

# HAEMODYNAMISCHE GEVOLGEN VAN DE VALSALVA-PROEF

Een experimenteel onderzoek van intra-arteriële bloeddruk en stroomsterkte bij patiënten met normale en gestoorde bloedsomloop.

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van  
doctor in de geneeskunde  
aan de Medische Faculteit te Rotterdam,  
op gezag van de dekaan Dr. J. Moll,  
hoogleraar in de faculteit der geneeskunde,  
tegen de bedenkingen van het college van dekanen  
uit de faculteit der geneeskunde te verdedigen op  
woensdag 28 juni 1972  
te 16.00 uur door

ADOLF HERMANUS MULDER

Geboren te IJsselstein in 1936

PROMOTOR

Prof. Dr. J. Gerbrandy

CO-REFERENTEN

Dr. W. H. Birkenhäger

Prof. Dr. M. Frenkel

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Inwendige Geneeskunde van het  
Zuiderziekenhuis te Rotterdam (Hoofd Dr. W. H. Birkenhäger).

Aan Janny en de kinderen.



## INHOUDSOPGAVE

<u>Hoofdstuk 1</u>	Inleiding	1
<u>Hoofdstuk 2</u>	Literatuuroverzicht	2
<u>Hoofdstuk 3</u>	Onderzoek-methoden	8
	1. Inleiding	8
	2. Intra-arteriële bloeddrukmeting	8
	3. Intraveneuze bloeddrukmeting	8
	4. Hartminutenvolumebepaling door middel van de kleurstof- verdunningsmethode	9
	5. Overzicht van de proefopstelling nodig voor het vervaardigen van kleurstofverdunningscurves	10
	6. Berekening van het hartminutenvolume	16
	7. Overzicht van de afgeleide gegevens	18
	8. Meting van de stroomsterkte in een extremiteit	22
	9. Uitvoering van de Valsalva-proef	23
	10. Proefopstelling	25
	11. Sterilisatie van de apparatuur	27
	12. Complicaties	27
	13. Statistische bewerking van de resultaten	27
	14. Reproduceerbaarheid der bepalingen	27
<u>Hoofdstuk 4</u>	Vergelijking van patiënten-groepen en metingen in rust	30
	1. Inleiding	30
	2. Selectie van patiënten	30
	3. Biologische vergelijkbaarheid der groepen	30
	4. Vergelijking der groepen	32
	5. Toetsing van de gevonden verschillen aan de systolische uitdrijvingstijd (systolic ejection time S. E. T.)	32
<u>Hoofdstuk 5</u>	Invloed van de Valsalva-proef op de bloedsomloop	35
	1. Inleiding	35
	2. Invloed van de Valsalva-proef op de bloeddruk	35
	3. Invloed van de Valsalva-proef op het hartminutenvolume in phase II <sup>b</sup>	38
	4. Invloed van de Valsalva-proef op het hartminutenvolume in phase IV	40
	5. Invloed van de Valsalva-proef op de polsfrequentie	43
	6. De centrale- en perifere veneuze druk tijdens de Valsalva- proef	44
	7. De druk in het rechter atrium en de arteria pulmonalis tijdens de Valsalva-proef	46
	8. Invloed van de Valsalva-proef op de gemiddelde passage- tijd of circulatietijd	46
	9. Verandering in totale perifere weerstand onder invloed van de Valsalva-proef	47
	10. Verandering in de gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd onder invloed van de Valsalva-proef	48
	11. Verandering in de perifere arteriële circulatie onder invloed van de Valsalva-proef	49
	12. Nabeschouwingen	51
<u>Hoofdstuk 6</u>	Bijzondere aspecten van de invloed van de Valsalva-proef bij sommige patiënten met een ventrikelseptum defect	54
	1. Inleiding	54
	2. Verband tussen verandering in circulatietijd en longminuten- volume	54
	3. Verband tussen de uitgangswaarde van de stroomsterkte in de longen en de verandering in circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef	54
	4. Verband tussen grootte van de shuntcirculatie en verandering in circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef	55
	5. Discussie	56
	Samenvatting en conclusies	57
	Summary and conclusions	62
	Literatuurlijst	68
	Bijlagen	



Inleiding

Bij een aantal dagelijks voorkomende lichaamsfuncties doet zich een verhoging van de intrathoracale druk voor. Men denke aan hoesten, niezen, tillen, mictie en defaecatie. Het zichtbaar opzwellen van de aderen in de hals getuigt van een invloed van deze handelingen op de bloedsomloop.

Het is in de kliniek reeds lang bekend, dat zwaar persen bij mensen met gestoorde bloedsomloop of onvoldoende werking van de hartspier, risico's met zich brengt. Soms is het persen bij de defaecatie zelfs de directe aanleiding tot het ontstaan van acute hartdood. De Engelsen spreken treffend van "bedpan-death". Het behoeft daarom geen verwondering te wekken, dat de beïnvloeding van de circulatie door een gestandaardiseerde wijze van persen, zoals dit bij de proef volgens Valsalva gebeurt, circulatie-physiologen sinds het begin van de 19e eeuw heeft bezig gehouden. Deze interesse werd nog aangewakkerd toen bleek, dat het hart tijdens deze proef ontlast en direct erna belast wordt.

In 1967 werd op de interne afdeling van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam, onder leiding van Dr. W. H. Birkenhäger, begonnen aan een onderzoek naar de pathogenese van essentiële hypertensie. Schrijver dezes kreeg in het kader van dit onderzoek tot taak, het hartminutenvolume te bepalen en de intra-arteriële bloeddruk te meten. Van de aanwezigheid van deze proefopstelling werd gebruik gemaakt om de invloed van de Valsalva-proef op de circulatie na te gaan. In een later stadium werd dit onderzoek uitgebreid met metingen van de bloedaanvoer naar een extremiteit (linker been) door middel van een plethysmografische techniek. Op deze wijze werden gegevens verkregen over de volgende parameters van de bloedsomloop.

- a. Intra-arteriële bloeddruk.
- b. Hartminutenvolume.
- c. Stroomsterkte in de arteriën van een extremiteit,

alsmede de afgeleide variabelen.

Het onderzoek werd verricht bij vier groepen van patiënten:

- a. Patiënten met normale bloedsomloop.
- b. Patiënten met essentiële hypertensie.
- c. Patiënten met algemene hypercirculatie.
- d. Patiënten met pulmonale hypercirculatie (septumdefecten).

Deze groepen van patiënten werden onderling vergeleken, zowel in rust als tijdens en na de Valsalva-proef. Bij de verwerking van de verkregen gegevens bleek de hulp van een statisticus onontbeerlijk. Ter wille van de overzichtelijkheid zijn overzichtstabellen en voorbeelden van statistische berekeningen achterin het proefschrift weergegeven.

Literatuuroverzicht

Het persen tegen de gesloten glottis of tegen een uitwendige weerstand (zoals een kwikmanometer) om de bloedsomloop te beïnvloeden, wordt in de literatuur vrijwel steeds aangeduid als Valsalva's manoeuvre of proef van Valsalva.

Dawson (1943) vermeldt in zijn "An historical sketch of the Valsalva experiment" de verdienste van de Duitse physioloog Eduard Friedrich Weber (1806-1871), die in 1850 beschreef, hoe hij door persen tegen de gesloten glottis, zijn radialispols tot verdwijnen kon brengen. Dawson meende echter, dat Weber niet de eerste was, die een verband heeft gelegd tussen persen en bloedsomloop, maar dat de primeur toegekend moet worden aan Antonio Maria Valsalva (1666-1723), op grond van een zinsnede, die voor zou komen in Morgagni's grote werk, gepubliceerd in 1761 "De sedibus et causa morborum". Deze zinsnede zou dan luiden "If the glottis be closed after a deep inspiration and a strenuous and prolonged expiratory effort be then made, such pressure can be exerted upon the hearth and intrathoracic vessels that the movement and flow of the blood are temporarily arrested".

De oorspronkelijke tekst wordt niet gegeven; Dawson citeert namelijk uit F. A. Welby's in 1911 verschenen Engelse vertaling van een leerboek der menselijke physiologie, geschreven door de Italiaanse physioloog Luciani (1842-1919).

Derbes en Kerr (1955) merken op, dat Luciani bij de beschrijving van het experiment de naam "Valsalva" slechts tussen haakjes vermeldt en verder niet verwijst naar bepaalde geschriften van Valsalva of Morgagni. Bij het doorlezen van Morgagni's "De sedibus et causis morborum" hebben Derbes en Kerr op de door Luciani aangegeven plaats de hiervoor weergegeven beschrijving niet aangetroffen. Wel vonden zij in Valsalva's "De Aure Humana Tractatus" een methode aangegeven om etter te verwijderen uit het middenoor, door te persen bij open glottis en gesloten neus en mond. Zij menen, dat voor deze therapeutisch gerichte handeling de term "Valsalva manoeuvre" gereserveerd moet worden, maar dat het persen met gesloten glottis, met het doel de invloed op de bloedsomloop na te gaan, beter aangeduid kan worden als "experiment van Weber".

Nà Luciani wordt echter ook, waarschijnlijk dus ten onrechte, door Longet in zijn boek "Traité de physiologie" (1869) en in het "Handbuch der Physiologie" (1880) uitgegeven onder de redactie van Hermann, bij beschrijving van de circulatoire veranderingen tijdens het persen, de naam Valsalva gebruikt.

De Duitse oogheelkundige Baas (1903) wijst er in een "Historische Notiz über den Valsalvaschen Versuch und das Politzersche Verfahren" op, dat de middeleeuwse arts Arnold von Villanova, persen bij open glottis en gesloten neus en mond reeds heeft aanbevolen als middel tegen doofheid. Baas vermeldt echter niet de naam van zijn landgenoot Weber.

Omdat in dit proefschrift wordt nagegaan het effect op de bloedsomloop van persen, gedurende 30 seconden tegen een uitwendige weerstand (kwikmanometer), zou het correct zijn te spreken van "gemodificeerd experiment van Weber". Daar echter aan overeenkomstige proefopstellingen in de literatuur algemeen de naam Valsalva wordt verbonden, hebben wij om de verwarring niet groter te maken, besloten de aanduiding "proef van Valsalva" te blijven gebruiken.

In 1907 beschrijft Bruck de bloeddrukveranderingen optredend onder invloed van de Valsalva-proef als volgt:

1. "Die in allen Fällen vorhandene Drucksteigerung am Anfang des Versuchs schwankt zwischen 20 und etwa 70 mm. Im Durchschnitt beträgt sie 30 - 40 mm.
2. Die in sämtlichen Fällen darauffolgende Drucksenkung reicht in der Mehrzahl der Fälle bis unter den Normaldruck herab.
3. In der Mehrzahl der Fälle tritt eine Zweite Drucksteigerung ein, die in der Regel das ursprüngliche Druckniveau überschreitet, das Anfangsmaximum jedoch oft nicht erreicht".

Dawson en Hodges beschrijven in 1916 en 1920 eenzelfde patroon, hoewel de secundaire stijging in hun proeven minder uitgesproken was. Zij wijzen op de zogenaamde "after fling", een sterke stijging van de bloeddruk direct na het beëindigen van het persen.

Flack geeft in 1920 een methode aan, om door middel van de Valsalva-proef, de fitheid van oorlogsvliegers te testen. De proefpersonen moesten het kwik in een manometer tot 40 mm opblazen en deze zo lang als mogelijk op dit niveau handhaven. Minder dan 45 seconden gold als onbevredigend. Ook te grote polsversnelling, méér dan 110 slagen per minuut, tijdens deze proef zou wijzen op onvoldoende lichamelijke conditie.

Bürger (1921) deelt menselijke harten naar hun prestatievermogen in als: atletisch, normaal en zwak. Bij het atletisch hart treedt tijdens de Valsalva-proef geen daling van de bloeddruk op, het normaal sterke hart vertoont een daling gevolgd door een secundaire stijging, bij het zwakke hart daalt de bloeddruk tijdens de Valsalva-proef sterk en ontbreekt een secundaire



stijging. Beide onderzoekers zoeken een verband tussen het prestatievermogen van de hartspier en wel speciaal de rechter ventrikel en het beloop van de bloeddrukcurve tijdens de Valsalva-proef, uitgaande van de veronderstelling, dat het persen een verhoogde weerstand in het longvaatbed teweeg brengt. De snelheid waarmee de rechter ventrikel deze weerstand overwint, uit zich in de secundaire stijging van de bloeddruk en is zó een maat voor het arbeidsvermogen van het hart. De sleutelpositie, die de belemmerde veneuze terugvloed met stijging van de centrale veneuze druk inneemt, wordt door hen nog miskend, hoewel reeds Hirschmann in 1894 over de Valsalva-proef schreef: "Die bei geschlossener Glottis ausgeführten Expirationsbewegungen führen notwendig zu einer Steigerung des intrathoracalen Druckes, ein Umstand, der eine mehr oder weniger beträchtliche Erschwerung des Zuflusses des Venenblutes nach dem Thorax herbei führt".

Koch registreert met behulp van een tonometer volgens Hürthle (registratie van het uitzetten van een arterie onder invloed van de polsgolf) in 1931 curves bij zichzelf, die veel gelijkenis vertonen met de latere intra-arteriële bloeddrukcurves. Er is een initiële stijging van de "bloeddruk" na het inzetten van het persen, waarna deze daalt, om vervolgens een secundaire stijging te vertonen. Tijdens deze secundaire stijging neemt de amplitudo in de curve echter niet toe, in tegenstelling tot de intra-arteriële curves.

Koch verklaart de secundaire stijging uit vermeerderde toevloed van bloed naar de thorax bij stijgende centrale veneuze druk. Bruck had overigens in 1907 reeds gesuggereerd, dat het bloeddrukherstel tot stand komt door aanvoer van bloed uit het abdomen.

Nordenfelt (1934) zet aan de hand van een aantal klinische waarnemingen uiteen, dat de ruimten boven en onder het diafragma één drukkamer vormen, waarin de verschillen tussen intrapulmonale, intrapleurale en intra-abdominale druk worden bepaald door de retractiekracht van de longen resp. de tonus van het middenrif. Hij wijst erop, dat de veneuze stuwning tijdens de Valsalva-proef slechts buiten de lichaamsholten optreedt. De rechter ventrikel wordt dus tijdens persen niet belast, maar juist ontlast! Hij stelt zelfs, dat er als het ware een verbloeding kan ontstaan in het vaatstelsel van het splanchnicusgebied.

In 1929 beschrijft Sirakoff het verschil in bloeddrukveranderingen tijdens de Valsalva-proef bij normale mensen, hypertensiepatiënten, patiënten met hartneurosen en patiënten met gecompenseerde klepgebreken enerzijds en patiënten met decompensatio cordis anderzijds. Patiënten met decompensatio cordis onderscheiden zich van alle andere patiënten, doordat de bloeddruk tijdens persen niet daalt.

Liedholm beschrijft in 1939 uitvoerig het drukbeloop in de perifere venen tijdens de Valsalva-proef. Hij vond een lineaire stijging van de perifere veneuze druk, en wel des te sterker, naarmate het "Pressungsprodukt" (persdruk in mm. Hg x perstijd in seconden) groter was. Op grond van het volume-elasticiteitsdiagram van perifere venen, zou men een curve verwachten als weergegeven in fig. 1<sup>a</sup>. Volgens Liedholm ontstaat er echter een lineair verband, doordat de volumetoeneming per tijdseenheid niet constant is, maar afneemt op grond van verminderd aanbod uit het capillairbed ten gevolge van een afnemend hartminutenvolume tijdens de Valsalva-proef. De kromming van de curve wordt als het ware gecorrigeerd door een tegengestelde kromming (fig. 1<sup>b</sup>).

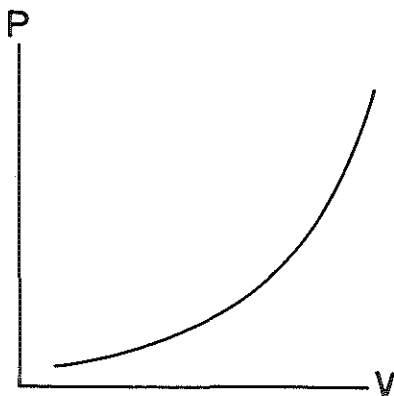


Fig. 1<sup>a</sup>.  
Volume elasticiteitsdiagram  
van de vena cava.

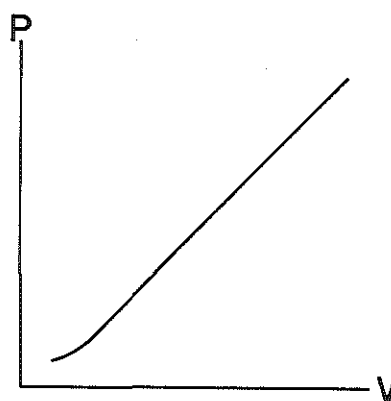


Fig. 1<sup>b</sup>.  
Veneuze drukstijging tijdens de Valsalva-  
proef (naar Liedholm 1939).

P = Maat voor de veneuze druk.

V = Maat voor het volume van de vene, die voor de meting werd gebruikt.

Na de tweede wereldoorlog treft men in de Angelsaksische literatuur meer en meer publicaties aan over de haemodynamiek van de Valsalva-proef.

Otis e. a. (1946) onderzochten de rekbaarheid van de longen. Zij gingen het verband na tussen de perifere veneuze druk en de intrapulmonale druk tijdens perioden van meer of minder intensief persen. Hierbij werd het longvolume gevarieerd door het persen steeds bij een andere inademingsstand te laten beginnen. Naarmate men bij een diepere inspiratiestand begint, is de druk in het intrathoracale vaatbed lager en is de Valsalva-proef effectiever wat betreft de beïnvloeding van de bloedsomloop. Bij een persdruk van 20 mmHg is na maximaal diepe inspiratie de veneuze druk ongeveer gelijk aan de intrapulmonale druk. Bij hogere persdruk stijgt de veneuze druk evenredig met de persdruk. De in inspiratiestand begonnen Valsalva-proef lijkt het beste uitgangspunt voor beïnvloeding van de circulatie.

Tot eenzelfde conclusie komt Rushmer (1947) via metingen van de betrekkingen tussen de persdruk en de druk in de maag. Voor de meeste schrijvers is de continu geregistreeerde intra-arteriële bloeddrukcurve het uitgangspunt voor hun beschouwingen (fig. 2). Over de vorm ervan bestaat wel, over de verklaring ervan bestaat echter geen eenstemmigheid. Er rijzen met name meningsverschillen over de interpretatie van het gedeelte van de curve, dat na beëindiging van het persen geschreven wordt. Wij zullen hierop nader ingaan, nadat wij de verschillende fasen van de Valsalva-proef hebben toegelicht.

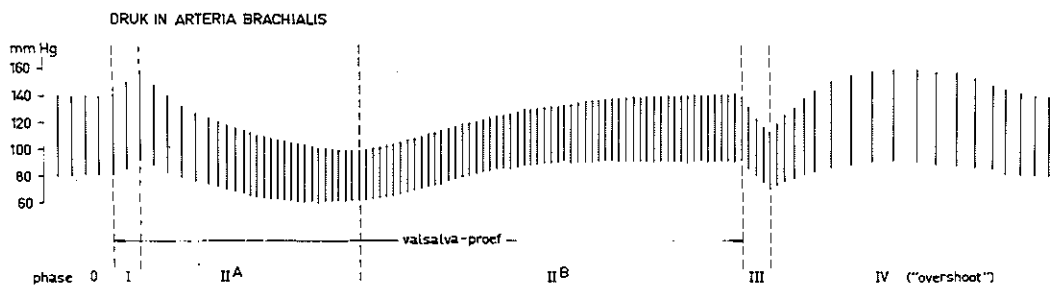


Fig. 2.  
Schematische weergave van de continu geregistreeerde intra-arteriële bloeddrukcurve tijdens de 4 fasen der Valsalvaproof.

- Phase O : Uitgangswaarde van de bloeddruk.
- Phase I : Initiële bloeddrukstijging, d. w. z. een kortdurende verhoging zowel van de systolische- als van de diastolische druk, zonder verandering in de polsdruk, direct bij de aanvang van het persen. Deze initiële bloeddrukstijging is waarschijnlijk het gevolg van het directe mechanische effect van de plotselinge verhoging van de intrathoracale druk op de aorta.
- Phase II<sup>a</sup> : Daling van de systolische- en diastolische druk, met verkleining van de polsdruk. Deze daling vloeit voort uit een daling van het hartminutenvolume t. g. v. een afnemende "venous return".
- Phase II<sup>b</sup> : Secundaire stijging van de systolische- en diastolische druk, met toeneming van polsdruk en hartfrequentie. De bloeddrukdaling in phase II<sup>a</sup> provoceert vermoedelijk via de baroreceptoren een verhoogde activiteit van het adrenergische systeem. Het gevolg hiervan is een versterkte contractiekracht van de hartspier alsmede een constrictie van arteriolen en venulae. De verhoogde veneuze tonus leidt samen met de verminderde doorstroming ter hoogte van de borstwand, tot een stijging van de "centrale" veneuze druk. De verhoging van de centrale veneuze druk, gevoegd bij de stijgende contractiekracht van de hartspier, veroorzaakt een stijging van het hartminutenvolume.
- Phase III : Acute daling van de bloeddruk, zonder verandering van de polsdruk, in aansluiting aan de beëindiging van het persen. De mechanische druk op de aorta valt acuut weg. Bovendien neemt de capaciteit van de longvaten door de plotselinge daling van de intrathoracale druk sprongsgewijze toe.
- Phase IV : De "poststraining pressure overshoot". Tertiaire stijging van systolische- en diastolische druk, vaak tot boven de uitgangswaarde, met sterke vergroting van de polsdruk en vertraging van de hartfrequentie. Het bloed, dat in de grote venen buiten de thorax is gestagneerd, komt nu plotseling ter beschikking van het hart en wordt snel doorgepompt, waardoor de bloeddruk stijgt. De activiteit van het adrenergische systeem wordt via de lage druk receptoren in de atria en de baroreceptoren in aortaboog en carotis sinus onderdrukt. De hartfrequentie neemt hierdoor af, terwijl de tonus in arteriolen en venulae daalt.

Bovenstaande interpretatie van het bloeddrukpatroon tijdens en na de Valsalva-proef berust o.m. op waarnemingen van Price en Conner (1952). Deze onderzoekers gingen na, in hoeverre het profiel van de bloeddrukcurve beïnvloed kon worden door hexamethonium, noradrenaline en verhoogde centrale veneuze druk. De resultaten zijn schematisch weergegeven in fig. 3.

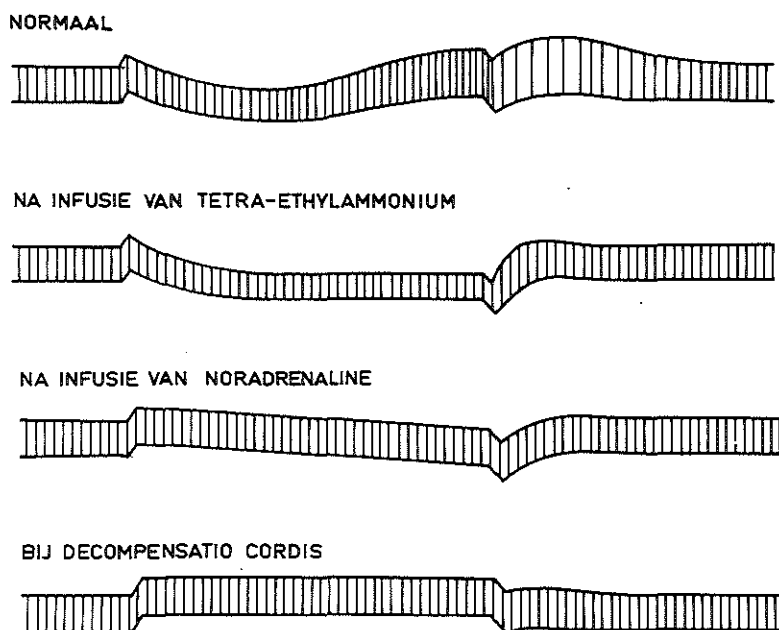


Fig. 3  
Schematische weergave van het beloop van de intra-arteriële geregistreerde bloeddrukcurve onder verschillende omstandigheden. (Naar Price en Conner 1952)

- Tijdens infusie van hexamethonium blijven de secundaire stijging en de "overshoot" achterwege. Het ontbreken van de secundaire stijging wordt verklaard uit het uitblijven van reflectoire vasoconstrictie bij de daling van het hartminutenvolume. Het ontbreken van de "overshoot" zou hier eveneens op berusten.
- Noradrenaline-infusie verhindert het ontstaan van een dal, omdat de perifere weerstand reeds bij het begin van de Valsalva-proef verhoogd is, evenals de centrale veneuze druk en de druk in het rechter atrium. Volgens deze onderzoekers is tevens het pulmonale vaatbed overvuld. Hierdoor ontstaat er een "Lungenstarre", zodat de Valsalva-proef een minder remmende invloed heeft op de doorstroming van bloed naar de thorax. Bovendien draagt de Valsalva-proef dan bij aan het hartminutenvolume, doordat het aanbod van bloed aan het hart vanuit de overvulde longvaten toeneemt. Omdat zich geen stagnatie van bloed heeft voorgedaan, ontstaat geen "overshoot".
- Voor patiënten met decompensatie van de linker hart helft geldt in wezen hetzelfde. Het hartminutenvolume wordt door een ietwat afnemend aanbod van bloed aan de overvulde longvaten eerder positief dan negatief beïnvloed. Bovendien is bij decompensatio cordis veelal het gehalte aan circulerende catecholaminen verhoogd.

Treedt er tijdens een Valsalva-proef van langere duur bij normale circulatie een secundaire stijging van de bloeddruk op in het arteriële gedeelte van de grote circulatie (phase II<sup>b</sup>), hetzelfde kan niet gezegd worden van de druk in de arteria pulmonalis (Sharpey-Schafer e. a., 1954, Daly e. a., 1962). Dit betekent, dat zich in het gebied van de longarteriën geen perifere vasoconstrictie voordoet. In overeenstemming hiermee vonden Björk e. a. (1954), dat de direct gemeten linker-atriale druk en de wiggedruk in het pulmonaire vaatbed, tijdens de Valsalva-proef volkomen gelijkmatig veranderen.

De plotselinge drukstijging in phase I en de daling in phase III worden in het algemeen toegeschreven aan een mechanisch effect op de aorta, omdat er geen tijdsinterval bestaat tussen de aanvang van het persen en het begin van de bloeddrukstijging, zomin als tussen de beëindiging van het persen en de bloeddrukdaling. Ook het feit dat stroomsterkte, slagvolume en "distending pressure" in de aorta tijdens phase I niet veranderen, wijst op een mechanisch effect. De opvatting dat een volumeverplaatsing vanuit het longvaatbed de oorzaak is van de bloeddrukstijging, is in ieder geval niet te handhaven (Sarnoff e. a., 1948, Greenfield e. a., 1967, Fox e. a., 1966, Ruskin e. a., 1968).

Veranderingen in de stroomsterkte tijdens en na de Valsalva-proef zijn bij de mens moeilijk direct meetbaar, zodat veelal gebruik gemaakt werd van indirecte methoden, zoals de "druk-gradient techniek". Met deze methode meet men door middel van een dubbel-lumen catheter het momentane drukverschil tussen twee meetpunten. Wanneer men tevens rekening houdt met de doorsnede van de aorta en de viscositeit van het bloed, kan hieruit de stroomsterkte worden berekend. Greenfield e. a. (1967) vonden met behulp van deze methode, dat de stroomsterkte zich tijdens phase II<sup>b</sup> niet herstelde. Deze resultaten wijken af van die van Booth e. a. (1962), die aan de hand van de "single-injection" tot de uitkomst kwamen, dat de stroomsterkte tijdens phase II<sup>b</sup> weer sterk toeneemt. Over het mechanisme van de "poststraining blood pressure overshoot" of tertiaire bloeddrukstijging bestaat verschil van mening.

Daar tijdens ganglion-blokkade geen "pressure overshoot" wordt waargenomen, menen Sharpey-Schafer e. a., en met hen vele anderen, dat dit verschijnsel berust op een voortgezette vasoconstrictie na beëindiging van de Valsalva-proef. Een toeneming van het hartminutenvolume zou van ondergeschikte betekenis zijn.

Stone e. a. (1965) hebben erop gewezen, dat men het verdwijnen van de "overshoot" tijdens ganglion-blokkade ook anders kan verklaren. Tijdens ganglion-blokkade vindt er immers een "pooling" van bloed plaats in het splanchnicusgebied en de extremiteiten. Ten gevolge van de relatieve hypovolaemie die hierdoor ontstaat, kan de centrale veneuze druk hoegenaamd niet stijgen tijdens de Valsalva-proef. Hierdoor zal de "flow-overshoot" uitblijven.

Cohen (1966) verrichtte directe metingen van stroomsterkte en druk in de aorta bij honden, direct na het beëindigen van een Valsalva-proef. Bij 44% van de honden, die in de bloeddruk-curve een typische "overshoot" toonden, bleek de stroomsterkte zo sterk te zijn toegenomen, dat de berekende totale perifere weerstand eerder verlaagd dan verhoogd bleek te zijn.

Greenfield e. a. (1967) verrichtten metingen van de stroomsterkte in de aorta ascendens met behulp van de "pressure-gradient" techniek. Reeds tijdens de derde hartslag na beëindiging van de Valsalva-proef bleek bij de meeste patiënten de totale perifere weerstand weer tot de norm gedaald te zijn. Ten tijde van het maximum van de overshoot bleek de stroomsterkte met gemiddeld 15% te zijn toegenomen.

De waarneming, dat de bloeddrukcurve tijdens de Valsalva-proef bij patiënten met decompensatio cordis sterk afwijkt van die van normalen, was voor vele onderzoekers aanleiding tot nader onderzoek, met name bij patiënten met klepvitia.

Elisberg e. a. (1953) vonden bij ernstige mitralis stenose, dat de "overshoot" en de bradycardie in phase IV van de Valsalva-proef altijd ontbraken. Dit was ook het geval bij drie patiënten met pericarditis constrictiva en zes patiënten met decompensatio cordis ten gevolge van hypertensie en coronairsclerose.

Bij patiënten met een minder uitgesproken mitralis stenose, alsmede bij een aantal patiënten met chronische longziekten, worden wisselende uitkomsten verkregen. De bradycardie na de Valsalva-proef bleek soms ook bij proefpersonen met een normaal hart te kunnen uitblijven. Wel mag naar het oordeel van de schrijvers een duidelijke bradycardie na de Valsalva-proef als een teken van intacte hartfunctie worden beschouwd.

Mc. Intosh e. a. (1954) trachtten meer informatie te krijgen over de stroomsterkte tijdens phase IV bij patiënten met normale circulatie enerzijds en patiënten met mitralis stenose en stoornissen in het autonome zenuwstelsel anderzijds. Zij pasten de kleurstofdilutie methode toe, waarbij een "kleurstof pakket" in de arteria pulmonalis werd gespoten en wel 1 seconde na beëindiging van de Valsalva-proef. Deze proefopstelling voldoet niet aan de eis van een benadering van een steady state. Het is dan ook te betwijfelen, of er veel betekenis moet worden gehecht aan de uitkomsten van dit onderzoek. Men vond bij normale proefpersonen tijdens de overshoot een afname van stroomsterkte en bij patiënten met mitralis stenose een toename. Deze paradox wordt door geen enkel ander onderzoek gesteund.

