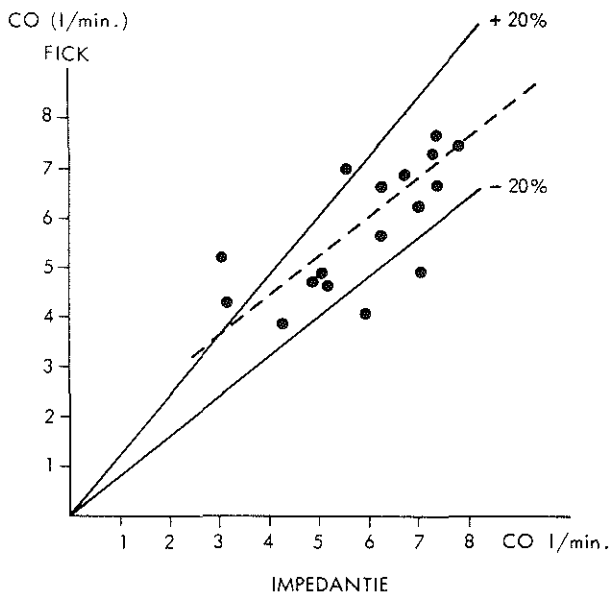


Fig. III-22. Relatie tussen cardiac output gemeten volgens het Fick principe en volgens de impedantie-techniek bij patiënten met een myocard infarct en/of pacemaker. (Naar Gärtner, 1975)

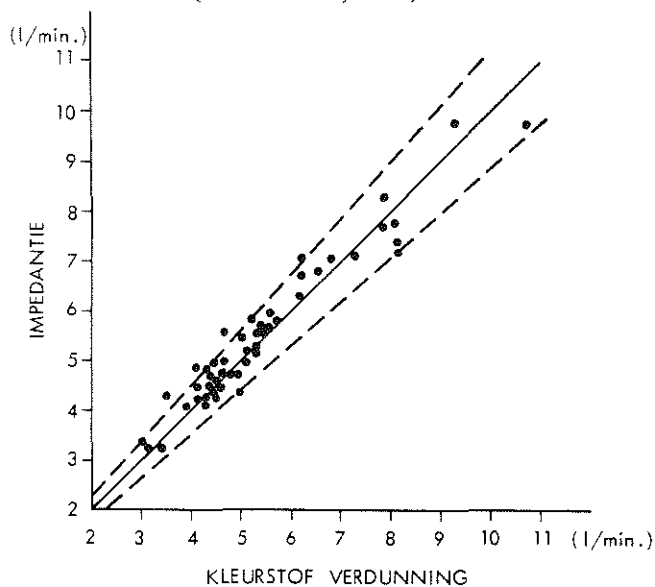


Fig. III-23. Relatie tussen cardiac output gemeten door middel van dye dilution en met behulp van impedantie-meting; 53 metingen bij kinderen zonder shunt of klepgebreken. (Naar Lababidi, 1971)

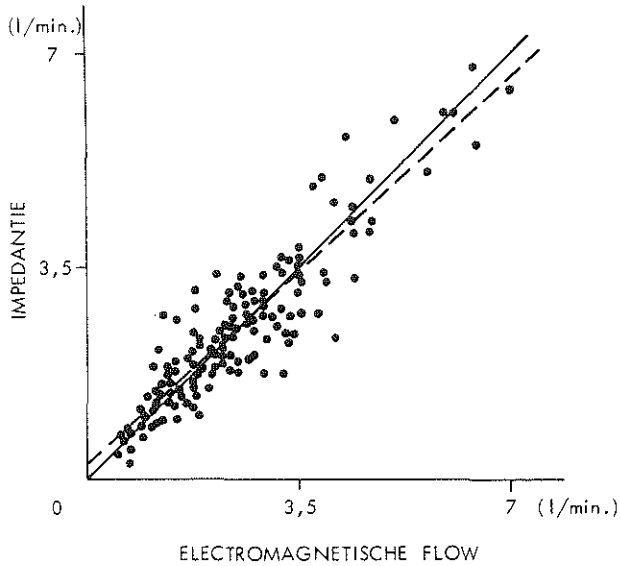


Fig. III-24. Relatie tussen cardiac output, gemeten met behulp van een electro-magnetische flowmeter en door middel van impedantie-meting; 214 gepaarde waarnemingen bij 11 honden. (Naar Baker, 1971)

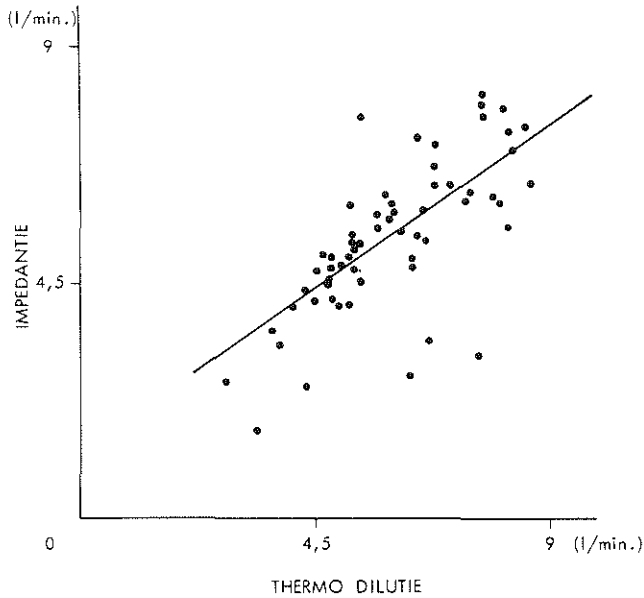


Fig. III-25. Relatie tussen cardiac output, gemeten met behulp van thermodilutie en impedantie-cardiografie; 57 patiënten. (Naar Nechwatal, 1976)

anderingen van de cardiac output te voorspellen met een nauwkeurigheid van  $\pm 16\%$  en een betrouwbaarheid van 95%. Meestal ligt de via impedantie berekende cardiac output binnen  $\pm 20\%$  van de waarde, verkregen door kleurstof-dilutie (Kubicek et al., 1966; Kinnen en Duff, 1970b; Pomerantz et al., 1971; Moritz et al., 1975).

De impedantie-cardiografie is ook veelvuldig vergeleken met de thermodilutie methode. Khatib et al. (1975) vonden bij honden een lineaire regressie met slechts weinig variatie rond de regressielijn. Door middel van verbloeding en ventrikelpacing werd in elke hond een grote variatie van de cardiac output geïnduceerd. De hellingen van de regressielijnen van de verschillende dieren toonden wel een aanzienlijke variatie en wisselden sterk ten opzichte van de equal value lijn. In genarcotiseerde ratten werd een zeer goede overeenkomst gevonden tussen impedantie cardiac output en thermodilutie:  $r^2 = 0,61 - 0,91$  (Chapman et al., 1977). Vermeldenswaard is ook, dat Baan et al. (1979) met een invasieve impedantie-techniek, waarbij een catheter in de linker ventrikel van honden wordt geplaatst, een goede correlatie vinden tussen de cardiac output, gemeten met impedantie en de cardiac output, berekend met een thermodilutie methode:  $r = 0,91$ .

Bij de mens zijn beide methoden voornamelijk met elkaar vergeleken in het kader van een hartcatheterisatie. Patiënten met shunts of klepvitia werden niet bij de vergelijking betrokken (Hiltmann et al., 1974; Saltner, 1975; Nechwatal et al., 1976; Haffty et al., 1977; Secher et al., 1977). Handt et al. (1977) vergeleken beide technieken tijdens haemodialyse. In basale omstandigheden vermelden de genoemde auteurs significante correlaties met correlatie-coëfficiënten, variërend van 0,532 - 0,96. Bij fietsergometrie (Saltner, 1975; Nechwatal et al., 1976) en Valsalva (Secher et al., 1977) bedroegen de r-waarden resp. 0,63 à 0,68 en 0,77. Haffty et al. (1977) vermelden een identieke stijging van impedantie- en thermodilutie- cardiac output tijdens angiografie: 0,660 resp. 0,688  $l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ . Stijgt bij belasting door middel van fietsen de thermodilutie-cardiac output 1,0 l/min dan neemt de impedantie-cardiac output 0,88 l/min toe (Nechwatal et al., 1976).

De indicator dilutie-technieken hebben gemiddeld 15 - 25 (Baker et al., 1974b) à 20 - 40 hartcycli nodig (Nechwatal et al., 1976). Een goede correlatie mag men daarom niet altijd verwachten.

**Electromagnetische flow meting** is wellicht de meest nauwkeurige methode om slagvolume en cardiac output te bepalen. Bij de mens is deze techniek onder normale omstandigheden niet uitvoerbaar. Correlatie-studies werden uitgevoerd bij honden (Kubicek et al., 1970b; Baker et al., 1971; Moritz et al., 1975; Pate et al., 1975; Ottermann en Prister, 1976; Ito et al., 1976b en Yamakoshi et al., 1976), ratten (Chapman et al., 1977) en varkens (Grögler, 1976). Juist met deze zeer gevoelige en betrouwbare techniek toont de impedantie-cardiografie een uitstekende correlatie

met  $r$ -waarden van 0,855 tot 0,996. Bij hypovolaemie ( $r = 0,87$ ) en hypervolaemie ( $r = 0,78$ ) is de correlatie iets slechter. Baan et al. (1979) vonden met hun invasieve impedantie-techniek een  $r = 0,98$ .

De cardiac output bepaling volgens Fick is ook veelvuldig als referentiemethode voor de impedantie-techniek gebruikt. Vergelijkende studies werden verricht tijdens hartcatheterisatie (Kinnen, 1970a; Lababidi et al., 1971; Triulzi et al., 1973; Ritz, 1973; Ritz et al., 1974; Naggar et al., 1975; Saltner, 1975; Knapp, 1976; Betz et al., 1977), ook bij gezonde vrijwilligers (Pernod et al., 1968; Schieffer et al., 1975; Knapp, 1976) en in de acute fase van een myocard infarct (Gärtner et al., 1975). Over het algemeen worden zeer goede correlatie-coëfficiënten gemeld (0,704 à 0,96). Betz et al. (1977) vinden geen significante correlatie tussen beide technieken bij 36 kinderen die na een operatie wegens tetralogie van Fallot of valvulaire pulmonalis stenose waren geopereerd. In het geval van aorta stenose en mitralis stenose wordt wel een goede correlatie verkregen, maar bij mitralis insufficiëntie levert de impedantie-cardiografie een te lage cardiac output op en bij aorta insufficiëntie een te hoge (Knapp, 1976). Lababidi et al. (1971) vonden een zeer slechte correlatie tussen impedantie slagvolume en de systeem blood flow, als deze met de methode volgens Fick werd bepaald. Wel was er een zeer goede correlatie met de pulmonale blood flow. Pernod et al. (1968) berekenden dat impedantie cardiac output ten opzichte van de Fick cardiac output een verschil van  $-22\%$  à  $+19\%$  toonde. Bij hoge cardiac outputs achten Schieffer et al. (1975) de impedantie-cardiografie onbruikbaar, terwijl Sternitzke et al. (1975) aangeven dat de impedantie-methode tot een cardiac output van 8 l/min goed gecorreleerd is aan de Fick-techniek.

Correlatie-studies met de **isotopen-dilutie** zijn niet rijk in de literatuur vertegenwoordigd. Judy et al. (1969) berekenen met impedantie-meting in normale vrijwilligers een gemiddelde cardiac output van 9,9 l/min. Na inspanning stijgt dit tot 11,5 l/min, een toeneming van 16%. Met de isotopen-dilutie methode waren deze getallen resp. 7,6 - 9,9 en 22. Baker et al. (1971) zagen tijdens inspanning eveneens een vergelijkbare toeneming van de cardiac output. Voor alle gepaarde waarnemingen bijeen verkregen zij een correlatie-coëfficiënt van 0,58. Bij prae- en post-operatieve bewaking vonden Milleret en Barbe (1972) in 27 van de 30 metingen tussen impedantie- en isotopen cardiac output een verschil kleiner dan 20%. Hill en Thompson (1975b) tenslotte vergeleken beide technieken bij 20 patiënten die hypertensie hadden of haemodialyse ondergingen. Met een standaard- $\rho$  (specifieke weerstand) was de cardiac output volgens impedantie-meting 14,5% hoger ( $r = 0,609$ ). Met een naar haematocriet gecorrigeerde  $\rho$  steeg de correlatie-coëfficiënt naar 0,874.

Een enkele keer wordt de cardiac output berekend aan de hand van een **aorta-drukcurve** (Topham en Warner, 1969; Baker et al., 1971; Baker et al., 1974b; Pate

al., 1975). Met deze methodiek kan ook van slag tot slag een indruk omtrent het slagvolume verkregen worden. Men berekent het oppervlak van de 'ejection area'. De correlatie-coëfficiënten van genoemde studies varieerden van 0,51 tot 0,92. In alle gevallen was de correlatie significant. Bache et al. (1969) bestudeerden een groep van 8 mannen, die een diagnostische hartcatheterisatie ondergingen in verband met cardiomegalie. Met behulp van **drukgradiënten** werd in de aorta de flow berekend. Een grote variatie werd verkregen via leverarterenol, atriale- en ventrikel pacing. Tegelijkertijd werden impedantie-variaties geregistreerd. De correlatie-coëfficiënt varieert van 0,58 à 0,96. Bache et al. achten de impedantie-techniek daarom geen betrouwbare methode bij cardiomegalie.

Costeloe et al. (1977) en Mohapatra et al. (1977) meten de cardiac output in neonaten met behulp van **N<sub>2</sub>O-rebreathing**. Met gebruik van een aan de haematocriet gerelateerde specifieke weerstand ligt 95% van de impedantie hartminuutvolumina binnen  $\pm 25\%$  van de rebreathing cardiac output (Mohapatra et al., 1977). Costeloe et al. (1977) vinden bij een haematocriet kleiner dan 35% een r-waarde van 0,93 en bij een haematocriet groter dan 35% een  $r = 0,79$ . De impedantie cardiac output is bij deze onderverdeling respectievelijk 6% lager en 3% hoger dan van de rebreathing methode.

Tenslotte hebben Knapp (1976) en Kobayashi et al. (1978) de impedantie-techniek gebruikt om de veranderingen in cardiac output bij fietsergometrische belasting in gezonde vrijwilligers te correleren aan de **O<sub>2</sub>-consumptie**. Knapp (1976) vindt daarbij een  $r = 0,937$ . Kobayashi et al. (1978) bestudeerden op dezelfde wijze 10 gezonde studenten. Als maximale en submaximale belasting worden uitgesloten bestaat er een fraaie, lineaire correlatie tussen impedantie cardiac output en O<sub>2</sub>-consumptie:  $r = 0,95$ . Bij de hoogste belastingsgraad is er nog steeds een acceptabele correlatie-coëfficiënt:  $r = 0,87$ .

Vele auteurs achten op grond van deze correlatie-studies de impedantie-cardiografie een nauwkeurige, bevredigende en valide techniek (Pernod et al., 1968; Sova, 1970; Kinnen, 1970a; Kinnen en Duff, 1970b; Pomerantz et al., 1971; Milleret en Barbe, 1972; Demange et al., 1972a; Triulzi et al., 1973; Moritz et al., 1975; Naggar et al., 1975; Grögler, 1976; Knapp, 1976; Denniston et al., 1976; Ito et al., 1976b; Chapman et al., 1977; Haffty et al., 1977; Handt et al., 1977). Baker et al. (1971) achten de impedantie-methode zelfs nauwkeuriger dan invasieve technieken en Handt et al. (1977) stellen dat impedantie-cardiografie invasief onderzoek overbodig maakt.

Absolute cardiac output waarden levert deze onbloedige methode wellicht niet (Judy et al., 1969; Hiltmann et al., 1974), maar relatieve veranderingen tijdens inspanningsproeven, farmacologische beïnvloeding, etc. worden wel nauwkeurig

weergegeven (Kubicek et al., 1966; Judy et al., 1969; Harley et al., 1970; Siegel et al., 1970; Smith et al., 1970; Van De Water et al., 1971; Demange et al., 1972a en 1972b; Hill en Lowe, 1973; Lang et al., 1974; Kubicek et al., 1974b; Gärtner et al., 1975; Pate et al., 1975; Saltner, 1975; Sternitzke et al., 1975; Denniston et al., 1976; Gabriel et al., 1976; Hill et al., 1976a; Nechwatal et al., 1976; Haffty et al., 1977; Secher et al., 1977). Bij klepvitia, shunts, cardiomegalie en andere hartafwijkingen zij men voorzichtig met de interpretatie van impedantie-gegevens (Harley en Greenfield, 1968; Bache et al., 1969; Lababidi et al., 1971; Knapp, 1976). Enkele auteurs stellen, dat impedantie-meting geen maat kan zijn voor het slagvolume (Siegel et al., 1970; Betz et al., 1977; Secher et al., 1977) en dat de impedantie-techniek invasief onderzoek niet kan vervangen (Schieffer et al., 1975; Keim et al., 1976). Het negatieve resultaat van Betz et al. (1977) kan misschien verklaard worden door patiëntenselectie: hij bestudeerde kinderen na een hartoperatie. De gegevens van Schieffer et al. (1975) zijn statistisch niet geheel verantwoord (Knapp, 1976). Keim et al. (1976) brengen variatie in het slagvolume aan door middel van hypertone zoutinfusen. Het is evenwel bekend, dat juist onder deze omstandigheden de impedantie-techniek geen kwantitatieve maat voor slagvolume en cardiac output is (Baker en Denniston, 1975; Denniston en Baker, 1975).

Tenslotte meent een aantal auteurs dat het van het grootste belang is dat de factor  $\rho$  wordt bepaald aan de hand van de haematocriet (Hill en Thompson, 1975b; Costeloe et al., 1977; Mohapatra et al., 1977. Kobayashi et al., 1978). Mogelijk is dit bij normale temperatuur en haematocriet minder belangrijk (Grögler, 1976). Uit tabel III-3 kan men voor de studies waarin een vaste  $\rho$  gebruikt werd een gemiddelde r-waarde berekenen van 0,80; van de studies, waarin de  $\rho$  werd gerelateerd aan de haematocriet bedroeg de correlatie-coëfficiënt 0,85.

### 3.7.9. Toepassingsmogelijkheden van de impedantie-cardiografie

In deze paragraaf willen we een opsomming geven van de gebruiksmogelijkheden van de impedantie-techniek. Vooral wanneer relatieve veranderingen belangrijker zijn dan absolute waarden lijkt impedantie-meting op zijn plaats. Veelal zijn herhaalde invasieve ingrepen niet haalbaar en ethisch onverantwoord.

Verschillende auteurs passen de impedantie-cardiografie toe bij inspanningsfysiologie (Sova, 1970; Denniston et al., 1976; Knapp, 1976; Nechwatal et al., 1976; Falsetti, 1977; Kobayashi et al., 1978). De impedantiecurve verandert echter van vorm tijdens inspanning en is dan moeilijker te interpreteren. Bij de hoogste graad van belasting is het impedantie-sigitaal meestal sterk gestoord.

Bij het bewaken van patiënten op de coronary care kan impedantie-cardiografie een belangrijke toepassing vinden (Ramos, 1977). Na myocard contusie kan een



flinke daling van de cardiac output optreden (Pomerantz et al., 1971). Bij arythmieën heeft impedantiemeting het voordeel dat het informatie levert over elke slag apart (Lang et al., 1974; Kubicek et al., 1970a). Ook in de revalidatiefase na het myocard infarct kan belangrijke informatie geleverd worden (Kottke et al., 1973; Kubicek et al., 1974a). De impedantie-techniek kan afwijkingen signaleren die op een normaal ECG niet zichtbaar zijn (Kubicek et al., 1974a). De optimale frequentie voor een pacemaker kan worden vastgesteld (Knapp, 1976). Bij het bewaken van patiënten op intensive care afdelingen, operatiekamers en recoveries wordt de impedantie-cardiografie reeds veelvuldig ingeschakeld (Kubicek et al., 1970b; Baker et al., 1971; Demange et al., 1972b; Hill en Lowe, 1973; Ottermann en Prister, 1976). Verschillende auteurs geven aan dat impedantie-metingen nuttig zijn bij het vervolgen van farmacologische effecten, juist omdat het hier veel meer gaat om relatieve veranderingen (Atzler en Lehman, 1932; Demange et al., 1972b; Lang et al., 1974; Knapp, 1976).

Het effect van hoogteverschillen op intrathoracal vocht, slagvolume en cardiac output is met behulp van impedantie-cardiografie bestudeerd (Roy et al., 1974; Hoon et al., 1977). Dagelijkse metingen met invasieve technieken zijn in dergelijke gevallen onmogelijk. Keller en Blumberg (1977) pasten de impedantie-techniek toe om vochtvolumina en slagvolume te vervolgen tijdens haemodialyse.

Lenz et al. (1976) bewaakten de cardiac output tijdens laparoscopische ingrepen door impedantie-registratie. Het is immers bekend dat het hartminuutvolume tijdens laparoscopie kan dalen. In de luchtvaart en met name in de ruimtevaart heeft de impedantie-cardiografie reeds een vaste plaats gekregen (Pernod et al., 1968; Nechwatal et al., 1976). De impedantie-techniek heeft ook ruimere toepassing gevonden in het hypertensie-onderzoek om haemodynamische parameters tijdens acute interventie (Joekes en Thompson, 1976; Schalekamp, 1977a; Taggart et al., 1978) of bij chronische therapie (Prichard et al., 1975) te vervolgen. Schalekamp noemt deze vorm van cardiac output meting overigens 'a rather bad method'.

Uit de volgende paragrafen menen wij te mogen concluderen dat de impedantie-cardiografie 'a rather good method' is.

Contractiliteits-parameters zijn met behulp van impedantie-cardiografie goed te beoordelen.

### 3.8. Bepaling van systolische tijdsintervallen

Bij het beoordelen van de myocard-functie in de herstelfase na een myocard infarct richt men zich meestal naar bloeddruk, hartfrequentie en ECG tijdens belasting. Over het algemeen zijn deze inspanningstesten geen reële afspiegeling van beroepsactiviteiten. Tevens geven de bekende parameters geen getrouwe weergave van

het niveau van myocard arbeid. Het is daarom zinvol contractiliteits-parameters tijdens myocard activiteit te registreren. Impedantie-metingen voorzien op eenvoudige wijze in deze behoefte.

Abbott (1969) toonde aan dat uitwendige registratie van de linker ventrikel ejectionstijd (LVET) met behulp van de carotiscurve goed correleert met de uitkomsten van invasieve technieken. Weissler et al. (1969) vonden een significante correlatie tussen de LVET van de carotisdrukcurve met cardiac output en slagvolume ( $r = 0,62$  en  $0,61$ ).

De systolische intervallen, geregistreerd op een impedantiecurve tonen een goede correlatie zowel met uitwendig als invasief bepaalde tijdsintervallen. Siegel en Fabian (1968) toonden een directe relatie aan tussen  $dZ/dt$  en  $dp/dt$ ; de laatste variabele was door micromanometers in de linker ventrikel en de aorta van honden bepaald. Het tijdsverloop tussen het begin van de ventrikelcontractie en de maximale  $dp/dt$  ( $\Delta t dp/dt$ ) werd vergeleken met het tijdsverloop tussen het begin van de ventrikelcontractie en de maximale  $dz/dt$  ( $\Delta t dz/dt$ ). Met behulp van noradrenaline, isoproterenol, etc. werd een grote variatie in contractiliteit verkregen. Tussen  $\Delta t dp/dt$  en  $\Delta t dz/dt$  bleek een lineair verband te bestaan met een correlatie-coëfficiënt van  $0,88$  (Siegel et al., 1970). Na toediening van noradrenaline en isoproterenol daalden de  $\Delta t dp/dt$  en  $\Delta t dz/dt$  evenredig, als uiting van toeneming in contractiliteit.

Ook Rasmussen et al. (1975) vergeleken de uitkomsten van de impedantie-techniek met drukcurven en wel in de aorta. Zij gebruikten daarvoor 8 honden onder verschillende graden van halothaan narcose. De LVET van aortadrukcurve en impedantiecurve waren uiterst nauw gecorreleerd :  $r = 0,986$ . De pre-ejection-period (PEP) kan op het impedantie-cardiogram worden afgelezen als gelijktijdig een ECG wordt geregistreerd. De PEP is dan gedefiniëerd als totale ejectionstijd (afstand tussen Q op ECG en tweede harttoon) verminderd met de LVET. Er was opnieuw een hoog significante correlatie tussen invasief gemeten PEP en via impedantie-meting bepaalde PEP ( $r = 0,948$ ). Een soortgelijke correlatie legden Welham, Mohapatra, Hill en Stevenson (1978), die bij honden contractiliteits-parameters van invasief onderzoek vergeleken met de gegevens van de impedantie-techniek. De maximale hoogte van de  $dZ/dt$  golf toonde significante correlaties met  $dp/dt$  ( $r = 0,37$ ), doch vooral met de maximale flow in de aorta ( $r = 0,954$ ) en met de maximale acceleratie van flow in de aorta ( $r = 0,950$ ). De auteurs stellen, dat  $dZ/dt$  beschouwd kan worden als een onbloedige index voor veranderingen in contractiliteit.

Moritz et al. (1975) nemen als maat voor de contractiliteit de afstand tussen Q op het ECG en de maximale waarde van de eerste afgeleide van de ventrikeldruk ( $dp/dt$ ). Het B-dal van de impedantiecurve valt precies samen met de piekwaarde van  $dp/dt$ . Bij honden verkreeg men een grote variatie in slagvolume en hartfrequentie.

tie door middel van isoproterenol. Er bestond opnieuw een zeer goede relatie tussen  $Q - (dp/dt)_{\max}$  en  $Q - (dz/dt)_B$ :  $r = 0,996$ .

Hill en Merrifield (1976b) vergeleken de LVET van impedantie- en carotiscurve. Bij gezonde vrijwilligers verkreeg men tijdens kiepproeven een correlatie-coëfficiënt van 0,952. De gemiddelde impedantie-LVET was 0,98% kleiner dan de carotis-LVET, als men de tweede harttoon als eindpunt van de ventriculaire ejectie koos. Was er een duidelijk X-punt op de impedantiecurve zichtbaar (zie fig. III-15), dan was het verschil in LVET nog kleiner: 0,88%. Als de impedantiecurve een duidelijk X-punt toont, zijn met deze techniek dus alle systolische tijdsintervallen nauwkeurig te bepalen.

Kubicek et al. (1970b) bepaalden het R (ECG) - C (imp.) interval. Bij jonge volwassen mannen vonden zij normaalwaarden van 110 à 150 m.sec. Bij inspanning daalde deze waarde tot 60 à 90 m.sec.

Met de impedantie-techniek kan op eenvoudige wijze de Heather index worden bepaald (Kottke et al., 1973; Kubicek et al., 1974b). Deze index is een gevoelige maat voor de metabole capaciteit van het myocard, en geeft het quotiënt weer tussen  $dZ/dt$  en R-Z interval. Deze laatste parameter geeft de tijd aan tussen de R-top van het ECG en de maximale hoogte van  $dZ/dt$  ofwel de tijd, die het myocard nodig heeft om de maximale ejectie-snelheid te bereiken. De Heather index verstrekt belangrijke informatie over de myocardfunctie, bijvoorbeeld bij inspanningsonderzoek.

De impedantie-cardiografie lijkt dus zeer geschikt om systolische tijdsintervallen, c.q. contractiliteits-parameters te bepalen.

### 3.9. Andere toepassingen van de impedantie-techniek

Alvorens de eigen ervaringen met de impedantie-techniek weer te geven zullen wij in het kort nog enkele andere toepassingsmogelijkheden van deze methode belichten.

Zoals eerder vermeld, registreerde Fenning reeds in 1936 uterusbewegingen en ademhaling van moeder-rat en foetus met behulp van impedantie. Jenkner (1959) doet verslag van een onderzoek bij 4000 (!) patiënten, bij wie een 'rheo-encephalogram' werd geregistreerd. Met behulp van twee aluminium elektroden, op het os frontale en de processus mastoideus geplaatst, worden veranderingen van de geleidbaarheid van hersenweefsel gemeten. Deze veranderingen berusten op vasculaire factoren. Aan dit rheo-encephalogram zijn vaste punten te herkennen. Hyperventilatie, hypercapnie, subduraal haematoom, contusio cerebri, arteriosclerosis cerebri en andere afwijkingen waren als aparte stoornissen op deze vorm van impedantie-meting te herkennen. Adey et al. (1962) maten cerebrale impedantie met intra-cerebrale elektroden in katten. Er werden consistente impedantie-variaties waargenomen als

reactie op reuk, visuele- en akoestische prikkels en verschillende physiologische graden van bewustzijn.

Schreiber (1973) gebruikt de impedantie-techniek om cerebrale doorbloeding bij arteriosclerose en hypertensie te meten. De elektroden worden beiderzijds op het os frontale en het os occipitale geplaatst. Op deze manier konden de impedantie-variëaties van beide hemisferen synchroon worden vastgelegd. 42 hypertensieve patiënten werden vergeleken met 62 normotensieve patiënten. Bij hogere bloeddrukken was er een geleidelijke verlenging van de stijgtijd tot de maximale top van de curve. Er was een significant verschil tussen beide groepen.

Polzer et al. (1960) maken melding van het hepato-rheogram. Bij tricuspidalis insufficiëntie zien zij een opvallend hoge diastolische golf, wijzend op een toename van het diastolische levervolume. De impedantie-techniek is ook toegepast om oogbewegingen vast te leggen (Sullivan en Weltman, 1963). De validiteit van deze techniek werd getest aan de hand van actuele oogbewegingen. De elektroden worden boven en onder het oog bevestigd. Voordelen t.o.v. de klassieke electro-oculografie zouden zijn, dat er geen polarisatie optreedt. Het impedantie-oculogram zou bij verschillende vormen van nystagmus aangewend kunnen worden.

Underwood (1963) meet de bloeddruk door middel van impedantie-plethysmografie. Een manchet wordt rond arm of been geplaatst en de impedantie-elektroden distaal daarvan. De manchet wordt opgepompt en langzaam weer ontledigd. Het moment waarop weer pulsaties zichtbaar worden markeert de systolische druk.

De diastolische druk wordt bereikt wanneer de pulsaties weer hun oorspronkelijke hoogte bereiken. De methode wordt door Underwood met name waardevol genoemd bij het bewaken van kinderen. Een systolische druk van 20 à 30 cm kan op deze manier nog gemeten worden.

In 1964 sommen Geddes en Hoff in een overzichtsartikel op welke fysiologische gebeurtenissen in impedantie-variëaties te vertalen zijn: schildklierfunctie, ademhaling, blood flow, oogbewegingen, spiercontracties van blaas en uterus etc.

Het ligt niet in onze bedoeling een volledige inventarisatie te geven van alle mogelijkheden van de impedantie-techniek. Hier hebben we slechts willen aanstippen waartoe deze vorm van onderzoek zoal kan dienen.

### **3.10. Eigen ervaringen**

#### **3.10.1. Inleiding**

Dit hoofdstuk over de impedantie-techniek wordt nu afgesloten met een verslag van onze eigen ervaringen. De bepaling van de cardiac output staat daarin centraal. Daarnaast wordt melding gemaakt van het beloop van de cardiac output bij enkele patiënten met schildklierziekten. Vervolgens wordt - op kleine schaal - het

effect van rythmestoornissen geadstrueerd. De invloed van vochtophoping wordt zichtbaar gemaakt aan de hand van twee patiënten met een nefrotisch syndroom. Deze voorbeelden dienen slechts ter illustratie en behoren niet tot het eigenlijke onderzoek. De left ventriculaire ejection time is op de impedantiecurve gemakkelijk te determineren. Het effect van medicamenten op deze parameter komt ter sprake. Tenslotte wordt gewag gemaakt van de resultaten van enkele stimulatieproeven.

### 3.10.2. Impedantie-cardiografie en schildklierfunctie

In de kinderjaren van de impedantie-techniek werd vooral aandacht besteed aan de lichaamsimpedantie in relatie tot de schildklierfunctie. Vigouroux (1888), Wohl (1932) en Brazier (1933) vonden een goede correlatie tussen schildklier-activiteit en impedantie. Anderen konden een dergelijke correlatie niet bevestigen (Robertson en Wilson, 1934; Horton en Van Ravenswaay, 1935). Na toediening van thyroxine nam de blood flow in de arteria femoralis van honden sterk toe (Baldes et al., 1941). In recente onderzoeken zijn correlaties gevonden tussen systolische tijdsintervallen en schildklierfunctie (Grossman et al., 1971; Parisi et al., 1974; Hillis et al., 1975; Crowley et al., 1977). Bij hyperthyreoïdie is de 'pre-ejection period' (PEP) verkort en de linker ventrikel ejectiontijd (LVET) normaal of eveneens verkort. Na behandeling keren deze contractiliteits-parameters tot de norm terug. De cardiac output is bij hyperthyreoïdie verhoogd en bij hypothyreoïdie verlaagd door een veranderde contractiliteit van het myocard.

Bij een jonge man met auto-immuun hyperthyreoïdie werden hartfrequentie, cardiac output en T4-gehalte onder basale medicatie vervolgd. Er bestond een fraaie, lineaire correlatie tussen T4-gehalte enerzijds en cardiac output en hartfrequentie anderzijds (fig. III-26) met r-waarden van resp. 0,780 en 0,947. Ook was er een significante correlatie tussen T4-gehalte en het impedantie-slagvolume. Bij een drietal patiënten werden T4-concentratie en cardiac output onder substitutie-therapie wegens primaire hypothyreoïdie vastgelegd (fig. III-27). De verwachte stijging van de cardiac output wordt door de impedantie-cardiografie goed weergegeven. De techniek is dus zeer wel in staat veranderingen in de tijd weer te geven.

### 3.10.3. Rythmestoornissen en klepgebreken

Wij zagen reeds dat vicia cordis de cardiac output bepaling door middel van impedantie-meting verstoren. Bij aorta insufficiëntie en gecombineerde aorta vicia valt de impedantie cardiac output te hoog uit (Lababidi et al., 1971; Knapp, 1976). Wij berekenden bij een patiënt met aorta insufficiëntie een zeer hoge cardiac output van 14,7 l/min (fig. III-28). Bij mitralis vicia geeft de impedantie-techniek een te lage waarde (Knapp, 1976).

Een ventriculaire extrasystole wordt gekenmerkt door een lagere C-top (fig. III-12). De eerste slag na een extrasystole heeft een hogere C-top dan normaal. Dit past bij het bekende feit dat het slagvolume van ventriculaire extrasystolen lager is dan normaal. Men ziet dit geïllustreerd in fig. III-29. De extrasystolen (B) hebben een lagere amplitudo en een kortere ejectionstijd dan de normale contracties (A). De amplitudo van de post-extrasystolische slagen (C) is duidelijk hoger. Wat dit betekent voor het slagvolume, is afgebeeld in fig. III-30. Het slagvolume van de extrasystolen A1 en A2 is kleiner dan van een normale sinusslag en wel des te kleiner naarmate de extra slag vroeger na een normale slag komt (resp. 47, 42 en 75 ml). De post-extrasystolische slagen (B) hebben een duidelijk langere ejectionstijd, vergeleken met de extrasystolen en een groter slagvolume dan normaal (103 t.o. 75 ml). Men kan zich afvragen of de formule ter berekening van het slagvolume (29) toegepast mag worden op deze extrasystolen. Uit fig. III-30 kan men aflezen dat de som van de slagvolumina van extrasystole en post-extrasystolische slag ongeveer 147 ml bedraagt, d.i. twee keer zoveel als het slagvolume van een normale slag (75 ml). Men zou hieruit kunnen concluderen, dat de formule van Kubicek inderdaad ook voor deze extrasystolen geldig is. Fig. III-31 tenslotte laat het verschil in slagvolumina zien bij een bigeminie. Bij atriumfibrillatie is het slagvolume eveneens gecorreleerd aan de voorafgaande cyclusduur (Harley en Greenfield, 1968).

#### 3.10.4. Lichaamsvloeistoffen

Aangezien de impedantie-cardiografie in onze kliniek voornamelijk wordt aangewend voor het berekenen van het hartminuutvolume, kan hier slechts weinig vermeld worden over het nut van de factor  $Z_0$  als maat voor de concentratie intrathoracaal vocht, c.q. totaal lichaamsvloeistof.

Twee patiënten met een nefrotisch syndroom en uitgebreide oedemen hadden een zeer lage  $Z_0$ , n.l. 12 en 13 Ohm, als uiting van een verhoogde geleidbaarheid. Eén patiënt kon vervolgd worden tijdens therapie met corticosteroiden (fig. III-32). Het gewicht daalde van 83 naar 62 kg; de basis-impedantie ( $Z_0$ ) steeg van 13 naar 27 en er was een significante lineaire correlatie ( $r = -0,937$ ) tussen beide grootheden.

#### 3.10.5. Correlatie tussen dye dilution en impedantie-cardiografie

Bij patiënten met een verhoogde bloeddruk werd in het kader van een uitgebreide analyse het hartminuutvolume bepaald. Bij 50 patiënten kon dit 63 maal gelijktijdig met kleurstofverdunding en impedantie-meting geschieden (zie fig. III-33). Bij twee patiënten werden vier gelijktijdige metingen verricht in het kader van een 24-uurs observatie. Bij zeven patiënten werden beide technieken in twee zittingen met elkaar vergeleken: eerst in een periode zonder medicamenten en vervol-

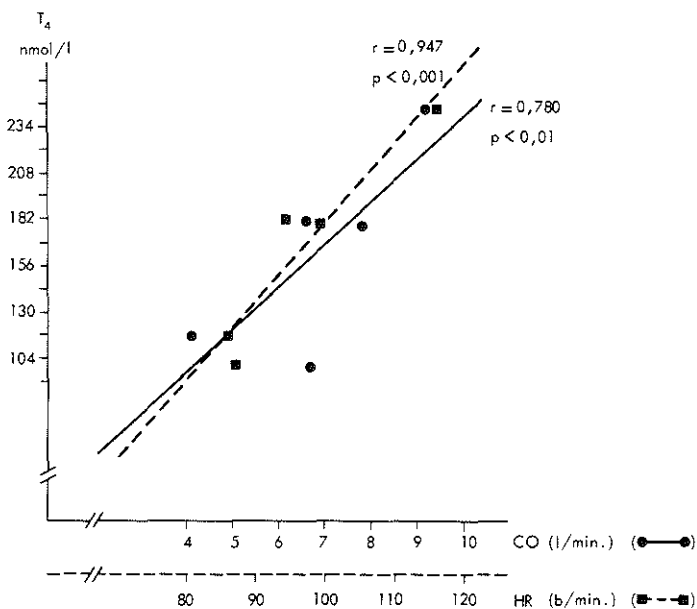


Fig. III-26. Correlatie tussen T4-gehalte met de cardiac output en de hartfrequentie, tijdens basolest medicatie bij een patiënt met auto-immuun hyperthyroïdie.

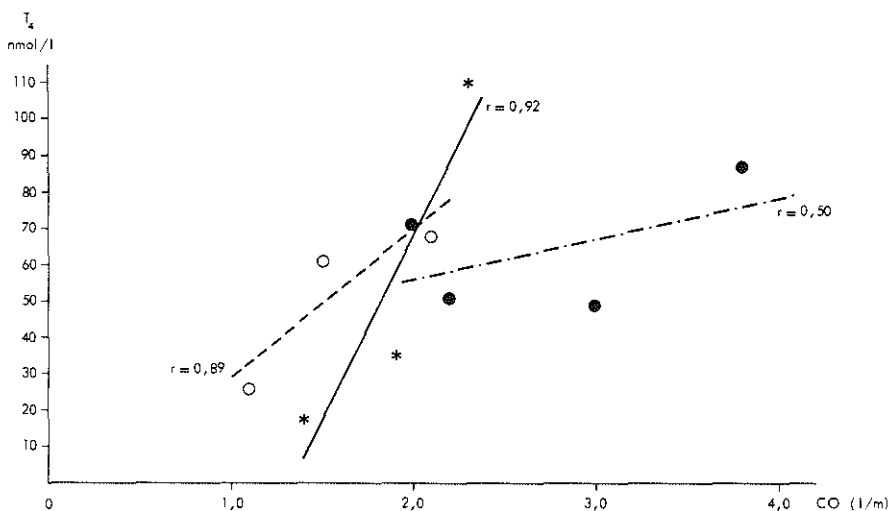


Fig. III-27. Relatie tussen T4-gehalte en cardiac output in drie patiënten, die substitutie-therapie kregen wegens hypothyroïdie.

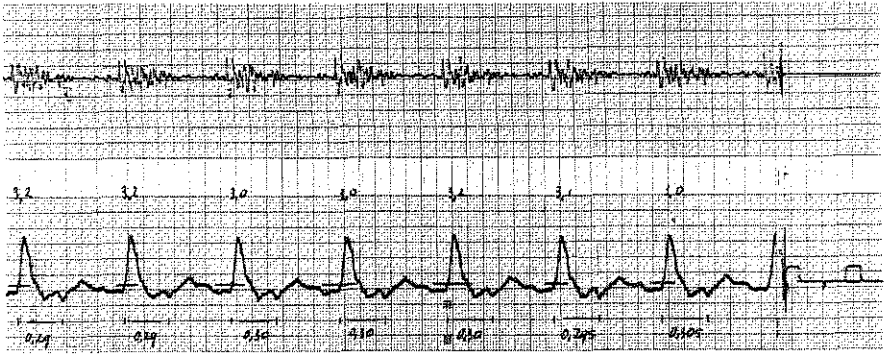


Fig. III-28. Impedantie-cardiogram van een 35-jarige man met een gecombineerd aorta vitium.



Fig. III-29. Impedantie-cardiogram van een 42-jarige patiënt met milde hypertensie.  
 A = normale sinus slag; B = ventriculaire extrasystole;  
 C = post-extrasystolische slag.



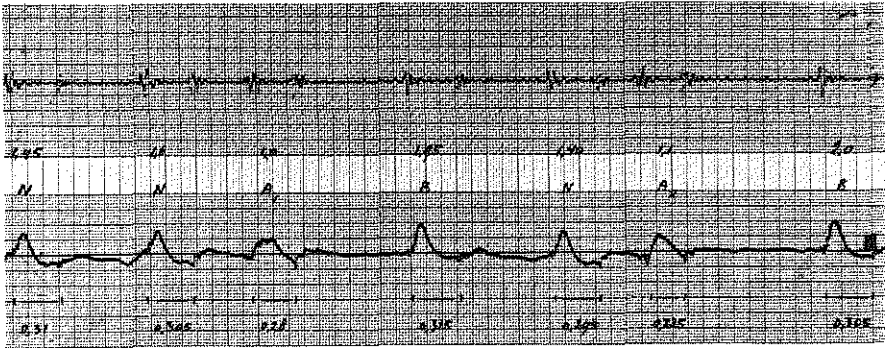


Fig. III-30. Impedantie-cardiogram van een gezonde 24-jarige student. N = normale sinus slag; A = ventriculaire extrasystole; B = post-extrasystolische slag.

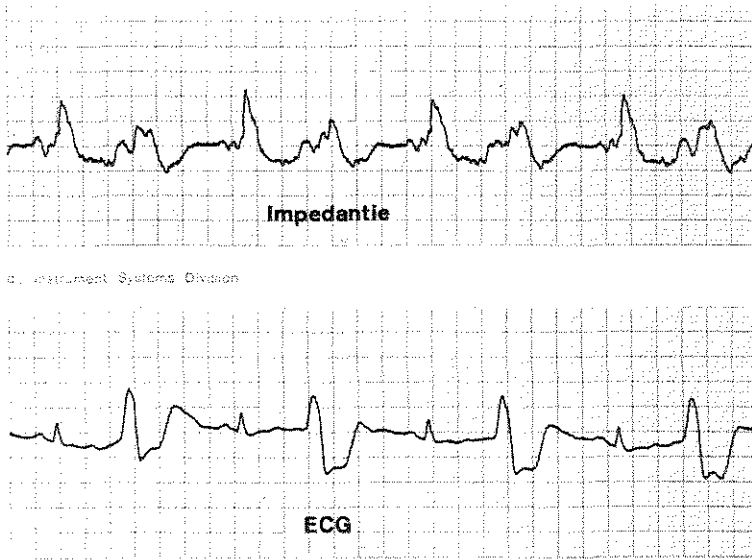


Fig. III-31. Impedantie-cardiogram van een hypertonicus met bigeminie.

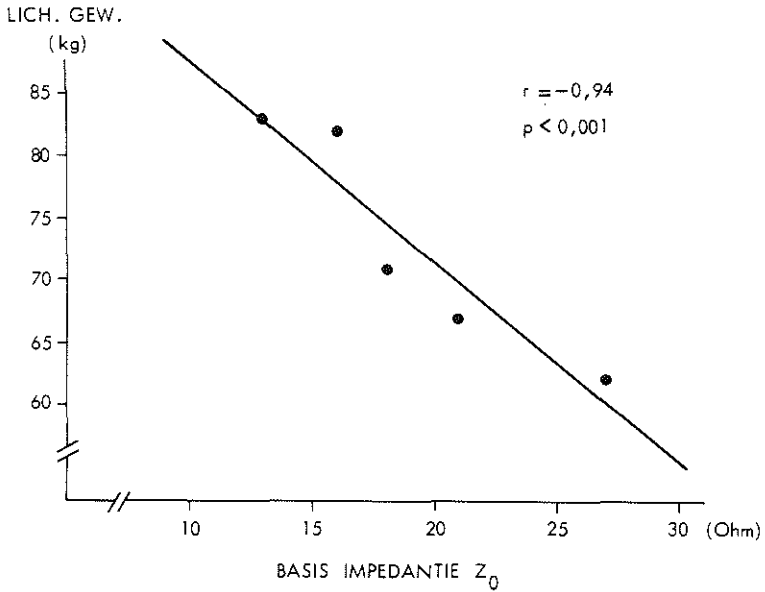


Fig. III-32. Relatie tussen gewichtsval en stijging van de basisweerstand in een 16-jarige jongeman met een nephrotisch syndroom, onder behandeling met corticosteroiden.

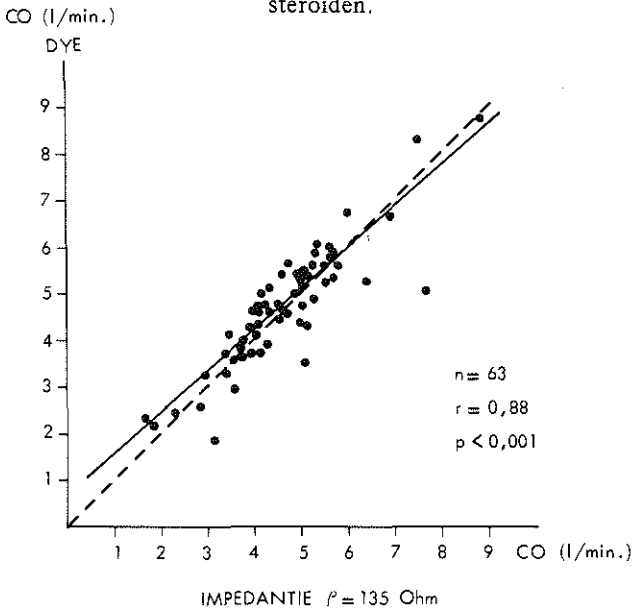


Fig. III-33. Correlatie tussen impedantie- en dye cardiac output bij patiënten met een verhoogde bloeddruk.

gens na twee weken beta-blokkade (3) of vasodilatatie (4). Bij de overige 41 patiënten werd de cardiac output éénmaal met beide technieken simultaan bepaald; 25 patiënten gebruikten geen medicatie, 10 patiënten kregen vasodilaterende middelen, 6 patiënten werden onder beta-blokkerende medicamenten bestudeerd.

Zo werd een grote spreiding in cardiac output verkregen door middel van anti-hypertensieve therapie met beta-blokkade en vasodilatatie. De dye dilution cardiac output werd berekend zoals in hoofdstuk 2.2. is aangegeven. Voor de berekening van de impedantie cardiac output wordt de lezer naar hoofdstuk 3.7.5. verwezen. Het slagvolume werd berekend uit 5 - 6 'complexen', die werden vastgelegd na een normale uitademing, waarbij gewaakt werd voor het optreden van een Valsalva manoeuvre. Op deze manier wordt het frequent voorkomende storende effect van de ademhaling vermeden. Desondanks blijkt in 10 - 15% der patiënten het verkregen signaal zich niet te lenen voor een betrouwbare berekening. Soms is de oorzaak daarvoor aanwijsbaar (bijvoorbeeld adipositas, emfyseem of klepgebreken), veelal ook niet.

De gemiddelde invasief bepaalde cardiac output bedroeg  $4,69 \pm 1,27$  l/min. Kiest men voor de specifieke weerstand ( $\rho$ ) in formule (29) een waarde van 135 Ohm.cm dan verkrijgt men met impedantie-meting een gemiddelde cardiac output van  $4,61 \pm 1,26$  l/min. Tussen deze beide metingen bestaat een hoog-significante correlatie ( $r = 0,88$   $p < 0,001$ ). Deze bevindingen komen goed overeen met literatuurgegevens (zie tabel III-3). Uit fig. III-33 blijkt, dat de impedantie-techniek in sommige gevallen een zeer lage cardiac output aangeeft. De goede correlatie met de invasieve techniek bleef echter bestaan. Het betrof hier patiënten met o.a. hypovolaemie en orthostatische hypotensie, zodat een lage cardiac output in deze gevallen niet geheel bevreemdend is. In tabel III-4 staan de hartminuutvolumina vermeld, welke men verkrijgt bij gebruikmaking van een specifieke weerstand, gerelateerd aan de haematocriet, en van een vaste  $\rho$  van 135 of 150 Ohm.cm. Zoals uit deze tabel blijkt, wordt de beste correlatie ( $r = 0,88$ ) tussen dye dilution en impedantie-cardiografie verkregen, wanneer voor de specifieke weerstand een vaste waarde van 135 Ohm.cm wordt gebruikt. De gemiddelde impedantie cardiac output verschilt niet significant van de dye cardiac output. In de literatuur wordt herhaaldelijk gewezen op de wenselijkheid de specifieke weerstand te correleren aan de haematocriet. Dit schijnt met name belangrijk te zijn bij hoge (neonaten) en lage (haemodialyse) haematocriet-waarden. In dergelijke gevallen wordt de correlatie tussen impedantie en invasieve cardiac output telkenmale verbeterd door het toepassen van een aan de haematocriet gerelateerde specifieke weerstand. Wellicht vormt dat de verklaring voor de goede correlatie, in onze studie aangetoond, waar het immers patiënten betreft met een veelal normale haematocriet.

Tabel III-4. Effect van vaste- en aan de haematocriet gerelateerde specifieke weerstand ( $\rho$ ) op de cardiac output. Tussen haakjes staat de standaarddeviatie aangegeven.

$\rho$	CO (Imp.)	Correlatie dye t.o.v. impedantie	$\bar{\rho}$
= 135	4,61 (1,26)	$r = 0,88$	135 (-)
= 150	5,12 (1,41)	$r = 0,87$	150 (-)
volgens Rosenthal (1948) naar Geddes (1973b)	4,84 (1,46)	$r = 0,85$	142 (12)
volgens Kinnen (1964)	4,84 (1,47)	$r = 0,85$	142 (14)
volgens Geddes (1973b)	4,55 (1,39)	$r = 0,85$	133 (13)
volgens Costeloe (1977)	6,42 (1,97)	$r = 0,83$	188 (20)

### 3.10.6. Linker ventrikel ejetietijd (LVET)

In hoofdstuk 3.8. werd vermeld dat de impedantie-cardiografie zeer goed in staat is de LVET aan te geven. In 203 impedantiecurves vonden wij een significante correlatie tussen LVET en hartfrequentie (fig. III-34) met een r-waarde van  $-0,681$ . Hoe hoger de hartfrequentie des te korter is de LVET. Een dergelijke omgekeerde correlatie wordt ook door Rasmussen et al. (1975) en Spodick et al. (1972) vermeld.

Bij 51 patiënten kon het effect van beta-blokkade op de LVET worden nagegaan. Impedantiecurves werden geregistreerd na een controleperiode van tenminste twee weken en na behandeling met propranolol of atenolol gedurende tenminste 10 dagen. Er bleek een significante correlatie te bestaan tussen verandering in hartfrequentie en verandering in LVET (fig. III-35) met een r-waarde van  $-0,780$ . In deze groep patiënten nam de hartfrequentie onder beta-blokkade gemiddeld 17 slagen/min af. De LVET nam in dezelfde periode gemiddeld 30 m.sec toe. Wanneer de LVET wordt beschouwd als één van de contractiliteits-indices betekent de toename van de LVET onder beta-blokkade dus een afname van de contractiliteit. Over de betekenis daarvan komen we in een later hoofdstuk te spreken. In fig. III-36 wordt dezelfde relatie weergegeven in 25 patiënten wier bloeddruk met vasodilatatie werd behandeld, al dan niet na 'voorbehandeling' met beta-blokkers. De hartfrequentie stijgt nu gemiddeld 7 slagen per minuut en de LVET neemt 11 m.sec af. De contractiliteit van het myocard neemt dus toe. Ook dit fenomeen komt later opnieuw aan de orde. Hier dienen zij slechts als illustratie van mogelijkheden en betrouwbaarheid der impedantie-cardiografie.

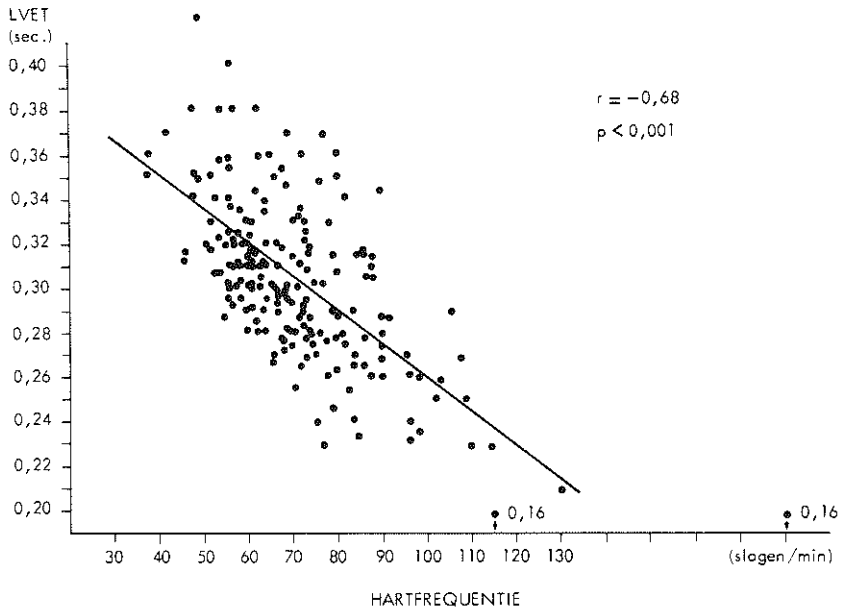


Fig. III-34. Correlatie tussen linker ventrikel ejetietijd (LVET) en hartfrequentie.

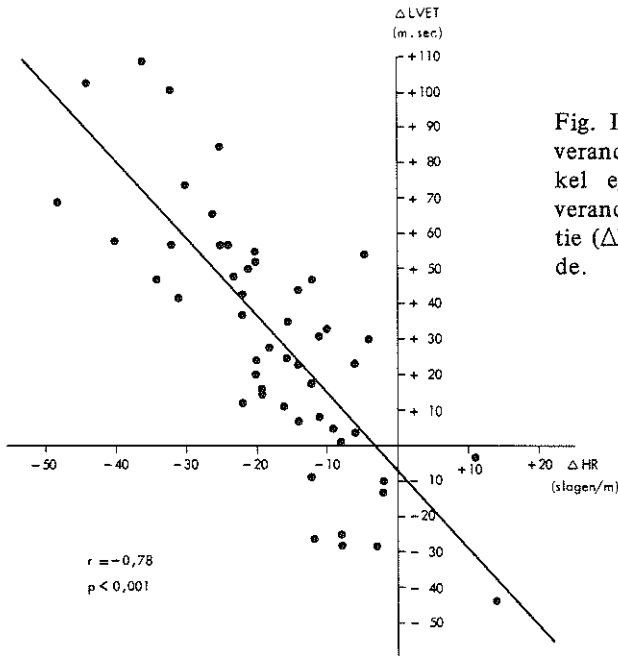


Fig. III-35. Correlatie tussen veranderingen in linker ventrikel ejetietijd ( $\Delta$ LVET) en veranderingen in hartfrequentie ( $\Delta$ HR) onder beta-blokka-de.

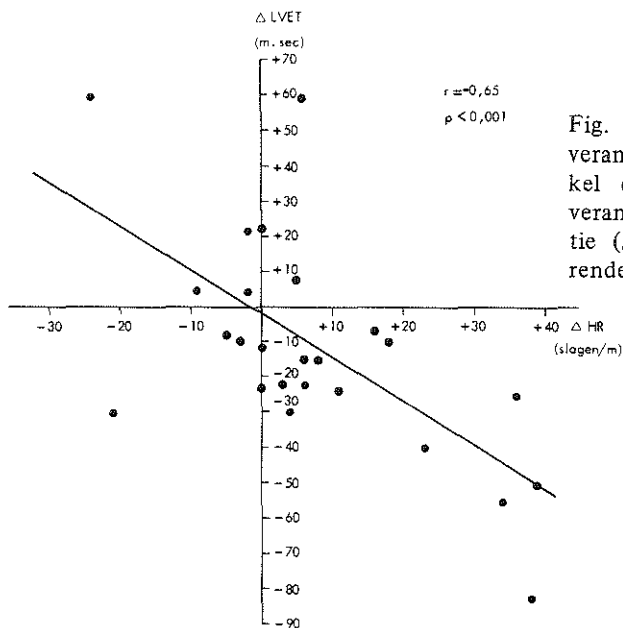


Fig. III-36. Correlatie tussen veranderingen in linker ventrikel ejectietijd ( $\Delta$ LVET) en veranderingen in hartfrequentie ( $\Delta$ HR) onder vasodilaterende therapie.

### 3.10.7. Impedantie-cardiografie en stimulatieproeven

De impedantie-techniek heeft uitgebreide toepassing gevonden bij stimulatieproeven, zoals kliepen (Smith et al., 1970; Spodick et al., 1972; Zambrano en Spodick, 1974; Gabriel et al., 1976; Hill en Merrifield, 1976b; Keim et al., 1976), isometrische belasting (Balasubramanian et al., 1978) en fietsergometrie (Kubicek et al., 1966; Lang et al., 1974; Sternitzke et al., 1975; Knapp, 1976; Nechwatal et al., 1976; Denniston et al., 1976; Kobayashi et al., 1978) en farmacologische stimulatie met diazoxide (Schalekamp, 1977a).

Een onbehandelde hypertonicus werd gedurende 10 minuten op een fietsergometer belast. Hartfrequentie, slagvolume, cardiac output en LVET werden met impedantie-cardiografie vastgelegd (tabel III-5). Hoewel er nogal wat bewegingsartefacten op de impedantiecurve werden geregistreerd, konden slagvolume en cardiac output toch redelijk betrouwbaar worden berekend. De verschillende parameters gedragen zich volgens verwachting. Er was een significante correlatie tussen LVET en hartfrequentie ( $r = -0,909$ ) en tussen hartfrequentie en cardiac output ( $r = 0,96$ ).