Stucki e. a. (1955) gingen de invloed na van de Valsalva-proef (persdruk  $\pm$  50 mm Hg) op de circulatietijd bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met decompensatio cordis. Bij normalen bleek de circulatietijd zo lang te duren als het persen aanhield ("100% delay"). Bij decompensatio cordis nam de circulatietijd niet of weinig toe.

Judson e. a. (1955) menen, dat de daling in de bloeddrukcurve tijdens de Valsalva-proef afhankelijk is van het bestaan van een normale eind-diastolische druk in de rechter ventrikel. Is deze druk - evenals de centrale veneuze druk - verhoogd, dan gaat de bloedtoevoer naar de linker ventrikel ongestoord door, met het gevolg dat verschijnselen als bloeddrukdaling, reactieve vasoconstrictie en overshoot achterwege blijven. Verkleint men nu bij patiënten met decompensatio cordis plotseling de toevoer van bloed, dan kan het bloeddruk-verloop tijdens de Valsalva-proef normaliseren. Belast men anderzijds de circulatie van normale proefpersonen door middel van zoutinfusie, dan verandert het profiel van de normale curve in dat van een decompensatio cordis.

Gorlin e. a. (1957) menen - anders dan Judson e. a. - dat het ontstaan van een abnormaal patroon van de bloeddruk tijdens de Valsalva-proef, zowel op een functievermindering van de rechter als van de linker ventrikel kan berusten. De relatie tussen vullingsdruk en slagvolume (curve volgens Starling) verloopt, zo stellen zij, bij patiënten met een gestoorde ventrikel-functie vlak-

ker dan normaal. Wanneer men een primaire decompensatie van de rechter ventrikel kan uitsluiten, is het verloop van de bloeddrukcurve tijdens de Valsalva-proef volgens hen een gevoelige maat voor de functie van de linker ventrikel.

Een merkwaardige tegenstelling tot het patroon bij decompensatio cordis vormt het patroon bij emphysema pulmonum. Hierbij blijkt juist een verscherping van het normale profiel te worden gevonden (Mills e. a. 1958).

Bij het overzien van deze gegevens uit de literatuur moeten wij vaststellen dat er nog een aantal open vragen zijn.

1. Welke rol spelen stroomversnellingen bij de secundaire en tertiaire drukstijging?
2. Is in verband hiermee een gereede verklaring te vinden voor het ontbreken van een tertiaire drukstijging in sommige abnormale situaties?
3. Is de kleurstofdilutietechniek een aanvaardbare methode om de stroom in bepaalde fasen van de Valsalva-proef te meten?
4. Zijn de hiermee vastgelegde haemodynamische uitkomsten in overeenstemming met andere parameters (circulatietijd, plethysmografie, analyse van de intra-arteriële drukcurve)?
5. Zijn er verschillen aantoonbaar tussen proefpersonen met normale circulatie, hypertensiepatiënten en patiënten met een algemene, resp. pulmonale hypercirculatie?
6. Ligt in de plethysmografie een praktisch bruikbare methode opgesloten om via de Valsalva-proef inzicht te krijgen in de circulatieverhoudingen?

Op deze vragen wordt in dit proefschrift nader ingegaan. Wij hebben overwogen om patiënten met decompensatio cordis in het onderzoek te betrekken. De kleurstofdilutiecurve is echter bij dergelijke patiënten dermate vervormd, dat een exacte berekening van het hartminutenvolume hier niet mogelijk is.

Sommige methoden van onderzoek beloofden alleen dán bruikbare resultaten af te werpen, wanneer de Valsalva-proef in een milde, geprotraheerde vorm werd uitgevoerd.

In dit opzicht verschilt onze proefopstelling duidelijk van de meeste door ons gerefereerde onderzoeken.

## ONDERZOEK-METHODEN

### 1. Inleiding

Zoals in hoofdstuk 1 reeds werd uiteengezet, wordt in dit proefschrift de invloed nagegaan van de Valsalva-proef op de intra-arteriële en intraveneuze bloeddruk, het hartminutenvolume en de perifere doorstroming van een extremitet, met name het linker onderbeen.

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de techniek en de apparatuur. Er wordt aangegeven hoe de berekeningen werden uitgevoerd en hoe een aantal afgeleide gegevens werden verkregen. De uitvoering van de Valsalva-proef en de onderzoekprocedure worden beschreven. Er wordt aandacht besteed aan mogelijke storende invloeden, w. o. stijging van de CO<sub>2</sub>-spanning en daling van de O<sub>2</sub>-verzadiging in het arteriële bloed. Hierna komen enkele problemen betreffende sterilisatie en complicaties ter sprake. Tenslotte wordt ingegaan op de reproduceerbaarheid van de bepalingen.

### 2. Intra-arteriële bloeddrukmeting

De linker arteria brachialis wordt op nog nader aan te geven wijze (zie par. 10) via een 4-wegkraan verbonden met een drukmeetkop (merk DUPO †), welke werkt volgens het capaciteitsprincipe (Fig. 4 + 5). Het door de "drukkop" geleverde fluctuerende elektrische signaal wordt doorgegeven aan een drukmeettoestel (DUPO type F. M. 410 †), alwaar het de amplitudo van een, door een generator opgewekte wisselspanning doet veranderen. Deze amplitudo-schommelingen worden met behulp van gelijkrichters omgezet in gelijkstroom-fluctuaties. Deze worden na versterking gepresenteerd aan een apparaat, dat fotografisch registreert door middel van een draaispoel-spiegeloscillograaf (Hellige Multicardiotest 9900/4). Fig. 5 geeft een voorbeeld van de verkregen curves bij verschillende papiersnelheden.

Na beëindiging van de bepalingen bij de patiënt wordt de drukmeetapparatuur nageijkt, met behulp van een op de drukmeetkop aangesloten kwikmanometer, daar de ingebouwde ijking van het apparaat niet altijd voldoet. Systolische- en diastolische bloeddruk kunnen van de verkregen schaal worden afgelezen in mmHg.

### 3. Intraveneuze bloeddrukmeting

Op overeenkomstige wijze als onder 2 beschreven, wordt de perifere veneuze druk geregistreerd, door een vene in de rechter arm aan te sluiten op de drukmeetknop. Het drukmeettoestel is dan echter op een veel hogere gevoeligheid ingesteld (zie fig. 5).

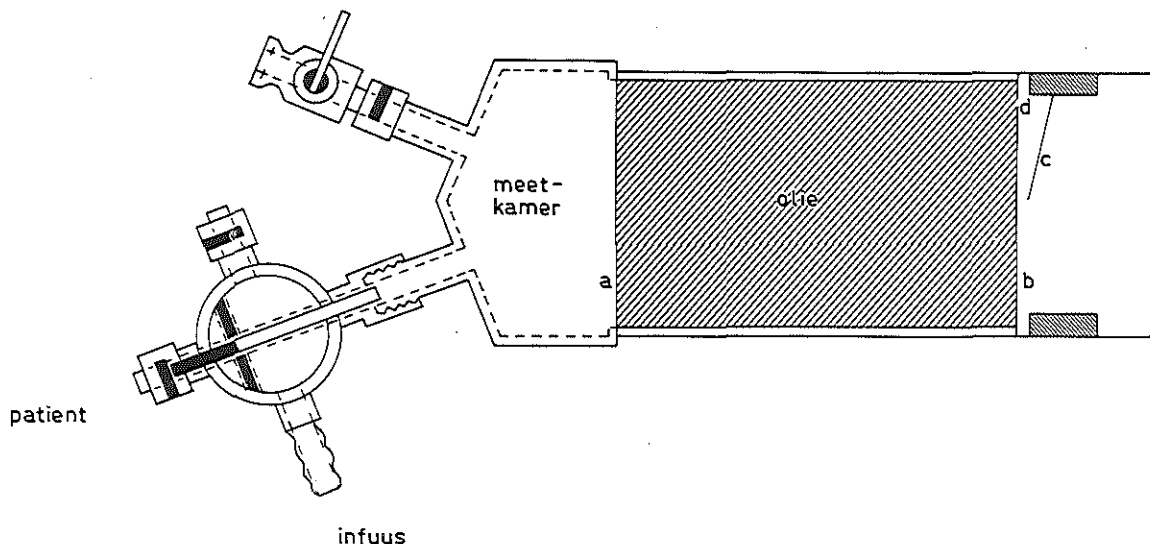
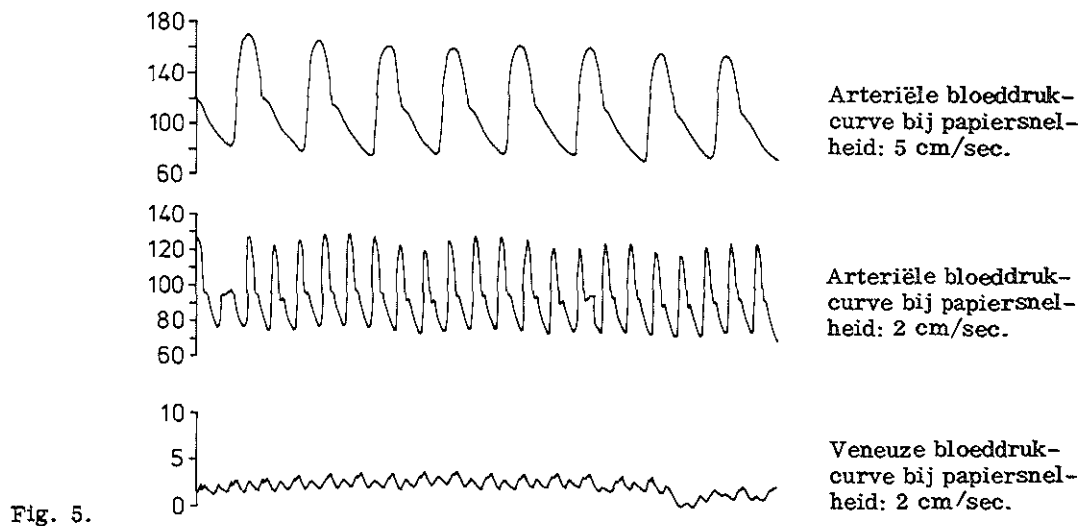


Fig. 4.

"Drukkop" werkend volgens het capaciteitsprincipe.

Drukveranderingen in de meetkamer worden via een plastic membraan (a) en een met olie gevulde ruimte, die als temperatuurbuffer dient, overgedragen op een dunne zéér buigzame metalen membraan (b), waarachter zich op zéér korte afstand een starre naald-electrode bevindt (c), die samen met de metalen membraan een kleine condensator vormt, met een capaciteit van  $\pm 1$  pF., bij een druk van 300 mm. Hg. Om een constante 0-stand van de metalen membraan te waarborgen is er in de sluitschroef van de oliekamer een klein gaatje (d) aangebracht, zodat steeds aan beide zijden atmosferische druk heerst.

†) DEPEX N. V. De Bilt.



Als referentiepunt voor de metingen dient een punt 5 cm. beneden het horizontale vlak, gaande door de aanhechting van de 2e linker rib aan het sternum. Dit punt vertegenwoordigt ongeveer het rechter atriumniveau. Voor de berekeningen, waarbij de perifere veneuze druk steeds een procentueel lage waarde heeft ten opzichte van Valsalva-persdruk (15-20 mmHg) en arteriële druk, werd aangenomen, dat de druk op rechter atriumniveau 0 mmHg bedraagt.

#### 4. Hartminutenvolumebepaling door middel van de kleurstofverduunningsmethode

Voor de bepaling van het hartminutenvolume wordt gebruik gemaakt van een kleurstofverduunningsmethode, de "momentane injectiemethode". Het principe hiervan is als volgt. Na momentane injectie van een kleine hoeveelheid indicator op een gegeven punt in het circulatiesysteem kan op een stroomafwaarts gelegen punt het concentratiebeloop in de tijd bepaald worden. Na voldoende menging is de gemiddelde verdunning, die de indicator ondergaat een maat voor de stroomsterkte in het tussenliggende vaatbed. Door een afgestemde hoeveelheid indicator, bijvoorbeeld een kleurstof, zo compact mogelijk in een vene te spuiten en tijdens de eerste circulatie met constante snelheid bloed af te zuigen uit een arterie, kan men, met de hierna te bespreken technische hulpmiddelen, een concentratie/tijdcurve registreren als weergegeven in Fig. 6. Hieruit kan men het hartminutenvolume berekenen met de formule:

$$Q = \frac{I}{S c(t) \Delta t}$$

waarin  $Q$  = Stroomsterkte in l/min.  
 $I$  = Hoeveelheid ingespoten kleurstof in mg.  
 $c(t)$  = Kleurstofconcentratie in mg/l,  $t$  sec. na injectie.

Hoewel Stewart in 1897 al bepalingen van het hartminutenvolume deed, gebaseerd op het indicator-verduunningsprincipe, werd de methode toch pas klinisch bruikbaar, toen Hamilton e. a. in 1928, in navolging van Romm overgingen tot gefractioneerd afnemen van bloed. Zij bepaalden in elk bloedmonster de indicatorconcentratie en construeerden hieruit een curve, waarin zij door middel van semi-logaritmische extrapolatie de eerste circulatie wisten te scheiden van de tweede of recirculatie.

Voor de continue registratie van kleurstofverduunningscurves wordt de laatste decennia veelal gebruik gemaakt van fotometrische methoden. Hierbij bewandelt men in hoofdzaak twee wegen:

- a. Men meet de veranderingen in doorvallend licht, die de in bloed verdunde kleurstof teweeg brengt bij passage van de hyperaemisch gemaakte oorlel (bijv. met behulp van de oor-oxymeter) of op directe wijze bij passage van een met de arterie verbonden cuvette (cuvette-oxymeter).
- b. Men meet de verandering in gereflecteerd licht, die de in het bloed aanwezige kleurstof teweeg brengt bij passage van een hyperaemisch huidgedeelte (cycloop-oxymeter) of op directe wijze bij passage van een met de arterie verbonden doorstroom-cuvette (ontwikkeld door Brinkman e. a. 176).

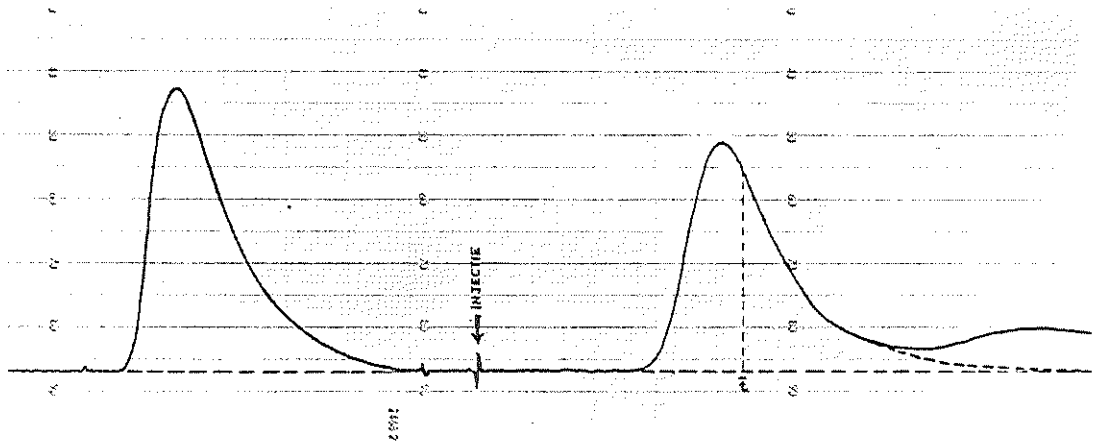


Fig. 6.  
Kleurstofverduunningscurves.  
Links: Calibratiecurve. Rechts: Curve van een patiënt zonder circulatorie afwijkingen.

##### 5. Overzicht van de proefopstelling nodig voor het vervaardigen van kleurstofverduunningscurves

De kleurstof-indicator wordt, met behulp van een injectie-apparaatje (volgens Ten Hoor <sup>176</sup>), in een vene van de rechter arm als een "pakketje" ingespoten (zie fig. 7). Arteriëel bloed wordt vanuit de linker arm met constante snelheid afgezogen via een doorstroom-cuvette, met daarboven een meetoog. Het meetoog vormt tezamen met de Kipp CC-oxymeter MO 3 een eenheid, de haemo-reflectometer. De elektrische signalen, afkomstig uit de haemoreflectometer bereiken een recorder, de Kipp Micrograph BD 3, die op papier de kleurstofverduunningscurve vastlegt. Nadat het bloed de cuvette is gepasseerd, stuit het op een bloedkering, die voorkomt, dat bloed belandt in de glazen spuit, dienende voor het aanzuigen, respectievelijk teruggedrijven van het bloed. De zuiger van de spuit ligt in een juk, dat gedreven wordt door een schroef, die in draaiende beweging wordt gebracht door een electromotor. Het toerental van de motor kan door middel van een schakelknop worden gevarieerd. Het geheel is schematisch weergegeven in fig. 8.

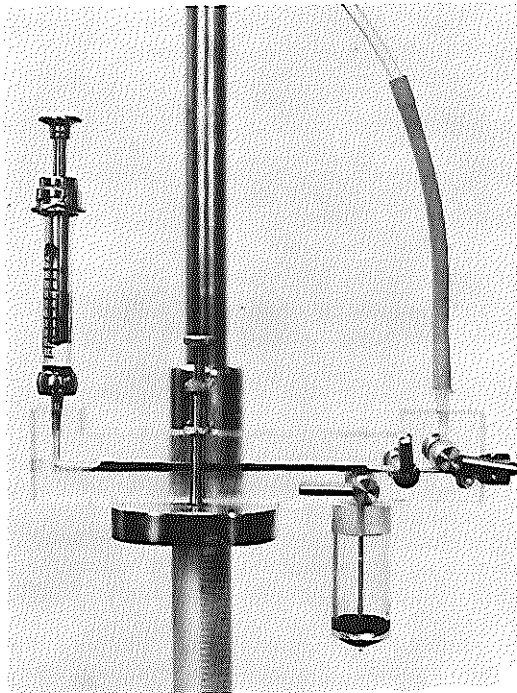


Fig. 7.  
Injectie-apparaat.  
Door middel van een geijkt spuitje wordt uit het reservoir een afgepaste hoeveelheid kleurstof in het injectieblok gezogen. De middelste kraan voorkomt aanzuigen van lucht. Nadat het reservoir is afgesloten en het systeem verbonden is met de vene van de patiënt (openen van de 2 kranen rechts), kan men met behulp van  $\pm 10$  ml. 5% glucose oplossing het "kleurstofpakket" injiceren. ("Flush-methode").



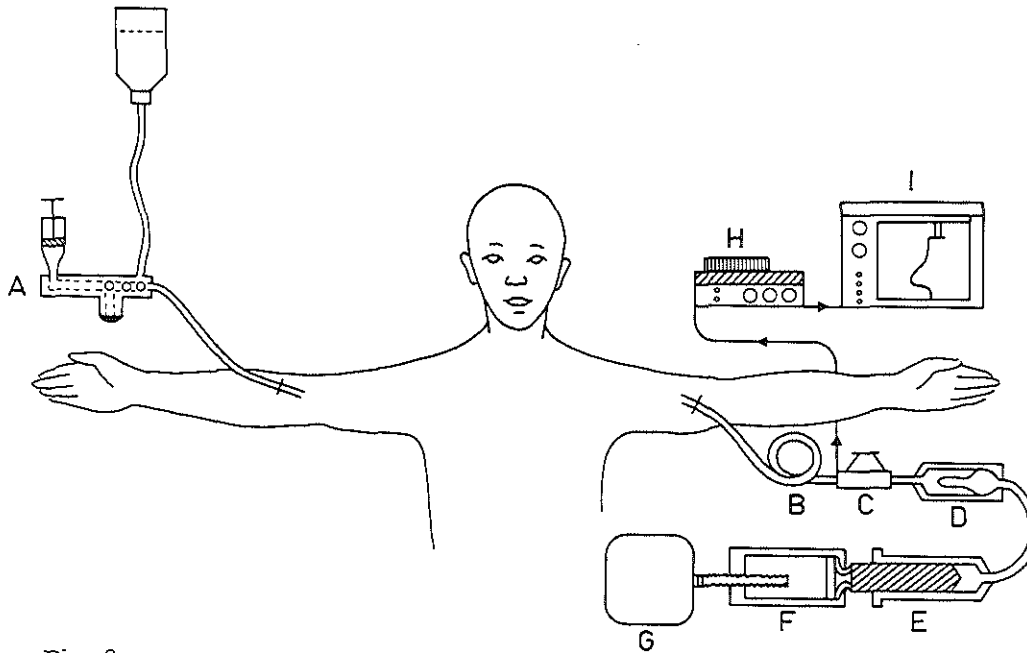


Fig. 8.

- |                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| A = Injectie-apparaatje | F = Juk                  |
| B = Yklus               | G = Motor                |
| C = Cuvette             | H = Kipp CC-oximeter     |
| D = Bloedkering         | I = Kipp Micrograph BD 3 |
| E = Luer Lok spuit      |                          |

#### a. De indicator

Wij gebruikten indocyaninegroen (Cardiogreen<sup>R</sup>, Fox groen<sup>55</sup>) als kleurindicator op grond van het absorptiespectrum voor wit licht. Indien indocyaninegroen wordt opgelost in bloed toont het namelijk een scherp omschreven absorptie-maximum ( $\pm 80$  nm), dat nagenoeg buiten de absorptiespectra van haemoglobine en oxyhaemoglobine ligt. Bij gebruik van infrarood licht zijn de intensiteitsschommelingen van het teruggekaatste licht, veroorzaakt door de wisselingen in indocyaninegehalte van het bloed maximaal, zonder dat de O<sub>2</sub>-verzadigingsgraad van haemoglobine hierop een storende invloed uitoefent. Indocyaninegroen heeft verder het voordeel niet toxisch te zijn en bij goede leverfunctie in korte tijd via de gal te worden uitgescheiden<sup>55</sup>. Het bindt zich in de bloedbaan direct aan albumine<sup>55</sup>. In plasma opgelost, blijft deze kleurstof dan ook dagen lang stabiel; in waterige oplossing is dit niet het geval.

#### b. Het meetoog

Voor de bepaling van de kleurstofconcentratie gebruikten wij een meetoog<sup>+</sup>) voorzien van drie infrarood-lampjes als lichtbron en twee fotocellen met een maximale gevoeligheid van 80 nm. Een van deze fotocellen vangt het gereflecteerde licht op en fungeert dus als metende cel, de tweede wordt direct belicht en fungeert als compenserende cel. Voor de 0-waarde wordt zwart perspex gebruikt. De twee fotocellen zijn met tegengestelde polen aan een galvanometer verbonden. De fotostroom afkomstig uit de compenserende cel, kan worden geregeld via een potentiometer, zodat beide fotocellen in balans gebracht kunnen worden, tijdens passage van kleurstofvrij bloed door de cuvette. Tijdens registratie van de kleurstofverduunningscurve reageert de metende cel alleen op de in het bloed aanwezige kleurstof (zie fig. 9<sup>a</sup> en 9<sup>b</sup>). (Voor details zij verwezen naar het boek van Zijlstra en Mook "Medical reflection photometry".)

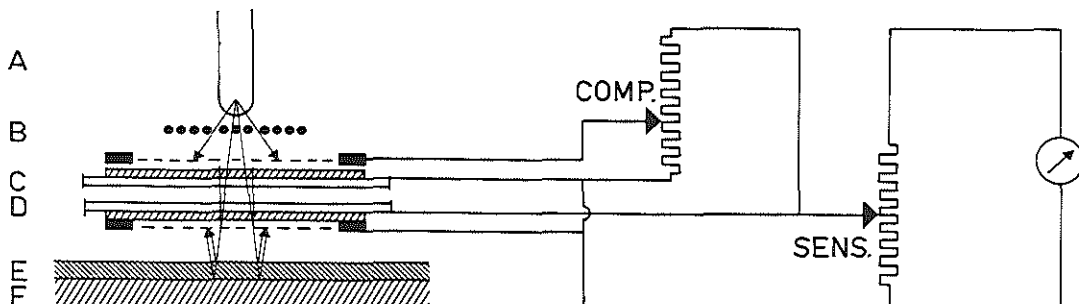


Fig. 9<sup>a</sup>.  
Schema Meetoog.

- |                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| A = Lichtbron             | D = Metende fotocel |
| B = Filter                | E = Cuvettewand     |
| C = Compenserende fotocel | F = Bloed           |

+/ N. V. Kipp, Delft

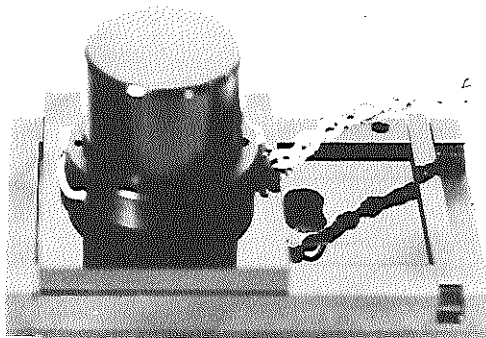


Fig. 9b.  
Het Meetoog.

c. De cuvette

De cuvette bestaat uit vier windingen van kristal-heldere PVC-slang (inwendige diameter 1,5 mm), waarvan een gedeelte als meetveld gebruikt wordt (fig. 10). Dit type cuvette voorkomt het optreden van wervelingen in het bloed.

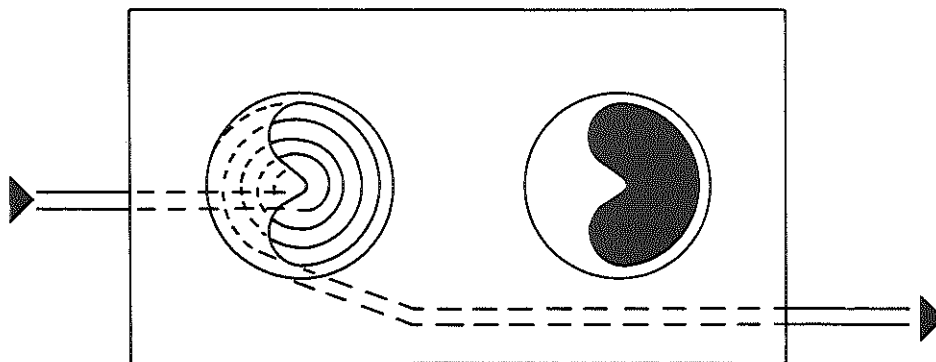


Fig. 10  
Cuvette.  
Links: Meetveld. Rechts: Veld, voorzien van zwart perspex bestemd voor instelling van de 0-waarde.

d. De schakelkast

De fotostromen afkomstig van het meetoog kunnen in de schakelkast (CC-oximeter MO 3 + /) worden gebalanceerd. De gevoeligheid van de galvanometer, geregeld via een potentiometer, kan worden afgelezen op een horizontale schaal (fig. 11). Na instellen van de 0-waarde (Zero-torsie schijf), de gevoeligheid en compensatie voor kleurstofvrij bloed, (respectievelijk in stand: "Galvo 1 en 3") wordt de fotostroom doorgeleid naar het registratie-apparaat (stand "Recorder 3").

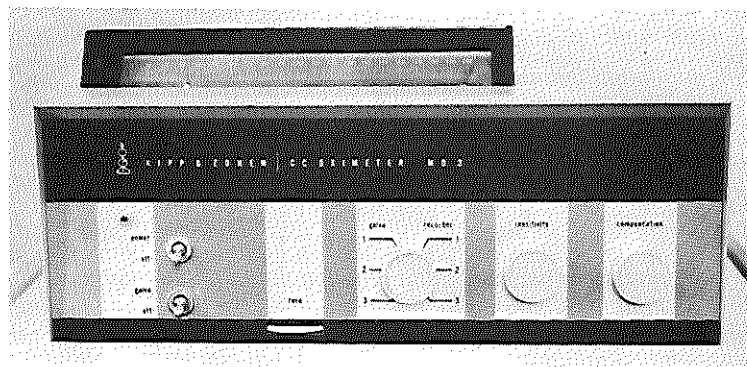


Fig. 11.  
Schakelpaneel van de Kipp CC oximeter MO 3.

+ / N. V. Kipp, Delft

e. Het registratie-apparaat

De kleurstofverduunningscurves werden geregistreerd met behulp van de "Kipp Micrograph BD 3". Dit is een zéér gevoelige directschrijvende recorder, die geen vóorversterking vereist (fig. 12 rechts onder).

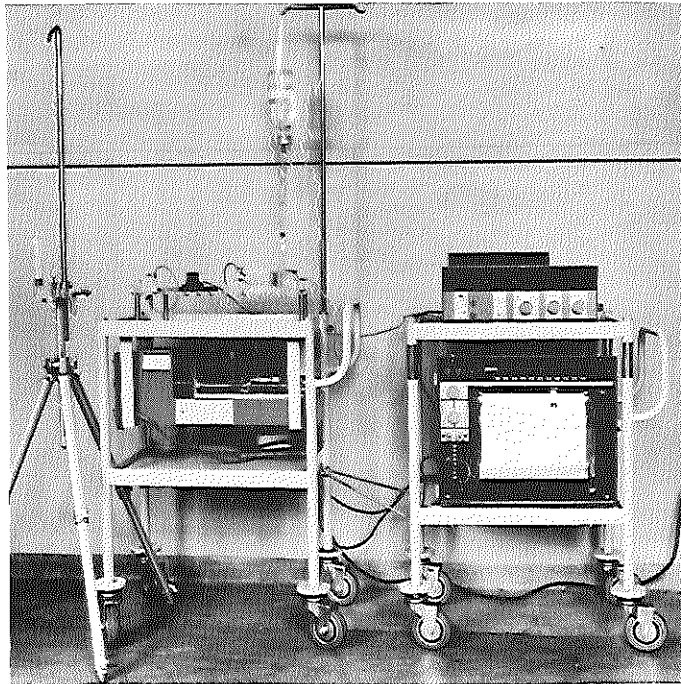


Fig. 12  
De mobiele apparatuur gebruikt voor het vervaardigen van de kleurstofverduunningscurves.

f. De afzuiginrichting

Een zo hoog mogelijke constante stroomsnelheid in de cuvette is nodig, om te komen tot een zo kort mogelijke aanwijstijd van het registratie-apparaat<sup>176</sup>. Gebruikt werd een 50 ml glazen spuit met luer-lok vattning (Super-Ward E 7497<sup>+/</sup>) in combinatie met een "multispeed infusion-withdrawal pump" (Harvard single syringe pump No. 900<sup>++/</sup>). De stroomsterkte, die deze pomp kan opwekken in transmissiepositie I werd geijkt door 30x de tijdsduur te meten, die nodig was om een 50 ml buret leeg te zuigen. Het gemiddelde bedroeg 37.8 ml per minuut. Deze vrij hoge afzuigsnelheid weerspiegelt zich in de zéér korte tijd, waarin een maximale meting wordt bereikt, indien afwisselend kleurstofvrij en kleurstofhoudend bloed het meetoog passeert (fig. 13).

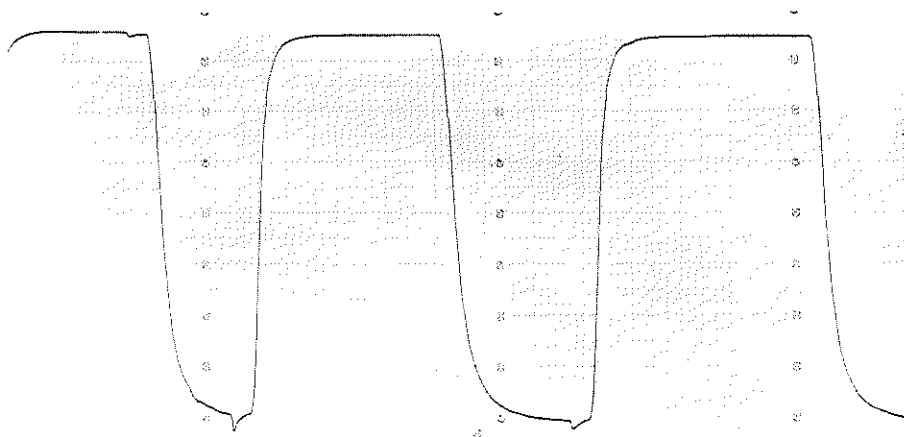


Fig. 13.  
Aanwijstijd van de Kipp Micrograph BD 3, nagegaan, door aan de arterie-punctienaald afwisselend bloed met en bloed zonder indo-cyaninegroen te presenteren. Afzuigsnelheid 37.8 ml/min. Verbinding tussen naald en cuvette: 20 cm. PVC-slang VX inw.  $\varnothing$  3.1 mm. + 10 cm. PVC-slang inw.  $\varnothing$  1.5 mm.  
Resultaat: 95% deflectie in 1.5 sec. en 100% deflectie in 3.2. sec.

<sup>+/</sup> Becton, Dickinson & Co., U. S. A.

<sup>++</sup> Harvard apparatus Co., inc. Dover, Massachusetts, U. S. A.

#### g. De bloedkering

Tussen cuvette en pomp bevindt zich een bloedkering, bestaande uit een perspex blok, bevattende twee kamers, gescheiden door een dunne, soepele rubber membraan. Men voorkomt hiermee het vastlopen van de zuiger in de spuit, waarmee gezogen en geperst wordt. Op het blok bevindt zich tevens een infusie-aansluiting, die dient om het afzuigsysteem onder druk te kunnen doorstromen (fig. 14).

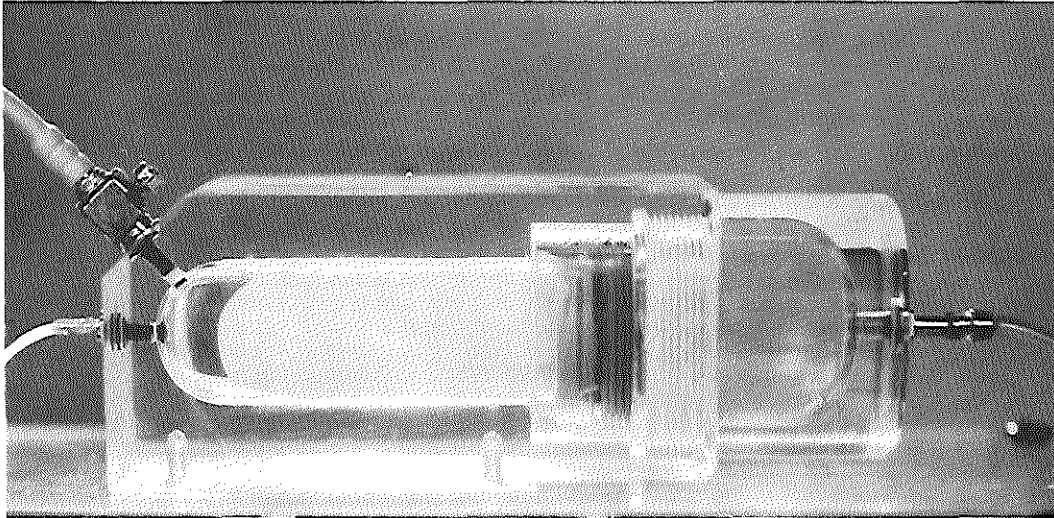


Fig. 14.  
De bloedkering.

#### h. De injectie-apparaat

Voor het verkrijgen van goed te interpreteren curven is het noodzakelijk de kleurstof zoveel mogelijk centraal en zo snel mogelijk in het veneuze systeem te brengen. Bij de injectie wordt ernaar gestreefd de eenheid van de hoeveelheid kleurstof zolang mogelijk te bewaren d. m. v. een zogenaamde bolus-injectie (zie fig. 7).

Het is bekend, dat de circulatietijd van een armvene naar een punt verder stroomafwaarts (long, tong en sinus caroticus) vrij sterk beïnvloed wordt door locale condities in de arm, die gebruikt wordt voor injectie van de indicator. In Samson Wright's Applied Physiology (1955) p. 264, wordt het volgende voorbeeld gegeven: bij bepaling van de "arm-carotis" tijd door middel van NaCN, wordt de arm eerst in een waterbad van  $27^{\circ}$  C. geplaatst en later in water van  $40^{\circ}$  C. De gemeten circulatietijden bedroegen respectievelijk 47 en 27 sec. In hetzelfde leerboek wordt aangegeven, hoe de circulatietijd voorts beïnvloed wordt door de zwaartekracht en spiercontracties in de voor de injectie gebruikte extremiteit. Heffen van arm of been, evenals aan de injectie voorafgaande spiercontracties geven een verkorting van de circulatietijd. Sommige onderzoekers trachtten dan ook de afvloed van de kleurstof-bolus naar het rechter atrium te bevorderen, door de arm hyperaëmisches te maken en direct na de injectie te heffen. Een doelmatiger wijze van injiceren werd gevonden in de zogenaamde "flush-methode". Hierbij wordt het "kleurstof-pakketje" door middel van een toegift van een relatief grote hoeveelheid vloeistof de vene ingedreven. Een eenvoudige berekening leert, dat deze methode veel doeltreffender is, dan de bovengenoemde hulpmiddelen. Aangenomen, dat tijdens de injectie, de vene in de bovenarm uitzet tot de straal 0.4 cm. bedraagt en dat de gemiddelde afstand van de punt van de injectienaald tot de oksel 25 cm is, dan bedraagt de inhoud van het uitgezette vat tijdens de injectie over het traject elleboog-oxsel, volgens de formule  $V = \pi r^2 l$ ,  $3.1 \times 0.16 \times 25 = 12.4 \text{ cm}^3$ . Met andere woorden: drijft men de kleurstof-bolus met behulp van 10 à 15 ml vloeistof in de arm-vene, dan belandt deze in de tijd, benodigd voor injectie ( $\approx 1$  sec.), reeds in het okselgebied. De locale condities van de arm spelen in deze omstandigheden een ondergeschikte rol. Niettemin zal men er bij vergelijkende proeven naar streven, deze condities zo veel mogelijk constant te houden. Zo werd door ons het onderzoek altijd verricht bij kamertemperatuur bij de liggende patiënt, de arm horizontaal in  $90^{\circ}$  abductie.

i. Dynamische ijking volgens Sparling

Zoals reeds in par. 4 aangegeven, kan het hartminutenvolume ( $\sim Q$ ) uit de kleurstofverdu-ningscurve, na semilogaritmische extrapolatie van het afgaandé been, berekend worden met de formule:

$$Q = \frac{I}{S c(t) \Delta t}$$

Hierin is:  $Q$  = Stroomsterkte in l/min.  
 $I$  = Hoeveelheid ingespoten kleurstof in mg.  
 $c(t)$  = Kleurstofconcentratie in mg/L  
 $t$  sec. na injectie

Hiervoor kan ook geschreven worden:

$$Q = \frac{I}{x \cdot y \cdot A} \quad (I)$$

Hierin is:  $A$  = Oppervlak van de curve (1e circulatie) in  $\text{mm}^2$ .  
 $y$  = Aantal mg/l kleurstof per mm op de y-as.  
 $x$  = Aantal minuten per mm. op de x-as.

De calibratie van de y-as is moeilijk.

Sparling beschreef een methode van ijken, die berust op het feit, dat de stroomsterkte in het afzuigstelsel bekend is. Door tijdelijk een mengkamer, de zogenaamde ijklus (fig. 15), in het afzuigstelsel te schakelen en hierin, via een rubber membraan, met behulp van een mi-croliterspuitje (fig. 16), enkele microliters kleurstof te spuiten, tijdens aanzuigen van bloed, kan een calibratie- of ijcurve worden geregistreerd (fig. 6).

Voor deze calibratiecurve geldt de formule:

$$Q_c = \frac{I_c}{S c(t) \Delta t}$$

Hierin is:  $Q_c$  = Stroomsterkte in het afzuigstelsel in l/min.  
 $I_c$  = Aantal milligrammen in de ijklus geïnjecteerde kleurstof.

Hiervoor kan ook geschreven worden:

$$Q_c = \frac{I_c}{x \cdot y \cdot A_c} \quad (II)$$

waarin  $A_c$  = Oppervlak calibratiecurve in  $\text{mm}^2$ .

Combinatie van (I) en (II) geeft:

$$Q = \frac{I}{I_c} \times \frac{A_c}{A} \times Q_c \quad (III)$$

Opmerking:

$x$  en  $y$  vallen weg en het oppervlak der curves behoeft niet in  $\text{mm}^2$  bepaald te worden. De con-centratie van de geïnjecteerde kleurstof doet er n.l. niets toe. Indien  $I$  en  $I_c$  beiden in ml wor-den uitgedrukt, verkrijgt men  $Q$  in l/min.

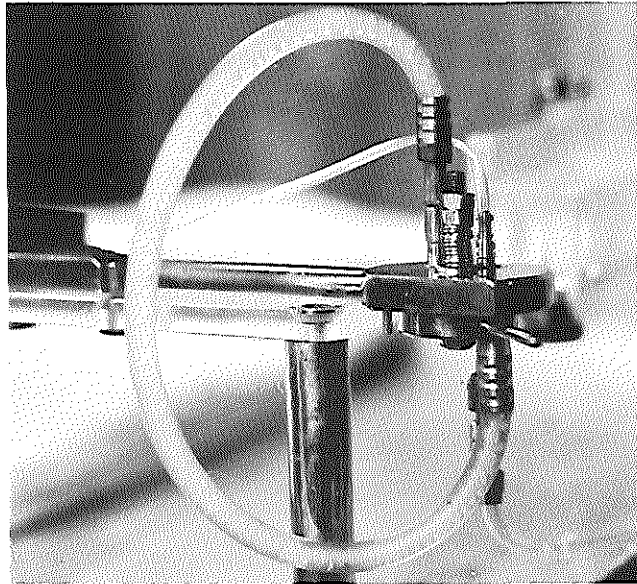


Fig. 15  
"IJKlus".

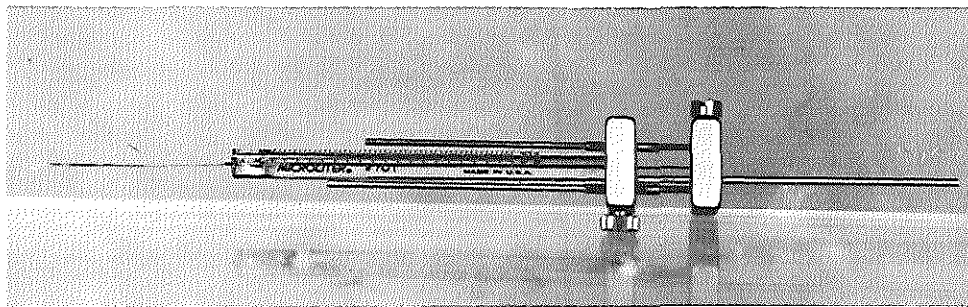


Fig. 16  
Microliter-spuitje. Teneinde steeds dezelfde dosis te kunnen injecteren is een afstelbare stuitpen aangebracht.

#### 6. Berekening van het hartminutenvolume

Ter berekening van het hartminutenvolume werd de onder par. 5. i afgeleide formule III verder vereenvoudigd, door voor  $I$ ,  $I_c$  en  $Q_c$  steeds dezelfde waarde aan te houden. De hoeveelheid indocyaninegroen te injecteren bij de patiënt ( $I$ ) werd steeds afgemeten met hetzelfde op 0.245 ml geijkte spuitje (fig. 7) +/. De hoeveelheid indocyaninegroen, die ter vervaardiging van een calibratiecurve in de ijklus werd gespoten bedroeg altijd 0.0014 ml. Hiervoor gebruikten wij een microliterspuitje als afgebeeld in fig. 16. De afzuigsnelheid van de pomp bedroeg steeds 0.0378 l/min.

Substitutie in formule III geeft:

$$Q = \frac{0.245}{0.0014} \times 0.378 \times \frac{A_c}{A} = . . . \text{ l/min.}$$

of

$$Q = 6.62 \times \frac{A_c}{A} = . . . \text{ l/min.}$$

waarin dus:  $A_c$  = Oppervlak van de in vitro verkregen calibratiecurve.

$A$  = Oppervlak van de in vivo verkregen curve, die de le circulatie weergeeft.

+/ Hamilton Co., Inc. Whittier California, U. S. A.

Het oppervlak A van de curve, die het hartminutenvolume weergeeft, kan op verschillende manieren worden bepaald <sup>4</sup>, 32, 41, 48, 66, 67, 72, 74, 87, 89, 113, 125, 136, 158, 159. Wij gebruikten de klassieke Stewart-Hamilton methode, die - hoewel nogal bewerkelijk - grote nauwkeurigheid waarborgt. De 1e circulatie werd dus gescheiden van de 2e, door het afdalende been van de bij de patiënt verkregen curve, uit te zetten op semi-logaritmisch papier, het verkregen recht lopende gedeelte te verlengen tot enkele procenten van de piekconcentratiewaarde en vervolgens wederom uit te zetten in de oorspronkelijke curve (fig. 17). Het aldus gereconstrueerde oppervlak A, zowel als het oppervlak van de calibratiecurve A<sub>c</sub> werden bepaald met een planimeter.

Voorbeeld van een berekening: In fig. 6 bedraagt het oppervlak van de calibratiecurve 412 planimeter-eenheden en het oppervlak van de bij de patiënt verkregen curve (na reconstructie) 348 planimeter-eenheden.

$$\text{Hartminutenvolume (Q)} = 6.62 \times \frac{412}{348} = 8.1 \text{ l/min.}$$

Deze werkwijze biedt tevens het voordeel, dat men onmiddellijk na vervaardiging van de calibratiecurve en de kleurstofverduunningscurve het hartminutenvolume tot op 0.5 à 1 l/min. nauwkeurig kan schatten.

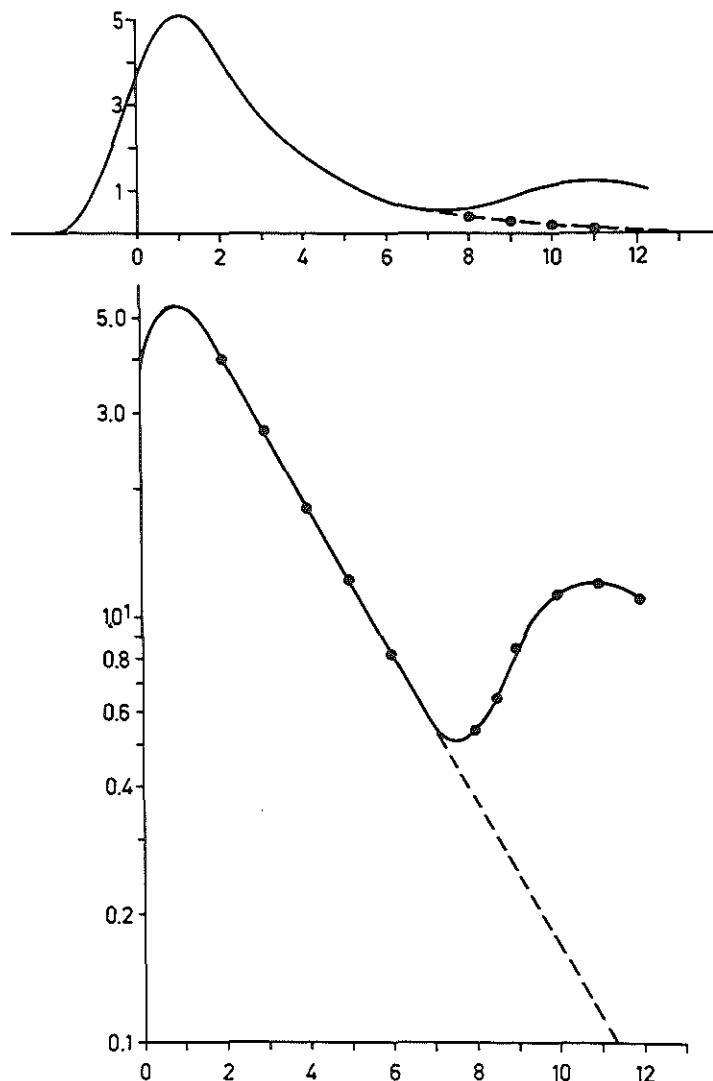


Fig. 17

Scheiding der recirculatie van de 1e circulatie volgens de Stewart-Hamilton methode.

Boven: De verkregen kleurstof-verduunningscurve. (Ononderbroken lijn.)

Onder: Dezelfde curve uitgezet op semi-logaritmisch papier.

Het dalende been vertoont aldus uitgezet een lineair verloop en kan lineair worden geëxtrapoleerd naar de basislijn van de semi-logaritmische schaal. De punten op de verkregen lijn, behorende bij bepaalde waarden op de x-as (bijv. 8, 9 en 10) leveren bijbehorende waarden op de y-as (hier: 0,37, 0,25 en ± 0,12). Deze punten worden aangegeven in de oorspronkelijke curve, waarna door deze punten het afgaande been verlengd wordt tot het de 0-lijn "raakt".

(Theoretisch gezien wordt uiteraard de 0-lijn nooit bereikt).

## 7. Overzicht van de afgeleide gegevens

Uit de kleurstofverduunningscurven, het hartminutenvolume, de intra-arteriële bloeddrukcurve en het lichaamsoppervlak, kunnen de volgende parameters van de circulatie worden afgeleid:

1. Hartfrequentie (Fr.).
2. Hart-index (H. I.) = Hartminutenvolume per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.
3. Slagvolume (S. V.).
4. Slag-index (S. I.) = Slagvolume per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.
5. Gemiddelde passagetijd ( $\bar{t}$ ) = De tijd, die verloopt tussen het moment van intraveneuze injectie en het moment, dat de helft van de hoeveelheid kleurstof de arteriepunctie-naald heeft bereikt.
6. Verschijningstijd ( $t_v$ ) = Tijdsverloop tussen moment van injectie en het verschijnen van de kleurstof bij de arteriepunctie-naald.
7. Intrathoracaal bloedvolume (I. T. B.).
8. Benaderde totale perifere weerstand (T. P. W.).
9. Systolische uitdrijvingstijd of ejectietijd, gecorrigeerd voor hartfrequentie (S. E. T<sub>c</sub>).

Bij patiënten met pulmonale recirculatie ten gevolge van een ventrikel-septum defect met links-rechts shunt, kunnen tevens worden berekend:

- 10<sup>a</sup>. Het longminutenvolume (Q<sub>p</sub>).
- b. De shuntgrootte (Q<sub>s</sub>).

### ad 1 Hartfrequentie

Deze kan rechtstreeks worden afgeleid uit de bloeddrukcurve, door de tijdsduur te meten tussen twee opeenvolgende complexen.

### ad 2 Hart-index

De hart-index wordt gevonden door het berekende hartminutenvolume te delen door het totale lichaamsoppervlak.

Het totale lichaamsoppervlak werd afgelezen met behulp van een diagram volgens Sendroy en Collison uit lichaamslengte en gewicht.

### ad 3 Slagvolume

Het slagvolume wordt verkregen door het hartminutenvolume te delen door de hartfrequentie.

### ad 4 Slagindex

Wanneer men het slagvolume deelt door het lichaamsoppervlak, verkrijgt men de slagindex.

### ad 5 Gemiddelde passagetijd of "circulatietijd"

Deze wordt bepaald door het oppervlak van de kleurstofverduunningscurve met behulp van een planimeter en een loodlijn op de tijdsas, in twee gelijke delen te delen. De tijd verlopend tussen het gemarkeerde injectie-moment en het snijpunt van genoemde loodlijn met de tijdsas, verminderd met de tevoren bepaalde circulatietijd in de verbindingsslangen tussen arteriepunctie-naald en cuvette, geeft de gemiddelde passagetijd. (De verticale stippellijn in fig. 6.) De gemiddelde passagetijd, berekend uit de kleurstofverduunningscurve kan als een equivalent beschouwd worden van de in de kliniek bepaalde circulatietijd met behulp van intraveneuze injectie van magnesiumsulfaat-oplossing.

### ad 6 Verschijningstijd

De verschijningstijd is de tijdsduur van het gemarkeerde injectie-moment tot aan het begin van het opstijgende been van de kleurstofverduunningscurve, verminderd met de passagetijd der afzuigslangen.

### ad 7 Intrathoracaal bloedvolume

Men benadert dit met behulp van de formule

$$I. T. B. = Q \times \frac{\bar{t}}{60} = \dots \text{ liter.}$$

Hierin is Q = hartminutenvolume en  $\bar{t}$  = gemiddelde passagetijd.

In feite berekent men met deze formule het naald-tot-naald volume. Het volume van de buiten de thorax gelegen vaten is evenwel te verwaarlozen.



ad 8 Benaderde totale perifere weerstand

Voor het berekenen van de totale perifere weerstand T. P. W. geldt de formule:

$$T. P. W. = \frac{\overline{AD} - \overline{CVD}}{Q} = \dots WE \text{ (Weerstands Eenheden);}$$

waarin  $\overline{AD}$  = Gemiddelde arteriële druk.  
 $\overline{CVD}$  = Gemiddelde centrale veneuze druk.  
 $Q$  = Hartminutenvolume.  
 1. WE = 80 dynes sec.  $cm^{-5}$

Bij patiënten zonder decompensatio cordis is  $\overline{CVD}$  zéér klein ten opzichte van  $\overline{AD}$ , zodat de benaderingsformule wordt:

$$T. P. W. = \frac{\overline{AD}}{Q} = \dots WE \quad (IV)$$

Tijdens het uitvoeren van de Valsalva-proef stijgt de  $\overline{CVD}$  tot een waarde bij benadering gelijk aan Valsalva-persdruk minus 6 mmHg. Daar wij de patiënten steeds lieten persen tot een intrathoracale druk van 20 mmHg wordt de benaderingsformule voor het berekenen van de T. P. W., tijdens uitvoeren van de Valsalva-proef

$$T. P. W. _v = \frac{\overline{AD} - 14}{Q} = \dots WE \quad (V)$$

Opmerking: De gemiddelde arteriële druk werd in navolging van Malmberg e. a. en Mc. Intosh e. a. steeds berekend met de formule:

$$\overline{AD} = DD + 1/3 PD$$

waarin DD = Diastolische druk.  
 PD = Polsdruk.

Een index, geschikt voor vergelijking van de T. P. W. bij verschillende patiënten, verkrijgt men door te corrigeren voor lichaamsoppervlak:

$$T. P. W. I. = \frac{\overline{AD}}{H. I.} = \dots WE / m^2 \text{ lichaamsoppervlak}$$

en

$$T. P. W. I. _v = \frac{\overline{AD} - 14}{H. I.} = \dots WE / m^2 \text{ lichaamsoppervlak}$$

ad 9 Systolische uitdrijvingstijd

De S. E. T. (systolic ejection time) wordt direct afgeleid uit de arteriële bloeddrukcurve, door de tijd te meten, die verloopt tussen het begin van het opstijgende been en het diepste punt van de incisura, respectievelijk het openen en sluiten van de aortakleppen. (zie Fig. 18). Correctie voor hartfrequentie geschiedde met een diagram volgens Meiners, waarbij werd omgerekend naar een hartfrequentie van 60/min. (S. E. T. <sub>c</sub> = gecorrigeerde S. E. T.).

ad 10 Berekening van het longminutenvolume en de shuntcirculatie bij patiënten met een ventrikel septum defect en links-rechts shunt

De kleurstofverduunningscurve bij patiënten met een links- rechts shunt door een ventrikel septum defect heeft een typisch verloop, gekenmerkt door een "vroege recirculatiepiek" (fig. 19). Deze vroege recirculatie-piek kan gescheiden worden van de "normale circulatie-piek" door semilogaritmische extrapolatie. De normale circulatie-piek  $A_n$  geeft in geval van een links-rechts shunt de longcirculatie weer, immers bij passage door de linker ventrikel treedt er geen verandering van de kleurstofconcentratie meer op door bloedbijmenging. De longcirculatie  $Q_p$  kan dus worden berekend met de formule (vgl. H. 3 par. 4)

$$Q_p = \frac{I}{\overline{Sc}_n(t) \Delta t} \quad (VI)$$

waarin  $I$  = Hoeveelheid bij de patiënt ingespoten kleurstof in mg.  
 $c_n(t)$  = Kleurstofconcentratie in mg/l, t sec. na de injectie.

Indien men gebruik maakt van de methode der dynamische ijking volgens Sparling kan men op de wijze als weergegeven in hoofdstuk 3 par. 5. i. , de volgende formule afleiden:

$$Q_p = \frac{I}{I_c} \times \frac{A_c}{A_n} \times Q_c \quad (VII)$$

waarin  $Q_p$  = Longcirculatie in l/min.  
 $I$  = Hoeveelheid bij de patiënt ingespoten kleurstof in ml.  
 $I_c$  = Aantal milliliters in de ijklus geïnjiceerde kleurstof ter vervaardiging van de calibratiecurve.  
 $A_c$  = Oppervlak calibratiecurve.  
 $A_n$  = Oppervlak van de curve corresponderend met normaal circulerend bloed.  
 $Q_c$  = Stroomsterkte in het afzuigstelsel in l/min.

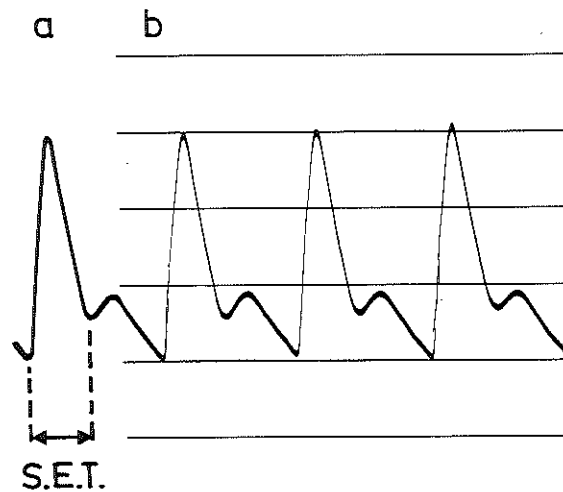


Fig. 18  
a. Schematische weergave van de arteriële drukcurve tijdens één hartcyclus. De systolische uitdrijvingstijd (S. E. T.) is aangegeven.  
b. Originele curve.

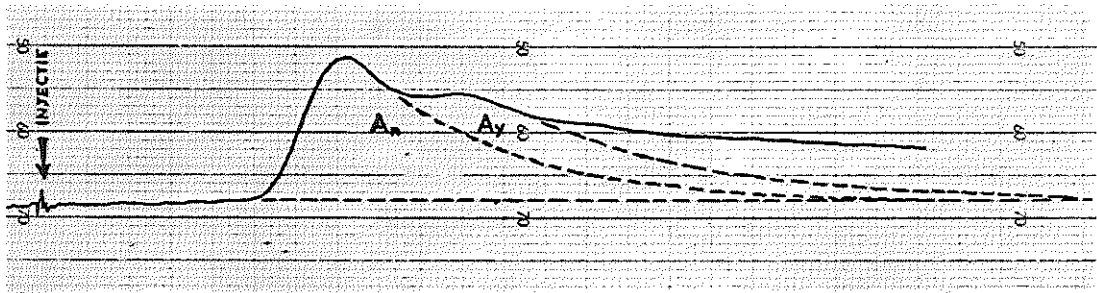


Fig. 19.  
Kleurstofverduunningscurve bij een patiënt met een ventrikelseptumdefect en links-rechts shunt.

Bij passage van de linker ventrikel, wordt een gedeelte van de langs komende kleurstof meegenomen door het "shuntbloed" en komt hierdoor opnieuw in de rechter ventrikel terecht. Zijlstra en Mook geven de volgende afleiding van een formule ter berekening van de shuntcirculatie:

Indien  $Y'$  de fractie voorstelt van het longdebiet, die via de shunt terugvloeit naar de rechter ventrikel, kan men uitgaande van het feit, dat hier als het ware opnieuw een kleurstof injectie wordt gegeven in de rechter ventrikel, ter berekening van de longcirculatie  $Q_p$  nogmaals formule VI toepassen, dus:

$$Q_p = \frac{Y' \times I}{S C_y(t) \Delta t} \quad (\text{VIII})$$

Hierin is:  $Y' \times I$  = De hoeveelheid in de rechter ventrikel "geinjecteerde" kleurstof in mg.

$C_y(t)$  = Kleurstofconcentratie in mg/l,  $t$  sec. na de "2e injectie".

Combinatie van de formules VI en VIII geeft:

$$Y' = \frac{S C_y(t) \Delta t}{S C_n(t) \Delta t}$$

In overeenstemming met formule I (Zie H. 3 par. 5i) volgt hieruit:

$$Y' (\%) = \frac{x \cdot y \cdot A_y}{x \cdot y \cdot A_n} \times 100$$

of

$$Y' (\%) = \frac{A_y}{A_n} \times 100 \quad (\text{IX})$$

Hiervoor kan ook geschreven worden:

$$Q_s = \frac{A_y}{A_n} \times Q_p \quad (\text{X})$$

waarin dus:  $Q_s$  = Shuntcirculatie

$A_y$  = Oppervlak van de vroege recirculatiepiek

$A_n$  = Oppervlak van de normale circulatiepiek

$Q_p$  = Longcirculatie.

Voorbeeld van de berekening van longcirculatie en shuntgrootte gebruik makend van formule VII en X:

Stel in fig. 19 is:

$A_n$  = 400 planimeter eenheden

$A_y$  = 100 planimeter eenheden.

Stel voorts, dat voor het oppervlak  $A_c$  van de bijbehorende calibratiecurve werd gevonden:

$A_c$  = 500 planimeter eenheden.

Dan is (vgl. H. 3 par. 6.):

de longcirculatie  $Q_p = 6.62 \times \frac{A_c}{A_n} = 6.62 \times \frac{500}{400} = 8.28$  l/min.

en

de shuntcirculatie  $Q_s = \frac{100}{400} \times 8.28 = 2.07$  l/min.

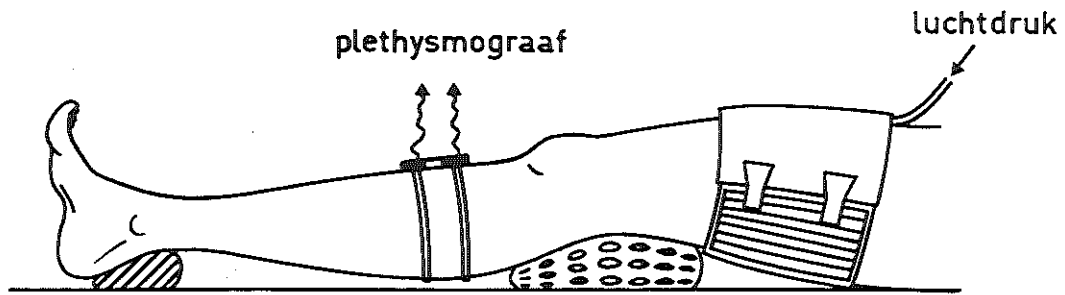


Fig. 20.  
Positie van de "touwjes van Whitney" ten opzichte van de luchtdrukmanchet.