Zeven patiënten werden gekiept tot  $45^\circ$  à  $60^\circ$  (fig. III-37). De gemiddelde waarden van cardiac output, slagvolume en linker ventrikel ejectietijd daalden resp. 26, 35 en 19%, de hartfrequentie steeg 18%. De procentuele veranderingen van genoemde parameters toonden de volgende correlatie-coëfficiënten:

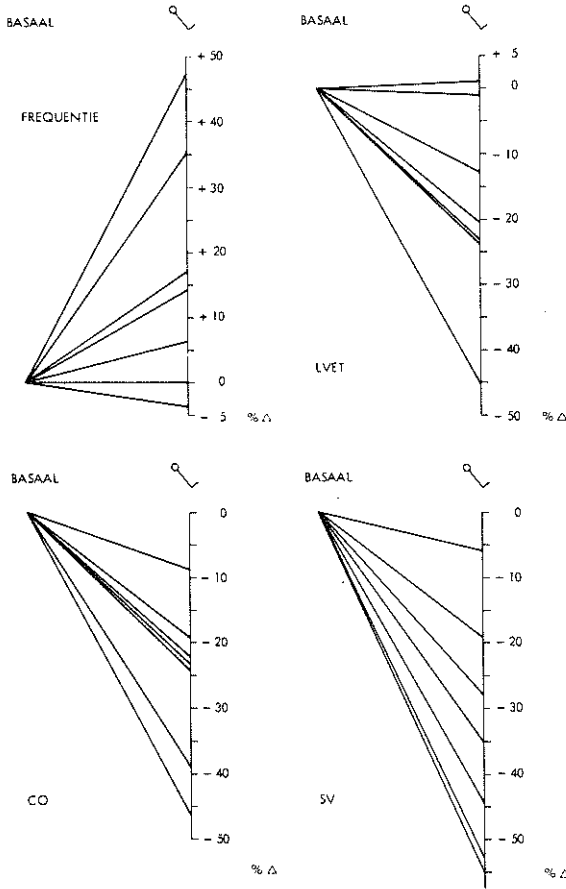


Fig. III-37. Veranderingen in cardiac output (CO), slagvolume (SV), hartfrequentie (HR) en linker ventrikel ejectietijd (LVET) bij kiefen tot 45° à 60°.

Tabel III-5. Hartfrequentie, slagvolume, cardiac output en LVET tijdens fietsergometrische belasting van een 50-jarige hypertonicus.

	HR (s/min)	SV (ml)	CO (l/min)	LVET (sec)
Basaal	48	82	3,9	0,348
Fiets 2 min	155	52	8,1	0,200
Fiets 5 min	168	50	8,4	0,203
Fiets 10 min	125	61	7,7	0,181
Rust 3 min	82	53	4,4	0,290
Rust 10 min	82	55	4,5	0,277

HR vs. CO :  $r = -0,456$ ; HR vs. LVET :  $r = -0,850$ ; CO vs. LVET :  $r = -0,692$ ; SV vs. LVET :  $r = -0,876$ . Deze resultaten komen goed overeen met literatuurgegevens. Pentecost et al. (1963) vinden met een indicator dilutie-techniek een cardiac output daling tot 75%. Tuckman en Shillingford (1966) bestudeerden met behulp van dye dilution enkele haemodynamische parameters bij verschillende hoeken van kiepen. De grootste daling van de cardiac output trad op bij kiepen tot  $10^{\circ}$  à  $20^{\circ}$ . Bij  $40^{\circ}$  à  $60^{\circ}$  kiepen waren cardiac output en slagvolume resp. 19 en 31% gedaald. Coe et al. (1950) vonden een cardiac output daling van 19 en 23% bij resp.  $30^{\circ}$  en  $70^{\circ}$ . In ontspannen staande houding toonden Wang et al. (1960) een cardiac output daling aan van 20%.

Abelman en Fareeduddin (1969) vonden, eveneens met een dye dilution techniek, significante afneming van cardiac output en slagvolume, terwijl de hartfrequentie met 26% steeg. Soortgelijke veranderingen werden ook met behulp van de impedantie-techniek gevonden (Smith et al., 1970; Zambrano en Spodick, 1974; Gabriel et al., 1976; Hill en Merrifield, 1976b). Volgens de literatuurgegevens daalt bij kiepen tot  $30^{\circ}$  à  $70^{\circ}$  de cardiac output 13 à 36% en het slagvolume 23 à 47%, en stijgt de hartfrequentie met 15 à 35%.

De door ons gevonden verkorting van de LVET werd eerder vermeld door o.a. Spodick et al. (1972) en Hill en Merrifield (1976b), die een daling vinden van 22%. Bij acute farmacologische ingrepen biedt de impedantie-cardiografie voordelen: slagvolume en cardiac output kunnen frequent gemeten worden, zo nodig van slag tot slag. Invasieve technieken hebben deze mogelijkheid niet. Fig. III-38 toont het bloeddrukprofiel na intraveneuze hyperstat-injecties (diazoxide) bij een 48-jarige vrouw met ernstige hypertensie. Thoracale impedantie-meting toont indirect aan, dat deze tensiedaling wordt bewerkstelligd door een daling van de perifere vaatweerstand welke gepaard gaat met een reflexmatige stijging van slagvolume en cardiac output. Dit zijn bekende effecten van diazoxide (o.a. Mathew en Kincaid-Smith, 1971; Schalekamp, 1977a). De hartfrequentie nam in tegenstelling tot hetgeen men verwachten mag na de tweede hyperstat-injectie sterk af. Mogelijk is dit een vasovagale reactie geweest. Schalekamp (1977a) zag soortgelijke reacties optreden. Het is hier overigens niet de plaats de haemodynamische reacties na diazoxide-injecties te bespreken. Dit voorbeeld is slechts bedoeld om de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de impedantie-cardiografie aan te geven.

34 Personen werden onderworpen aan isometrische belasting. Deze groep bestond voornamelijk uit gezonde studenten. 10 Minuten lang (in een latere fase van onderzoek werd dit 5 minuten) moet 25% van de maximale knijpkracht geleverd worden. Met impedantie-registratie werden hartfrequentie, slagvolume, cardiac output en linker ventrikel ejectionstijd vastgelegd gedurende verschillende stadia van be-



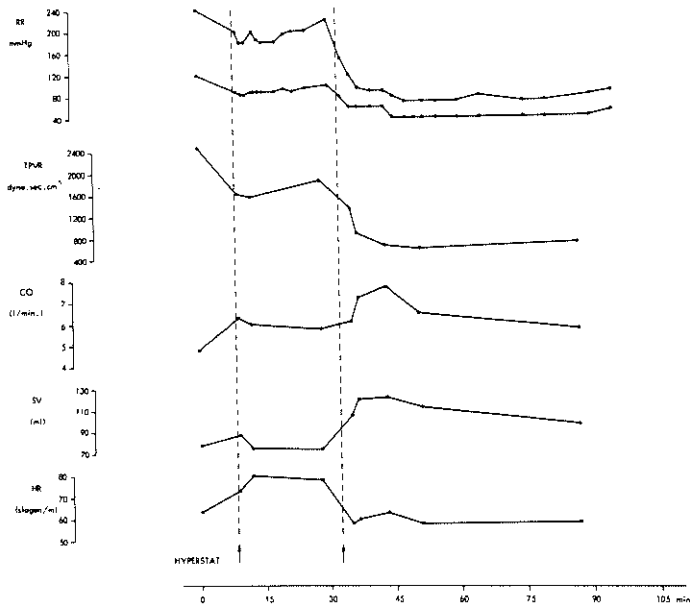


Fig. III-38. Haemodynamische effecten van intraveneuze diazoxide-injecties.

lastig. Tabel III-6 vermeldt de correlatie-coëfficiënten tussen de verschillende parameters. Significante correlaties werden verkregen tussen hartfrequentie en LVET en tussen slagvolume en LVET. Ook de veranderingen van deze grootheden tijdens isometrische belasting waren significant gecorreleerd.

De hartfrequentie steeg maximaal 34% ( $p < 0,0005$ ) en de cardiac output 18% ( $p < 0,0005$ ), terwijl de LVET 6,5% afnam (n.s.). Het slagvolume toonde als maximale verandering een kleine, niet significante stijging van 0,15%. De verhoging van

Tabel III-6. Correlaties tussen hartfrequentie, slagvolume en cardiac output met de ejectietijd van de linker ventrikel.

	r	n
HR vs. LVET	-0,780	213
SV vs. LVET	0,622	206
CO vs. LVET	0,005	206
$\Delta$ HR vs. $\Delta$ LVET	-0,765	34
$\Delta$ SV vs. $\Delta$ LVET	0,539	33
$\Delta$ CO vs. $\Delta$ LVET	0,208	33

de cardiac output bij isometrische belasting komt dus op rekening van een frequentiestijging en verkorting van de LVET. Wanneer de LVET wordt beschouwd als een contractiliteits-parameter, betekent afnemende LVET toeneming van de contractiliteit van het myocard. Fig. III-39 geeft de haemodynamische veranderingen in chronologische volgorde weer. De hartfrequentie stijgt direct en áánhoudend. De LVET toont een daling in de eerste minuten van belasting, welke zich daarna op ongeveer hetzelfde niveau handhaaft. Het slagvolume toont een enigszins erraticus verloop. In zijn algemeenheid kan gesteld worden dat er in de eerste minuten een flinke daling optreedt, die daarna geleidelijk nog wat toeneemt. De CO steeg gedurende de eerste minuten van belasting en toonde daarna een wisselend patroon, hetgeen gezien het verloop van hartfrequentie en slagvolume niet bevreemdt, daar zij immers direct afhankelijk is van beide factoren.

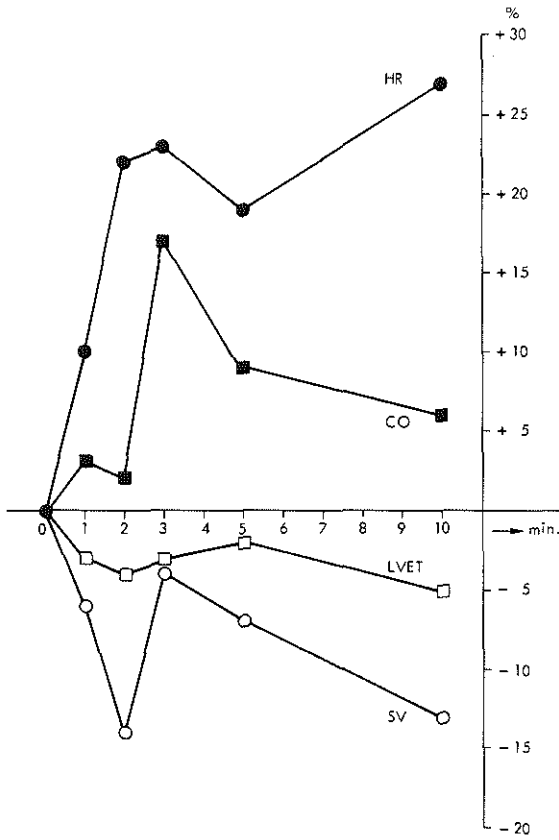


Fig. III-39. Hartfrequentie (HR), slagvolume (SV) en linker ventrikel ejetietijd (LVET) onder isometrische belasting.

Volgens deze resultaten heeft isometrische belasting voornamelijk effect via de beta-receptoren: hartfrequentie en contractiliteit nemen toe. S. H. Taylor (1977) en J. A. Taylor et al. (1978) veronderstellen, dat bij deze vorm van inspanning vooral de alpha-receptoren worden gestimuleerd. Het feit, dat de perifere vaatweerstand, die weliswaar geen consistent patroon volgde, eerder een daling dan een stijging toont, pleit tegen een alpha-receptor mechanisme.

### 3.11. Conclusies

Op basis van de in dit hoofdstuk vermelde gegevens kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

#### I. Uit de literatuur:

1. De impedantie-techniek kan het slagvolume van slag tot slag vervolgen en aldus cardiale veranderingen op de voet volgen.
2. Het relateren van de factor  $\rho$  aan de haematocriet is in een doorsnee hypertensieve populatie niet noodzakelijk.
3. Contractiliteits-parameters kunnen met behulp van impedantie-meting op eenvoudige wijze geregistreerd worden.
4. De impedantie-techniek kan een belangrijke aanvulling zijn bij de bewakings-apparatuur op intensive care afdelingen.
5. De impedantie-techniek kan als screeningstechniek worden gebruikt bij het opsporen van post-operatieve veneuze thrombose.

#### II. Uit eigen werk:

6. De impedantie-cardiografie levert een acceptabel alternatief voor invasieve cardiac output bepaling. Relatieve veranderingen van het hartminuutvolume worden betrouwbaar weergegeven, terwijl in de meeste gevallen ook de absolute waarden een getrouwe copie van dye dilution resultaten vormen.
7. De impedantie-cardiografie bevestigt het bestaan van een omgekeerde correlatie tussen linker ventrikel ejetietijd en hartfrequentie; deze correlatie wordt geaccentueerd door beta-blokkade en perifere vasodilatatie.
8. Isometrische belasting gaat gepaard met een stijging van de hartfrequentie en de cardiac output, en een verkorting van de LVET met daling van het slagvolume.

## HOOFDSTUK IV

### HET RENINE-ANGIOTENSINE SYSTEEM

#### 4.1. Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de renine-secretie aan de orde gesteld. Wij willen ons daarbij tot het meest essentiële beperken. Voor uitgebreidere informatie raadplegen men de volgende literatuur: Birkenhäger en Schalekamp, 1976a; Davis en Freeman, 1976; Zanchetti, 1977; Fagard, 1978; De Leeuw, 1978a; Strang, 1978.

#### 4.2. Renine

In 1898 zagen Tigerstedt en Bergmann een bloeddrukstijging na het inspuiten van het extract van een konijnenier bij een ander konijn. Zij noemden dit extract renine. In 1934 induceerden Goldblatt en medewerkers chronische hypertensie door afsluiting van de arteria renalis. Deze vorm van hypertensie bleek later te berusten op een pressorstof uit de nier. In 1940 maakten Braun-Menendez et al. duidelijk dat niet het renine zelf, maar angiotensine II de actieve pressorstof is.

Renine, een proteolytisch enzym, splitst van angiotensinogeen, een alpha-2-globuline, een decapeptide (angiotensine I) af. Deze relatief inactieve stof wordt voornamelijk in de longen door het convertings enzyme omgezet in de octapeptide angiotensine II, de krachtigste vasoconstrictor die wij momenteel kennen. Genest en Laragh et al. toonden in 1960 aan dat angiotensine II bovendien in staat is de aldosteron-secretie te stimuleren.

Renine wordt gesynthetiseerd en gestapeld in de granulae van het juxta-glomerulaire apparaat (Goormaghtigh, 1939), dat is opgebouwd uit de juxta-glomerulaire cellen en de macula densa. De regio vlak onder de buitenste schorslaag is zeer rijk aan renine. Van juxta-medullair naar het oppervlak van de nier neemt het reninegehalte der glomeruli toe (Brown et al., 1963; Davis en Freeman, 1976).

Renine komt in het plasma voor in een actieve en een inactieve vorm. Bij neutrale pH bepaalt men slechts een fractie van het totale renine. Daarnaast is er een niet-dialyseerbare factor, die renine-achtige activiteit vertoont na activatie door zuur of koude (Derkx et al., 1976; Atlas et al., 1977). Deze vorm van renine wordt inactief- of prorenine genoemd of ook wel big renin. Deze inactieve voorloper is gevonden in de nier, plasma en amnionvocht, waar het ongeveer 80% uitmaakt van het totale renine (Skinner et al., 1975b). In plasma vormt prorenine 52% van het totale renine, met een grote spreiding: 11 - 95% (Atlas et al., 1977). Bij natriumdepletie ziet men een parallele toeneming van actief en inactief renine. Propranolol verlaagt het gehalte actief renine, waarbij wel gesuggereerd is dat het inactieve renine geremd wordt. Het gehalte actief renine daalt ongeveer 55%. Als de bloeddruk daalt door beta-blokkade stijgt het gehalte inactief renine. Wanneer de bloeddruk geen response toont, blijft het prorenine onveranderd en daalt de totale renine-concentratie. Deze verschillende reactiepatronen verklaren mogelijk de controversiële resultaten ten aanzien van renine-suppressie tijdens beta-blokkade (Derkx et al., 1976; Atlas et al., 1977). Wellicht wordt renine na synthese in de juxta-glomerulaire cellen als inactieve vorm gestapeld en vóór release in de circulatie geactiveerd (Derkx et al., 1976). Birkenhäger et al. (1978) maken aannemelijk, dat de nier zowel actief als inactief renine kan uitscheiden. Onder basale omstandigheden zou de secretie van actief renine overheersen.

#### 4.3. De renine-secretie

Baroreceptoren, macula densa, sympathisch zenuwstelsel en humorale factoren spelen een rol bij de renine-secretie.

##### 4.3.1. De baroreceptor theorie \*

Na de eerste proeven van Goldblatt meende men, dat ischaemie de belangrijkste prikkel voor de renine-release was. Vervolgens werd de polsdruk aangemerkt als de renine stimulerende factor. Tobian et al. (1959) suggereerden het bestaan van baro- of rek-receptoren. Een verhoging van de druk ter hoogte van de afferente arteriole rekt de granulaire cel en bevordert de renine-release (Vander, 1967). Schalekamp et al. (1970, 1971) toonden een negatieve relatie aan tussen filtratiefraction en plasma-renine-concentratie. Suppressie van de renine-release wordt door hen verklaard uit toeneming van de intravasculaire druk ter hoogte van de juxta-glomerulaire cellen. Pedersen en Kornerup (1976) stellen, dat de renine-release afhankelijk is van veranderingen in de niervaatweerstand in de arteriolen van de glomerulus. Deze waarnemingen steunen de baroreceptor theorie. De renine-secretie kan gewijzigd worden zonder medewerking van de macula densa (Stein en Ferris, 1973). Als de macula

densa wordt uitgeschakeld, de nier wordt gedenerveerd en de bijniere worden verwijderd, ziet men bij verbloeding toch een opmerkelijke renine-release (Davis, 1971; Davis en Freeman, 1976; Blaine et al., 1972).

Blaine et al. (1972) menen dat de renale vaatreceptor reageert op drukveranderingen in de arteriole. Later werd gesteld dat de receptor reageert op spanningsveranderingen in de wand der arteriolen (Davis en Freeman, 1976). De baroreceptor is actief in het auto-regulatie gebied van de bloeddruk. Bij lagere drukken wordt het accent meer verlegd naar de macula densa (Blaine et al., 1972). De beide receptor systemen zijn waarschijnlijk parallel geschakeld. De vaatreceptor speelt aldus een belangrijke rol in de renine-secretie bij decompensatio cordis, levercirrhose, arteria renalis stenose, bloedingen, zoutdepletie en volume-expansie (Davis en Freeman, 1976).

#### 4.3.2. De macula densa hypothese

Aan de macula densa werd een bijzondere betekenis ten aanzien van de renine-release toegedacht wegens de positie ten opzichte van de juxta-glomerulaire cellen. Er heerst geen eenstemmigheid over de prikkel die de macula densa nodig heeft voor de renine-secretie.

Vander (1967) vindt een omgekeerde relatie tussen natriumbelasting van de macula densa en de renine-release, Thurau et al. (1967) vinden het tegenovergestelde.

Na aorta-constrictie is de stijging van de renine-secretie te voorkomen met behulp van diuretica. Vander concludeert daaruit dat afneming van de natriumbelasting de renine-release bevordert. Verschillende studies steunen deze veronderstelling (o.a. Freeman et al., 1974). Wanneer de natriumbelasting toeneemt, wordt het natriumtransport van de macula densa verhoogd. De intracellulaire natrium-concentratie stijgt en de renine-secretie wordt verlaagd (Blaine et al., 1972). Door toediening van furosemide is de natriumbelasting ter hoogte van de macula densa wel verhoogd, maar het natriumtransport is verminderd. De intracellulaire natrium-concentratie daalt en de renine-secretie stijgt. De renine-secretie verloopt omgekeerd evenredig met de snelheid van het natriumtransport door de macula densa. In de macula densa wordt mogelijk een 'renin releasing factor' geproduceerd, die de membranen der granulae in de juxta-glomerulaire cellen oplost (Blaine et al., 1972). Thurau et al. (1967) belastten via micropuncties de macula densa met NaCl. Zij concluderen uit deze studies, dat de renine-secretie toeneemt, wanneer de natriumbelasting stijgt. Binnen elk nephron zou een intrarenaal feed back mechanisme werkzaam zijn: wanneer de natriumbelasting of de natrium-concentratie stijgt, wordt de macula densa gestimuleerd. Het gehalte angiotensine II stijgt daardoor. Deze stof veroor-

zaakt constrictie van de afferente arteriole. Als gevolg daarvan neemt de glomerulaire capillaire druk af en daalt eveneens de filtratiesnelheid. Het resultaat van deze kettingreactie is een afneming van het natriumgehalte van de proximale nephronen. Dit lokale feed back mechanisme is echter moeilijk in te passen in de voorstelling, die men zich in het algemeen van de macula densa functies maakt.

#### 4.3.3. De rol van het sympathische zenuwstelsel

Het sympathische zenuwstelsel speelt een belangrijke rol bij de renine-secretie (Michelakis en McAllister, 1972; Esler et al., 1977), maar is niet essentieel (Bravo et al., 1975b). Bij hoge bloeddrukwaarden zou de renine-secretie voornamelijk door nierzenuwen gereguleerd worden, bij lage waarden voornamelijk door de druk in de arteria renalis. De nier heeft een rijke sympathische en parasymphatische innervatie (Davis en Freeman, 1976). De sympathische vezels zijn in de meerderheid. Barajas (1964) toonde door middel van electronen-microscopisch onderzoek talrijke niet-gemyeliniseerde zenuwvezels aan in de buurt van afferente en efferente arteriolen in apen en ratten. Wägermark et al. (1968) vonden met een histochemische fluorescentie techniek in de arteriolaire wanden van het juxta-glomerulaire apparaat granulae bevattende sympathische zenuwuiteinden. Silverman en Barajas (1974) namen een snel en bijna volledig verdwijnen van de granulae waar na behandeling met reserpine. Aldus werd een morphologische basis gelegd voor een directe invloed van sympathische zenuwen op de renine-release. Bühler et al. (1975) zijn van mening, dat variaties in het sympathische zenuwstelsel de renine-release besturen via deze zenuwen, die eindigen in het juxta-glomerulaire apparaat. Vander (1967) meent, dat het effect van het sympathische zenuwstelsel op drie manieren te verklaren is: een directe contrôle van de granulaire cel, versterking van het signaal naar de rek-receptoren of versterking van het signaal naar de macula densa.

De rol van de nierzenuwen bij de renine-secretie is vanuit verschillende invalshoeken te belichten. Directe stimulatie van de nierzenuwen doet de renine-release toenemen (Vander en Geelhoed, 1965a; La Grange et al., 1973). Vander en Geelhoed (1965a) schrijven dit effect toe aan afneming van de hoeveelheid gefilterd natrium dan wel aan een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen. Johnson et al. (1971) toonden aan, dat papaverine geen invloed had op de aldus opgeroepen renine-release. Daarmee wordt aannemelijk gemaakt, dat het effect van nierzenuwstimulatie niet verloopt via de arteriolen, maar dat er sprake is van een rechtstreekse beïnvloeding van het juxta-glomerulaire apparaat. Na denervatie van de nier veroorzaakt natrium-depletie geen renine-release meer (Davis, 1971). De nierzenuwen spelen dus een belangrijke rol bij de renine-secretie, maar daaraan moet worden toegevoegd, dat andere mechanismen snel in actie komen als het sympathische zenuwstel-

sel het laat afweten (Davis en Freeman, 1976).

Reid et al. (1975) vinden renine-suppressie als clonidine in de derde hersenventrikel van honden wordt gespoten. Zij concluderen daaruit, dat renine-suppressie optreedt door een centraal opgewekte afneming van de sympathische activiteit.

Bij een plotselinge daling van de nierperfusiedruk heeft het zenuwstelsel een krachtige stimulerende werking op de renine-release: door kiepen (Esler en Nestel, 1973a; 1973b; Davis en Freeman, 1976; Zanchetti et al., 1976), natriumdepletie (Michelakis en McAllister, 1972; Zanchetti et al., 1976), vasodilatatie (Pettinger et al., 1973b; Campbell et al., 1975; Keeton et al., 1976; Wester et al., 1976b), inspanning, koude en hypoglycaemie (Esler en Nestel, 1973b; Davis en Freeman, 1976). Beta-blokkers hebben een supprimerend effect op de renine-stimulatie door kiepen, mogelijk als uiting van een afgenomen reactiviteit van het sympathische zenuwstelsel (Esler en Nestel, 1973a). De stijging van de plasma-renine-activiteit door verticale houding en natriumdepletie is niet geheel door propranolol te voorkomen (Omvik et al., 1976). Kaneko et al. (1970) merken op, dat zenuw-afhankelijke en zenuw-onafhankelijke mechanismen in het spel zijn.

Toediening van adrenaline en noradrenaline via de arteria renalis doet de renine-release toenemen (Vander, 1965b; Wathen et al., 1965; Johnson et al., 1971). Het effect van adrenaline is op te heffen met behulp van papaverine, zodat de renine-secretie in dit geval waarschijnlijk berust op een effect op de arteriolen. Noradrenaline heeft waarschijnlijk een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen.

Het is nog niet geheel duidelijk, welk type receptor betrokken is bij deze gebeurtenissen. Men is het er vrij algemeen over eens dat de beta-receptor een bemiddelende rol speelt bij het stimuleren van de renine-secretie (Winer et al., 1969; Assaykeen et al., 1970; Salvetti et al., 1973; Vandongen et al., 1973; Pettinger en Mitchell, 1975b; Davis en Freeman, 1976; Johnson et al., 1976a; Zanchetti et al., 1976; Zanchetti, 1977; Strang, 1978). Reid et al. (1972) menen dat deze beta-receptor extrarenaal is gelegen. Verschillende auteurs dragen echter bewijsmateriaal aan, pleitend voor een intrarenale localisatie (Vandongen et al., 1973; Johnson et al., 1976a; Zanchetti et al., 1976). Na uitschakeling van de macula densa (in een 'non-filtering kidney' model) en de renale vaatreceptor (door papaverine) stijgt de renine-secretie toch wanneer catecholamines worden toegediend aan honden (Johnson et al., 1976a). Vandongen et al. (1973) vonden stijging van de renine-secretie in het geïsoleerde rattenier-model onder invloed van isoproterenol en noradrenaline. Onduidelijk blijft welk type beta-receptor is betrokken bij de renine-secretie. Bühler et al. (1975) stellen, dat cardioselectieve beta-1-blokkers de sterkste renine-suppressie geven.

Ook Aberg (1974) vindt met atenolol een sterke afneming van de plasma-renine-



activiteit. Deze gegevens pleiten voor een actieve rol van beta-1-receptoren. Anderzijds vinden Esler en Nestel (1973b) geen effect van cardioselectieve blokkers op de renine-release, hetgeen eerder een beta-2-receptor aanwijst als bemiddelaar bij de renine-release. Amery et al. (1974) vonden aanvankelijk geen effect van atenolol op de plasma-renine-activiteit. Later (Amery et al., 1976) bleek met verbeterde methodieken dat het totale renine-gehalte niet veranderde; de actieve renine-concentratie daalde met 75%.

De rol van de intrarenale alpha-receptor is evenmin volledig opgehelderd. Winer et al. (1969) menen dat de gestimuleerde renine-secretie door alpha- en beta-blokkade geremd kan worden. Michelakis en McAllister (1972) vinden geen effect van alpha-blokkade op de renine-secretie, terwijl Keeton et al. (1976) een stimulatie daarvan aantonen. Pettinger et al. (1976) maken in experimenten met ratten aanemelijk, dat clonidine de renine-release remt door activatie van een intrarenale alpha-receptor. Weber et al. (1976) onderschrijven deze mogelijkheid in een studie naar het effect van clonidine in essentiële hypertensie. In de geïsoleerde rattenier blijkt alpha-stimulatie een direct remmend effect te hebben op de via beta-receptoren gestimuleerde renine-secretie (Vandongen en Peart, 1974b; Strang, 1978).

#### 4.3.4. De invloed van humorale factoren

Er bestaat een negatieve relatie tussen plasma-natrium-concentratie en granulatie-index van het juxta-glomerulaire apparaat (Hartroft en Hartroft, 1961) en tevens tussen plasma-natriumgehalte en renine-activiteit (Brown et al., 1965). Daling van de voorraad uitwisselbaar natrium stimuleert de renine-secretie (Baer et al., 1969). Het effect van natrium op de renine-secretie wordt gedeeltelijk via volume-expansie geëffectueerd, maar er is ook een directe component (Nash et al., 1968).

Verhoging van de plasma-kalium-spiegel remt de renine-secretie (Assaykeen et al., 1970; Brunner et al., 1970; Stein en Ferris, 1973; Davis en Freeman, 1976). Verandering van de natriumbelasting van de macula densa is mogelijk de verklaring. Brunner et al. (1970) spreken van een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen of verandering in het tubulaire natriumtransport.

Angiotensine II heeft een remmend effect op de renine-release (Vander en Geelhoed, 1965a; Blair-West et al., 1971; Shade et al., 1973; Vandongen et al., 1974a; Bühler et al., 1975; Campbell et al., 1975; Keeton et al., 1976). Uit experimenten met geïsoleerde rattenieren is gebleken, dat deze remming intrarenaal plaatsvindt (Vandongen et al., 1974a) en wel door middel van de vaatreceptor (Shade et al., 1973) of door een directe feed back op de juxta-glomerulaire cellen (Vander en Geelhoed, 1965a; Blair-West et al., 1971; Campbell et al., 1975; Keeton et al., 1976). Saralazine heft deze short-loop negatieve terugkoppeling op, hetgeen gedeel-

telijk de zeer sterke reninestijging van deze angiotensine-antagonist verklaart (Keeton et al., 1976). Angiotensine II remt de renine-release op basis van structurele eigenschappen, die ook verantwoordelijk zijn voor het systeem-pressor-effect (Vandongen et al., 1974a), alhoewel de renine-suppressie reeds optreedt bij non-pressor doses (De Champlain et al., 1966).

Het antidiuretisch hormoon remt de renine-secretie, mogelijk eveneens door een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen (Bunag et al., 1967; Shade et al., 1973; Schrier et al., 1975). Bilaterale cervicale vagotomie veroorzaakt een afnemning van de renine-release (Schrier et al., 1975), waarschijnlijk door stijging van het anti-diuretisch hormoon.

#### 4.4. Klinische aspecten

In het begin van de zeventiger jaren stelden Laragh en medewerkers voor, patiënten met hypertensie in te delen in groepen met lage, normale en hoge plasmarenine-activiteit. Gerelateerd aan de natrium-excretie blijkt de verdeling als volgt te zijn: low-renin in 18 - 30%, normal-renin in 55 - 59% en high-renin in 15 - 23% (Brunner et al., 1972; Laragh et al., 1972; Laragh, 1973; Bühler et al., 1975).

Renine zou een strategische positie innemen bij de bloeddrukcontrole (Stein en Ferris, 1973; Laragh et al., 1977). Op grond van het renine-profiel stellen Laragh et al. (1973, 1977) een vasoconstrictie-volume model op, dat etiologische, prognostische en therapeutische consequenties heeft voor elk der renine-subgroepen. Renine staat centraal in de long-term regulatie van de bloeddruk. Het zenuwstelsel, catecholamines etc. zouden secundair zijn. Hoewel deze theorie voor bepaalde vormen van hypertensie door andere auteurs wordt onderschreven, speelt renine in de meerderheid der gevallen een ondergeschikte rol (o.a. Birkenhäger en Schalekamp, 1976a; Weidmann et al., 1977; Fagard, 1978). In terminale nierinsufficiëntie is de hypertensie volume- en renine-afhankelijk (Schalekamp et al., 1973). Bij patiënten met acute glomerulonephritis is de onevenredige renine-secretie verantwoordelijk voor de hoge vaatweerstand en de vertraging in de normalisering van de bloeddruk (Birkenhäger et al., 1970).

Als oorzaak voor de renine-suppressie in ongeveer 25% der patiënten met essentiële hypertensie noemen Jose et al. (1970) twee mogelijkheden. Allereerst kan er sprake zijn van een fysiologische remming door toeneming van het plasma-volume, verhoogde druk ter plaatse van de baroreceptor of een verhoogde natriumbelasting ter hoogte van de macula densa. In de tweede plaats kan er een stoornis zijn in het juxta-glomerulaire apparaat: wellicht is er een onvermogen tot renine-productie of is er een defect in het 'sensing'-mechanisme, bijvoorbeeld een verlaagde receptor-gevoeligheid. Schalekamp et al. (1974a) menen, dat de lage renine-activiteit meer door

suppressie dan door een defecte secretie wordt veroorzaakt. Birkenhäger et al. (1972) stellen, dat de renine-concentratie wordt onderdrukt door veranderde intrarenale drukverhoudingen, zich uitend in een toeneming van de filtratie-fractie. Abnormale natrium-retentie (Lebel et al., 1974) en volume-toeneming (Schalekamp et al., 1974b) zijn niet de oorzaak van de renine-suppressie.

Zoals gezegd zou de indeling in renine-subgroepen o.a. prognostische consequenties hebben. In de high-renin groep zou het renine verantwoordelijk zijn voor het in stand houden van de hoge bloeddruk (Brunner et al., 1973; Bühler et al., 1973). Men baseert dit vooral op de effecten van saralazine. Daarmee zou zijn aan te geven in hoeverre hypertensie renine-afhankelijk is (Brunner et al., 1973).

Patiënten met een hoog renine-gehalte zouden een verhoogd risico hebben ten aanzien van vasculaire complicaties (Brunner et al., 1972). Vele auteurs hebben zich afgezet tegen deze stelling (o.a. Schalekamp en Birkenhäger, 1972; Kaplan, 1975). De 'vasculotoxiciteit' van renine is alleen in hoge concentraties aantoonbaar. In dit verband verdient de hypothese van Gordon (1978) aandacht. Hij stelt, dat een verhoogd renine-gehalte eerder bloeddrukverlagend werkt; renine zou zich aan de vaatwand binden en vasodilatatie veroorzaken! Tevens is de verdeling van patiënten in verschillende renine-groepen willekeurig, waar er immers een continu spectrum bestaat. De high-renin subgroep is volgens Bühler et al. (1975) samengesteld uit twee categorieën van patiënten: jonge patiënten met vroege, matige hypertensie en oudere patiënten met ernstige hypertensie, berustend op ischaemische nierziekten.

Angiotensine II speelt wel een belangrijke rol bij het in stand houden van de arteriële bloeddruk, door een effect op specifieke receptoren in arteriëel glad spierweefsel en de bijnierschors (Johnson en Davis, 1973). Ook Pals et al. (1971) en Pals en Masucci (1973) zijn van mening, dat de hypertensie bij boven-normale renine-waarden door de pressorwerking van angiotensine II bepaald wordt. Fagard (1978) formuleert het wat genuanceerder: in liggende, zittende en staande houding draagt angiotensine II bij tot het handhaven van de bloeddruk, afhankelijk van de natriumvoorraad. MacGregor en Dawes (1976) stellen, dat patiënten met hoog en laag angiotensine II tot etiologisch verschillende groepen behoren.

De low-renin patiënten hebben volgens Brunner et al. (1972) een gunstige prognose. Zij hebben een veel kleinere kans op het ontwikkelen van vasculaire complicaties. Agressieve therapie zou bij hen niet nodig zijn, aangezien zij zichzelf een fysiologische therapie aandoen. De low-renin subgroep zou een aparte categorie vormen met een aparte etiologie en prognose. In deze groep zou sprake zijn van een endogene deficiëntie van beta-adrenerge tonus (Bühler et al., 1973; Esler et al., 1977). De meeste gegevens tonen echter aan dat de low-renin groep geen aparte patholo-

gische eenheid vormt, maar een fase is in het hypertensieve proces (Schalekamp et al., 1974a, 1977b; Kaplan, 1977). Het plasma-renine-gehalte neemt af naarmate de hypertensie voortschrijdt.

Vele auteurs hebben aangetoond dat een laag renine-gehalte niet beschermt tegen vaatcomplicaties (Doyle et al., 1973; Gulati et al., 1973; Mroczek et al., 1973; Kaplan, 1975; Birkenhäger et al., 1977b). Een prospectieve studie (Birkenhäger et al., 1977b; De Leeuw et al., 1978b) toonde aan dat bij hypertensie met een laag renine-gehalte de prognose niet gunstiger is. Kaplan (1977) voegt daaraan toe, dat kennis van de plasma-renine-activiteit in de meeste gevallen geen klinische betekenis heeft.

## HOOFDSTUK V

### VASODILATOREN, BETA-BLOKKERS EN COMBINATIE-THERAPIE LITERATUUROVERZICHT

#### 5.1. Inleiding

In dit hoofdstuk worden de klinische, haemodynamische en endocrinologische effecten van vasodilatoren en adrenerge blokkers besproken aan de hand van literatuurgegevens. De nadruk valt op de door ons gebruikte medicamenten: hydralazine, L 6150, prazosin, propranolol, atenolol en labetalol. In het kort komen ook andere vasodilatoren ter sprake. Het hoofdstuk wordt afgerond met een rechtvaardiging van en een pleidooi voor de combinatie van beide groepen medicamenten in ernstige vormen van hypertensie.

#### 5.2. Vasodilatoren

##### 5.2.1. Vasodilatatie in het algemeen

De arteriële bloeddruk wordt gereguleerd door het autonome zenuwstelsel, renale en humorale factoren en lokale myogene mechanismen. Haemodynamisch gezien is de bloeddruk een functie van cardiac output en vaatweerstand.

Ongeacht het begin van de hypertensie, ligt de haemodynamische fout bij gefixeerde hypertensie in het algemeen niet in een constant verhoogde cardiac output, maar in een toegenomen perifere vaatweerstand (Birkenhäger et al., 1968; 1976a). Het is daarom van belang te onderkennen, welke factoren de vaatweerstand beheersen. Johnston (1975) maakt de volgende indeling:

1. locale vaatfactoren
  - a. humorale factoren
  - b. autoregulatie
2. het sympathische zenuwstelsel
  - a. vasoconstrictie: alpha-receptoren
  - b. vasodilatatie: beta-receptoren

### 3. humorale mechanismen

a. vasoconstrictoir: renine-angiotensine-aldosteron systeem, catecholamines

b. vasodilatoir: prostaglandines, kinines.

Het verlagen van de hoge perifere weerstand lijkt, ongeacht de pathofysiologische mechanismen, een logische benadering van het hypertensieprobleem (Gottlieb et al., 1972; Zacest et al., 1972; Bello et al., 1974; Koch-Weser, 1974b; Johnston, 1975; Bryan et al., 1977; Cambridge et al., 1977a en Kincaid-Smith, 1978).

Sympathicus-blokkeerders kunnen de vaatweerstand verlagen, maar hebben belangrijke nadelen. De sympathicusfunctie wordt namelijk door het gehele lichaam geblokkeerd en niet alleen ter hoogte van de weerstandsvaten. Zo worden homeostatische reflexmechanismen uitgeschakeld met als gevolg orthostatische hypotensie en bloeddrukdaling bij inspanning. In liggende houding speelt sympathische stimulatie van weerstands- en capaciteitsvaten een relatief onbelangrijke rol. Sympathicolitica hebben in deze houding daarom te weinig effect op de bloeddruk. Bovendien werken deze medicamenten slechts één der mechanismen tegen, die vasoconstrictie veroorzaken (Koch-Weser, 1974b).

Bij vasodilatoren kent men deze problemen niet. Zij attaqueren de vasoconstrictie of deze nu door adrenerge of andere mechanismen wordt veroorzaakt. De precapillaire arteriolen vormen het aangrijpingspunt der vasodilatoren. Aldaar is ook de grootste weerstand tegen de bloedstroming gelocaliseerd (Zacest, 1975). De veneuze vaten worden relatief ongemoeid gelaten. Vasodilatoren verlagen de perifere weerstand veelal via een directe werking op de gladde musculatuur. De bloeddrukverlaging leidt via de baroreceptoren in de aortaboog en de sinus caroticus tot een sympathico-adrenale reactie, welke de polsfrequentie en cardiac output doen toenemen. Vasodilatoren bewerken door hun farmacologische eigenschappen dus een hyperdynamische circulatie, waardoor het hypotensieve effect wordt tegengewerkt (Zacest, 1975). Een potentiëel nadeel van vasodilatatie is voorts de stijging van de plasma-renine-activiteit (Koch-Weser, 1974b; Cambridge et al., 1977a), voornamelijk door sympathische stimulatie van de nieren (zie pag. 111).

Tenslotte geven de vasodilatoren aanleiding tot retentie van water en zout. Deze retentie komt misschien mede tot stand door het renine-angiotensine-aldosteron systeem en mogelijk ook door een direct effect op de niertubuli (Koch-Weser, 1974b; Zacest, 1975). Humphrey et al. (1971) achten een toegenomen resorptie van natrium in de proximale tubulus verantwoordelijk. Mogelijk berust dit fenomeen op redistributie van de renale bloeddorstrooming. Naast deze algemene problemen kent elke vasodilator nog specifieke bijwerkingen.

**Samenvattend** lijkt perifere vasodilatatie een attractieve benadering van het hypertensieprobleem. Vasodilatoren veroorzaken een directe relaxatie van de gladde

musculatuur der precapillaire arteriolen. Bekende bijwerkingen zijn de hyperkinetische circulatie via de baroreceptor-reflex, een verhoogde renine-secretie en retentie van water en zout.

### 5.2.2. Hydralazine

In 1950 beschrijven Gross et al. de effecten van 'Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter'. Het betrof een stof met een phthalazine-ring en hydrazine zijketen (fig. V-1). Het nieuwe preparaat kreeg de naam hydralazine. De eerste resultaten toonden een sterke en langdurige bloeddruk-

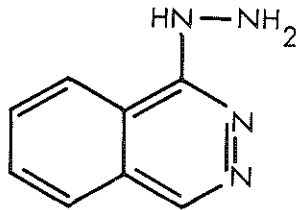


Fig. V-1. Structuurformule van hydralazine

daling aan, zowel bij het konijn (Gross et al., 1950) als bij de mens (Reubi, 1951). In tegenstelling tot de toen bekende antihypertensiva bleek met hydralazine de doorbloeding van verschillende organen toe te nemen. Na het aanvankelijke enthousiasme kwam het nieuwe antihypertensivum in diskrediet wegens hinderlijke bijwerkingen, namelijk hoofdpijn, hartkloppingen, misselijkheid en transpireren. Sinds het begin van de zeventiger jaren verheugt hydralazine zich in een hernieuwde belangstelling, nu reflex-tachycardiën met beta-blokkade voorkomen kunnen worden.

#### Werkingsmechanismen

Aanvankelijk veronderstelde men dat hydralazine bloeddrukverlagend werkt via een centraal mechanisme (Merrill en Kenyon, 1953; Moyer et al., 1953a, Moyer, 1953b). Op het niveau van het mesencephalon zou de outflow van sympathische pressorprikkels worden geremd. Stunkard et al. (1954) en Van Zwieten (1968) dragen argumenten aan, die pleiten tegen een centraal effect. Intraveneuze toediening van hydralazine gaf bij patiënten met een dwarslaesie een even sterke bloeddrukdaling als bij hypertensieve patiënten met een normale innervatie. Hydralazine, ingespoten in de arteria vertebralis van proefdieren, veroorzaakt niet een grotere response dan intraveneuze toediening. Voorts is gesuggereerd, dat hydralazine een direct effect op het adrenerge systeem zou hebben. Barrett et al. (1965) menen, dat

hydralazine in dit opzicht een tweeledige werking bezit: alpha-adrenerge blokkade en beta-adrenerge stimulatie. Brunner et al. (1965) en later Sannerstedt et al. (1971) achten een effect op het perifere adrenerge systeem onwaarschijnlijk.

Reeds in 1954 opperde Stunkard de mogelijkheid, dat hydralazine direct op de vaatwand werkt. Na locale intra-arteriële injectie van hydralazine in de ledematen van dwarslaesie patiënten zag hij een toeneming van de bloedstroming. Åblad (1963) draagt in een uitgebreid artikel een grote hoeveelheid argumenten aan voor een perifere aangrijpingspunt. Aangezien de cardiac output toeneemt na hydralazine-injectie, moet de daling van de bloeddruk tot stand komen door afneming van de perifere vaatweerstand. De experimenten van Åblad maken aannemelijk, dat dit perifere en niet centraal tot stand komt. Na intraveneuze injectie van hydralazine neemt de vaatweerstand in de onderarm af. Wordt de bloedtoevoer naar de arm tijdens de injectie geblokkeerd, dan ziet men een duidelijke, persisterende toeneming van de vaatweerstand. De catecholamine-release blijft onveranderd. De stijging van de weerstand berust dus op verhoogde vasoconstrictoire activiteit als reflex op een verlaagde druk ter hoogte van de aortaboog en de sinus caroticus. Deze experimenten pleiten voor een perifere localisatie van het vasodilerend effect van hydralazine. Met volumemetingen kon Åblad verder aannemelijk maken dat hydralazine voornamelijk op de arteriolen en niet op de venulae werkt, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld Na-nitriet. In vitro-proeven op coronair vaten van rat en konijn toonden relaxatie van de gladde spierwand der vaten aan. Momenteel wordt algemeen aangenomen, dat hydralazine de bloeddruk doet dalen door een directe werking op de gladde musculatuur der arteriolen (Brunner et al., 1967; Hunyor, 1975; Sannerstedt et al., 1971; Sannerstedt, 1978).

Studies met gemerkt hydralazine toonden een grote affiniteit voor de wand van aorta- en spierarteriën aan (Perry et al., 1962; Moore-Jones en Perry, 1966).

Op cellulair niveau remt hydralazine enkele enzymen, zoals histaminase en mono-amino-oxidase (Schroeder, 1952; Åblad, 1963). Het antihistaminase-effect zou verantwoordelijk zijn voor de bekende hoofdpijnklachten. Hydralazine verhoogt (evenals papaverine, nitroglycerine en diazoxide) het gehalte cyclisch AMP in glad spierweefsel (Anderson, 1973). Het mechanisme van deze verhoging is nog niet duidelijk, maar mogelijk spelen de catecholamines een bemiddelende rol; c-AMP bewerkstelligt relaxatie van de gladde spierwand door een effect op de  $Ca^{++}$ -binding.

Na intraveneuze toediening verlaat hydralazine snel zijn bindingsplaats in de bloedbaan en hecht zich stevig aan de gladde spierwand. Weefsels en organen met een hoge bloeddorstrooming ontvangen dus een grotere hoeveelheid (Åblad, 1963). Na orale toediening wordt hydralazine snel en volledig geresorbeerd. Binnen 1 à 2 uur worden de hoogste concentraties in het serum bereikt, waar het voor 80% aan



eiwitten is gebonden. Intraveneus toegediend worden aanzienlijk hogere concentraties bereikt. Dit verschil berust op transformatie in de lever (first pass effect). Hydralazine wordt namelijk grotendeels in de lever gemetaboliseerd (Hunyor, 1975; Koch-Weser, 1976) door middel van acetylering. De snelheid van dit proces is afhankelijk van de genetisch bepaalde activiteit van het N-acetyl-transferase in de lever. Ongeveer 1/3 deel der patiënten behoort tot de snelle acetylatoren (Hunyor, 1975). Een relatie tussen acetylator-phenotype en response op hydralazine is niet geheel duidelijk. Bij adequate beta-blokkade hebben trage acetylatoren een hogere dosis hydralazine nodig om dezelfde response te tonen als snelle acetylatoren (Reidenberg en Drayer, 1978a). Zonder beta-blokkade zou een dergelijke relatie niet bestaan. Een verklaring hiervoor ligt mogelijk in het feit, dat sommige metabolieten van hydralazine een krachtiger hypotensieve werking bezitten dan hydralazine zelf (McNay et al., 1978), terwijl beta-blokkade op zich wellicht ook het acetyleringsproces beïnvloedt. Mogelijk zijn ook de bijwerkingen gerelateerd aan de snelheid van acetylatie (Kincaid-Smith, 1978). De halfwaardetijd van hydralazine bedraagt 3 à 4 uur met grote individuele variaties, onafhankelijk van het acetylator-phenotype. Hydralazine wordt voornamelijk in de vorm van metabolieten in de urine uitgescheiden. Slechts 4 - 14% verschijnt onveranderd in de urine (Reidenberg en Drayer, 1978a).

### **Effect op de bloeddruk**

Hier vermelden wij alleen het effect van hydralazine als monotherapie. De bloeddrukdaling door combinatie met beta-blokkers komt in hoofdstuk 5.5. ter sprake.

Na intraveneuze toediening in dierexperimenten daalde de gemiddelde bloeddruk 40% bij het konijn (Gross et al., 1950), 23 mm bij honden (Massingham en Hayden, 1975) en 10%, respectievelijk 17% bij normotensieve en spontaan hypertensieve ratten (Pettinger en Keeton, 1975a). Intraveneuze toediening van 15 mg hydralazine aan dwarslaesie patiënten gaf een daling van de diastolische druk van 10 - 25 mm Hg, vergelijkbaar met het effect bij 'normale' hypertensieve personen (Stunkard et al., 1954).

Per os toegediend resulteert hydralazine in een gemiddelde (mean arterial pressure) bloeddrukdaling van 10 à 25 mm Hg (Ueda et al., 1970; Sannerstedt et al., 1971; Siitonen et al., 1974 en Koch-Weser, 1974b) of 21 à 28% (Freis et al., 1953; Pettinger en Keeton, 1973c). Persson (1975) vindt een significante tensiedaling van  $\pm 10/7$  mm Hg; Moyer (1953b) vindt bij 35% der patiënten een gemiddelde bloeddrukdaling van 20 mm Hg of meer.

Merrill en Kenyon (1953) beschrijven een grote groep patiënten die gedurende

1 tot 15 maanden maximaal 800 mg hydralazine per dag kregen. De bloeddruk daalde in deze groep 26/14 mm Hg, in een placebogroep 12/4 mm Hg; 24% der met hydralazine behandelde patiënten kregen een bloeddruk lager dan 95 mm Hg; Schroeder (cit. Merrill en Kenyon, 1953) vermeldt bij neurogene hypertensie een bloeddrukdaling van 35/25 en 37/40 mm Hg bij maligne hypertensie. Het bloeddrukverlagend effect van hydralazine houdt ongeveer 6 uur aan. Orthostatische tensiedaling wordt bij hydralazine vrijwel niet waargenomen (Moyer, 1953b; Hansson et al., 1971; Gottlieb et al., 1972; Koch-Weser, 1974b).

### **Effect op renale en systeem-haemodynamica**

Hydralazine veroorzaakt een directe relaxatie van de gladde spierwand der arteriolen. De perifere vaatweerstand neemt dus af: 62% (Freis et al., 1953) à 75% (Koch-Weser, 1976). Het gevolg is een toeneming van de sympathische activiteit via de baroreceptor-reflex. Hartfrequentie en slagvolume stijgen (Moyer et al., 1953a; Ablad, 1963; Dahr et al., 1971; Gifford, 1974; Persson, 1975). Ablad wijst erop, dat hartfrequentie en cardiac output ook toenemen als de bloeddruk gelijk blijft. Men kan zich daarom afvragen of de toegenomen sympathicus-activiteit wel op een reflexmechanisme berust. Men bedenke dan dat de gestimuleerde sympathicus de bloeddrukdaling door vasodilatatie geheel kan compenseren, zoals in een vergelijkbare situatie - arterio-veneuze fistel - is aangetoond.

Brunner et al. (1967) benadrukken dat de cardiale reflex als reactie op de bloeddrukdaling eerder op verhoogde sympathicus-activiteit dan op afgenomen vagus-activiteit berust. Ook Glick en Braunwald (1965) komen in experimenten op honden tot deze conclusie. Toeneming van de sympathische prikkels resulteert in constrictie van de perifere vaten door de overheersende stimulatie van alpha-adrenerge receptoren en tevens in verhoogde hartactiviteit door stimulatie van de cardiale beta-receptoren. De vasoconstrictie-component van deze reflex wordt echter gemaskeerd door de directe werking van hydralazine (Brunner et al., 1967).

Onder invloed van dit reflexmechanisme stijgt de hartfrequentie: 17% (Ueda et al., 1970), 32% (Freis et al., 1953) of zelfs 50 - 75% (Koch-Weser, 1976). Alleen Siitonen et al. (1974) konden, mogelijk door lage dosering, geen significante frequentiestijging aantonen.

Het slagvolume neemt toe met 45% (Freis et al., 1953), de cardiac output met 18 - 119% (Stein en Hecht, 1955), 50 - 75% (Koch-Weser, 1976), 75% (Moyer et al., 1953a) en 128% (Freis et al., 1953). Deze cardiale reflexen werken de bloeddrukdaling tegen, zodat de mean arterial pressure door hydralazine maximaal 25 mm Hg wordt verlaagd (Koch-Weser, 1976). Koch-Weser (1974a) maakte in dierexperimenten aannemelijk, dat hydralazine geen direct positief inotroop en positief chrono-

troop effect heeft.

Gross et al. (1950) merkten reeds op dat de doorbloeding van de arteria renalis toenam na hydralazine. Ook andere onderzoekers (Moyer et al., 1953a; Moyer, 1953b; Stein en Hecht, 1955; Åblad, 1963; Ueda et al., 1970; Gottlieb et al., 1972; Persson, 1975; Kincaid-Smith, 1978) vermelden een gelijkblijvende of iets toenemende renal plasma flow of renal blood flow. Deze toeneming kan niet alleen aan een hogere cardiac output worden toegeschreven, want ook na voorafgaande ganglion-blokkade door hexamethonium, als stijging van de cardiac output wordt geblokkeerd, neemt de nierdoorbloeding toe (Stein en Hecht, 1955). Soms daalt de renal plasma flow, namelijk als de bloeddruk sterk afneemt of als de uitgangswaarde reeds laag is. De glomerulusfiltratie blijft min of meer gelijk (Moyer et al., 1953a; Stein en Hecht, 1955; Ueda et al., 1970; Gottlieb et al., 1972). De bloedstroming door de lever neemt toe, volgens Freis et al. (1953) met 31 à 110%, de flow in het splanchnicus-gebied eveneens, terwijl de doorbloeding van de beenspieren met 15% afneemt. In de overige spieren, hersenen en huid treedt weinig stroomverandering op. Wat de volumina betreft, meent Åblad (1963) dat plasmavolume en bloedvolume iets afnemen, terwijl het pulmonale bloedvolume niet verandert. Gifford (1974) vermeldt 'een sterke' expansie van het plasmavolume, passend bij het natrium-retinerend effect van hydralazine.

### **Effect op renine-secretie**

De plasma-renine-activiteit (PRA) toont na toediening van hydralazine bij mens en dier een saillante stijging. In dierexperimenten wordt een 5- à 7-voudig verhoogde PRA gezien (Pettinger en Keeton, 1973c; Massingham en Hayden, 1975). Bij de mens is deze stijging minder sterk (Ueda et al., 1968, 1970; Gottlieb et al., 1972; Koch-Weser, 1974a; Pedersen en Kornerup, 1975b).

Massingham en Hayden (1975) noemen als mogelijke verklaringen voor de renine-stijging: verhoogde sympathische prikkeling van de juxta-glomerulaire cellen, verhoogde concentratie van circulerende catecholamines, intra-renale haemodynamische veranderingen berustend op vasodilatatie en verlaagde natriumbelasting ter hoogte van de macula densa. Het feit, dat propranolol meer dan 85% van de door hydralazine gestimuleerde renine-release kan voorkomen, zou kunnen betekenen, dat deze renine-productie voornamelijk op rekening komt van de beta-adrenerge component van het sympathische zenuwstelsel.

Ueda et al. (1968, 1970) vonden onder invloed van intra-veneuze hydralazine toediening renine-stijging van gelijke orde bij normotensieve en hypertensieve personen. Bij renovasculaire hypertensie deed zich een veel sterkere stijging voor. De toegenomen renine-release zou kunnen berusten op reductie van de nierperfusie-

druk. Er is echter geen hechte relatie aangetoond tussen bloeddrukdaling en stijging van de PRA. Andere mogelijkheden zijn veranderde intra-renale haemodynamica en een direct effect op de juxta-glomerulaire cellen. Inspuiting van hydralazine in de arteria renalis van hypertensieve patiënten heeft geen effect op de plasma-renine-activiteit (Ueda et al., 1970). Dihydralazine heeft evenmin invloed op de renine-secretie in de geïsoleerde rattenier (Strang, 1978). Een direct effect van hydralazine op de renine-secretie lijkt dus niet aannemelijk. De macula densa speelt waarschijnlijk geen rol van betekenis, daar geen relatie werd gevonden tussen natrium-excretie en renine-release. Daarbij moet benadrukt worden, dat niet de natrium-concentratie op zich, maar het natriumtransport door de cel de renine-secretie beïnvloedt. Bij 20 patiënten met essentiële hypertensie vonden Ueda et al. (1970) geen correlatie tussen de PRA in niervenbloed enerzijds en veranderingen in bloeddruk, nierdoorstroming en niervaatweerstand anderzijds. Wel bleek er een significante correlatie te bestaan tussen de toeneming in PRA na hydralazine en de stijging van de hartfrequentie ( $r = 0,67$ ). De toegenomen renine-release kan dus wellicht gedeeltelijk worden toegeschreven aan reflexmatig toegenomen sympathicus-activiteit.

De toegenomen plasma-renine-activiteit resulteert uiteindelijk in verhoogde spiegels van angiotensine II. Deze stof oefent op meerdere plaatsen een effect uit (Pettinger en Keeton, 1975a): het heeft via het centrale zenuwstelsel een stimulerend effect op het hart en sympathische neuronen worden geactiveerd (Goldstein et al., 1972); angiotensine II is een krachtige pressorstof door een effect op de vaatwand en heeft een direct effect op de bijnier. Al deze factoren hebben een bloeddrukverhogend effect.

Propranolol remt de door hydralazine verhoogde renine-secretie en hartfrequentie. Na nefrectomie is het bloeddrukverlagend effect van hydralazine versterkt (Pettinger en Keeton, 1975a). Er ontstaat ook na deze voorbereiding een tachycardie. Hieruit blijkt, dat de tachycardie door hydralazine niet het gevolg is van de effecten van angiotensine op het centrale zenuwstelsel.

### **Effect op de catecholamine-secretie**

Over het effect van hydralazine op de catecholamine-spiegels zijn de literatuurgegevens schaars. Door reflexmatige toeneming van de sympathische activiteit treedt noradrenaline-depletie van het myocard op (Koch-Weser, 1974a; Massingham en Hayden, 1975). Deze afneming is echter gering en kortdurend (Van Zwieten, 1968). In veneus bijnierbloed stijgt de noradrenaline-concentratie flink, maar ook hier is het effect van korte duur (Van Zwieten, 1968).