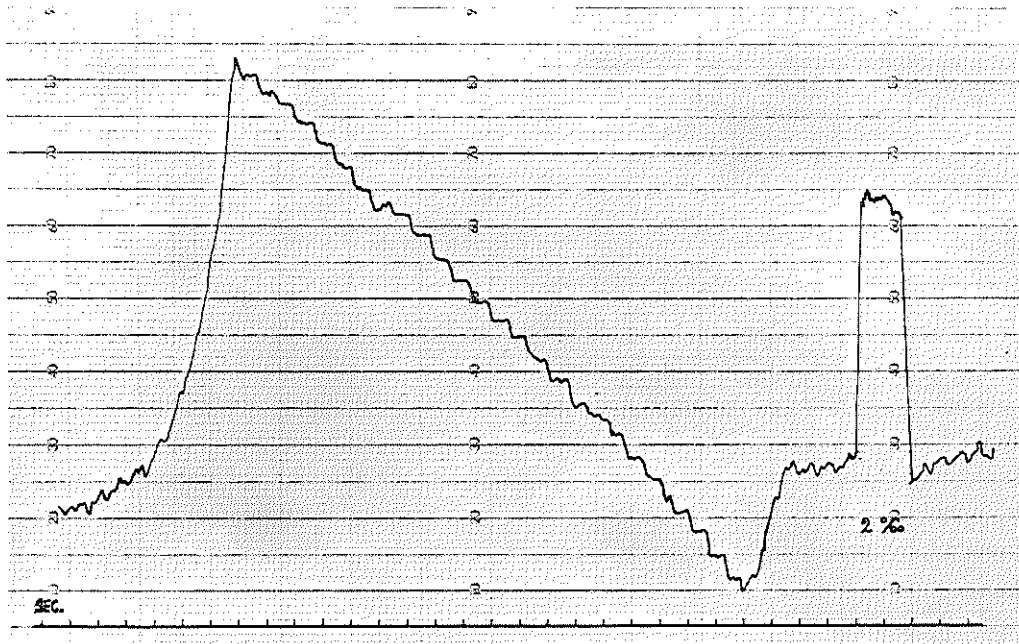


Fig. 21.  
Veneus-occlusieplethysmogram volgens Whitney. (Te lezen van rechts naar links).  
Het meettoestel heeft 3 ijkmogelijkheden, die respectievelijk 1, 2 en 5% volumetoename weergeven. In bovenstaand voorbeeld kan men met behulp van de ijkuitslag van 2% en de tijdlijn uitmaken, dat het onderbeen in 8.5 sec. met 2%, of in 1 minuut met 1.4% in volume is toegenomen. De stroomsterkte in het bewuste been bedraagt dus 1.4 ml/min. per 100 cm<sup>3</sup> "weefsel".

#### 8. Meting van de stroomsterkte in een extremititeit

Toegepast werd de plethysmografische methode volgens Whitney. Het principe hiervan is als volgt. Na het blokkeren van de veneuze afvoer uit een extremititeit, door middel van een luchtdrukmanchet op een spanning van  $\pm 60$  mmHg, blijft de arteriële bloedaanvoer nog enige tijd constant. De mate van zwelling van het weefsel distaal van de veneuze blokkade is aldus een maat voor de arteriële bloedaanvoer. Volgens Whitney manifesteert deze zwelling zich voornamelijk als omtrekverandering. Deze omtrekverandering is te meten door middel van dunne rubber slangetjes gevuld met kwik, aangelegd rond de extremititeit (fig. 20). Bij rekking neemt de elektrische weerstand in de met kwik gevulde slangetjes toe. Deze weerstandstoename kan gemeten worden met een brug van Wheatstone. <sup>1)</sup> De registratie werd verricht door middel van de direct schrijvende Kipp Micrograph BD 3. Dit toestel werd op een lage gevoeligheid ingesteld, om het aan te passen aan de plethysmograaf. Men registreert een pulserend stijgende curve. Naarmate het weefsel sneller zwelt, zal de hoek tussen de curve en de basislijn, groter zijn. Met behulp van een ingebouwd ijkstelsel, kan men het aantal aangevoerde millimeters bloed per 100 cm<sup>3</sup> weefsel berekenen (zie fig. 21).

1) Meetapparatuur: Loosco strain-gauge plethysmograph, Loosco N. V., Amsterdam.

Bij de interpretatie van de curven doen zich voetangels en klemmen voor. Meestal hebben de curven het verloop, zoals weergegeven in fig. 22. Bij I toont de curve een artefact, als gevolg van het plotselinge opblazen van de luchtdrukmanchet. Traject II geeft dat deel van de curve weer, dat correleert met de arteriële bloedaanvoer of stroomsterkte in de betreffende extremititeit. Ter hoogte van III toont de curve nogmaals een artefact, dat ook reeds werd opgemerkt door Ruland en Leyte (1960). Zij konden hier geen verklaring voor geven. Wij veronderstelden, dat de stijgende veneuze druk distaal van de manchet hiervan mogelijk de oorzaak was. Wij registreerden daarom tegelijkertijd de intraveneuze druk distaal van de manchet en het veneuze occlusieplethysmogram aan dezelfde extremititeit. Het bleek dat de veneuze druk opliep tot een waarde gelijk aan de manchetdruk. Het moment, dat deze waarde bereikt werd, kwam overeen met het moment, dat de knik ontstond in het plethysmogram (overgang II-III). Op het moment, dat de veneuze druk distaal van de manchet de druk in de manchet overtreft, ontstaat er weer een veneuze afvoer uit de onderarm (respectievelijk het onderbeen) (Zie ook Gerbrandy, 1951). De zwelling van het "weefsel" neemt minder of niet meer toe en de plethysmografische curve vlak af (=III). Wij stellen voor dit artefact te benoemen als het veneuze doorstroom effect. (Zie fig. 23.).

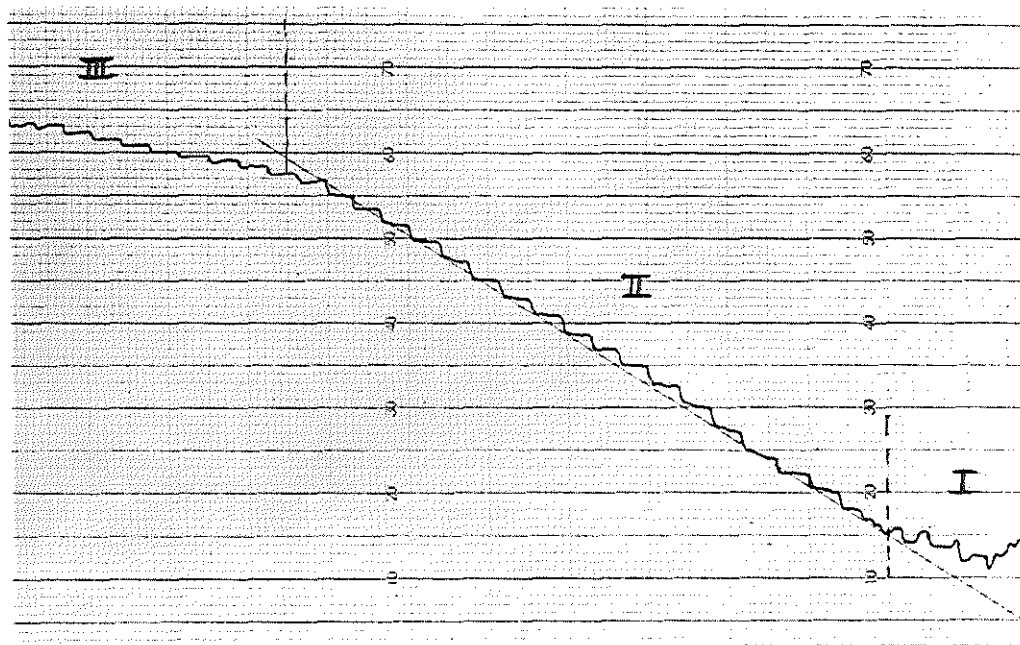


Fig. 22  
Artefacten in het veneus occlusie-plethysmogram.

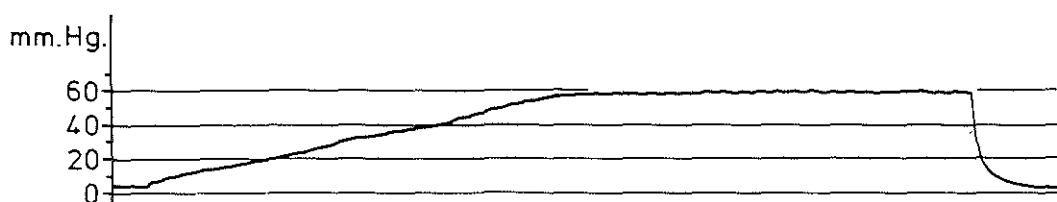


Fig. 23.  
Veneuze druk distaal van de tot 60 mm. Hg. opgeblazen luchtdrukmanchet.

### 9. Uitvoering van de Valsalva-proef

De Valsalva-proef werd als volgt gestandaardiseerd. De patiënt lag in een comfortabele houding, ademde betrekkelijk diep in, en blies - via een mondstuk en verbindingsslang - de kwikkolom in een kwikmanometer op tot 20 mm gedurende 30 sec. Er werd opgelet, dat geen lucht ontsnapte; zo nodig werd een neusklem aangebracht. Gezorgd werd, dat het hoofd bleef rusten

op de onderlaag (fig. 25). Omdat ook een zekere persdruk verkregen kan worden met de wangspieren <sup>46</sup>, werd met de hand steeds gecontroleerd of de intra-abdominale druk toenam, ten teken, dat dit ook met de intrathoracale druk het geval was. Schommelen van de kwikkolom, tijdens de Valsalva-proef, kon steeds verklaard worden door ongewenst meepersen met de wangspieren. Op de stabiliteit van de uitgeoefende druk werd dan ook altijd toegezien.

#### Opmerkingen

a. Bloedvolume en Valsalva-proef. Daar de veneuze druk tijdens de Valsalva-proef verhoogd is, bestaat in principe de mogelijkheid, dat het bloedvolume verandering ondergaat door indikking. Dit werd nagegaan, door bij 5 gezonde proefpersonen 10 bepalingen te doen van haemoglobinegehalte, haematocrietwaarde, serumalbumine- en totaal eiwitgehalte, direct vóór en na uitvoering van de standaard Valsalva-proef. De resultaten zijn weergegeven in tabel I. Uit deze tabel blijkt, dat geen verandering in het bloedvolume optreedt.

b. Beïnvloeding van bloeddruk en hartminutenvolume door wisseling in arteriële CO<sub>2</sub>-spanning en O<sub>2</sub>-verzadiging, tijdens de Valsalva-proef.

Uit de menselijke physiologie is bekend, dat de bloeddruk slechts weinig verandert, bij relatief grote wisselingen in arteriële CO<sub>2</sub>-spanning. Experimenten van Wright toonden aan, dat de alveolaire stapeling van CO<sub>2</sub> door "rebreathing" van een 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> mengsel, pas na 3 minuten, bij een CO<sub>2</sub>-spanning van meer dan 50 mmHg (= ± 20% toename!), aanleiding geeft tot stijging van de systolische druk en versnelling van de hartslag. Stijging van de CO<sub>2</sub>-spanning in het arteriële bloed, geeft via chemoreceptoren in de aortaboog en sinus caroticus en waarschijnlijk tevens door directe stimulatie van de vasomotorencentra in het verlengde merg, een tendens tot bloeddrukstijging. Deze tendens wordt echter weer teniet gedaan, door de directe werking van de oplopende CO<sub>2</sub>-spanning op de arteriolen, t. w. dilatatie. De centrale en perifere effecten van wisselende arteriële CO<sub>2</sub>-spanning zijn dus tegengesteld en verklaren de stabiliteit van de bloeddruk onder deze omstandigheden. Om een indruk te krijgen van de veranderingen in arteriële CO<sub>2</sub>-spanning, gingen wij de invloed na, van de standaard Valsalva-proef op het CO<sub>2</sub>% in de uitademingslucht van 3 proefpersonen. De metingen werden verricht met de Capnograph-Godart en geregistreerd met de Omnicriptor-Godart. Fig. 24 geeft de resultaten van het onderzoek weer. De stijging van het CO<sub>2</sub>% in de uitgeademde lucht, direct na beëindiging van de Valsalva-proef, vergeleken met ervoor, bedroeg respectievelijk 20, 18 en 20%. Tijdens de 2e expiratie ná de Valsalva-proef blijkt het CO<sub>2</sub>% in de uitgeademde lucht weer gelijk aan de uitgangswaarde te zijn.

Gelet op de experimenten van Wright, mag dus een storende invloed van stijgende CO<sub>2</sub>-spanning in het arteriële bloed op de bloeddruk uitgesloten geacht worden.

Smith en Crowell gingen bij honden de invloed na van het ademen van een 92% N<sub>2</sub> + 8% O<sub>2</sub> mengsel op de bloeddruk en het hartminutenvolume. Het blijkt, dat veranderingen pas na 1 minuut ontstaan. De Valsalva-proef wordt ingezet na een matig diepe inspiratie. Dit betekent, dat minstens 1000 ml lucht = ± 200 ml O<sub>2</sub> in de longen wordt gezogen. Daar een volwassene per ½ minuut ongeveer 125 ml O<sub>2</sub> verbruikt, is zelfs aan het einde van de Valsalva-proef het %age O<sub>2</sub> in de alveolaire lucht nog 8%. Aannemende, dat de resultaten van de hondenproeven ook toepasbaar zijn op de mens, kan geconcludeerd worden, dat ook de vermindering van O<sub>2</sub>%age in de alveolaire lucht tijdens de Valsalva-proef geen merkbare invloed heeft op hartminutenvolume en bloeddruk.

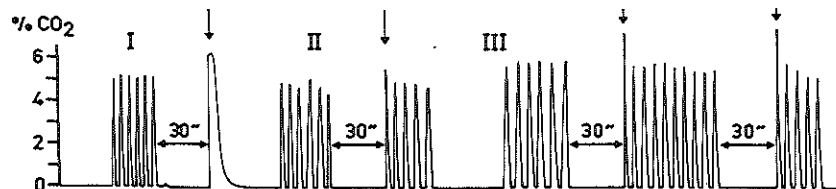


Fig. 24

Percentage CO<sub>2</sub> vóór en ná uitvoering van de gestandariseerde Valsalva-proef in de uitademingslucht van 3 gezonde proefpersonen.

<u>Tabel 1.</u>	<u>Monster</u>	<u>Hb. (gr%)</u>	<u>Hcrt. (%)</u>	<u>T.E. (gr%)</u>	<u>Alb. (gr%)</u>
	1a	13.8	42	7.9	4.6
	b	13.8	40	7.9	4.6
	2a	13.4	40	7.9	4.6
	b	13.5	41	7.9	4.6
	3a	13.2	40	8.0	4.9
	b	13.2	39	7.9	4.9
	4a	13.0	38	7.9	4.9
	b	13.1	39	7.9	4.9
	5a	13.9	42	8.1	5.2
	b	13.9	42	7.7	5.1
	6a	13.9	43	7.8	5.1
	b	14.3	44	7.9	5.2
	7a	16.8	49	7.8	4.8
	b	16.7	49	7.6	4.7
	8a	16.8	48	7.6	4.7
	b	16.7	49	7.5	4.7
	9a	17.2	50	8.3	4.4
	b	17.1	50	7.9	4.4
	10a	17.1	50	8.1	4.5
	b	16.8	49	7.9	4.4

Haemoglobine gehalte, haematocrietwaarde, totaal eiwitgehalte en albumine gehalte in het bloed van 10 gezonde proefpersonen vóór (a) en ná (b) uitvoering van de Valsalvaproef met persdruk van 20 mmHg gedurende 30 seconden.

#### 10. Proefopstelling

De onderzochte patiënten zijn naar gelang van variaties in proefopstelling, in 3 groepen in te delen:

Groep I: Patiënten, bij wie de intra-arteriële bloeddruk en het hartminutenvolume werden gemeten, zonder dat er een Valsalva-proef werd uitgevoerd.

Groep II: Patiënten, bij wie de intra-arteriële bloeddruk en het hartminutenvolume voor en tijdens uitvoering van de Valsalva-proef werden gemeten.

Groep III: Patiënten, bij wie voor en tijdens de Valsalva-proef de intra-arteriële bloeddruk en de stroomsterkte in een onderbeen werden gemeten.

Bij enkele patiënten werd bovendien de perifere veneuze druk voor en tijdens de Valsalva-proef bepaald. Ook werd bij een klein aantal een kleurstofverduunningscurve direct na beëindiging van de Valsalva-proef vervaardigd.

De onderzoekprocedure is bij groep II het uitgebreidst. Het onderzoek omvat hier de volgende fasen:

1. Uitleg van het onderzoek en geruststelling van de patiënt.
2. Venepunctie in de rechter arm + aansluiting van de injectie-apparatuur.
3. Arteriepunctie in de linker arm + aansluiting op de afzuig-apparatuur.
4. Vervaardiging van een of meer calibratiecurven.
5. Vervaardiging van een of meer kleurstofverduunningscurven.
6. Vervaardiging van een of meer kleurstofverduunningscurven tijdens uitvoering van de Valsalva-proef.
7. Registratie van een intra-arteriële bloeddrukcurve.
8. Registratie van een intra-arteriële bloeddrukcurve tijdens en ná uitvoering van de Valsalva-proef.

Bij groep I komen fase 6 en 8 te vervallen.

Bij groep III is het onderzoekschema als volgt:

1. Uitleg van het onderzoek en geruststelling van de patiënt.
2. Arteriepunctie in de rechter of linker arm en aansluiting op de bloeddruk-registratie-apparatuur.
3. Aanleggen van de "touwtjes van Whitney" om het linker onderbeen, en aansluiting op de plethysmograaf.
4. Gelijktijdige vervaardiging van een intra-arteriële bloeddrukcurve en veneus-occlusie plethysmogram in rust.
5. Gelijktijdige vervaardiging van een intra-arteriële bloeddrukcurve en veneus occlusie plethysmogram tijdens uitvoering van de Valsalva-proef.

## Gedetailleerde beschrijving van de gang van zaken bij het onderzoek van patiënten ingedeeld in groep I en II

Alle klinische patiënten werden onderzocht in de middaguren ( $\pm 15.00$  u.), tenminste twee en een half uur na het gebruik van een licht middagmaal, bestaande uit soep of pap. Na deze maaltijd hielden zij bedrust. Er werd bovendien een klein aantal patiënten poliklinisch onderzocht. Deze patiënten hielden voor het onderzoek dertig minuten rust. In de op kamertemperatuur gebrachte onderzoekkamer lagen de patiënten op een onderzoekbank, die ter hoogte van de schouders voorzien was van twee met schuimrubber beklede armsteunen, loodrecht op de lange-as. Het hoofd rustte op een kussen (fig. 25). Aan de patiënt werd altijd op begrijpelijke wijze uitgelegd, wat er met hem of haar ging gebeuren. Het onderzoek verliep verder als volgt. Na desinfectie van de huid met jodiumtinctuur 2% werd op gebruikelijke wijze een grote armvene (bij voorkeur de vena cephalica) gepuncteerd met een naald van een door het centraal laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Roode Kruis geleverd afneemsysteem. Deze naald werd via het injectie-apparaatje, verbonden met een langzaam lopend infuus, bevattend NaCl oplossing 0.6%. Tijdens de hele onderzoekprocedure werd van deze hypotone zoutoplossing nooit meer dan 100 ml toegediend. Daarna werd na desinfectie van de huid, de linker arteria brachialis gepuncteerd met een Courmand-naald no. 6. Locale anaesthesie bleek slechts bij uitzondering gewenst te zijn. Vervolgens werd de arteriepunctienaald, via luer-lok vattingen en PVC-slang (No. VX 0.82 inw.  $\varnothing$  3,1 mm, lengte  $< 25$  cm) aangesloten op de platte kraan van de ijklus. Door aansluiting van een onder druk staand infuus (500 ml 0.6% NaCl oplossing + 50 mg heparine) op de bloedkering, werd stolling in de afzuigrichting voorkomen. Bloedstolling ter hoogte van de naaldpunt werd tegengegaan door injectie van 25 mg heparine. Na het instellen van de gevoeligheid van de CC-oximeter (na afsluiten van het infuus) werd bloed met de pomp uit de arterie aangezogen om de verbindingstukken op luchtdichtheid te controleren en om te compenseren voor reflecterend licht uit kleurstofvrij bloed (vgl. H. 3 par. 5). Na terugpompen van het bloed in de arteria brachialis werd dan opnieuw aangezogen, maar ditmaal met ingeschakelde ijklus. Met behulp van het microliterspuitje werden daarbij één of meer calibratiecurven vervaardigd.

Nadat het bloed wederom teruggepompt was, werd met uitgeschakelde ijklus de zuigpomp weer in werking gesteld. Direct hierop werd onder aftellen, via het injectie-apparaatje een afgepaste hoeveelheid indocyaninegroen in de veneuze circulatie gespoten en een kleurstofverduunningscurve geschreven. De assistente markeerde het injectie-moment op de recorder. De patiënten van groep I ondergingen hierna een intra-arteriële bloeddrukmeting, waarna het onderzoek beëindigd werd.

De patiënten uit groep II voerden vervolgens de Valsalva-proef uit. Tijdens de uitvoering van de Valsalva-proef, werd opnieuw een kleurstofverduunningscurve geschreven, waarbij zowel het begin van de proef, als het injectie-moment werden gemarkeerd. Bij acht patiënten werd nog een kleurstofverduunningscurve geschreven, direct na beëindiging van de Valsalva-proef. Soms volgde, na restabilisatie van de circulatie nog een controle-bepaling zonder Valsalva-proef. Vervolgens werd de arterienaald met zijn verbindingsslang losgemaakt van de ijklus en verbonden met de 4-wegkraan van de drukmeetkop. De arteriële bloeddruk werd dan geregistreerd voor, tijdens en na een herhaalde Valsalva-proef.

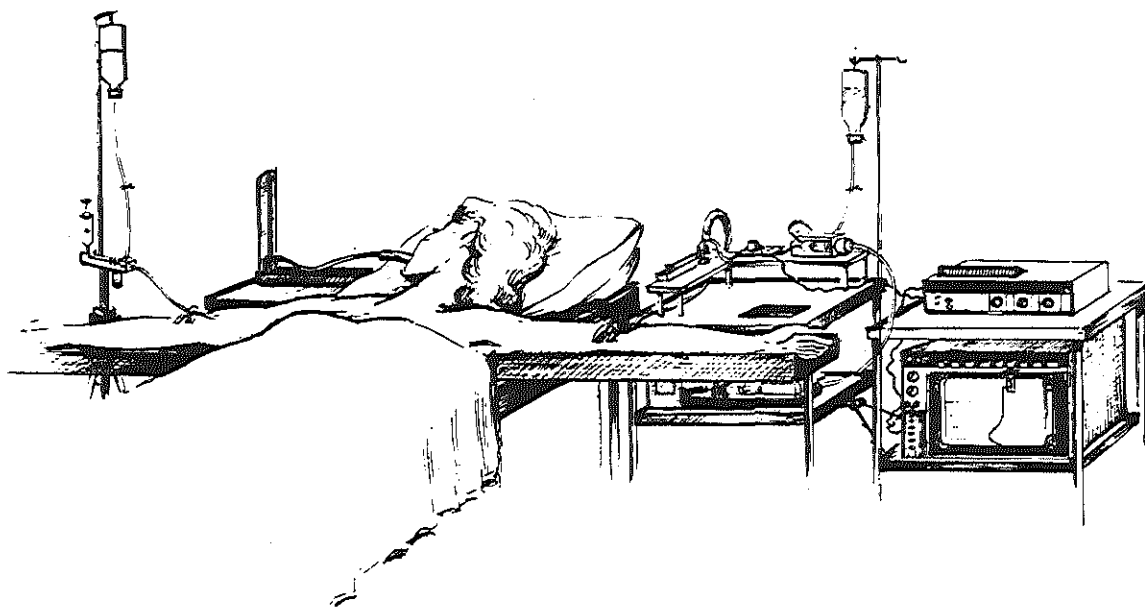


Fig. 25.  
Overzicht van de proefopstelling nodig voor het vervaardigen van een kleurstofverduunningscurve.



In enkele gevallen werd nog een meting van de perifere veneuze druk verricht. Ook werden eenmaal via 2 drukkoppen, de arteriële en veneuze druk gelijktijdig gedurende de Valsalva-proef vastgelegd. Hierna werd het onderzoek beëindigd, door de punctienaalden te verwijderen. De arteriepunctie-opening werd met handkracht getamponneerd gedurende 5 à 10 minuten ten-einde haematoomvorming te voorkomen. Er werd steeds een drukverband aangelegd.

Opmerking: Bij sommige patiënten kon het onderzoek op grond van technische moeilijkheden niet volledig worden uitgevoerd. Zo kwam het nogal eens voor dat na vervaardiging van kleurstofverduunningscurven, de arteriepunctienaald verstopt raakte, zodat geen intra-arteriële bloeddruk meer gemeten kon worden. De onvolledige gegevens van deze patiënten zijn overigens wel opgenomen in de overzichtstabel (bijlage II).

#### Gecombineerde meting van intra-arteriële bloeddruk en doorstroming van het linker onderbeen vóór en tijdens uitvoering van de Valsalva-proef

De gang van zaken bij dit onderzoek was, wat betreft de inleiding, de techniek van de arteriepunctie en de registratie van de intra-arteriële bloeddrukcurve, gelijk aan die bij groep I en II. Het registreren van een veneus occlusie plethysmogram verliep als volgt. De "kwik in rubber" slangetjes (touwtjes van Whitney) werden om het dikste deel van de linker kuit onder zeer lichte spanning aangelegd. Hiervoor zijn "touwtjes" van verschillende lengte beschikbaar. De kuit werd vrijgelegd van de onderlaag. Na aansluiting van de "touwtjes" op de plethysmogroaf, werd met de daarvoor bestemde knoppen op het schakelpaneel de brug van Wheatstone zodanig in balans gebracht, dat de schrijver van de recorder zich aan de basis van het papier bevond. Hierna werd de gevoeligheid ingesteld, door middel van de vervaardiging van een proefcurve. De luchtdrukmanchet, aangelegd om het linker bovenbeen, werd middels de hiertoe bestemde knop, binnen enkele seconden op de vooraf ingestelde spanning van  $\pm 60$  mmHg gebracht. De recorder schreef een stijgende curve (papersnelheid 0.8 cm/sec.). Aan de hand van deze curve werd de gevoeligheid bijgeregeld. De curve gold als ideaal, wanneer de hoek met de basislijn ongeveer  $45^\circ$  bedroeg. Na de proefcurve volgde de eigenlijke meting. Na het schrijven van enkele ijkwaarden werden één of meer curven in rust geregistreerd. Vervolgens voerde de patiënt de Valsalva-proef uit, waarbij opnieuw een veneus-occlusieplethysmogram werd geschreven. Tegelijkertijd werd een intra-arteriële bloeddrukcurve geregistreerd. Desgewenst werd de gehele procedure nog eenmaal herhaald.

#### 11. Sterilisatie van de apparatuur

Tenminste 24 uur voor gebruik werd de gehele afzuigapparatuur gevuld met  $\frac{1}{2}\%$  cetrimide-oplossing. Vóór de aanvang der metingen werd het gedeelte, dat met bloed in aanraking komt, zoveel mogelijk ontdaan van cetrimide-oplossing en vervolgens doorgespoeld met steriele zoutoplossing. Ná de bepalingen werd eerst het bloed zo goed mogelijk verwijderd, waarna opnieuw gespoeld werd met steriele zoutoplossing en tenslotte cetrimide tot de spoelvloeistof steeds volkomen helder was. De PVC-slangen en het injectie-apparaatje werden bewaard in 1% chloorhexidine-oplossing in water. De overige instrumenten werden kiemvrij gemaakt in de autoclaaf.

#### 12. Complicaties

Complicaties van ernstige aard werden nooit gezien. In ongeveer 1 op de 3 gevallen deed zich de dag ná het onderzoek temperatuursverhoging voor, een enkele maal tot  $39^\circ$  C. Eén patiënt ondervond een koude rilling op  $\pm 5$  uur na het onderzoek. Gevreesd werd aanvankelijk, dat onvoldoende sterilisatie van de apparatuur hiervoor verantwoordelijk was. Kweken uit de cetrimide-oplossing, gebruikt om het apparaat steriel te houden, leverden echter nooit iets op. Wel werden, na het geheel uit elkaar nemen van de apparatuur, ondanks de intensieve spoelingen, in de kranen soms toch nog bloedsporen aangetroffen. Na een dergelijke demontage leverden de bepalingen bij de eerstvolgende patiënt nooit febrile reacties op. Wij kwamen daarom tot de conclusie, dat bloedsporen verantwoordelijk gesteld moesten worden voor deze koortsreacties.

De overige complicaties beperkten zich tot haematoomvorming ter plaatse van de puncties.

#### 13. Statistische bewerking van de resultaten

Voor de bewerking van de resultaten was de hulp van een statisticus onontbeerlijk. Terwille van de overzichtelijkheid worden de statistische methoden, tezamen met tabellen en grafieken, vermeld in de desbetreffende paragrafen. Verder zijn voorbeelden van de berekeningen vermeld in Bijlage II.

#### 14. Reproduceerbaarheid der bepalingen

Als maat voor de reproduceerbaarheid werd gebruikt de variatie-coëfficiënt (V), d. i. de standaardafwijking (S) van het gemiddelde ( $\bar{x}$ ), uitgedrukt in procenten ( $V = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$ ). Om een indruk te krijgen over de reproduceerbaarheid van de in vivo verkregen kleurstofver-

dunningscurve, werden de oppervlakken van de curven vergeleken van twee opeenvolgende bepalingen bij patiënten in een steady state (tabel 2). Voor deze reeks van duplobepalingen werd berekend:  $V = 3.5\%$ . Dit betekent dat de kans, dat de curvenparen meer dan  $3.5\%$  van hun gemiddelde afwijken, kleiner is dan  $5\%$ .

Tabel 2.

Nr. v. d. patiënt.	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
3	192	202		
4	230	250		
12	220	208		
13	468	485		
19	295	314	(315)	
21	335	335		
23	330	332		
24	205	200		
25	421	416	(411)	(420)
27	273	275		
28	606	603	(604)	
29	167	195		
62	555	540		
66	497	507		
67	567	580		
68	640	700		
69	210	230		
70	625	620		

Reproduceerbaarheid van de kleurstofverdundingscurve bij de patiënt.  
Vergelijking van de oppervlakken der curves van opeenvolgende bepalingen telkens bij dezelfde patiënt.

De reproduceerbaarheid van de calibratiecurve werd nagegaan door bij herhaling (10x) uit een reservoir via de ijklus, bloed aan te zuigen en met het op  $1.4\mu\text{l}$  afgesteld microliterspuitje een calibratiecurve te vervaardigen. De oppervlakken van de verkregen curven waren als volgt: 249-240-246-241-244-230-244-231-235-241. Dit levert:  $V = 2.6\%$

De reproduceerbaarheid van de veranderingen in arteriële bloeddrukcurven tijdens herhaalde Valsalva-proeven werd bij zeven patiënten onderzocht. Per patiënt werden twee of meer intra-arteriële bloeddrukcurven vervaardigd, tijdens opeenvolgende identiek uitgevoerde Valsalva-proeven. Van de verkregen curven werd het verschil in systolische en diastolische druk afgelezen in millimeters papierhoogte tijdens respectievelijk phase 0,  $\text{II}^a$ ,  $\text{II}^b$  en IV van de Valsalva-proef (tabel 3).

Van de aldus verkregen waarde voor de polsdruk, uitgedrukt in mm, werd de reproduceerbaarheid nagegaan om een indruk te krijgen over de reproduceerbaarheid van de bloeddrukcurve als geheel. Het volgende werd gevonden:

	phase 0	phase $\text{II}^a$	phase $\text{II}^b$	phase IV
$V =$	3.5%	7.6%	6.8%	5.0%

De veranderingen in de arteriële bloeddrukcurve, afgelezen aan de veranderingen in polsdruk, blijken dus bij opeenvolgende Valsalva-proeven, redelijk reproduceerbaar te zijn.

De reproduceerbaarheid van de veranderingen in de stroomsterkte in het linker onderbeen tijdens herhaalde Valsalva-proeven, werd bij 9 proefpersonen onderzocht. De gegevens zijn weergegeven in tabel 4. Als basis van vergelijking geldt de tangens van de hoek, die de stijgende curve maakt met de basislijn ( $\text{tg } \alpha$ ). De statistische bewerking leert, dat  $V = 19.2\%$ . Het is duidelijk, dat dit type meting aanzienlijk minder goed reproduceerbaar is dan de intra-vasale metingen.

Tabel 3.

Nummer van de patiënt in tabel 7.	Valsalva-persdruk in mm. Hg	Phase 0	Phase II <sup>a</sup>	Phase II <sup>b</sup>	Phase IV
1	20	30	14	20	36
	20	29	14	21	37
3	20	22	14	26	25
	20	22	14	29	30
	40	22	10	15	36
	40	22	10	15	36
6	20	18	18	16	19
	20	18	18	17	19
	20	19	19	18	20
10	20	39	27	31	41
	20	39	24	29	39
13	40	28	9	15	38
	40	25	9	14	36
16	20	31	25	35	40
	20	33	23	32	40
17	20	26	11	15	35
	20	25	11	15	35
	20	25	9	12	36

Reproduceerbaarheid van de veranderingen in arteriële bloeddruk tijdens herhaalde Valsalva-proeven, bij 7 patiënten.

Tabel 4.

Zonder Valsalva-proef	Tijdens Valsalva-proef	
tg. $\infty$	Bepaling I tg. $\infty$	Bepaling II tg. $\infty$
0.65	0.45	0.51
0.71	0.40	0.33
0.86	0.25	0.26
0.54	0.27	0.25
0.78	0.62	0.66
0.49	0.41	0.36
0.95	0.52	0.54
0.86	0.31	0.58
1.12	0.16	0.29

Reproduceerbaarheid van de veranderingen in stroomsterkte in het linker onderbeen tijdens herhaalde Valsalva-proeven bij 9 proefpersonen.

Vergelijking van patiënten-groepen en metingen in rust

1. Inleiding

In het vorige hoofdstuk werd reeds aangegeven, dat slechts een gedeelte van de patiënten de Valsalva-proef uitvoerde.

In dit hoofdstuk worden de vier groepen patiënten, waarvan de samenstelling zal worden besproken, onderling vergeleken in een "steady state".

Van een werkelijke basale conditie was bij de gemiddelde patiënt uiteraard geen sprake. De patiënten waren niet nuchter, de dag was reeds halverwege gevorderd, en het aanschouwen van de outillage was voor de meesten hunner een ervaring, die slechts ten dele geneutraliseerd kon worden door het geruststellende gesprek dat aan het onderzoek voorafging. Wij hebben niettemin getracht, na te gaan of de patiënten in de verschillende groepen in gelijke mate aan stress onderhevig waren. Hetzelfde geldt voor leeftijds- en geslachtsverdeling.

Hierna volgt een vergelijking van de uitkomsten in de verschillende groepen.

De bedoeling van de bewerking van deze gegevens is, de groepen in haemodynamisch opzicht zo goed mogelijk te definiëren, en daarbij een "petitio principii" te vermijden.

2. Selectie van patiënten

Het totale aantal onderzochte patiënten (zie overzichtstabel I) werd in vier groepen patiënten ingedeeld, die volgens de verwachting in haemodynamisch opzicht van elkaar te onderscheiden waren. In elke groep vindt men dus zowel patiënten, die in tweede instantie de Valsalva-proef wel uitvoerden, als patiënten die alleen in rust werden onderzocht.

1. 12 patiënten met normale bloedsomloop,
2. 25 patiënten met essentiële hypertensie,
3. 6 patiënten met verschijnselen van algemene hypercirculatie,
4. 12 patiënten met pulmonale hypercirculatie.

Ad 1. Groep "normale circulatie"

Hiervoor werden vrijwilligers aangezocht onder de op de interne afdeling opgenomen patiënten, bij wie geen afwijkingen aan hart, vaten en bloedsomloop waren gevonden, met inbegrip van het electrocardiogram en de thoraxfoto. Deze patiënten werd uitgelegd, dat het onderzoek voor hen niet essentieel was. Voorts omvatte deze groep enkele patiënten, die waren opgenomen ter uitsluiting van het bestaan van een atrium- of ventrikel-septum defect. De aanleiding was, dat er een geruis aan het hart werd gehoord, waarvan niet zonder meer kon worden uitgemaakt of het organisch was of niet. Een anatomische oorzaak werd uitgesloten door middel van hartcatheterisatie resp. het verkrijgen van een normaal gevormde kleurstofverduunningscurve. Twee patiënten waren afdoende behandeld wegens hyperthyreoidie resp. ijzergebreksanaemie. Bij enkele andere patiënten uit deze groep werd, op grond van poliklinisch wisselende resultaten van bloeddrukmetingen, aan hypertensie gedacht. Toen dit bij klinisch onderzoek, o. a. met behulp van automatische bloeddrukmeting, niet kon worden bevestigd, werden ook zij toegevoegd aan de groep normale proefpersonen.

ad 2. Groep "essentiële hypertensie"

Deze groep omvat patiënten, bij wie zowel poliklinisch als klinisch herhaaldelijk met de Riva Rocci methode en ook bij automatische bloeddrukmeting diastolische bloeddrukwaarden boven 100 mmHg werden gevonden. Bekende oorzaken voor hypertensie waren tevoren zo goed mogelijk uitgesloten.

ad 3. Groep "algemene hypercirculatie"

In deze groep zijn ondergebracht patiënten met ernstige anaemie (Hb. lager dan 8 gr. %), hyperthyreoidie (P. B. I. hoger dan 10 δ%) en één patiënt met een chirurgisch aangebrachte arterio-veneuze shunt aan de linker onderarm.

ad 4. Groep "pulmonale hypercirculatie"

Het betreft hier steeds patiënten met een ventrikel-septum defect met links-rechts shunt. De diagnose "ventrikel-septum defect" werd gesteld op auscultatoire en phonocardiografische gegevens en soms de uitkomsten van hartcatheterisatie. De diagnose kon in alle gevallen worden bevestigd door het abnormale patroon van de kleurstofverduunningscurve.

Opmerking: In de overzichtstabel bijlage I, zijn dus slechts dié patiënten opgenomen, waarvan volledige gegevens ter beschikking stonden. In de overzichtstabel bijlage II worden bovendien alle patiënten vermeld, waarbij een onvolledig onderzoek werd uitgevoerd.

3. Biologische vergelijkbaarheid der groepen

a. Geslachtsverdeling

In de overzichtstabel van bijlage I is de geslachtsverdeling in elk der groepen aangegeven.

De verhouding tussen mannen en vrouwen is in de groepen nogal verschillend. De kans bestaat, dat de haemodynamische parameters door deze ongelijke geslachtsverdeling enigszins worden beïnvloed. Aan de literatuur ontleen wij in dit verband de volgende gegevens.

Wade en Bishop (1962) inventariseerden een groot aantal gegevens van verschillende auteurs. Zij berekenden bij 79 normale vrouwen een hartindex van gemiddeld 3.61 l/min./m<sup>2</sup> en bij 431 mannen een waarde van 3.56 l/min./m<sup>2</sup>. Hamilton e. a. (1954) gingen de invloed na van sexe en leeftijd op de indirect gemeten arteriële bloeddruk bij 2031 patiënten. Op het 20e levensjaar was de systolische druk van de onderzochte vrouwen 1 à 2 mmHg hoger en de diastolische druk  $\pm$  1 mmHg lager dan bij mannen. Op het 40e levensjaar was de systolische druk, zowel als de diastolische druk 2 à 3 mmHg lager dan bij de onderzochte mannen.

Het lijkt dan ook onwaarschijnlijk, dat de ongelijke geslachtsverdeling in de verschillende groepen afbreuk doet aan de vergelijkbaarheid van deze groep.

#### b. Invloed van de leeftijd

Zoals eveneens uit de overzichtstabel van bijlage I blijkt, ligt de gemiddelde leeftijd voor de groepen "normale circulatie", "essentiële hypertensie" en "algemene hypercirculatie" in dezelfde orde van grootte, doch de gemiddelde leeftijd van de groep "pulmonale hypercirculatie" wijkt er sterk van af. Om toch tot vergelijking der groepen te kunnen komen, met inachtneming van het verschil der leeftijden, moest een statistische bewerking worden toegepast, die het volgende inhoudt:

De gemiddelde leeftijd van de patiënten uit de vier groepen tezamen werd berekend op 40 jaar. Voor ieder der vier groepen werd vervolgens steeds de waarde van één der haemodynamische parameters (systolische druk, diastolische druk, hartfrequentie, hartminutenvolume, hartindex, gemiddelde passagetijd en systolische uitdrijvingstijd) uitgezet tegen de leeftijd, waarbij de regressielijn werd berekend. Vergeleken werden dus steeds vier regressielijnen, waarvan de helling bepaald wordt door de regressie-coëfficiënt. Iedere regressielijn wordt verkregen uit een puntenwolk, waarvan ieder der punten een bepaalde deviatie vertoont ten opzichte van de regressielijn. Het laat zich begrijpen, dat bij het vergelijken der regressies, zowel de hellingen van de regressielijnen (regressie-coëfficiënten) als de deviaties van de punten ten opzichte van de regressielijnen een rol spelen. Daarom werd door middel van variantie-analyse nagegaan of er in deze opzichten significante verschillen bestonden voor ieder der parameters, tussen de vier groepen. Dit bleek nimmer het geval te zijn. Het is nu mogelijk te komen tot een zogenaamde "geadjusteerd gemiddelde" van ieder der parameters, om deze zodoende te kunnen vergelijken. Dat wil zeggen, we vergelijken alle parameters als waren zij bepaald op 40-jarige leeftijd, zijnde het gemiddelde der vier groepen als geheel. Dit gaat als volgt in zijn werk (zie fig. 48 bijlage III).

Naast de vier regressielijnen van de vier groepen, wordt ook de regressielijn van alle punten der vier groepen tezamen uitgezet. Daarna worden de werkelijke gemiddelden uit ieder der vier groepen evenwijdig aan de gemeenschappelijke regressielijn verschoven tot ze de "40-jaren-verticaal" bereiken. De bijbehorende waarde van de betreffende haemodynamische parameters kan op de y-as worden afgelezen. Pas hierna wordt nagegaan of de geadjusteerde gemiddelden van de parameters significant van elkaar verschillen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de toets van Student.

#### c. Invloed van "stress"

Nervositeit en angst verhogen de polsfrequentie en het hartminutenvolume. De polsfrequentie is de gevoeligste graadmeter <sup>81a</sup>. In een klein percentage der gevallen ondervindt ook de bloeddruk duidelijk de invloed van stress. Bij het vergelijken van de betrekkelijk kleine groepen, zou een vertekend beeld kunnen ontstaan, tenzij in elke groep de "stress-factor" zich ongeveer in dezelfde mate doet gelden. Ook hier was de hulp van de statisticus onontbeerlijk. Aangenomen werd, dat er voor de patiënt niet van een stress-situatie sprake was, indien zijn of haar polsfrequentie tijdens het onderzoek minder dan 85 slagen per minuut bedroeg. De groep "algemene hypercirculatie" werd bij dit onderzoek uiteraard niet betrokken, daar de patiënten ingedeeld in deze groep, ook zonder stress een verhoogde polsfrequentie zullen hebben. Uit de toepassing van de X<sup>2</sup>-test is gebleken, dat de stress-factor geen vertroebeling geeft bij vergelijking der groepen "normale circulatie", "essentiële hypertensie" en "pulmonale recirculatie". Over de groep "algemene hypercirculatie" bestaat geen zekerheid, bij gebrek aan een geschikte parameter voor de invloed van stress. Met deze restrictie werd deze groep echter wel in het vergelijkend onderzoek betrokken.

4. Vergelijking der groepen

a. Vergelijking der proefpersonen uit de groep normale circulatie t. o. v. de andere drie groepen

Vergeleken worden steeds de op een leeftijd van 40 jaar geadjusteerde gemiddelden van de haemodynamische parameters. In tabel 5 wordt een overzicht van deze gemiddelden gegeven. Onderstreept zijn die gemiddelde waarden, die een significant verschil tonen met het gemiddelde van dezelfde parameter uit de groep "normale circulatie" (toets van Student).

b. Onderlinge vergelijking der vier groepen

In fig. 26 zijn aangegeven die parameters, die met één of meer der andere groepen een significant verschil tonen. Elk der parameters is voorzien van een pijltje, dat wijst naar de groep, waarin de betreffende parameters in getalswaarde het hoogst uitviel.

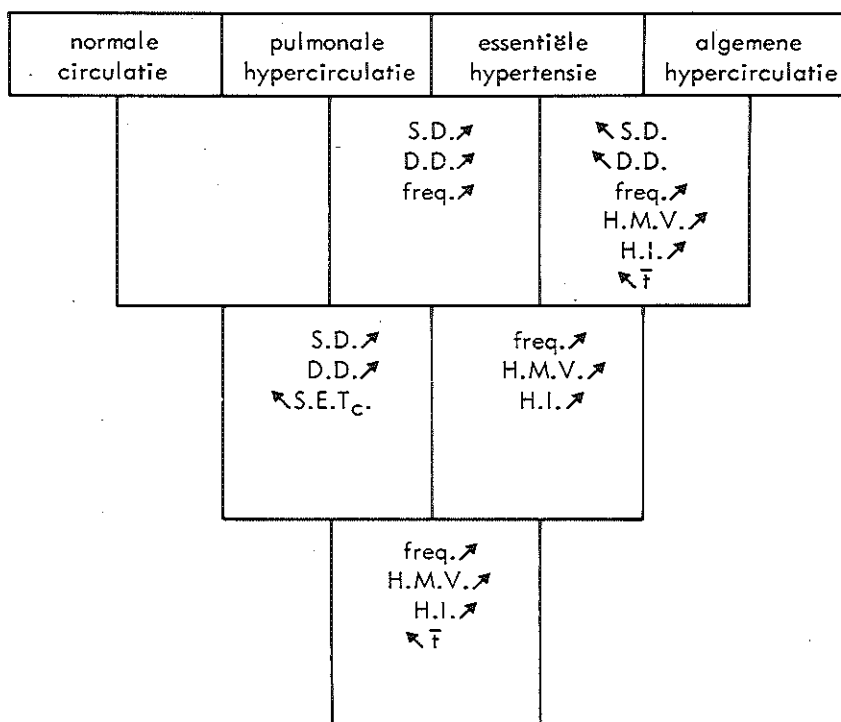


Fig. 26

Overzicht van de, in de groepen onderling, significante verschillen der gemiddelden. De pijltjes wijzen naar de groep, waarin de hoogste waarde werd gevonden. Voor de groep "normale circulatie" gebruikt men in het schema om te vergelijken met de groep "pulmonale recirculatie" het linker-bovenste blok, om te vergelijken met de groep "essentiële hypertensie" het linker middelste blok en om te vergelijken met de groep "algemene hypercirculatie" het onderste blok. Vergelijkingen tussen de andere groepen gaan op overeenkomstige wijze.

5. Toetsing van de gevonden verschillen aan de systolische uitdrijvingstijd (systolic ejection time, S. E. T.).

Wiggers publiceerde in 1921 de resultaten van zijn fundamentele onderzoekingen over de factoren, die invloed hebben op de duur van het systolisch deel der hartcyclus. Het is duidelijk, dat de duur van de hartcyclus omgekeerd evenredig is aan de hartfrequentie. Er bleek echter geen vaste relatie te bestaan tussen de duur van de systole en diastole bij verschillende hartfrequenties. Dit wijst erop, dat de duur van de systole en diastole niet alleen door de hartfrequentie beïnvloed worden, maar dat nog andere factoren een rol spelen. Wiggers' onderzoek hiernaar leverde de volgende conclusies op:

- Een toeneming van de "venous return" leidt via een verhoging van de initiële ventriculaire druk tot een verlenging van de systole, door verlenging van de ejectionphase. De isometrische contractiephase heeft neiging iets korter te worden.
- Een toeneming van de totale perifere weerstand leidt tot verkorting van de systole door een verkorting van de ejectionphase. De isometrische contractiephase heeft neiging iets langer te worden.

c. Wanneer de arteriële weerstand dermate toeneemt, dat de ventrikel zich niet voldoende kan ontledigen, dan stijgt het eind-diastolisch volume, evenals de initiële intraventriculaire systolische druk. Enerzijds wordt door de verhoging van de perifere weerstand de systole korter, anderzijds zou bij een toeneming van de initiële systolische druk de systole tot verlenging neigen. Het blijkt, dat eerstgenoemde factor domineert, zodat de systole en de ejectietijd als onderdeel daarvan, korter worden.

Tenslotte merkt Wiggers op: "There is evidence also that in the case of adrenalin action or stimulation of the accelerator nerves, there is a specific effect on the ventricle which acts independent of these influences to shorten the contraction phase".

Braunwald (1965) geeft aan, dat een abnormale toeneming van het eind-diastolische volume aanleiding geeft tot verlenging van de systolische uitdrijvingstijd (S. E. T.) en dat omgekeerd verkleining van het eind-diastolisch volume een verkorting van de S. E. T. in de hand werkt.

Bij normale verwerking van het veneuze aanbod door het hart (afwezigheid van decompensatio cordis) is het hartminutenvolume evenredig met de "venous return". We komen nu tot de volgende relatie:

$$S. E. T. \sim \sqrt{\frac{H. M. V.}{T. P. W.}}$$

waarin S. E. T. = Systolische ejectietijd,  
H. M. V. = Hartminutenvolume,  
T. P. W. = Totale perifere weerstand.

Indien men de systolische uitdrijvingstijd wil vergelijken bij verschillende patiënten of proefpersonen, dan dient men te corrigeren voor hartfrequentie (zie H. 3 par. 7). In plaats van hartminutenvolume en totale perifere weerstand wordt bij vergelijking gebruik gemaakt van hartindex (H. I.) en totale perifere weerstandsindex (T. P. W. I.), waarbij dus gecorrigeerd is voor lichaamsoppervlak. Bovenstaande formule ondergaat dan de volgende modificatie:

$$S. E. T_c \sim \sqrt{\frac{H. I.}{T. P. W. I.}}$$

waarin S. E. T<sub>c</sub> = Voor frequentie gecorrigeerde ejectietijd,  
H. I. = Hartindex,  
T. P. W. I. = Totale perifere weerstandsindex.

De S. E. T<sub>c</sub> is een waardevol aanvullend gegeven, omdat het wordt verkregen met een onafhankelijke bepalingmethode, die nauwelijks onderhevig is aan technische fouten-bronnen. De bepaling heeft slechts te maken met de vorm van de bloeddrukcurve, is deze goed te interpreteren - dit is het geval, als er een scherpe incisura bestaat (zie fig. 18) - dan kan de systolische ejectietijd exact gemeten worden. In principe kan men aan de hand van de S. E. T<sub>c</sub> de uitkomsten van de metingen van bloeddruk en hartminutenvolume toetsen, mits er geen sprake is van decompensatio cordis of een overmatige activiteit van het adrenergische systeem.

<u>Tabel 5.</u>	Normale circulatie	Essentiële hypertensie	Pulmonale hypercirc.	Algemene hypercirc.
Aantal patiënten	12	25	12	6
Geadjusteerde leeftijd (jr)	40.0	40.0	40.0	40.0
S. D. (mm. Hg)	127.7	<u>175.4</u>	142.1	139.2
D. D. (mm. Hg)	70.3	<u>97.9</u>	71.2	64.8
Freq. (sl. /min)	81.9	91.2	78.0	<u>103.7</u>
H. M. V. (L. /min.)	6.71	5.87	5.68	<u>9.6</u>
H. I. (L. /min. /m <sup>2</sup> lich. opp.)	3.74	3.25	3.43	<u>5.63</u>
$\bar{t}$ (sec.)	12.52	12.89	11.93	<u>8.83</u>
S. E. T <sub>c</sub> (1/100 sec.)	36.11	<u>33.76</u>	36.17	33.58
G. D. (mm. Hg)	89.4	<u>123.7</u>	94.8	89.6
T. P. W. I. (L. /min. /m <sup>2</sup> lich. opp.)	23.9	<u>38.0</u>	27.6	<u>15.9</u>

Vergelijking der metingen "in rust" bij de 4 groepen van patiënten, door middel van adjustering van de gevonden gemiddelde waarden voor elk der parameters per groep, naar de gemeenschappelijke gemiddelde leeftijd van 40 jaar. De significant van "normaal" afwijkende getallen zijn onderstreept.

Vergelijkt men b. v. de groep "essentiële hypertensie" met de groep "normale circulatie", dan zijn systolische en diastolische druk, en dus ook de gemiddelde druk in de eerste groep, uiteraard significant hoger, terwijl de hartindex niet significant verschilt (tabel 5 en fig. 26). De totale perifere weerstandsindex is derhalve verhoogd. Volgens de formule  $S. E. T_c \sim \frac{H. I.}{T. P. W. I.}$  mag worden verwacht, dat de S. E. T<sub>c</sub> in de groep "essentiële hypertensie" verkort is. Blijkens tabel 5 is dit inderdaad het geval. De groep "algemene hypercirculatie" toont bij vergelijking met normale proefpersonen een significante toeneming van hartfrequentie, hartminutenvolume en hartindex en een verkorting van de gemiddelde passagetijd. De S. E. T<sub>c</sub> is in gelijke mate verkort als bij hypertensie, al is het verschil ten gevolge van het kleine aantal patiënten hier ten opzichte van de normale groep niet significant. Op grond van dezelfde redenatie als boven toegepast, zou men - gezien de verhoogde hartindex en de verlaagde perifere weerstand - juist een aanmerkelijke verlenging van de S. E. T<sub>c</sub> verwachten. Vermoedelijk is hier een extra factor in het spel, t. w. een verhoogde activiteit van het adrenergische systeem. Wiggers stelde immers reeds vast, dat hierdoor de normale relaties worden doorkruist. Deze omstandigheid tast de bruikbaarheid van dit criterium wel enigszins aan. Dit geldt m. n. ook voor de interpretatie hiervan tijdens de Valsalva-proef. Niettemin zullen wij de S. E. T<sub>c</sub> - zij het dan ook met enige reserve - als toets op de overige haemodynamische gegevens blijven hanteren. De belangrijkste argumenten hiervoor zijn, dat deze variabele niet onderhavig is aan meetfouten, langs een onafhankelijke weg wordt verkregen, en van slag tot slag vervolgd kan worden.



Invloed van de Valsalva-proef op de bloedsomloop

1. Inleiding

Zoals uit hoofdstuk 2 gebleken is, vindt men in de moderne literatuur eensluidende gegevens over de veranderingen in de intra-arteriële bloeddrukcurve onder invloed van de Valsalva-proef bij patiënten met normale circulatie. Hetzelfde geldt voor de hartfrequentie. Minder zekerheid bestaat over het beloop van de druk in de perifere- en centrale venen, het rechter hartgedeelte en de arteria pulmonalis. Ook over de veranderingen in het hartminutenvolume en circulatietijd als gevolg van de Valsalva-proef bestaat geen overeenstemming 11, 29, 45, 47, 54, 70, 74, 110, 142, 152, 160. Het gedrag van de systolische uitdrijvingstijd is slechts zijdelings onderzocht 160. In dit hoofdstuk wordt aan de hand van de resultaten van eigen onderzoek met verwijzing naar gegevens uit de literatuur, een overzicht gegeven van het gedrag van de hieronder vermelde haemodynamische parameters bij patiënten met normale bloedsomloop alsmede bij patiënten met "essentiële hypertensie", "algemene hypercirculatie" en "pulmonale hypercirculatie". De verschillende fasen van de Valsalva-proef worden hierbij afzonderlijk in beschouwing genomen.

De volgende parameters worden achtereenvolgens besproken:

- a. Systolische-, diastolische- en gemiddelde bloeddruk en polsdruk.
- b. De hartindex.
- c. De polsfrequentie.
- d. De perifere- en centrale veneuze druk.
- e. De druk in het rechter atrium en de arteria pulmonalis.
- f. De gemiddelde passagetijd of circulatietijd.
- g. De totale perifere weerstandsindex.
- h. De voor hartfrequentie gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd.
- i. De doorstroming van een extremiteit.

2. Invloed van de Valsalva-proef op de bloeddruk

a. Eigen waarnemingen

De patiënten uit de groep normale circulatie tonen onder invloed van de gestandaardiseerde Valsalva-proef (zie hoofdstuk 3 par. 9) karakteristieke veranderingen in de bloeddruk. Deze veranderingen zijn weergegeven in figuur 2, 27, 28, 29 30 en 31. Ten gerieve van de lezer worden de diverse fasen nogmaals samengevat.

- Phase 0 : Uitgangswaarde.
- Phase I : Initiële drukstijging bij de aanvang van het persen.
- Phase II<sup>a</sup> : Daling van systolische- en diastolische druk met verkleining der polsdruk.
- Phase II<sup>b</sup> : Secundaire stijging van de systolische- en diastolische druk met toeneming der polsdruk en hartfrequentie. Vanaf ongeveer de 15e seconde in de periode van het persen tot aan het einde daarvan, handhaven de systolische-, diastolische- en dus ook de polsdruk zich op een constant niveau.
- Phase III : Acute bloeddrukdaling direct na beëindiging van het persen.
- Phase IV : De "post straining pressure-overshoot" of tertiaire bloeddrukstijging. Sterke stijging van de systolische- en diastolische druk met vergroting van de polsdruk.

In de groep "essentiële hypertensie" is het gedrag van de bloeddruk identiek aan het patroon bij patiënten met normale bloedsomloop (zie de figuren 27 t/m 31).

In de groep "pulmonale hypercirculatie" zien wij echter een afwijkend bloeddrukpatroon optreden. In phase II<sup>a</sup> wordt geen significante daling van de systolische druk gevonden, evenmin dalen de diastolische- en gemiddelde druk ten opzichte van de uitgangswaarde. De twee laatst genoemde waarden laten zelfs een lichte stijging zien, zodat de polsdruk toch significant daalt (figuur 31). In phase II<sup>b</sup> wordt een secundaire stijging van de bloeddrukwaarden vastgesteld, die in afwijking van de groep "normale circulatie", vooral geldt voor de diastolische druk, zodat anders dan bij normalen, de polsdruk niet significant van de uitgangswaarde verschilt.

In phase IV is de "overshoot" in systolische- en gemiddelde druk niet aanwezig. Wel treedt een daling van de diastolische druk op, zodat de polsdruk toch enigszins toeneemt. Ten opzichte van phase II<sup>b</sup> wordt echter geen significant verschil gevonden, hetgeen in de groep "normale circulatie" duidelijk wel het geval was. Het patroon van de intra-arteriële bloeddrukcurve in de groep "pulmonale hypercirculatie" maakt in vergelijking met de groep "normale circulatie" een vlakke indruk.

Voor de groep "algemene hypercirculatie" waren de getallen te klein om conclusies te trekken, doch de indruk wordt gewekt, dat de veranderingen in bloeddruk overeenkomen met die van de groep "pulmonale hypercirculatie".

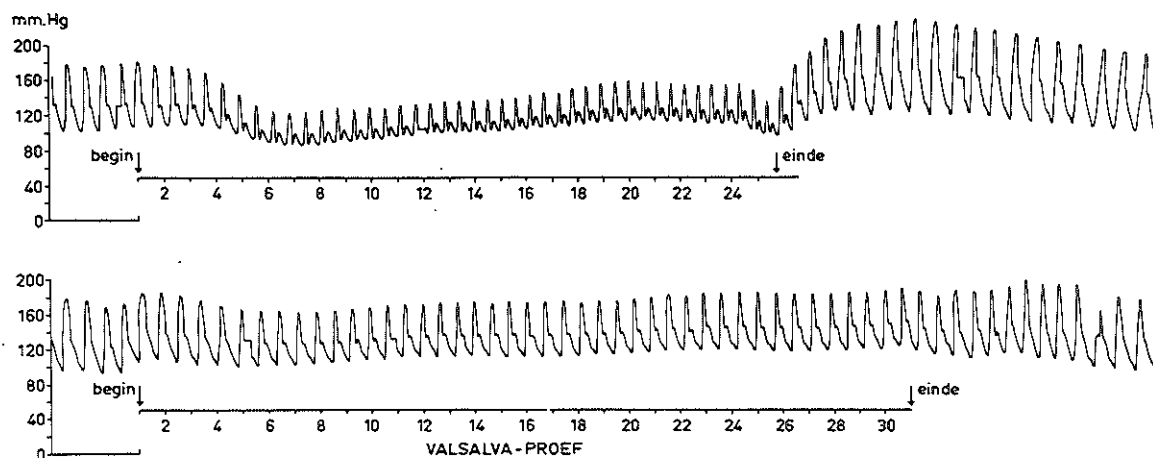


Fig. 27.  
 a. Continu geregistreeerde intra-arteriële bloeddrukcurve tijdens de Valsalva-proef bij een patiënt met normale bloedsomloop.  
 b. Idem bij een patiënt met algemene hypercirculatie.

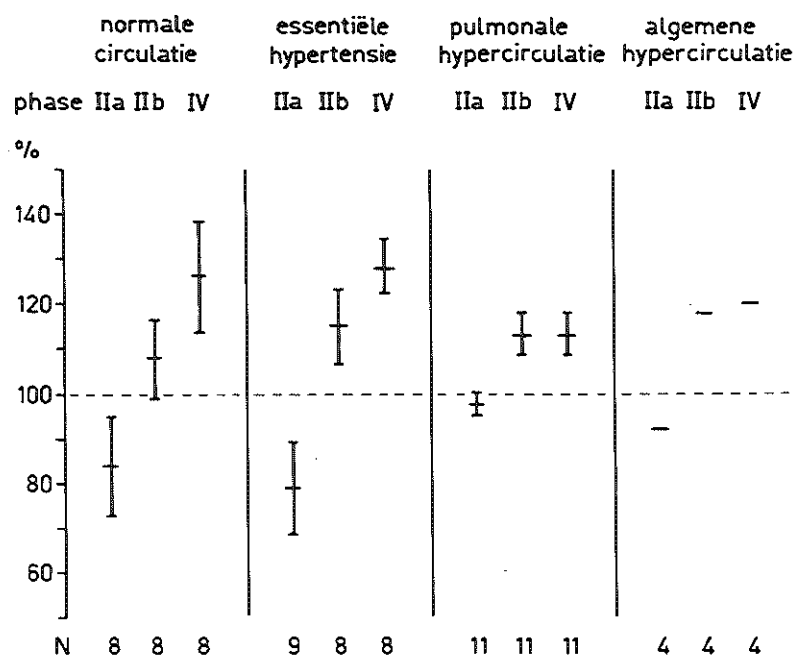


Fig. 28.

Verandering in Systolische druk onder invloed van de Valsalvaproof in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de Systolische druk in phase 0 = 100%.