## Bijwerkingen

De bijwerkingen van hydralazine berusten gedeeltelijk op reflex-activatie van het sympathische systeem: flushing, hoofdpijn, hartkloppingen, misselijkheid, transpireren (Moyer, 1953b; Goble, 1975; Persson, 1975; Koch-Weser, 1976). Beta-blokade doet deze klachten grotendeels te niet (Goble, 1975). De hoofdpijnklachten berusten mogelijk ook op het antihistaminase effect van hydralazine (Schroeder, 1952). De toegenomen hartarbeid gaat niet vergezeld van een evenredige toeneming van de coronaire bloeddorstrooming; ischaemia cordis, angina pectoris en zelfs myocardinfarcten kunnen hierdoor geprovoceerd worden (Moyer, 1953b; Katila en Frick, 1970; Persson, 1975). Hydralazine mag daarom niet als monotherapie toegepast worden bij patiënten met coronaire hartziekten. Natrium-retentie wordt bij vasodilatoren in het algemeen veelvuldig waargenomen. Het renine-angiotensine-aldosteron systeem en mogelijk een direct renaal mechanisme met versterkte reabsorptie in de proximale tubulus worden verantwoordelijk geacht voor de retentie van water en zout (Gottlieb et al., 1972; Koch-Weser, 1974b).

Hydralazine is min of meer berucht geworden door het uitlokken van een op lupus erythematoses gelijkend beeld. Hunyor (1975) beschrijft één patiënt met dit syndroom in een groep van 30 refractaire hypertonici die gedurende een jaar behandeld werden met hydralazine en propranolol. In 27% bleek de ANF positief te zijn. Deze problemen zouden voorkomen kunnen worden door de dosis hydralazine aan te passen aan het acetylator-phenotype. Wanneer dat niet mogelijk is, zou men als maximale dagdosis 200 mg moeten aanhouden (Hunyor, 1975). Koch-Weser (1976) schat de incidentie van reumatoïde artritis en lupus erythematoses op 10 à 20%. Deze syndromen zouden altijd, zij het soms pas na vele maanden, reversibel zijn.

Perry (1973) bestudeerde de toxische effecten bij 371 patiënten die langdurig (2 maanden tot 20 jaren) een hoge dosis (100 tot 1600 mg per dag) hydralazine gebruikten. Vierenveertig (12,5%) ontwikkelden symptomen, gelijkend op reumatoïde artritis of lupus erythematoses. Bij 25 van deze 'toxische' patiënten werd het acetylator-phenotype bepaald; 24 bleken tot het trage type te behoren. De bloeddruk van deze patiënten bleek vaak zeer hoog te zijn en de reactie op antihypertensieve therapie zeer sterk. Na het staken van hydralazine verdwenen alle symptomen. De mortaliteit steeg sterk door het oplopen van de bloeddruk. De mortaliteit van het toxische hydralazine syndroom zelf was nihil. Er zijn aanwijzingen dat de toxiciteit een langdurig effect, voornamelijk op de bloedvaten, heeft en het terugkeren van de hypertensie blokkeert (Perry, 1978).

Perry (1973) noemt als mechanismen voor het ontstaan van het lupus syndroom o.a.: overgevoeligheidsreactie op hydralazine, inductie van de-novo lupus

erythematodes, activatie van een onderliggend auto-immuun proces.

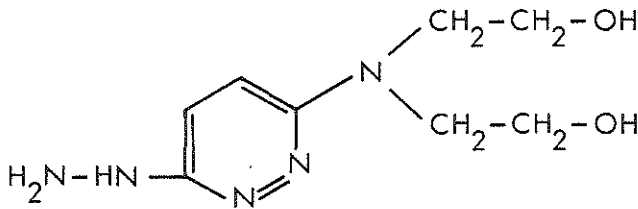
Trage acetylatoren hebben een grotere kans op het ontwikkelen van zowel medicamenteuze als spontane lupus erythematodes (Reidenberg en Drayer, 1978b). Het amine- of hydralazine-deel van medicamenten en niet hun geacetyleerde metabolieten schijnen de oorzaak van lupus te zijn.

Koch-Weser (1976) noemt tenslotte nog de volgende bijwerkingen: drug fever, huidrupties en neuropathie, mogelijk als gevolg van pyridoxine-deficiëntie.

**Samenvattend** berust het werkingsmechanisme van hydralazine op directe relaxatie van de gladde musculatuur in de vaatwand. Na orale toediening daalt de MAP 10 à 25 mm Hg. Er ontstaat een reflectoire toeneming van CO en hartfrequentie. De nierdoorbloeding blijft gelijk of neemt iets toe. De renine-release stijgt, mogelijk berustend op de toegenomen sympathicus-activiteit. De bijwerkingen (flushing, tachycardieën, hoofdpijn en lupus erythematodes) zijn mogelijkterwijs gerelateerd aan het acetylator-phenotype.

### 5.2.3. L-6150

L-6150 is een nieuw antihypertensivum, ontwikkeld in de laboratoria van Lepetit, Milaan. De stofnaam is 3-hydrazino-6-[N.N.-bis(2-hydroxyethyl)amino]-piperazine-dihydrochloride en de structuurformule (fig. V-2) toont gelijkenis met die van hydralazine (fig. V-1). Begrijpelijkerwijze zijn de literatuurgegevens van dit nieuwe product schaars.



• 2 HCL

Fig. V-2. Structuurformule van L-6150

Na intraveneuze toediening blijkt L-6150 bij ratten, honden en katten even sterk hypotensief te werken als hydralazine; na orale toediening aan honden zou het effect sterker zijn. In deze dierexperimenten bleken cardiac output en hartfrequentie toe te nemen, terwijl perifere- en niervaatweerstand afnamen. De coronaire

bloeddoorstroming neemt toe, ook bij verlaging van de cardiac output. Haemodynamisch lijkt L-6150 dus vergelijkbaar met hydralazine, behalve op het terrein van de coronaire bloeddoorstroming (Basic information, L-6150, 1973).

Sympathische preganglionaire stimulatie wordt door L-6150 niet beïnvloed. Het meest waarschijnlijke werkingsmechanisme is dilatatie van perifere weerstandsvaten.

Eén uur na intraveneuze injectie van L-6150 daalt de bloeddruk bij hypertensieve personen 20 - 70 mm Hg (Maseri et al., 1976), 20% (Brod et al., 1976), of 10% systolisch en 17% diastolisch (De Ponti et al., 1976). Twee uur na de injectie zijn deze laatste getallen respectievelijk 20 en 23%. In hetzelfde experiment gaf hydralazine pas twee uur na injectie een significante bloeddrukdaling (13%). De perifere weerstand daalt 30 à 50% (Brod et al., 1976; Maseri et al., 1976; De Ponti et al., 1976) na injectie van L-6150 en 31% na toediening van hydralazine. De hartfrequentie stijgt na toediening van L-6150 sterker (45% na 1 uur en 32% na 2 uur) dan na hydralazine (respectievelijk 20% en 18%). Brod et al. (1976) vinden een toename van 40%. L-6150 heeft een sterker stimulerend effect op de cardiac output dan hydralazine, maar het effect duurt korter: 30 - 60 minuten na injectie stijgt de cardiac output 42%; na 1½ à 2 uur is dit effect verdwenen.

Hydralazine-injectie doet het hartminuutvolume in beide fasen met 27% toenemen. De conclusie van deze drie studies (Brod et al., 1976; Maseri et al., 1976; De Ponti et al., 1976) is, dat L-6150 en hydralazine haemodynamisch gezien grote gelijkenis tonen, behoudens op het niveau van de coronair vaten: voor eenzelfde cardiac output stijging geeft L-6150 een hogere coronaire bloeddoorstroming dan hydralazine. Er ontstaat een duidelijke reflexmatige sympathische stimulatie.

Pasotti et al. (1976) onderzochten de dosis-response relatie van L-6150 bij hypertensiepatiënten na intraveneuze toediening. Er bleek een dosis-afhankelijke bloeddrukdaling op te treden: na injectie van respectievelijk 1,5, 3 en 6 mg L-6150 daalde de bloeddruk 38, 47 en 53 mm Hg systolisch en 23, 32 en 42 mm Hg diastolisch. De hartfrequentie steeg 11 en 16 slagen per minuut na toediening van respectievelijk L-6150 en hydralazine. De gebruikte doses van beide medicamenten waren laag. L-6150 had op de systolische bloeddruk een 6,6-maal sterkere werking dan hydralazine; voor de diastolische druk was de verhouding 8,2 en voor de hartfrequentie slechts 2,3. Na orale toediening vonden Brod et al. (1976) bij 50% der patiënten een significante bloeddrukdaling. Reflaxtachycardiëen werden niet waargenomen, mogelijk door het gebruik van een betrekkelijk lage dosering. Bij hogere doses werd wel een duidelijke hyperkinetische circulatie geïnduceerd (Wester et al., 1976a en 1976b). In deze studie daalde de mean arterial pressure van 137 naar 125 mm Hg (-9%), de cardiac output steeg van 4,3 naar 5,2 l/min (+21%) en de perifere



weerstand nam duidelijk af (-24%).

Acute toxiciteitsstudies geven aan dat L-6150 met een significant lager percentage bijwerkingen gepaard gaat dan hydralazine.

Resumerend blijkt L-6150 een krachtige vasodilator te zijn, haemodynamisch vergelijkbaar met hydralazine. Het hypotensieve effect lijkt sterker, de invloed op cardiale parameters gunstiger en het percentage bijwerkingen geringer.

#### 5.2.4. Andere 'directe' vasodilatoren

##### A. Minoxidil

Minoxidil (fig. V-3), een piperidino-pyrimidine-derivaat, is een zeer krachtig vasodilaterend middel. Het is effectief, waar andere middelen falen (Nawar et al., 1977; Wood et al., 1979) en kan een alternatief voor nefrectomie in terminale nierziekten zijn (Pettinger en Mitchell, 1973a; Luft et al., 1978). In een dierexperiment

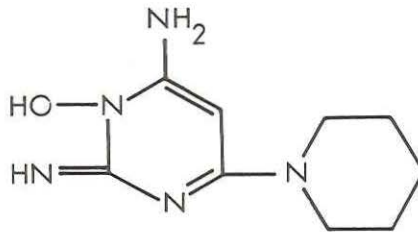


Fig. V-3. Structuurformule van minoxidil

daalde de mean arterial pressure 27 - 39 mm Hg (Humphrey et al., 1971). Bij hypertensieve patiënten verkreeg men een daling van 31 à 35 mm Hg (Koch-Weser, 1974b; Velasco et al., 1975) of in percentage uitgedrukt een daling van 18 à 37% als monotherapie (Gilmore et al., 1970; Limas en Freis, 1973; O'Malley et al., 1973; Werner et al., 1974; O'Malley et al., 1975; Hall et al., 1976; Klotman et al., 1977; Hall et al., 1978b) of na toevoeging aan een beta-blokker 18 à 24% (Bryan et al., 1977; Brunner et al., 1978). Orthostatische hypotensie werd niet waargenomen (Gilmore et al., 1970; Limas en Freis, 1973; Werner et al., 1974). Sannerstedt et al. (1975) vinden slechts een matige bloeddrukdaling op minoxidil.

Het effect van minoxidil op de gladde musculatuur uit zich in een significante daling van de perifere vaatweerstand van ongeveer 40% (Gilmore et al., 1970; Bryan et al., 1977). Er ontstaat een sympathische reflex tachycardie, die sterker lijkt dan bij hydralazine en met beta-blokkers moeilijker te couperen is (Montgomery en Du Charme, 1968; Wilburn et al., 1975). De hartfrequentie stijgt 9 à 28% (Gilmore et



al., 1970; O'Malley et al., 1973; Sannerstedt et al., 1975; Velasco et al., 1975; Bryan et al., 1977) en de cardiac output toont eveneens een sterke toeneming: 29% (Klotman et al., 1977) en 54% (Bryan et al., 1977). De renine-secretie wordt krachtig gestimuleerd (Koch-Weser, 1974b; Campbell et al., 1975; O'Malley et al., 1975; Brunner et al., 1978). O'Malley et al. (1973) noemen een stijging van ruim 300%, terwijl Pettinger et al. (1973b) en Velasco et al. (1975) een 7-voudige toeneming vermelden. Deze verhoogde renine-secretie wordt deels toegeschreven aan adrenerge activiteit en gedeeltelijk aan daling van de nierperfusiedruk (Pettinger et al., 1973b; O'Malley et al., 1975; Velasco et al., 1975; Brunner et al., 1978). Propranolol doet namelijk de gestimuleerde renine-activiteit niet geheel tot de norm weerkeren, met een dosis waarmee het wel de hartfrequentie normaliseert (Velasco et al., 1975). Brunner et al. (1978) achten tijdelijke daling van de nierdoorbloeding verantwoordelijk voor de renine-stijging. In tweede instantie zou de renal blood flow zich herstellen waardoor de renine-activiteit daalt en beta-blokkade bijna overbodig wordt.

De meeste auteurs vermelden een stijging van de plasma-catecholaminen (Gilmore et al., 1970; Werner et al., 1974; Brunner et al., 1978; Mitchell en Pettinger, 1978) vergelijkbaar met andere vasodilatoren. Bryan et al. (1977) vonden geen verandering in catecholamine-concentraties na toevoegen van minoxidil aan propranolol.

De nierfunctie wordt niet nadelig beïnvloed en toont soms zelfs enige verbetering. De renal plasma flow en renal blood flow blijven gelijk of nemen iets toe (Gilmore et al., 1970; Gottlieb et al., 1972; Koch-Weser, 1974b; Mehta et al., 1975; Luft et al., 1978). Minoxidil wordt in zijn klinische toepassing beperkt door frequente en ernstige bijwerkingen. De reeds vermelde reflexmatige sympathische activiteit vereist zeker in het begin van de therapie hoge doses beta-blokkers. Daarnaast is er een sterke natriumretentie, waarvoor extreme doses furosemide (tot 1200 mg/dag) nodig zijn (Gilmore et al., 1970; Humphrey et al., 1971; Limas en Freis, 1973; Pettinger en Mitchell, 1973a; Mehta et al., 1975; Sannerstedt et al., 1975; Wilburn et al., 1975; Nawar et al., 1977; Hall et al., 1978b; Pettinger en Mitchell, 1978). Deze retentie van water en zout zou tot stand komen door verhoogde reabsorptie in de proximale tubulus (Gilmore et al., 1970). Een hinderlijke en zeer frequent voorkomende bijwerking is hypertrichose, welke in 33 à 100% wordt waargenomen (Limas en Freis, 1973; Mehta et al., 1975; Wilburn et al., 1975; Nawar et al., 1977; Hall et al., 1978b). Toegenomen bloeddorstroming in de huid zou verantwoordelijk zijn voor deze excessieve haargroei (Bryan et al., 1977).

Door verschillende auteurs is een stijging van de druk in de arteria pulmonalis vermeld (Tarazi et al., 1975; Wilburn et al., 1975; Hall et al., 1978b). Pettinger en Mitchell (1978) kunnen deze bevinding niet bevestigen en Klotman et al. (1977) constateerden in een prospectieve studie, dat de druk in de arteria pulmonalis niet

veranderde.

Tenslotte zijn er op cardiaal gebied problemen gemeld: pericard-effusie (Nawar et al., 1977), T-top omkering (Hall et al., 1976, 1978b) en een laesie in het rechter atrium van honden, bestaande uit myocytendegeneratie en vaatproliferatie.

**Samenvattend** blijkt minoxidil een krachtig vasodilerend antihypertensivum te zijn. Door de ernstige en hinderlijke bijwerkingen (hypertrichose, krachtige zoutretentie) lijkt het vooralsnog alleen een plaats bij ernstige, refractaire hypertensie toebedeeld.

## B. Diazoxide

Diazoxide (fig. V-4) werd in 1962 voor het eerst als antihypertensivum toegepast. Diazoxide is het meest effectieve lid uit de groep der benzothiadiazines (Kincaid-Smith, 1975). Het wordt voornamelijk toegediend als snelle intraveneuze injectie, doch ook in orale vorm is diazoxide effectief (Kincaid-Smith, 1978; Thien et

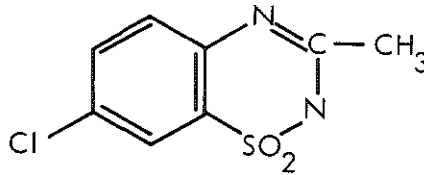


Fig. V-4. Structuurformule van diazoxide

al., 1976). Na intraveneuze injectie van diazoxide als een bolus volgt een snelle tensiedaling (Broch-Møller en Kølendorf, 1975), die binnen 3 - 5 minuten maximaal is (Michael, 1973; Koch-Weser, 1974b; Boerth en Long, 1977).

Vooraf bij pre-eclampsie en eclampsie heeft diazoxide zijn waarde bewezen (Michael, 1973). De mean arterial pressure daalt 21 - 35% (Finnerty, 1971; Graham et al., 1976; Mroczek et al., 1976). In absolute getallen daalt de diastolische druk 23 - 42 mm Hg (Michael, 1973; Boerth en Long, 1977) en de mean arterial pressure soms 80 mm Hg (Koch-Weser, 1974b). Bij herhaalde injecties wordt het effect op de bloeddruk geringer door natriumretentie (Finnerty, 1971). Diuretica herstellen dan de gevoeligheid voor diazoxide. Aanvankelijk leek snelle intraveneuze toediening noodzakelijk, aangezien diazoxide zich snel, voor 90%, hecht aan serumalbumine (Koch-Weser, 1974b). Later bleek het middel ook bij langzame intraveneuze injectie en per os effectief. Het werkingsmechanisme berust op relaxatie van de gladde vaatmuscultuur met een sterke daling van de vaatweerstand. Mogelijk heeft

diazoxide ook een effect distaal van de alpha-receptor. Het gevolg is een krachtige sympathische activatie via de baroreceptorreflex. Er ontstaat een intensieve reflex-tachycardie; de hartfrequentie neemt toe met ongeveer 30 à 40% (Koch-Weser, 1974a, 1974b; Mroczek et al., 1976). Het veneuze deel van de circulatie wordt vrijwel ongemoeid gelaten. Diazoxide heeft geen positief of negatief inotropoep of chronotropoep effect.

De plasma-renine-activiteit wordt krachtig gestimuleerd (Küchel et al., 1967; Baer et al., 1969). De stijging ligt in de orde van 100 à 200% (Winer et al., 1969; Graham et al., 1976). Deze renine-release geschiedt onafhankelijk van veranderingen in plasmavolume of extracellulair volume (Baer et al., 1969) en wordt toegeschreven aan sympathische activering, de renale baroreceptor of de catecholamine-release (Küchel et al., 1967; Baer et al., 1969; Winer et al., 1969). Het gehalte circulerende catecholamines stijgt sterk (Zarday et al., 1966; Küchel et al., 1967).

Diazoxide geeft frequent ernstige bijwerkingen, waarvan de hyperglycaemie het meest bekend is (Zarday et al., 1966; Koch-Weser, 1974b; Kincaid-Smith, 1978). De frequentie zou  $\pm$  34% bedragen (Thien et al., 1976). Natriumretentie maakt het gelijktijdig toedienen van diuretica vrijwel steeds noodzakelijk (Koch-Weser, 1974b; Kincaid-Smith, 1978). Hypertrichose zou in 26% voorkomen (Thien et al., 1976). Sterke tensiedaling met shock, hemiplegie en myocardinfarcering nopen tot voorzichtigheid (Kumar et al., 1976; Henrich et al., 1977). Vooral bij gebruik van hydralazine of catecholamine-depleterende medicamenten zij men op zijn hoede (Henrich et al., 1977). In 1967 wees Wales reeds op leucopenie en thrombocytopenie als complicatie van diazoxide, problemen die ook in onze kliniek meermalen zijn gesignaleerd.

**Samenvattend** vindt diazoxide voornamelijk toepassing als parenterale therapie bij hypertensieve crises. Door directe perifere vasodilatatie daalt de MAP 21 à 35% binnen enkele minuten. Er ontstaat een intensieve reflex-tachycardie. Ernstige bijwerkingen (zoutretentie, hyperglycaemie, hypertrichose, pancytopenieën) beperken toepassing van dit medicament op grote schaal.

### 5.2.5. Prazosin

Zoals bekend, en in voorafgaande paragrafen beschreven, verlagen vasodilatoren de perifere vaatweerstand en verhogen ze reflectoir de cardiac output. Deze gegevens vormden het uitgangspunt voor de ontwikkeling van een nieuw antihypertensivum. Gezocht werd namelijk naar een middel dat de bloeddruk zou verlagen via directe vasodilatatie, zonder de sympathicus-activiteit te stimuleren (Hess, 1974; Cambridge et al., 1977a). Cyclisch adenosine-monofosfaat en guanosine-monofosfaat spelen een vitale rol in de regulatie van de tonus der gladde spieren in de

vaatvand (AMP) en het hart (GMP). Phosphodiesterase is verantwoordelijk voor de omzetting van beide stoffen in 5'-AMP, respectievelijk 5'-GMP. Remming van dit enzym verhoogt het gehalte c-AMP en c-GMP. De structuurformule van prazosin (fig. V-5) toont, dat dit middel een combinatie is van de structuur van c-AMP en c-GMP enerzijds en papaverine anderzijds (Lowenstein en Steele, 1978). Papaverine is bekend om zijn direct relaxerende effecten. Op cellulair niveau nu remt prazosin

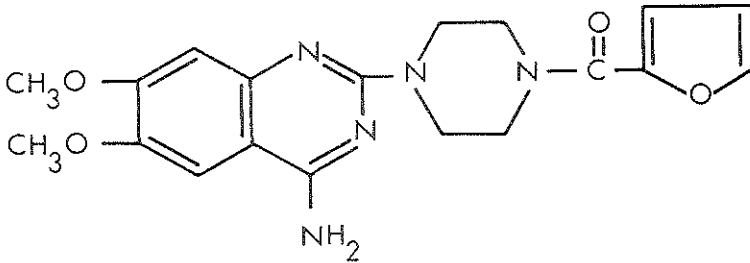


Fig. V-5. Structuurformule van prazosin

het enzym phosphodiesterase (Hess, 1974; Oates et al., 1976; Cambridge et al., 1977a; Kosman, 1977; Graham en Pettinger, 1979). Prazosin wordt goed en snel geresorbeerd en voornamelijk met de gal uitgescheiden (Hess, 1974). De halfwaardetijd bedraagt 2½ à 4 uur.

Lange tijd nam men algemeen aan dat prazosin een bloeddrukverlagend effect uitoefende, voornamelijk door een directe perifere relaxatie van arteriolen en daarnaast enige alpha-adrenerge blokkade. Tot in 1977 hield deze opvatting stand (Constantine, 1974; Stokes en Weber, 1974b; Massingham en Hayden, 1975; Scivoletto et al., 1976; Brogden et al., 1977; Koshy et al., 1977; Kosman, 1977; Lund-Johansen, 1977; Schirger en Sheps, 1977). Constantine (1974) stelt, dat de vasodilatatie zich beperkt tot het arteriële vaatstelsel, zodat orthostatische hypotensie niet te verwachten is. In vitro wordt de functie van de alpha-adrenerge receptor weliswaar beïnvloed, maar de receptor wordt niet bezet. Prazosin zou distaal van de alpha-receptor aangrijpen, zodat compensatoire reflexen gehandhaafd blijven. Enkele jaren geleden toonden verschillende auteurs aan, dat prazosin geen direct relaxerend vermogen bezit, maar de vaatweerstand doet dalen via alpha-adrenerge blokkade (Cavero en Lefèvre, 1976a; Cavero, 1976b; Graham et al., 1977; Oates et al., 1977; Lowenstein en Steele, 1978). Prazosin bleek geen effect te hebben bij ratten wier vaattonus was opgeheven. Werd de bloeddruk verhoogd door een pure alpha-agonist, dan had prazosin een duidelijk remmende werking. Dat was niet het geval als de bloed-

druk werd opgehoogd door middel van een directe vasoconstrictor als vasopressine (Cavero en Lefèvre, 1976a). Bij honden gaf prazosin geen bloeddrukdaling als de sympathische tonus door middel van hexamethonium was uitgeschakeld. Papaverine heeft in deze situatie wel effect (Cavero, 1976b).

Bij ratten bleken phentolamine of pentolinium geen effect te hebben op het hypotensieve effect van diazoxide. De bloeddrukverlagende werking van prazosin werd door deze stoffen volledig opgeheven (Graham et al., 1977; Oates et al., 1977). Prazosin veroorzaakt een 'epinephrine reversal', hetgeen algemeen wordt beschouwd als een teken van alpha-adrenerg antagonisme (Lowenstein en Steele, 1978). De normaliter overheersende alpha-agonistische effecten van epinephrine worden nu geblokkeerd, waardoor het beta-2 agonisme gaat overheersen en er een tensiedaling in plaats van tensiestijging optreedt (Oates et al., 1977). Uit deze experimenten wordt het zeer aannemelijk, dat prazosin geen rechtstreeks effect op perifere vaten heeft.

Recentelijk is het alpha-blokkerend effect van prazosin nader gepreciseerd; prazosin blijkt een unieke specificiteit te bezitten voor de postsynaptische alpha-receptor (Cambridge et al., 1977b; Davey en Massingham, 1977; Doxey et al., 1977; Graham et al., 1978; Martinez et al., 1978b; Wallace en Gill, 1978). Bij honden gaf prazosin vrijwel geen toeneming van de overflow van tritium-noradrenaline (Cambridge et al., 1977b). Graham et al. (1978) dienden equipotente hoeveelheden phenoxy-benzamine en prazosine toe aan ratten. De hartfrequentie en het noradrenaline-gehalte stegen significant sterker na phenoxy-benzamine. Het sterke suppresserende effect van prazosin op bloeddruk en noradrenaline-concentratie van een patiënt met een phaeochromocytoom bevestigt de opmerkelijke effectiviteit van prazosin als postsynaptische alpha-blokker (Wallace en Gill, 1978). Na intraveneuze toediening van prazosin (Safar et al., 1974) normaliseert de bloeddruk in 30 minuten. Bij honden daalt de mean arterial pressure na toediening per os 31 mm Hg (Massingham en Hayden, 1975) of 25% (Graham en Pettinger, 1979). Bij hypertensiepatiënten bewerkt prazosin per os een daling van de mean arterial pressure ter grootte van 5 à 20% (Stokes en Weber, 1974b; Mroczek en Finnerty, 1974; Curtis en Bateman, 1975; Fernandes et al., 1975; Bailey et al., 1976; Bailey, 1977; Koshy et al., 1977; Lund-Johansen, 1977) of in absolute getallen 21/13 à 36/24 mm Hg (Feng et al., 1976; Hua et al., 1976; Hayes, 1977; Turner et al., 1977). Bij ernstige hypertensie zou 80% een normale bloeddruk krijgen (Martinez et al., 1978a). Sommige auteurs vinden een significante orthostatische hypotensie (Stokes en Weber, 1974b; Curtis en Bateman, 1975; Kosman, 1977; Turner et al., 1977). Andere onderzoekers vinden geen orthostatische hypotensie, mits met een lage aanvangsdosis wordt gestart (Fernandes et al., 1975; Bailey, 1977; Brogden et al., 1977; Koshy et

al., 1977). De cardiac output blijft na orale therapie meestal ongewijzigd (Fernandes et al., 1975; Brogden et al., 1977; Davey en Massingham, 1977; Koshy et al., 1977; Lowenstein en Steele, 1978; Martinez et al., 1978b). Lund-Johansen (1977) vindt een afneming van de cardiac output, Masoni et al. (1974) een stijging van 24%.

De bloeddrukdaling komt tot stand door een daling van de perifere vaatweerstand (Masoni et al., 1974; Safar et al., 1974; Fernandes et al., 1975; Brogden et al., 1977; Davey en Massingham, 1977; Koshy et al., 1977; Lund-Johansen, 1977; Martinez et al., 1978b). De hartfrequentie toont een variërende response. Enerzijds wordt een versnelling gemeld (Safar et al., 1974; Bailey et al., 1976); andere auteurs vinden geen wijziging (Massingham en Hayden, 1975; Scivoletto et al., 1976; Brogden et al., 1977). Een daling van de hartfrequentie wordt vermeld door Fernandes et al. (1975), Oates et al. (1976) en Martinez et al. (1978b), soms zelfs tot 20% (Lund-Johansen, 1977). Deze daling van de frequentie zou veroorzaakt worden door toeneming van het gehalte c-GMP in het hart (Oates et al., 1976). In deze situatie wordt een toestand van vagotomie nagebootst. Acetylcholine geeft via het c-GMP een afneming van de frequentie.

Over het effect van prazosin op de plasma-renine-activiteit is de literatuur niet eensluidend. Stokes en Weber (1974b), Fernandes et al. (1975), Oates et al. (1976), Davey en Massingham (1977), Cambridge et al. (1977a), Koshy et al. (1977) en Lowenstein en Steele (1978) vermelden, dat er geen verandering optreedt. Andere auteurs vinden een daling (Graham et al., 1974; Brogden et al., 1977) tot 25% (Hayes, 1977) en 62% (Graham et al., 1976) van de uitgangswaarde. De nierfunctie wordt door prazosin niet nadelig beïnvloed, ook niet als ze reeds ernstig is gestoord (Curtis en Bateman, 1975; Hua et al., 1976). Soms is er sprake van een duidelijke verbetering (Bailey et al., 1976 en Bailey, 1977). Renal plasma flow en glomerulaire filtratiesnelheid blijven op hetzelfde niveau (Lowenstein en Steele, 1978; Graham en Pettinger, 1979).

Van de bijwerkingen is het 'first-dose phenomenon' het meest bekend (Bailey et al., 1976; Bailey, 1977; Kosman, 1977; Turner et al., 1977; Graham en Pettinger, 1979). Dit syndroom wordt gekenmerkt door ernstige orthostatische hypotensie met collaps, diarree, hartkloppingen, duizeligheid en transpiratie (Bailey, 1977). Alpha-blokkade zou verantwoordelijk zijn voor dit fenomeen. Mroczek en Finnerty (1974) en Kincaid-Smith (1975) signaleren geen bijwerkingen; Cairns en Jordan (1976) beschrijven een patiënt met acute febrile polyarthrititis. Onlangs werd een gunstig effect van prazosin vermeld bij het syndroom van Raynaud. In 50% zou objectieve en subjectieve verbetering intreden (Waldo, 1979).

Marshall et al. (1979) zagen bij 19 van 57 patiënten, die met prazosin werden behandeld een positief ANF-fenomeen ontstaan. Verschillende auteurs ontkennen

een associatie tussen prazosin en antinucleaire factoren (Kristensen, 1979; Melkild en Gaarder, 1979; Wilson et al., 1979). Melkild en Gaarder (1979) vonden in 255 patiëntjaren bij 85 patiënten geen symptomen van auto-immunologische reacties. Bij 42 patiënten met een negatieve ANF vóór therapie, bleef de test onder prazosin negatief. Wilson et al. (1979) vinden een positieve ANF in 9,8% van 132 hypertonici, die alleen met prazosin werden behandeld. Bij 1087 patiënten, die andere antihypertensiva kregen, was de frequentie 11,6%.

**Samenvattend** geeft prazosin vasodilatatie door postsynaptische alpha-blokkade. Het onderscheidt zich van de directe vasodilatoren in een vrijwel gelijk blijven van de hartfrequentie, de cardiac output en het renine-gehalte. Prazosin wordt gevreesd wegens het 'first-dose phenomenon'. Het effect op auto-immunologische factoren staat nog ter discussie.

### **5.3. Beta-blokkers**

#### **5.3.1. Beta-blokkade in het algemeen**

##### **Adrenerge receptoren**

De hartfrequentie wordt gereguleerd door een samenspel van het sympathische en parasympathische zenuwstelsel. Stimulatie van het sympathische systeem, bijvoorbeeld door inspanning of emotie, veroorzaakt stijging van de hartfrequentie en dilatatie van de coronairvaten; activatie van het parasympathische systeem geeft het tegenovergestelde. Deze veranderingen ontstaan in het eerste geval door vrijmaking van noradrenaline uit de uiteinden van sympathische vezels en in het tweede geval door release van acetylcholine. Deze stoffen oefenen hun werking uit door een effect op de receptor, welke als volgt gedefiniëerd kan worden: de receptor is dat deel van een effectorcel, waarmee de neurotransmitter combineert. De basis voor de receptor-theorie werd gelegd door Ehrlich (1906). Later werd deze theorie toegepast op het sympathische zenuwstelsel (Dale, 1906). Ahlquist (1948 en 1966) maakt aannemelijk, dat er twee typen van adrenotrope receptoren bestaan. Hij baseert deze classificatie op de observatie, dat verschillende catecholamines in dezelfde weefsels verschillende effecten oproepen. Ahlquist introduceert de termen alpha- en beta-receptor. De eerstgenoemde is geassocieerd met de meeste excitatoire functies (vasoconstrictie en stimulatie van uterus, ureter en musculus dilator pupillae) en één belangrijke inhibitiefunctie (darmrelaxatie). De beta-receptor is gekoppeld aan de meeste remmende functies (vasodilatatie, inhibitie van uterus en bronchusmusculatuur) en één excitatiefunctie (myocard-stimulatie). De alpha-receptor is zeer gevoelig voor adrenaline en weinig gevoelig voor isoproterenol. De beta-receptor toont de sterkste reactie op isoproterenol en adrenaline en is zeer ongevoelig voor levarterenol (Ahlquist, 1966). Lands et al. (1967) maakten een verdere onderverdeling van

de beta-receptoren in twee typen. Zij vergeleken het effect van een aantal sympathomimetische amines op vetzuur-mobilisatie, hartstimulatie, bronchodilatatie en vasodepressie. De verschillende stoffen toonden een grote overeenkomst ten aanzien van hartstimulatie en lipolyse enerzijds en bronchodilatatie en vasodepressie anderzijds. Zo konden de resultaten, verkregen met vetweefsel, het effect ten aanzien van hartstimulatie goed voorspellen. Glycogenolyse en bronchodilatatie verlopen via dezelfde receptor (beta-2). Vetzuur-mobilisatie en effecten op het hart worden geregeld door een beta-1-receptor. Deze receptor-theorie kon de basis vormen voor nieuwe syndromen; Frohlich et al. (1966 en 1969) beschrijven een aantal patiënten met een hyperdynamische circulatie. Deze zou berusten op een toegenomen beta-receptor-activiteit. Blokkade van deze receptoren door propranolol bleek een gunstig effect te hebben. Overigens wordt het bestaan van een dergelijk syndroom niet alom geaccepteerd (Bourne et al., 1970).

Ook de alpha-receptor onderging een verdere onderverdeling. Alpha-1-receptoren zijn postsynaptisch gelegen en geven vasoconstrictie. Alpha-antagonisten als methoxamine en phenylephrine grijpen relatief selectief aan op deze postsynaptische receptor (Berthelsen en Pettinger, 1977). Alpha-2-receptoren (presynaptisch gelocaliseerd) remmen de release van neurotransmitters uit sympathische neuronnen, remmen de renine-release door de nier en remmen de release van noradrenaline uit het postganglionaire sympathische neuron (fig. V-6). In rattehersenen werden twee typen van alpha-receptoren aangetoond (Miach et al., 1978). Verondersteld wordt,

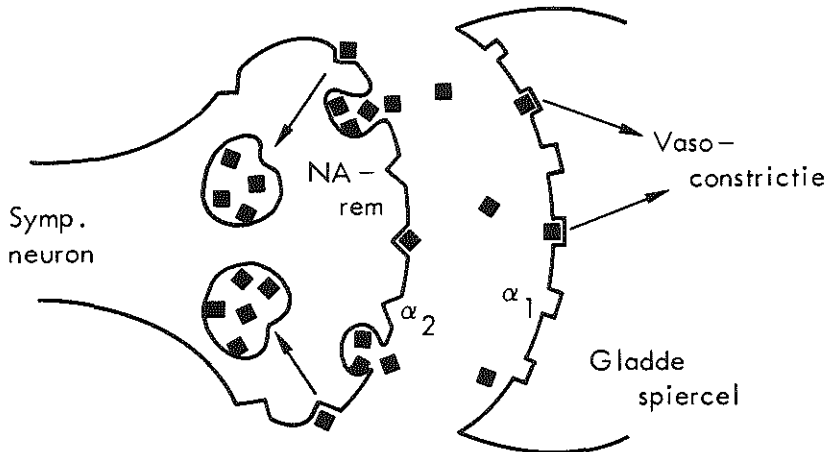


Fig. V-6. Localisatie en functie van alpha-1- en alpha-2-receptoren.



dat deze twee centrale receptoren identiek zijn aan de perifere pre- en postsynaptische alpha-receptoren. Overigens wordt deze onderverdeling in alpha-1- en alpha-2-receptoren nog niet algemeen geaccepteerd. Het is nog niet zeker of het twee verschillende receptoren zijn. Het is daarom beter voorlopig van pre- en postsynaptische receptoren te spreken.

De sympathische C-vezels bevatten noradrenaline granulae, die na een impuls geëxocytoseerd worden. Noradrenaline passeert dan de synaptische spleet en kan daar alpha- en beta-receptoren activeren. Als de concentratie noradrenaline in de spleet hoog genoeg is, wordt via de presynaptische alpha-receptor de verdere vrijmaking van noradrenaline geremd; er is dus sprake van een negatieve feed-back (Cambridge et al., 1977a). Wanneer phenoxy-benzamine en prazosin een even grote tensiedaling bewerkstelligen stijgen hartfrequentie en noradrenaline-gehalte (300%) onevenredig sterker na toediening van eerstgenoemde stof. Phenoxy-benzamine toont dus selectieve affiniteit voor alpha-2-receptoren, prazosin voor alpha-1-receptoren (Cambridge et al., 1977b; Doxey et al., 1977; Graham et al., 1978).

Alpha-receptoren worden gestimuleerd door adrenaline en noradrenaline en niet door isoproterenol. Beta-receptoren zijn zeer gevoelig voor isoproterenol, en in veel geringere mate voor adrenaline en noradrenaline. Beide zijn equipotent ten aanzien van beta-1-receptoren. Hier hebben zij 1/5 à 1/10 van de sterkte van isoproterenol. Beta-2-receptoren zijn veel gevoeliger voor adrenaline dan voor noradrenaline. Adrenaline heeft in deze situatie slechts 1/100 à 1/1000 van de potentie van isoproterenol (Lefkowitz, 1976).

Onlangs is nog een derde type van adrenerge receptoren gevonden; deze wordt het krachtigst gestimuleerd door dopamine, een voorloper van noradrenaline. Deze 'dopaminerge' receptoren vindt men met name in de hersenen en de niervaten, waar ze een duidelijke vasodilatatie veroorzaken. Alpha- en beta-adrenerge antagonisten blokkeren deze effecten niet (Iversen, 1975; Lefkowitz, 1976).

De classificatie van alpha- en beta-receptoren heeft geleid tot de ontwikkeling van een nieuwe categorie medicamenten - specifieke alpha- en beta-blokkers.

### **Ontwikkeling en algemene eigenschappen**

Nadat pronethalol als eerste beta-blokker was verschenen, werd in 1964 propranolol geïntroduceerd in de klinische praktijk. Aanvankelijk vond het alleen toepassing bij de therapie van angina pectoris, maar later wist Prichard de farmaceutische industrie te overtuigen van het nut van dit medicament bij hypertensie.

Beta-blokkade is een effectieve therapie bij milde, matige en ernstige hypertensie (Lorimer et al., 1976). In ongeveer 60% leidt beta-blokkade tot een bevredigende tensiedaling (Birkenhäger et al., 1977a). Diverse beta-blokkers, onderling verschil-

lend in selectiviteit, intrinsieke sympathomimetische activiteit en membraan-stabiliserende activiteit, hebben vergelijkbare effecten op de bloeddruk (Lorimer et al., 1976). De variabiliteit van de bloeddruk verandert echter niet (Clement et al., 1976; West et al., 1976; De Leeuw et al., 1977). Bijwerkingen worden over het algemeen weinig gesignaleerd (Hansson, 1973; Lorimer et al., 1976). Orthostatische hypotensie wordt niet waargenomen (Frohlich et al., 1968; Hansson, 1973; Lorimer et al., 1976). Dit wordt verklaard door het feit, dat de alpha-receptoren niet geblokkeerd worden, waardoor reflexmechanismen mogelijk blijven (Koch-Weser, 1973). Hartfrequentie, slagvolume en cardiac output nemen af, de laatste 20 à 25% (Frohlich et al., 1968; Ulrych et al., 1968; Koch-Weser, 1973; Amery et al., 1976; Mehta, 1978). De daling van het slagvolume berust op afneming van de venous return (Krauss et al., 1972). De perifere weerstand neemt toe, hetgeen door Frohlich et al. (1968) wordt betiteld als een paradoxaal effect. Het plasmavolume toont volgens Tarazi et al. (1971) een tendens tot afnemen, blijft volgens Ibsen en Sederberg (1973) onveranderd en neemt volgens De Leeuw (1978a) toe met ongeveer 100 ml, hetgeen niet significant is. Toediening van een beta-blokker maakt hogere doses van vasodilatoren mogelijk (Holland en Kaplan, 1976). Stumpe en Kolloch (1977) adviseren geen beta-blokkers te geven aan patiënten ouder dan 60 jaar wegens het poreuze resultaat. Birkenhäger et al. (1977a) achten het onverstandig oudere patiënten uit te sluiten.

### **Werkingsmechanismen**

Ondanks het feit, dat propranolol meer dan 15 jaar in gebruik is en dagelijks aan meer dan 2.000.000 patiënten wordt toegediend, is het werkingsmechanisme nog steeds niet geheel opgehelderd. Als mogelijkheden worden genoemd: afneming van de cardiac output, daling van de plasma-renine-activiteit of een centraal mechanisme.

#### **A. De cardiale hypothese**

Sommige auteurs achten het zeer aannemelijk, dat de daling van de cardiac output verantwoordelijk is voor de daling van de bloeddruk (Frohlich et al., 1968 en 1970; Chidsey en Gottlieb, 1974); anderen vinden het waarschijnlijk (Ulrych et al., 1968). De meeste onderzoekers vechten deze stelling echter aan (Tarazi et al., 1971; Bühler et al., 1972; Hansson, 1973; Meekers et al., 1975; Amery et al., 1976; Birkenhäger et al., 1971, 1976b en 1977a). Acute intraveneuze toediening van propranolol vertraagt de hartfrequentie en verlaagt de cardiac output, maar heeft geen effect op de bloeddruk (Tarazi en Dustan, 1972b). Het resultaat is een sterke, paradoxale toeneming van de vaatweerstand. Met voortgezette, orale therapie daalt de

bloeddruk, de cardiac output blijft verlaagd en de vaatweerstand keert tot de uitgangswaarde terug. Er zijn verschillen mogelijk tussen de diverse beta-blokkers door verschillen in sympathomimetische activiteit en cardio-selectiviteit. Blokkade van de vasculaire beta-receptor veroorzaakt een relatief overheersen van de alpha-receptor; toeneming van de vaattonus zal dus duidelijker zijn als non-selectieve beta-blokkers worden toegepast (Birkenhäger et al., 1977a; Van Herwaarden et al., 1977). Daling van de cardiac output heeft geen voorspellende waarde ten aanzien van de bloeddruk: zowel in responders als in non-responders daalt de cardiac output (Tarazi et al., 1972a; Tarazi en Dustan, 1972b). Timolol, alprenolol etc. verlagen de cardiac output in mindere mate dan propranolol, terwijl het effect op de bloeddruk even sterk is. Anderzijds gaat een sterke daling van de cardiac output niet steeds met bloeddrukdaling gepaard. Veranderingen van de bloeddruk zijn wel gecorreleerd aan veranderingen in de vaatweerstand (Tarazi en Dustan, 1972b; Hansson et al., 1974; Amery et al., 1976). Ondanks deze kritiek stelt Prichard (1976) dat de 'bulk of information' suggereert dat het bloeddrukverlagend mechanisme van beta-blokkers het gevolg is van een verlaging van de cardiac output.

## B. De anti-renine hypothese

Bühler et al. (1972, 1973) suggereerden als eersten, dat het hypotensieve effect van propranolol samenhangt met het vermogen de plasma-renine-activiteit te verlagen. Laragh benadrukt bij herhaling dat high-renin patiënten vrijwel zonder uitzondering een goede reactie op beta-blokkade tonen en dat deze therapie in low-renin hypertensie vruchteloos en zelfs gecontraïndiceerd is. Het renine-angiotensine systeem zou gedeeltelijk of geheel verantwoordelijk zijn voor de hypertensie van veel patiënten. Het renine-profiel zou de geschikte kandidaten voor beta-blokkade kunnen aanwijzen. Polypragmasie zou hiermee voorkomen kunnen worden (Laragh, 1976; Laragh et al., 1977; 1979). Ook Holland en Kaplan (1976), Hollifield et al. (1976) en Weidmann et al. (1976) achten een causale relatie tussen renine- en bloeddrukdaling niet onmogelijk. Tal van auteurs hebben zich tegen deze hypothese afgezet: Birkenhäger et al., (1971), Michelakis en McAllister (1972), Tarazi et al. (1972a), Hansson (1973), Hansson et al. (1974), Bravo et al. (1975a, 1975b), Meekers et al. (1975), Morgan et al. (1975), Amery et al. (1976), Distler et al. (1978).

Het zal duidelijk zijn, dat de renine controverse voorlopig niet is opgelost. Meer duidelijkheid komt er als men dosis-response- en tijdsrelaties bekijkt. Michelakis en McAllister (1972) en Leonetti et al. (1975) toonden aan, dat renine-suppressie al optreedt bij zeer lage plasmaspiegels van propranolol, die geen invloed hebben op de bloeddruk. Hollifield et al. (1976) stelden, dat bij hoge doses propranolol de bloeddruk-reactie ook onafhankelijk was van veranderingen in plasma-renine-activiteit.

Het antihypertensieve effect van pindolol en propranolol is vergelijkbaar. Het effect op de renine-activiteit is echter sterk verschillend (Stokes et al., 1974a).

Na intraveneuze injectie van propranolol daalt de plasma-renine-activiteit snel, terwijl de bloeddruk niet verandert (Bravo et al., 1975a; Bühler et al., 1975). Bij voortgezette therapie daalt de bloeddruk progressief, terwijl de plasma-renine-activiteit niet verder afneemt. Er is dus dissociatie in tijd tussen het antirenine en het antihypertensieve effect van beta-blokkers. Bühler et al. (1975) stellen daarom zelf reeds, dat beta-blokkade een tweeledig effect heeft: acute blokkade van de vasoconstrictie, die het renine-angiotensine systeem heeft teweeggebracht, en een vertraagd effect op het centrale zenuwstelsel. Ook Hollifield et al. (1976) zijn van mening dat de bloeddrukdaling door beta-blokkade een renine-afhankelijke en een renine-onafhankelijke component kent.

### C. Het centrale zenuwstelsel

De relatief trage bloeddrukdaling en de afwezigheid van orthostatische hypotensie suggereren een integrale response van het adrenerge systeem (Birkenhäger et al., 1977a). Ingespoten in de hersenventrikels veroorzaakt propranolol een tensiedaling (Dollery, 1973; Srivastava et al., 1973). Het is niet duidelijk of deze dierexperimenten betekenis voor de mens hebben. De psychische effecten (hallucinaties, nachtmerries etc.) en het anxiolytische effect van propranolol (Greenblatt en Shader, 1972) maken een centrale werking wel aannemelijk. Circumstantial evidence kan men vergaren door de effecten te meten van beta-blokkade op, via het zenuwstelsel veroorzaakte, cardiovasculaire effecten. West et al. (1976) vonden wel een significante bloeddrukdaling; de variabiliteit van de bloeddruk veranderde echter niet. De Leeuw et al. (1977) komen tot dezelfde conclusie. Lorimer et al. (1976) vonden een verlaging van de bloeddruk-response op mentale stress na behandeling met propranolol of metoprolol. De rol van de centrale sympathicus-activiteit is mogelijk af te schatten aan de hand van catecholamine-concentraties. De Leeuw et al. (1977) toonden een omgekeerde relatie aan tussen pressor-reacties en plasma-noradrenaline-concentratie; bij afneming van de pressor range steeg het noradrenaline-gehalte, bij stijging van de pressor-reacties werd een daling geconstateerd. Rahn et al. (1976) tonen een noradrenaline-stijging aan na therapie met propranolol. Pedersen en Christensen (1975a) en Esler et al. (1977) vinden geen verandering in noradrenaline-gehalte na beta-blokkade. In andere vormen van adrenerge blokkade vonden Louis et al. (1973) met pentolinium en Flammer et al. (1979) met debrisoquine wel een correlatie tussen daling van noradrenaline-gehalte en daling van de bloeddruk.

De alpha-adrenerge-activiteit lijkt tijdens chronische beta-blokkade eerder toe- dan afgenomen. Een centraal mechanisme wordt hiermee eerder ontkend dan bevestigd.

### Preselectie van patiënten

Een hoge cardiac output, labiele bloeddruk, hoge renine-activiteit, verhoogde sympathicus-activiteit en jonge leeftijd zouden kenmerken zijn die een goede reactie op beta-blokkade voorspellen.

Frohlich et al. (1969, 1970) stellen dat selectie kan plaats vinden op basis van een hoge cardiac output en een hyperdynamische circulatie. Anderen konden het effect van beta-blokkade niet voorspellen aan de hand van de controle cardiac output-waarde (Birkenhäger et al., 1971; Hansson, 1973). Patiënten met een hoge cardiac output of labiele bloeddruk zijn dus niet speciaal gevoelig voor beta-blokkers. Bühler et al. (1975) menen, dat patiënten met een hoge renine-activiteit bij uitstek geschikte kandidaten voor beta-blokkade zijn. Ook Karlberg et al. (1976b) en Ménard et al. (1976) vinden een correlatie tussen de initiële plasma-renine-activiteit en de therapeutische response. Verschillende auteurs vinden echter het tegendeel (Birkenhäger et al., 1971; Hansson, 1973; Leonetti et al., 1975; Meekers et al., 1975; Thomas et al., 1976).

Bühler et al., (1975) meenden in een studie bij 137 patiënten dat de leeftijd zou kunnen helpen bij het selecteren van patiënten. Birkenhäger et al. (1971), Hansson (1973), Meekers et al. (1975), Ménard et al. (1976) en Woods et al. (1976) delen deze ervaring niet. Op basis van deze gegevens is geen voorspelling te wagen welke patiënten goed op beta-blokkade zullen reageren. De afzonderlijke parameters hebben wel een voorspellende waarde ten aanzien van hun reactie op therapie (De Leeuw, 1978a): er bestaat een directe relatie tussen de waarde zonder medicatie en onder beta-blokkade. De therapie van hypertensie blijft in tegenstelling tot hetgeen Laragh et al. (1977, 1979) beweren, een zaak van trial and error.

**Samenvattend** kan gesteld worden, dat het bloeddrukverlagend werkingsmechanisme der beta-blokkers nog niet bevredigend is opgelost. Preselectie van patiënten op basis van het renine-profiel of een hyperkinetische circulatie blijkt in de praktijk niet mogelijk te zijn.

#### 5.3.2 Propranolol

Pronethalol was de eerste specifieke beta-adrenerge-receptor-blokker. De stof had een sterke hypotensieve werking, maar werd uit de handel genomen wegens de mogelijkheid van tumorproductie. In 1964 beschrijft Prichard zijn eerste ervaringen met propranolol (fig. V-7), dat farmacologisch een grote gelijkenis met pronethalol toont; het zou 10 keer krachtiger zijn. Na orale toediening wordt propranolol snel en volledig geresorbeerd (Nies en Shand, 1975). In de bloedbaan is 90% aan eiwit gebonden. De extractie in de lever is zeer hoog (bij honden 90%). Daardoor is de halfwaardetijd na intraveneuze toediening slechts 2 à 3 uur. Bij orale doses groter

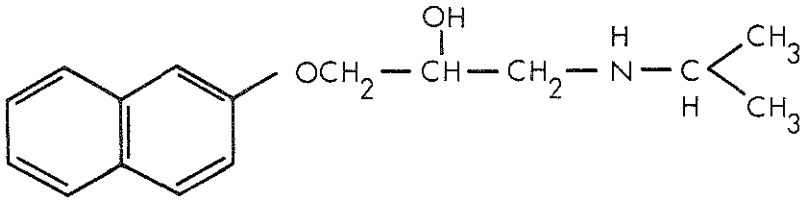


Fig. V-7. Structuurformule van propranolol

dan 30 mg raakt het verwijderingsvermogen van de lever mogelijk verzadigd en daalt de leverextractie. Deze stelling wordt overigens nog niet algemeen aanvaard. De halfwaardetijd loopt dan op tot 3 à 6 uur (McMahon, 1978). De halfwaardetijd neemt toe door reductie van de lever blood flow of verminderde activiteit der lever-enzymen. Bij cirrhosepatiënten die een shunt-operatie hebben ondergaan kan ze oplopen tot 35 uur. De benodigde propranolol-dosis toont grote interindividuele verschillen door variatie in bioavailability (Nies en Shand, 1975).

Propranolol is als monotherapie effectief in 50 à 84%, gemiddeld ongeveer 60% (Prichard en Gillam, 1969; Birkenhäger et al., 1971; Tarazi en Dustan, 1972b; Bravo et al., 1975b; Drayer et al., 1976). De mean arterial pressure daalt 7 à 29% (Frohlich et al., 1968; Hansson et al., 1971; Tarazi en Dustan, 1972b; Hansson, 1973; Stokes et al., 1974a). Birkenhäger et al. (1971) noemen een daling van 15% bij 56% der hypertensieve patiënten en een daling van 20% bij 44% van hen. In absolute getallen uitgedrukt daalt de bloeddruk ongeveer 27/18 mm Hg (Bühler et al., 1972; Karlberg et al., 1976a en 1976b). De Leeuw et al. (1977) vinden een daling van de mean arterial pressure ter grootte van 15 mm Hg.

Toevoeging van propranolol aan een diureticum resulteert in een sterkere en sneller intredende bloeddrukdaling; 85 à 95% zou dan normotensief worden. De bloeddruk daalt 47/25 à 51/28 mm Hg (Zacharias et al., 1972; Bravo et al., 1975a; Holland en Kaplan, 1976; Karlberg et al., 1976a en 1976b; Laragh, 1976).

Het begin van de bloeddrukdaling o.i.v. propranolol wordt nogal wisselend opgegeven. Birkenhäger et al. (1971) vinden in de eerste twee weken van therapie weinig effect. Bühler et al. (1972) zien meestal na 2 dagen reeds een response, doch soms pas na enkele weken. Morgan et al. (1975) zagen na twee dagen geen significant effect op de bloeddruk. Prichard en Gillam (1969) en Prichard et al. (1970) menen, dat het maximale effect wel twee maanden op zich kan laten wachten. Bühler et al. (1972, 1973) Laragh (1973, 1976) en Laragh et al. (1977, 1979) claimen, dat

propranolol alleen effectief is bij patiënten met normale of hoge renine-activiteit. In de 'high-renin' groep vindt Bühler (1972) een tensiedaling van 30 mm Hg. In de 'normal-renin' groep bedroeg de daling 20 mm Hg en in de 'low-renin' groep reageerde de bloeddruk helemaal niet. Propranolol zou effectief zijn in 74% van de patiënten met een hoge PRA en in 66% van de patiënten met een normale PRA (Bühler et al., 1973). Bij de patiënten met een lage PRA kan de bloeddruk zelfs stijgen. Hetzelfde vermelden Drayer et al. (1976). Van 197 patiënten toonden 54% een bloeddrukdaling van meer dan 10 mm Hg, in 35% trad geen verandering op en in 11% steeg de bloeddruk. Deze pressor-response zou te wijten zijn aan alpha-activiteit bij een afwezige renine-response. Bij de responders daalt de vaatweerstand door renine-suppressie, ondanks deze alpha-tonus. Laragh stelt eveneens dat alleen de 'high-renin' patiënten goed op propranolol reageren (Laragh, 1973 en Laragh et al., 1977). Hij adviseert de antihypertensieve therapie te starten met propranolol. De 'high-renin' patiënten zouden dan door de mand vallen. De patiënten, die onvoldoende reactie tonen, krijgen in tweede instantie een diureticum erbij. Deze tactiek zou in 85% der patiënten effectief zijn (Laragh, 1976). Daarmee wordt een eenvoudige, doelgerichte therapie mogelijk (Laragh et al., 1979). De bloeddrukdaling onder invloed van propranolol laat zich even sterk in staande als in liggende houding gelden en hypotensie bij inspanning of warmte werd niet gesignaleerd (Prichard et al., 1970; Birkenhäger et al., 1971; Hansson, 1973). Propranolol zou additief ten opzichte van andere antihypertensiva werken (Prichard en Gillam, 1969; Day en Prichard, 1971; Zacharias et al., 1972; Bravo et al., 1975a; Holland en Kaplan, 1976). Oraal propranolol doet de hartfrequentie 16 à 21% dalen (Frohlich et al., 1968; Hansson, 1973; Morgan et al., 1975). Deze daling treedt al op na 1 dag therapie en gaat geruime tijd aan de tensiedaling vooraf (Prichard et al., 1970; Tarazi en Dustan, 1972b).

De cardiac output daalt na intraveneuze toediening 20% (Ulrych et al., 1968). Deze daling komt volgens Ulrych et al. bij normotensieven op rekening van een afneming van het slagvolume; bij hypertensieven wordt zij veroorzaakt door afneming van de hartfrequentie, mogelijk omdat hun frequentie sneller is dan van normotensieve patiënten. Na langdurige orale therapie blijft de cardiac output verlaagd, nl. 18 à 25% (Frohlich et al., 1968; Holland en Kaplan, 1976). De cardiac output daalt door afneming van de hartfrequentie (Hansson et al., 1974) of door vermindering van de contractiliteit (Holland en Kaplan, 1976). Krauss et al. (1972) vonden geen toeneming van het slagvolume door hypertone zoutinfusie na beta-blokkade met propranolol. Dit zou niet het gevolg zijn van afneming van de contractiliteit, maar van een verlaagde venous return. De cardiac output daalt zowel in responders als in non-responders (Tarazi en Dustan, 1972b). De uiteindelijke tensiedaling zou afhan-

kelijk zijn van een aanpassing van de vaatweerstand aan de chronische reductie van de cardiac output.

De plasma-renine-activiteit neemt onder chronische propranolol-therapie af met 63 à 66% (Bühler et al., 1972; Stokes et al., 1974a). De sterkste daling (80%) zou te zien zijn bij de high-renin patiënten (Bühler et al., 1972; Laragh et al., 1977). Tarazi et al. (1972a) vonden een vergelijkbare renine suppressie in non-responders en responders. Derkx et al. (1976) en later Atlas et al. (1977) maakten onderscheid tussen actief en totaal renine. Het percentage actief renine toont onder propranolol-therapie geen enkele keer een stijging. Het daalt van 43 naar 18%. Bij de responders stijgt het inactief-renine tot 98%. Bij de non-responders blijft het ongewijzigd. Propranolol blokkeert wellicht de omzetting van inactief renine in actief renine en onderdrukt het gehalte totaal-renine.

Het aldosteron-gehalte verandert met de plasma-renine-activiteit maar in een lager percentage, hetgeen wordt toegeschreven aan de onder propranolol-therapie optredende daling van de serum-K-concentratie (Bühler et al., 1972).

Het plasma noradrenaline-gehalte blijft bij chronische propranolol-therapie over het algemeen ongewijzigd (Pedersen en Christensen, 1975a; Esler et al., 1977; De Leeuw et al., 1977). Rahn et al. (1976) vonden een stijging. Onder propranolol-therapie neemt de noradrenaline-secretie door de nier mogelijk wel toe (De Leeuw et al., 1978c). De nierdoorbloeding en glomerulusfiltratie worden over het algemeen niet nadelig beïnvloed door propranolol, hoewel de renal blood flow in sommige gevallen wel ernstig gedupeerd kan worden. Ibsen en Sederberg-Olsen (1973) noemen een vermindering van 25%. De non-selectieve beta-blokker propranolol lijkt nadeliger voor de nierfunctie te zijn dan de selectieve blokkers zoals atenolol (Wright et al., 1979; Wilkinson, 1979).

Het plasmavolume verandert niet (Krauss et al., 1972) of toont een tendens tot dalen (Tarazi et al., 1971; Sederberg-Olsen en Ibsen, 1972; Bühler et al., 1973; Holland en Kaplan, 1976). Tarazi et al. (1971) vonden een inkrimping van het plasmavolume ter grootte van 8% bij 9 van de 12 patiënten. Zij verklaren dit door de ongeblokkeerde alpha-activiteit bij beta-blokkade. De daling van het plasmavolume correleerde niet met de tensiedaling. Bravo et al. (1975a) vinden een stijging van het plasmavolume als propranolol wordt toegevoegd aan een diureticum. Sederberg-Olsen en Ibsen (1972) vonden een significante toeneming van het extra-cellulaire volume, mogelijk te verklaren door het negatief inotropoep en chronotropoep effect van propranolol.

**Samenvattend** is propranolol een non-selectieve beta-blokker. Het bloeddrukverlagend effect komt geleidelijk tot stand en berust mogelijk op een aanpassing van de TPVR aan de verlaagde CO. De MAP daalt 15 à 20%. De nierdoorbloeding kan in



sommige gevallen gedupeerd worden.

### 5.3.3. Atenolol

In december 1968 werd atenolol gesynthetiseerd als een nieuwe 'cardio-selectieve' beta-blokker (fig. V-8). Dit middel werkt even krachtig als propranolol, is even beta-1 selectief als practolol, maar heeft geen membraan-stabiliserende of intrinsieke sympathomimetische eigenschappen.

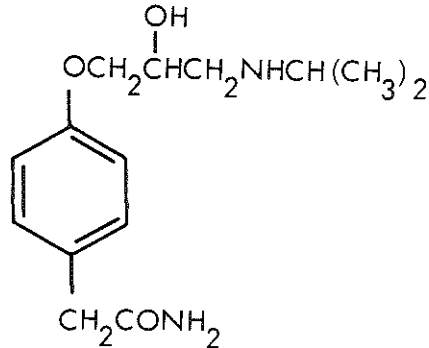


Fig. V-8. Structuurformule van atenolol

Atenolol wordt na orale toediening snel, maar niet volledig uit de darm geresorbeerd. 85% van een intraveneuze en 50% van een orale dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden. De halfwaardetijd bedraagt 1,2 respectievelijk 5 à 6 uur. De bioavailability bedraagt ongeveer 50% (voor propranolol is dat ongeveer 10 - 15%). Atenolol wordt vrijwel volledig, onveranderd door de nier uitgescheiden. De daling van hartfrequentie en bloeddruk treedt al 30 minuten na orale toediening op. Dit effect houdt 8 uur aan (Fitzgerald et al., 1978).

Na orale toediening daalt de mean arterial pressure 13 à 25% (Åberg, 1974; Amery et al., 1974; Jensen et al., 1976; Lund-Johansen en Ohm, 1976; Hansson et al., 1977; Zech et al., 1977; Distler et al., 1978) of 28 à 31 mm Hg systolisch en 15 à 24 mm Hg diastolisch (Meekers et al., 1975; Amery et al., 1976; Hansson et al., 1976; Myers et al., 1976). Orthostatische hypotensie wordt door deze auteurs niet vermeld. Doses boven 200 mg/dag bieden geen extra therapeutisch nut.

De cardiac output neemt af, en wel met ongeveer 26 à 27% (Jensen et al., 1976; Lund-Johansen en Ohm, 1976). De perifere vaatweerstand toont geen significante veranderingen. De hartfrequentie neemt af met 12,5 à 28% (Jensen et al., 1976; Lund-Johansen en Ohm, 1976; Zech et al., 1977; Distler et al., 1978). De tensieda-

ling is gecorreleerd aan de wijziging van de vaatweerstand:  $r = 0,531$  (Amery et al., 1976) en  $r = 0,829$  (Jensen et al., 1976). Ten overvloede zij er op gewezen, dat dit een artificiële correlatie is.

Over het effect van atenolol op het renine-gehalte bestaat geen eensluidendheid. Gedeeltelijk is dat te verklaren uit een spraakverwarring omtrent renine-concentratie en renine-activiteit. Sassard et al. (1976) vinden een significante daling van de renine-activiteit. Distler et al. (1978) vermelden een afneming van de renine-concentratie. Åberg (1974) en Zech et al. (1977) berekenen een daling van de renine-activiteit van 63%, respectievelijk 52%. In 1974 kunnen Amery et al. geen verandering in renine-concentratie aantonen en in 1976 vermelden zij een afneming van de renine-activiteit met 26%. In een latere studie (Amery et al., 1977) worden beide bepaald: de renine-activiteit blijkt significant af te nemen, terwijl de renine-concentratie niet duidelijk verandert. Propranolol zou een 5maal sterkere renine daling te weeg brengen (Johns en Singer, 1974). Geen der genoemde auteurs vindt overigens een relatie tussen bloeddrukverandering en variaties in renine-gehalte. Als atenolol inderdaad een specifieke blokker is van beta-1-adrenerge-receptoren, dan betekent de gevonden renine-daling, dat de renine-release niet alleen van beta-2-receptoren afhankelijk is.

Over het gedrag van de catecholamines bij atenolol-medicatie is nog weinig bekend. Distler et al. (1978) vinden een stijging.

De glomerulusfiltratie en de clearance van para-amino-hippuurzuur nemen onder atenolol-therapie af, parallel aan de tensiedaling (Zech et al., 1977). Atenolol werkt minder nadelig op de nierfunctie dan propranolol (Waal-Manning en Bolli, 1979; Wilkinson, 1979). Een direct nefrotoxische werking lijkt niet waarschijnlijk.

**Samenvattend** is atenolol een beta-1-selectieve adrenerge blokker, die éénmaal daags toegediend kan worden. Het antihypertensieve effect is vergelijkbaar met propranolol. Bij nierinsufficiëntie dosere men voorzichtig.

#### 5.4 Labetalol

Labetalol (fig. V-9) onderscheidt zich van de conventionele adrenerge blokkers; het geeft een competitieve blokkade van alpha- en beta-receptoren (Farmer et al., 1972). Daar beta-blokkade als monotherapie veelal slechts een matig effect op de bloeddruk heeft en alpha-blokkade dikwijls aanleiding geeft tot tachycardie en orthostatische hypotensie, lijkt gecombineerde alpha- en beta-adrenerge blokkade een rationele benadering (Mehta en Cohn, 1977 en Mehta, 1978). De beta-blokkerende component voorkomt de reflaxtachycardieën, die zo dikwijls door alpha-blokkade worden opgeroepen (Mehta, 1978).

Labetalol verplaatst de dosis-response curve voor isoproterenol, phenyl-ephrine

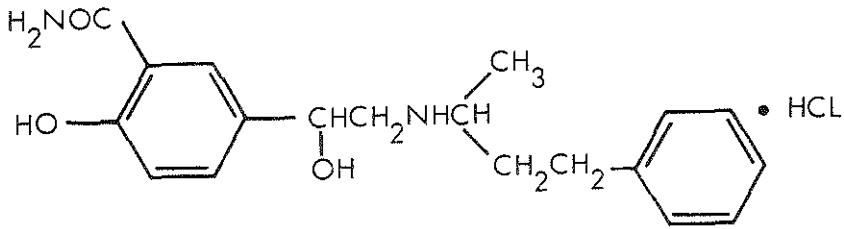


Fig. V-9. Structuurformule van labetalol

en noradrenaline bij mens en dier naar rechts (Mehta en Cohn, 1977; Richards et al., 1977a; Richards en Prichard, 1978). Daaruit blijkt dat labetalol alpha- en beta-blokkerende eigenschappen heeft. De beta-blokkerende werking van propranolol is 5 - 18maal sterker dan van labetalol. Labetalol geeft een non-selectieve blokkade van beta-1- en beta-2-receptoren. Het heeft geen intrinsieke sympathometische activiteit, in hoge doses wel een membraan-stabiliserende werking. Het alpha-blokkerende effect van phentolamine is 2 - 7maal sterker dan van labetalol (Farmer et al., 1972). Labetalol geeft een sterkere beta- dan alpha-blokkade. De verhouding bedraagt na intraveneuze toediening 7:1 (Richards et al., 1977a) en na toediening per os 3:1 (Richards et al., 1977a), 4:1 (Farmer et al., 1972) of 4-6:1 (Mehta en Cohn, 1977).

Labetalol wordt na toediening per os snel geresorbeerd. Het antihypertensieve effect begint na 1 à 2 uur (Breckenridge et al., 1977a; Mehta en Cohn, 1977) en bereikt na 4 uur een piekwaarde. De bioavailability bedraagt 41%.

In een Editorial in de Lancet (1977) vraagt men zich af of labetalol wel een plaats verdient in de rij der antihypertensiva. Bij milde hypertensie is labetalol weliswaar effectief zonder klachten te veroorzaken, maar in deze categorie kan men reeds een ruime keus uit diverse medicamenten maken. In ernstiger hypertensie is een hogere dosering van labetalol nodig en in dit geval treedt frequent orthostatische hypotensie op. De intraveneuze toediening acht men in het Editorial gevaarlijk wegens de gerapporteerde zeer snelle en sterke tensiedaling, welke risico's zou opleveren voor de cerebrale doorbloeding. Brown et al. (1977) reageren hierop door te stellen dat de meest gebruikelijke therapie bij hypertensieve crises (diazoxide) een zeer abrupte bloeddrukdaling veroorzaakt en een sterk afwijkend haemodynamisch profiel te weeg brengt. Toediening van labetalol in een lopend infuus zou een geleidelijke tensiedaling te zien geven, waarmee deze therapie eerste keus zou zijn in crisissituaties. Wilcox (1978) vergelijkt labetalol met 5 beta-blokkers en een diureti-

cum. Alle middelen werden één keer daags toegediend. Labetalol leek in deze setting weinig effectief en gaf nogal wat bijwerkingen. Abt (1978) acht deze conclusie op statistische gronden volkomen ongerechtvaardigd en Danielsson et al. (1978) bekritisieren Wilcox op methodologische en statistische gronden: zo zouden de wash-out perioden te kort en de doseringen van sommige beta-blokkers te laag zijn. Raftery (1977) meent dat labetalol de ideale combinatie van alpha- en beta-blokkade zeer dicht benadert.

Labetalol doet de bloeddruk bij normotensieve en hypertensieve personen significant afnemen (Richards en Prichard, 1978). Toegediend als intraveneuze bolus-injectie verlaagt labetalol de mean arterial pressure 18 à 25% (Prichard et al., 1975; Rosei et al., 1976). Richards et al. (1977a) vinden een systolische tensiedaling van 16% en een diastolische tensiedaling van 25%. Het effect van een labetalol-injectie lijkt op de combinatie van propranolol en hydralazine (Prichard et al., 1975). De bloeddrukdaling komt in 5 minuten tot stand, waarna ze zich langdurig handhaaft (Rosei et al., 1976). Na intraveneuze toediening van labetalol stijgt de bloeddruk bij belasting 5%; zonder medicamenten 30% (Richards et al., 1977a).

Na orale toediening daalt de mean arterial pressure in staande houding 23% (19 à 28%) en in liggende houding 15 à 30%, gemiddeld 19 % (Prichard et al., 1975; Breckenridge et al., 1977b; Mehta en Cohn, 1977; Lund-Johansen, 1979; Pugsley et al., 1979). Ook wanneer labetalol per os wordt toegediend, daalt de bloeddruk snel. Ghose et al. (1978) zagen de mean arterial pressure binnen 6 uur 27% dalen. Weidmann et al. (1978) vinden slechts een passagère afneming van de bloeddruk in liggende houding, terwijl de tensie in staande houding een permanente daling toont. Hij schrijft de escape van de tensie in liggende houding toe aan toeneming van het extra-cellulaire volume ten gevolge van de alpha-blokkade. Deze alpha-blokkade zorgt voor een sterkere tensiedaling dan die welke een equipotente dosis propranolol kan te weeg brengen (Farmer et al., 1972). Johnson et al. (1976b) achten labetalol effectiever dan een combinatie van oxprenolol en phentolamine. Van een groep van 22 patiënten die resistent waren tegen conservatieve therapie (beta-blokkers, diuretica, methyldopa, vasodilatoren) kreeg 59% een acceptabele bloeddruk door het toevoegen van labetalol (Morgan et al., 1978). Bij 20 patiënten die resistent waren tegen conventionele antihypertensiva voegden wij labetalol toe aan de therapeutische regime. De systolische druk daalde van  $192 \pm 35$  naar  $176 \pm 25$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), de diastolische druk van  $114 \pm 7$  naar  $106 \pm 10$  mm Hg ( $p < 0,005$ ) en de mean arterial pressure van  $140 \pm 14$  naar  $129 \pm 12$  mm Hg ( $p < 0,0125$ ). 48 Uur na het staken van labetalol is het effect op de bloeddruk verdwenen.

De hartfrequentie blijft na orale toediening gelijk (Prichard et al., 1975) of neemt af (Farmer et al., 1972; Mehta, 1978) en wel met 16 à 20% (Rosei et al.,

1976; Weidmann et al., 1978; Lund-Johansen, 1979). Na intraveneuze toediening vinden Brown et al. (1977) geen verandering; Richards et al. (1977a) registreren een toename van 12%, mogelijk door het wegvallen van parasympathische tonus. De cardiac output verandert niet significant (Prichard et al., 1975; Mehta en Cohn, 1977; Mehta, 1978; Lund-Johansen, 1979), maar de perifere vaatweerstand neemt af (Harris en Richards, 1978; Mehta, 1978; Lund-Johansen, 1979). De grootte van deze daling bedraagt 13,5 à 18% (Prichard et al., 1975; Mehta en Cohn, 1977) en deze verandering wordt verantwoordelijk geacht voor de tensiedaling (Koch, 1979). De plasma-renine-activiteit wordt over het algemeen niet door labetalol beïnvloed (Breckenridge et al., 1977a; Mehta en Cohn, 1977). Is de uitgangswaarde verhoogd, dan zien Mehta en Cohn (1977) een afname van 29%, terwijl lage uitgangswaarden een stijging van 120% tonen. Kornerup et al. (1979) zien eveneens onvoorspelbare renine-veranderingen, nl. zowel afname van 19 - 53% als stijging van 51 - 118%. Mogelijk speelde water- en zoutretentie daarbij een belangrijke rol. Deze wisselende reactie is ook niet bevreemdend bij een middel met alpha- en beta-blokkerende eigenschappen. Rosei et al. (1976) noteren een significante daling van de angiotensine II-concentratie na intraveneuze toediening van labetalol, vooral als er vóór therapie een hoge concentratie bestond. Het noradrenaline-gehalte wordt niet duidelijk beïnvloed (Mehta, 1978; Weidmann et al., 1978). Kornerup et al. (1979) vonden een daling van de plasma-noradrenaline-concentratie ter grootte van 30%. Mogelijk interfereert ook hier water- en zoutretentie. Weidmann et al. (1978) zien wel een 7-voudige toename van de adrenaline-excretie.

De bijwerkingen van labetalol zijn voornamelijk misselijkheid, duizeligheid en orthostatische tensiedaling (Rosei et al., 1976; Mehta en Cohn, 1977; Richards et al., 1977b; Harris en Richards, 1978; McMahan, 1978; Morgan et al., 1978). Over het probleem van de orthostatische hypotensie wordt zeer verschillend gedacht. Morgan et al. (1978) achten het probleem van dien aard, dat labetalol geen middel van eerste keuze kan zijn. Johnson et al. (1976b) stellen dat alleen in lage dosering geen orthostatische hypotensie optreedt. Anderzijds vinden Breckenridge et al. (1977b) ook in hoge doses geen significante orthostatische tensiedaling. Richards et al. (1977b) vinden dosis-afhankelijke orthostatische klachten bij 6,7% van 420 patiënten en McMahan (1978) vermeldt een frequentie van 9% bij 223 patiënten. Harris en Richards (1978) verzamelden de gegevens van 7000 patiënten en noteerden als meest frequente klachten: lethargie (4%) en duizeligheid (4%). De frequentie der klachten was dezelfde als bij gebruik van methyldopa en lager dan bij beta-blokkers. In een recent dubbelblind cross-over onderzoek vonden Pugsley et al. (1979) in liggende houding een vergelijkbare tensiedaling voor labetalol en propranolol (18% en 16% resp.). In staande houding gaf labetalol een sterkere bloeddrukdaling

dan propranolol (24% resp. 17%). McMahon (1978) noemt als andere bijwerkingen: gastro-intestinale problemen (8%), depressie (6%) en hoofdpijn (4%). In 13% leiden de bijwerkingen tot het staken van de therapie.

Beta-blokkers roepen, zoals bekend, broncho-constrictie op. Alpha-receptoren in de bronchusmusculatuur zijn gedeeltelijk verantwoordelijk voor deze broncho-constrictie. De alpha-blokkerende eigenschappen van labetalol zijn in staat broncho-constrictie te voorkomen (Skinner et al., 1975a; Maconochie et al., 1977). Skinner et al. (1975a) deden onderzoek bij 10 asthmatische patiënten. De FEV (forced expiratory volume) daalde niet of nauwelijks na placebo of labetalol (4%). Na propranolol werd een significante daling geconstateerd (25%). Het effect van beide middelen op hartfrequentie en bloeddruk was identiek. Maconochie et al. (1977) vergeleken het effect van labetalol en propranolol op door histamine geprovoceerde broncho-constrictie. De FEV daalde door histamine alleen 10%. Na toevoeging van propranolol nam de FEV verder af (15%), terwijl na toevoeging van labetalol geen verdere verandering optrad (10%). Het effect van labetalol op de bronchusmusculatuur lijkt dus zeer gering te zijn.

**Samenvattend** heeft labetalol alpha- en beta-blokkerende eigenschappen. Het is, zowel na orale als parenterale toediening, een effectief antihypertensivum. Hartfrequentie en CO ondergaan geen significante veranderingen. Bij de behandeling van hypertensieve crises is labetalol een zeer handzaam middel.

### 5.5. Combinatie-therapie van vaatverwijding met beta-blokkade

De haemodynamische basis van hypertensie, een verhoging van de arteriële weerstand, nodigt uit tot de toepassing van middelen, die zonder omhaal deze weerstand verlagen (Gilmore et al., 1970; Sannerstedt et al., 1971; Gottlieb et al., 1972; Pettinger en Mitchell, 1978). De toepassing van vasodilatoren wordt echter beperkt door bijwerkingen: hoofdpijn, duizeligheid, sympathische stimulatie met tachycardiën en verhoogde contractiliteit (Brunner et al., 1967; Aenishänslin et al., 1972). De behoefte aan coronaire doorstroming neemt toe en de verhoogde zuurstofconsumptie kan angina pectoris luxeren (Brunner et al., 1965; Gilmore et al., 1970). Daarom is bijvoorbeeld hydralazine gecontraïndiceerd bij coronaire problemen (Moyer, 1953b). Door deze bijwerkingen zijn de meeste vasodilatoren niet als monotherapie toe te passen (Chidsey en Gottlieb, 1974).

De medicamenten die interfereren met het sympathische zenuwstelsel leveren eveneens nogal eens problemen op. Sympatholytica leiden tot autonome paralyse met alle bijwerkingen van dien (Schroeder, 1952). De effecten van beta-adrenerge blokkers zijn nogal erratisch (Birkenhäger et al., 1976b), zij verlagen de cardiac output en leiden tot een paradoxale verhoging van de vaatweerstand (Hansson et al.,

1971).

Combinatie van vasodilatatie en beta-blokkade voorkomt de bijwerkingen der vasodilatoren en herstelt de haemodynamische afwijking (Brunner et al., 1965; Aenishänslin et al., 1972; Gottlieb et al., 1972; Hunyor, 1975; Birkenhäger et al., 1976b). Dollery (1977) noemt als argumenten voor het gebruik van meerdere medicamenten: vermindering der bijwerkingen en bloeddrukdaling via verschillende mechanismen. Tevens verdient een lage dosis van meerdere medicamenten de voorkeur boven een hoge dosis van een enkele stof (Martinez et al., 1978b). Met de combinatie van vasodilator en beta-blokker heeft men het voordeel van de perifere effecten, terwijl ongewenste cardiale stimulatie wordt vermeden (Sannerstedt et al., 1971; Persson, 1975).

Bij patiënten met lichte hypertensie is monotherapie met beta-blokker of diureticum veelal afdoende, volgens Bühler et al. (1978) in respectievelijk 44% en 22%. Van de resterende 34% wordt 15% alsnog normotensief door de beide medicamenten te combineren. Toevoeging van een vasodilator normaliseert de bloeddruk in nog eens 10%. Hall et al. (1976) stellen, dat 2 à 5% der hypertensici onvoldoende reageren op bekende antihypertensiva, al dan niet in combinatie. Voor hen komt de combinatie-therapie als derde fase in aanmerking (Hall et al., 1978a). Koch-Weser (1974b) geeft in een schema (fig. V-10) aan hoe vasodilator, beta-blokker en eventueel diureticum gezamenlijk tot het doel leiden. De effectiviteit van de vasodilator wordt tegengewerkt door de reflexactiviteit van het sympathische systeem, verho-

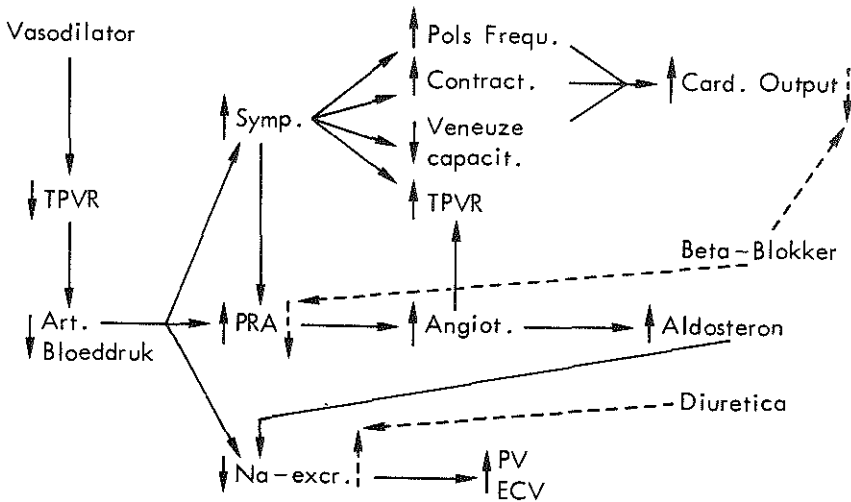


Fig. V-10. Interactie van vasodilator, beta-blokker en diureticum.

ging van de renine-activiteit en natriumretentie (Pettinger en Keeton, 1973c; Wilburn et al., 1975). Dahn et al. (1971) menen, dat de reflexmatige toeneming van de cardiac output geen invloed heeft op de hypotensieve werking van hydralazine. Practolol remde namelijk wel de reflEXTachycardie, maar verminderde tevens het antihypertensieve effect van hydralazine. Birkenhäger et al. (1976b) daarentegen menen dat het effect van de beta-blokker (propranolol) in deze hyperkinetische circulatie berust op afneming van de cardiale component. Oorspronkelijk was de blokker ook alleen bedoeld ter beheersing van de cardiac output. Later bleek de tensiedaling gepotentiëerd te worden (Pettinger en Mitchell, 1975b). Afremming van de door vasodilatatie gestimuleerde renine-release zou een ander mechanisme zijn, waarmee de beta-blokker in deze combinatie de bloeddruk doet dalen (Pettinger en Keeton, 1973c, 1975a). Nu de vaatweerstand door vasodilatatie is verlaagd, is het gebruik van een beta-blokker volgens Gottlieb et al. (1972) ook meer gerechtvaardigd. Nu de beta-receptor is geblokkeerd, toont de alpha-receptor des te meer zijn vasoconstrictoire eigenschappen. Dit effect wordt echter te niet gedaan òf door een direct effect op de vaatwand (zoals door hydralazine) òf door postsynaptische alpha-blokkade zoals door prazosin (Martinez et al., 1978b).

De combinatie van vasodilator met adrenolytische middelen werd voor het eerst in de vroege vijftiger jaren toegepast, toen gebleken was, dat hydralazine veel effectiever was bij patiënten die een sympathectomie hadden ondergaan (Schroeder, 1952). Combinatie van hydralazine met hexamethonium lag toen voor de hand. Van deze combinatie werd een gunstige werking op de bloeddruk gezien (Schroeder, 1952; Moyer et al., 1953a; Moyer, 1953b). De ganglionblokkade gaf echter nogal wat bijwerkingen. Met de komst van de beta-blokkers werd een veel meer specifieke adrenolytische therapie mogelijk (Chidsey en Gottlieb, 1974). Zij waren in feite voorwaarde voor de hernieuwde toepassing van vasodilatoren (Zacest, 1975).

### **Haemodynamische effecten**

Over het algemeen daalt de hartfrequentie bij chronische combinatie-therapie iets onder het uitgangsniveau (Aenishänslin et al., 1972; Bello et al., 1974; O'Malley et al., 1975; Velasco et al., 1975). Soms is de hyperdynamische circulatie tijdens hydralazine niet geheel te beheersen (Wilburn et al., 1975). De tachycardieën ten gevolge van diazoxide en minoxidil lijken moeilijker door beta-blokkade te voorkomen dan wel te bestrijden (Montgomery en Du Charme, 1968; Mroczek et al., 1976; Schalekamp et al., 1978).

De cardiac output verschilt onder combinatie-therapie veelal niet van de basale waarde (Bello et al., 1974). Weliswaar neemt de hartfrequentie iets af, maar het slagvolume neemt iets toe. Interessant is, dat ook ganglionblokkade in staat bleek te



zijn de cardiac outputstijging volledig te blokkeren, bijvoorbeeld wanneer voorafgaande aan hydralazine hexamethonium wordt toegediend (Moyer et al., 1953a en Stein en Hecht, 1955).

Verschillende auteurs melden een stijging van het hartminuutvolume wanneer een vasodilator in tweede instantie wordt toegevoegd aan een beta-blokker: bij minoxidil (Gilmore et al., 1970; Chidsey en Gottlieb, 1974), hydralazine intraveneus (Sannerstedt et al., 1972) en diazoxide (Schalekamp et al., 1978). In het laatste geval was de stijging van de cardiac output zelfs groter dan zonder propranolol (33% t.o. 17,5%). Chidsey en Gottlieb (1974) noemen als verklaring een mogelijke afnemning van de parasympathische activiteit. Mroczek et al. (1976) opperen dezelfde mogelijkheid. Na beta-blokkade zagen zij door diazoxide toch een toeneming van de hartfrequentie met 39%. Schalekamp et al. (1978) dienden diazoxide toe na voorafgaande behandeling met propranolol en atropine. De mean arterial pressure daalde significant, maar de stijging van hartfrequentie en cardiac output werd volledig geblokkeerd. Remming van de parasympathische tonus kan misschien het mechanisme zijn van de reflex-cardiostimulatie van diazoxide i.c. vasodilatatie.

De combinatie van beta-blokker met vasodilator resulteert in een significante afnemning van de vaatweerstand (Bello et al., 1974; Zacest, 1975; Lund-Johansen, 1977).

Het renale vaatbed neemt deel aan de afnemning van de weerstand door hydralazine. Combinatie met beta- of ganglionblokkade heeft daarop weinig invloed. Bij combinatie-therapie blijven renal plasma flow en renal blood flow ongewijzigd of zij tonen een lichte stijging (Moyer et al., 1953a; Stein en Hecht, 1955; Gottlieb et al., 1972; Bello et al., 1974; Persson, 1975; Hall et al., 1978b). De glomerulusfiltratie handhaaft zich, of neemt iets af (Gottlieb et al., 1972; Bello et al., 1974).

De plasma-renine-activiteit gedraagt zich onder combinatie-therapie zeer erratisch (Pedersen en Kornerup, 1975b). Wordt propranolol in tweede instantie toegevoegd aan hydralazine, minoxidil of diazoxide, dan wordt de gestimuleerde renine-activiteit significant afgeremd (Winer et al., 1969) en wel met 78 - 91% (Pettinger et al., 1973b), 85% (Massingham en Hayden, 1975), 82% (Campbell et al., 1975) of 30 - 110% (Velasco et al., 1975). Veelal keert de renine-activiteit niet geheel tot de norm terug (O'Malley et al., 1975). Wanneer de vasodilator in tweede instantie aan de beta-blokker wordt toegevoegd, dan is de renine-stijging dikwijls te voorkomen (Dollery, 1977).

Brunner et al. (1978) vonden een 2 - 3-voudige stijging van renine-activiteit, aldosteron- en catecholamine-excretie, wanneer minoxidil werd toegevoegd aan propranolol. Na 2 à 3 weken was dit effect weer verdwenen. Campbell et al. (1975) vinden een daling van de aldosteron-secretie van 56% als propranolol aan minoxidil wordt

toegevoegd.

Over het gedrag der catecholamines wordt in de literatuur nauwelijks gerept. Gilmore et al. (1970) vonden een stijging van het noradrenaline-gehalte onder invloed van minoxidil. Propranolol had slechts een gering effect op deze stijging.

### Hypotensieve werking

De combinatie van een beta-blokker en een vasodilator heeft een significant sterker effect op de bloeddruk dan ieder afzonderlijk (Stein en Hecht, 1955; Hansson et al., 1971; Aenishänslin et al., 1972; Sannerstedt et al., 1972; Gifford, 1974; Pape, 1974; Siitonen et al., 1974; Pedersen en Kornerup, 1975b).

Moyer (1953b) stelde reeds, dat combinatie van hydralazine en hexamethonium in 75% slaagt, waar monotherapie heeft gefaald.

De meeste auteurs stellen een potentiëring vast van het hypotensieve effect van de vasodilator door de beta-blokker (Katila en Frick, 1970; Chidsey en Gottlieb, 1974; Scriabine et al., 1974; Pettinger en Mitchell, 1975b, 1978), sommigen vinden een additief effect (Persson, 1975), terwijl Brunner et al. (1965, 1967) een remmende werking van pronethanol en propranolol ten opzichte van hydralazine vonden. Brunner schrijft dat toe aan blokkade van perifere beta-receptoren. Selectieve blokkade heeft overigens geen beter effect dan non-selectieve blokkade (Dahn et al., 1971). In 78 à 93% normaliseert de bloeddruk (David et al., 1975; Goble, 1975; Hunyor, 1975; Martinez et al., 1978a). Patiënten, die refractair zijn voor deze combinatie-therapie, hebben een significant hogere vaatweerstand dan de responders, ook als maximale vasodilatatie wordt opgewekt. Deze patiënten hebben waarschijnlijk structurele vaatveranderingen (Andersson et al., 1978). Wordt minoxidil in de combinatie betrokken, dan daalt de mean arterial pressure 14 - 37% (Gilmore et al., 1970; Wilburn et al., 1975; Hall et al., 1976, 1978b; Brunner et al., 1978). Valt de keus op hydralazine, dan registreert men bloeddrukdalingen van 14 - 39% (Katila en Frick, 1970; Hansson et al., 1971; Gottlieb et al., 1972; Zacest et al., 1972; Pettinger en Keeton, 1973c; Pape, 1974; Pedersen en Kornerup, 1975b). Tuckman et al. (1971) zagen geen extra tensiedaling door het toevoegen van dihydralazine aan oxprenolol en een thiazide. Combinatie-therapie met prazosin geeft een daling van de mean arterial pressure ter grootte van 18 à 39% (Feng et al., 1976; Kim, 1976; Lund-Johansen, 1977).

Er zijn aanwijzingen, dat de behoefte aan beta-blokkade na enige tijd combinatie-therapie afneemt (Brunner et al., 1978). Mogelijk is dat het gevolg van een resetting van de baroreceptor (Gilmore et al., 1970). Anderzijds wordt ook gemeld, dat staken van de beta-blokker het antihypertensieve effect met 50% doet afnemen (Gottlieb et al., 1972; Zacest et al., 1972; Martinez et al., 1978a). Watkins et al.

(1979) vonden onlangs eveneens bloeddrukstijging en tevens ischaemische veranderingen op het ECG na het verlagen van de dosis beta-blokker in de combinatie met minoxidil. Het verlagen van de dosering van de beta-blokker, na combinatie met een vasodilator mag geen kwestie van routine zijn.

Deze combinatie-therapie wordt als een effectieve therapie beschreven (Schroeder, 1952; Stein en Hecht, 1955; Gifford, 1974; David et al., 1975; Zacest, 1975), die de ideale antihypertensieve therapie dicht zou benaderen (Siitonen et al., 1974). Bijwerkingen doen zich slechts weinig voor (Zacest et al., 1972; Gifford, 1974; Martinez et al., 1978a).

## 5.6. Conclusies

Op basis van de in dit hoofdstuk vermelde literatuurgegevens kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Van de direct werkende vasodilatoren verdient hydralazine de voorkeur, mits het in combinatie wordt gegeven.
2. Prazosin bewerkstelligt perifere vasodilatatie door middel van postsynaptische alpha-blokkade. Het mist de voor directe vaatverwijders karakteristieke circulatoire effecten.
3. Het bloeddrukverlagende werkingsmechanisme van beta-blokkers is nog niet opgehelderd. Wel is de werking als adjuvans en corrigens bij vasodilator-therapie goed verklaarbaar.
4. Combinatie van vasodilatoren en beta-blokkers is rationeel en maakt een effectieve antihypertensieve therapie mogelijk, ook wanneer men niet zonder meer een diureticum toevoegt.

## HOOFDSTUK VI

### DE EFFECTEN VAN PERIFERE VASODILATATIE

#### 6.1. Inleiding

In dit hoofdstuk worden de effecten besproken van de combinatie van vasodilatatie met beta-blokkade. Enerzijds wordt verslag gedaan van de klinische effecten en het gedrag van haemodynamische parameters, anderzijds wordt de vasodilator gebruikt als middel om het adrenerge zenuwstelsel en het renine-angiotensine-systeem te stimuleren.

Eerst komen de directe vasodilatoren (L-6150 en hydralazine) aan de orde. De resultaten worden weergegeven in absolute waarden en in percentages, waarbij tussen haken de spreiding der percentages wordt vermeld.

Vervolgens komt prazosin ter sprake, een middel dat vasodilatatie bewerkstelligt door middel van postsynaptische alpha-blokkade. De resultaten van een onderzoek met gecombineerde alpha- en beta-blokkade in labetalol vormen de afronding van dit hoofdstuk.

#### 6.2. De combinatie van een directe vasodilator (L-6150 of hydralazine) met propranolol

##### 6.2.1. Studieprotocol

29 Patiënten, 19 vrouwen en 10 mannen, in leeftijd variërend van 19 tot 70 jaar (gemiddeld  $51 \pm 12$  jaar) werden op onze metabolic ward opgenomen, in verband met een matige tot ernstige essentiële hypertensie. Secundaire vormen van hypertensie werden met behulp van intraveneuze pyelografie, renografie en laboratoriumonderzoek uitgesloten. Alle patiënten kregen 3 gram zout per dag, hetgeen door middel van urine-onderzoek werd gecontroleerd.

Eventuele medicatie werd ruim tevoren gestaakt, beta-blokkers minimaal 2 weken.

Na een aanloopperiode van 10 à 14 dagen, waarin geen medicatie werd gebruikt, werden onder basale condities de volgende parameters bepaald: cardiac output (kleurstofverdunnings- en/of impedantie-techniek), nierdoorbloeding, plasmavolume, plasma-renine-gehalte, plasma-noradrenaline-concentratie en plasma-aldosteron-concentratie. 17 Van de 29 patiënten (groep A) kregen vervolgens L-6150 (14 patiënten) of hydralazine (3 patiënten). In beide subgroepen werd gestart met een dagdosis van 30 mg, verdeeld over drie giften. Om de dag werd de dosering der vasodilatoren opgevoerd tot de gewenste bloeddrukdaling (d.w.z. een daling van de mean arterial pressure groter dan of gelijk aan 15 mm Hg) was bereikt of totdat bijwerkingen het verder ophogen van de dosis onmogelijk maakten. Voor L-6150 liep het doseringsschema op van 30 via 60 naar maximaal 90 mg per dag, voor hydralazine van 30, via 60, 90 en 150 naar maximaal 200 mg per dag. De gemiddelde doses waren 74 mg per dag voor L-6150 en 100 mg per dag voor hydralazine. Meestal werd de optimale dosis na  $\pm 7$  dagen bereikt. Na 14 dagen vaatverwijdende therapie werden de eerder vermelde onderzoeken herhaald.

Hierna werd propranolol aan de vasodilator toegevoegd. Gestart werd met een dosis van 30 mg per dag in drie giften. De dosering werd opgevoerd tot maximaal 360 mg per dag. Zodra de bloeddruk genormaliseerd was (d.w.z. bij een mean arterial pressure kleiner dan of gelijk aan 110 mm Hg) werd de dosis propranolol niet verder opgevoerd. De gemiddelde dagdosis propranolol bedroeg 164 mg. Na ongeveer 14 dagen beta-blokkerende therapie, toegevoegd aan de vasodilator, werden bovenvermelde onderzoeken voor de derde keer verricht.

12 Patiënten (groep B) kregen de medicamenten in omgekeerde volgorde: na de aanloopperiode van 10 - 14 dagen werd de therapie begonnen met propranolol, in hetzelfde doseringsschema als in groep A. Ten aanzien van de gewenste bloeddrukdaling werden dezelfde criteria gehanteerd als in groep A. Na 14 dagen beta-blokkerende therapie werden de genoemde haemodynamische en hormonale parameters bepaald. Vervolgens werd L-6150 (9 patiënten) of hydralazine (3 patiënten) aan de propranolol toegevoegd. Ook voor de vasodilator werd hetzelfde doseringsschema gehanteerd als in groep A. De gemiddelde dagdoses der medicamenten waren als volgt: voor propranolol 218 mg, voor L-6150 56 mg en voor hydralazine 125 mg. Nadat de patiënten gedurende 14 dagen met de combinatie van beta-blokker en vasodilator waren behandeld, werden de parameters voor de derde keer bepaald.

Groep A bevatte 14 vrouwen en 3 mannen, groep B 5 vrouwen en 7 mannen. De leeftijd was niet significant verschillend (resp.  $48,4 \pm 14,0$  en  $53,8 \pm 6,8$  jaar). In groep A bedroeg de bloeddruk gemiddeld  $133 \pm 11$  mm Hg, in groep B  $140 \pm 14$  mm Hg. De reden voor de discrepantie tussen deze groepen is dat een at random indeling voornamelijk verhinderd werd door het verwachtingspatroon ten aanzien van

het effect en de bijwerkingen van hydralazine. Zo waren wij eerder geneigd met propranolol te beginnen, naarmate de hypertensie ernstiger was. Bovendien bestond er het preliminaire bezwaar, dat de vrouwelijke patiënten de tachycardie op basis van vasodilatatie slechter leken te kunnen verdragen dan mannen.

## 6.2.2. Resultaten

### 6.2.2.1. Het bloeddrukprofiel

In beide groepen toonde de mean arterial pressure (MAP) in beide fasen van behandeling een significante daling (fig. VI-1). In groep A daalde de MAP van  $133 \pm 11$  mm Hg naar  $117 \pm 14$  mm Hg ( $p < 0,0005$ ) onder vasodilator therapie met L-6150 of hydralazine. Na toevoeging van propranolol daalde de MAP verder tot  $104 \pm 9$  mm Hg ( $p < 0,0025$ ). De totale bloeddrukdaling bedroeg dus 29 mm Hg ( $p < 0,0005$ ). In percentages uitgedrukt daalde de MAP onder vasodilatatie 12% (-28% tot +4%) en onder de daarop volgende beta-blokkade nog eens 11% (-24% tot +7%), zodat de MAP uiteindelijk 21% (-11% tot -39%) onder het uitgangsniveau lag (fig. VI-2A).

In groep B (fig. VI-1B) daalde de MAP in de eerste fase van behandeling, dus onder beta-blokkade, van  $140 \pm 14$  mm Hg naar  $125 \pm 14$  mm Hg ( $p < 0,01$ ). Uit fig. VI-1B krijgt men de indruk dat groep B is opgebouwd uit twee verschillende subgroepen: een groep bestaande uit 5 patiënten (B1) met een gemiddelde MAP van  $155 \pm 8$  mm Hg en een tweede groep bestaande uit 7 patiënten (B2) met een gemiddelde MAP van  $130 \pm 4$  mm Hg. Onder beta-blokkade daalde de MAP in groep B1 van  $155 \pm 8$  naar  $134 \pm 15$  mm Hg ( $p < 0,025$ ) en in groep B2 van  $130 \pm 4$  naar  $118 \pm 10$  mm Hg ( $p < 0,0125$ ). De procentuele bloeddrukdaling bedroeg voor groep B1 14% (-4% tot -24%) en voor groep B2 9% (+6% tot -20%).

Groep B1 met de hoogste bloeddrukwaarden toonde ook de sterkste bloeddrukdaling, maar er was geen significant verschil tussen beide subgroepen. Na toevoeging van L-6150 of hydralazine trad (in groep B als geheel) een verdere daling op van  $125 \pm 14$  mm Hg naar  $104 \pm 11$  mm Hg ( $p < 0,0005$ ). Onder de combinatie van beide soorten medicamenten daalde de MAP dus tot 36 mm Hg onder het oorspronkelijke niveau ( $p < 0,0005$ ). In percentages uitgedrukt nam de MAP onder beta-blokkade af met 11% (-24% tot +6%). Na toevoegen van de vasodilator daalde de MAP verder met 18% (-11% tot -32%), zodat de MAP uiteindelijk 24% (-11% tot -35%) onder het uitgangsniveau daalde (fig. VI-2B). Onder combinatie van propranolol met hydralazine of L-6150 daalde de MAP in groep B1 28% en in groep B2 24%.

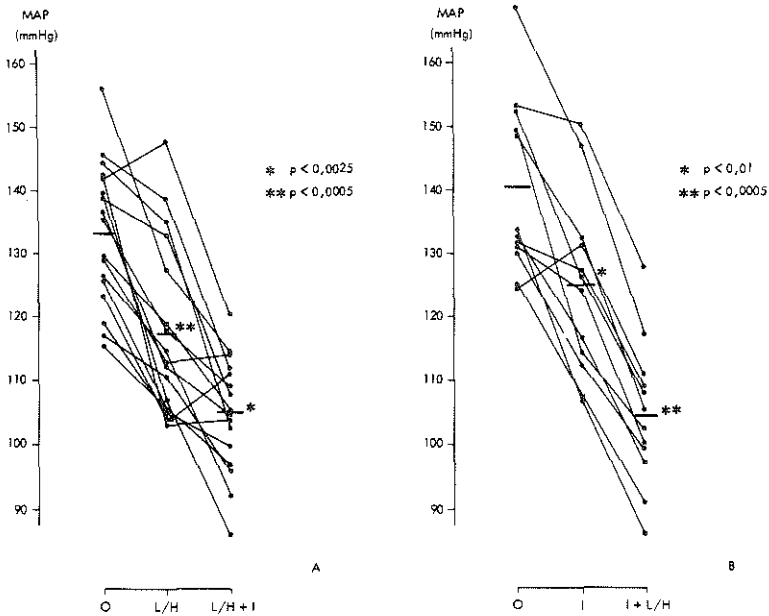


Fig. VI-1. De mean arterial pressure (MAP) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker. O = zonder medicatie; L/H = L-6150 of hydralazine; I = propranolol (Inderal®).

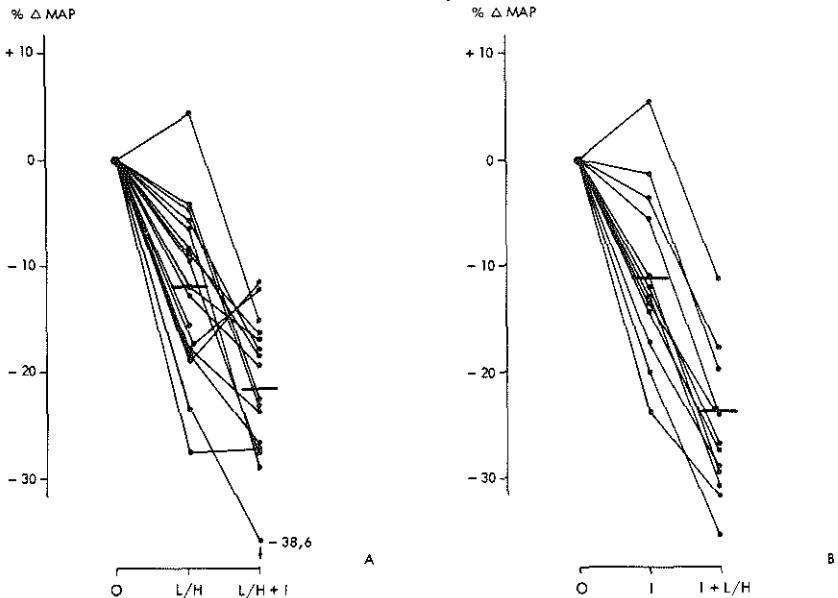


Fig. VI-2. Procentuele veranderingen van de mean arterial pressure (MAP) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

### 6.2.2.2. Systeem-haemodynamische parameters

#### A. De hartfrequentie

De hartfrequentie toont in beide groepen in alle behandelingsfasen opvallende, significante veranderingen. In groep A stijgt de hartfrequentie onder vasodilatatie (fig. VI-3A) van  $69 \pm 11$  tot  $86 \pm 16$  slagen per minuut ( $p < 0,0005$ ). Toevoeging van propranolol doet de frequentie weer significant afnemen, van  $86 \pm 16$  naar  $62 \pm 10$  slagen per minuut ( $p < 0,0005$ ). De hartfrequentie is onder combinatietherapie significant ( $p < 0,05$ ) lager dan in de periode zonder medicamenten. De procentuele veranderingen staan weergegeven in fig. VI-4A.

Onder vasodilaterende therapie neemt de hartfrequentie toe met 27% (-14% tot +77%). Propranolol verlaagt in tweede instantie de frequentie met 27% (-2% tot -40%).

In groep B geschiedt, volgens verwachting, het omgekeerde. Onder beta-blokkade met propranolol daalt de hartfrequentie van  $74 \pm 16$  naar  $57 \pm 8$  slagen per minuut ( $p < 0,0025$ ). Vaatverwijdende therapie met L-6150 of hydralazine doet vervolgens de hartfrequentie weer toenemen tot  $62 \pm 10$  slagen per minuut (fig. VI-3B), maar deze toeneming is statistisch niet significant. De hartfrequentie ligt daarom onder de combinatie van beide medicamenten lager dan zonder therapie ( $p < 0,025$ ). De procentuele waarden zijn als volgt (fig. VI-4B): onder beta-blokkerende therapie daalt de frequentie 20% (-39% tot +2%). Na toevoeging van de vaatverwijder stijgt de hartfrequentie 8% (0 tot 27%). De uiteindelijke hartfrequentie blijft 14% onder de beginwaarde (-2% tot -36%). Bij één patiënt lag de frequentie onder combinatietherapie 24% boven de uitgangswaarde.

#### B. Het slagvolume

Het slagvolume toonde geen significante veranderingen in de verschillende fasen van behandeling. Desalniettemin waren met name in groep B wel bepaalde trends waarneembaar. De patiënten van groep A hadden in de periode zonder medicamenten een gemiddeld slagvolume van  $62,2 \pm 17,9$  ml, onder vasodilator-therapie  $57,3 \pm 19,9$  ml en na toevoegen van propranolol  $56,2 \pm 14,5$  ml (fig. VI-5A). In groep B daalde het slagvolume onder beta-blokkade van  $68,9 \pm 22,8$  ml naar  $59,4 \pm 21,7$  (N.S.). Na toevoegen van L-6150 of hydralazine steeg het slagvolume naar  $63,7 \pm 25,7$  ml (N.S.).

Fig. VI-6 toont de procentuele veranderingen van het slagvolume. Er bleek een grote spreiding te bestaan: onder vasodilatatie varieerden de veranderingen van het slagvolume van -40% tot +45%, gemiddeld daalde het slagvolume 7%. Ten opzichte van de waarde onder vasodilatatie steeg het slagvolume na toevoeging van propranolol. Ook nu was er echter een grote spreiding: van -27% tot +67%. Ten opzichte van



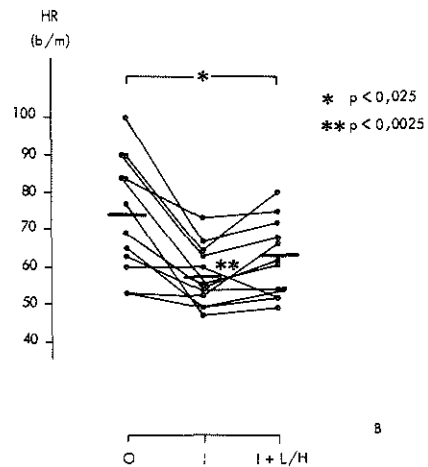
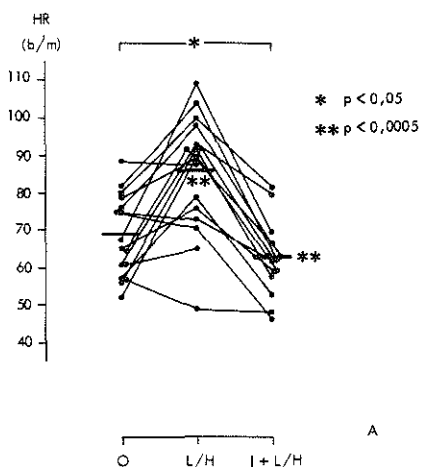


Fig. VI-3. De hartfrequentie (HR) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

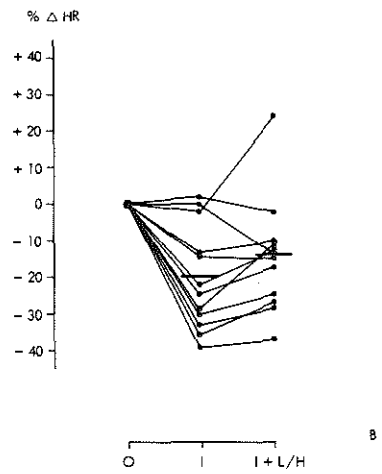
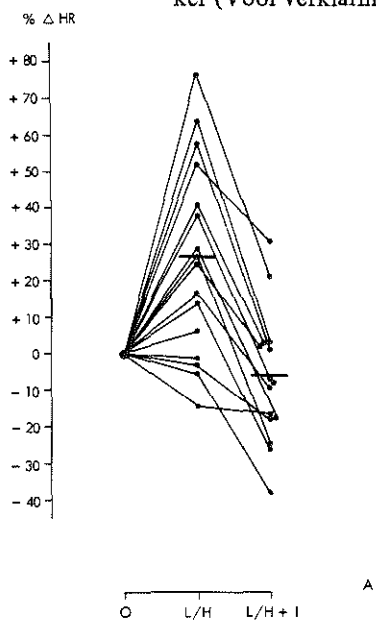
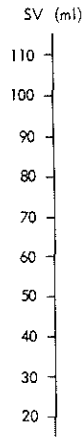
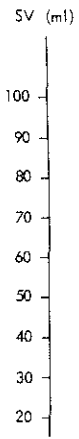


Fig. VI-4. Procentuele veranderingen van de hartfrequentie (HR) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).



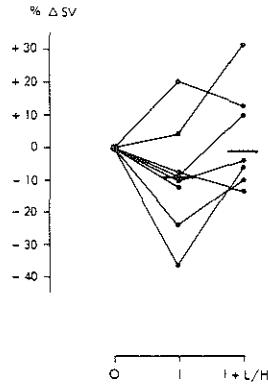
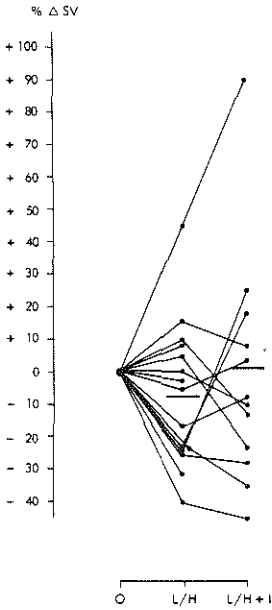
O L/H L/H+I

A

O I I+L/H

B

Fig. VI-5. Het slagvolume (SV) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).



O L/H L/H+I

A

O I I+L/H

B

Fig. VI-6. Procentuele veranderingen van het slagvolume (SV) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

de uitgangswaarde van het slagvolume veranderde er, procentueel gezien, maar weinig: onder combinatie van vasodilator met beta-blokker nam het slagvolume (fig. VI-6A) met 1,5% toe. Ook nu was er een grote spreiding met als uitersten een afneming van 46% en een toeneming van 90%. Bij weglating van deze laatste waarde bleef het slagvolume 10% onder de uitgangswaarde.

Ook in groep B toont het slagvolume geen significante veranderingen. Er zijn echter duidelijker trends te zien en de spreiding is minder groot. Onder beta-blokkade daalt het slagvolume van  $68,9 \pm 22,8$  ml naar  $59,4 \pm 21,7$  ml (fig. VI-5B). De vasodilator doet vervolgens het slagvolume weer toenemen tot  $63,7 \pm 25,7$  ml. Deze veranderingen zijn statistisch niet significant. Ook het eindresultaat verschilt niet significant van de beginwaarde.

In percentages uitgedrukt (fig. VI-6B) bedraagt de daling van het slagvolume onder beta-blokkade 9% met een spreiding van -36% tot +21%. De toegevoegde vasodilator doet het slagvolume 12% stijgen (spreiding: -12 tot +48%). Onder de combinatie van beide soorten medicamenten ligt het slagvolume 1% onder het oorspronkelijke niveau.

### C. De linker ventrikel ejectietijd (LVET)

De LVET nam tijdens vasodilatatie af van  $0,305 \pm 0,029$  sec naar  $0,286 \pm 0,038$  sec (N.S.). Na toevoeging van propranolol werd de LVET significant verlengd van  $0,286 \pm 0,038$  tot  $0,317 \pm 0,024$  ( $p < 0,0125$ ). Het eindresultaat was niet significant verschillend t.o.v. de beginwaarde (fig. VI-7A). Procentueel nam de LVET onder vasodilatatie af met 7% (fig. VI-8A), met een spreiding van -26% tot +6%. Combinatie met propranolol deed de LVET weer toenemen, en wel met 14%. Uiteindelijk eindigde de LVET onder combinatie van beide categorieën medicamenten 3% (-7% tot +14%) boven de oorspronkelijke waarde.

In groep B verandert de LVET niet significant onder behandeling, noch als absolute waarde, noch uitgedrukt in percentage (fig. VI-7B en 8B). In de onbehandelde fase bedraagt de LVET  $0,314 \pm 0,037$  sec, onder beta-blokkade  $0,323 \pm 0,022$  sec. Procentueel gezien neemt de LVET onder beta-blokkade 5% (-16% tot +33%) toe en doet de bijgevoegde vasodilator deze weer 3% (-19% tot +18%) afnemen. Onder combinatietherapie ligt de LVET 1% (-11% tot +18%) boven het oorspronkelijke niveau.

### D. De cardiac output

Onder toediening van L-6150 of hydralazine neemt het hartminuutvolume in groep A (fig. VI-9A) toe van  $4,19 \pm 1,27$  tot  $4,81 \pm 2,09$  l/min. Deze stijging is net niet significant. Toevoeging van propranolol doet de cardiac output dalen naar 3,61

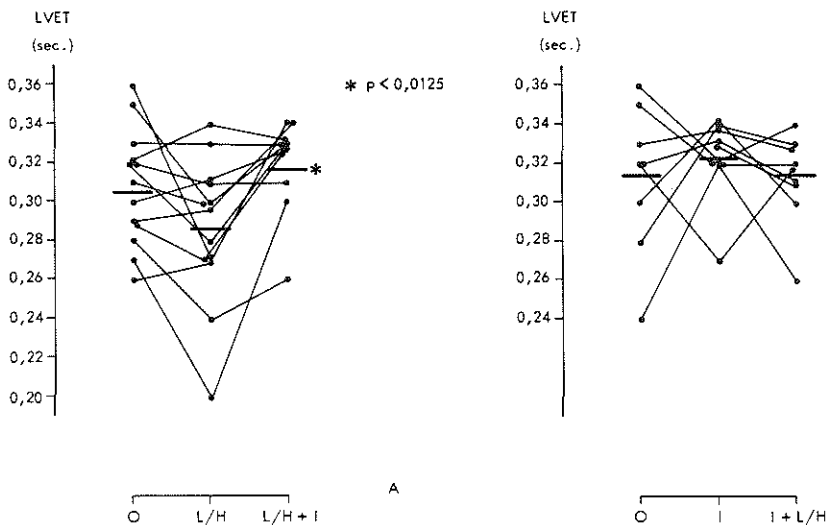


Fig. VI-7. De linker ventrikel ejectionstijd (LVET) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

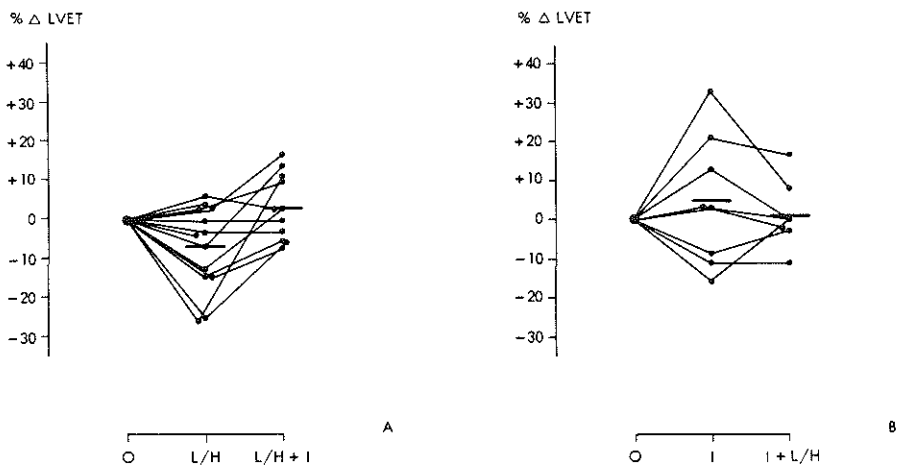


Fig. VI-8. Procentuele veranderingen van de linker ventrikel ejectionstijd (LVET) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

$\pm 1,23$  l/min ( $p < 0,025$ ). Er is geen significant verschil tussen begin- en eindwaarde van de cardiac output.