Weergegeven zijn de gemiddelden + het 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

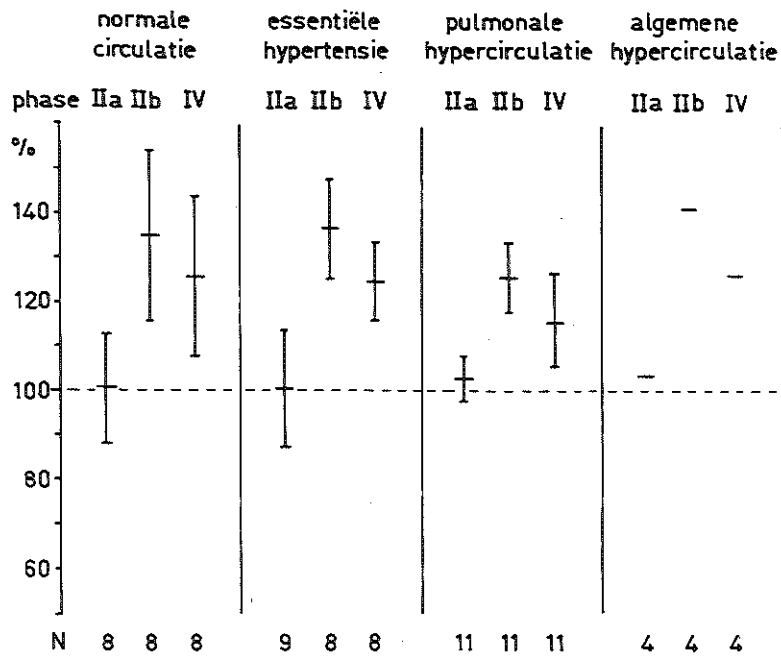


Fig. 29.

Verandering in Diastolische druk onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de Diastolische druk in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

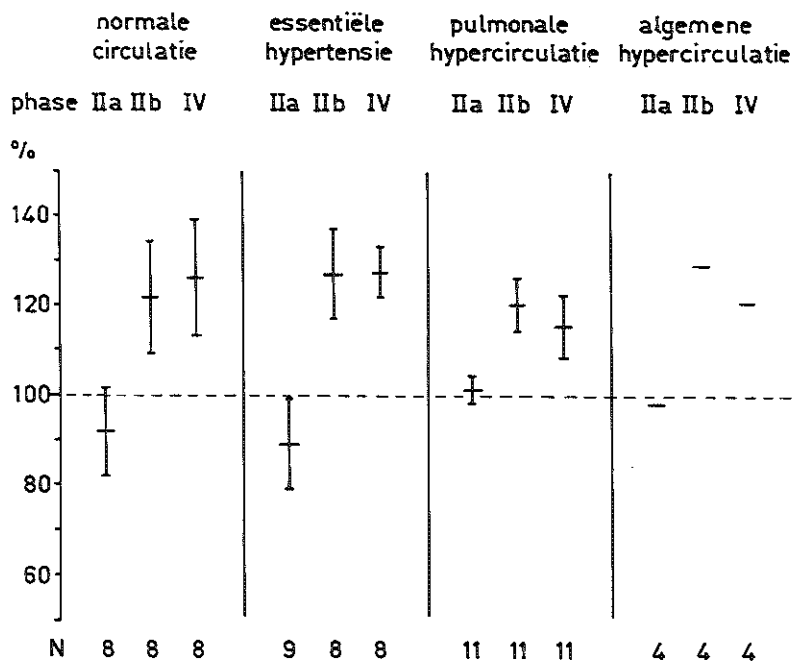


Fig. 30.

Verandering in gemiddelde druk onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de Gemiddelde druk in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

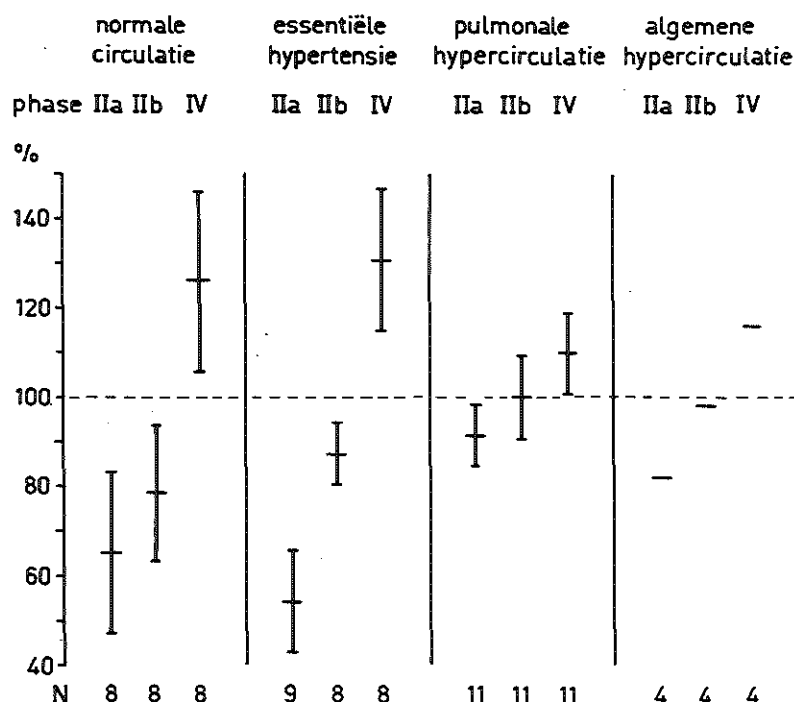


Fig. 31.

Verandering in Polsdruk onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de Polsdruk in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

#### b. Literatuurgegevens

In hoofdstuk 2 werd reeds een overzicht gegeven van de literatuurgegevens over de invloed van de Valsalva-proef op de bloeddruk (zie blz. 4). Deze gegevens blijken in overeenstemming te zijn met onze eigen waarnemingen. Bovendien blijkt bij het beschouwen van de door ons vervaardigde curven, dat nadat de proefpersoon  $\pm 15$  sec. geperst heeft, de systolische- en diastolische druk zich op een constant niveau handhaven tot aan het einde van de periode van het persen (zie figuur 27). Een gericht onderzoek naar de invloed van de Valsalva-proef op de bloedsomloop van patiënten met essentiële hypertensie, algemene hypercirculatie of pulmonale hypercirculatie, is tot op heden niet verricht.

#### c. Beschouwingen

De veranderingen in de bloeddruk, die optreden onder invloed van een 30 sec. volgehouden Valsalva-proef met een persdruk van 20 mmHg, tonen bij patiënten met een normale bloedsomloop, alsook bij hypertensie-patiënten een karakteristiek patroon van vrij sterke bloeddrukdalingen en -stijgingen. Deze bloeddruk-veranderingen zijn bij patiënten met algemene- of pulmonale hypercirculatie in veel mindere mate aanwezig. Een verklaring van deze verschijnselen is zonder gegevens over het gedrag van hartminutenvolume, centrale veneuze druk etc., niet te geven, zodat hierop pas nader wordt ingegaan aan het eind van dit hoofdstuk.

### 3. Invloed van de Valsalva-proef op het hartminutenvolume, in phase II<sup>b</sup>.

#### a. Eigen waarnemingen

Bij 8 patiënten met normale bloedsomloop werd het hartminutenvolume in phase II<sup>b</sup> van de Valsalva-proef bepaald.

In de overzichtstabel van bijlage I zijn de gevonden waarden en de daaruit berekende getallen voor hartindex weergegeven. In figuur 32 is aangegeven hoe de hartindex verandert in phase II<sup>b</sup> van de Valsalva-proef ten opzichte van de uitgangswaarde. Er werd een significante daling tot 73% van de uitgangswaarde gevonden.

In de groep "essentiële hypertensie" werden slechts 4 bepalingen van het hartminutenvolume in phase II<sup>b</sup> gedaan, te weinig voor statistische bewerking. Vermeld kan worden dat de gemiddelde afname eveneens 27% bedroeg.

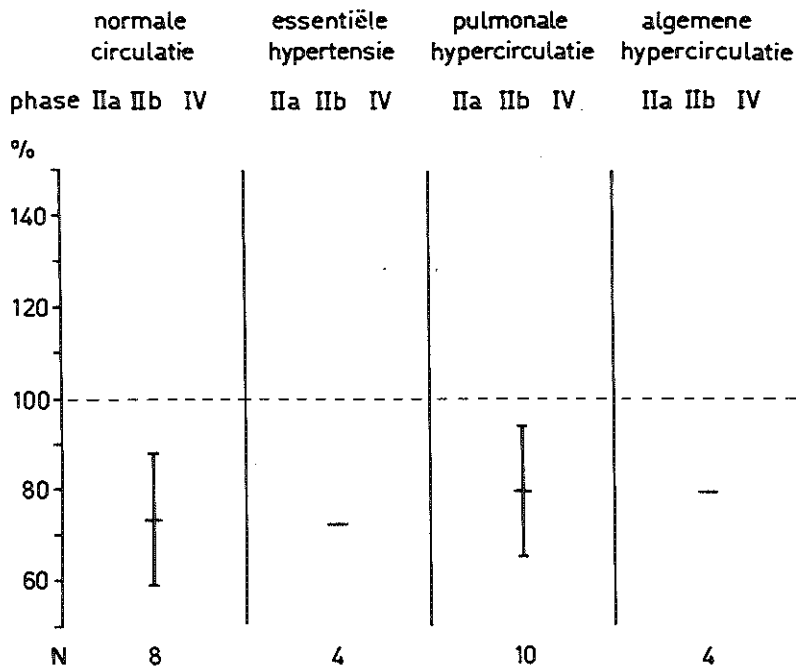


Fig. 32.

Verandering in Hart-index onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de Hartindex in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

De groep "pulmonale hypercirculatie" laat met metingen bij 10 patiënten wel conclusies toe. De daling bedraagt 20% en is significant, doch minder dan bij patiënten met een normale bloedsomloop (zie figuur 32).

De groep "algemene hypercirculatie" komt eveneens uit op een daling tot gemiddeld 80% van de uitgangswaarde zoals gemeten in phase 0. Of dit verschil significant is, kan - gezien het geringe aantal waarnemingen (4) - niet worden vastgesteld.

#### b. Literatuurgegevens

Men is het er wel over eens, dat bij normale bloedsomloop het hartminutenvolume in phase II<sup>a</sup>, dus in het begin van de persperiode, door de belemmering, die de bloedtoevoer naar de thorax ondervindt, afneemt. In phase II<sup>b</sup> neemt, tezamen met de secundair oplopende centrale veneuze druk, ook het hartminutenvolume weer toe. De literatuur-gegevens verschillen nogal over de mate, waarin dit het geval is 40, 54, 65, 102, 127, 129, 130, 141, 150, 155, 160, 174. Vele onderzoekers reppen zelfs niet over een toeneming. Bij nadere beschouwing blijkt er dan steeds sprake te zijn van het gebruik van een kortdurende Valsalva-proef met hoge persdruk. Indien gebruik gemaakt wordt van een langdurige Valsalva-proef met een matig sterke persdruk, wordt een secundaire stijging wel gevonden, waarbij de mate van secundaire toename volgens Booth e. a. zelfs zodanig kan zijn, dat de uitgangswaarde wordt bereikt. Ondanks de belemmerde bloedtoevoer naar het hart, zou er dus een volledige normalisatie van het hartminutenvolume kunnen optreden. Deze resultaten van Booth e. a. wijken dus af van de onze, waarschijnlijk door een verschil in bepalingsmethode. O. i. is de door Booth e. a. gekozen methode incorrect. Voorwaarde voor het verkrijgen van een reëel hartminutenvolume door middel van de kleurstof-verdunningsmethode met momentane injectie is immers dat de stroomsterkte tijdens de bepaling constant is (steady state). Van een constante stroomsterkte kan slechts sprake zijn, indien de centrale veneuze druk, de druk in de aorta en de weerstand in het tussenliggende vaatbed, constant zijn. Booth e. a. hebben met deze voorwaarden geen rekening gehouden. Daar wij gebruik maken van een langdurige periode van persen met een lage persdruk, wordt in phase II<sup>b</sup> aan bovenvermelde voorwaarden voldaan. Greenfield e. a. konden tijdens een langdurige Valsalva-proef met behulp van de zogenaamde "pressure-gradient techniek" evenmin een secundaire stijging van het hartminutenvolume aantonen.

### c. Beschouwingen

Blijkens de resultaten van ons onderzoek en de gegevens uit de literatuur daalt het hartminutenvolume onder invloed van de Valsalva-proef bij patiënten met normale bloedsomloop en essentiële hypertensie duidelijk. Dit is, hoewel in mindere mate, eveneens het geval bij patiënten met pulmonale hypercirculatie of algemene hypercirculatie. Deze daling in hartminutenvolume kan worden toegeschreven aan de belemmering, die de veneuze toevoer ter hoogte van de thoraxwand, ondervindt. Vervolgens zal, wanneer de veneuze druk buiten de thorax op een voldoende hoog niveau is gekomen, de intrathoracale centrale veneuze druk geleidelijk gaan stijgen. Dit zal tot gevolg hebben, dat het hartminutenvolume zich in het tweede gedeelte (phase II<sup>b</sup>) van de periode van het persen, althans gedeeltelijk, zal herstellen. Gegevens zijn hierover bij de mens moeilijk te verkrijgen, daar men is aangewezen op indirecte methoden. De kleurstofverduunningsmethode met momentane injectie kan in phase II<sup>a</sup> niet worden toegepast, omdat aan de voorwaarde van constante stroomsnelheid niet is voldaan. Metingen bij proefdieren zijn niet goed mogelijk. Men moet zich hierbij immers behelpen met een imitatie van de "Valsalva-proef" (opblazen van de longen), een ingreep die slechts zeer ten dele vergelijkbaar is met het willekeurig persen bij de mens. Bovendien zijn de verkregen gegevens moeilijk te interpreteren als gevolg van de narcose.

## 4. Invloed van de Valsalva-proef op het hartminutenvolume in phase IV

### a. Eigen waarnemingen

Hoewel er in phase IV van de Valsalva-proef zeker niet van een "steady state" gesproken kan worden, hetgeen zonder meer blijkt uit de "pressure overshoot" of tertiaire bloeddrukstijging, werden niettemin bij twee patiënten uit de groep "normale circulatie" en vier patiënten uit de groep "essentiële hypertensie", kleurstofverduunningscurven vervaardigd. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel 6. Aan de hand van onderstaande onderzoekingen menen wij aan nemelijk te kunnen maken, dat de bepalingfout binnen redelijke grenzen ligt.

Daar het tijdstip der metingen steeds viel na het maximum van de polsdruktoename (overshoot) in phase IV, is het aannemelijk, dat genoemde toestand van inconstante stroomsterkte beschouwd kan worden als een toestand van constant afnemende stroomsterkte. Men kan zich afvragen, welke consequentie dit heeft voor de vorm van de kleurstofverduunningscurve en dus voor de hartminutenvolume-meting.

Tijdens voorbereidende onderzoekingen in een periode, dat ons nog niet duidelijk was, dat we in phase II<sup>b</sup> wel met "constante flow" condities te maken hadden, werd in een proefopstelling nagegaan, welke gevolgen een constant toenemende stroomsterkte heeft voor de bepaling van de gemiddelde stroomsterkte over het tijdsbestek, dat nodig is om een kleurstofverduunningscurve te registreren, waarbij men als meetmoment de  $\bar{t}$  kiest. Deze onderzoekingen zijn van nut om een indruk te krijgen over de fout, die gemaakt wordt tijdens stroomsterkte-metingen in phase IV. Hierbij wordt aangenomen, dat gedurende de gemiddelde registratietijd van een curve ( $\pm 12$  sec) de stroomsterkte niet meer dan 50% afneemt, hetgeen - gezien de geleidelijke terugkeer naar de uitgangswaarden van de polsdruk na het maximum in phase IV (zie figuur 27) - redelijk lijkt.

Bij de theoretische benadering van de verwachtingen betreffende de vorm van de curve tijdens constant toenemende flow dient in de eerste plaats overwogen te worden, dat het schrijven van de verduunningscurve een zekere tijd in beslag neemt. Bij metingen van constante flow is het van geen enkel belang om vast te stellen op welk tijdstip men de bepaling verricht.

Bij een constant toenemende stroomsterkte zal een kleurstofverduunningscurve ons niet meer kunnen leveren dan een gemiddelde. Het is dan ook noodzakelijk het moment van bepaling van dit gemiddelde vast te stellen. Het ligt voor de hand hiervoor de gemiddelde passagetijd van de indicator te kiezen. Men kan zich afvragen welke veranderingen de vorm van de kleurstofverduunningscurve ondergaat, indien deze verkregen wordt bij een constant toenemende flow, in vergelijking met de bekende curve, geschreven tijdens constante stroomsterkte.

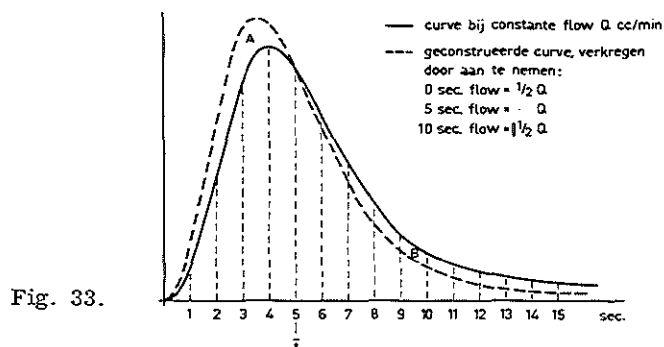


Fig. 33.

In figuur 33 is met de onderbroken lijn weergegeven welke curve men kan construeren, uitgaande van de kleurstofverdunningscurve, verkregen uit een constante flow  $Q$ , in de veronderstelling dat de gemiddelde passagetijd een geschikt meetmoment is met betrekking tot de "inconstante flow curve". Wij gaan hierbij tevens uit van de hypothese, dat bij 0 sec. (= verschijningstijd) de inconstante flow een  $0.5 Q$  bedraagt, voorts dat na 5 sec. (meetmoment = gemiddelde passagetijd), de inconstante flow de waarde  $Q$  heeft bereikt en tenslotte dat na 10 sec. de inconstante flow  $1,5Q$  bedraagt. De inconstante flow-curve (onderbroken lijn) toont van 0 tot 5 sec. een grotere deflectie, na 5 sec. een kleinere. Men kan hiervoor begrip opbrengen door te bedenken dat de stroomsterkte omgekeerd evenredig is met de kleurstofconcentratie, en dus ook met de deflectie vanaf de basislijn. Zo ziet men na 10 sec. dat de onderbroken lijn een deflectie toont die  $2/3$  bedraagt van de deflectie van de getrokken lijn, hetgeen betekent dat de inconstante flow op dit moment  $1,5$  maal de constante flow  $Q$  bedraagt. De "inconstante flow curve" is spitsiger dan de "constante flow curve". Het afgaande been wordt naar de basislijn gedrongen en blijft op grond van het gegeven dat de flow constant toeneemt, een exponentieel beloop tonen. Registratie van de kleurstofverdunning bij constant afnemende stroomsterkte levert een vlakke curve. De gemiddelde passagetijd is geen werkelijk gemiddelde, omdat de curve asymmetrisch is en oppervlak A kleiner is dan oppervlak B in figuur 33. Dit verschil in oppervlakten, dat door constructie en planigrafie is te bepalen, duidt erop, dat het exacte meetmoment rechts van het gekozen meetmoment (= gemiddelde passagetijd) moet liggen.

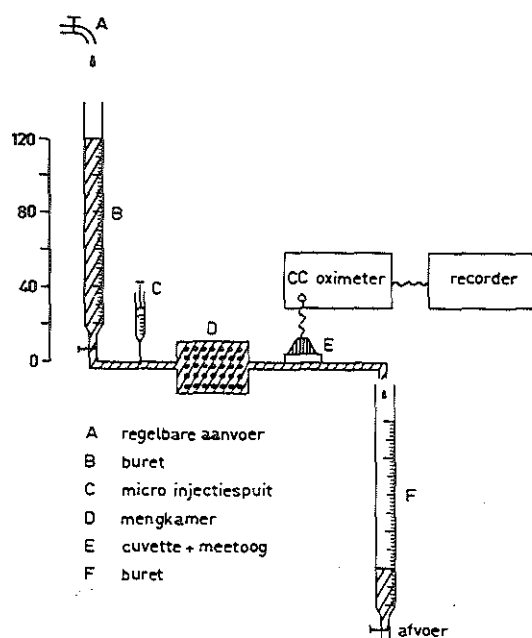


Fig. 34.

Hoe groot de fout is, die gemaakt wordt wanneer men de (bekende)  $\tau$  toch handhaaft als het moment van meten, werd geschat aan de hand van een proefopstelling, zoals weergegeven in fig. 34. Bij vrije afvloed uit buret B, kan men door de kraan A meer of minder open te draaien, in buret B op elke gewenste hoogte het vloeistofniveau instellen, waarbij de aanvoer gelijk is aan de afvoer. De stroomsterkte in het systeem is dan evenredig met de hoogte van de waterkolom, d. w. z. de druk in cm water in buret B. Ook kan men tijdens het registreren van een kleurstofverdunningscurve de druk en daarmee de stroomsterkte constant laten toenemen door de kraan A ver open te zetten, zodat de aanvoer de afvoer overtreft. Wordt een curve in 10 sec. geschreven, dan kan men b. v. de waterkolom van 50 cm naar 100 cm laten stijgen in 10 sec. Hierbij is een situatie verkregen, waarin tijdens registratie van de curve, de stroomsterkte zou verdubbelen, wanneer deze proefopstelling ("watervalstelsel") in overeenstemming zou zijn met de wet van Poiseuille. Aangezien het systeem ten dele uit polytheen- en rubberslangen bestaat, luistert het niet voor 100% naar de wet van Poiseuille, zoals ook blijkt uit de waarden voor de stroomsterkte, die resp. bij 50 en 100 cm waterdruk werden gemeten, n.l. 18.9 en 30.5 ml/min. De afwijking van de "wetmatige" uitkomst bij 100 cm waterdruk (een waarde van 37.8 ml/min.) is echter betrekkelijk gering en omdat men bovendien in vivo eveneens te maken heeft met een flexibel systeem hebben wij ons gerechtigd geacht aan de hand van dit model een aantal metingen te verrichten.

De stroomsterkte berekeningen uit de curves geschieden op de bekende wijze met behulp van een calibratie curve. Het indocyaninegroen werd opgelost in menselijk serum, waarin het snel aan albumine gebonden wordt<sup>55</sup>. (Gebruik van een waterige oplossing in een waterhoudend proefsysteem, bleek aanleiding te geven tot hechting van indocyaninegroen aan de wanden van de polytheenslangen, waardoor onherkenbare curves werden verkregen.) De proef verliep vervolgens aldus: de gevonden waarden voor de stroomsterkte bij 50 en 100 cm waterdruk, resp. 18.9 en 30.5 ml/min. werden in een stroomdrukdiagram (zie fig. 35) door een rechte lijn met elkaar verbonden, zodat voor elke druk de bijbehorende stroomsterkte afgelezen kon worden. Vervolgens werd een aantal curves geschreven bij een constant toenemende stroomsterkte (aanvoer in buret B groter dan de afvoer). Begin en einde van de curve werden op de recorder gemarkeerd en tegelijkertijd werd op het moment van de markering de druk in de buret B afgelezen. Daarna werden de curves op de gebruikelijke wijze geanalyseerd, waarbij dus het resultaat opgevat dient te worden als een gemiddelde stroomsterkte over het tijdsbestek, dat de curve geschreven werd. Als meetmoment werd de gemiddelde passagetijd gekozen. De druk, die met  $T$  overeenkomt, werd afgelezen en de gevonden waarde voor de gemiddelde stroomsterkte werd uitgezet in het stroomdrukdiagram (zie fig. 35). Tevens zijn de resultaten weergegeven in fig. 36. Het blijkt, dat de curves, geschreven tijdens een geringe drukstijging, een ietwat te lage stroom aangeven. De afwijking valt waarschijnlijk binnen de meetfout van de bepaling.

De vier overige curves, geschreven tijdens een druktoename van 43 tot 62%, geven uitkomsten die de werkelijke flow met 3 tot 12.5% te boven gaan. Gemiddeld zullen de curves, geregistreerd tijdens een regelmatige toename van de stroomsterkte van  $\pm 50\%$ , bij de berekening van het hartminutenvolume een waarde opleveren, die bij benadering 10% te hoog uitvalt.

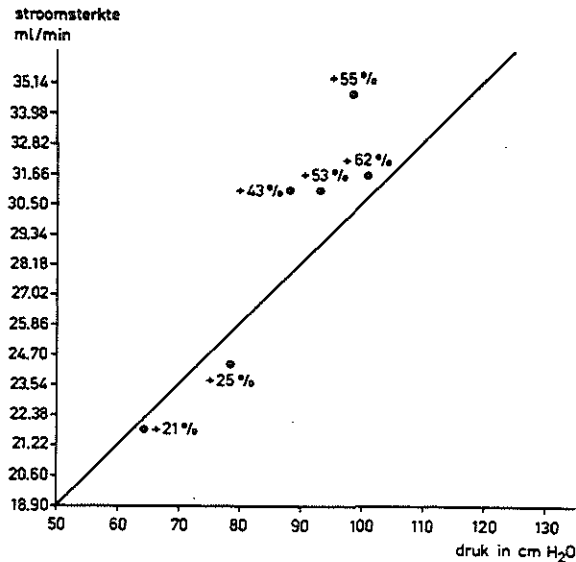


Fig. 35 Afwijking van de gemeten waarden voor de stroomsterkte van de ideale lijn. De getallen geven aan het percentage in toename van stroomsterkte tijdens registratie van de curve.

curve nr.	gemeten stroomsterkte	werkelijke stroomsterkte	afwijking in %	druk begin curve	druk eind curve	druktoename in % tijdens registratie van de curve
III	21.9	22.1	-1	58.6	70.8	+21
IV	24.3	25.5	-5	70.6	88.5	+25
VII	34.7	30.8	+12½	79.6	123.1	+55
VIII	31.0	27.9	+11	75.1	107.8	+43
IX	31.0	29.0	+8	76.8	117.8	+53
X	31.6	30.7	+3	80.1	129.3	+62

Stroomsterkte bij constante druk van: 50 cm H<sub>2</sub>O  $\pm$  x cm H<sub>2</sub>O = 18.9 ml/min.

100 cm H<sub>2</sub>O  $\pm$  x cm H<sub>2</sub>O = 30.5 ml/min.

Fig. 36.

Het 50 cm niveau werd niet nauwkeurig ingesteld. Het uit rubber en polytheenslangen bestaande geleidingssysteem gedraagt zich klaarblijkelijk niet geheel volgens de wet van Poiseuille, geldend voor starre buizen.



Daar de stroomsterkte in phase IV tijdens de meting geacht wordt af te nemen, geven - naar analogie van het bovenstaande - de waarden voor de hartindex in phase IV in tabel 6 in feite een lichte onderwaardering aan.

Tabel 6.	Pat. Nr.	Hartindex phase 0	Hartindex phase II <sup>b</sup>	Hartindex phase IV
	5	2.10	1.57	2.34
	6	2.69	1.89	2.54
	31	2.24	--	2.32
	34	3.13	--	4.34
	36	2.28	--	2.43
	37	2.50	--	3.56

#### b. Bespreking van literatuur en eigen uitkomsten

Vele onderzoekers 45, 54, 70, 91, 106, 130, 141, 142, 152, 160 zijn het erover eens, dat zich na de beëindiging van de Valsalva-proef (phase IV) een toeneming van het hartminutenvolume zal voordoen, waardoor het in de extrathoracale venen stagnerende bloed, alsnog het arteriële vaatstelsel bereikt. Slechts weinig auteurs hebben geprobeerd deze veronderstelling te toetsen door de bloedstroom direct na beëindiging van de Valsalva-proef te meten. Mc. Intosh e. a. trachtten het hartminutenvolume in phase IV te meten, door één seconde na beëindiging van de Valsalva-proef kleurstof in de arteria pulmonalis in te spuiten. Hieruit berekend zij, dat het hartminutenvolume gedurende phase IV bij patiënten met normale bloedsomloop kleiner is dan de uitgangswaarde. Deze resultaten wijken zozeer van de verwachting af, dat de vraag rijst of er geen fouten in de techniek of de beoordeling zijn gemaakt. Betrouwbaarder lijken de onderzoeken van Fox e. a., die met behulp van de constante injectie-techniek, die bij variabele stroomsterkte wel toepasbaar is, hartminutenvolumemetingen hebben verricht in verschillende fasen van de Valsalva-proef. Uit 12 waarnemingen bij 8 patiënten komen zij voor de hartindex tot de volgende gemiddelde waarden: uitgangswaarde 4.2 l., phase I: 4.1 l., phase II: 1.6 l., phase III: 1.5 l., phase IV: 5.0 l. De stroomsterkte in phase IV overtreft dus duidelijk de uitgangswaarde. Cohen mat direct de stroomsterkte in de aorta bij honden door middel van een flow-meter. Van de honden die een "pressure overshoot" in de bloeddrukcurve vertoonden, had 90% tevens een duidelijke flow overshoot. Hierbij dient wel te worden aangetekend, dat het een imitatie van de Valsalva-proef betrof (passief opblazen van de longen). Door ons werd een zestal metingen van het hartminutenvolume verricht, 15 tot 60 sec. na het beëindigen van de Valsalva-proef (tabel 6). Bij de gevonden waarden zou - blijkens het onder a van deze paragraaf gestelde - nog naar schatting 10% dienen te worden opgeteld. Wij geven er overigens de voorkeur aan deze correctie niet daadwerkelijk toe te passen. Daar in de bloeddrukcurven het maximum van de pressure overshoot steeds eerder dan 15 sec. na beëindiging van de Valsalva-proef optreedt, mag worden aangenomen, dat onze metingen hebben plaatsgevonden in een tijdsbestek dat het maximum in flow-overshoot reeds voorbij is. Niettemin vinden wij bij twee van de zes patiënten waarden voor de stroomsterkte die aanzienlijk hoger uitvallen dan de bijbehorende uitgangswaarden, zulks in overeenstemming met de literatuur.

#### 5. Invloed van de Valsalva-proef op de polsfrequentie

##### a. Eigen onderzoek

Onze gegevens over de polsfrequentie tijdens de Valsalva-proef zijn weergegeven in de overzichtstabel van bijlage I en in fig. 37. Zowel de acht patiënten uit de groep "normale circulatie" als de acht patiënten uit de groep "essentiële hypertensie" tonen een significante toename van de polsfrequentie tijdens de Valsalva-proef. Daarna is de gemiddelde polsfrequentie lager dan de uitgangswaarde, doch het verschil is voor onze waarnemingen niet significant. Wel is de polsfrequentie in phase IV meestal aanzienlijk lager dan in phase II<sup>b</sup>. In de groep "essentiële hypertensie" is het verschil significant. In de groepen "pulmonale hypercirculatie" en "algemene hypercirculatie" verandert de polsfrequentie tijdens de Valsalva-proef niet. Wel doet zich bij beide groepen een frequentie-daling voor in phase IV, die in de groep "pulmonale hypercirculatie" (welke in dit geval elf patiënten omvat) significant is.

##### b. Literatuurgegevens en discussie

Over het gedrag van de polsfrequentie tijdens de Valsalva-proef bestaat een groot aantal publicaties 8, 11, 19, 21, 22, 23, 29, 31, 33, 47, 54, 61, 63, 65, 68, 69, 70, 84, 91, 93, 96, 99, 100, 106, 110, 114, 115, 118, 123, 130, 141, 142, 151, 152, 160 (zie ook hoofdstuk 2).