De procentuele veranderingen (fig. VI-10) laten duidelijke profielen zien. Gemiddeld neemt de cardiac output onder vasodilatatie toe met 14%, met een spreiding van -28% tot +74%. Bij 3 patiënten steeg de cardiac output meer dan 25%, bij 6 tussen 0 en 25%, bij 5 patiënten daalde de cardiac output 5 à 28%. Onder de daarop volgende combinatie met propranolol neemt de cardiac output af met 20% (-49% tot +13%). Bij 1 patiënt steeg de cardiac output (13%), bij een andere bleef de cardiac output onveranderd, bij alle overige patiënten was er een daling. Uiteindelijk ligt de cardiac output 6% beneden de beginwaarde, variërend van -33% tot +38%.

In groep B daalde de cardiac output onder propranolol significant van  $4,38 \pm 1,34$  naar  $3,21 \pm 1,25$  l/min ( $p < 0,05$ ). Onder toevoeging van L-6150 of hydralazine steeg de cardiac output weer naar  $3,80 \pm 1,30$  l/min (N.S.). Dit eindresultaat bleef beneden de uitgangswaarde; het verschil was echter niet significant (fig. VI-9B).

Uitgedrukt in percentages (fig. VI-10B) daalde de cardiac output onder beta-blokkade 26% (-5% tot -58%). De vasodilator deed het hartminuutvolume in tweede instantie 20% (-2% tot +64%) toenemen, zodat het eindresultaat niet wezenlijk afweek van de beginwaarde: -7% (-43% tot +43%).

#### E. De perifere vaatweerstand

De perifere vaatweerstand toonde geen significante veranderingen (fig. VI-11); wel waren er duidelijke trends waarneembaar. Onder vasodilatatie nam de vaatweerstand af van  $2872 \pm 1215$  naar  $2269 \pm 856$  dn.sec.cm<sup>-5</sup>. Na toevoeging van propranolol steeg de weerstand weer tot  $2662 \pm 992$  dn.sec.cm<sup>-5</sup>.

Uitgedrukt in percentages (fig. VI-12) krijgen de veranderingen meer profiel. Onder vasodilatatie neemt de vaatweerstand af met 19% (0% tot -46%). Toevoeging van de beta-blokker doet de vaatweerstand weer met 15% (-17% tot +59%) toenemen, zodat het eindresultaat niet meer essentieel verschilt van de beginwaarde: -9% (-41% tot +28%).

In groep B stijgt de vaatweerstand aanvankelijk onder propranolol van  $2723 \pm 1159$  tot  $3173 \pm 1083$  dn.sec.cm<sup>-5</sup>. Toevoeging van L-6150 of hydralazine doet de weerstand weer afnemen tot  $2404 \pm 888$  dn.sec.cm<sup>-5</sup>. In absolute getallen uitgedrukt zijn deze veranderingen niet significant (fig. VI-11B). In percentages uitgedrukt (fig. VI-12B) stijgt de vaatweerstand onder beta-blokkade 21% (0 tot 71%). Toevoeging van de vaatverwijder doet de weerstand weer met 26% afnemen (-14% tot -34%); de uiteindelijke weerstand is 18% lager dan in de onbehandelde fase (+13% tot -35%).

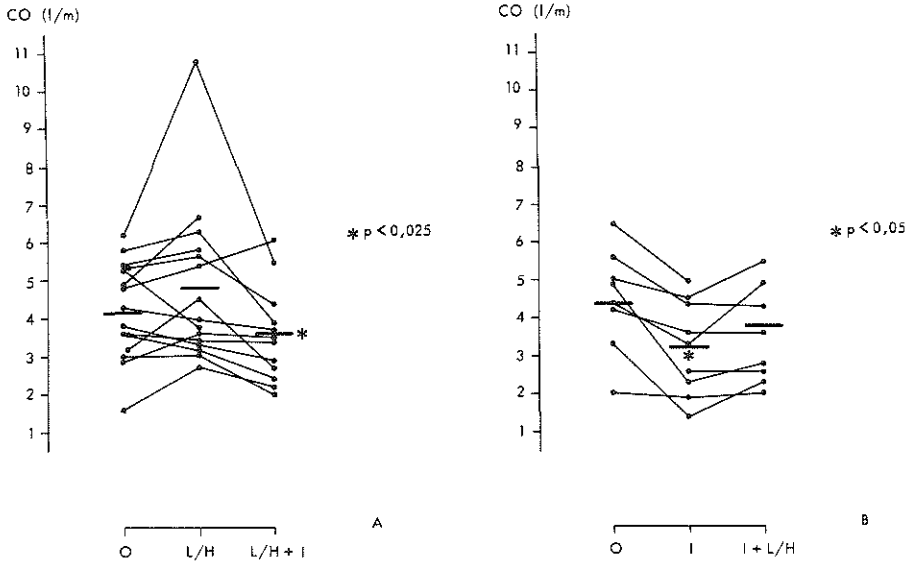


Fig. VI-9. De cardiac output (CO) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

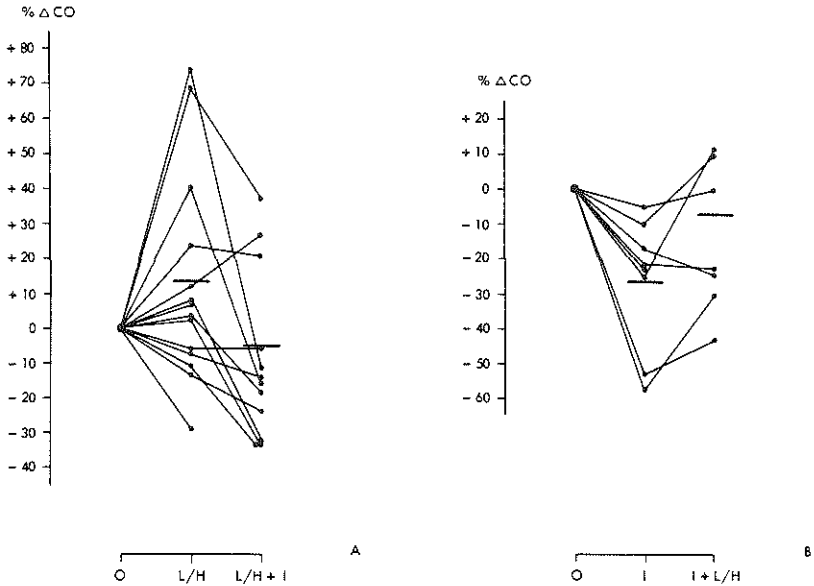


Fig. VI-10. Procentuele veranderingen van de cardiac output (CO) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

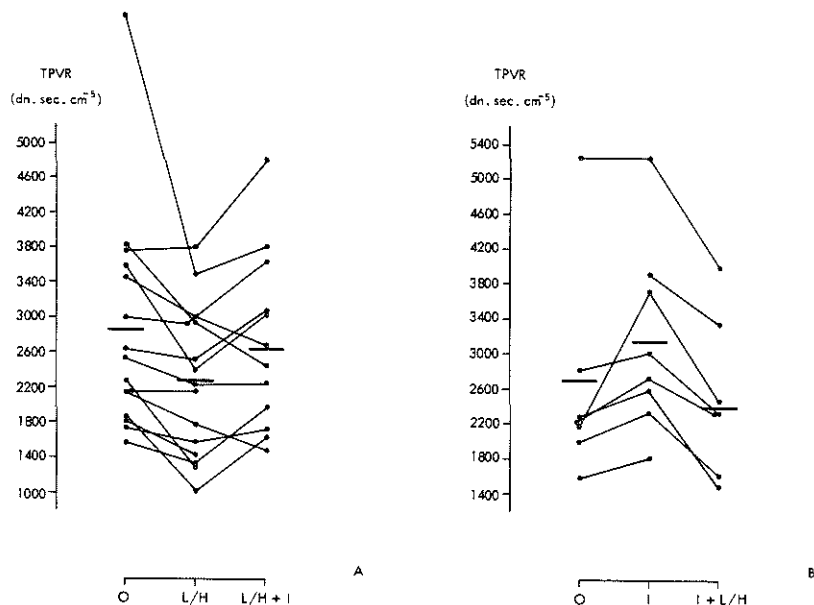


Fig. VI-11. De perifere vaatweerstand (TPVR) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

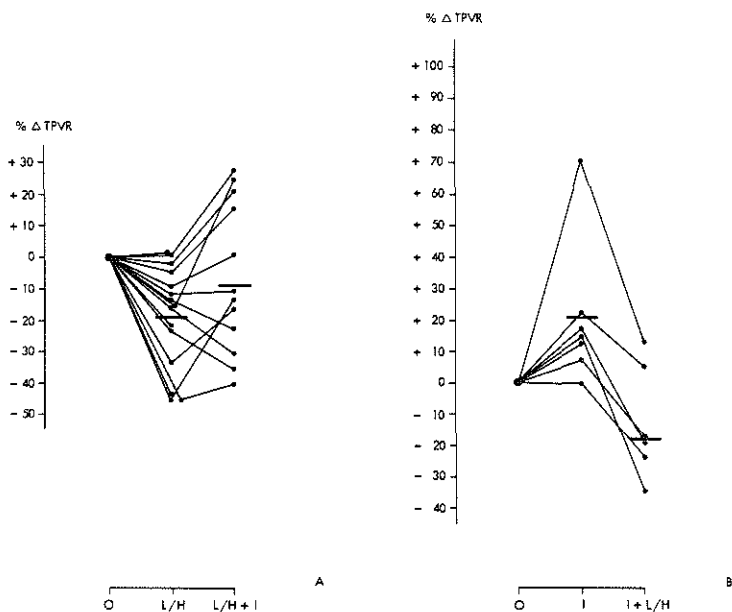


Fig. VI-12. Procentuele veranderingen van de perifere vaatweerstand (TPVR) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

### 6.2.2.3. De nierdoorbloeding en de niervaatweerstand

#### A. De renale plasma-doorstroming (RPF)

Onder vasodilatatie verandert de renale plasma doorstroming (fig. VI-13A) niet significant:  $382,1 \pm 146,7$  zonder medicatie en  $441,1 \pm 185,3$  ml/min onder vaatverwijding. Na toevoeging van de beta-blokker daalt de renal plasma flow enigszins, namelijk tot  $421,4 \pm 173,4$  ml/min (N.S.). Onder de combinatie van beide medicamenten is de RPF niet significant verschillend van de beginwaarde.

Fig. VI-14A laat de procentuele veranderingen van de RPF zien. Onder vasodilatatie nam de plasma-doorstroming toe met 20% (-15% tot +92%). Bij 3 patiënten nam de RPF enigszins af: 6-15%. Bij alle overige patiënten nam de RPF toe. Toevoeging van de beta-blokker gaf in tweede instantie geen significante veranderingen: +1%. Het eindresultaat van de RPF bleef dientengevolge 20% (-12% tot +72%) boven de oorspronkelijke waarde.

Beta-blokkade doet de RPF afnemen van  $423,6 \pm 104,1$  ml/min naar  $406,1 \pm 98,6$  ml/min. Deze daling is evenwel niet significant (fig. VI-13B). Toevoeging van de vaatverwijder doet de RPF toenemen tot  $492,0 \pm 129,7$  ml/min ( $p < 0,05$ ). De RPF ligt nu boven de beginwaarde, maar het verschil is niet significant. In percentages weergegeven (fig. VI-14B) neemt de RPF onder propranolol met 4% (-14% tot +9%) af, om na toevoeging van L-6150 of hydralazine met 21% (-5% tot +42%) te stijgen.

De RPF ligt onder combinatietherapie dan ook 18% (-13% tot +46%) boven de oorspronkelijke waarde. Bij slechts 1 patiënt was de RPF onder combinatietherapie verlaagd (13%) t.o.v. de uitgangswaarde.

#### B. De niervaatweerstand (RVR)

De niervaatweerstand neemt onder vasodilatatie (fig. VI-15A) af van  $18.579 \pm 9.302$  naar  $16.029 \pm 10.006$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> (N.S.). Na toevoeging van de beta-blokker neemt de vaatweerstand nog verder af tot  $14.653 \pm 7.740$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> (N.S.). De RVR onder combinatietherapie wijkt niet significant af van de beginwaarde. Omgerekend in percentages (fig. VI-16A) daalt de niervaatweerstand onder L-6150 of hydralazine met 17% (-52% tot +14%). Bij 2 patiënten werd een paradoxe stijging van de RVR gezien (13% resp. 14%). Toevoeging van propranolol doet de RVR verder afnemen met 7% (-31% tot +39%), zodat het eindresultaat sterk verschilt van de beginwaarde (-24%, met een spreiding van -51% tot +11%). Eén patiënt toonde onder toevoeging van beta-blokkerende therapie een sterke toeneming van de niervaatweerstand, n.l. 39%.

In groep B (fig. VI-15B) verandert de niervaatweerstand in de eerste fase van behandeling onder beta-blokkade vrijwel niet:  $16.668 \pm 5.292$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> zonder,



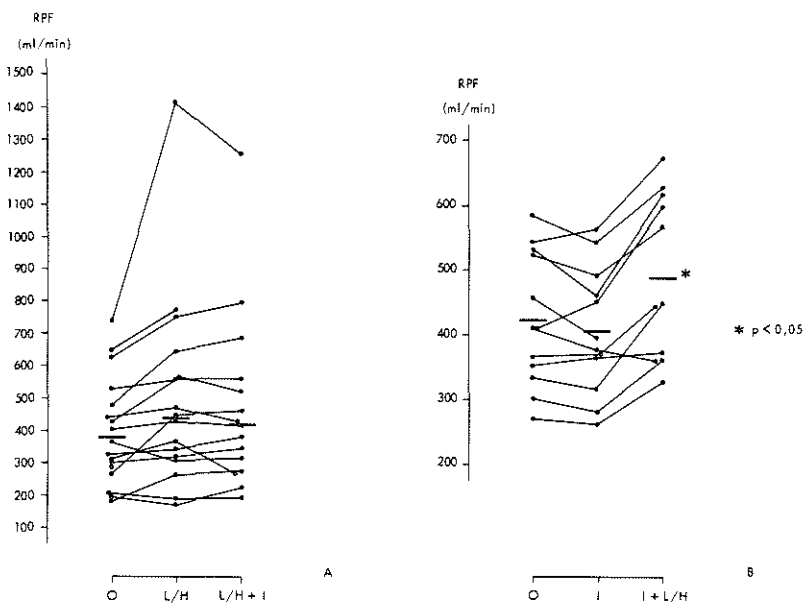


Fig. VI-13. De renale plasma doorstroming (RPF) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

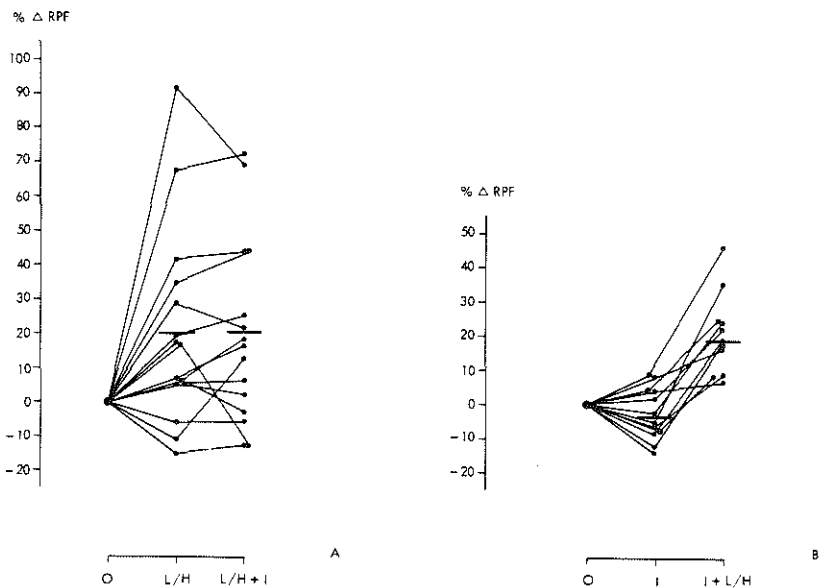


Fig. VI-14. Procentuele veranderingen van de renale plasma doorstroming (RPF) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

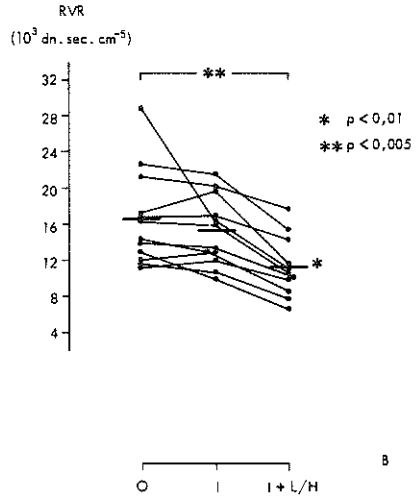
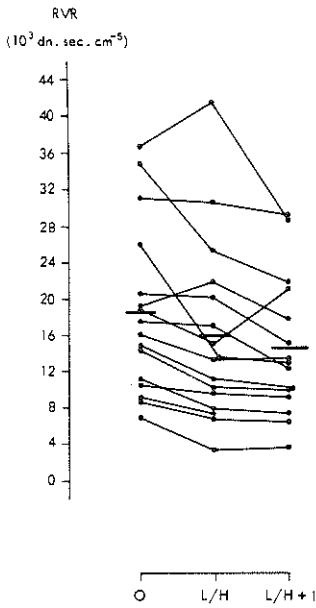


Fig. VI-15. De niervaatweerstand (RVR) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

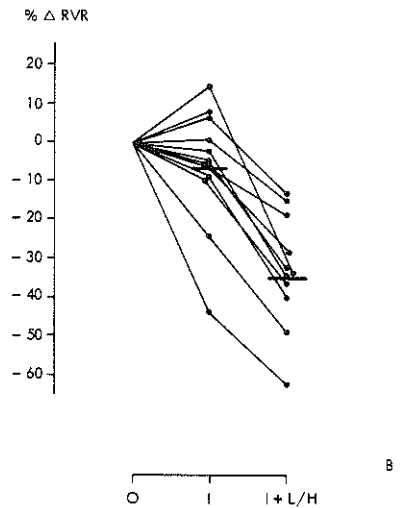
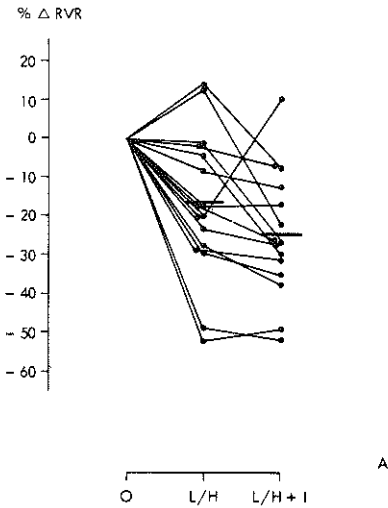


Fig. VI-16. Procentuele veranderingen van de niervaatweerstand (RVR) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

$15.240 \pm 3,841 \text{ dn.sec.cm}^{-5}$  met beta-blokkers. Toevoeging van de vasodilator doet de weerstand significant dalen tot  $11,195 \pm 3,348 \text{ dn.sec.cm}^{-5}$  ( $p < 0,01$ ). Het eindresultaat is dan ook significant lager dan de oorspronkelijke waarde ( $p < 0,005$ ).

Uitgedrukt in percentages, worden de veranderingen meer geprononceerd (fig. VI-16B). Onder propranolol ligt de gemiddelde RVR 6% (-44% tot +14%) lager dan de beginwaarde. Toevoegen van L-6150 of hydralazine bewerkstelligt een sterke daling van de RVR ter grootte van 28% (-13% tot -35%). De RVR ligt daarom onder combinatie van beide soorten medicamenten 33% (-13% tot -62%) onder de beginwaarde.

#### 6.2.2.4. De glomerulaire filtratie-snelheid (GFR)

De glomerulus-filtratie onderging slechts kleine veranderingen in de verschillende behandelingsfasen. In groep A bedroeg de GFR zonder therapie  $95,5 \pm 38,0 \text{ ml/min}$ , onder vasodilatatie  $90,8 \pm 12,1 \text{ ml/min}$  en onder combinatietherapie  $93,6 \pm 19,7 \text{ ml/min}$ . Geen dezer veranderingen was significant.

In groep B bedroeg de GFR aanvankelijk  $109,9 \pm 10,0 \text{ ml/min}$ . Onder beta-blokkade was de GFR  $105,4 \pm 11,2 \text{ ml/min}$  en na toevoeging van de vasodilator  $109,9 \pm 13,3 \text{ ml/min}$ . Ook in deze groep waren de veranderingen niet significant.

#### 6.2.2.5. De volumina

##### A. Het plasmavolume (PV)

Het plasmavolume nam onder vasodilator-therapie toe van  $2648 \pm 400$  tot  $2972 \pm 417 \text{ ml}$  ( $p < 0,05$ ). Na toevoeging van propranolol steeg het PV nog verder naar  $3027 \pm 603 \text{ ml}$ . Deze stijging was niet significant, maar wel het verschil tussen PV zonder medicatie en PV onder combinatietherapie ( $p < 0,05$ ). Procentueel gezien nam het PV onder vasodilatatie toe met 9% (-5% tot +23%). Na toevoegen van de beta-blokker veranderde het PV niet, zodat het PV onder combinatietherapie 11% (-8% tot +28%) boven de uitgangswaarde lag.

In groep B neemt het PV in de eerste fase van therapie, onder beta-blokkade, toe van  $2857 \pm 522 \text{ ml}$  naar  $3086 \pm 486 \text{ ml}$  (N.S.). Na toevoeging van de vasodilator is er een geringe extra toename tot  $3166 \pm 594 \text{ ml}$  (N.S.). Het PV onder combinatietherapie verschilt niet significant van de beginwaarde. Procentueel gezien neemt het PV onder propranolol toe met 9%. Toevoeging van de vasodilator veroorzaakt een kleine stijging van 3%. Dientengevolge ligt het PV onder combinatie van propranolol met de vaatverwijder hoger dan zonder therapie: 10%.

## B. Het bloedvolume (BV)

Het bloedvolume toonde in geen van beide groepen significante veranderingen, als men de absolute waarden beschouwt. In groep A bedroeg het BV zonder medicamenten  $4576 \pm 695$  ml, onder vaatverwijdende medicatie  $4809 \pm 739$  ml en na toevoeging van de beta-blokker  $4732 \pm 995$  ml. Uitgedrukt in percentages steeg het BV onder L-6150 of hydralazine 4% (-13% tot +14%). De daarop volgende daling na toevoeging van propranolol bedroeg 3% (-11% tot +8%), zodat het eindresultaat niet duidelijk afweek van de uitgangswaarde: +0,1% (fig. VI-17A).

In groep B toonde het BV evenmin significante veranderingen in de verschillende fasen van therapie. Onder beta-blokkade nam het BV toe van  $4992 \pm 969$  ml naar  $5235 \pm 1000$  ml. Na toevoeging van de vasodilator was er een minimale afneming van het BV van  $5235 \pm 1000$  ml naar  $5198 \pm 1066$  ml.

De procentuele weergave (fig. VI-17B) geeft aan dat het BV onder beta-blokkerende therapie een geringe stijging toont: 5% (-7% tot +20%).

Na toevoeging van de vasodilator is er een kleine, niet significante daling (1%). Onder combinatie van beta-blokkade en vasodilatatie verschilt het BV niet van de uitgangswaarde (+4% met een spreiding van -8% tot +20%).

### 6.2.2.6. Endocrinologische parameters

#### A. Plasma-renine-gehalte

In fig. VI-18 staat het renineprofiel onder de drie fasen van therapie afgebeeld. De met een ster gemerkte punten geven de patiënten weer, bij wie de actieve plasma-renine-concentratie (APRC) werd gemeten. In de overige gevallen werd de totale plasma-renine-concentratie (TPRC) bepaald. Uit fig. VI-18 wordt duidelijk dat beide parameters een vergelijkbaar profiel tonen. Wij zullen daarom beide eenheden gezamenlijk beschouwen als plasma-renine-concentratie (PRC).

De PRC toont in groep A geen significante veranderingen, alhoewel er onder vasodilatatie een trend tot stijging gezien wordt (van  $8,8 \pm 4,3$  tot  $10,1 \pm 6,4$  ng/ml/hr). Onder beta-blokkade neemt het reninegehalte weer af (tot  $8,9 \pm 6,5$  ng/ml/hr).

Fig. VI-18A toont de procentuele veranderingen van APRC en TPRC. In toto stijgt de renine-concentratie 19% onder vasodilatatie met een grote spreiding van -55% tot +142%.

Bij één patiënt veranderde de PRC niet onder vaatverwijdende therapie, bij 8 patiënten steeg de PRC 3 à 142%, bij 8 patiënten daalde de PRC 10 à 55%. Toevoeging van propranolol deed de PRC gemiddeld met 12% afnemen (spreiding van -72% tot +52%), zodat de renine-concentratie onder de combinatietherapie 3% (-54% tot +122%) onder het oorspronkelijke niveau lag.

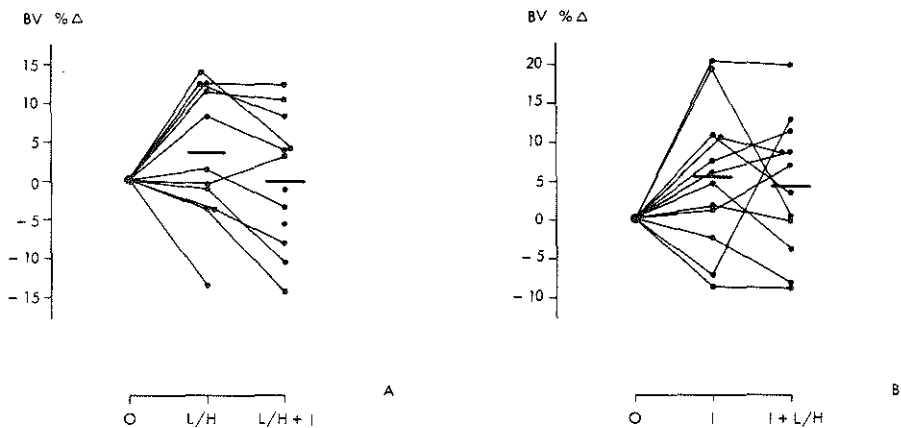


Fig. VI-17. Procentuele veranderingen van het bloedvolume (BV) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

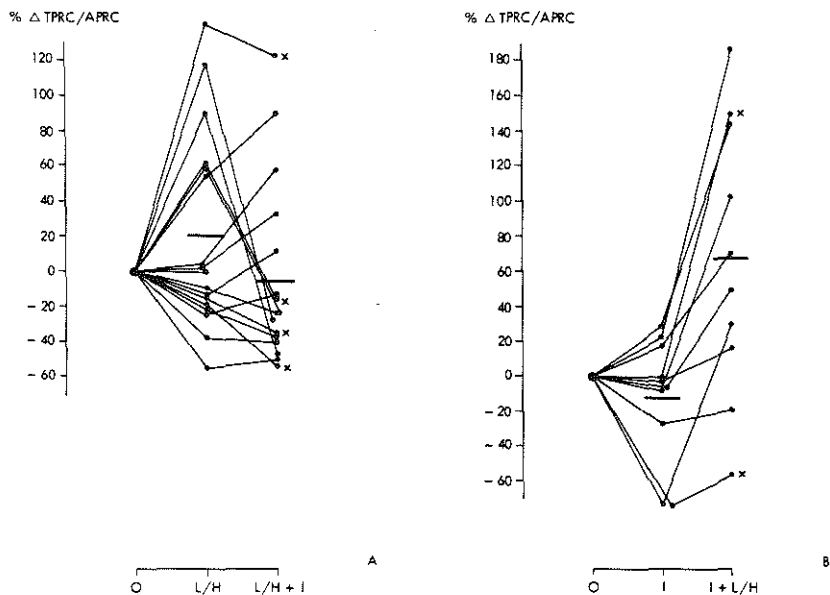


Fig. VI-18. Procentuele veranderingen van de actieve plasma-renine-concentratie (APRC<sup>x</sup>) en de totale plasma-renine-concentratie (TPRC) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

In groep B daalde het renine-gehalte onder beta-blokkade. TPRC en APRC toonden een gelijksoortig gedrag. De PRC nam af van  $5,6 \pm 3,4$  ng/ml/hr naar  $4,5 \pm 3,2$  ng/ml/hr (N.S.). Toevoeging van L-6150 of hydralazine deed de PRC weer stijgen tot  $7,1 \pm 4,8$  ng/ml/hr ( $p < 0,10$ ). In procenten uitgedrukt nam de PRC onder propranolol af met 12% (-74% tot +28%). Toevoeging van de vaatverwijder veroorzaakte een sterke renine-stijging van 107% (+11% tot +375%). De uiteindelijk verkregen renine-concentratie lag 68% (-57% tot 187%) hoger dan de uitgangswaarde (fig. VI-18B).

### **B. Plasma-aldosteron-concentratie (PAC)**

Het aldosteron-gehalte toonde in beide groepen een nogal erratisch beloop.

In groep A daalde de PAC van  $13,2 \pm 6,8$  naar  $11,3 \pm 7,8$  ng/100ml (N.S.) onder vaatverwijding. Toevoeging van propranolol deed de PAC nog verder afnemen tot  $8,2 \pm 5,0$  ng/100ml. Ook deze daling was niet significant. Het eindresultaat lag wel significant lager ( $p < 0,05$ ) dan de beginwaarde.

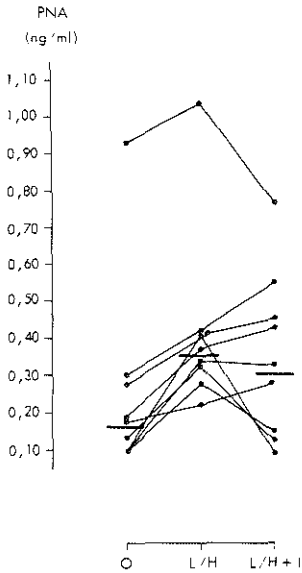
Hetzelfde patroon werd gezien in groep B. Onder beta-blokkade alleen daalde de PAC van  $15,8 \pm 10,1$  naar  $10,7 \pm 5,8$  ng/100ml. Deze verandering was niet significant. Onder toevoeging van de vasodilator trad een verdere daling van de PAC op tot  $9,8 \pm 4,3$  ng/100ml (N.S.). Het eindresultaat was ook in deze groep significant lager ( $p < 0,05$ ) dan de beginwaarde.

Uitgedrukt in percentages blijkt de vasodilator een zeer wisselende response op te roepen. In groep A daalt de PAC 5% (-81% tot 117%) onder vasodilatatie. Toevoeging van propranolol induceert een verdere procentuele afneming: 18% (-85% tot +16%). De PAC is onder combinatietherapie dan ook significant lager dan zonder therapie: -32% (-88% tot +53%).

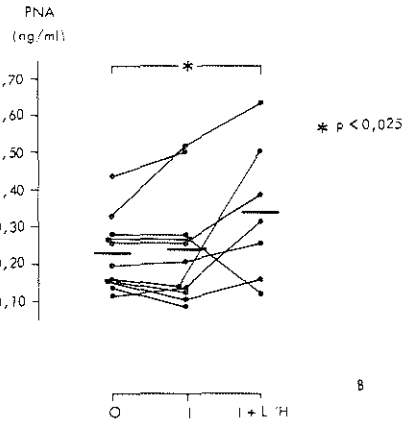
In groep B veroorzaakt propranolol in de eerste fase van therapie weer een sterke procentuele daling van de PAC: 21% (-77% tot +38%). Toevoeging van L-6150 of hydralazine geeft wederom een sterk variërende reactie van de PAC. De gemiddelde waarde neemt met 21% (-73% tot +97%) toe. Het eindresultaat ligt weer onder de beginwaarde: -20% (-75% tot +118%).

### **C. De plasma-noradrenaline-concentratie (PNA)**

In groep A (fig. VI-19A) steeg de PNA onder vasodilatatie bij alle patiënten. Bij de statistische bewerking der resultaten werd één waarneming buiten beschouwing gelaten (hetgeen, gezien de zeer hoge PNA-waarde, in statistisch opzicht verantwoord lijkt). De PNA nam onder vasodilatatie toe van  $0,172 \pm 0,080$  ng/ml tot  $0,347 \pm 0,071$  ng/ml ( $p < 0,0005$ ). Onder toevoeging van propranolol nam de PNA weer af tot  $0,300 \pm 0,158$  ng/ml (N.S.). Het eindresultaat bleef daarom significant

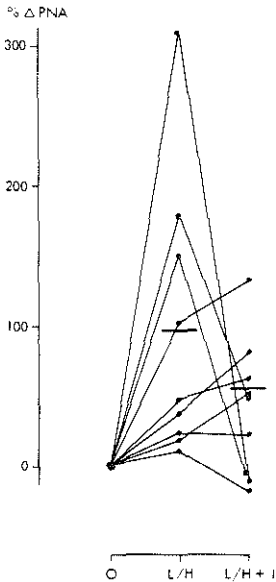


A

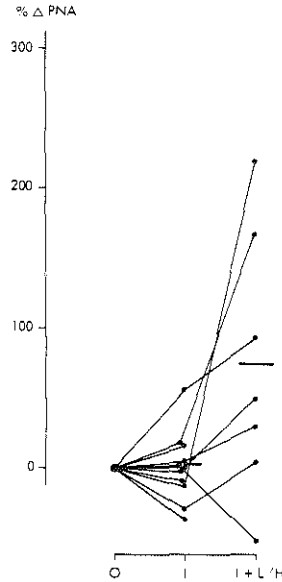


B

Fig. VI-19. De plasma-noradrenaline-concentratie (PNA) onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).



A



B

Fig. VI-20. Procentuele veranderingen van de plasma-noradrenaline-concentratie (PNA) t.o.v. de uitgangswaarde onder behandeling met vasodilator en beta-blokker (Voor verklaring der letters: zie fig. VI-1).

hoger dan de uitgangswaarde ( $p < 0,025$ ).

Het PNA-patroon krijgt een duidelijker profiel, wanneer de veranderingen in percentages (fig. VI-20A) worden uitgedrukt. Onder vaatverwijding stijgt de PNA 98% (12% tot 310%). Toevoeging van propranolol veroorzaakt een geringe daling van 14% (-78% tot +31%), zodat de PNA onder gecombineerde therapie 55% boven de beginwaarde blijft, met een spreiding van -17% tot +176%.

In groep B (fig. VI-19B) toont de PNA onder beta-blokkade een minimale stijging van  $0,23 \pm 0,10$  tot  $0,24 \pm 0,15$  ng/ml (N.S.). Onder combinatie met de vasodilator stijgt de PNA naar  $0,34 \pm 0,18$  ng/ml. Deze stijging is niet significant. Het eindresultaat is net niet significant verschillend van de beginwaarde. De procentuele veranderingen zijn aangegeven in fig. VI-20B. Onder propranolol toont de PNA vrijwel geen wijziging: +0,3% (-37% tot +58%). Toevoeging van vaatverwijdende therapie doet de PNA toenemen met 94% (-52% tot +264%). In procenten uitgedrukt ligt de PNA nu 90% (-52% tot +218%) boven de uitgangswaarde.

#### 6.2.2.7. Interrelaties

De bloeddrukdaling was in alle fasen van therapie waarin vasodilatatie werd toegepast zwak positief gecorreleerd aan de vermindering van de perifere vaatweerstand. Deze correlatie was alleen significant onder vasodilator-therapie na voorafgaande beta-blokkade ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). Een negatieve correlatie werd gevonden tussen bloeddrukdaling en afneming van de weerstand onder behandeling met beta-blokkade alleen ( $r = -0,51$ ) en onder beta-blokkade na vasodilatatie ( $r = -0,22$ ). In de discussie (6.5.) komen wij nog terug op de waarde van de correlatie tussen bloeddruk en vaatweerstand.

Onder propranolol was er een significante correlatie tussen bloeddrukdaling en afneming van de cardiac output:  $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$  (fig. VI-21). Onder beta-blokkade na vasodilatatie bestond er geen significante correlatie tussen beide parameters:  $r = 0,40$  (fig. VI-22).

Onder propranolol-therapie bestaat er geen significante correlatie tussen afneming van de bloeddruk en daling van de hartfrequentie ( $r = +0,22$ ). Na voorbehandeling met vaatverwijdende therapie is de correlatie tussen beide variabelen wel significant:  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$  (fig. VI-23). De veranderingen van de bloeddruk toonden geen correlatie met veranderingen van het slagvolume of de linker ventrikel ejectionstijd.

De veranderingen van de hartfrequentie waren significant gecorreleerd aan de veranderingen in linker ventrikel ejectionstijd (fig. VI-24), zowel onder vasodilatatie ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,001$ ) als onder beta-blokkade ( $r = -0,69$ ;  $p < 0,01$ ). Onder vasodi-





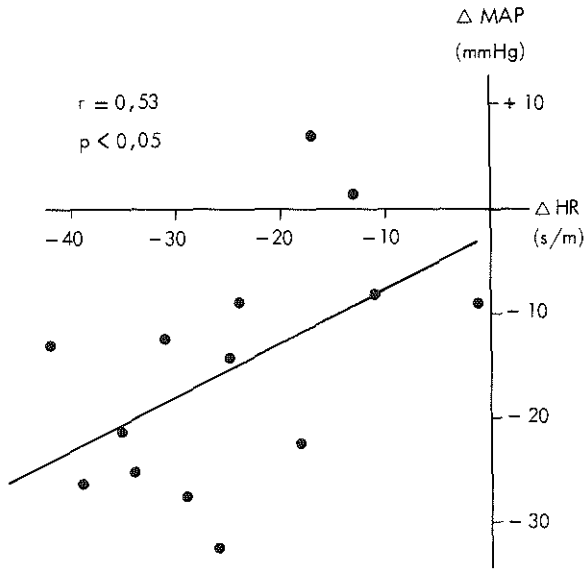


Fig. VI-23. Correlatie tussen bloeddrukvaling ( $\Delta$ MAP) en afnemning van de hartfrequentie ( $\Delta$ HR) onder beta-blokkade na vasodilatatie.

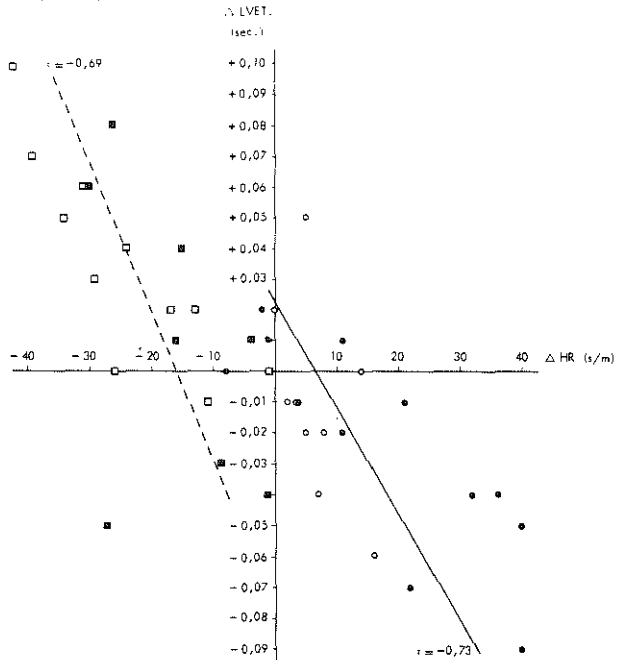


Fig. VI-24. Correlatie tussen veranderingen in hartfrequentie ( $\Delta$ HR) en veranderingen in linker ventrikel ejectietijd ( $\Delta$ LVET) onder vasodilatatie, zonder ( $\bullet$ ) en na ( $\circ$ ) beta-blokkade en onder beta-blokkade, zonder ( $\blacksquare$ ) en na ( $\square$ ) vasodilatatie.

latatie was de verandering van de mean arterial pressure zwak positief gecorreleerd aan de verandering van de renine-concentratie:  $r = 0,47$ . Onder beta-blokkade sec was een dergelijke relatie niet aantoonbaar ( $r = -0,08$ ). Wanneer de beta-blokker wordt toegevoegd aan de vasodilator, bedraagt de correlatie-coëfficiënt tussen beide variabelen 0,47 (fig. VI-25).

Onder vasodilatatie werd geen correlatie gevonden tussen de bloeddrukdaling en de verandering in noradrenaline-concentratie, noch tussen de absolute waarden ( $r = 0,23$ ), noch tussen de procentuele veranderingen ( $r = 0,10$ ). Evenmin was er een correlatie tussen beide variabelen wanneer de vasodilator na voorafgaande beta-blokkade werd toegediend. Ook onder beta-blokkade werd geen correlatie gevonden tussen bloeddrukverandering en wijziging in noradrenaline-concentratie, noch onder mono-therapie ( $r = 0,01$ ) noch na toevoeging aan een vasodilator ( $r = 0,18$ ).

Onder vasodilatatie was er een zwakke, niet significante correlatie tussen de veranderingen in renine-concentratie en de veranderingen in noradrenaline-concentratie, zowel onder mono-therapie ( $r = 0,28$ ) als onder toevoeging van de vaatverwijder aan de beta-blokker ( $r = 0,38$ ). Onder beta-blokkade was er geen duidelijke correlatie tussen beide variabelen ( $r = 0,02$ ). Na voorafgaande vasodilaterende therapie was er wél een significante ( $p < 0,05$ ) correlatie tussen de veranderingen in renine- en noradrenaline-gehalte:  $r = -0,65$  (fig. VI-26).

De veranderingen in hartfrequentie waren onder vasodilatatie positief gecorreleerd aan de veranderingen in noradrenaline-concentratie:  $r = 0,67$  (fig. VI-27). Na voorafgaande beta-blokkade was een dergelijke correlatie afwezig ( $r = 0,24$ ). Onder beta-blokkade werd geen correlatie gevonden tussen de veranderingen in hartfrequentie en noradrenaline-concentratie, noch onder mono-therapie ( $r = -0,03$ ), noch na voorafgaande vasodilatatie ( $r = -0,11$ ).

Er bestond een omgekeerde correlatie tussen de plasma-noradrenaline-concentratie en de linker ventrikel ejectionstijd (fig. VI-28):  $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ . Bij weglating van de drie hoogste noradrenaline-waarden is een dergelijke correlatie echter niet meer aantoonbaar ( $r = 0,01$ ).

Een negatieve correlatie werd eveneens gevonden tussen de veranderingen van de noradrenaline-concentratie en van de linker ventrikel ejectionstijd. Ook nu had de correlatie een zwakke basis:  $r = -0,44$ . Onder vasodilatatie was er een zwak-significante correlatie tussen de veranderingen in renine- en aldosteron-concentratie (fig. VI-29):  $r = 0,47$ . Deze correlatie was echter niet aanwezig onder vasodilator therapie na voorafgaande beta-blokkade ( $r = -0,32$ ). Onder beta-blokkade als mono-therapie was er evenmin een verband tussen beide variabelen ( $r = 0,36$ ), maar wel wanneer propranolol aan L-6150 of hydralazine werd toegevoegd:  $r = 0,62$ . Deze correlatie werd in hoge mate door een enkel punt bepaald.

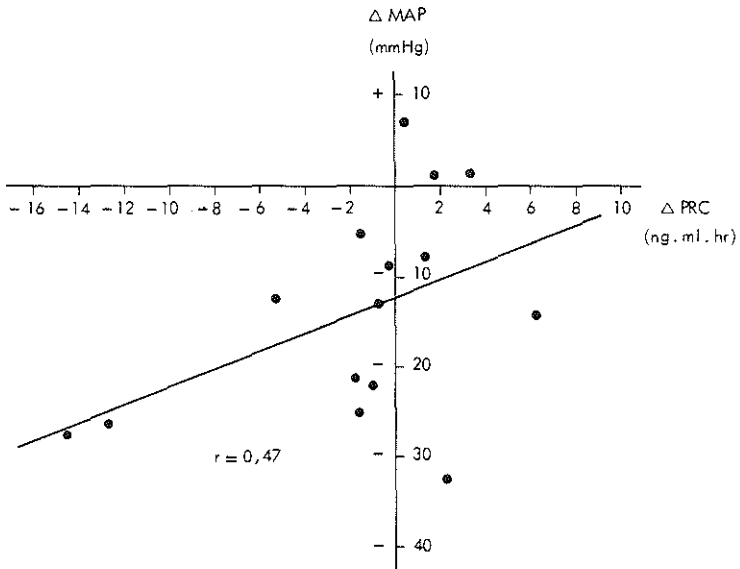


Fig. VI-25. Correlatie tussen de veranderingen in bloeddruk ( $\Delta \text{MAP}$ ) en veranderingen in renine-gehalte ( $\Delta \text{PRC}$ ) wanneer propranolol wordt toegevoegd aan een vasodilator

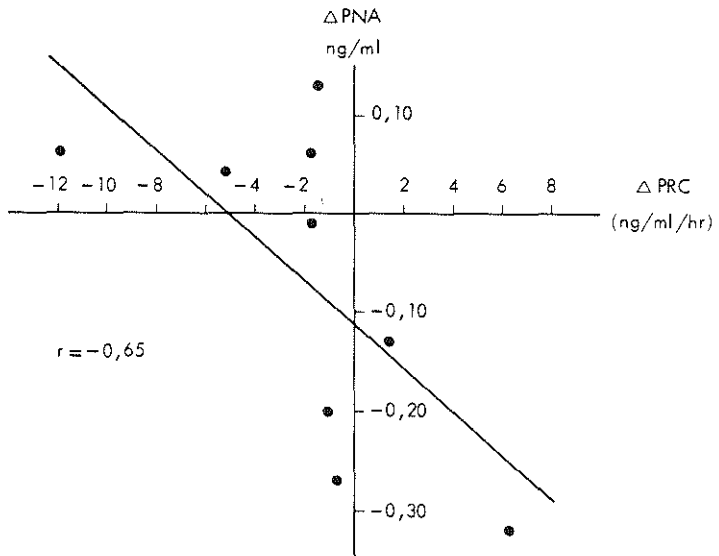


Fig. VI-26. Correlatie tussen veranderingen in plasma-renine-concentratie ( $\Delta \text{PRC}$ ) en plasma-noradrenaline-concentratie ( $\Delta \text{PNA}$ ) onder beta-blokkade na voorafgaande vasodilatatie.

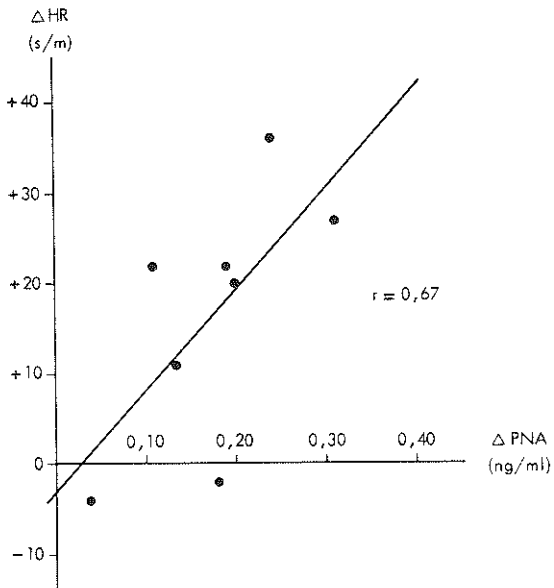


Fig. VI-27. Correlatie tussen veranderingen in hartfrequentie ( $\Delta HR$ ) en veranderingen in de plasma-noradrenaline-concentratie ( $\Delta PNA$ ) onder vasodilatatie.

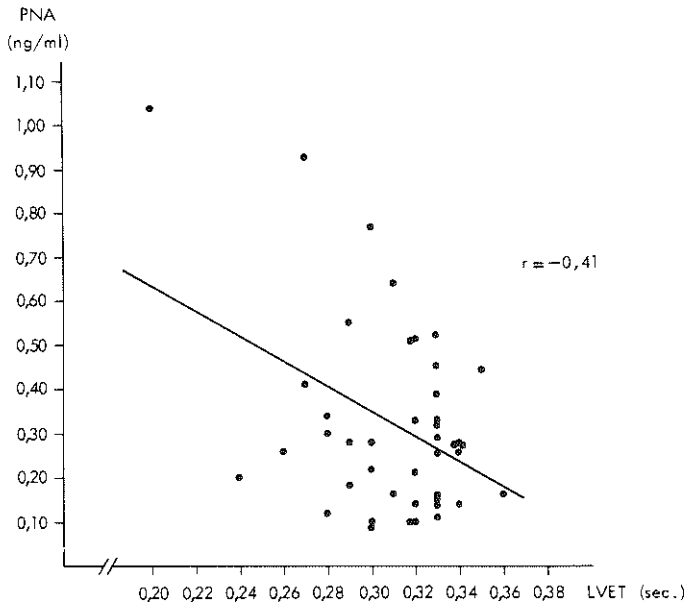


Fig. VI-28. Correlatie tussen plasma-noradrenaline-concentratie (PNA) en linker ventrikel ejetietijd (LVET) in alle fasen van therapie.

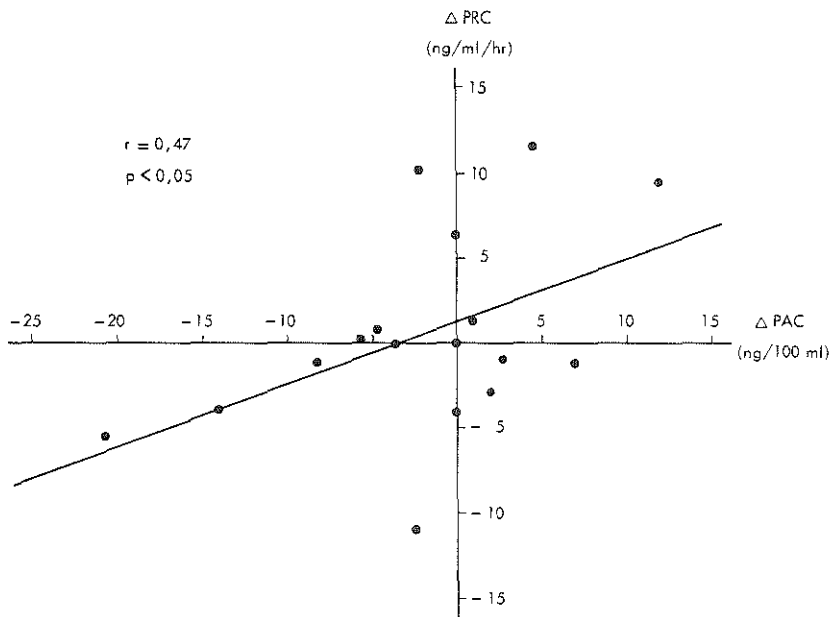


Fig. VI-29. Correlatie tussen veranderingen in renine-concentratie ( $\Delta PRC$ ) en veranderingen in aldosteron-concentratie ( $\Delta PAC$ ) onder vasodilatatie.

### 6.3. Combinatie van post-synaptische alpha-blokkade en beta-blokkade

#### 6.3.1. Inleiding

Eén van de hoofdpunten van dit proefschrift wordt gevormd door de effecten van directe perifere vasodilatatie door middel van L-6150 en hydralazine (6.2.). Ter vergelijking vermelden wij hier de resultaten van behandeling met prazosin, een stof die vasodilatatie geeft via post-synaptische alpha-blokkade (zie hoofdstuk 5.2.5.).

#### 6.3.2. Studieprotocol

12 Patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie (5 vrouwen, 7 mannen, in leeftijd variërend van 32 tot 63 jaar, gemiddeld  $51,4 \pm 8,9$  jaar) kregen na een medicament-vrij interval van minimaal drie weken prazosin (2 à 20 mg/dag, gemiddeld 15 mg). Deze patiënten (groep A) waren opgenomen op de metabolic ward en kregen een diët met 3 gr zout per dag. In tweede instantie werd atenolol aan de prazosin toegevoegd, wanneer het hypotensieve effect onvoldoende was, dat wil zeggen als de diastolische druk boven 100 mm Hg bleef. De dosis atenolol varieerde van 100 tot 300 mg/dag, gemiddeld 150 mg/dag. In deze trial maakten

wij gebruik van atenolol in plaats van propranolol. Het antihypertensieve effect van beide medicamenten is van dezelfde orde, terwijl atenolol het voordeel heeft van de eenvoudige dosering.

Naar analogie van het onderzoek met directe vasodilatoren werd een tweede groep patiënten gecreëerd (groep B1) die de medicamenten in omgekeerde volgorde kreeg. Groep B1 bestond uit 8 patiënten, 3 vrouwen en 5 mannen, in leeftijd variërend van 36 tot 60 jaar, gemiddeld  $49,7 \pm 8,7$ .

In groep A1 bedroeg de mean arterial pressure gemiddeld  $134 \pm 14$  mm Hg, in groep B1  $146 \pm 23$  mm Hg.

In de drie fasen van behandeling die elk ongeveer 10 dagen duurden, werden onder gestandaardiseerde omstandigheden de volgende parameters bepaald: mean arterial pressure, hartfrequentie, cardiac output (impedantie), nierdoorbloeding, volumina, renine-, aldosteron- en noradrenaline-concentraties.

### 6.3.3. Resultaten

De resultaten zijn weergegeven in fig. VI-30 tot VI-33. Onder prazosin toont de systolische druk een geringe, niet significante daling van  $176 \pm 24$  naar  $162 \pm 21$  mm Hg. De diastolische druk daalt tegelijkertijd van  $111 \pm 14$  naar  $101 \pm 10$  mm Hg ( $p < 0,05$ ) en de MAP van  $134 \pm 14$  naar  $122 \pm 14$  mm Hg ( $p < 0,025$ ). Bij 9 patiënten werd prazosin gecombineerd met atenolol, hetgeen bij allen in significante bloeddrukdalingen resulteerde: de systolische druk nam verder af tot  $145 \pm 12$  mm Hg ( $p < 0,025$ ), de diastolische druk daalde naar  $90 \pm 6$  mm Hg ( $p < 0,025$ ) en de MAP bereikte een waarde van  $108 \pm 6$  mm Hg ( $p < 0,01$ ).

In groep B1 daalde de systolische bloeddruk onder atenolol van  $211 \pm 20$  mm Hg naar  $172 \pm 8$  mm Hg ( $p < 0,0005$ ), de diastolische druk van  $128 \pm 14$  mm Hg naar  $109 \pm 8$  mm Hg ( $p < 0,025$ ) en de MAP van  $146 \pm 23$  mm Hg naar  $121 \pm 20$  mm Hg ( $p < 0,025$ ). Toevoeging van prazosin had geen significant effect op de bloeddruk. De systolische druk daalde verder tot  $165 \pm 17$  mm Hg, de diastolische druk tot  $101 \pm 6$  mm Hg en de MAP tot  $115 \pm 20$  mm Hg (fig. VI-30B).

De hartfrequentie (fig. VI-31) toonde onder prazosin geen significante veranderingen. Twee patiënten echter kregen een duidelijke tachycardie met frequentiestijging van 60 naar 84, respectievelijk van 64 tot 82 slagen per minuut. Toevoeging van atenolol veroorzaakte bij alle patiënten een geringe, maar niet significante, daling van de hartfrequentie.

In groep B1 nam de hartfrequentie onder atenolol significant af (fig. VI-31B) van  $80 \pm 8$  naar  $65 \pm 11$  slagen per minuut ( $p < 0,0025$ ). Toevoeging van prazosin veroorzaakte een minimale, niet significante stijging tot  $68 \pm 8$  slagen per minuut.

De cardiac output (fig. VI-31) steeg gemiddeld van  $4,3 \pm 0,7$  naar  $4,9 \pm 1,4$

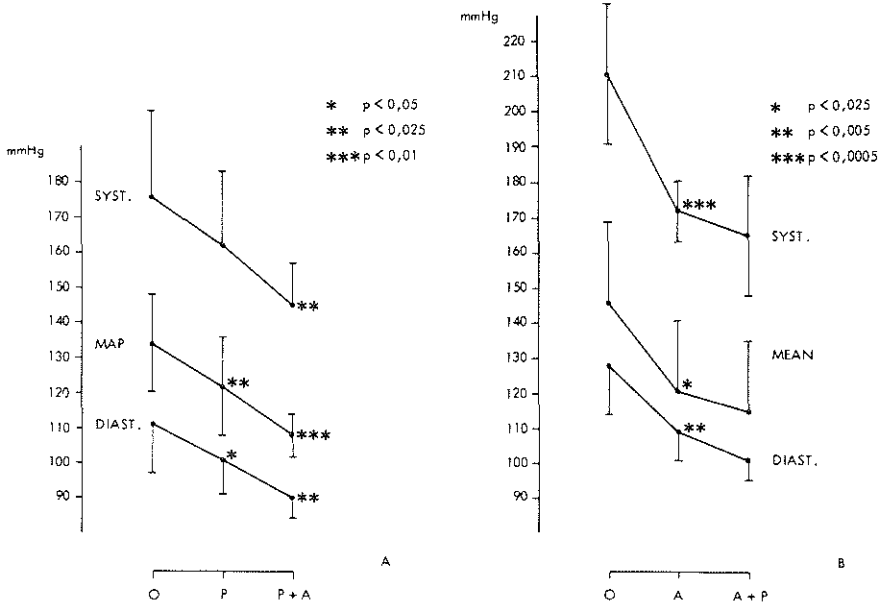


Fig. VI-30. Systolische-, diastolische- en gemiddelde bloeddruk zonder medicamenten (O), onder prazosin (P) en onder combinatie van prazosin met atenolol (P + A).

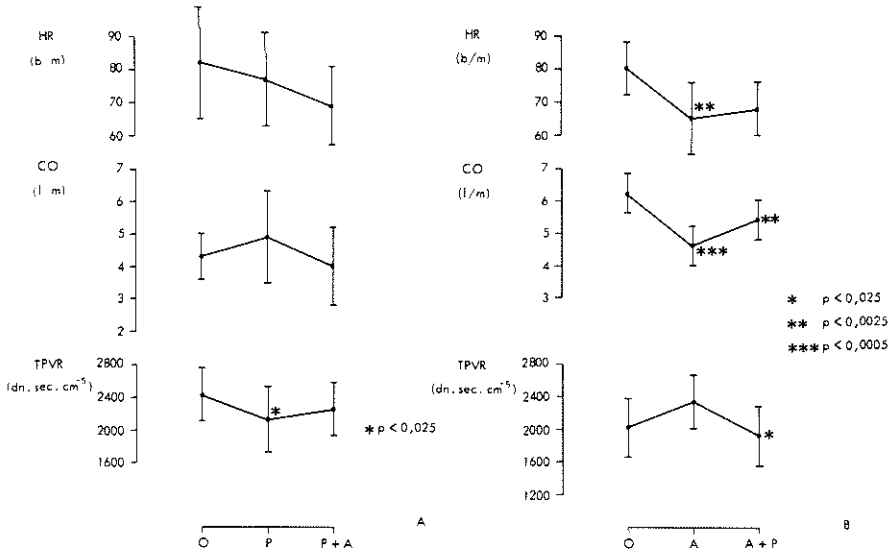


Fig. VI-31. Het beloop van de hartfrequentie (HR), de cardiac output (CO) en de perifere weerstand (TPVR) onder behandeling met prazosin (P) en atenolol (A).



l/min (N.S.). In de meeste gevallen was er geen verandering of een geringe stijging. Slechts bij enkele patiënten was er een duidelijke toeneming. Onder toevoeging van atenolol daalde de cardiac output weer tot  $4,0 \pm 1,2$  l/min (N.S.). Onder beta-blokade met atenolol nam de cardiac output significant af (fig. VI-31B) van  $6,2 \pm 0,6$  naar  $4,6 \pm 0,6$  l/min ( $p < 0,0025$ ). Na toevoeging van prazosin steeg de cardiac output tot  $5,4 \pm 0,6$  l/min ( $p < 0,0025$ ).