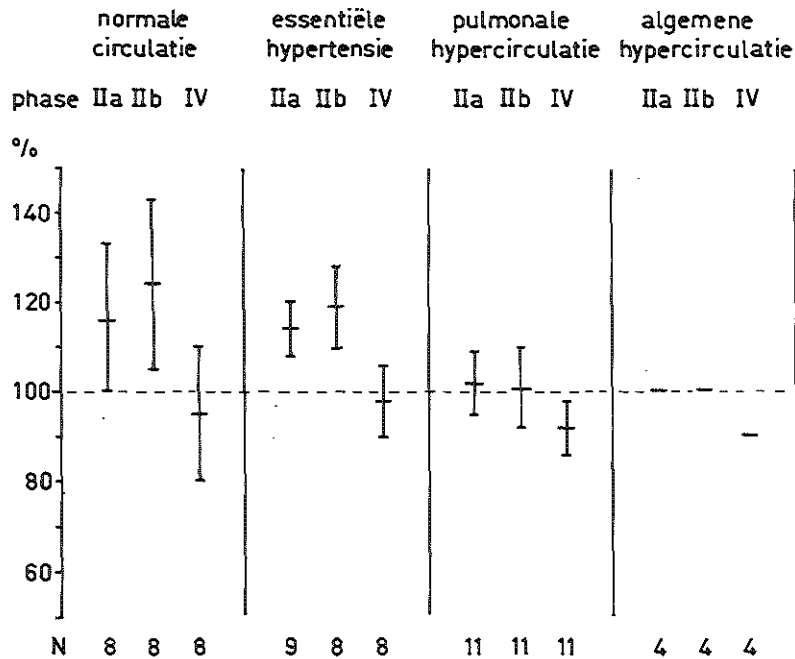


Fig. 37.

Verandering in polsfrequentie onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de polsfrequentie in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

De stijging van de frequentie geschiedt onder invloed van adrenergische prikkeling. Na het beëindigen van het persen slaat de tachycardie om in een bradycardie. De adrenergische prikkeling wordt ten gevolge van de drukstijging in de aortaboog en sinus caroticus ongedaan gemaakt.

Bij patiënten met een overvuld long-vaatbed door algemene of pulmonale hypercirculatie stijgt de polsfrequentie tijdens de Valsalva-proef niet. Zoals in paragraaf 2 en 3 van dit hoofdstuk werd vermeld dat ook de dalingen van bloeddruk en hartminutenvolume veel minder uitgesproken zijn dan bij patiënten met een normale longcirculatie. Een prikkel tot een stijging van de adrenergische activiteit is dan ook nauwelijks aanwezig. Bovendien meenden wij in de S. E. T<sub>c</sub>. een aanwijzing te vinden, dat het adrenergische systeem bij deze toestanden reeds in de steady state geactiveerd is (zie pag. 34).

## 6. De centrale en perifere veneuze druk tijdens de Valsalva-proef

### a. Eigen onderzoek

Omdat binnen het kader van onze proefopstelling meting van de druk in de perifere venen als routine niet mogelijk was, beschikken wij slechts over waarnemingen bij twee patiënten. Bij de eerste patiënt steeg de perifere veneuze druk tijdens de Valsalva-proef met een persdruk van 15 mmHg van  $\pm 5$  mmHg tot gemiddeld 10,5 mmHg, dit is 4,5 mmHg lager dan de persdruk (zie figuur 37a). Bij de patiënt, die de Valsalva-proef uitvoerde met een persdruk van 20 mmHg, steeg de perifere veneuze druk tot 15 mmHg, dit is 5 mmHg lager dan de persdruk (zie ook hoofdstuk 3 paragraaf 8). In figuur 37a is duidelijk te zien, dat in het stijgende deel van de curve pulsaties ontbreken, terwijl deze bij het bereiken van het plateau weer terugkeren. De centrale veneuze druk werd door ons niet gemeten.

### b. Beschouwing over literatuur en eigen onderzoek

Er zijn slechts incidentele onderzoeken verricht over het gedrag van de centrale veneuze druk<sup>129</sup>. Een aantal onderzoekers heeft de perifere veneuze druk aan de arm gemeten. 65, 102, 127, 130, 141, 150. Men ging er van uit, dat deze de centrale veneuze druk weer spiegelt. In het algemeen werd een gelijk patroon verkregen als bij onze 2 patiënten, n.l. een lineaire stijging, gevolgd door een plateau. Het ontbreken van de pulsaties in het stijgende deel van de perifere veneuze drukcurve tijdens de Valsalva-proef, en het terugkeren daarvan nadat een plateau bereikt is, lijkt als volgt te kunnen worden verklaard. De druk in de centrale venen buiten de thorax bij de aanvang van het persen is hoger dan de perifere veneuze druk, zodat de venekleppen gesloten zijn en perifeer geen pulsaties geregistreerd kunnen worden. Naderhand zal ook de druk in de perifere venen

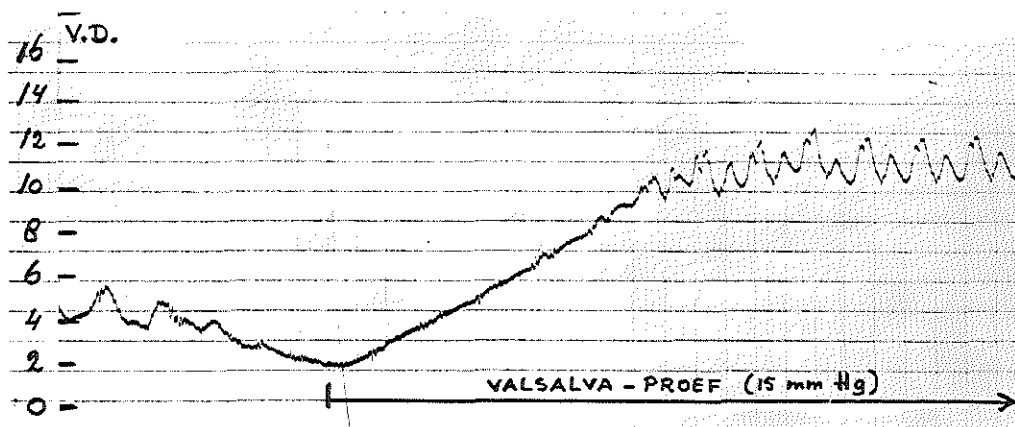


Fig. 37a  
Perifere veneuze druk tijdens de Valsalvaproef.

door de cumulatie van bloed dermate oplopen, dat de communicatie weer wordt hersteld. Ook zal er dan een druk-niveau bereikt zijn, waarop weer een redelijke dóórstroming van bloed naar het atrium kan plaatsvinden. De communicatie in het systeem perifere venen - centrale extrathoracale venen - centrale intrathoracale venen en rechter atrium is dan weer hersteld, zodat de drukschommelingen in het atrium retrograad kunnen worden voortgeleid. Dat de druk in de perifere venen lineair toeneemt en niet volgens het volume-spanningsdiagram van de vena cava (zie figuur 1<sup>a</sup>) is reeds ten dele verklaard door Liedholm <sup>102</sup>(1939), die erop wijst, dat de bloedtoevoer vanuit het capillairbed in de beginfase van de Valsalva-proef t. g. v. het dalende hartminutenvolume afneemt, waardoor kromming in de curve als het ware wordt gecorrigeerd (zie figuur 1<sup>b</sup>). Dat er reeds aan het begin van de curve geen kromming gezien wordt, is wellicht te verklaren door een snelle, reflectoire veneuze constrictie <sup>129</sup>, waardoor de druk in de beginfase meer toeneemt, dan het volume-spanningsdiagram zou doen verwachten. In ieder geval menen wij uit het voorgaande te hebben afgeleid, dat zowel de perifere als de centrale veneuze druk bij een persdruk van 20 mmHg na ongeveer 20 sec. een constant niveau bereiken. De reden, dat wij hier enige nadruk op leggen is, dat bij constante "centrale" veneuze druk, constante persdruk en constante bloeddruk voldaan wordt aan de voorwaarde, die wij ons hebben opgelegd ten aanzien van de techniek van de hartminutenvolume bepaling tijdens de Valsalva-proef, t. w. het bestaan van een min of meer constante stroomsterkte.

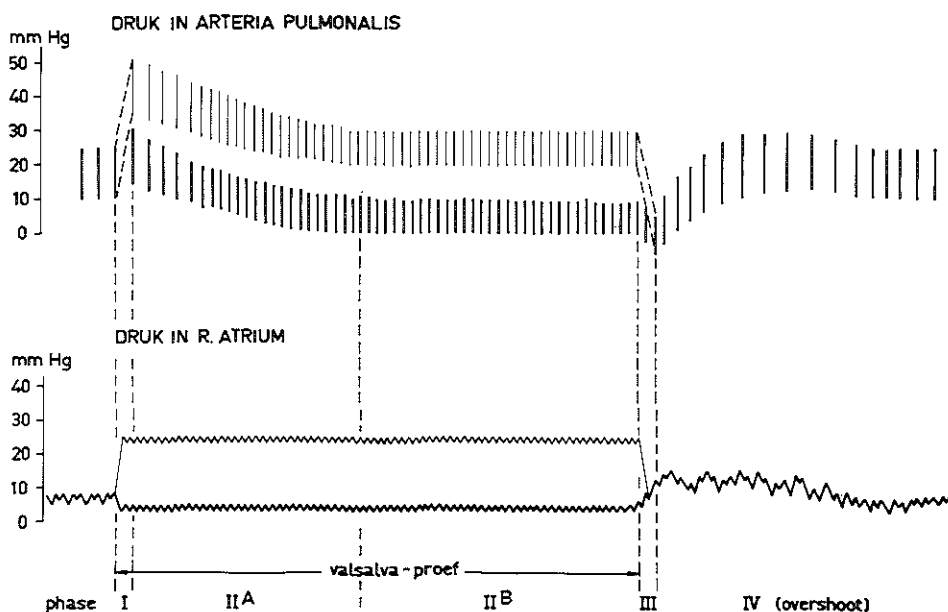


Fig. 38.  
Drukbeloop in arteria pulmonalis en rechter atrium tijdens uitvoering van de Valsalva-proef.  
Boven: De werkelijke, gemeten druk.  
Onder: De effectieve druk t. o. v. het longvaatbed.

7. De druk in het rechter atrium en de arteria pulmonalis tijdens de Valsalva-proef

Over het gedrag van de druk in het rechter atrium en in de arteria pulmonalis tijdens de Valsalva-proef is door ons geen onderzoek verricht, daar voor het verkrijgen van deze gegevens hartcatheterisatie noodzakelijk is. In figuur 38 is een schematische voorstelling gegeven van het drukbeloop in de arteria pulmonalis en het rechter atrium, gebaseerd op gegevens van verschillende auteurs 6, 33, 39, 54, 65, 99, 106, 160.

De bovenste curve van ieder paar geeft de geregistreerde druk weer. De onderste curve is in beide gevallen gecorrigeerd voor (verminderd met) de effectieve persdruk. Hierbij valt op te merken, dat in de arteria pulmonalis geen secundaire bloeddrukstijging optreedt, anders dan in de grote circulatie. De waarden voor de wiggedruk in het longvaatbed, die de capillaire druk weergeven, blijken parallel te veranderen met de drukschommelingen in het linker atrium<sup>6</sup>.

Uit het bovenstaande blijkt, dat er een toenemend drukverschil ontstaat tussen linker en rechter ventrikel: de druk in de aorta toont tijdens het persen een secundaire stijging, die in de arteria pulmonalis ontbreekt. Voorts kan men uit de verhouding tussen stroomsterkte en druk afleiden, dat de weerstand in het longvaatbed tijdens de Valsalva-proef daalt.

In phase II<sup>b</sup> doet zich immers een secundaire stijging van het hartminutenvolume voor, terwijl de druk in de arteria pulmonalis constant blijft. Wij komen hierop aan het eind van dit hoofdstuk terug.

8. Invloed van de Valsalva-proef op de gemiddelde passagetijd of "circulatietijd"

a. Eigen waarnemingen

In de overzichtstabel van bijlage I zijn de getallen vermeld over de gemiddelde passagetijd in de verschillende onderzochte groepen van patiënten. In figuur 39 zijn deze gegevens samengevat. In de groep "normale circulatie" werd bij acht patiënten door ons een gemiddelde verlenging tijdens de Valsalva-proef gevonden van 38%. Deze verlenging is significant. In de groep "essentiële hypertensie" beperkten de waarnemingen zich tot vier patiënten. De gemiddelde verlenging in circulatietijd bedraagt 35%. In de groep "pulmonale hypercirculatie" is de verandering veel minder uitgesproken. Bij tien patiënten nam de gemiddelde passagetijd toe met 16%, een nog juist significante stijging. Bij de vier patiënten uit de groep algemene hypercirculatie was de toename slechts 8%.

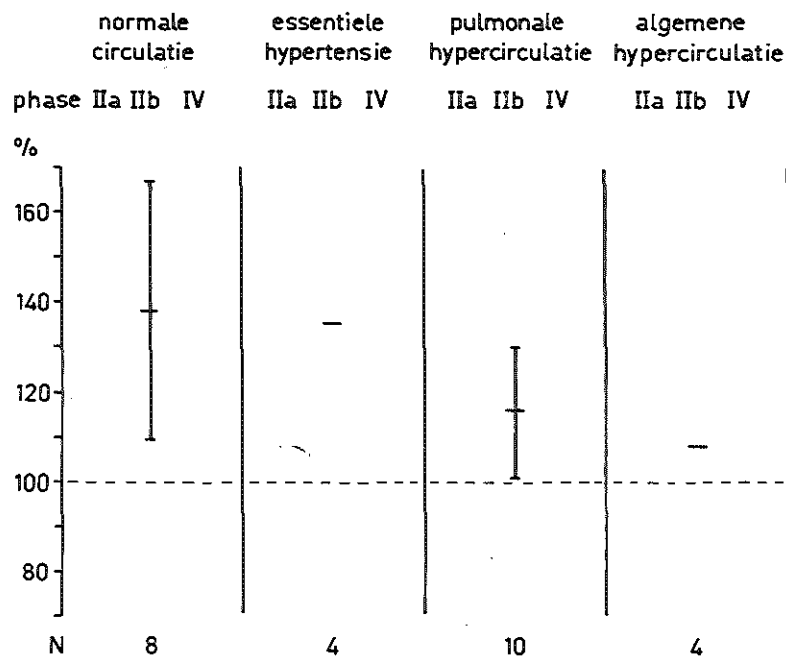


Fig. 39.

Verandering in gemiddelde passagetijd ("circulatietijd") onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de gemiddelde passagetijd in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied.

Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

b. Literatuurgegevens en beschouwingen

Er zijn slechts weinig onderzoeken gedaan naar het gedrag van de circulatietijd tijdens de Valsalva-proef. Men heeft vastgesteld, dat de circulatietijd langer wordt indien de indicator in het veneuze stelsel buiten de thorax wordt ingespoten 14, 40, 161. Vindt de injectie in de intrathoracale vaten plaats, b. v. in de arteria pulmonalis, dan verandert de circulatietijd niet duidelijk 65, 91. Bij injectie in een buiten de thorax gelegen vene hangt de mate van verlenging af van de kracht waarmee de proefpersoon perst. Stucki e. a. zagen bij een persdruk tussen 40 en 60 mmHg de circulatietijd parallel toenemen met de duur van het persen ("100% delay"). Deze uitspraak lijkt wat overdreven, wanneer men bedenkt dat er slechts gedurende 10 sec. geperst werd. Bij lagere persdruk over een langer tijdsbestek is er weliswaar een verlenging van de circulatietijd aantoonbaar, doch de bloedstroom komt niet tot stilstand. Bij injectie in de vena cephalica is de vertraging groter, dan bij injectie in de vena femoralis, omdat de toevoer vanuit de buikholte naar de thorax minder gestremd is dan vanuit de bovenste lichaamshelft.

9. Verandering in totale perifere weerstand onder invloed van de Valsalva-proef

a. Eigen waarnemingen

In onze groep patiënten met normale circulatie werd bij alle acht onderzochte personen een stijging van de totale perifere weerstandsindex gevonden in phase II<sup>b</sup> van de Valsalva-proef (zie overzichtstabel - bijlage 1 en figuur 40). De gemiddelde toename bedroeg 51%. Over het gedrag van de totale perifere weerstandsindex in phase IV kan op grond van onze karige gegevens geen zekere uitspraak worden gedaan. Bij twee personen met normale bloedsomloop werd ten opzichte van phase II<sup>b</sup> een duidelijke daling waargenomen. 20.5 Seconden en 22 seconden na beëindiging van het persen daalde de totale perifere weerstandsindex respectievelijk van 65.6 naar 44.0 en van 54.4 naar 42.0. Ten opzichte van de uitgangswaarden (38.0 en 34.2) bestond er echter nog een verhoging.

In de groep "essentiële hypertensie" werd bij vier patiënten in phase II<sup>b</sup> een gemiddelde stijging van 63% gevonden, d. w. z. in dezelfde orde van grootte als bij de groep "normale circulatie". Bij twee patiënten bedroeg de totale perifere weerstandsindex in phase IV 34 sec. en 13 sec., na beëindiging van de persperiode resp. 56.0 en 46.7. De uitgangswaarden bedroegen resp. 46.7 en 50.1. In de groepen "pulmonale hypercirculatie" (tien patiënten) en "algemene hypercirculatie" (vier patiënten) is de toename van de perifere weerstand in phase II<sup>b</sup> veel minder uitgesproken, t. w. 22% resp. 25%. In de groep "pulmonale hypercirculatie" valt de uitgangswaarde zelfs binnen het 95% betrouwbaarheidsgebied van de gemiddelde toename, zodat er geen significant verschil bestaat.

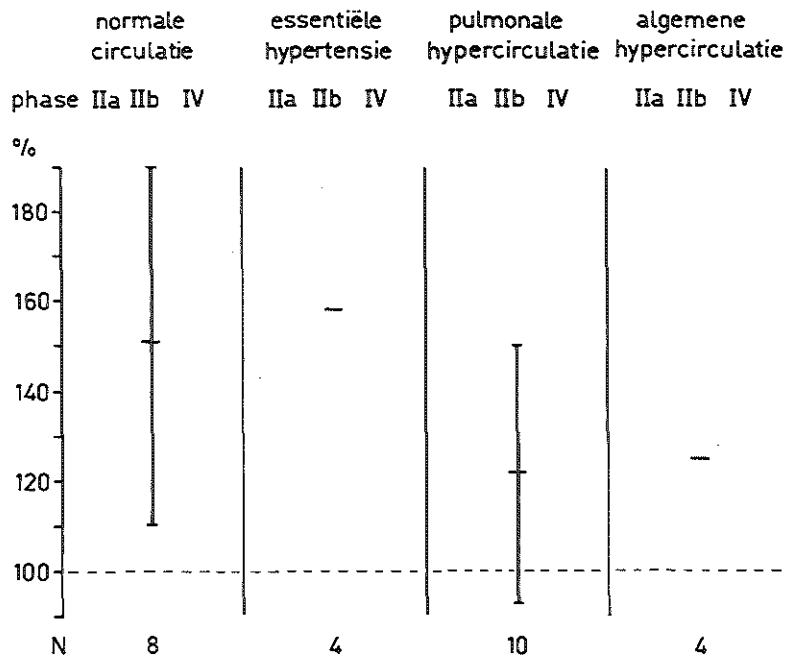


Fig. 40.

Verandering in de Totale perifere weerstandsindex onder invloed van de Valsalva-proef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde waarbij de Totale perifere weerstandsindex in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied.

Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

b. Literatuurgegevens en beschouwingen

Dat de totale perifere weerstand tijdens de Valsalva-proef toeneemt, is niet aan twijfel onderhevig. Greenfield e. a. vonden door middel van intra-arteriële bloeddrukmeting en meting van de stroomsterkte ("pressure gradient-techniek") steeds een toeneming van de totale perifere weerstand tijdens de periode van het persen. Voorts stelden deze onderzoekers het opmerkelijke feit vast, dat ongeveer tijdens de derde hartslag na de beëindiging van de Valsalva-proef de perifere weerstand weer normaal wordt. Fox e. a. vonden tijdens maximale "pressure overshoot" bij twaalf metingen acht maal een hogere en vier maal een lagere waarde voor de totale perifere weerstand, in vergelijking met de uitgangswaarde. Cohen kwam bij proeven op honden, waarbij de stroom in de aorta werd gemeten, ook tot wisselende uitkomsten. Over 116 bepalingen was de totale perifere weerstand in 41% verhoogd ten opzichte van de uitgangswaarde en in 54% verlaagd. In 5% was het resultaat gelijk aan de uitgangswaarde. De dikwijls aangehaalde opvatting van Sharpey-Schafer e. a., dat de "overshoot" in de intra-arteriële bloeddrukcurve op basis van een blijvend verhoogde vaatweerstand ontstaat, is dus slechts ten dele met de feiten in overeenstemming.

10. Veranderingen in de gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd onder invloed van de Valsalva-proef

a. Eigen waarnemingen

In de groep "normale circulatie" (zie overzichtstabel bijlage 1 en figuur 41) daalt de S. E. T<sub>C</sub> in phase II<sup>a</sup> tot 84% van de uitgangswaarde. Deze daling is significant. In phase II<sup>b</sup> blijft dit niveau gehandhaafd. Hierna wordt in phase IV de S. E. T<sub>C</sub> weer gelijk aan de uitgangswaarde. De groep "essentiële hypertensie" komt ook wat deze parameter betreft weer het meest overeen met de groep "normale circulatie". In phase IV lijkt de S. E. T<sub>C</sub> boven de uitgangswaarde uit te stijgen. Het verschil is echter niet significant. In de groep "pulmonale hypercirculatie" (11 patiënten) daalt de S. E. T<sub>C</sub> tijdens de Valsalva-proef minder sterk. In phase IV wordt de uitgangswaarde niet bereikt. Hetzelfde geldt voor vier patiënten uit de groep "algemene hypercirculatie".

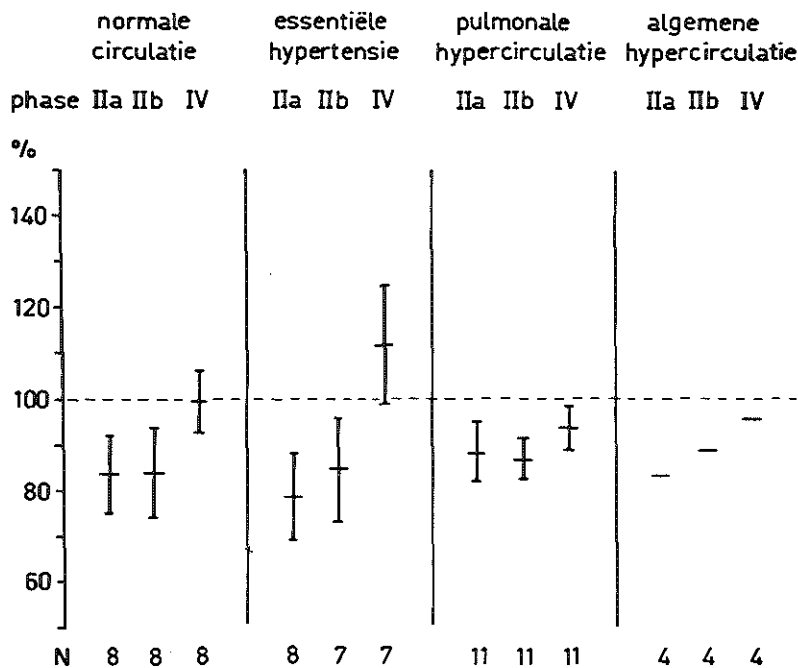


Fig. 41.

Verandering in de voor hartfrequentie gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd (S. E. T<sub>C</sub>-) onder invloed van de Valsalvaproef in de verschillende groepen, aangegeven in percentages van de uitgangswaarde, waarbij de S. E. T<sub>C</sub> in phase 0 = 100%. Weergegeven zijn de gemiddelden + 95% betrouwbaarheidsgebied. Onderaan staat het aantal patiënten per groep vermeld.

b. Literatuurgegevens en beschouwingen

Naar de veranderingen in de voor hartfrequentie gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd, optredend onder invloed van de Valsalva-proef, zijn slechts beperkte onderzoeken gedaan. Greenfield e. a. vonden een daling van de S. E. T<sub>C</sub> tijdens - en een stijging na - de Valsalva-proef. Daar de S. E. T<sub>C</sub> evenredig is met  $\frac{H.M.V.}{T.P.W.}$  (zie ook hoofdstuk IV par. 5), stellen zij

dat de "pressure overshoot" eerder ontstaat door een toenemen van het hartminutenvolume dan door een blijvende verhoging van de perifere weerstand. Dat de S. E. T<sub>c</sub> tijdens de gehele periode van het persen (phase II<sup>a</sup> en II<sup>b</sup>) constant blijft, vindt zijn verklaring in het gegeven, dat zowel de totale perifere weerstand als het (aanvankelijk gedaalde) hartminutenvolume toenemen. In phase IV wordt S. E. T<sub>c</sub> bij onze patiënten met normale bloedsomloop weer gelijk aan de uitgangswaarde, hetgeen kan worden geïnterpreteerd als een herstel van het hartminutenvolume en een daling van de perifere weerstand. De resultaten van Greenfield e. a. zijn in feite meer in overeenstemming met onze zienswijze, dat zich in deze phase een flow-overshoot voordoet. Het verschil in resultaten is waarschijnlijk toe te schrijven aan een verschillende intensiteit van de Valsalva-proef.

## 11. Verandering in de perifere arteriële circulatie onder invloed van de Valsalva-proef

### a. Inleiding

De veranderingen in het hartminutenvolume tijdens de Valsalva-proef, zijn naar verwachting terug te vinden in de perifere arteriële circulatie. Tijdens phase II<sup>a</sup> van de Valsalva-proef, d.w.z. de phase waarin de reflectoire arterioloconstrictie nog ontbreekt, zal deze verandering parallel verlopen met verandering in hartminutenvolume en in polsdruk. De door ons gebruikte kleurstof-verdunningstechniek biedt geen mogelijkheid het hartminutenvolume in phase II<sup>a</sup> te meten. De verandering in polsdruk echter kan direct aan de bloeddrukcurve worden afgelezen. Het onderzoek was reeds een eindweegs gevorderd, toen wij de beschikking kregen over een veneuze occlusie-plethysmograaf volgens Whitney. Hiermee werd alsnog geprobeerd de perifere stroomsterkte tijdens de Valsalva-proef te registreren en de eventuele veranderingen te correleren met de veranderingen in polsdruk. Hiermee zou dan tevens een a-traumatische methode kunnen worden ontwikkeld om latente links decompensatie op het spoor te komen. Zoals in hoofdstuk 2 vermeld werd, wordt bij decompensatio cordis de stroomsterkte immers weinig beïnvloed, zoals ook de intra-arteriële bloeddrukcurve, die tijdens de Valsalva-proef een "blokform" aanneemt. Hoewel wij slechts een beperkt aantal waarnemingen hebben kunnen verrichten, menen wij er goed aan te doen onze indrukken over deze onafhankelijke parameter van de circulatie weer te geven. De tot dusver toegepaste indeling in groepen "normale circulatie", "essentiële hypertensie" enz. kon bij deze waarnemingen niet worden gehandhaafd.

### b. Uitvoering en resultaten van het onderzoek

Voor het principe der meting en de beschrijving der apparatuur zij verwezen naar hoofdstuk 3. De meting van de perifere stroomsterkte werd steeds verricht aan het linker been van de patiënt, tezamen met registratie van de arteriële bloeddruk in de rechter arteria brachialis. Als maat voor de verandering in stroomsterkte, werd gekozen de verkleining van de tangens van de hoek, die de curve maakt met de basislijn. Deze verandering werd als percentage uitgedrukt. Het veranderingpercentage in de polsdruk werd bepaald, door het verschil tussen systolische en diastolische druk in de bloeddrukcurve met een lineaal af te lezen voor en tijdens de Valsalva-proef, waarbij voor het laatste de kleinste bereikte polsdruk als maatgevend werd beschouwd. 17 Patiënten met verschillende aandoeningen werden op deze wijze onderzocht. De resultaten van het onderzoek zijn weergegeven in tabel 7 en figuur 42.

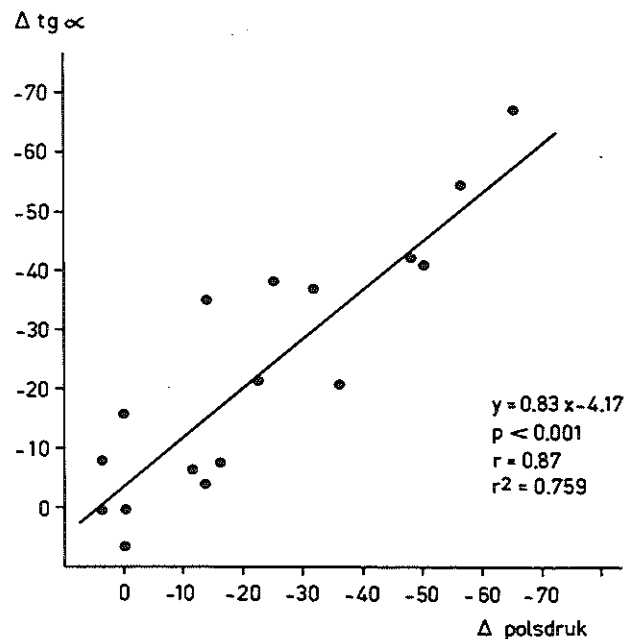


Fig. 42  
Verband tussen afname perifere doorbloeding en maximale polsdrukvermindering tijdens de Valsalva-proef.

Tabel 7.

Nr.	Gesl.	Lft.	Valsalva mmHg	Intra-arteriële druk				Polsdruk in mm. papierhoogte				$\Delta$ Polsdruk in %	$\Delta$ tg. $\alpha$ Valsalva-proef	o. i. v. $\Delta$ tg. $\alpha$ in %	DIAGNOSE	
				0	II <sup>a</sup>	II <sup>b</sup>	IV	0	II <sup>a</sup>	II <sup>b</sup>	IV					
1	mn.	60	20	150/75	110/75	155/95	180/80	29	15	20	36	- 48	0.74	0.42	- 43	ULCUS VENTRICULI
2	vr.	57	20	150/85	150/85	160/90	165/90	22	22	25	27	0	0.80	0.67	- 16	HYPERT. ADIPOSITAS
3	vr.	45	20	140/75	115/75	195/110	165/85	22	14	26	25	- 36	0.82	0.65	- 21	HYPERTENSIE
4	vr.	57	15	185/95	160/85	190/100	200/120	32	28	33	32	- 13	0.73	0.70	- 4	HYPERT. SP. COLON
5	vr.	52	20	180/100	175/100	200/120	220/125	29	25	29	35	- 14	0.45	0.29	- 35	NERVOSITAS
6	vr.	19	20	100/50	100/50	100/50	115/65	18	18	16	19	0	0.70	0.75	+ 7	ORTH. ST. HYPOTENSIE
7	vr.	?	20	220/110	205/115	240/125	225/115	27	24	31	30	- 11	0.49	0.46	- 6	ESS. HYPERTENSIE
8	vr.	55	20	140/85	125/83	140/98	155/98	28	21	23	32	- 25	1.34	0.83	- 38	DIABETES MELLITUS
9	vr.	44	20	165/95	155/80	190/110	175/100	27	27	29	28	0	0.20	0.20	0	ESS. HYPERTENSIE
10	mn.	33	20	125/65	108/70	120/78	135/75	39	27	31	41	- 31	0.90	0.61	- 32	ULCUS VENTRICULI
11	mn.	58	20	120/70	95/75	--	143/80	19	13	--	33	- 22	0.18	0.14	- 22	PNEUMONIE
12	vr.	36	20	125/90	145/105	145/105	155/115	27	28	33	35	+ 4	0.87	0.80	- 8	MITR. STENOSE + A. F.
13	mn.	70	20	125/62	82/62	120/85	--	28	9	15	--	- 65	1.09	0.35	- 68	EMPHYS. BRONCHITIS
14	mn.	32	20	175/50	185/55	200/60	175/55	45	47	49	45	+ 4	0.69	0.69	0	AORTAST. + INSUFF.
15	vr.	38	20	155/80	110/75	160/105	210/110	27	13.5	19	35	- 50	0.68	0.40	- 41	ST. NA STRUMECTOMIE
16	vr.	57	20	200/100	160/100	205/115	220/105	31	26	36	40	- 16	0.18	0.17	- 7	ADIPOSITAS
17	vr.	48	20	175/100	115/85	170/115	230/120	25	11	20	37	- 56	2.02	0.92	- 55	HYPERT. ADIPOSITAS

Overzicht van de gelijktijdig geregistreerde veranderingen in bloeddruk en perifere arteriële circulatie optredend onder invloed van de Valsalvaproef bij 17 patiënten.