De totale perifere vaatweerstand daalde onder prazosin van  $2425 \pm 326$  naar  $2112 \pm 398$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> ( $p < 0,025$ ). Onder toevoeging van atenolol trad een niet-significante stijging op tot  $2250 \pm 330$  dn.sec.cm<sup>-5</sup>.

In groep B1 steeg de perifere vaatweerstand onder atenolol van  $2010 \pm 351$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> naar  $2325 \pm 311$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> (N.S.). Na toevoeging van prazosin nam de vaatweerstand significant ( $p < 0,025$ ) tot  $1899 \pm 365$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> af.

De renale plasma-doorstroming (fig. VI-32) toonde onder prazosin alleen en na combinatie met atenolol geen significante veranderingen. De RPF bedroeg in de 3 fasen van behandeling respectievelijk  $471 \pm 111$ ,  $486 \pm 94$  en  $493 \pm 123$  ml/min.

In groep B1 nam de RPF onder atenolol af (fig. VI-33B) van  $425 \pm 124$  ml/min naar  $333 \pm 122$  ml/min (N.S.). Na toevoeging van prazosin steeg de RPF significant naar  $457 \pm 122$  ml/min ( $p < 0,05$ ).

De niervaatweerstand (fig. VI-32) nam geleidelijk af van  $14.054 \pm 5331$  tot  $12.701 \pm 2886$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> onder prazosin. Deze daling is niet significant. Onder toevoeging van atenolol daalde de RVR verder tot  $11.341 \pm 3528$  dn.sec.cm<sup>-5</sup>. Ook deze daling is niet significant. Het eindresultaat ligt niet significant lager dan de uitgangswaarde.

Wanneer eerst atenolol werd toegediend (fig. VI-32B) nam de niervaatweerstand toe van  $17.206 \pm 6.242$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> tot  $20.992 \pm 8.785$  dn.sec.cm<sup>-5</sup> (N.S.). Onder combinatie met prazosin volgde een significante daling naar  $13.653 \pm 3.651$  ( $p < 0,025$ ). Het plasmavolume en het bloedvolume toonden zowel onder prazosin als onder atenolol een tendens tot afnemen, maar de veranderingen waren niet significant. Prazosin had geen significant effect op de actieve renine-concentratie (fig. VI-33). De APRC daalde van  $17 \pm 7$  naar  $16 \pm 6$  microU/ml. Na toevoeging van atenolol aan prazosin daalde de APRC verder tot  $11 \pm 9$  microU/ml (N.S.). Dit eindresultaat lag wel significant ( $p < 0,025$ ) onder de beginwaarde.

Bij groep B1 deed atenolol in eerste instantie de APRC significant afnemen van  $27 \pm 20$  tot  $11 \pm 6$  microU/ml ( $p < 0,025$ ). Toevoeging van prazosin had geen significant effect: de APRC bedroeg onder de combinatie  $12 \pm 6$  microU/ml (fig. VI-33B). De aldosteron-concentratie (PAC) daalde onder prazosin significant van  $20 \pm 7$  naar  $13 \pm 3$  ng/100ml ( $p < 0,005$ ). Onder toevoeging van atenolol nam de PAC verder af tot  $10 \pm 6$  ng/100ml, maar deze daling was niet significant.

Onder atenolol daalde de PAC eveneens significant ( $p < 0,0025$ ) van  $22 \pm 8$

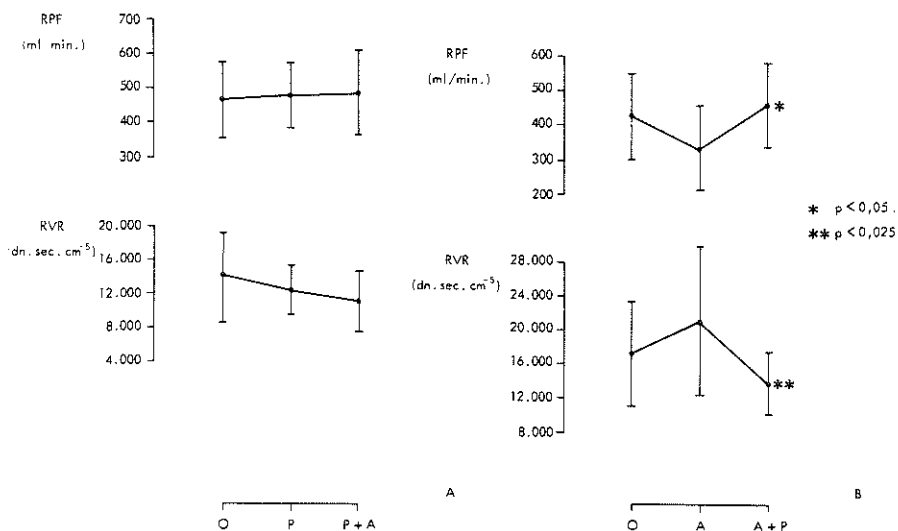


Fig. VI-32. Het beloop van de nierdoorbloeding (RPF) en de nierwaatweerstand (RVR) onder behandeling met prazosin (P) en atenolol (A).

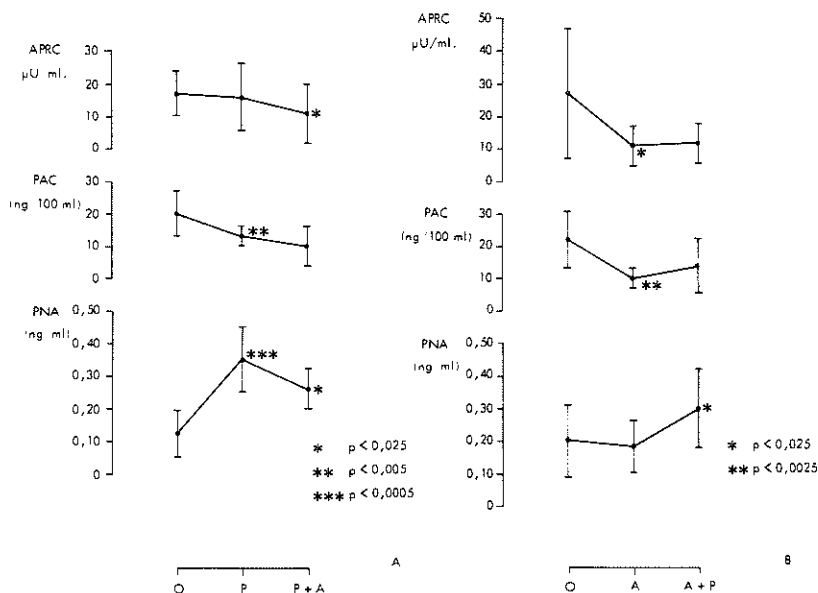


Fig. VI-33. Het beloop van de actieve plasma-renine-concentratie (APRC), het aldosteron-gehalte (PAC) en de noradrenaline-concentratie (PNA) onder behandeling met prazosin (P) en atenolol (A).

ng/100ml naar  $10 \pm 3$  ng/100ml (fig. VI-33B). Toevoeging van prazosin had geen effect op de PAC; onder combinatie van beide medicamenten bedroeg de PAC  $14 \pm 3$  ng/100ml. De noradrenaline-concentratie steeg onder prazosin van  $0,12 \pm 0,06$  naar  $0,35 \pm 0,10$  ng/ml ( $p < 0,0005$ ). Na toevoeging van atenolol daalde de noradrenaline-concentratie weer tot  $0,26 \pm 0,07$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). Deze waarde ligt significant ( $p < 0,0025$ ) boven het uitgangsniveau. Wordt eerst atenolol gegeven, dan verandert de noradrenaline-concentratie maar weinig (van  $0,20 \pm 0,11$  ng/ml naar  $0,18 \pm 0,08$  ng/ml). Na toevoeging van prazosin stijgt de PNA naar  $0,30 \pm 0,12$  ng/ml ( $p < 0,025$ ).

## 6.4. Gecombineerde alpha- en beta-blokkade

### 6.4.1. Inleiding

Na een bespreking van de combinatie van directe vasodilatatie met beta-blokkade (6.2.) en van indirecte vasodilatatie (door middel van post-synaptische alpha-blokkade) met beta-blokkade (6.3.) lag het voor de hand om ook het patroon van gecombineerde alpha- en beta-blokkade ter vergelijking vast te leggen. Dit onderzoek is wat preliminair en de techniek en tijdsrelaties verschillen sterk van die van de voorafgaande onderzoekingen; het onderzoek is hier desondanks beschreven, omdat de resultaten relevant zijn voor de algemene nabeschuiving.

### 6.4.2. Studieprotocol

Zes patiënten, 2 vrouwen en 4 mannen, in leeftijd variërend van 49 tot 62 jaar, werden voor dit onderzoek geselecteerd. Zij hadden een ernstige hypertensie (mean arterial pressure 132,7 à 153,7 mm Hg) en klinische symptomen (hoofdpijn, visusstoornissen, angina pectoris), welke een snel en sterk werkend middel vereisten.

Labetalol werd toegediend via een lopend infuus, in een dosering van 100 mg/uur, gedurende ongeveer 2 uren. De volgende parameters werden vóór en op regelmatige tijdstippen onder labetalol infusie bepaald: bloeddruk (sphygmomanometrie), actieve plasma-renine-concentratie en de plasma-noradrenaline-activiteit. Bij een 4-tal patiënten kon het beloop van de cardiac output door middel van impedantiemeting worden vervolgd.

### 6.4.3. Resultaten

Over het algemeen toonde de bloeddruk een geleidelijke en aanhoudende daling (fig. VI-34). Na een half uur was de MAP significant gedaald van  $139 \pm 9$  mm Hg naar  $121 \pm 17$  mm Hg ( $p < 0,025$ ). Bij sommigen was op dit tijdstip de maximale bloeddrukdaling bereikt, bij anderen daalde de tensie nog verder, zodat de MAP

2 uur na de start van het labetalol-infuus  $97 \pm 20$  mm Hg bedroeg ( $p < 0,0005$ ).

De systolische druk daalde van  $189 \pm 13$  naar  $133 \pm 21$  ( $p < 0,0005$ ) en de diastolische druk van  $115 \pm 12$  naar  $90 \pm 13$  ( $p < 0,0005$ ). Over het algemeen begon de systolische druk eerder af te nemen dan de diastolische druk.

De hartfrequentie bleef bij 2 patiënten onveranderd, bij 4 patiënten was er een geringe daling te constateren. Gemiddeld bedroeg de hartfrequentie vóór het infuus  $73 \pm 9$  slagen/min. Onder het labetalol infuus nam de frequentie af tot  $68 \pm 6$  slagen/min (N.S.). Bij geen der patiënten was een significante verandering van de cardiac output meetbaar. De bloeddrukdaling komt dus volledig op rekening van een daling van de perifere weerstand.

De actieve plasma-renine-concentratie daalde (fig. VI-35A) van  $14,7 \pm 2,4$  microU/ml naar  $11,2 \pm 2,7$  microU/ml ( $p < 0,05$ ), of 20%.

De noradrenaline-concentratie steeg tijdens de labetalol infusie (fig. VI-35B) van  $0,32 \pm 0,09$  ng/ml naar  $0,69 \pm 0,19$  ng/ml ( $p < 0,0025$ ) of + 118 ± 43%.

Er bestond geen correlatie tussen de bloeddrukdaling en de stijging van de noradrenaline-concentratie ( $r = 0,27$ ), ook niet wanneer de veranderingen in procenten werden weergegeven.

De veranderingen in bloeddruk en renine-concentratie toonden evenmin een significante correlatie ( $r = 0,36$ ), ook niet bij procentuele weergave ( $r = 0,44$ ). De veranderingen in noradrenaline- en actieve renine-concentratie waren negatief aan elkaar gecorreleerd:  $r = -0,63$ . Uitgedrukt in procenten wordt deze correlatie net significant:  $r = -0,80$ ;  $p < 0,05$ .

## 6.5. Discussie

### 6.5.1. Klinische aspecten

De resultaten tonen aan, dat de combinatie van vaatverwijding en adrenerge blokkade een effectieve therapie is voor patiënten met matige tot ernstige hypertensie.

De combinatie van L-6150 of hydralazine met propranolol geeft in deze studie een daling van de mean arterial pressure ter grootte van gemiddeld 32 mm Hg of 24%. Deze getallen komen overeen met de in hoofdstuk 5.5. vermelde literatuurgegevens (o.a. Katila en Frick, 1970; Hansson et al., 1971; Gottlieb et al., 1972; Zacest et al., 1972; Pettinger en Keeton, 1973c; Pape, 1974; Pederson en Kornerup, 1975b). Bij alle patiënten normaliseerde de bloeddruk, ongeacht of vaatverwijding dan wel beta-blokkade de initiële therapie vormde. Fig. VI-36 toont dit aan in een nomogram naar Birkenhäger et al. (1975).

Orthostatische hypotensie werd met deze combinatie niet waargenomen.

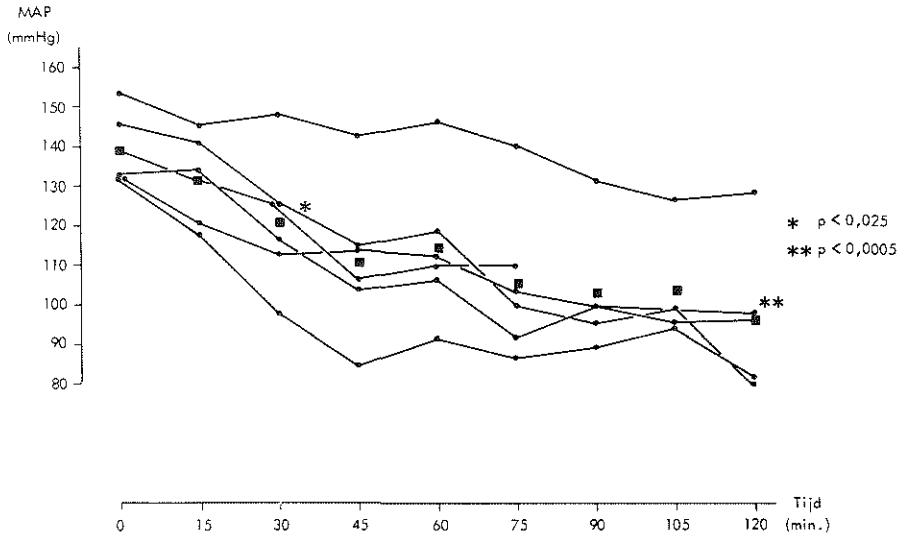


Fig. VI-34. Het beloop van de mean arterial pressure (MAP) bij 6 patiënten onder behandeling met labetalol per infuus.

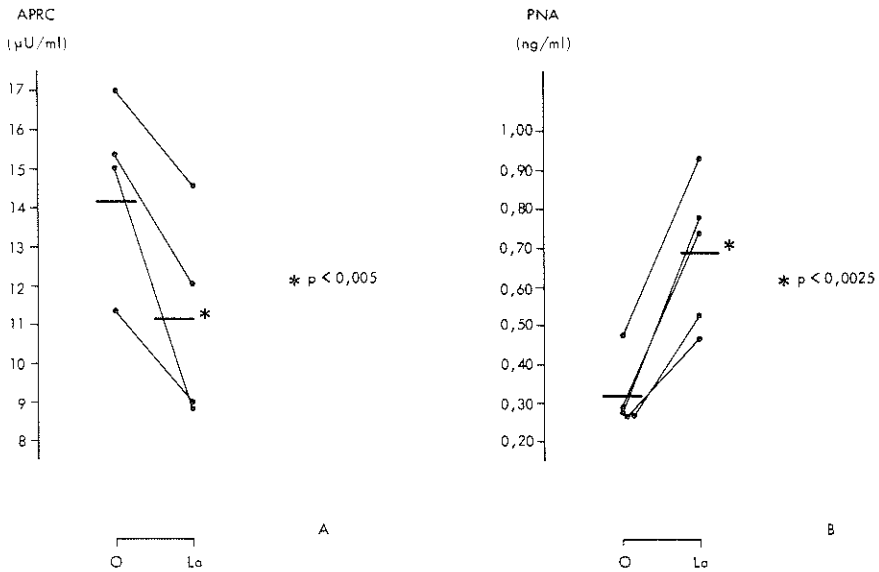


Fig. VI-35. Het beloop van de actieve plasma-renine-concentratie (APRC) en de plasma-noradrenaline-concentratie (PNA) tijdens de labetalol infusie. O = zonder medicatie, La = labetalol.

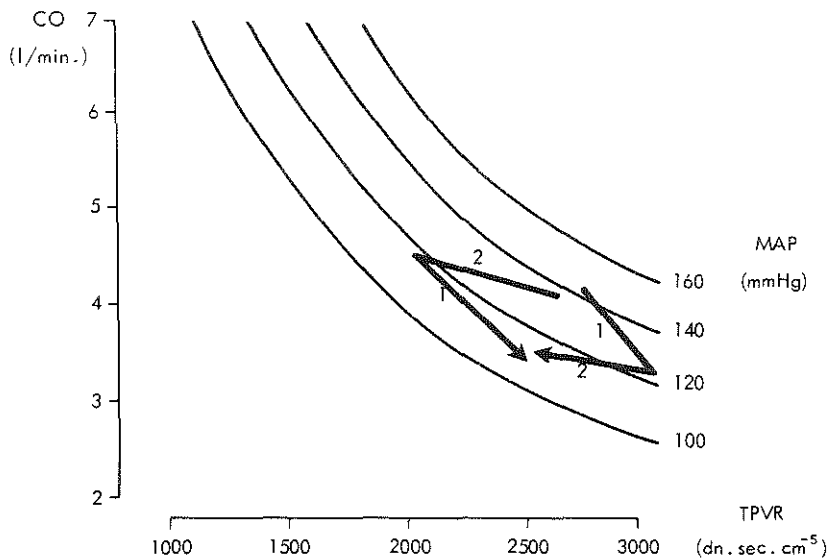


Fig. VI-36. Het effect van beta-blokkade (1) en vaatverwijding (2) op enkele haemodynamische parameters.

Onder vasodilator therapie (L-6150) werd één keer een pressor response gezien, welke niet goed verklaard kon worden. Onder beta-blokkade werd 4 keer een pressor reactie gezien. Onder propranolol alleen steeg de MAP bij 1 patiënt 7 mm Hg (6%). Onder toevoeging van propranolol aan de vaatverwijder steeg de MAP bij 3 patiënten 1 à 7 mm Hg of 1 à 7%.

De frequentie van deze pressor reacties (14%) komt overeen met hetgeen Drayer et al. (1976) vermelden: 11%. Bühler et al. (1973) en Drayer et al. (1976) menen, dat deze bloeddrukstijging toegeschreven moet worden aan alpha-activiteit bij een uitblijvende reactie van een reeds lage renine-activiteit. Onder beta-blokkade zou bij alle patiënten vasoconstrictie optreden als gevolg van 'unopposed' alpha-adrenerge activiteit. Bij de 'high-renin' patiënten wordt dit gemaskeerd, doordat beta-blokkade via renine-suppressie de bloeddruk doet dalen. Bij de 'low-renin' patiënten is er geen sprake van renine-suppressie door de beta-blokker en de alpha-adrenerge activiteit kan zich ongeremd doen gelden. In deze studie bleken alle vier patiënten een normale tot zelfs hoge renine-activiteit te bezitten. De perifere vaatweerstand daalde desondanks bij 3 van de 4 patiënten. Een causale relatie tussen pressor reactie en renine-profiel wordt hier dus niet bevestigd.

Subjectief voldeed deze combinatietherapie zeer goed. Hoewel de vasodilator (L-6150 in meerdere mate dan hydralazine) aanleiding gaf tot de bekende klachten

(hoofdpijn, hartkloppingen, flushing etc.) deed een betrekkelijk lage dosis propranolol deze bijwerkingen geheel verdwijnen. Angineuze klachten werden door twee patiënten gemeld, maar gingen niet gepaard met ECG-veranderingen.

Prazosin leek, in een dosering van 2 à 20 mg/dag, slechts een matig effect op de bloeddruk te hebben en minder werkzaam te zijn dan de directe vaatverwijders; beide soorten medicamenten werden niet rechtstreeks met elkaar vergeleken. Directe vasodilatatie gaf evenwel een gemiddelde bloeddrukdaling van 18 mm Hg of 14%. Voor prazosin waren deze getallen respectievelijk 12 mm Hg of 9%.

Combinatie van prazosin met atenolol normaliseerde echter bij vrijwel alle patiënten de bloeddruk. In de literatuur wordt een daling van de MAP vermeld variërend van 5 tot 20% (Stokes en Weber, 1974b; Mroczek en Finnerty, 1974; Curtis en Bateman, 1975; Fernandes et al., 1975; Bailey, 1977; Lund-Johansen, 1977).

Orthostatische bloeddrukdalingen werden gedurende ons onderzoek niet gesignaleerd. Met name werd het 'first dose phenomenon' (Bailey et al., 1976; Kosman, 1977; Graham en Pettinger, 1979) niet waargenomen, vermoedelijk door de lage begindosis van 0,5 mg. Over het algemeen werd prazosin, zeker in combinatie met atenolol, goed verdragen.

Labetalol gaf, toegediend per infuus, een geleidelijke maar sterke bloeddrukdaling: in 2 uur tijds daalde de MAP van  $139 \pm 9$  mm Hg naar  $97 \pm 20$  mm Hg, overeenkomend met literatuurgegevens (o.a. Prichard et al., 1975; Rosei et al., 1976). Deze bloeddrukdaling werd over het algemeen zeer goed verdragen. De hier vermelde 6 patiënten hadden geen subjectieve klachten. Bij 1 patiënt was sprake van een tijdelijke hypotensie met neiging tot brachycardie, hetgeen zich na staken van de labetalol infusie binnen 15 minuten zonder verdere maatregelen herstelde. Een andere patiënt (niet opgenomen in dit onderzoek) klaagde 15 minuten na het begin van de labetalol infusie over vage klachten, waaronder misselijkheid en duizeligheid. De polsfrequentie toonde geen veranderingen, de bloeddruk was snel en fors gedaald (van 180/120 naar 140/90 mm Hg). Na het staken van het infuus verdwenen de klachten geleidelijk, in enkele uren.

Naar aanleiding van deze waarnemingen en literatuurgegevens (Brown et al., 1977) lijkt labetalol een belangrijke plaats te verdienen bij hypertensieve crises.

## 6.5.2. Haemodynamische aspecten

### A. Systeem-haemodynamica bij directe vasodilatatie

Met behulp van de impedantie-cardiografie werden slagvolume, linker ventrikel ejectionstijd en cardiac output in de verschillende behandelingsfasen vervolgd. Aangezien wij vooral geïnteresseerd zijn in de relatieve veranderingen, lijkt de impedantie-techniek in deze goed bruikbaar.

Het slagvolume toonde in groep A een nogal erratisch beloop (fig. VI-5). Onder vasodilatatie was 5 keer sprake van een daling, 8 keer steeg het slagvolume en bij 2 patiënten was er geen verandering. Voor de groep als geheel toonde het slagvolume weinig verandering. Daar de ejectietijd van de linker ventrikel afnam bij vrijwel alle patiënten (fig. VI-7A) en de contractiliteit dus toenam, zou het gelijk blijven van het slagvolume gepaard moeten zijn gegaan met een afneming van de afterload.

Over het algemeen neemt men aan dat de directe vasodilatoren voornamelijk op de 'resistance'-vaten werken en in mindere mate op de 'capacitance'-vaten (Åblad, 1963). Overigens meldt de literatuur een toeneming van het slagvolume (o.a. Freis et al., 1953).

De LVET toonde, ook na voorafgaande beta-blokkade, onder vasodilatatie een duidelijke tendens tot afnemen. De contractiliteit van het myocard neemt dus toe. Evenzo doet propranolol de LVET toenemen en de contractiliteit dus afnemen (fig. VI-7 en VI-8). In de literatuur wordt weinig melding gemaakt van het beloop van contractiliteits-parameters onder medicamenteuze therapie. Waarschijnlijk is dat te wijten aan het feit, dat men voorheen voornamelijk van invasieve technieken afhankelijk was. De impedantie-techniek maakt een eenvoudige follow-up mogelijk en de hier vermelde reactiepatronen beantwoorden aan de verwachting.

De hartfrequentie toont in alle fasen van behandeling significante veranderingen. De 26% stijging onder vasodilatatie komt overeen met de waarnemingen van Ueda et al. (1970), Freis et al. (1953) en Koch-Weser (1976). De frequentiestijging door vasodilatatie wordt door propranolol geheel teniet gedaan en de hyperdynamische circulatie wordt afdoende gecorrigeerd. Na 'voorbehandeling' met propranolol is vasodilatatie veel minder in staat de hartfrequentie op te voeren. De absolute waarden van de hartfrequentie veranderen niet significant, in procenten uitgedrukt is er een laag-significante stijging. Hierbij zij vermeld, dat de gebruikte dosis vasodilator in groep B geringer was dan in groep A, daar het beoogde doel - normalisering van de bloeddruk - na voorafgaande beta-blokkade bij een lagere dosis vaatverwijder werd bereikt. Het blijft mogelijk, dat de hartfrequentie door een hogere dosis L-6150 of hydralazine veel sterker zou zijn opgevoerd, ondanks afdoende lijkende beta-blokkade. De door ons gebruikte dosis propranolol (gemiddeld 218 mg/dag) wordt voldoende geacht voor een optimale blokkade van de beta-receptoren (o.a. Pettinger en Mitchell, 1978).

Er bestond een significante correlatie tussen veranderingen in hartfrequentie en veranderingen in ejectietijd (fig. VI-24), zowel onder beta-blokkade ( $r = -0,69$ ) als onder vasodilator therapie ( $r = -0,73$ ). Vrijwel dezelfde correlaties werden gevonden in een retrospectief onderzoek van grotere groepen patiënten, zoals wij reeds zagen in hoofdstuk 3.10.6. (fig. III-35 en III-36). De correlatie-coëfficiënten bedroegen



hier  $r = -0,78$  en  $r = -0,65$  voor beta-blokkade, respectievelijk vaatverwijdende therapie. Afname van hartfrequentie onder beta-blokkade gaat dus gepaard met toename van de linker ventrikel ejectionstijd c.q. vermindering van de contractiliteit. Beide fenomenen kunnen verklaard worden door de blokkade van cardiale beta-receptoren, zonder dat er een causale relatie tussen contractiliteits- en hartfrequentievermindering bestaat.

Stimulatie van cardiale beta-receptoren door vasodilatator therapie leidt tot toename van de frequentie met evenredige verkorting van de linker ventrikel ejectionstijd c.q. toename van de contractiliteit van het myocard. Deze reflex stimulatie blijkt eens te meer uit de significante, positieve correlatie tussen de stijging van de noradrenaline-concentratie en de toename van de hartfrequentie onder L-6150 en hydralazine (fig. VI-27).

Alhoewel propranolol een erkende therapie is bij hypertensie, is het exacte werkingmechanisme nog niet duidelijk (zie hoofdstuk 5.3.1.). Eén van de vraagstellingen van dit proefschrift is, of de effecten van propranolol meer duidelijkheid krijgen, wanneer tevoren een hyperkinetische circulatie wordt geïnduceerd. In deze studie blijkt onder beta-blokkade als zodanig geen significante relatie te bestaan tussen bloeddrukdaling en vertraging van de hartfrequentie, zoals ook werd aangetoond door o.a. Prichard et al. (1970), Hansson (1973), Tarazi en Dustan (1972b) en De Leeuw (1978a). Na voorafgaande vaatverwijding bestaat er een zwakke, doch significante correlatie tussen de afname van de hartfrequentie en de bloeddrukdaling. Het corrigeren van de hyperkinetische circulatie zou dus het mechanisme kunnen zijn van de hypotensieve werking van propranolol.

De cardiac output volgt het verwachte patroon: onder vasodilatatie al dan niet na voorafgaande behandeling met propranolol stijgt het hartminuutvolume. In ons onderzoek wordt deze stijging veroorzaakt door een reflexmatig toegenomen hartfrequentie. De stijging van de cardiac output in deze studie (14%) is minder hoog dan in de literatuur wordt opgegeven (Freis et al., 1953; Moyer et al., 1953a; Stein en Hecht, 1955; Koch-Weser, 1976). Bij acute vasodilatatie (Schalekamp et al., 1977 en 1978) heeft beta-adrenerge blokkade geen significant effect op de grootte van de bloeddrukdaling, noch op de stijging van de cardiac output (30 à 35%). Voegt men atropine toe aan propranolol, gecombineerd met acute vasodilatatie door diazoxide (Schalekamp et al., 1978), dan wordt de stijging van hartfrequentie, cardiac output en slagvolume geblokkeerd. Onder acute vasodilatatie wordt de bloeddrukreactie dus niet beïnvloed door beta-blokkade. Onder een dergelijke blokkade lijkt remming van de parasympathische tonus een belangrijke factor bij de reflex stimulatie onder vasodilatatie (Schalekamp et al., 1978).

Onder beta-blokkade nam de cardiac output significant af, zowel onder mono-

therapie (26%) als na voorafgaande vasodilatatie (20%). Soortgelijke resultaten worden vermeld door Frohlich et al. (1968) en Holland en Kaplan (1976). De bloeddrukdaling onder propranolol was in deze studie significant gecorreleerd aan de daling van de cardiac output (fig. VI-21):  $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$ . Over het algemeen wordt een dergelijke relatie niet gevonden (Tarazi et al., 1971; Hansson, 1973; Amery et al., 1976; Birkenhäger et al., 1971 en 1976b; De Leeuw, 1978a). Wellicht wordt hier wel een correlatie gevonden door het subacute karakter van de studie. Gezien het geringe aantal waarnemingen kan dit nog een toevallige relatie zijn. Overigens was de bloeddrukdaling onder beta-blokkade na vasodilatatie niet gecorreleerd aan de afnemning van de cardiac output (fig. VI-22). Een hoge cardiac output voorspelt dus niet een grotere hypotensieve reactie op propranolol, zoals werd gesteld door Frohlich et al., 1969 en 1970. Daaraan moet onmiddellijk worden toegevoegd, dat het verschillende haemodynamische patronen betreft. In ons onderzoek werd een artificiële hyperkinetische circulatie geïnduceerd. Bij de door Frohlich beschreven patiënten was sprake van een endogene vegetatieve disregulatie.

Onder vasodilatatie wordt bij vrijwel alle patiënten een afnemning van de perifere vaatweerstand gezien, ongeacht eventuele voorafgaande beta-blokkade.

Door de grote spreiding is deze daling, in absolute getallen uitgedrukt, niet significant. Procentueel gezien is de daling meer uitgesproken, zowel onder monotherapie (19%) als na voorafgaande beta-blokkade (26%).

Positieve correlaties werden berekend tussen weerstandvermindering en bloeddrukdaling onder vasodilatator therapie. Alleen na voorafgaande beta-blokkade wordt deze correlatie statistisch significant. In feite mag men hier echter niet van een correlatie spreken, daar immers de vaatweerstand wordt berekend uit mean arterial pressure en cardiac output.

## **B. Systeemhaemodynamische effecten van post-synaptische alpha-blokkade**

De effecten van prazosin zijn vergelijkbaar met die van directe perifere vasodilatatie, behoudens het achterwege blijven van een reflex stimulatie van de hartactie. Cardiac output en hartfrequentie toonden geen significante wijzigingen in overeenstemming met de literatuur (Fernandes et al., 1975; Massingham en Hayden, 1975; Scivoletto et al., 1976; Brogden et al., 1977; Davey en Massingham, 1977; Koshy et al., 1977; Lowenstein en Steele, 1978). De perifere vaatweerstand daarentegen toont een significante daling van 13%, hetgeen vergelijkbaar is met de resultaten van Safar et al. (1974), Davey en Massingham (1977), Koshy et al. (1977) en Lund-Johansen (1977).

Toevoeging van atenolol deed de hartfrequentie en de cardiac output afnemen en de vaatweerstand weer iets toenemen. Geen van deze secundaire veranderingen

was significant. Onder de combinatie van atenolol met prazosin lagen hartfrequentie, cardiac output en perifere vaatweerstand alle onder het uitgangsniveau maar het verschil was alleen significant voor de hartfrequentie.

### C. Systeemhaemodynamisch profiel onder gelijktijdige alpha- en beta-blokkade

Onder infusie van labetalol ging de geleidelijke bloeddrukdaling (fig. VI-34) niet gepaard met significante veranderingen in hartfrequentie of cardiac output, hetgeen de bevindingen van Prichard et al. (1975), Mehta (1978) en Lund-Johansen (1979) bevestigt. De bloeddrukdaling komt dus volledig op rekening van een vermindering van de perifere vaatweerstand, hetgeen in overeenstemming is met Koch et al. (1979). Aldus lijkt dit haemodynamisch profiel sprekend op de effecten van prazosin. Op endocrinologisch gebied zijn er duidelijk verschillen. Waar labetalol de plasma-renine-activiteit doet afnemen, veroorzaakt prazosin een stijging. Onder beide medicamenten stijgt de plasma-noradrenaline-concentratie.

### D. Renale haemodynamische aspecten

De nierdoorbloeding toont onder directe perifere vasodilatatie en onder post-synaptische alpha-blokkade geen significante veranderingen, wanneer men de absolute waarden beschouwt. In procenten uitgedrukt doen L-6150 en hydralazine de nierdoorbloeding veelal duidelijker toenemen. De stelling dat vooral een reeds gedupeerde RPF nog verder zou afnemen door deze directe vasodilatatie (Stein et al., 1955; Åblad, 1963) kon in deze studie niet bevestigd worden. Toevoeging van propranolol aan de vaatverwijder heeft geen wezenlijk effect, zodat de nierdoorbloeding onder combinatietherapie procentueel is toegenomen.

In de omgekeerde volgorde geeft vaatverwijding een duidelijke verbetering van de door inderal verlaagde nierdoorbloeding (fig. VI-14B).

Hiermee wordt bevestigd dat de toegenomen RPF niet geheel berust op verhoging van de cardiac output, welke immers na voorafgaande beta-blokkade een significante stijging toont (fig. VI-9 en VI-10). De niervaatweerstand toont in de drie fasen van behandeling onder beide vormen van vasodilatatie (d.w.z. onder directe vaatverwijding en post-synaptische alpha-blokkade) een progressieve daling, analoog aan de totale perifere weerstand. De bijdrage van de vasodilatator aan de weerstanddaling is begrijpelijkerwijze het grootst, maar ook onder beta-blokkade toont de RVR een tendens tot dalen (fig. VI-15, VI-16 en VI-32).

Uit deze studies blijkt tevens dat er geen essentiële verschillen lijken te bestaan tussen al dan niet 'selectieve' beta-blokkers ten aanzien van de renale haemodynamica.

De glomerulusfiltratie werd alleen onder directe vasodilatatie bestudeerd. Noch

in absolute termen, noch in procenten waren er significante variaties, hetgeen eerder werd aangetoond voor hydralazine (Moyer et al., 1953; Stein et al., 1955; Ueda et al., 1970; Gottlieb et al., 1972) en minoxidil (Gilmore et al., 1970; Gottlieb et al., 1972).

Van prazosin wordt gemeld dat het de GFR niet beïnvloedt (Lowenstein en Steele, 1978; Graham en Pettinger, 1979).

Concluderend kan gesteld worden dat vasodilatatie door directe arteriolaire relaxatie, dan wel door post-synaptische alpha-blokkade, de nierdoorbloeding en glomerulusfiltratie niet negatief beïnvloedt en eerder doet toenemen.

### 6.5.3. Volume-aspecten.

Zowel onder beta-blokkade als onder vasodilatatie toonde het plasmavolume een tendens tot stijgen, welke onder monotherapie 8,8 à 9,6% bedraagt. Onder toevoeging van een beta-blokker, c.q. vasodilator stijgt het PV nog iets verder. Wellicht geeft het bloedvolume een meer getrouwe weergave van het intravasculaire volume. Dan blijkt opnieuw het volume (fig. VI-17) in de eerste fase van therapie, ongeacht het medicament waarmee men start, met hetzelfde percentage toe te nemen (4 à 5%), hoewel de veranderingen nu niet significant zijn. In de tweede fase van therapie verandert het BV maar weinig, of er nu een beta-blokker dan wel een vasodilator wordt toegevoegd.

Deze gegevens doen vermoeden, dat de expansie van het plasma- en bloedvolume onder invloed van beide medicamenten via een gemeenschappelijk mechanisme lopen. Tarazi et al. (1971) vonden een inkrimping van het PV ter grootte van 8% onder chronische beta-blokkade. Krauss et al. (1972) vonden geen significante veranderingen van het PV.

Wanneer men het bloedvolume in de periode zonder therapie vergelijkt met het bloedvolume onder combinatietherapie (fig. VI-37), dan blijken er slechts zeer kleine verschillen op te treden. Wanneer men voorts aanneemt, dat de diverse haemodynamische en endocrinologische bepalingen 150 à 200 cc bloed 'kosten', dan wordt het effect van de medicatie op het bloedvolume verwaasloosbaar klein.

### 6.5.4. Endocrinologische aspecten.

In dit onderzoek wordt het renine-gehalte gedeeltelijk weergegeven als totale plasma-renine-concentratie (TPRC) en gedeeltelijk als actieve plasma-renine-concentratie (APRC). Uit fig VI-18 blijken beide parameters onder therapie gelijksoortige reactiepatronen te tonen. Leckie et al. (1976), De Leeuw (1978a) en Fagard (1978) toonden reeds aan, dat in basale omstandigheden het actieve renine een goede schatting kan geven van het totale renine. De inactieve renine-concentratie zou als buffer-

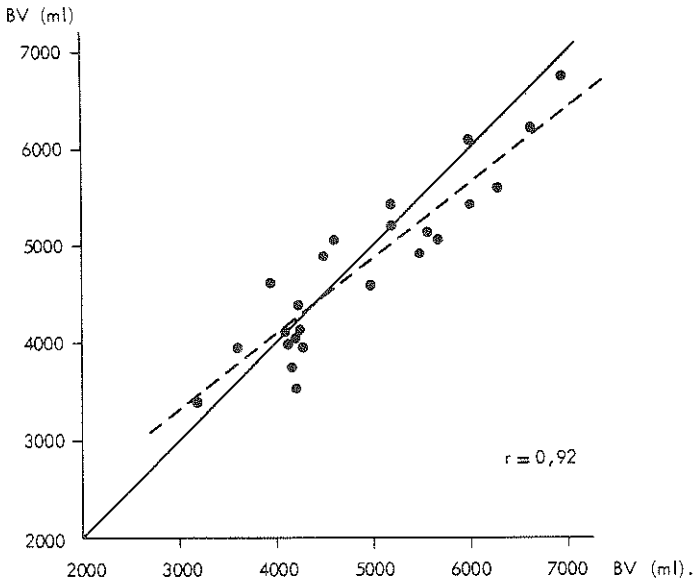


Fig. VI-37. Het bloedvolume (BV), vóór (y-as) en onder (x-as) combinatie van directe vaatverwijding en beta-blokkade.

voorraad fungeren bij situaties zoals kliepen en acute vasodilatatie.

Onder vasodilatatie steeg de renine-concentratie, maar deze stijging was zowel in absolute waarden als in procenten net niet significant. In de literatuur wordt over het algemeen een sterkere renine-stijging gemeld: in dierexperimenten wordt een 5 à 7-voudige verhoging gezien (Pettinger en Keeton, 1973c; Massingham en Hayden, 1975), bij de mens is de renine-stijging minder sterk (Ueda et al., 1968, 1970; Gottlieb et al., 1972; Koch-Weser, 1974a; Pedersen en Kornerup, 1975b).

Na voorafgaande beta-blokkade doet vasodilatatie de renine-concentratie procentueel wel duidelijk stijgen (fig. VI-18B). De discrepantie met groep A berust mogelijk op verschillen in dosering der medicamenten. De niervaatweerstand bleek in groep A hoger te zijn. Mogelijk is in deze groep toch meer sprake van structurele vaatveranderingen en is de renine-secretie meer gesupprimeerd. In een uitgebreide studie vonden Schalekamp et al. (1970 en 1971) en later De Leeuw (1978a) inderdaad een negatieve relatie tussen renine-concentratie en niervaatweerstand. Figuur VI-18 maakt voorts nog eens de vraag actueel in hoeverre men absolute dan wel procentuele veranderingen als doorslaggevend moet beschouwen. Wij zijn geneigd meer waarde toe te kennen aan procentuele veranderingen, die immers een getrouwe weergave zijn van dynamische processen en het effect van de grote spreiding der ge-

tallen verminderen. Onder beta-blokkade werd geen significante correlatie gevonden tussen bloeddrukdaling en renine-daling.

Een causale relatie tussen beide veranderingen wordt daarmee weliswaar niet ontkend, maar deze gegevens zijn wel in tegenspraak met de conclusies van Bühler et al. (1972 en 1973), Holland en Kaplan (1976), Hollifield et al. (1976), Laragh (1976), Weidmann et al. (1976) en Laragh et al. (1977 en 1979). Zij steunen daarentegen de mening van Birkenhäger et al. (1971), Michelakis en McAllister (1972), Tarazi et al. (1972a), Hansson (1973), Bravo et al. (1975a), Meekers et al. (1975), Amery et al. (1976) en Distler et al. (1978), dat bloeddrukdaling en renine-daling niet oorzakelijk aan elkaar zijn gekoppeld.

Een geheel andere situatie ontstaat, wanneer voorafgaande aan beta-blokkade een vaatverwijder wordt toegediend. Dan lijkt de bloeddrukdaling (zeker voor een deel) afhankelijk van de mate waarin de renine-concentratie wordt gesupprimeerd (fig. VI-25). Pettinger en Keeton (1973a en 1975a) komen tot dezelfde conclusie. Zo blijkt de bloeddrukdaling onder beta-blokkade na voorafgaande vasodilatatie beter verklaarbaar dan het hypotensieve effect onder beta-blokkade als monotherapie: onderdrukking van de gestimuleerde renine-secretie en van de toegenomen hartactie dragen bij aan de verlaging van de bloeddruk. Onder vasodilatatie blijken de veranderingen in renine-concentratie en bloeddruk eveneens positief gecorreleerd te zijn. Koch-Weser (1974b), Pettinger en Keeton (1973c) en Wilburn et al. (1975) komen tot dezelfde conclusie. De toegenomen renine-secretie onder vasodilatatie zou het gevolg zijn van een reflexmatig verhoogde sympathische activiteit (Ueda et al., 1968, 1970; Massingham en Hayden, 1975). De aanwezigheid van een dergelijke toegenomen sympathicus-activiteit laat zich aflezen uit de figuren VI-19 en VI-20. Perifere vaatverwijding leidt tot een significante verhoging van de plasma-renine-concentratie, ook na 'voorbehandeling' met propranolol. Onder vasodilatatie, al dan niet na beta-blokkade, bestaat er een zwakke positieve correlatie tussen de veranderingen in noradrenaline- en renine-concentratie. Hoewel de correlaties niet statistisch significant zijn, laat zich hieruit een causale relatie vermoeden. Daartegen pleiten echter de resultaten van het prazosin-onderzoek. Tijdens post-synaptische alpha-blokkade verandert de renine-concentratie niet, terwijl de noradrenaline-concentratie merkwaardigerwijs toeneemt (fig. VI-33), hetgeen bij post-synaptische alpha-blokkade niet te verwachten is (Davey en Massingham, 1977). Het blijft onopgehelderd, of hier sprake is van overflow uit de synaptische spleet dan wel van actieve secretie.

Onder beta-blokkade was er geen correlatie tussen veranderingen in noradrenaline- en renine-concentratie. Ook De Leeuw (1978a) komt tot deze conclusie. Na voorafgaande vaatverwijding is er onder propranolol echter een negatieve correlatie

tussen beide variabelen:  $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$  (fig. VI-26). Een soortgelijke correlatie werd gevonden onder gecombineerde alpha- en beta-blokkade met labetalol ( $r = -0,63$ ). Wanneer de beta-blokkerende component verantwoordelijk is voor deze afname van de renine-concentratie onder gecombineerde therapie verwacht men niet een dergelijke lineaire correlatie. Mogelijk is stimulatie van de renale alpha-receptor verantwoordelijk voor daling van de renine-concentratie. Dit komt overeen met de bevindingen van Vandongen en Peart (1974b) en Strang (1978).

Het aldosteron-profiel is nogal erratisch. Zowel onder directe vasodilatatie als onder post-synaptische alpha-blokkade toont de aldosteron-concentratie een daling, welke zich in beide gevallen voortzet onder toevoeging van propranolol, c.q. atenolol. Een verklaring voor dit reactiepatroon ligt niet voor de hand. De veranderingen in plasma- en bloedvolume waren te gering om de veranderingen in de aldosteron-concentratie te verklaren. Mogelijk is de renine-concentratie een meebepalende factor geweest: onder vasodilatatie en onder beta-blokkade na vasodilatatie was er een zwak-significante positieve correlatie tussen beide variabelen (fig. VI-29).

## 6.6. Conclusions

Op grond van de resultaten, in dit hoofdstuk beschreven, kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. De combinatie van perifere vasodilatatie en beta-blokkade is een effectieve therapie bij matige tot ernstige hypertensie.
2. Intraveneus toegediend labetalol geeft een geleidelijke bloeddrukdaling zonder tachycardie en zonder stimulatie van de renine-secretie. Het lijkt daarom een belangrijke rol te kunnen spelen bij hypertensieve crises.
3. Het bloeddrukverlagend effect van propranolol is niet gerelateerd aan de daling van de cardiac output of het renine-supprimerend vermogen.
4. De bloeddrukverlagende werking van propranolol in de combinatie met een directe vasodilator is toe te schrijven aan het corrigeren van de hyperdynamische hartactie en het onderdrukken van de gestimuleerde renine-secretie. Mogelijk wordt in deze hyperkinetische situatie het werkingsmechanisme van propranolol ontmaskerd, omdat tegen-regulatiemechanismen (baroreceptor, perifere weerstand) in deze situatie minder effectief zijn.
5. Onder vasodilatatie lijkt het adrenerge zenuwstelsel een belangrijke, maar zeker niet overheersende rol te spelen bij de renine-secretie.

## LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

(c-) AMP	- (cyclisch) adenosine-monofosfaat
ANF	- antinucleaire factor
APRC	- actieve plasma-renine-concentratie
art.	- arteria
BV	- bloedvolume
CO	- cardiac output
FEV	- forced expiratory volume
(c-) GMP	- (cyclisch) guanosine-monofosfaat
GFR	- glomerulaire filtratiesnelheid
HR	- hartfrequentie
HT	- veneuze haematocriet
LVET	- linker ventrikel ejectietijd
MAP	- mean arterial pressure
MRE	- maximale respiratie-exkursie
PAC	- plasma-aldosteron-concentratie
PEP	- pre-ejection period
PNA	- plasma-noradrenaline-concentratie
PRA	- plasma-renine-activiteit
PRC	- plasma-renine-concentratie
PV	- plasmavolume
RBF	- renal blood flow, renale bloeddorstroming
RPF	- renal plasma flow, renale plasmadoorstroming
RVR	- niervaatweerstand
S.D. (s.d.)	- standaarddeviatie
SV	- slagvolume
TPRC	- totale plasma-renine-concentratie
TPVR	- totale perifere vaatweerstand



## SAMENVATTING

De effecten van gecombineerde therapie, bestaande uit vasodilatoren en beta-blokkers, bij essentiële hypertensie staan centraal in dit proefschrift. Daarbij neemt de impedantie-techniek, die door ons wordt toegepast bij de meting van slagvolume en hartminuutvolume, een belangrijke plaats in.

In **hoofdstuk I** worden de vraagstellingen geformuleerd: enerzijds staan de bruikbaarheid en de betrouwbaarheid van de impedantietechniek ter discussie, anderzijds komen de effecten van vasodilatoren en beta-blokkers aan de orde. Alhoewel beta-blokkade een geaccepteerde therapie is bij essentiële hypertensie wordt over het werkingsmechanisme nog steeds gespeculeerd. De effecten van beta-blokkers bij een artificiële hyperkinetische circulatie onder invloed van vasodilatatie zijn wellicht meer voorspelbaar.

In **hoofdstuk II** worden de gebruikte methoden van onderzoek kort gememo-reerd. Daarbij wordt grotendeels teruggegrepen op vorige proefschriften, die vanuit onze kliniek het licht zagen. Aan de impedantietechniek wordt een apart **hoofdstuk (III)** gewijd, daar deze methodiek in ons land nog vrij onbekend is. Allereerst komen enige historische aspecten aan de orde. Daarbij blijkt dat het met impedantie-meting verkregen signaal al vroeg gecorreleerd kon worden aan fysiologische gebeurtenissen in de hartcyclus. Na een bespreking van de toepasbaarheid van impedantie-plethys-mografie bij het bewaken van de ademhaling, het meten van intrathoracale vloeistoffen en het beoordelen van de perifere circulatie (zowel arterieel als veneus) concentreren wij ons op het bepalen van slagvolume en cardiac output met behulp van de impedantie-cardiografie.

Uit literatuurgegevens blijkt, dat het impedantie-cardiogram voornamelijk ge-geneerd wordt door de ejectie van bloed uit de linker ventrikel. De formule voor het berekenen van het hartminuutvolume is niet louter empirisch. In deze formule speelt de factor  $\rho$  een belangrijke rol. Dit is de specifieke weerstand van het bloed, welke is gerelateerd aan de veneuze haematocriet. In een normale hypertensie-popu-

latie mag men voor deze factor een vaste waarde (135 Ohm.cm) kiezen. In ons onderzoek verkregen wij op deze manier een fraaie correlatie tussen de cardiac output berekend met impedantie-meting en de cardiac output, bepaald met behulp van een kleurstof-verdunningstechniek.

Voorts kan impedantie-registratie op eenvoudige, onbloedige wijze contractiliteits-indices weergeven. Onder vasodilatatie en beta-blokkade vonden wij een goede correlatie tussen veranderingen in hartfrequentie en veranderingen in linker ventrikel ejectionstijd. Hoofdstuk III wordt besloten met een opsomming van de toepassingsmogelijkheden van de impedantie-cardiografie.

Het renine-angiotensine systeem komt in hoofdstuk IV aan de orde. Aangezien aan dit onderwerp reeds talloze artikelen en proefschriften zijn gewijd, geven wij in dit hoofdstuk slechts een korte samenvatting. Voor een goed begrip van de effecten van vasodilatatie en beta-blokkade is enige kennis van het renine-angiotensine systeem welhaast onmisbaar.

Hoofdstuk V is geheel gewijd aan een literatuuroverzicht van de gebruikte vasodilatoren en adrenerge blokkers.

In hoofdstuk VI, tevens het laatste hoofdstuk van dit proefschrift, worden de resultaten van enkele klinische onderzoeken besproken.

Allereerst blijkt de combinatie van directe vasodilatatie (L 6150 of hydralazine) met beta-blokkade in de vorm van propranolol een effectieve therapie voor matige tot ernstige hypertensie te zijn. De mean arterial pressure daalde 21 à 24 % of 29 à 36 mm Hg (van 133 à 140 mm Hg naar 104 mm Hg). De cardiac output steeg onder vasodilatatie  $\pm$  15%, hetgeen door beta-blokkade volledig teniet gedaan werd. De renale haemodynamica toonden geen significante veranderingen, behoudens een consistente afnemning van de niervaatweerstand. Het renine- en noradrenaline-gehalte steeg onder vasodilatatie, met of zonder voorafgaande beta-blokkade.

Prazosin bewerkstelligt vasodilatatie door selectieve post-synaptische alpha-adrenerge blokkade. Klinisch onderscheidt het zich van directe vasodilatoren door de afwezigheid van tachycardieën en renine-stimulatie. De combinatie prazosin-atelolol blijkt qua antihypertensieve werking gelijkwaardig aan de combinatie van directe vasodilator met propranolol.

De mean arterial pressure neemt 19 - 21% of 26 - 31 mm Hg af van 134 - 146 mm Hg naar 108 - 115 mm Hg. Onder prazosin vertoont de cardiac output geen significante veranderingen, zodat de bloeddrukdaling op rekening van een afnemning der perifere vaatweerstand komt.

Onder labetalol therapie (gecombineerde alpha- en beta-blokkade) neemt de mean arterial pressure af van 139 naar 97 mm Hg (30%) tijdens intraveneuze infusie. Hartfrequentie en cardiac output tonen onder deze therapie geen verandering.

Zoals in vroegere onderzoeken ook werd aangetoond was de bloeddrukdaling onder beta-blokkade niet gerelateerd aan veranderingen in renine-gehalte of cardiac output. Na het induceren van een hyperkinetische circulatie met behulp van directe vasodilatoren droeg renine-suppressie en beteugeling van de hartactie door beta-blokkers duidelijker bij aan hun bloeddrukverlagende werking. Onder beta-blokkade na vasodilatatie bestond er een significante correlatie tussen bloeddrukdaling en afneming van de hartfrequentie en tussen bloeddrukdaling en afneming van de renine-concentratie. In deze hyperkinetische circulatie was de bloeddrukdaling overigens niet gecorreleerd aan de afneming van de cardiac output.

Impedantie-registratie toonde aan, dat de contractiliteit van het myocard (gemeten aan de linker ventrikel ejectionstijd) afnam onder beta-blokkade en toenam onder vasodilatatie. Afname van de hartfrequentie onder beta-blokkade gaat gepaard met verlenging van de linker ventrikel ejectionstijd, c.q. afname van de contractiliteit. Beide fenomenen zijn te beschouwen als uitingen van blokkade der cardiale beta-receptoren.

De renale haemodynamica zijn over het algemeen vergelijkbaar met de veranderingen in het algemene circulatiepatroon. Er konden geen verschillen worden aangetoond tussen wel en niet 'selectieve' beta-blokkers ten aanzien van de renale haemodynamica.

De volumina tonen in de verschillende fasen van therapie geen significante veranderingen. Onder vasodilatatie, al dan niet na beta-blokkade, wordt een zwakke, positieve correlatie gevonden tussen de veranderingen in noradrenaline- en renine-gehalte. Onder post-synaptische alpha-blokkade door middel van prazosin verandert de renine-concentratie niet, terwijl de noradrenaline-concentratie toeneemt. Onder vasodilerende therapie speelt het adrenerge zenuwstelsel dus geen overheersende rol bij de renine-secretie. Ook de gegevens van het onderzoek met labetalol pleiten hiertegen. Terwijl het haemodynamisch profiel onder labetalol-therapie grote gelijkens toont met het profiel onder combinatie-therapie van prazosin met atenolol, is het endocrinologisch profiel verschillend. In beide gevallen stijgt de noradrenaline-concentratie, het renine-gehalte daalt onder labetalol en toont onder prazosin geen wijziging.

## SUMMARY

The effects of combined vasodilatation and beta-blockade in the treatment of essential hypertension make up the core of this thesis. An important place has been assigned to the impedance technique for measuring stroke volume and cardiac output.

Chapter I reveals the aims of the study: on the one side a discussion of the reliability and usefulness of the impedance plethysmography, on the other hand the effects of vasodilators and beta-blockers. Beta-blockade holds an accepted place in the treatment of essential hypertension. However, the mechanism of the hypotensive action of beta-blockers still is a matter of speculation. Maybe the effects of beta-blockade can be prophesied more reliably after a vasodilator-induced hyperkinetic circulatory state.

The methods used have been described in chapter II.

In chapter III the impedance plethysmography has been studied, this technique being rather unknown in this country.

First some historical aspects come up for discussion. As early as in the thirties the impedance curve turned out to correlate to physiologic events of the heart cycle.

The impedance plethysmography can be used watching over respiration, measuring intrathoracic liquids and examining the peripheral circulation. Our efforts have been concentrated on measuring stroke volume and cardiac output using impedance cardiography.

Data from the literature suggest that the impedance cardiogram is generated principally by ejection of blood out of the left ventricle.

The formula for the calculation of impedance stroke volume is not a mere empiric one.

The specific resistance of blood ( $\rho$ ), related to the venous haematocrit, plays an important role in this formula. In a normal hypertensive population this factor amounts to a fixed value of 135  $\Omega$ .cm. In this investigation we found a good correlation between impedance cardiac output and dye dilution cardiac output.

The impedance technique can measure contractility indices in a simple and non-invasive manner. During vasodilatation and beta-blockade, changes in heart rate correlated well with changes in left ventricular ejection time.

Summing up the applications of impedance cardiography concludes chapter III.

In chapter IV the renin-angiotensin system has been discussed. In this chapter we just give a summary, this topic having been dealt with in a multitude of papers. A modicum of knowledge of the renin-angiotensin system is necessary to fully understand the effects of vasodilatation and beta-blockade.

Chapter V has been dedicated to a review of the literature concerning vasodilators and beta-blockers.

In chapter VI, last chapter of this thesis, the results of some clinical investigations have been discussed. Combined therapy of vasodilator drugs (L-6150 or hydralazine) with a beta-blocker drug (propranolol) turned out to be an effective therapy in the case of moderate to severe arterial hypertension. Mean arterial pressure decreased by 29 to 36 mm Hg or by 21 to 24%. Cardiac output, while increasing 15% during vasodilatation, was fully restored to control values by subsequent beta-adrenergic blocking agents.

Renal haemodynamics did not show significant changes, except for a consistent decrease in renal vascular resistance. With or without preceding beta-blockade renin and noradrenaline concentration increased during vasodilatation.

Prazosin causes vasodilatation by 'selective' post-synaptic alpha-adrenergic blockade. It differs from the direct vasodilators by the absence of tachycardia and renin stimulation. The hypotensive action of prazosin, combined with atenolol - a beta-blocker - is equal to the combination of direct vasodilator drugs with propranolol. Mean arterial pressure decreases by 26 to 31 mm Hg or by 19 to 21%. During prazosin alone, cardiac output does not change significantly. A decrease of total peripheral vascular resistance therefore accounts for the decrease of blood pressure.

During intravenous labetalol (combined alpha- and beta-blockade) mean arterial pressure decreased from 139 to 97 mm Hg (-30%). Heart rate and cardiac output did not change during this therapy.

The reduction of blood pressure during beta-blockade did not show any relation to changes in renin or cardiac output, as has been pointed out in earlier investigations. By contrast, after the induction of a hyperkinetic circulatory state by direct vasodilators, suppression of renin secretion and cardiac activity did show some statistical relationship to the reduction of blood pressure.

Impedance cardiography revealed a decrease of myocardial contractility during beta-blockade and an increase during vasodilatation. During beta-blockade the decrease in heart rate coincided with an increasing left ventricular ejection time (i.e.

a decreasing contractility).

Both phenomena are the consequence of blocking the cardiac beta-receptors.

Renal haemodynamics in general tended to follow the changes in central haemodynamics. Selective beta-blockers did not differ from non-selective blockers as regards their effects on renal haemodynamics.

Plasma volume and blood volume did not change significantly during various stages of therapy.

A weak positive correlation between changes of renin concentration with changes of noradrenaline concentration was observed during direct vasodilatation with or without beta-blockade. During other forms of therapy the patterns of renin and noradrenaline became dissociated.

Noradrenaline concentration increased during both prazosin and labetalol, renin concentration decreasing during labetalol and not changing during prazosin therapy. The interpretation of these findings is still a matter of conjecture.

## LITERATUURLIJST

- ÅBERG H (1974): Beta-receptors and renin release. *New Engl J Med* 290 : 1026.
- ÅBLAD B (1963): A study of the mechanism of the hemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Pharmacol* 20 : Suppl 1, 1.
- ABBOTT J A (1969): The fidelity of the externally recorded human pulse. *Amer J Med Sci* 258 : 40.
- ABELMANN W H en FAREEDUDDIN K (1969): Increased tolerance of orthostatic stress in patients with heart disease. *Amer J Cardiol* 23 : 354.
- ABT K (1978): Beta-blockers in treatment of hypertension. *Brit Med J* II : 1159.
- ADEY W R, KADO R T en DIDIO J (1962): Impedance measurements in brain tissue of animals using microvolt signals. *Exp Neurol* 5 : 47.
- AENISHANSLIN W, PESTALOZZI-KERPEL J, DUBACH U C, IMHOF P R en TURRI M (1972): Antihypertensive therapy with adrenergic beta-receptor blockers and vasodilators. *Europ J Clin Pharmacol* 4 : 177.
- AHLQUIST R P (1948): A study of the adrenotropic receptors. *Amer J Physiol* 153 : 586.
- AHLQUIST R P (1966): The adrenergic receptor. *J Pharm Sci* 55 : 359.
- ALLISON R D en LUFT U C (1964a): Cardio-pulmonary dynamics and electrical resistance changes in the thorax. *Fed Proc* 23 : 116.
- ALLISON R D, HOLMES E L en NYBOER J (1964b): Volumetric dynamics of respiration as measured by electrical impedance plethysmography. *J Appl Physiol* 19 : 166.
- ALLISON R D, ROTH G M en GORDON A S (1966): Electric impedance data in diagnosis and management of aortic aneurysms. *Geriatrics* 21 : 128.
- ALLISON R D (1967): Clinical applications of impedance plethysmography. *Clin Med* 74 : 33.
- ALLISON R D (1968): The effects of aging, vascular disease and hypertension on the peripheral pulse volume. *J Amer Geriat Soc* 16 : 39.
- AMERY A, BILLIET L en FAGARD R (1974): Beta receptors and renin release. *New Engl J Med* 290 : 284.
- AMERY A, BILLIET L, BOEL A, FAGARD R, REYBROUCK T en WILLEMS J (1976): Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent; Tenormin or ICI 66.082. *Amer Heart J* 91 : 634.

- AMERY A, LIJNEN P, FAGARD R en REYBROUCK T (1977): Atenolol and plasma renin concentration in hypertensive patients. *Postgrad Med J* 53, Suppl. 3 : 116.
- ANDERSON F A, PATWARDHAN N A, PENNEY B C en WHEELER H B (1975): Mapping of the measuring field in impedance plethysmography. *Med Instrum* 9 : 47.
- ANDERSSON O, HANSSON L, en SIVERTSSON R (1978): Primary hypertension refractory to triple drug treatment: A study on central and peripheral hemodynamics. *Circulation* 58 : 615.
- ANDERSSON R (1973): Cyclic AMP as a mediator of the relaxing action of papaverine, nitroglycerine, diazoxide and hydralazine in intestinal and vascular smooth muscle. *Acta Pharmacol* 32 : 321.
- ARSONVAL A d' (1893): Action physiologique des courants alternatifs à grande fréquence. *Arch Physiol* 5 : 401.
- ASSAYKEEN T A, CLAYTON P L, GOLDFIEN A en GANONG W F (1970): Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs. *Endocrinology* 87 : 1318.
- ATLAS S A, SEALEY J E, LARAGH J H en MOON C (1977): Plasma renin and "prorenin" in essential hypertension during sodium depletion, beta-blockade, and reduced arterial pressure. *Lancet* II : 785.
- ATZLER E en LEHMAN G (1932): Ueber ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrographie). *Arbeitsphysiologie* 5 : 636.
- BAAN J, AUOW JONG T T, KERKHOF P L M, RODRIGO F A en KOOPS J (1979): Continuous intraventricular measurement of stroke volume and cardiac output and estimation of regional wall motion. Voordracht, gehouden tijdens de " XII Intern Conf on Med & Biol Engng, Jeruzalem, aug 1979".
- BACHE R J, HARLEY A en GREENFIELD J C (1969): Evaluation of thoracic impedance plethysmography as an indicator of stroke volume in man. *Amer J Med Sci* 258 : 100.
- BAER L, GOODWIN F J, en LARAGH J H (1969): Diazoxide-induced renin release in man : Dissociation from plasma and extracellular fluid volume changes. *J Clin Endocr* 29 : 1107.
- BAGNO S en LIEBMAN F M (1959): Impedance measurements of living tissue. *Electronics* 32 : 62.
- BAILEY R R, LYNN K L, NEALE T L en LITTLE P J (1976): Prazosin in the treatment of patients with hypertension and renal function impairment. *N Z Med J* 84 : 467.
- BAILEY R R (1977): Prazosin in the treatment of patients with hypertension and renal functional impairment. *Med J Aust Spec*, Suppl 2 : 42.
- BAKER L E, GEDDES L A en HOFF H E (1965): Quantitative evaluation of impedance spirometry in man. *Amer J Med Electron* 4 : 73.
- BAKER L E en HILL D W (1969): The use of electrical impedance techniques for the monitoring of respiratory pattern during anaesthesia. *Brit J Anaesth* 41 : 2.
- BAKER L E en GEDDES L A (1970): The measurement of respiratory volumes in



- animals and man with use of electrical impedance. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 667.
- BAKER L E, JUDY W V, GEDDES L A, LANGLEY F M, en HILL D W (1971): The measurement of cardiac output by means of electrical impedance. *Cardiovasc Res Center Bull* 9 : 135.
- BAKER L E en DENNISTON J C (1974a): Noninvasive measurement of intrathoracic fluids. *Chest* 65 : 35s.
- BAKER L E, HILL D W, en PATE T D (1974b): Comparison of several pulse-pressure techniques for monitoring stroke volume. *Med Biol Engng* 12 : 81.
- BAKER L E en DENNISTON J C (1975): Assessment of cardiac function by electrical impedance in the presence of intrathoracic fluids. *Med Instrum* 9 : 47.
- BALASUBRAMANIAN V en HOON R S (1976): Changes in transthoracic electrical impedance during submaximal treadmill exercise in patients with ischemic heart disease - A preliminary report. *Amer Heart J* 91 : 43.
- BALASUBRAMANIAN V, MATHEW O P, BEHL A, TEWARI S C en HOON R S (1978): Electrical impedance cardiogram in derivation of systolic time intervals. *Brit Heart J* 40 : 268.
- BALDES E J, HERRICK J F, ESSEX H E en MANN F C (1941): Studies on peripheral blood flow. *Amer Heart J* 21 : 743.
- BARAJAS L (1964): The innervation of the juxtaglomerular apparatus. An electron microscopic study of the innervation of the glomerular arterioles. *Lab Invest* 13 : 916.
- BARRETT W E, POVALSKI H en RUTLEDGE R (1965): A hypothesis concerning the mechanism of action of hydralazin HCl. *Fed Proc* 24 : 712.
- BASHOUR F A en JONES R E (1965): Digital blood flow. I. Correlative study of electrical impedance and the venous occlusive plethysmographs. *Dis Chest* 47 : 465.
- BASIC INFORMATION on L 6150 for clinical investigators (1973). Summary of the data available up to December 15th. 1973, prep. by the Corporate Medical Department of Gruppo Lepetit, Milaan.
- BELLO C T, SEVY R W en HARA KAL C (1974): Renal and hemodynamic effects of combination therapy in hypertension. *J Clin Pharmacol* 14 : 630.
- BERG Jw VAN DEN en ALBERTS A J (1954): Limitations of electric impedance plethysmography. *Circulat Res* 2 : 333.
- BERMAN I R, SCHEETZ W L, JENKINS E B en HUFNAGEL H V (1971): Trans-thoracic electrical impedance as a guide to intravascular overload. *Arch Surg* 102 : 61.
- BERTHELSEN S en PETTINGER W A (1977): A functional basis for classification of  $\alpha$ -adrenergic receptors. *Life Sci* 21 : 595.
- BETHUNE D W en COLLIS J M (1967): Respiratory monitoring. *Brit Med J* IV: 483.
- BETZ R, BASTANIER C.K. en MOCELLIN R (1977): Die Impedanzkardiographie als Methode zur quantitativen Bestimmung des Herzzeitvolumens ? Vergleichende Messungen mit dem Fickschen Prinzip. *Basic Res Cardiol* 72 : 46.
- BIRKENHÄGER W.H., ES L A VAN, HOUWING A, LAMERS H J en MULDER A

- H (1968): Studies on the lability of hypertension in man. *Clin Sci* 35 : 445.
- BIRKENHÄGER W H, SCHALEKAMP M A D H, SCHALEKAMP-KUYKEN M P A, KOLSTERS G en KRAUSS X H (1970): Interrelations between arterial pressure, fluid-volumes and plasma renin concentration in the course of acute glomerulonephritis. *Lancet*, I : 1086.
- BIRKENHÄGER W H, KRAUSS X H, SCHALEKAMP M A D H, KOLSTERS G en KROON B J M (1971): Antihypertensive effects of propranolol. Observations on predictability. *Folia Med Neerl* 14 : 67.
- BIRKENHÄGER W H, SCHALEKAMP M A D H, KRAUSS X H, KOLSTERS G, SCHALEKAMP-KUYKEN M P A, KROON B J M en TEULINGS F A G (1972): 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, KHO T L, KOLSTERS G, SCHALEKAMP M A, WESTER A en ZAAL G A (1975): Haemodynamic setting essential hypertension as a guide to management. *Lancet* I : 386.
- BIRKENHÄGER W H en SCHALEKAMP M A D H (1976a): Control mechanisms in essential hypertension. Amsterdam etc., Elsevier Scientific Publ. Co.
- BIRKENHÄGER W H, WESTER A, KHO T L, SCHALEKAMP M A D H, ZAAL G A en LEEUW P W DE (1976b): Hypotensive mechanisms in beta-adrenergic blockade. In: *Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck; Internationales Symposium Rottach-Egern / Tegernsee, West-Germany; 30. Oktober - 1. November 1975*; hrsg. von GANTEN D, DIETZ R, LUTH B und GROSS F, Stuttgart, G Thieme, p. 74.
- BIRKENHÄGER W H, LEEUW P W DE, WESTER A, KHO T L, VANDONGEN R en FALKE H E (1977a): Therapeutic effects of  $\beta$ -adrenoceptor blocking agents in hypertension. In: *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde; Bd. 39*. Hrsg. von FRICK P, HARNACK G A VON, MARTINI G A, PRADER A, SCHOEN R und WOLFF H P. Berlin etc., Springer-Verlag, p. 117.
- BIRKENHÄGER W H, KHO T L, SCHALEKAMP M A D H, KOLSTERS G, WESTER A en LEEUW P W DE (1977b): Renin levels and cardiovascular morbidity in essential hypertension. *Acta Clin Belg* 32 : 168.
- BIRKENHÄGER W H, LEEUW P W DE, FALKE H E en SOEST G A W VAN (1978): Renin secretion by the human kidney. *Clin Sci Mol Med* 55: 147s.
- BLAINE E H, DAVIS J O en HARRIS P D (1972): A steady-state control analysis of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulat Res* 30 : 713.
- BLAIR-WEST J R, COGHLAN J P, DENTON D A, FUNDER J W, SCOGGINS B A en WRIGHT R D (1971): Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. *Amer J Physiol* 220 : 1309.
- BOERTH R C en LONG W R (1977): Dose-response relation of diazoxide in children with hypertension. *Circulation* 56 : 1062.
- BOLOT J F, BERNARD Ch, LAURENT G, ROBERT A, CALEMARD Ed, JENIN P, LENOIR I en THOMASSET A (1975): Appréciation des mouvements liquidiens sectoriels par mesure de l'impédance globale du corps. *Nouv Presse Méd* 4 : 1787.

- BONJER F H (1950): Circulatieonderzoek door impedantiemeting. Proefschrift, Groningen.
- BONJER F H, BERG Jw VAN DEN en DIRKEN M N J (1952): The origin of the variations of body impedance occurring during the cardiac cycle. *Circulation* 6 : 415.
- BOURNE H R, THOMSON P D en MELMON K L (1970): Diagnosis and treatment of beta-adrenergic receptor hyperresponsiveness. *Arch Intern Med* 125 : 1063.
- BRAUN-MENENDEZ E, FASCIOLO J C, LELOIR L F en MUÑOZ J M (1940): The substance causing renal hypertension. *J Physiol (Lond.)* 98 : 283.
- BRAVO E L, TARAZI R C en DUSTAN H P (1975a):  $\beta$ -adrenergic blockade in diuretic-treated patients with essential hypertension. *New Engl J Med* 292 : 66.
- BRAVO E L, TARAZI R C, DUSTAN H P en LEWIS J W (1975b): Dissociation between renin and arterial pressure responses to beta-adrenergic blockade in human essential hypertension. *Circulat Res* 36 - 37, Suppl I : 241.
- BRAZIER M A B (1933): An electrical method for use in the diagnosis of diseases of the thyroid gland. *Lancet* II : 742.
- BRECKENRIDGE A M, MACNEE C M, ORME N L'E, RICHARDS D A en STERLIN M J (1977a): Rate of onset of hypotensive response with oral labetalol. *Brit J Clin Pharmacol* 4 : 388P.
- BRECKENRIDGE A M, CALVEY T N, GREEN G J, McIVER M, ORME M L'E en STERLIN M J (1977b): Labetalol in hypertension. *Lancet* II : 36.
- BROCH MØLLER B en KØLENDORF K (1975): Diazoxide in the management of severe hypertension. *Acta Med Scand* 198 : 385.
- BROD J, BAHLMANN J, CACHOVAN M, DAHLGRÜN H, PRETSCHNER P en FUTTEROVÁ M (1976): Clinical and haemodynamic study of a new vasodilator drug L 6150 (3-[ bis-(2-hydroxyethyl) amino ] -6-hydrazino pyridazine) in man. *Clin Sci Mol Med* 51 : 601s.
- BROGDEN R N, HEEL R C, SPEIGHT T M en AVERY G S (1977): Prazosin : A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 14 : 163.
- BROOK D L en COOPER Ph. (1957): The impedance plethymograph. Its clinical application. *Surgery*, 42 : 1061.
- BROWN B H, PRYCE W I J, BAUMBER D en CLARKE R G (1975): Impedance plethysmography: Can it measure changes in limb blood flow. *Med Biol Engng* 13 : 674.
- BROWN J J, DAVIES D L, LEVER A F, PARKER R A en 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 en ROBERTSON J I S (1965): Plasma renin concentration in human hypertension. I : Relationship between renin, sodium, and potassium. *Brit Med J* II : 144.
- BROWN J J, LEVER A F, CUMMING A M M en ROBERTSON J I S (1977): Labetalol in hypertension. *Lancet* I : 1147.
- BRUNNER H R, HEDWALL P R en MEIER M (1965): Inhibition of acute effects of hydralazine by an adrenergic  $\beta$ -receptor blocking agent. *Experientia* 21 : 136.

- BRUNNER H, HEDWALL P R en MEIER M (1967): Influence of adrenergic beta-receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Brit J Pharmacol* 30 : 123.
- BRUNNER H R, BAER L, SEALEY J E, LEDINGHAM J G G en LARAGH J H (1970): The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects. *J Clin Invest* 49 : 2128.
- BRUNNER H R, LARACH J H, BAER L, NEWTON M A, GOODWIN F T, KRAKOFF L R, BARD R H en BÜHLER F R (1972): Essential Hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *New Engl J Med* 286 : 441.
- BRUNNER H R, GAVRAS H, LARACH J H en KEENAN R (1973): Angiotensin-II blockade in man by sar<sup>1</sup>-ala<sup>8</sup>-angiotensin II for understanding and treatment of high blood-pressure. *Lancet* II : 1045.
- BRUNNER H R, JAEGER P, FERGUSON R K, JEQUIER E, TURINI G en GAVRAS H (1978): Need for beta-blockade in hypertension reduced with long-term minoxidil. *Brit Med J* II : 385.
- BRYAN R K, HOOBLER S W, ROSENZWEIG J, WELLER J M en PURDY J M (1977): Effect of minoxidil on blood pressure and hemodynamics in severe hypertension. *Amer J Cardiol* 39 : 796.
- BÜHLER F R, LARAGH J H, BAER L, VAUGHAN E D en BRUNNER H R (1972): Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *New Engl J Med* 287 : 1209.
- BÜHLER F R, LARAGH J H, VAUGHAN E D, BRUNNER H R, GAVRAS H en BAER L (1973): Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Amer J Cardiol* 32 : 511.
- BÜHLER F R, BURKART F, LÜTOLD B E, KÜNG M, MARBET G en PFISTERER M (1975): Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age: A pharmacological tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Amer J Cardiol* 36 : 653.
- BÜHLER F R, BERTEL O, LÜTOLD B E en FEREL G (1978): Vereinfachte anti-hypertensive drei-Komponententherapie mit Beta-Blocker-Basis, Diuretikum- und Vasodilator-Zusatz. In : "Beta-blockade 1977". Internationales Symposium Rottach-Egern, 5. bis 8. Mai 1977; hrsg. von MÄURER W, SCHÖMIG A, DIETZ R und LICHTLEN P R. Stuttgart, G. Thieme Verlag p. 129.
- BUNAG R D, PAGE I H en McCUBBIN J W (1967): Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin. *Cardiovasc Res* 1 : 67.
- BURGER H C en MILAAN J B VAN (1943): Measurements of the specific resistance of the human body to direct current. *Acta Med Scand* 114 : 584.
- BURGER H C en DONGEN R VAN (1961): Specific electric resistance of body tissues. *Phys in Med Biol* 5 : 431.
- BUTH J (1978): Het vasculaire laboratorium. Proefschrift, Rotterdam.
- CAIRNS S A en JORDAN S C (1976): Prazosin treatment complicated by acute febrile polyarthritis. *Brit Med J* II : 1424.

- CAMBRIDGE D, DAVEY M J en MASSINGHAM R (1977a): The pharmacology of antihypertensive drugs with special reference to vasodilators,  $\alpha$ -adrenergic blocking agents and prazosin. *Med J Aust Spec Suppl* 2 : 2.
- CAMBRIDGE D, DAVEY M J en MASSINGHAM R (1977b): Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic  $\alpha$ -adrenoceptors. *Brit J Pharmacol* 59 : 514P.
- CAMPBELL W B, PETTINGER W A, KEETON K en BROOKS S N (1975): Vasodilating antihypertensive drug-induced aldosterone release - A study of endogenous angiotensin-mediated aldosterone release in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 193 : 166.
- CAVERO I en LEFEVRE F (1976a): Cardiovascular effects of prazosin in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 3 : 61.
- CAVERO I (1976b): Cardiovascular effects of prazosin in dogs. *Clin Sci Mol Med* 51 : 609s.
- CHAMPLAIN J DE, GENEST J, VEYRAT R en BOUCHER R (1966): Factors controlling renin in man. *Arch Intern Med* 117 : 355.
- CHAPMAN B J, CHEN C F en MUNDAY K A (1977): Measurement of the cardiac output in the rat by impedance cardiography. *J Physiol (Lond.)* 270 : 3P.
- CHIDSEY C A en GOTTLIEB T B (1974): The pharmacologic basis of antihypertensive therapy: The role of vasodilator drugs. *Progr Cardiovasc Dis* 17 : 99.
- CLEMENT D L, BOGAERT M G en PANNIER R (1976): Role of beta-adrenergic activity in blood pressure variability of hypertensive patients. In : Abstract book II of the 7th Europ Congress of Cardiology, Amsterdam.
- COE W S, BEST M M en LAWSON H C (1950): The effect of posture and of hypoxia on cardiac output in the normal human subject. *Surg Forum* 1 : 617.
- CONSTANTINE J W (1974): Analysis of the hypotensive action of prazosin. In: Prazosin - Evaluation of a new anti-hypertensive agent; Proceedings of a Symposium held at the Centre Interprofessionel, Geneva, 8 March, 1974; ed. by D COTTON D W K. Amsterdam, Excerpta Medica p. 16.
- COOLEY W L (1972): The calculation of cardiac stroke volume from variations in transthoracic electrical impedance. *Bio-med Engng* 7 : 316.
- COOPER D, HILL L T en EDWARDS E A (1967): Detection of early arteriosclerosis by external pulse recording. *J Amer Med Ass* 199 : 449.
- COSTELOE K, STOCKS J en GODFREY S (1977): Cardiac output in the neonatal period using impedance cardiography. *Pediat Res* 11 : 1171.
- COUCH P, VAN DE WATER J en DMOCHOWSKI J R (1971): Noninvasive measurement of peripheral arterial flow. Impedance cardiograph and ultrasonic Doppler flowmeter. *Arch Surg* 102 : 435.
- COXE W S, SHUMACHER H B en FREEMAN L W (1952): Impedance plethysmography in study of peripheral circulation. *Arch Surg* 65 : 611.
- CREMER M (1907): Ueber die Registrierung mechanischer Vorgänge auf elektrischem Wege, speziell mit Hilfe des Saitengalvanometers und Saitenelektrometers. *Münch med Wschr* 54 : 1629.
- CROWLEY W F, RIDGWAY E C, BOUGH E W, FRANCIS G S, DANIELS G H, KOURIDES I A, MYERS G S en MALOOF F (1977): Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replace-

- ment. *New Engl J Med* 296 : 1.
- CURTIS J R en BATEMAN F J A (1975): Use of prazosin in management of hypertension in patients with chronic renal failure and in renal transplant recipients. *Brit Med J* II : 432.
- DAHR A S, GEORGE C F en DOLLERY C T (1971): The effect of selective cardiac adrenergic  $\beta$ -blockade on the hypotensive effect of hydralazine. *Experientia* 27 : 545.
- DALE H H (1906): On some physiological actions of ergot. *J Physiol (Lond.)* 34 : 163.
- DANIELSSON M, FRITZH G en HENNINGSEN N-C (1978): Beta-blockers in treatment of hypertension. *Brit Med J* II : 1159.
- DAVEY M J en MASSINGHAM R (1977): A review of the biological effects of prazosin, including recent pharmacological findings with this agent. In: Hypertension; pathophysiological aspects, haemodynamics, treatment with prazosin hydrochloride; Proceedings of a Symposium held in Rotterdam, 26th November, 1976; ed. by BIRKENHAGER W H. Amsterdam, Excerpta Medica, p. 11.
- DAVID N A, WELBORN W S en PIERCE H I (1975): Comparison of multiple and combination tablet drug therapy in hypertension. *Curr Ther Res* 18 : 741.
- DAVIS J O (1971): What signals the kidney to release renin? *Circulat Res* 28 : 301.
- DAVIS J O en FREEMAN R H (1976): Mechanisms regulating renin release. *Physiol Rev* 56 : 1.
- DAY G M en PRICHARD B N C (1971): Hypotensive action from combination of propranolol and other hypotensive drugs. *Brit J Pharmacol* 41 : 408P.
- DEMANGE J, PERNOD J, HAGUENAUER G en COLIN J (1972a): Mesure du débit cardiaque par pléthysmographie électrique thoracique localisée. *Nouv Presse Méd* 1 : 3067.
- DEMANGE J, PERNOD J, HAGUENAUER G en COLIN J (1972b): Mesure du débit cardiaque par pléthysmographie électrique thoracique localisée; (étude de corrélation avec la méthode de dilution des colorants). *Ann Méd Intern* 123 : 1019.
- DENNISTON J C en BAKER L E (1975): Factors influencing the measurement of stroke volume by electrical impedance. *Fed Proc* 34 : 463.
- DENNISTON J C, MAHER J T, REEVES J T, CRUZ J C, CYMERMAN A en GROVER R F (1976): Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 40 : 91.
- DE PONTI C, BARDI U en MARCHETTI M (1976): A comparative study of the hemodynamic effects of single intravenous doses of 3-hydrazino-6-[N,N-bis(2-hydroxyethyl)amino]-pyridazine-dihydrochloride and hydralazine. *Arzneimittel-Forsch* 26 : 2089.
- DERKX F H M, WENTING G J, MAN IN'T VELD A J, GOOL J M G VAN, VERHOEVEN R P en SCHALEKAMP M A D H (1976): Inactive renin in human plasma. *Lancet* II : 496.
- DISTLER A, KEIM H J, CORDES U, PHILIPP T en WOLFF H P (1978): Sympathetic responsiveness and antihypertensive effect of betareceptor blockade in

- essential hypertension. *Amer J Med* 64 : 446.
- DMOCHOWSKI J R, ADAMS D F en COUCH N P (1972): Impedance measurement in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Arch Surg* 104 : 170.
- DOLLERY C T, LEWIS P J, MYERS M G en REID J L (1973): Central hypotensive effects of propranolol in the rabbit. *Brit J Pharmacol* 48 : 343P.
- DOLLERY C T (1977): Pharmacological basis for combination therapy of hypertension. *Ann Rev Pharmacol* 17 : 311.
- DONTAS A S (1961): A study of arterial pressure plethysmograms and impedance plethysmograms. *Amer Heart J* 61 : 790.
- DOXEY J C, SMITH C F C en WALKER J M (1977): Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors. *Brit J Pharmacol* 60 : 91.
- DOYLE A E, JERUMS G, JOHNSTON C I en LOUIS W J (1973): Plasma renin levels and vascular complications in hypertension. *Brit Med J* II : 206.
- DRAYER J I M, KEIM H J, WEBER M A, CASE D B en LARAGH J H (1976): Unexpected pressor responses to propranolol in essential hypertension. An interaction between renin, aldosterone and sympathetic activity. *Amer J Med* 60 : 897.
- EDITORIAL (1977): Labetalol in hypertension. *Lancet* I : 890.
- EHRlich P (1906): In: *The collected papers of Paul Ehrlich* vol III Ed by HIMMELWEIT F, Pergamon Press Ltd London, 1960.
- ENDRESEN J en HILL D W (1976): The effect of respiration on the monitoring of stroke volume and cardiac output by the electrical impedance technique. *Europ J Intens Care Med* 2 : 3.
- ESLER M D en NESTEL P J (1973a): Evaluation of practolol in hypertension. Effects on sympathetic nervous system and renin responsiveness. *Brit Heart J* 35 : 469.
- ESLER M D en NESTEL P J (1973b): Renin and sympathetic nervous system responsiveness to adrenergic stimuli in essential hypertension. *Amer J Cardiol* 32 : 643.
- ESLER M, JULIUS S, ZWEIFLER A, RANDALL O, HARBURG E, GARDINER H en DEQUATRO V (1977): Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? *New Engl J Med* 296 : 405.
- FAGARD R (1978): *Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system*. Proefschrift, Leuven.
- FALKE H E, PUNT R en BIRKENHÄGER W H (1978a): Radioenzymatic estimation of noradrenalin in small plasma samples without prior extraction. *Clin Chim Acta* 89 : 111.
- FALKE H E en BIRKENHÄGER W H (1978b): Radio-enzymatic measurements of catecholamines in plasma; some aspects of the current methods. In: *Circulating catecholamines and blood pressure*; ed by BIRKENHÄGER W H and FALKE H E, Utrecht, Bunge Scientific Publ, p. 64.
- FALSETTI H L (1977): Invasive and non invasive evaluation of exercise in humans. *Med Sci Sports* 9 : 262.

- FARMAN J V en JUETT D A (1967): Impedance spirometry in clinical monitoring. *Brit Med J* IV : 27.
- FARMER J B, KENNEDY I, LEVY G P en MARSHALL R J (1972): Pharmacology of AH 5158; a drug which blocks both  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors. *Brit J Pharmacol* 45 : 660.
- FEJFAR Z, ZAJIC Fr, BERGMAN K en FEJFAROVÁ H M (1955): Impedanční plethysmografie. *Čas Lék Čes* 94 : 252.
- FENG P H, CHAN H C, TAN N J en LEE Y K (1976): Prazosin hydrochloride in the treatment of hypertension. *Ann Acad Med Singapore* 5 Suppl : 119.
- FENNING C (1936/37a): A new method of recording physiologic activities. I : Recording respiration in small animals. *J Lab Clin Med* 22 : 1279.
- FENNING C en BONAR B E (1936/37b): A new method of recording physiologic activities. II : The simultaneous recording of maternal respiration, intrauterine fetal respiration and uterine contractions. *J Lab Clin Med* 22 : 1280.
- FERNANDES M, SMITH I S, WEDER A, KIM K E GOULD A B, BUSBY P, SWARTZ C en ONESTI G (1975): Prazosin in the treatment of hypertension. *Clin Sci Mol Med* 48 : 181s.
- FINNERTY F A (1971): Relationship of extracellular fluid volume to the development of drug resistance in the hypertensive patient. *Amer Heart J* 81 : 563.
- FITZGERALD J D, RUFFIN R, SMEDSTAD K G, ROBERTS R en McAINSH J (1978): Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man. *Europ J Clin Pharmacol* 13 : 81.
- FLAMMER J, WEIDMANN P, GLÜCK Z, ZIEGLER W H en REUBI F C (1979): Cardiovascular and endocrine profile of adrenergic neurone blockade in normal and hypertensive man. *Amer J Med* 66 : 34.
- FRASER R, GUEST S en YOUNG J (1973): A comparison of double-isotope derivative and radioimmunological estimation of plasma aldosterone concentration in man. *Clin Sci Mol Med* 45 : 411.
- FREEMAN R H, DAVIS J O, GOTSHALL R W, JOHNSON J A en SPIELMAN W S (1974): The signal perceived by the macula densa during changes in renin release. *Circulat Res* 35 : 307.
- FREIS E D, ROSE J C, HIGGINS T F, FINNERTY F A, KELLEY R T en PARTENOPE E A (1953): The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. IV : 1-Hydrazino-phthalazine. *Circulation* 8 : 199.
- FROHLICH ED, DUSTAN H P en PAGE I H (1966): Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. *Arch Intern Med* 117 : 614.
- FROHLICH E D, TARAZI R C, DUSTAN H P en PAGE I H (1968): The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation* 37 : 417.
- FROHLICH E D, TARAZI R C en DUSTAN H P (1969): Hyperdynamic  $\beta$ -adrenergic circulatory state. Increased  $\beta$ -receptor responsiveness. *Arch Intern Med* 123 : 1.
- FROHLICH E D, TARAZI R C en DUSTAN H P (1970): Beta-adrenergic blocking therapy in hypertension : selection of patients. *Intern Z klin Pharmakol Ther Toxikol* 4 : 151.
- FROM A H L, PATTERSON R P en KUBICEK W G (1967): The relationship of the



time derivatives of cardiogenic thoracic electrical impedance change ( $\Delta Z$ ) to aortic flow velocity (AF) and acceleration (dF/dt). Fed Proc 26 : 595.

- GABRIEL S en ORÖ L (1975): The effect of posture on the first derivative thoracic impedance cardiogram in patients with myocardial infarction. Acta Med Scand 198 : 219.
- GABRIEL S, ATTERHÖG J H, ORÖ L en EKELUND L-G (1976): Measurement of cardiac output by impedance cardiography in patients with myocardial infarction. Comparative evaluation of impedance and dye dilution methods. Scand J Clin Lab Invest 36 : 29.
- GÄRTNER U, SCHIEL A en RENTSCHI (1975): Impedanzkardiografie im Rahmen der kardiologischen Intensivmedizin. Herz/Kreisl. 7 : 187.
- GAZZANIGA A B, PACELA A F, BARTLETT R H en GERAGHTY T R (1972): Bilateral impedance rheography in the diagnosis of deep venous thrombosis of the legs. Arch Surg 104 : 515.
- GAZZANIGA A B, BARTLETT R H en SHOBE J B (1973): Bilateral impedance rheography in deep venous thrombosis. Role of respiratory maneuvers and saphenous occlusion. Arch Surg 106 : 835.
- GAZZANIGA A B, WILL D I, SHOBE J B, BARTLETT R H, EISENMAN J I en MORTON M E (1974):  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen uptake and bilateral impedance rheography. Diagnosis of postoperative venous thrombosis. Arch Surg 108 : 66.
- GEDDES L A, HOFF H E, HICKMANN D M en MOORE A G (1962): The impedance pneumograph. Aerospace Med 33 : 28.
- GEDDES L A en HOFF H E (1964): The measurement of physiologic events by electrical impedance. Amer J Med Electron 3 : 16.
- GEDDES L A en BAKER L E (1967): The specific resistance of biological material – a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. Med Biol Engng 5 : 271.
- GEDDES L A, BAKER L E, MOORE A G en COULTER T W (1969): Hazards in the use of low frequencies for the measurement of physiological events by impedance. Med Biol Engng 7 : 289.
- GEDDES L A en BAKER L E (1972): Thoracic impedance changes following saline injection into right and left ventricles. J Appl Physiol 33 : 278.
- GEDDES L A en DA COSTA C P (1973a): The specific resistance of canine blood at body temperature. IEEE Trans Biomed Engng 20 : 51.
- GEDDES L A en SADLER C (1973b): The specific resistance of blood at body temperature. Med Biol Engng 11 : 336.
- GENEST J (1960): Adrenocortical function in essential hypertension. In: Essential hypertension: an international symposium. Springer Verlag, Berlin p. 126.
- GEROVÁ M en GERO J (1970): Electrorheometry of individual large arteries. Ann N Y Acad Sci 170 : 826.
- GESSERT W L, REID K A en NYBOER J (1968): Reliability of tetrapolar electrical impedance plethysmography. Biomed Sci Instrum 5 : 143.
- GHOSE R R, MATHUR Y B, UPADHYAY M, MORGAN W D en KHAN S (1978): Treatment of hypertensive emergencies with oral labetalol. Brit Med J II : 96.

- GIFFORD R W (1974): Drug combinations as rational antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 133 : 1053.
- GILDEMEISTER M (1922): Zur Theorie der sekundär-elektromotorischen Eigenschaften der menschlichen Haut. *Pflügers Arch ges Physiol* 195 : 112.
- GILMORE E, WEIL J en CHIDSEY C (1970): Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade. *New Engl J Med* 282 : 521.
- GLICK G en BRAUNWALD E (1965): Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of heart rate. *Circulat Res* 16 : 363.
- GOBLE A J (1975): Diuretics, beta-blockers and vasodilators. Dosage in mild and moderate hypertension. *Med J Aust Spec Suppl* 1 : 14.
- GOLDBLATT H, LYNCH J, HANZAL R F en SUMMERVILLE W W (1934): Studies on experimental hypertension. I : The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 59 : 347.
- GOLDENSOHN E S en ZABLOW L (1959): An electrical impedance spirometer. *J Appl Physiol* 14 : 463.
- GOLDSTEIN D J, FINKIELMAN S, DIAZ A, FISCHER-FERRARO C en NAHMOD V E (1972): Some relations connecting angiotensin, catecholamines and hypertension. *Medicina* 32 : 48.
- GOLLAN F en NAMON R (1970): Electrical impedance of pulsatile blood flow in rigid tubes and in isolated organs. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 568.
- GOORMAGHTIGH N (1939): Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles. *Proc Soc Exp Biol* 42 : 688.
- GORDON D B (1978): Renin lowers blood-pressure. *Lancet* II : 970.
- GOTTLIEB T B, KATZ F H en CHIDSEY C A (1972): Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension. A comparative study of minoxidil and hydralazine. *Circulation* 45 : 571.
- GRAHAM R M, MUIR M R en HAYES J M (1974): Effects of prazosin on blood pressure and plasma renin activity in the anaesthetised dog. *Aust N Z J Med* 4 : 424.
- GRAHAM R M, MUIR M R en HAYES J M (1976): Differing effects of the vasodilator drugs, prazosin and diazoxide on plasma renin activity in the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 3 : 173.
- GRAHAM R M, OATES H F, STOKER L M en STOKES G S (1977): Alpha blocking action of the antihypertensive agent, prazosin. *J Pharmacol Exp Ther* 201 : 747.
- GRAHAM R M, KENNEDY P, STEPHENSON W en PETTINGER W A (1978): In vivo evidence for the presynaptic  $\alpha$ -adrenergic receptor controlling norepinephrine release. *Fed Proc* 37 : 308.
- GRAHAM R M en PETTINGER W A (1979): Prazosin. *New Engl J Med* 300 : 232.
- GREENBLATT D J en SHADER R I (1972): On the psychopharmacology of beta adrenergic blockade. *Curr Ther Res* 14 : 615.
- GRENVIK A, BALLOU S, MCGINLEY E, MILLEN J E, COOLEY W L en SAFAR P (1972): Impedance pneumography. Comparison between chest impedance

- changes and respiratory volumes in 11 healthy volunteers. *Chest* 62 : 439.
- GRÖGLER F M (1976): HZV-Messung durch Impedanzkardiographie. *Tierexperimentelle Untersuchungen. Thoraxchirurgie* 24 : 291.
- GROSS F, DRUEY J en MEIER R (1950): Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter. *Experientia* 6 : 19.
- GROSSMAN W, ROBIN NOEL I, JOHNSON L W, BROOKS H L, SELENKOW H A en DEXTER L (1971): The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis. Role of the beta adrenergic receptor. *Ann Intern Med* 74 : 869.
- GULATI S C, ADLIN E V, BIDDLE C M, MARKS A D en CHANNICK B J (1973): The occurrence of vascular complications in low renin hypertension. *Ann Intern Med* 78 : 828.
- HAFFTY B G, SINGH J B en PEURA R A (1977): A clinical evaluation of thoracic electrical impedance. *J Clin Engng* 2 : 107.
- HALL D, FROER K L, RINKE H en RUDOLPH W (1976): Chronische Therapie der schweren Hypertonie mit Minoxidil, Propranolol und Diuretika. *Verh dtsh Ges inn Med* 82 : 1332.
- HALL D, GOEDEL-MEINEN L en RUDOLPH W (1978a): Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Herz* 3 : 289.
- HALL D, CHAROCOPOS F, FROER K L en RUDOLPH W (1978b): Use of minoxidil in resistant hypertension. *Herz* 3 : 313.
- HAMILTON L H en RIEKE R J (1972): Ventilation monitor based on transthoracic impedance changes. *Med Res Engng* 11 : 20.
- HAMILTON L H en BRUNS W T (1973): Impedance-measuring ventilation monitor for infants. *Ann Biomed Engng* 1 : 324.
- HAMILTON W F, MOORE J W, KINSMAN J M en SPURLING R G (1932): Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Amer J Physiol* 99 : 534.
- HANDT A, FARBER M O en SZWED J J (1977): Intradialytic measurement of cardiac output by thermodilution and impedance cardiography. *Clin Nephrol* 7 : 61.
- HANSSON L, OLANDER R, ÅBERG H, MALMCRONA R en WESTERLUND A (1971): Treatment of hypertension with propranolol and hydralazine. *Acta Med Scand* 190 : 531.
- HANSSON L (1973): Beta-adrenergic blockade in essential hypertension. Effects of propranolol on hemodynamic parameters and plasma renin activity. *Acta Med Scand Suppl* : 550.
- HANSSON L, ZWEIFLER A J, JULIUS S en HUNYOR S N (1974): Hemodynamic effects of acute and prolonged  $\beta$ -adrenergic blockade in essential hypertension. *Acta Med Scand* 196 : 27.
- HANSSON L, KARLBERG B E, ÅBERG H, WESTERLUND A, HENNINGSSEN N C en JAMESON S (1976): Clinical evaluation of atenolol in hypertension. *Clin Sci Mol Med* 51 : 513s.
- HANSSON L, ÅBERG H, JAMESON S, KARLBERG B E, WESTERLUND A en

- HENNINGSSEN N C (1977): Antihypertensive effect of atenolol - a Swedish multicentre study. *Postgrad Med J* 53 Suppl 3 : 98.
- HARLEY A en GREENFIELD J C (1968): Determination of cardiac output in man by means of impedance plethysmography. *Aerospace Med* 39 : 248.
- HARLEY A, BACHE R J en GREENFIELD J C (1970): Clinical assessment of electrical impedance cardiography in estimation of stroke volume. *Brit Heart J* 32 : 558.
- HARLEY A (1975): Observations on the origin of the impedance cardiogram. *Brit Heart J* 37 : 550.
- HARRIS D en RICHARDS D A (1978): Beta-blockers in treatment of hypertension. *Brit Med J* II : 894;
- HARRIS W H, SARA S M, SALZMAN E W, DESANCTIS R W, WALTMAN A C en ATHANASOULIS C (1973): Impedance phlebography: A correlation with lower limb venography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Surgery* 74 : 385.
- HARTROFT W S en HARTROFT P M (1961): New approaches in the study of cardiovascular disease: aldosterone, renin, hypertension and juxtaglomerular cells. *Fed Proc* 20 : 845.
- HARVEY W (1628): *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. Frankfurt, G. Fitzer.
- HAYES J M (1977): Prazosin in severe hypertension. Effect on blood pressure, plasma renin activity and in hypertensive emergencies. *Med J Aust Specul Suppl* 2 : 30.
- HECK A F, REICHL W en HALL V R (1972): Impedance pneumography. *Lancet* II : 758.
- HENRICH W L, CRONIN R, MILLER P D en ANDERSON R J (1977): Hypotensive sequelae of diazoxide and hydralazine therapy. *J Amer Med Ass* 237 : 264.
- HENRY D P, STARMAN B J, JOHNSON D G en WILLIAMS R H (1975): A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma. *Life Sci* 16 : 375.
- HERNES D, EIDE A en LIAVÅG I (1974): Impedance plethysmography. A methodological study for monitoring venous flow and venous occlusive disease in the lower limbs. *Acta Chir Scand* 140 : 198.
- HERWAARDEN C L VAN, FENNIS J F, BINKHORST R A en LAAR A VAN 'T (1977): Haemodynamic effects of adrenaline during treatment of hypertensive patients with propranolol and metoprolol. *Europ J Clin Pharmacol* 12 : 397.
- HESS H J (1974): Biochemistry and structure-activity studies with prazosin. In: *Prazosin - Evaluation of a new antihypertensive agent; Proceedings of a Symposium held at the Centre Interprofessionel, Geneva, 8 March, 1974*, ed. by COTTON D W K, Amsterdam, Excerpta Medica, p. 3.
- HILL D W en LOWE H L (1973): The use of the electrical-impedance technique for the monitoring of cardiac output and limb bloodflow during anaesthesia. *Med Biol Engng* 11 : 534.
- HILL D W en THOMPSON F D (1975a): The effect of haematocrit on the resistivity of human blood at 37° C and 100 kHz. *Med Biol Engng* 13 : 182.

- HILL D W en THOMPSON F D (1975b): The importance of blood resistivity in the measurement of cardiac output by the thoracic impedance method. *Med Biol Engng* 13 : 187.
- HILL D W, MOHAPATRA S N, WELHAM K C en STEVENSON M L (1976a): The effect of a progressive decrease in the circulating blood volume of the dog on the transthoracic impedance. *Europ J Intens Care Med* 2 : 119.
- HILL D W en MERRIFIELD A J (1976b): Left ventricular ejection and the Heather index measured by non-invasive methods during postural changes in man. *Acta Anaesth Scand* 20 : 313.
- HILL R V, JANSEN J C en FLING J L (1967): Electrical impedance plethysmography: a critical analysis. *J Appl Physiol* 22 : 161.
- HILL R V en JANSEN J C (1969): Rebuttal. *Med Res Engng* 8 : 7.
- HILLIS W S, BREMNER W F, LAWRIE T D V en THOMSON J A (1975): Systolic time intervals in thyroid disease. *Clin Endocrinol* 4 : 617.
- HILTMANN W D, KOLLMEIER W, STEGARU W en SCHAUMANN H J (1974): Vergleichende Untersuchungen von Herzzeitvolumina mit der Impedanz-kardiographie und invasiven Methoden. *Verh dtsh Ges inn Med* 80 : 1181.
- HIRSCH F G, TEXTER E C, WOOD L A, BALLARD W C, HORAN F E en WRIGHT I S (1950): The electrical conductivity of blood. I. Relationship to erythrocyte concentration. *Blood* 5 : 1017.
- HOFFER E C, MEADOR C K en SIMPSON D C (1970): A relationship between body impedance and total body water volume. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 452.
- HOLLAND O B en KAPLAN N M (1976): Propranolol in the treatment of hypertension. *New Engl J Med* 294 : 930.
- HOLLIFIELD J W, SHERMAN K, ZWAGG R VANDER en SHAND D G (1976): Proposed mechanisms of propranolol's antihypertensive effect in essential hypertension. *New Engl J Med* 295 : 68.
- HOLZER W, POLZER K en MARKO A (1945): Rheokardiographie. Wenen, Mau-drich.
- HOON R S, BALASUBRAMANIAN V, MATHEW O P, TIWARI S C, SHARMA S C en CHADHA K S (1977): Effect of high-altitude exposure for 10 days on stroke volume and cardiac output. *J Appl Physiol* 42 : 722.
- HORTON J W en VANRAVENSWAAY A C (1935): Electrical impedance of the human body. *J Franklin Inst* 220 : 557.
- HUA A S P, MACDONALD I M, MYERS J B en KINCAID-SMITH P (1976): Studies with prazosin - a new effective hypotensive agent. I. Open clinical study of prazosin in combination with other antihypertensive agents. *Med J Aust* 1 : 559.
- HUKUSHIMA Y (1970): Physiological identification of variation sources of trans-thoracic electrical impedance during breath holding. *Jap Heart J* 11 : 74.
- HULL C J (1969): The impedance cardiograph: Development and applications. *Brit J Anaesth* 41 : 791.
- HULL R, AKEN W G VAN, HIRSCH J, GALLUS A S, HOICKA G, TURPIE A G G, WALKER I en GENT M (1976): Impedance plethysmography using the occlusive cuff technique in the diagnosis of venous thrombosis. *Circulation* 53 : 696.

- HULL R, TAYLOR D W, HIRSCH J, SACKETT D L, POWERS P, TURPIE A G G en WALKER I (1978): Impedance plethysmography: The relationship between venous filling and sensitivity and specificity for proximal vein thrombosis. *Circulation* 58 : 898.
- HUME M, KURIAKOSE T X, JAMIESON J en TURNER R H (1975): Extent of leg vein thrombosis determined by impedance and  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen. *Amer J Surg* 129 : 455.
- HUMPHREY S J, WILLIAMS J E en ZINS G R (1971): Renal tubular site of enhanced sodium reabsorption in dogs treated with direct peripheral vasodilators. *Fed Proc* 30 : 607.
- HUNYOR S N (1975): Hydralazine and beta-blockade in refractory hypertension with characterization of acetylator phenotype. *Aust N Z J Med* 5 : 530.
- IBSEN H en SEDERBERG-OLSEN P (1973): Changes in glomerular filtration rate during long-term treatment with propranolol in patients with arterial hypertension. *Clin Sci* 44 : 129.
- ITO H (1974): Measurement of cardiac output by impedance plethysmography. *Kokyu TO Junkan (Respiration & Circulation)* 22 : 409.
- ITO H, YAMAKOSHI K-I en TOGAWA T (1976a): Transthoracic admittance plethysmograph for measuring cardiac output. *J Appl Physiol* 40 : 451.
- ITO H, YAMAKOSHI K-I en YAMADA A (1976b): Physiological and fluid-dynamic investigations of the transthoracic impedance plethysmography method for measuring cardiac output. Part II. Analysis of the transthoracic impedance wave by perfusing dogs. *Med Biol Engng* 14 : 373.
- ITO H, YAMAKOSHI K-I en TOGAWA T (1977): A model study of stroke volume values calculated from impedance and their relation to the waveform of blood flow. *IEEE Trans Biomed Engng* 24 : 489.
- IVERSEN L L (1975): Dopamine receptors in the brain. A dopamine-sensitive adenylate cyclase models synaptic receptors, illuminating antipsychotic drug action. *Science* 188 : 1084.
- JENKNER F L (1959): Rheoencephalography. A method for diagnosing cerebrovascular changes. *Confin Neurol* 19 : 1.
- JENSEN H AE, RASMUSSEN K en MOSBAEK K (1976): Clinical and haemodynamic study of atenolol (Tenormin) in essential hypertension. *Clin Sci Mol Med* 51 : 525s.
- JOEKES A M en THOMPSON F D (1976): Acute haemodynamic effects of labetalol and its subsequent use as an oral hypotensive agent. *Brit J Clin Pharmacol* 3 Suppl 3 : 789.
- JOHNS E J en SINGER B (1974): Comparison of the effects of propranolol and ICI 66082 in blocking the renin releasing effect of renal nerve stimulation in the cat. *Brit J Pharmacol* 52 : 315.
- JOHNSON B F, LABROOY J en MUNRO-FAURE A D (1976b): The anti-hypertensive efficacy of combined  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoreceptor blockade with phentolamine-oxprenolol or with labetalol (AH 5158). *Clin Sci Mol Med* 51 : 505s.

- JOHNSON J A, DAVIS J O en WITTY R T (1971): Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney. *Circulat Res* 29 : 646.
- JOHNSON J A en DAVIS J O (1973): Angiotensin II: Important role in the maintenance of arterial blood pressure. *Science*: 179 : 906.
- JOHNSON J A, DAVIS J O, GOTSHALL R W, LOHMEIER T E, DAVIS J L, BRAVERMAN B en TEMPEL G E (1976a): Evidence for an intrarenal beta receptor in control of renin release. *Amer J Physiol* 230 : 410.
- JOHNSTON C I (1975): Pathophysiological rationale for the use of vasodilators in hypertension. *Med J Aust Spec Suppl* 1 : 3.
- JOHNSTON K W, KAKKAR V V, SPINDLER J J, CORRIGAN T P, en FOSSARD D P (1974): A simple method for detecting deep vein thrombosis. An improved electrical impedance technic. *Amer J Surg* 127 : 349.
- JOSE A, CROUT J R en KAPLAN N M (1970): Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volume, blood pressure and sympathetic nervous system. *Ann Intern Med* 72 : 9.
- JUDY W V, LANGLEY F M, McCOWEN K D, STINNETT D M, BAKER L E en JOHNSON P C (1969): Comparative evaluation of the thoracic impedance and isotope dilution methods for measuring cardiac output. *Aerospace Med* 40 : 532.
- KANEKO Y, TAKEDA T, IKEDA T, TAGAWA H, ISHII M, TAKABATAKE Y en UEDA H (1970): Effect of ganglion-blocking agents on renin release in hypertensive patients. *Circulat Res* 27 : 97.
- KAPLAN N M (1975): The prognostic implications of plasma renin in essential hypertension. *J Amer Med Ass* 231 : 167.
- KAPLAN N M (1977): Renin profiles. The unfulfilled promises. *J Amer Med Ass* 238 : 611.
- KARLBERG B E, KÅGEDAL B, TEGLER L en TOLAGEN K (1976a): Renin concentrations and effects of propranolol and spironolactone in patients with hypertension. *Brit Med J* 1 : 251.
- KARLBERG B E, KÅGEDAL B, TEGLER L, TOLAGEN K en BERGMAN B (1976b): Controlled treatment of primary hypertension with propranolol and spironolactone. A crossover study with special reference to initial plasma renin activity. *Amer J Cardiol* 37 : 642.
- KARNEGIS J N en KUBICEK W G (1970): Physiological correlates of the cardiac thoracic impedance waveform. *Amer Heart J* 79 : 519.
- KARPMAN H L, PAYNE J H en WINSOR T (1960): A practical systematic laboratory approach to the study of the peripheral circulation. *Ann Intern Med* 53 : 306.
- KATILA M en FRICK M H (1970): Combined dihydralazine and propranolol in the treatment of hypertension. *Int Z klin Pharmacol Ther Toxikol* 4 : 111.
- KEETON T K, PETTINGER W A en CAMPBELL W B (1976): The effects of altered sodium balance and adrenergic blockade on renin release induced in rats by angiotensin antagonism. *Circulat Res* 38 : 531.
- KEIM H J, WALLACE J M, THURSTON H, CASE D B, DRAYER J I M en LA-

- RAGH J H (1976): Impedance cardiography for determination of stroke index. *J Appl. Physiol* 41 : 797.
- KELLER G en BLUMBERG A (1977): Monitoring of pulmonary fluid volume and stroke volume by impedance cardiography in patients on hemodialysis. *Chest* 72 : 56.
- KHATIB M T, CHILCOAT R T, LUNN J N, MAPLESON W W en WILLIS B A (1975): The thoracic-impedance and thermal dilution methods of measuring cardiac output - a comparison in the dog. *Brit J Anaesth* 47 : 1026.
- KIM J S (1976): A study of the use of prazosin in hypertensive patients in Korea. *Clin Sci Mol Med* 51 : 613s.
- KINCAID - SMITH P (1975): Vasodilators in the treatment of hypertension. *Med J Aust Spec Suppl* 1 : 7.
- KINCAID - SMITH P (1978): Treatment of hypertension - the place of vasodilators. *Clin Ther* 1 : 285.
- KINNEN E, KUBICEK W G, HILL P en TURTON G (1964): Thoracic cage impedance measurements: Tissue resistivity in vivo and transthoracic impedance at 100 kc. Technical Documentary no. SAM-TDR-64-5, USAF School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas.
- KINNEN E (1969a): A defense of electrical impedance plethysmography. *Med Res Engng* 8 : 6.
- KINNEN E (1969b): Further defense of impedance plethysmography. *Med Res Engng* 8 : 31.
- KINNEN E (1970a): Cardiac output from transthoracic impedance variations. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 747.
- KINNEN E en DUFF C (1970b): Cardiac output from transthoracic impedance records using discriminant analysis. *J Ass Adv Med Instrum* 4 : 73.
- KIRA S, HUKUSHIMA Y, KITAMURA S, NAKAO K, KAWAKAMI K, WATANABE A en OSHIMA M (1970): Variations of transthoracic electrical impedance in relation with hemodynamic changes of pulmonary circulation. *Jap Heart J* 11 : 149.
- KIRA S, HUKUSHIMA Y, KITAMURA S en ITO A (1971): Transthoracic electrical impedance variations associated with respiration. *J Appl Physiol* 30 : 820.
- KIRA S (1975): The present status of the impedance plethysmography as a method for cardiac output measurement. *Kokyu To Junkan (Respiration & Circulation)*, 23 : 1085.
- KLOTMAN P E, GRIM C E, WEINBERGER M H en JUDSON W E (1977): The effects of minoxidil on pulmonary and systemic hemodynamics in hypertensive man. *Circulation* 55 : 394.
- KNAPP E (1976): Die Impedanzkardiographie. *Wien Klin Wschr* 88 : Suppl 58: 1.
- KOBAYASHI Y, ANDOH Y, FUJINAMI T, NAKAYAMA K, TAKADA K, TAKEUCHI T en OKAMOTO M (1978): Impedance cardiography for estimating cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 45 : 459.
- KOCH G (1979): Haemodynamic adaptation at rest and during exercise to long-term antihypertensive treatment with combined alpha- and beta-adrenorecep-



- tor blockade by labetalol. *Brit Heart J* 41 : 192.
- KOCH-WESER J (1973): Correlation of pathophysiology and pharmacotherapy in primary hypertension. *Amer J Cardiol* 32 : 499.
- KOCH-WESER J (1974a): Myocardial inactivity of therapeutic concentrations of hydralazine and diazoxide. *Experientia* 30 : 170.
- KOCH-WESER J (1974b): Vasodilator drugs in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 133 : 1017.
- KOCH-WESER J (1976): Hydralazine. *New Engl J Med* 295 : 320.
- KOLSTERS G (1976): De bloedsomloop door de nieren bij essentiële hypertensie. Proefschrift, Rotterdam.
- KORNERUP H J, PEDERSEN E B, CHRISTENSEN N J, PEDERSEN A en PEDERSEN G (1979): Labetalol in the treatment of severe essential hypertension: relationship between arterial blood pressure, plasma catecholamines, plasma renin activity, plasma aldosterone and body weight. *Acta Med Scand Suppl* 625 : 59.
- KOSHY M C, MICKLEY D, BOURGOIGNIE en BLAUFOX M D (1977): Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: Prazosin HCl. *Circulation* 55 : 533.
- KOSMAN M E (1977): Evaluation of a new antihypertensive agent. Prazosin hydrochloride (Minipress). *J Amer Med Ass* 238 : 157.
- KOTTKE F J, KUBICEK W G en OLSON M E (1973): Evaluation of cardiac competence during rehabilitation following myocardial infarction. *Israel J Med Sci* 9 : 568.
- KRAUSS X H, SCHALEKAMP M A D H, KOLSTERS G, ZAAL G A en BIRKENHÄGER W H (1972): Effects of chronic beta-adrenergic blockade on systemic and renal haemodynamic responses to hyperosmotic saline in hypertensive patients. *Clin Sci* 43 : 385.
- KRISTENSEN B Ø (1979): Does prazosin induce formation of antinuclear factor? *Brit Med J* 1 : 621.
- KROHN B G, DUNNE E, MAGIDSON O, HANISH H, TSUJI H K, REDINGTON J J V en KAY J H (1968): The electrical impedance cardiogram in health and disease. *Amer Heart J* 76 : 377.
- KUBICEK W G, KINNEN E, en EDIN A (1964): Calibration of an impedance pneumograph. *J Appl Physiol* 19 : 557.
- KUBICEK W G, KARNEGIS J N, PATTERSON R P, WITSOE D A en MATTSON R H (1966): Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med* 37 : 1208.
- KUBICEK W G, PATTERSON R P en WITSOE D A (1970a): Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 724.
- KUBICEK W G, FROM A H L, PATTERSON R P, WITSOE D A, CASTANEDA A, LILLEHEI R C en ERSEK R (1970b): Impedance cardiography as a noninvasive means to monitor cardiac function. *J Ass Adv Med Instrum* 4 : 79.
- KUBICEK W G, RAMOS M, LABREE J, REMOLE W en KOTTKE F J (1974a): Comparison of Minnesota impedance cardiograph and electrocardiograph in

- bicycle stress testing in early post myocardial infarction patients. *Med Instrum* 8 : 145.
- KUBICEK W G, KOTTKE F J, RAMOS M U, PATTERSON R P, WITSOE D A, LABREE J W, REMOLE W, LAYMAN T E, SCHOENING H en SMITH D (1974b): The Minnesota impedance cardiograph; theory and applications. *Biomed. Engng* 9 : 410.
- KUCHEL O, FISHMAN L M, LIDDLE G W en MICHELAKIS A (1967): Effect of diazoxide on plasma renin activity in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 67 : 791.
- KUMAR G K, DASTOOR F C, ROBAYO J R en RAZZAQUE M A (1976): Side effects of diazoxide. *J Amer Med Ass* 235 : 275.
- LABABIDI Z, EHMKE D A, DURNIN R E, LEAVERTON P E en LAUER R M (1970): The first derivative thoracic impedance cardiogram. *Circulation* 41 : 651.
- LABABIDI Z, EHMKE D A, DURNIN R E, LEAVERTON P E en LAUER R M (1971): Evaluation of impedance cardiac output in children. *Pediatrics* 47 : 870.
- LAGRANGE R G, SLOOP C H en SCHMID H E (1973): Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect on renin release during controlled changes in renal hemodynamics. *Circulat Res* 33 : 704.
- LAKE C R, ZIEGLER M G en KOPIN I J (1976): Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci* 18 : 1315.
- LANDS A M, ARNOLD A, McAULIFF J P, LUDUENA F P en BROWN T G (1967) : Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214 : 597.
- LANG E, DURST O E, WEIKL A, DENKL P, KESSEL R, WIELUCH W en NIEDNER K VON (1974): Die Impedanzkardiographie. Bedeutung der Methode und ihre Grenzen. *Münch med Wschr* 116 : 1661.
- LARAGH J H, ANGERS M, KELLY W G en LIEBERMAN S (1960): Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *J Amer Med Ass* 174 : 234.
- LARAGH J H, BAER L, BRUNNER H R, BÜHLER F R, SEALEY J E en VAUGHAN E D (1972): Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Amer J Med* 52 : 633.
- LARAGH J H (1973): Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Amer J Med* 55 : 261.
- LARAGH J H (1976): Modern system for treating high blood pressure based on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: A primary role for beta blocking drugs such as propranolol. *Amer J Med* 61 : 797.
- LARAGH J H, CASE D B, WALLACE J M en KEIM H (1977): Blockade of renin or angiotensin for understanding human hypertension: a comparison of propranolol, saralasin and converting enzyme blockade. *Fed Proc* 36 : 1781.
- LARAGH J H, LETCHER R L en PICKERING T G (1979): Renin profiling for diag-

- nosis and treatment of hypertension. *J Amer Med Ass* 241 : 151.
- LASZLO G, BOONZAIER D en WELLS P N T (1974): Non-invasive measurement of cardiac output. *Biomed Engng* 9 : 362.
- LEBEL M, SCHALEKAMP M A, BEEVERS D G, BROWN J J, DAVIES D L, FRASER R, KREMER D, LEVER A F, MORTON J J, ROBERTSON J I S, TREE M en WILSON A (1974): Sodium and the renin-angiotensin system in essential hypertension and mineralocorticoid excess. *Lancet* II : 308.
- LECKIE B, LEVER A F, MORTON J J, BROWN J J, McCONNELL A, ROBERTSON J I S en TREE M (1976): Inactive renin in human plasma. *Lancet* II : 748.
- LEEUEW P W DE, FALKE H E, KHO T L, VANDONGEN R, WESTER A en BIRKENHÄGER W H (1977): Effects of beta-adrenergic blockade on diurnal variability of blood pressure and plasma noradrenaline levels. *Acta Med Scand* 202 : 389.
- LEEUEW P W DE (1978a): Vasoregulation and renal function in essential hypertension. Proefschrift, Rotterdam.
- LEEUEW P W DE, KHO T L, FALKE H E, BIRKENHÄGER W H en WESTER A (1978b): Haemodynamic and endocrinological profile of essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl* : 622.
- LEEUEW P W DE, FALKE H E, PUNT R en BIRKENHÄGER W H (1978c): Noradrenaline secretion by the human kidney. *Clin Sci Mol Med* 55 : 85s.
- LEFKOWITZ R J (1976):  $\beta$ -adrenergic receptors: recognition and regulation. *New Engl J Med* 295 : 323.
- LENZ R J, THOMAS T A en WILKINS D G (1976): Cardiovascular changes during laparoscopy. Studies of stroke volume and cardiac output using impedance cardiography. *Anaesthesia* 31 : 4.
- LEONETTI G, MAYER G, MORGANTI A, TERZOLI L, ZANCHETTI A, BIANCHETTI G, SALLE E DI, MORSELLI P L en CHIDSEY C A (1975): Hypotensive and renin-suppressing activities of propranolol in hypertensive patients. *Clin Sci Mol Med* 48 : 491.
- LIMAS C J en FREIS E D (1973): Minoxidil in severe hypertension with renal failure. Effect of its addition to conventional antihypertensive drugs. *Amer J Cardiol* 31 : 355.
- LOFGREN B (1951): The electrical impedance of a complex tissue and its relation to changes in volume and fluid distribution. A study on rat kidneys. *Acta Physiol Scand* 23 Suppl 81.
- LORIMER A R, DUNN F G, JONES J V en LAWRIE T D V (1976): Beta-adrenoceptor blockade in hypertension. *Amer J Med* 60 : 877.
- LOUIS W J, DOYLE A E en ANAVEKAR S (1973): Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. *New Engl J Med* 288 : 599.
- LOWENSTEIN J en STEELE J M (1978): Prazosin. *Amer Heart J* 95 : 262.
- LUCCHINA G G en PHIPPS C G (1963): An electrical impedance plethysmograph. *Aerospace Med* 34 : 1025.
- LUEPKER R V, MICHAEL J R en WARBASSE J R (1973): Transthoracic electrical impedance: Quantitative evaluation of a non-invasive measure of thoracic fluid volume. *Amer Heart J* 85 : 83.

- LUFT F C, BLOCH R, SZWED J J, GRIM C M en GRIM C E (1978): Minoxidil treatment of malignant hypertension. Recovery of renal function. *J Amer Med Ass* 240 : 1985.
- LUND-JOHANSEN P en OHM O J (1976): Haemodynamic long-term effects of  $\beta$ -receptor-blocking agents in hypertension: a comparison between alprenolol, atenolol, metoprolol and timolol. *Clin Sci Mol Med* 51 : 481s.
- LUND-JOHANSEN P (1977): Haemodynamic long-term effects of prazosin plus tolamolol in essential hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* 4 : 141.
- LUND-JOHANSEN P (1979): Haemodynamic long-term effects of labetalol in essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl* 625 : 54.
- MACGREGOR G A en DAWES P (1976): Anti-hypertensive effect of propranolol and spironolactone in relation to plasma angiotensin II. *Clin Sci Mol Med* 50 : 18P.
- MCMAHON F G (1978): Management of essential hypertension. New York, Futura Publishing Co.
- MCNAY J L, HAEGELE K D en MCLEAN A J (1978): Duration of hydralazine action. In: Pharmacological and clinical aspects of hydralazine (Apresoline) in today's treatment of hypertension; Ciba Symposium, Oslo, April 29-30, 1977 : p 52.
- MACONCHIE J G, WOODINGS E P en RICHARDS D A (1977): Effects of labetalol and propranolol on histamine-induced bronchoconstriction in normal subjects. *Brit J Clin Pharmacol* 4 : 157.
- MANN H (1937): Study of peripheral circulation by means of an alternating current bridge. *Proc Soc Exp Biol* 36 : 670.
- MARSHALL A J, MCGRAW M E en BARRITT D W (1979): Positive antinuclear factor tests with prazosin. *Brit Med J* 1 : 165.
- MARTINEZ E W, FERNANDES M, FIORENTINI R, CHANDLER T, MAZZELLA J, LOWENTHAL D, KIM K E, SWARTZ C en ONESTI G (1978a): Effectiveness of the combination prazosin-propranolol-diuretic in refractory hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1 : 120.
- MARTINEZ E W, ONESTI G, FERNANDES M, KIM K E, SWARTZ C, LOWENTHAL D T en CHERNICK W (1978b): Effectiveness of combination therapy in resistant hypertension. Verslag " 127th Annual Convention of the American Medical Association ", St. Louis, Missouri, June 17 - 21.
- MASERI A, PESOLA A, L'ABBATE A, CONTINI C en MAGINI G (1976): Systemic and coronary hemodynamic effects of the new hypotensive drug L 6150. *J Int Med Res* 4 : 402.
- MASONI A, TOMMASI A M, BAGGIONI F en BAGNI B (1974): Hemodynamic study in men of medium-term treatment with a new amino-quinazoline antihypertensive agent. In: Prazosin - Evaluation of a new anti-hypertensive agent; Proceedings of a Symposium held at the Centre Interprofessionnel, Geneva, 8 March, 1974; ed. by COTTON D W K. Amsterdam, etc. Excerpta Medica: p. 54.
- MASSINGHAM R en HAYDEN M L (1975): A comparison of the effects of prazosin and hydralazine on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in

- conscious renal hypertensive dogs. *Europ J Pharamacol* 30 : 121.
- MATHEW T H en KINCAID-SMITH P (1971): The use of diazoxide in hypertensive crises with particular reference to the control of hypertension in severe renal failure. *Drugs* 2 : 73.
- MEEKERS J, MISSOTTEN A, FAGARD R, DEMUYNCK D, HARVENGT C, PAS P, BILLIET L en AMERY A (1975): Predictive value of various parameters for the antihypertensive effect of the beta blocker ICI 66,082. *Arch Int Pharmacodyn.* 213 : 294.
- MEHTA J en COHN J N (1977): Hemodynamic effects of labetalol, an alpha and beta adrenergic blocking agent, in hypertensive subjects. *Circulation* 55 : 370.
- MEHTA J (1978): Adrenergic blockade in hypertension. *J Amer Med Ass* 240 : 1759.
- MEHTA P K, MAMDANI B, SHANSKY R M, MAHURKAR S D en DUNEA G (1975): Severe hypertension. Treatment with minoxidil. *J Amer Med Ass* 233 : 249.
- MELKILD A en GAARDER P I (1979): Does prazosin induce formation of anti-nuclear factor? *Brit Med J* 1 : 620.
- MENARD J, BERTAGNA X, N'GUYEN P T, DEGOULET P en CORVOL P (1976): Rapid identification of patients with essential hypertension sensitive to acebutolol (a new cardioselective beta-blocker). *Amer J Med* 60 : 886.
- MERRILL D H en KENYON K (1953): 1-Hydrazinophthalazine (apresoline) in the treatment of hypertensive disease: a clinical trial with a control group. *Amer J Med Sci* 226 : 623.
- MIACH P J, DAUSSE J-P en MEYER P (1978): Direct biochemical demonstration of two types of  $\alpha$ -adrenoreceptor in rat brain. *Nature* 274 : 492.
- MICHAEL C A (1973): Intravenous diazoxide in the treatment of severe pre-eclamptic toxemia and eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaec* 13 : 143.
- MICHELAKIS A M en McALLISTER R G (1972): The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man. *J Clin Endocr* 34 : 386.
- MILLERET R en BARBE R (1972): Notre préliminaire sur une méthode d'estimation du débit systolique par voie externe. *Ann Anesth Franç* 13 : 307.
- MITCHELL H C en PETTINGER W A (1978): Long-term treatment of refractory hypertensive patients with minoxidil. *J Amer Med Ass* 239 : 2131.
- MOHAPATRA S N en HILL D W (1975): The changes in blood resistivity with haematocrit and temperature. *Europ J Intens Care Med* 1 : 153.
- MOHAPATRA S N, COSTELOE K L en HILL D W (1977): Blood resistivity and its implications for the calculation of cardiac output by the thoracic electrical impedance technique. *Intens Care Med* 3 : 63.
- MONTGOMERY R G en DUCHARME D W (1968): Hemodynamic effects of chronic and acute changes in blood pressure. *Fed Proc* 27 : 758.
- MOORE-JONES D en PERRY M H (1966): Radioautographic localization of hydralazine- $I-C_{14}$  in arterial walls. *Proc Soc Exp Biol* 122 : 576.
- MORGAN T O, ROBERTS R, CARNEY S L, LOUIS W J en DOYLE A E (1975):  $\beta$ -adrenergic receptor blocking drugs, hypertension and plasma renin. *Brit J Clin Pharmacol* 2 : 159.

- MORGAN T, GILLIES A, MORGAN G en ADAM W (1978): The effect of labetalol in the treatment of severe drug-resistant hypertension. *Med J Aust* 1 : 393.
- MORITZ E, KREUZER W, KUBICEK F, POLZER K en SCHUHFRIED F (1975): Impedanzmessungen in der Intensivmedizin. *Intensivmed* 12 : 317.
- MOSER K M, BRACH B B en DOLAN G F (1977): Clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities. A comparison of venography, impedance plethysmography, and radiolabeled fibrinogen. *J Amer Med Ass* 237 : 2195.
- MOYER J H, HUGGINS R A en HANDLEY C A (1953a): Further cardiovascular and renal hemodynamic studies following the administration of hydrallazine (1-hydrazinophthalazine) and the effect of ganglionic blockade with hexamethonium on these responses. *J Pharmacol* 109 : 175.
- MOYER J H (1953b): Hydrallazine (Apresoline) hydrochloride. Pharmacological observations and clinical results in the therapy of hypertension. *Arch Intern Med* 91 : 419.
- MROCZEK W J, FINNERTY F A en CATT K J (1973): Lack of association between plasma-renin and history of heart-attack or stroke in patients with essential hypertension. *Lancet* II : 464.
- MROCZEK W J en FINNERTY F A (1974): Prazosin - a double blind evaluation. In: Prazosin - Evaluation of a new anti-hypertensive agent; Proceedings of a Symposium held at the Centre Interprofessionel, Geneva, 8 March, 1974; ed. by COTTON D W K. Amsterdam etc., Excerpta Medica p. 92.
- MROCZEK W J, LEE W R, DAVIDOV M E en FINNERTY F A (1976). Vasodilator administration in the presence of beta-adrenergic blockade. *Circulation* 53 : 985.
- 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. Proefschrift, Rotterdam.
- MULLICK S C, WHEELER H B en SONGSTER G F (1970): Diagnosis of deep venous thrombosis by measurement of electrical impedance. *Amer J Surg* 119 : 417.
- MYERS M G, LEWIS G R J, STEINER J en DOLLERY C T (1976): Atenolol in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 19 : 502.
- NADEAU J E, DEMERS R, SKINNER B en MACLEAN L D (1975): Impedance phlebography: Accuracy of diagnosis in deep vein thrombosis. *Canad J Surg* 18 : 219.
- NAGGAR C Z, DOBNIK D B, FLESSAS A P, KRIPKE B J en RYAN T J (1975): Accuracy of the stroke index as determined by the transthoracic electrical impedance method. *Anesthesiology* 42 : 201.
- NAMON R en GOLLAN F (1968): External monitoring of cardiac output by reactive electrical impedance. *Fed Proc* 27 : 325.
- NAMON R en GOLLAN F (1970): The cardiac electrical impedance pulse. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 733.
- NASH F D, ROSTORFER H H, BAILIE M D, WATHEN R L en SCHNEIDER E G (1968): Renin release: Relation to renal sodium load and dissociation from

- hemodynamic changes. *Circulat Res* 22 : 473.
- NAWAR T, NOLIN L, PLANTE G E, CARON C en MONTAMBAULT P (1977): Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil. *Canad Med Ass J* 117 : 1178.
- NECHWATAL W, BIER P, EVERSMAAN A en KÖNIG E (1976): Die unblutige Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Impedanzkardiographie. Vergleichende Untersuchungen mit der Thermodilutionsmethode. *Basic Res Cardiol* 71 : 542.
- NIES A S en SHAND D G (1975): Clinical pharmacology of propranolol. *Circulation* 52 : 6.
- NORTH J B en JENNETT S (1972): Impedance pneumography. *Lancet* II : 828.
- NYBOER J, BAGNO S, BARNETT A en HALSEY R H (1940): Radiocardiograms - the electrical impedance changes of the heart in relation to electrocardiograms and heart sounds. *J Clin Invest* 19 : 773.
- NYBOER J, KREIDER M M en HANNAPEL L (1950): Electrical impedance plethysmography. A physical and physiologic approach to peripheral vascular study. *Circulation* 2 : 811.
- NYBOER J, WILLARD R E en GIOVANNI C DI (1958): Radio-frequency resistive impedance pulsations over the heart, lungs, and abdomen. *Science* 128 : 364.
- NYBOER J (1959): Electrical impedance plethysmography; Electrical resistive measure of the blood pulse volume, peripheral and central blood flow. Springfield, Ill., C C Thomas.
- NYBOER J (1964): Bilateral pulmonary function by tetrapolar electrical impedance spirometry. *Harper Hosp Bull* 22 : 232.
- NYBOER J, MARCHAL M en MARCHALL M T (1966): Intrathoracic volemic events by tetrapolar electrical impedance detection. *Amer J Roentgenol* 98 : 482.
- NYBOER J (1970): Electrorheometric properties of tissues and fluids. *Ann N Y Acad Sci* 170 : 410.
- NYBOER J (1973): Non-invasive sensing of cardiac, vascular and pulmonary volume dynamics. *Bibl. Cardiol* 31 : 42.
- NYBOER J, MURRAY P en SEDENSKY J A (1974): Blood-flow indices in amputee and control limbs by mutual electrical impedance plethysmography. *Amer Heart J* 87 : 704.
- OATES H F, GRAHAM R M, STOKER L M en STOKES G S (1976): Haemodynamic effects of prazosin. *Arch Int Pharmacodyn* 224 : 239.
- OATES H F, GRAHAM R M en STOKES G S (1977): Mechanism of the hypotensive action of prazosin. *Arch Int Pharmacodyn* 227 : 41.
- O'MALLEY K, VELASCO M en McNAY J L (1973): Adrenergic mechanism of minoxidil-induced increase in plasma renin activity. *Clin Res* 21 : 953.
- O'MALLEY K, VELASCO M, WELLS J en McNAY J L (1975): Control plasma renin activity and changes in sympathetic tone as determinants of minoxidil-induced increase in plasma renin activity. *J Clin Invest* 55 : 230.
- OMVIK P, ENGER E en EIDE I (1976): Effect of sodium depletion on plasma

- renin concentration before and during adrenergic beta-receptor blockade with propranolol in normotensive man. *Amer J Med* 61 : 608.
- OTTERMANN U en PRISTER Z (1976): Ethrane in der Kinderanästhesie - Bestimmung der kardialen Pumpleistung mit der Impedanzkardiographie. *Prakt Anaesth* 11 : 405.
- PALS D T, MASUCCI F D, DENNING G S, SIPOS F en FESSLER D C (1971): Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. *Circulat Res* 29 : 673.
- PALS D T en MASUCCI F D (1973): Plasma renin and the antihypertensive effect of 1-Sar-8-Ala-angiotensin II. *Europ J Pharmacol* 23 : 115.
- PAPE J (1974): The effect of alprenolol in combination with hydralazine in essential hypertension. *Acta Med Scand* 195 : 55.
- PARISI A F, HAMILTON B P, THOMAS C N en MAZZAFERRIE L (1974): The short cardiac pre-ejection period. An index to thyrotoxicosis. *Circulation* 49 : 900.
- PASOTTI C, NICROSINI F, MARCHETTI M, MANZINI A en NICOLIS F B (1976): Bioassay of the vasodepressor and cardiostimulatory effects of hydralazine and DL-150 in hypertensive patients. *Farmaco* 31 : 453.
- PATE T D, BAKER L E en ROSBOROUGH J P (1975): The simultaneous comparison of the electrical impedance method for measuring stroke volume and cardiac output with four other methods. *Cardiovasc Res Center Bull* 14 : 39.
- PEDERSEN E B en CHRISTENSEN N J (1975a): Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double-isotope derivative techniques. *Acta Med Scand* 198 : 373.
- PEDERSEN E B en KORNERUP H J (1975b): Effect of alprenolol and hydralazine on plasma renin concentration in patients with arterial hypertension. *Acta Med Scand* 198 : 379.
- PEDERSEN E B en KORNERUP H J (1976): Renal haemodynamics and plasma renin in patients with essential hypertension. *Clin Sci Mol Med* 50 : 409.
- PENTECOST B L, IRVING D W en SHILLINGFORD J P (1963): The effects of posture on the blood flow in the inferior vena cava. *Clin Sci* 24 : 149.
- PERNOD J, DEMANGE J, CARRE R, HARDEL P en KERMAREC J (1968): Intéret des méthodes non sanglantes de mesure du débit cardiaque. *Rev Méd Aéro-naut* 7 : 255.
- PERRY H M, COMENS P en YUNICE A (1962): Distribution of hydralazine-1-C<sup>14</sup> after injection into normal mice. *J Lab Clin Med* 59 : 456.
- PERRY H M (1973): Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Amer J Med* 54 : 58.
- PERRY H M (1978): Hydralazine-induced lupus. In: Pharmacological and clinical aspects of hydralazine (Apresoline) in today's treatment of hypertension; Ciba Symposium, Oslo, April 29-30, 1977. p. 124.
- PERSSON I (1975): Combination therapy of essential hypertension with pindolol (Visken) and hydralazine. *Europ J Clin Pharmacol* 9 : 91.
- PETTINGER W A en MITCHELL H C (1973a): Minoxidil - an alternative to ne-



- phrectomy for refractory hypertension. *New Engl J Med* 289 : 167.
- PETTINGER W A, CAMPBELL W B en KEETON K (1973b): Adrenergic component of renin release induced by vasodilating antihypertensive drugs in the rat. *Circulat Res* 33 : 82.
- PETTINGER W A en KEETON K (1973c): Altered renin release and synergistic antihypertensive activity of vasodilating drugs and propranolol. *Clin Res* 21 : 472.
- PETTINGER W A en KEETON K (1975a): Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilatory drug hypotension. *J Clin Invest* 55 : 236.
- PETTINGER W A en MITCHELL H C (1975b): Renin release, saralasin and the vasodilator-beta-blocker drug interaction in man. *New Engl J Med* 292 : 1214.
- PETTINGER W A, KEETON T K, CAMPBELL W B en HARPER D C (1976): Evidence for a renal  $\alpha$ -adrenergic receptor inhibiting renin release. *Circulat Res* 38 : 338.
- PETTINGER W A en MITCHELL H C (1978): Additive effect of beta-adrenergic blockers in combination with vasolators in lowering blood pressure. *Aust N Z J Med* 6 Suppl 3 : 76.
- POLZER K, SCHUHFRIED F en HEEGER H (1960): Rheography. *Brit Heart J* 22 : 140.
- POMERANTZ M, BAUMGARTNER R, LAURIDSON J en EISEMAN B (1969): Transthoracic electrical impedance for the early detection of pulmonary edema. *Surgery* 66 : 260.
- POMERANTZ M, DELGADO F en EISEMAN B (1970): Clinical evaluation of transthoracic electrical impedance as a guide to intrathoracic fluid volumes. *Ann Surg* 171 : 686.
- POMERANTZ M, DELGADO F en EISEMAN B (1971): Unsuspected depressed cardiac output following blunt thoracic or abdominal trauma. *Surgery* 70 : 865.
- PRICHARD B N C en GILLAM P M S (1964): Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Brit Med J* II : 725.
- PRICHARD B N C en GILLAM P M S (1969): Treatment of hypertension with propranolol. *Brit Med J* I : 7.
- PRICHARD B N C, SHINEBOURNE E, FLEMING J en HAMER J (1970): Haemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propranolol. *Brit Heart J* 32 : 236.
- PRICHARD B N C, THOMPSON F O, BOAKES A J en JOEKES A M (1975): Some haemodynamic effects of compound AH 5158 compared with propranolol, propranolol plus hydralazine, and diazoxide: the use of AH 5158 in the treatment of hypertension. *Clin Sci Mol Med* 48 : 97s.
- PRICHARD B N C, McDEVITT D G en SHANKS R G (1976): Uses of beta-adrenoceptor blocking drugs. *J Roy Coll Phycns lond* 11 : 35.
- PUGSLEY D J, NASSIM M, ARMSTRONG B K en BEILIN L (1979): A controlled trial of labetalol (Trandate), propranolol and placebo in the management of mild to moderate hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* 7 : 63.
- RAFTERY E B (1977): Labetalol in hypertension. *Lancet* I : 1269.

- RAHN K H, GIERLICH H W, PLANZ G, PLANZ R en STEPHANY W (1976): The effect of propranolol on plasma catecholamines in hypertensive patients. In: Interference with mechanisms in hypertension; Proceedings of a workshop at the Department of Internal Medicine, Zuiderziekenhuis, Rotterdam, April 20, 1976; ed. by BIRKENHÄGER W H and VANDONGEN R. ICI holland B.V. p. 43.
- RAMOS M U (1977): An abnormal early diastolic impedance waveform; A predictor of poor prognosis in the cardiac patient? *Amer Heart J* 94 : 274.
- RASMUSSEN J P, SØRENSEN B en KANN T (1975): Evaluation of impedance cardiography as a non-invasive means of measuring systolic time intervals and cardiac output. *Acta Anaesth Scand* 19 : 210.
- REID I A, SCHRIER R W en EARLEY L E (1972): An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation on the release of renin. *J Clin Invest* 51 : 1861.
- REID I A, MACDONALD D M, PACHNIS B en GANONG W F (1975): Studies concerning the mechanism of suppression of renin secretion by clonidine. *J Pharmacol Exp Ther* 192 : 713.
- REIDENBERG M M en DRAYER D E (1978a): Influence of acetylator phenotype on hydralazine kinetics and response in man. In: Pharmacological and clinical aspects of hydralazine (Apresoline) in today's treatment of hypertension; Ciba Symposium, Oslo, April 29 - 30, 1977. p. 75.
- REIDENBERG M M en DRAYER D E (1978b): Drug acetylation, aromatic amines and hydrazines, and lupus. In: Pharmacological and clinical aspects of hydralazine (Apresoline) in today's treatment of hypertension; Ciba Symposium, Oslo, April 29-30, 1977. p. 118.
- REUBI F (1951): Influence of some peripheral vasodilators on renal circulation. *Helv Med Acta* 16 : 297.
- RICHARDS D A, PRICHARD B N C, BOAKES A J, TUCKMAN J en KNIGHT E J (1977a). Pharmacological basis for antihypertensive effects of intravenous labetalol. *Brit Heart J* 39 : 99.
- RICHARDS D A, HARRIS D M en JACK D (1977b): Labetalol in hypertension. *Lancet* I : 1147.
- RICHARDS D A en PRICHARD B N C (1978): Concurrent antagonism of isoproterenol and norepinephrine after labetalol. *Clin Pharmacol Ther* 23 : 253.
- RITZ R (1973): Herzminutenvolumen, vergleichende Messungen mit Impedance und Farbstoffverdünnung, resp. nach Fick. *Persoonlijke mededeling*.
- RITZ R, BAITSCH G en BURKART F (1974): Unblutige, kontinuierliche Messung des Herzminutenvolumens mittels Impedanz. *Schweiz med Wschr* 104 : 1589.
- ROBERTSON J D en WILSON A T (1934): A combined study of the basal metabolism and impedance angle in thyrotoxicosis and myxoedema. *Lancet* II : 1158.
- ROSEI E A, BROWN J J, FRASER R, LEVER A F, MORTON J J, ROBERTSON J I S en TRUST P M (1976): Labetalol (AH 5158), a competitive alpha- and beta-receptor blocking drug, in the management of hypertension. *Aust N Z J Med* 6 Suppl 3 : 83.
- ROSENTHAL R L en TOBIAS C W (1948): Measurement of the electric resistance

- of human blood; use in coagulation studies and cell volume determinations. *J Lab Clin Med* 33 : 1110.
- ROY S B, BALASUBRAMANIAN V, KHAN M R, KAUSHIK V S, MANCHANDA S C en GUHA S K (1974): Transthoracic electrical impedance in cases of high-altitude hypoxia. *Brit Med J* III : 771.
- RUSHMER R F, CRYSTAL D K, WAGNER C en ELLIS R M (1953): Intracardiac impedance plethysmography. *Amer J Physiol* 174 : 171.
- SAFAR M E, WEISS Y A, LONDON G L en MILLIEZ P L (1974): Short-term hemodynamic studies with prazosin. In: Prazosin - Evaluation of a new anti-hypertensive agent; Proceedings of a Symposium held at the Centre Interprofessionnel, Geneva, 8 March, 1974; ed. by COTTON D W K, Amsterdam etc, *Excerpta Medica* p. 64.
- SALTNER K (1975): Herzzeitvolumenmessungen mit Hilfe der Impedanzkardiographie. Vergleichende Untersuchungen mit dem direkten Fick'schen Prinzip und der Thermodilution. Proefschrift, München.
- SALVETTI A, ARZILLI F en ZUCHELLI G C (1973): The effect of clonidine on plasma renin activity in human hypertension. *Clin Sci Mol Med* 45 : 185s.
- SANDERSTEDT R, STENBERG J, JOHNSON G en WERKÖ L (1971): Hemodynamic interference of alprenolol with dihydralazine in normal and hypertensive man. *Amer J Cardiol* 28 : 316.
- SANNERSTEDT R, STENBERG J, VEDIN A, WILHELMSSON C en WERKÖ L (1972): Chronic beta adrenergic blockade in arterial hypertension. Hemodynamic influences of dihydralazine and dynamic exercise and clinical effects of combined treatment. *Amer J Cardiol* 29 : 718.
- SANNERSTEDT R, BRORSON L, BERGLUND G en WERKÖ L (1975): Minoxidil - haemodynamic and clinical experiences with a new peripheral vasodilator. *Acta Med Scand* 197 : 409.
- SANNERSTEDT R (1978): Mechanism of action and haemodynamic effects of hydralazine in man. In: Pharmacological and clinical aspects of hydralazine (Apre-soline) in today's treatment of hypertension; Ciba Symposium, Oslo, April 29-30, 1977. p. 36.
- SASSARD J, POZET N, VINCENT M en ZECH P Y (1976): Atenolol and renin release. *New Engl J Med* 294 : 787.
- SCHALEKAMP M A D H, SCHALEKAMP-KUYKEN M P A en 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 en 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 en BIRKENHÄGER W H (1972): Renin levels in hypertension. *New Engl J Med* 286 : 1319.
- SCHALEKAMP M A D H, SCHALEKAMP-KUYKEN M P A, MOOR-FRUYTIER M

- DE, MEININGER TH, VAANDRAGER-KRANENBURG D J en 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 en LEVER A F (1974a): Pathogenetic aspects of low-renin hypertension. In: *Hypertension; Current problems; Symposium Mainz 1973*; ed. by DISTLER A and WOLFF H-P, Stuttgart, G Thieme Verlag p : 133.
- SCHALEKAMP M A, LEBEL M, BEEVERS D G, FRASER R, KOLSTERS G en BIRKENHÄGER W H (1974b): Body-fluid volume in low-renin hypertension. *Lancet* II : 310.
- SCHALEKAMP M A D H (1977a): Vasodilating drugs as a tool for pathophysiological studies in hypertension. In: *Hypertension; pathophysiological aspects, haemodynamics, treatment with prazosin hydrochloride; Proceedings of a Symposium held in Rotterdam, 26th November, 1976*; ed. by BIRKENHÄGER W H, Amsterdam, Excerpta Medica. p. 3.
- SCHALEKAMP M A D H, BIRKENHÄGER W H, ZAAL G A en KOLSTERS G (1977b): Haemodynamic characteristics of low-renin hypertension. *Clin Sci Mol Med* 52 : 405.
- SCHALEKAMP M A D H, WENTING G J, MAN IN 'T VELD A J en VERHOEVEN R P (1978): Sympathetic and parasympathetic components of reflex cardio-stimulation during vasodilator treatment of hypertension. In: *Abstracts Fifth Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Paris, June 12-14, 1978*. p. 240.
- SCHIEFFER H, STERNITZKE N en BETTE L (1975): Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Impedanzkardiographie im Vergleich zu konventionellen Methoden in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung. *Z Kardiol* 64 : 431.
- SCHIRGER A en SHEPS S G (1977): Prazosin - new hypertensive agent. A double-blind crossover study in the treatment of hypertension. *J Amer Med Ass* 237 : 989.
- SCHRAIBMAN I G, MOTT D, NAYLOR G P en CHARLESWORTH D (1976): Impedance plethysmography: evaluation of a simplified system of electrodes for the measurement of blood flow in the lower limb. *Brit J Surg* 63 : 413.
- SCHREIBER H (1973): Arterielle Hypertonie und Rheoenzephalographie. *Med Welt* 24 : 645.
- SCHRIER R W, REID I A, BERL T en EARLEY L E (1975): Parasympathetic pathways, renin secretion and vasopressin release. *Clin Sci Mol Med* 48 : 83.
- SCHROEDER H A (1952): Control of hypertension by hexamethonium and 1-hydrazinophthalazine. *Arch Intern Med* 89 : 523.
- SCHWAN H P en KAY C F (1956): Specific resistance of body tissues. *Circulat Res* 4 : 664.
- SCIVOLETTO R, TOLEDO A J O, GOMES DA SILVA A C en NIGRO D (1976): Mechanism of the hypotensive effect of prazosin. *Arch Int Pharmacodyn* 223 : 333.
- SCRIABINE A, LUDDEN C T en BOHIDAR N R (1974): Potentiation of the anti-hypertensive action of hydralazine by timolol in spontaneously hypertensive

- rats. Proc Soc Exp Biol 146 : 509.
- SECHER N J, THOMSEN A en ARNSBO P (1977): Measurement of rapid changes in cardiac stroke volume. An evaluation of the impedance cardiography method. Acta Anaesth Scand 21 : 353.
- SEDERBERG-OLSEN P en IBSEN H (1972): Plasma volume and extracellular fluid volume during long-term treatment with propranolol in essential hypertension. Clin Sci 43 : 165.
- SEIPEL L (1976): Impedanzkardiographie. Dtsch med Wschr 101 : 1010.
- SHADE R E, DAVIS J O, JOHNSON J A, GOTSHALL R W en SPIELMAN W S (1973): Mechanism of action of angiotensin II and antidiuretic hormone on renin secretion. Amer J Physiol 224 : 926.
- SIEGEL J H en FABIAN M (1968): The quantification of myocardial contractility by impedance plethysmography. Fed Proc 27 : 445.
- SIEGEL J H, FABIAN M, LANKAU C, LEVINE M, COLE A en NAHMAD M (1970): Clinical and experimental use of thoracic impedance plethysmography in quantifying myocardial contractility. Surgery 67 : 907.
- SIITONEN L, JÄNNE J, KEYRILÄINEN O, KOSKINEN P, LESKINEN O, PITKÄJÄRVI en REINIKAINEN M (1974): Hydralazine and beta-adrenergic blockade in the treatment of hypertension. Ann Clin Res 6 : 341.
- SILVERMAN A J en BARAJAS L (1974): Effect of reserpine on the juxtaglomerular granular cells and renal nerves. Lab Invest 30 : 723.
- SKINNER C, GADDIE J en PALMER K N V (1975a): Comparison of intravenous AH 5158 (Ibidomide) and propranolol in asthma. Brit Med J II : 59.
- SKINNER S L (1967): Improved assay methods for renin 'concentration' and 'activity' in human plasma. Methods using selective denaturation of renin substrate. Circulat Res 20 : 391.
- SKINNER S L, CRAN E J, GIBSON R, TAYLOR R, WALTERS W A W en CATT K J (1975b): Angiotensins I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity, and angiotensinase in human liquor amnii and plasma. Amer J Obstet Gynec 121 : 626.
- SMITH J J, BUSH J E, WIEDMEIER V T en TRISTANI F E (1970): Application of impedance cardiography to study of postural stress. J Appl Physiol 29 : 133.
- SNEDECOR G W en COCHRAN W G (1967): Statistical methods. Ames, Iowa State University Press.
- SOVA J (1970): Cardiac rheometry; Impedance plethysmography of the human trunk as a method for measurement of stroke volume and cardiac output. Ann N Y Acad Sci 170 : 577.
- SPARLING C M (1961): Recording and quantitative interpretation of dye dilution curves, obtained by reflectometry in red or infrared light. Proefschrift, Groningen.
- SPODICK D H, MEYER M B en PIERRE J R ST (1972): The effect of  $\beta$ -adrenergic blockade on cardiac responses to orthostatic stress. Amer Heart J 83 : 719.
- SRIVASTAVA R K, KULSHRESTHA V K, SINGH N en BHARGAVA K P (1973): Central cardiovascular effects of intracerebroventricular propranolol. Europ J Pharmacol 21 : 222.

- STEER M L, SPOTNITZ A J, COHEN S I, PAULIN S en SALZMAN E W (1973): Limitations of impedance phlebography for diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg* 106 : 44.
- STEIN D H en HECHT H H (1955): Cardiovascular and renal responses to the combination of hexamethonium and 1-hydrazinophthalazine (Apresoline) in hypertensive subjects. *J Clin Invest* 34 : 867.
- STEIN J H en FERRIS T F (1973): The physiology of renin. *Arch Intern Med* 131 : 860.
- STERNITZKE N, SCHIEFFER H, REITIG G, HOFFMANN W en BETTE L (1975): Die Bestimmung des Herzzeitvolumens und der Kontraktilitätsparameter mit der Impedanzkardiographie im Vergleich zu konventionellen Methoden in Ruhe und unter ergometrischer Belastung. *Verh dtsch Ges inn Med* 81 : 221.
- STEWART G N (1897): The relations of the electrolytes to the non-electrolytes in the blood corpuscles and blood serum. *J Boston Soc Med* 16 : 18.
- STOCKIGT J R, COLLINS R D en BIGLIERI E G (1971): Determination of plasma renin concentration by angiotensin I immuno-assay. *Circulat Res* 28-29 Suppl II : 175.
- STOKES G S, WEBER M A en THORNELL I R (1974a):  $\beta$ -blockers and plasma renin activity in hypertension. *Brit Med J I* : 60.
- STOKES G S en WEBER M A (1974b): Prazosin: preliminary report and comparative studies with other antihypertensive agents. *Brit Med J II* : 298.
- STRANG K D (1978): De rol van renale alpha-receptoren bij de regulatie van de renine-secretie door de geïsoleerde rattenier. Proefschrift Rotterdam.
- STUMPE K O en KOLLOCH R E (1977): Beta-blocking agents in the treatment of hypertension. *Compr Ther* 3 : 55.
- STUNKARD A, WERTHEIMER L en REDISCH W (1954): Studies on hydralazine; evidence for a peripheral site of action. *J Clin Invest* 33 : 1047.
- SULLIVAN G H en WELTMAN G (1963): Impedance oculo-graph - a new technique. *J Appl Physiol* 18 : 215.
- TAGGART P, BOONZAIER D, MARCHOMICHELAKIS J, MOSCOSO G en SOMERVILLE (1978): The influence of metoprolol on central haemodynamics during exercise. In: *Modern aspects of beta-blocker therapy; Report of an International Clinical Symposium, Dubrovnik, Yugoslavia, 5-8 April 1978*; ed. by BIRDWOOD G F B and WINK C A S. Ciba-Geigy p. 41.
- TAKADA K, FUJINAMI T, SENDA K, NAKAYAMA K en NAKANO S (1977): Clinical study of 'A waves' (atrial waves) in impedance cardiograms. *Amer Heart J* 94 : 710.
- TARAZI R C, FROHLICH E D en DUSTAN H P (1971): Plasma volume changes with long-term beta-adrenergic blockade. *Amer Heart J* 82 : 770.
- TARAZI R C, DUSTAN H P, FROHLICH E D en BRAVO E L (1972a): Plasma renin and arterial pressure response to propranolol. *Circulation* 45-46 Suppl II : 70.
- TARAZI R C en DUSTAN H P (1972b): Beta adrenergic blockade in hypertension.

- Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Amer J Cardiol* 29 : 633.
- TARAZI R C, MAGRINI F, DUSTAN H P, BRAVO E L en GARVEY J (1975): Pulmonary hypertension with diazoxide and minoxidil. *Amer J Cardiol* 35 : 172.
- TARJAN P P en McFEE R (1968): Electrodeless measurements of the effective resistivity of the human torso and head by magnetic induction. *IEEE Trans Biomed Engng* 15 : 266.
- TAYLOR J A, BELFIELD P W en TAYLOR S H (1978): Effects of metoprolol on pressor responses to exercise and cold. In: *Modern aspects of beta-blocker therapy; Report of an International Clinical Symposium, Dubrovnik, Yugoslavia, 5-8 April 1978*; ed. by BIRDWOOD G F B and WINK C A S. Ciba-Geigy p : 85.
- TAYLOR S H (1977): Stress, cardiovascular disease, and beta-adrenoceptor antagonists. In: *Beta-blockers and the central nervous system*; ed by KIELHOLZ P Bern etc., Hans Huber Publ p. 90.
- THIEN TH, KOENE R A P en WIJDEVELD P G A B (1976): Behandeling van ernstige hypertensie met diazoxide. *Ned T Geneesk* 120 : 729.
- THOMAS G W, LEDINGHAM J G G, BEILIN L J en YEATES K M (1976): Renin unresponsiveness and the effects of oxprenolol, methyl dopa and spironolactone in patients with essential hypertension. *Aust N Z J Med* 6, Suppl 3 : 44.
- THURAU K, SCHNERMANN J, NAGEL W, HORSTER M en WAHL M (1967): Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circulat Res* 20-21, Suppl. II : 79.
- TIGERSTEDT R en BERGMAN P G (1898): Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 8 : 223.
- TOBIAN L, TOMBOULIAN A en JANECEK J (1959): The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J Clin Invest* 38 : 605.
- TOPHAM W S en WARNER H R (1969): Comparison of methods for calculating stroke volume from aortic pressure and impedance cardiograph. *NASA Techn Reports* p. 175.
- TRIULZI E, GRIECO A en BINDA G (1973): La determinazione della portata cardiaca mediante la misurazione delle variazioni dell'impedenza transtoracica: 100 casi controllati con il metodo di Fick. *G Ital Cardiol* 3 : 449.
- TUCKMAN J en SHILLINGFORD J (1966): Effect of different degrees of tilt on cardiac output, heart rate and blood pressure in normal man. *Brit Heart* 28 : 32.
- TUCKMAN J, MARTIN R en HODLER J (1971): Hypertoniebehandlung mit hohen Dosen von Oxprenolol, allein oder in Kombination mit dem Vasodilator Dihydralazin. *Helv Med Acta* 36 : 243.
- TURNER, A S, WATSON O F en BROCKLEHURST J E (1977): Prazosin in hypertension. Clinical studies with special reference to initiation of therapy. *Med J Aust Specul Suppl* 2 : 33.



- UEDA H, YAGI S en KANEKO Y (1968): Hydralazine and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 122 : 387.
- UEDA H, KANEKO Y, TAKEDA T, IKEDA T en YAGI S (1970): Observations on the mechanism of renin release by hydralazine in hypertensive patients. *Circulat Res* 26-27, Suppl II : 201.
- ULRYCH M, FROHLICH E D, DUSTAN H P, EN PAGE I H (1968): Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation* 37 : 411.
- UNDERWOOD R J (1963): Blood flow and blood pressure measurement in anesthesiology using the impedance plethysmograph. *Anesth Analg* 42 : 217.
- UNDERWOOD R J, GOWING D en JOHNSTON G I (1967): Effect of changes in blood volume on body impedance. *Anesthesiology* 28 : 426.
- VANDER A J en GEELHOED G W (1965a): Inhibition of renin secretion by angiotensin II. *Proc Soc Exp Biol* 120 : 399.
- VANDER A J (1965b): Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. *Amer J Physiol* 209 : 659.
- VANDER A J (1967): Control of renin release. *Physiol Rev* 47 : 359.
- VAN DE WATER J M, SHEH J-M, O'CONNOR N E, MILLER I T en MILNE E N C (1970a): Pulmonary extravascular water volume: measurement and significance in critically ill patients. *J Trauma* 10 : 440.
- VAN DE WATER J M, MILLER I T, MILNE E N C, HANSON E L, SHELDON G F en KAGEY K S (1970b): Impedance plethysmography. A noninvasive means of monitoring the thoracic surgery patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 60 : 641.
- VAN DE WATER J M, PHILIPS P A, THOUIN L G, WATANABE L S en LAPPEN R S (1971a): Bioelectric impedance. New developments and clinical application. *Arch Surg* 102 : 541.
- VAN DE WATER J M, DMOCHOWSKI J R, DOVE G B en COUCH N P (1971b): Evaluation of an impedance flowmeter in arterial surgery. *Surgery* 70 : 954.
- VAN DE WATER J M, DOVE G B, MOUNT B E en LINTON L A (1973a): Application of bioelectric impedance to the measurement of arterial flow. *J Surg Res* 15 : 22.
- VAN DE WATER J M, MOUNT B E, BARELA J R, SCHUSTER R en LEACOCK F S (1973b): Monitoring the chest with impedance. *Chest* 64 : 597.
- VANDONGEN R, PEART W S en BOYD G W (1973): Adrenergic stimulation of renin secretion in the isolated perfused rat kidney. *Circulat Res* 32 : 290.
- VANDONGEN R, PEART W S en BOYD G W (1974a): Effect of angiotensin II and its nonpressor derivatives on renin secretion. *Amer J Physiol* 226 : 277.
- VANDONGEN R en PEART W S (1974b): The inhibition of renin secretion by alpha-adrenergic stimulation in the isolated rat kidney. *Clin Sci Mol Med* 47 : 471.
- VELASCO M, O'MALLEY K, ROBIE N W, WELLS J, ISRAILI Z H en McNAY J (1975): Differential effects of propranolol on heart rate and plasma renin activity in patients treated with minoxidil. *Clin Pharmacol Ther* 16 : 1031.
- VIGOUROUX R (1888): Sur la résistance électrique considérée comme signe clini-



- que. *Progr Méd (Paris)* 16 : 45.
- VISSER K R, LAMBERTS R, KORSTEN H H M en ZIJLSTRA W G (1976): Observations on blood flow related electrical impedance changes in rigid tubes. *Pflügers Arch* 366 : 289.
- VISSER K R, LAMBERTS R, POELMANN A M en ZIJLSTRA W G (1977): Origin of the impedance cardiogram investigated in the dog by exchange transfusion with a stroma-free haemoglobin solution. *Pflügers Arch* 368 : 169.
- WAAL-MANNING H J en BOLLI P (1979): Cardioselective beta-blockade and renal function. *Brit Med J* 1 : 1082.
- WÄGERMARK J, UNGERSTEDT U en LJUNGQVIST A (1968): Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney. *Circulat Res* 22 : 149.
- WALDO R (1979): Prazosin relieves Raynaud's vasospasm. *J Amer Med Ass* 241 : 1037.
- WALES J K en WOLFF F (1967): Haematological side-effects of diazoxide. *Lancet* 1 : 53.
- WALLACE J M en GILL D P (1978): Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *J Amer Med Ass* 240 : 2752.
- WANG Y, MARSHALL R J en SHEPHERD J T (1960): The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man. *J Clin Invest* 39 : 1051.
- WATHEN R L, KINGSBURY W S, STOUDEUR D A, SCHNEIDER E G en ROSTORFER H H (1965): Effects of infusion of catecholamines and angiotensin II on renin release in anesthetized dogs. *Amer J Physiol* 209 : 1012.
- WATKINS J, DARGIE H J, BUNE A en DOLLERY C T (1979): Reduction of beta-blocking drugs in hypertensive patients treated with minoxidil. *Brit Med J* 1 : 1400.
- WEBER M A, CASE D B, BAER L, SEALEY J E, DRAYER J I M, LOPEZ-OVEJERO J A en LARAGH J H (1976): Renin and aldosterone suppression in the anti-hypertensive action of clonidine. *Amer J Cardiol* 38 : 825.
- WEIDMANN P, BERETTA-PICCOLI C, ZIEGLER W, HIRSCH D, CHÂTEL R DE en REUBI F C (1976): Beziehungen zwischen Blutdruck, Blutvolumen, Plasma-Renin und Urin-Katecholaminen während Betablockade bei essentieller Hypertonie. *Klin Wschr* 54 : 765.
- WEIDMANN P, HIRSCH D, BERETTA-PICCOLI C, REUBI F C en ZIEGLER W H (1977): Interrelations among blood pressure, blood volume, plasma renin activity and urinary catecholamines in benign essential hypertension. *Amer J Med* 62 : 209.
- WEIDMANN P, CHÂTEL R DE, ZIEGLER W H, FLAMMER J en REUBI F (1978): Alpha and beta adrenergic blockade with orally administered labetalol in hypertension. Studies on blood volume, plasma renin and aldosterone and catecholamine excretion. *Amer J Cardiol* 41 : 570.
- WEISSLER A M, HARRIS W S en SCHOENFELD C D (1969): Beside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Amer J Cardiol* 23 : 577.
- WELHAM K C, MOHAPATRA S N, HILL D W en STEVENSON L (1978): The first derivative of the transthoracic electrical impedance as an index of changes

- in myocardial contractility in the intact anaesthetised dog. *Intens Care Med* 4 : 43.
- WERNER U, HEIMSOTH V H en BOCK K D (1974): Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Piperidino-pyrimidin-Derivat Minoxidil. *Verh dtsh Ges inn Med* 80 : 275.
- WEST M J, HONOUR A J, SLEIGHT P en LITTLER W A (1976): Blood pressure variability in patients on beta-blockers. *Aust N Z J Med* 6 Suppl 3 : 19.
- WESTER A, ZAAL G A, LEEUW P W DE en BIRKENHÄGER W H (1976a): Haemodynamic and endocrinological changes during anti-hypertensive treatment with a new vasodilator substance (L 6150) and propranolol. *Clin Sci Mol Med* 51 : 605s.
- WESTER A, ZAAL G A, LEEUW P W DE, FALKE H E en BIRKENHÄGER W H (1976b): Haemodynamic and endocrinological changes during antihypertensive treatment with a new vasodilator substance (L 6150) and propranolol. In: *Interference with mechanisms in hypertension; Proceedings of a workshop at the department of internal medicine, Zuiderziekenhuis, Rotterdam, April 20, 1976. ICI Holland p. 52.*
- WHEELER H B, MULLICK S C, ANDERSON J N en PEARSON D (1971): Diagnosis of occult deep vein thrombosis by a noninvasive bedside technique. *Surgery* 70 : 20.
- WHEELER H B, PEARSON D, O'CONNELL D en MULLICK S C (1972): Impedance phlebography. Technique, interpretation, and results. *Arch Surg* 104 : 164.
- WHEELER H B (1973): Impedance testing for venous thrombosis. *Arch Surg* 106 : 762.
- WHEELER H B, O'DONNELL J A, ANDERSON F A en BENEDICT K (1974): Occlusive impedance phlebography: a diagnostic procedure for venous thrombosis and pulmonary embolism. *Progr Cardiovasc Dis* 17 : 199.
- WHEELER H B, O'DONNELL J A, ANDERSON F A, PENNEY B C, PEURA R A en BENEDICT C (1975): Bedside screening for venous thrombosis using occlusive impedance phlebography. *Angiology* 26 : 199.
- WHITE H L (1947): Measurement of cardiac output by a continuously recording conductivity method. *Amer J Physiol* 151 : 45.
- WHITEHORN W V en PERL E R (1949): The use of change in capacity to record cardiac volume in human subjects. *Science* 109 : 262.
- WILBURN R L, BLAUFUSS A en BENNETT C M (1975): Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil, propranolol and furosemide. *Circulation* 52 : 706.
- WILCOX R G (1978): Randomised study of six beta-blockers and a thiazide diuretic in essential hypertension. *Brit Med J* II : 383.
- WILKINSON R (1979): Beta-blockers, blood sugar control, and renal function. *Brit Med J* I : 617.
- WILSON J D, BOOTH R J en BULLOCK J Y (1979): Antinuclear factor in patients on prazosin. *Brit Med J* I : 553.
- WINER N, CHOKSHI D S, YOON M S en FREEDMAN A D (1969): Adrenergic re-

- ceptor mediation of renin secretion. *J Clin Endocr* 29 : 1168.
- WITSOE D A en KOTTKE F J (1967): The origin of cardiogenic changes in thoracic electrical impedance. *Fed Proc* 26 : 595.
- WOHL M G (1932): The polarization capacity of the skin as an index of thyroid function. *Endocrinology* 17 : 299.
- WOOD B C, SHARMA J N en CROUCH T T (1979): Oral minoxidil in the treatment of hypertensive crises. *J Amer Med Ass* 241 : 163.
- WOODS J W PITTMAN A W, PULLIAM C C, WERK E E, WAIDER W en ALLEN C A (1976): Renin profiling in hypertension and its use in treatment with propranolol and chlorthalidone. *New Engl J Med* 294 : 1137.
- WRIGHT A D, BARBER S G, KENDALL M J en POOLE P H (1979): Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *Brit Med J* I : 159.
- YAMAKOSHI K-I, ITO H, YAMADA A, MIURA S en TOMINO T (1976): Physiological and fluid-dynamic investigations of the transthoracic impedance plethysmography method for measuring cardiac output: Part I - A fluid-dynamic approach to the theory using an expansible tube model. *Med Biol Engng* 14 : 365.
- YOUNG D G, COX R H, STONER E K en ERDMAN W J (1967a): Evaluation of quantitative impedance plethysmography for continuous blood flow measurement. I. Electrode systems. *Amer J Phys Med* 46 : 1261.
- YOUNG D G, COX R H, STONER E K en ERDMAN W J (1967b): Evaluation of quantitative impedance plethysmography for continuous blood flow measurement. II. In vitro model experiments. *Amer J Phys Med* 46 : 1373.
- YOUNG D G, COX R H, STONER E K en ERDMAN W J (1967c): Evaluation of quantitative impedance plethysmography for continuous blood flow measurement. III. Blood flow determination in vivo. *Amer J Phys Med* 46 : 1450.
- ZACEST R, GILMORE E en KOCH -WESER J (1972): Treatment of essential hypertension with combined vasodilation and beta-adrenergic blockade. *New Engl J Med* 286 : 617.
- ZACEST R (1975): The clinical pharmacology of hypotensive vasodilator drugs. *Med J Aust Spec Suppl* 1 : 4.
- ZACHARIAS F J, COWEN K J, PRESTT J, VICKERS J en WALL B G (1972): Propranolol in hypertension: A study of long-term therapy, 1964-1970. *Amer Heart J* 83 : 755.
- ZAMBRANO S S en SPODICK D H (1974): Comparative responses to orthostatic stress in normal and abnormal subjects. Evaluation by impedance cardiography. *Chest* 65 : 394.
- ZANCHETTI A, STELLA A, LEONETTI G, MORGANTI A en TERZOLI L (1976): Control of renin release: A review of experimental evidence and clinical implications. *Amer J Cardiol* 37 : 675.
- ZANCHETTI A S (1977): Neural regulation of renin release. Experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. *Circulation* 56 : 691.
- ZARDAY Z, VIKTORA J en WOLFF F (1966): The effect of diazoxide on cate-

cholamines. *Metabolism* 15 : 257.

ZECH P Y, LABEEUW M, POZET N, HADJ-AISSA A, SASSARD J en McAINSH J (1977): Response to atenolol in arterial hypertension in relation to renal function, pharmacokinetics and renin activity. *Postgrad Med J* 53 Suppl 3 : 134.

ZWIETEN P A VAN (1968): Pharmakologische und biochemische Wirkungen von Hydralazin und Dihydralazin. *Arzneimittel-Forsch* 18 : 79.

## NAWOORD

Op deze plaats voldoe ik aan de plezierige verplichting hen te bedanken, die de totstandkoming van dit proefschrift mede mogelijk maakten.

Allereerst past een woord van dank aan de patiënten, die zich nieuwe medicamenten lieten toedienen, kostbaar bloed lieten ontnemen en nieuwe en oude, bloedige en onbloedige, langdurige en hinderlijke onderzoeken lieten welgevallen.

Prof. Dr. W. H. Birkenhäger deed mij niet alleen toetreden tot de rijen der internisten, maar stimuleerde en begeleidde de onderzoeken met de impedantie-techniek en vasodilaterende middelen.

De directe uitvoering van de verschillende onderzoeken geschiedde op de 'onderzoekcentrale', later ook wel 'laboratorium voor circulatieonderzoek' geheten en was bij Tonny Edixhoven, Anneke Quaak, Ada Willemstein, Lidwien Baar, Engelen Sparnaay en Dineke Willemsen in vertrouwde handen.

Op het 'assistentenlaboratorium' waren Julia Vaarties, Truus van Soest, Joan van der Wey, Aleid Muller, René Punt, Bert Kleinjan en Ed van Driel verantwoordelijk voor de bepaling van renine-, aldosteron- en noradrenaline-concentraties, waarbij aanvankelijk Dr. M. A. D. H. Schalekamp en later Dr. H. E. Falke een begeleidende rol speelden.

De co-referenten Dr. E. J. Dorhout Mees en Dr. M. A. D. H. Schalekamp voorzagen mij van zeer waardevolle adviezen.

De heren C. N. Twigt, L. Ries en J. Vuik (Daniël den Hoed Kliniek) maakten op vakkundige wijze in record tijd een groot aantal figuren en grafieken.

Ir. K. Visser dank ik hartelijk voor zijn adviezen ten aanzien van de natuurkundige aspecten van de impedantie-techniek.

Dr. F. H. Bonjer, zelf in 1950 op impedantie-onderzoek gepromoveerd, was een zeer waardevolle hulp bij het doorgronden van deze techniek.

Door hun aanvullingen en verbeteringen werd eens te meer duidelijk, dat de fysische achtergronden van de impedantie-techniek voor een clinicus-practicus wel zeer moeilijk toegankelijk zijn.

Ans van Poelvoorde bleek een onbetaalbare kracht bij het uittypen van het manuscript.

Mevr. I. van de Bergh-Snoek corrigeerde op de van haar bekende minutieuze wijze de literatuurlijst.

Dr. N. R. V. Edmunds, F.R.S.R., hielp de summary in definitieve vorm op te stellen.

De heren A. Hofman en B. van Laar voorzagen mij van nuttige adviezen ten aanzien van de statistische bewerking der gegevens.

Peter Tjepkema nam gedurende een aantal maanden mijn functie in de polikliniek over en werd daardoor in zijn eigen ontplooiing geremd.

Zonder de hulp van mijn vriend Dr. Peter W. de Leeuw zou dit proefschrift nooit tot volle rijpheid zijn gekomen.

Dr. W. Backhuys ontplooidde bij het drukken en uitgeven van het proefschrift zeer gewaardeerde initiatieven, waarvan dankbaar gebruik is gemaakt.

Ook allen, hier niet vermeld, die bijdroegen aan en te lijden hadden van dit proefschrift, wil ik hartelijk dank zeggen.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1946 te Balkbrug (Overijssel) geboren. Hij bezocht het Willem Lodewijk Gymnasium te Groningen en rondde zijn middelbare school opleiding in dezelfde Oranjesfeer af aan het Marnix Gymnasium te Rotterdam.

In 1966 startte zijn opleiding aan de Medische Faculteit te Rotterdam, alwaar hij in 1972 de artsenbul ontving.

In datzelfde jaar begon zijn opleiding tot internist onder leiding van Prof. Dr. W. H. Birkenhäger, in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam.

In 1977 volgde inschrijving in het Specialistenregister.

Momenteel is de promovendus in het Zuiderziekenhuis werkzaam als chef de policlinique van de interne afdeling.