De correlatie tussen beide variabelen laat aan duidelijkheid niets te wensen over. De regressielijn in fig. 45 gaat bovendien nagenoeg door het 0-punt. De veneuze occlusieplethysmografie blijkt dus tijdens de Valsalva-proef een bron van informatie te zijn met betrekking tot veranderingen in de perifere circulatie. Dit opent perspectieven voor de vroegtijdige herkenning van "borderline" decompensatio cordis. De verwachting is, dat bij een overvuld longvaatbed niet alleen de perifere arteriële druk, maar ook de perifere doorbloeding van de proef van Valsalva weinig invloed zullen ondergaan.

## 12. Nabeschouwingen

De gegevens uit de literatuur en de door ons verrichte waarnemingen stellen ons in de gelegenheid een aanvaardbare beschrijving van de haemodynamische gevolgen van de Valsalva-proef te geven. De situatie bij normale proefpersonen is als volgt: De bloeddrukstijging en -daling in resp. phase I en III zijn het gevolg van mechanische effecten op de aorta. Deze zienswijze steunt op gegevens uit de literatuur. Zo heeft men in de eerste plaats een nauwe correlatie met de veranderingen in de intrapulmonale druk gevonden. In de tweede plaats vallen de bloeddrukveranderingen vrijwel samen met het begin en het einde van het persen 54, 70, 142, 160. Het persen met geopende, dan wel met gesloten glottis geeft aanleiding tot een stagnatie van de bloedstroom naar het rechter atrium; deze stagnatie is het duidelijkst aantoonbaar ter hoogte van de entreeplaats van de vena cava superior in de thorax. De aanvoer vanuit de vena cava inferior neemt minder sterk af, omdat door de tegelijkertijd toegenomen intra-abdominale druk het drukverschil tussen rechter atrium en vena cava inferior minder groot is dan tussen het rechter atrium en de vena cava superior 24, 40. Een eventuele daling van de bloedstroom uit de benen komt blijkbaar niet duidelijk tot uiting. Bij een gestandaardiseerde Valsalva-proef is de intra-pulmonale druk gelijk aan de intra-orale druk, doch er bestaat een verschil met de intrapleurale druk en de druk in de centrale venen binnen de thorax 46, 160. De druk in deze venen (hierna "effectieve veneuze persdruk" te noemen) benadert de intra-pulmonale druk des te meer naarmate het persen vanuit een diepere inspiratie begint. Er wordt gesteld, dat in deze laatste situatie minder druk verloren gaat aan de arbeid, die nodig is om de elasticiteit van de longen te overwinnen 127. Wij lieten dan ook de patiënten persen na een diepe inspiratie. Ook bij een lage persdruk is er dan een voldoende groot rendement, terwijl het persen lang volgehouden kan worden. Ons inziens hebben anderen in het algemeen te veel nadruk gelegd op de toepassing van een kortdurend geforceerd type Valsalva-proef. Het is juist gezien, dat hierdoor de circulatie meer geweld wordt aangedaan, maar de keerzijde van de medaille is, dat de proef slechts zó kort kan worden volgehouden dat de compensatie-mechanismen niet aan de orde komen of althans niet met voldoende zekerheid kunnen worden geregistreerd. Wij geven er dan ook de voorkeur aan onze conclusies vooral af te leiden uit onze eigen waarnemingen, ook al zijn sommige variabelen slechts bij een bescheiden aantal patiënten gemeten.

Als gevolg van de vermindering van bloedaanvoer naar het hart, daalt het hartminutenvolume, waardoor de systolische-, de diastolische- en de polsdruk in belangrijke mate dalen (phase II<sup>a</sup>). (Zie fig. 43). De bloeddrukdaling stimuleert via de baroreceptoren het adrenergische systeem. Hierdoor nemen de hartfrequentie en de hartcontractiesnelheid toe, evenals de tonus in arteriolen en venen (met uitzondering van het longvaatbed). Veranderingen in pCO<sub>2</sub> en O<sub>2</sub> verzadiging van het bloed blijken hierbij geen rol te spelen. Daar deze compensatie-mechanismen ten opzichte van de arteriële druk alle in dezelfde richting werken (stijging van de veneuze druk, sterkere contractiliteit van de hartspier, verhoging van de perifere weerstand), vindt er een aanzienlijke stijging plaats van systolische- en diastolische druk, zelfs tot boven de uitgangswaarde. Zodra de centrale veneuze druk gelijk is geworden aan de "effectieve veneuze persdruk", blijft de bloeddruk constant. In de longcirculatie doet een dergelijke secundaire bloeddrukstijging zich blijkbaar niet voor 33, 99, 106, 160. Men veronderstelt, dat er geen contractie van longarteriolen ontstaat tijdens de Valsalva-proef. In tweede instantie stijgt wel de output van de rechter ventrikel, zodat men zelfs moet aannemen, dat de pulmonale vaatweerstand in phase II<sup>b</sup> ten opzichte van phase II<sup>a</sup> daalt.

Vermoedelijk wordt de "critical closing pressure" die bij het begin van het persen tot een collaps van longcapillairen en venulae heeft geleid, weer opgeheven door de toenemende vulling vanuit de rechter ventrikel. In dit verband zij ook gewezen op het gedrag van de circulatietijd bij kleurstofinjectie binnen de thorax, bijvoorbeeld ter hoogte van het rechter atrium. De circulatietijd wordt dan n.l. door de Valsalva-proef niet of nauwelijks beïnvloed 91. Dit gegeven maakt eveneens aannemelijk, dat het longvaatbed in phase II<sup>a</sup> ten dele gecollabeerd is. Bij een vermindering van stroomsterkte in de arteria pulmonalis kan de circulatiesnelheid immers alleen constant blijven, wanneer het totale stroombed verkleind is. In opvallende tegenstelling hiermee is de circulatietijd tijdens de Valsalva-proef bij injectie in een extrathoracale vene sterk verlengd, tengevolge van stagnatie van bloed buiten de thorax.

Een verschijnsel dat sterk de aandacht trekt is, dat de circulatietijd bij een tevoren aanwezige hypercirculatie door de longen, door de Valsalva-proef niet of nauwelijks wordt beïnvloed. Hypercirculatie in het longvaatbed leidt tot verhoging van de druk in de arteria pulmonalis (Dexter

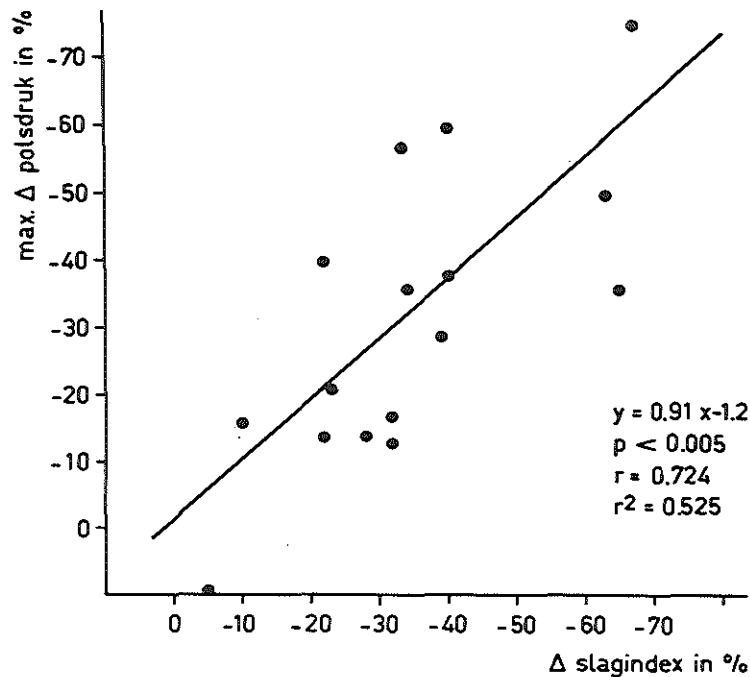


Fig. 43.

De directe samenhang tussen de vermindering van polsdruk en de daling in het hartminutenvolume tijdens phase II<sup>a</sup> van de Valsalva-proef blijkt uit bovenstaande figuur. Uitgezet zijn de procentuele afname van de slagindex op de X-as en van de polsdruk op de Y-as. Er bestaat een nauwe correlatie en de regressielijn gaat nagenoeg door het 0-punt. De interrelatie zou waarschijnlijk nog duidelijker geworden zijn, indien de hartindex niet noodgedwongen zou zijn bepaald op verschillende momenten in het begin van phase II<sup>b</sup>, maar steeds op het moment van maximale vermindering van polsdruk in phase II<sup>b</sup>. Het betreft hier patiënten uit de groepen "normale circulatie" "essentiële hypertensie" en "algemene hypercirculatie".

e. a. 1950). Deze verhoogde druk heeft tot gevolg, dat er een zekere starheid van het longweefsel bestaat, waardoor het effect van het persen minder wordt. Een bijkomstige factor is wellicht, dat het hart op de grens van een "high output failure" verkeert. In dat geval zou een lichte stagnatie van bloed buiten de thorax via een verminderde vullingsdruk van de linker ventrikel tot een prestatieverbetering kunnen leiden. Dit zijn uiteraard speculatieve beschouwingen, waarbij geen "harde" gegevens beschikbaar zijn.

De geringe invloed van de Valsalva-proef op de bloedsomloop bij patiënten met hypercirculatie in het longvaatbed is ook aan te tonen aan de hand van andere haemodynamische parameters. De bloeddruk, polsfrequentie, hartindex, totale perifere weerstand en systolische uitdrijvingstijd tonen minder uitgesproken veranderingen dan in de groepen "normale circulatie" en "essentiële hypertensie". (fig. 44).

	PHASE II <sup>A</sup>				PHASE II <sup>B</sup>				PHASE IV			
	norm. circ.	essent. hypert.	pulm. hypercirc.	algem. hypercirc.	norm. circ.	essent. hypert.	pulm. hypercirc.	algem. hypercirc.	norm. circ.	essent. hypert.	pulm. hypercirc.	algem. hypercirc.
syst. druk	▼▼▼	▼▼▼	▽	▽	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲▲	▲▲▲	▲▲	▲▲
diast. druk	=	=	△	△	▲▲▲	▲▲▲	▲▲	▲▲▲	▲▲	▲▲	▲	▲▲
gem. druk	▼	▼	=	=	▲▲▲	▲▲▲	▲▲▲	▲▲▲	▲▲▲	▲▲▲	▲▲	▲▲
polsdruk	▼▼▼	▼▼▼	▼	▼	▼▼	▼▼	=	=	▲▲▲	▲▲▲	▲	▲
hartindex					▼▼	▼▼	▼	▼				
polsfrequentie	▲▲	▲▲	=	=	▲▲▲	▲▲▲	=	=	▽	▽	▼	▼
gem. pass. tijd					▲▲▲	▲▲▲	▲	▲				
tot. per. weerstand					▲▲▲	▲▲▲	▲	▲				
gecorr. syst. uitdr. tijd	▼▼	▼▼	▼	▼	▼▼	▼▼	▼	▼	=	▲	△	△

Fig. 44.

Overzicht van de veranderingen in de verschillende haemodynamische parameters in phase II<sup>a</sup>, II<sup>b</sup> en IV van de Valsalva-proef in de 4 groepen van patiënten. De pijltjes geven steeds de situatie weer ten opzichte van de uitgangswaarde. (Phase 0).

Op de controversie aangaande het mechanisme van de "poststraining pressure overshoot" (phase IV) zijn wij reeds eerder ingegaan. De kern van het probleem ligt in het feit, dat Sharpey-Schafer door middel van ganglion-blokkade de overshoot ongedaan kon maken en hieraan de interpretatie verbond, dat perifere vasoconstrictie een conditio sine qua non voor de overshoot is. Stone e. a. brachten evenwel als alternatief naar voren, dat men met evenveel recht kan stellen, dat zich tijdens ganglionblokkade een pooling van bloed in het veneuze systeem voordoet, voornamelijk in het splanchnicus-gebied. Hierdoor ontstaat er relatieve hypovolaemie, de centrale veneuze druk stijgt niet en er is dan ook geen verhoogd aanbod van bloed na het afbreken van de Valsalva-proef, met andere woorden: ganglion-blokkade kan op zoveel punten tegelijk aangrijpen, dat men aan de uitwerking ervan geen bewijs kan ontlenen ten aanzien van de visie, welke men voorstaat. De proeven van Cohen, die weliswaar bij honden werden uitgevoerd en daarom niet meer dan een nabootsing van de Valsalva-proef voorstellen, hebben geleerd, dat de perifere weerstand even goed kan dalen als stijgen. Bij een authentieke Valsalva-proef, zoals door onze patiënten uitgevoerd, valt de mogelijkheid van een directe meting van de stroomsnelheid weg. Het hartminutenvolume was bij twee van de zes patiënten, bij wie deze meting in phase IV werd verricht, duidelijk verhoogd ten opzichte van phase O (tabel 6). Bij de vier anderen was er geen verschil. Wij staan echter niet volledig achter deze bepaling bij inconstante flow, al hebben wij gemeend aannemelijk te kunnen maken dat een eventuele fout steeds in de richting van een onderwaardering gaat. Het onderzoek van Fox e. a. heeft uitgewezen dat volgens de constante injectie-techniek de cardiac output in phase IV hoger uitvalt dan in de uitgangsfase. Wij hebben gepoogd ons te behelpen met de op zichzelf indirecte parameter van de gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd van de linker ventrikel. Zoals uit figuur 41 blijkt, is deze op het maximum van de pressure overshoot hoger dan tijdens de Valsalva-proef en ongeveer gelijk aan de uitgangswaarde. De  $S.E.T_c$  is, zoals wij in navolging van Wiggers aannemen, evenredig met het hartminutenvolume en omgekeerd evenredig met de totale perifere weerstand. Wanneer wij nu phase IV met phase II<sup>b</sup> vergelijken, kan het hartminutenvolume groter geworden zijn bij een onveranderde totale perifere weerstand of de perifere weerstand kan zijn gedaald, hetgeen betekent dat het hartminutenvolume zeer sterk gestegen is. In beide gevallen is de "pressure overshoot" te herleiden tot een "flow overshoot" ten opzichte van phase II<sup>b</sup>. In vergelijking met phase O is de uitkomst neutraal, d. w. z. er is of wel geen verschil in hartminutenvolume en vaatweerstand, of beide zijn gestegen.

Bijzondere aspecten van de invloed van de Valsalva-proef bij sommige patiënten met een ventrikel-septum defect

1. Inleiding

De groep "pulmonale hypercirculatie" bestaat uit een tiental patiënten, bij wie een ventrikel-septum defect met links - rechts shunt werd gediagnostiseerd.

Terwijl bij proefpersonen met een normale bloedsomloop tijdens de Valsalva-proef de hartindex daalt en de gemiddelde passagetijd of circulatietijd toeneemt, worden bij sommige patiënten met een septum defect soms merkwaardige varianten op dit patroon gezien. Er werd drie maal een vergroting van de hartindex aangetoond, waarbij in twee gevallen de circulatietijd werd verkort en in één geval onveranderd bleef. Dit gegeven doet vermoeden dat bij deze patiënten hier een volledig afwijkend circulatietype in het spel is.

Onze werkhypothese was hierbij als volgt:

Bij het bestaan van een links - rechts shunt via een ventrikel-septum defect kan de stroomsterkte in het longvaatbed tijdens de Valsalva-proef zo sterk toenemen, dat de invloed van de stagnatie van bloed buiten de thorax op de circulatietijd geheel of ten dele wordt gecompenseerd.

2. Verband tussen verandering in circulatietijd en longminutenvolume

De verandering van het longminutenvolume onder invloed van de Valsalva-proef, kan men als percentage van de uitgangswaarde uitdrukken. Dit geldt ook voor de gemiddelde passagetijd of circulatietijd. Worden deze percentages tegen elkaar uitgezet, dan blijken zij goed te correleren (fig. 45). Uit deze figuur komt nog eens naar voren, dat in twee gevallen het longminutenvolume onder invloed van persen groter werd, waarbij de circulatietijd korter werd. Bij deze patiënten werd in phase II<sup>b</sup> ook een lichte stijging in het hartminutenvolume gevonden (patiënt no. 39 en 46 in de overzichtstabel, bijlage 1). Eenmaal zien we een lichte stijging van het longminutenvolume met constante circulatietijd. Ook hier neemt de hartindex onder invloed van de Valsalva-proef in phase II<sup>b</sup> in lichte mate toe (patiënt no. 41 overzichtstabel, bijlage 1).

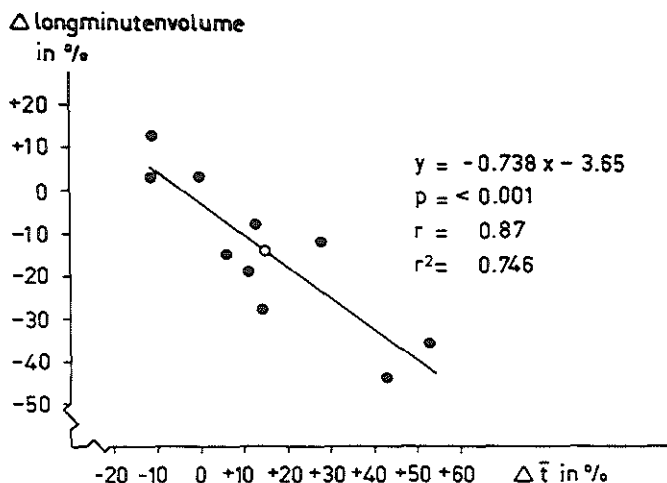


Fig. 45  
Verband tussen verandering in longminutenvolume en gemiddelde passagetijd (circulatietijd) uitgedrukt in percentages onder invloed van de Valsalva-proef.

3. Verband tussen de uitgangswaarde van de stroomsterkte in de longen en de verandering in circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef

Wanneer men de uitgangswaarde van de stroomsterkte in de longen (phase 0) in l/min. /m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak uitzet tegen de verandering in gemiddelde passagetijd (circulatietijd) onder invloed van de Valsalva-proef (figuur 46), wordt de indruk gewekt, dat naarmate de stroomsterkte in de longen kleiner is, de kans op circulatietijdverkorting groter wordt. Hoewel bij patiënten met een ventrikel-septum defect met rechts - links shunt een pulmonale hypercircula-

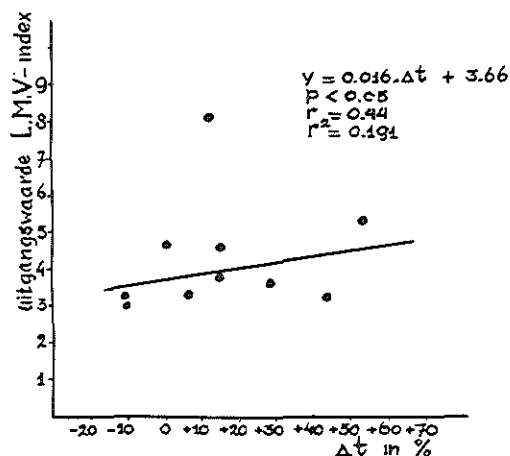


Fig. 46

Verband tussen de uitgangswaarde van de stroomsterkte in de longen, uitgedrukt in L/min/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak en de procentuele verandering in gemiddelde passagetijd of circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef.

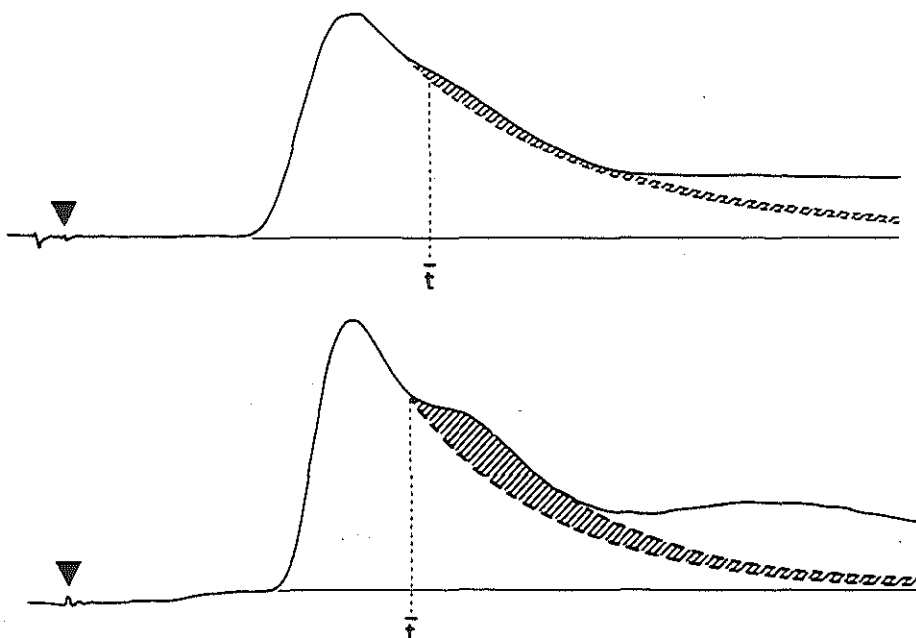


Fig. 47.

Toename van de links-rechts shunt onder invloed van de Valsalva-proef.

Boven: Curve geschreven in de controle periode (phase 0).

Onder: Curve geschreven tijdens uitvoering van de Valsalva-proef.

Het gearceerde gedeelte vertegenwoordigt de shuntgrootte.

tie veelal samengaat met algemene hypercirculatie (zie overzichtstabel, bijlage 1), wordt dus juist bij patiënten, bij wie geen algemene hypercirculatie aantoonbaar is, een verkorting van de circulatietijd gevonden. De patiënten met circulatietijdverkorting uit de groep "pulmonale hypercirculatie" hadden in phase 0 een hartindex van resp. 3.12 en 3.00 l/min.

#### 4. Verband tussen grootte van de shuntcirculatie en verandering in circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef

In figuur 47a is het verband tussen de grootte van de initiële shuntflow (l/min./m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) en de verandering in circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef weergegeven. Er bestaat slechts een dubieuze correlatie. Mogelijk praedisponneert een kleine links - rechts shunt tot circulatietijdverkorting en een grote tot circulatietijdverlenging.

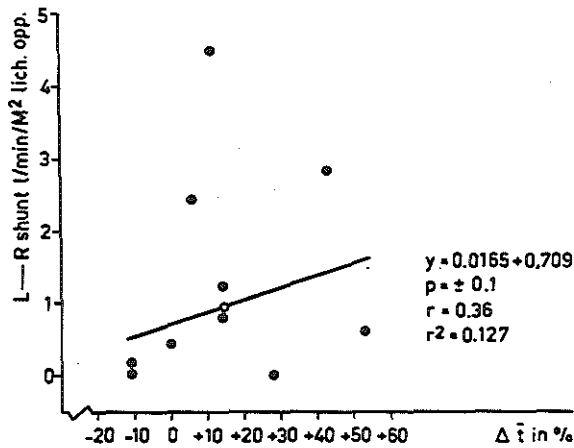


Fig. 47a  
Verband tussen de grootte van de links-rechts shunt, uitgedrukt in l/min./m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak en de procentuele verandering in gemiddelde passagetijd of circulatietijd onder invloed van de Valsalva-proef.

### 5. Discussie

Bij het bestaan van een links - rechts shunt kan door vergroting van de stroomsterkte via het septum defect blijkbaar de bloedstroom door het longvaatbed dermate worden versneld, dat de invloed van de stagnatie van bloed buiten de thorax op de circulatietijd ten dele of zelfs meer dan volledig wordt gecompenseerd. Dat de stroom door de shunt tijdens de Valsalva-proef kan toenemen, is te beredeneren uit het gegeven dat zich in de aorta (en linker ventrikel) een secundaire stijging van de bloeddruk voordoet, die in het gebied van de arteria pulmonalis (en de rechter ventrikel) ontbreekt. De drukgradiënt tussen beide ventrikels zal in phase II<sup>b</sup> tijdens de systole dus toenemen.

Op deze eenvoudige uitgangspunten voortbouwende, zou men misschien tot een aannemelijke verklaring voor de bovenbeschreven patronen kunnen komen.

1. Bij een niet te sterk verhoogd longminutenvolume kiest het bloed letterlijk de weg van de minste weerstand, zodat de stroom door de links - rechts shunt meetbaar groter kan worden. (fig. 47).

2. Bij een overmatig longminutenvolume lijkt een belangrijke stijging niet meer mogelijk, omdat - via autoregulatie of andere mechanismen - de longvaatweerstand zodanig zou toenemen, dat de shunt-circulatie niet meer geldt als weg van de minste weerstand. Wij leiden dit althans af uit waarnemingen van Dexter over het verband tussen stroomsterkte en druk in de arteria pulmonalis.

Onze serie waarnemingen is te klein, om conclusies toe te laten die b. v. betrekking hebben op de prognose. Niettemin hebben wij deze merkwaardige verschijnselen niet onbesproken willen laten.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Hoofdstuk 1. De Valsalva-proef biedt een mogelijkheid de bloedsomloop ingrijpend te beïnvloeden. Het is dan ook een gangbare methode bij het bestuderen van de circulatiefysiologie. In hoofdstuk 2 wordt een literatuuroverzicht gegeven van de Valsalva-proef. Het is te betwijfelen of aan deze circulatieproef, waarbij de proefpersoon tegen de gesloten glottis of een uitwendige weerstand perst, de naam van Antonio Maria Valsalva (1666-1723) behoort te worden verbonden. Valsalva beschreef weliswaar een methode om door persen met geopende glottis en gesloten neus en mond etter uit het middenoor te verwijderen, maar het was Eduard Friedrich Weber (1806-1871), die constateerde dat de polsslag tijdens het persen tot verdwijning gebracht kon worden. Strikt genomen zou men dus de proef naar Weber moeten noemen. Wij hebben dit om begrijpelijke redenen nagelaten.

Nadat aanvankelijk vooral Duitse onderzoekers zich voor de Valsalva-proef hadden geïnteresseerd, brak na de tweede wereldoorlog een periode aan, waarin het mechanisme meer en meer door Engelse en Amerikaanse onderzoekers werd bestudeerd. Doorgaans worden intra-arteriële bloeddrukcurven geregistreerd die door enkele onderzoekers werden aangevuld met metingen van het hartminutenvolume. Het is gebruikelijk om aan de hand van de veranderingen in de intra-arteriële bloeddrukcurve een aantal fasen in de Valsalva-proef te onderscheiden:

- Phase 0 : Uitgangswaarde in rust.
- Phase I : Initiële stijging. Kortdurende bloeddrukverhoging zonder verandering in polsdruk bij de aanvang van het persen. Deze stijging wordt toegeschreven aan een mechanisch effect op de aorta.
- Phase II<sup>a</sup> : Daling van systolische- en diastolische druk met verkleining van de polsdruk. Deze bloeddrukdaling wordt toegeschreven aan een daling van het hartminutenvolume door de daling van de "venous return".
- Phase II<sup>b</sup> : Secundaire stijging van de hartfrequentie en de systolische-, de diastolische- en de polsdruk. Deze veranderingen ontstaan door activatie van het adrenergische systeem. Een stijging van de "centrale" veneuze druk leidt tot een herstel van de "venous return", waardoor het hartminutenvolume weer kan toenemen. Hierdoor, en door een stijging van de perifere weerstand, wordt de bloeddrukstijging verklaard.
- Phase III : Acute bloeddrukdaling direct nadat het persen wordt beëindigd. Deze daling wordt naar analogie van de initiële stijging opgevat als een mechanisch effect op de aorta.
- Phase IV : "De poststraining pressure-overshoot" of tertiaire drukstijging. Sterke stijging van systolische- en diastolische druk met vergroting van de polsdruk. Het hart krijgt na de stagnatie van veneus bloed buiten de thorax, plotseling een overmaat aan bloed te verwerken. Volgens sommigen blijft de perifere weerstand in deze episode nog verhoogd. Dit blijkt echter geen conditio sine qua non te zijn. De stijging van het hartminutenvolume kan soms zo uitgesproken zijn, dat een "pressure overshoot" zich zelfs kan voordoen ondanks een gelijktijdige daling van de perifere weerstand.

In de onderzoeken, welke in de literatuur beschreven worden, zijn vooral patiënten met normale bloedsomloop en patiënten met *decompensatio cordis* betrokken geweest. Bij patiënten met linkszijdige *decompensatio* staat in de intra-arteriële drukcurve een blokvormige bloeddrukstijging op de voorgrond. Bij deze patiënten blijft de vullingsdruk vanuit de overvulde longvaten gehandhaafd. Bovendien gaat een deel van het effect van de Valsalva-proef bij "starre" longen verloren. Het hartminutenvolume daalt dus weinig of niet. Het is zelfs aannemelijk dat het kan stijgen, wanneer men de curve volgens Starling in het geding brengt. *Reflectoire vasoconstrictie* doet zich bij deze patiënten niet voor, omdat de bloeddrukdaling ontbreekt. Bij proefpersonen die de Valsalva-proef verrichten tijdens een infusie van noradrenaline wordt eveneens een blokvormige bloeddrukcurve geschreven. Het mechanisme verloopt hier ten dele parallel aan dat van *decompensatio cordis*. Het pulmonale vaatbed is overvuld, de perifere weerstand is in phase 0 reeds verhoogd, evenals de centrale veneuze druk. Vanuit het organisme bestaat geen vraag naar een verdere verhoging van de perifere weerstand.

De in de klinische farmacologie gebruikelijke tegenpool van noradrenaline-infusie, t. w. ganglionblokkade (b. v. met hexamethonium), leidt tot het verdwijnen van de secundaire en tertiaire bloeddrukstijging (poststraining overshoot). Aan dit effect kan tweërlei uitleg worden gegeven. Op deze controverse wordt uitvoerig ingegaan.

Uit verschillende publicaties blijkt, dat zich - anders dan in de arteriën van de grote circulatie - geen secundaire drukstijging in de *arteria pulmonalis* voordoet.

Emphyseem-patiënten tonen in het patroon van bloeddruk en hartminutenvolume meer geprononceerde veranderingen dan normale personen.

Aan het eind van het hoofdstuk hebben wij een aantal vragen geformuleerd, die op grond van het literatuuronderzoek niet volledig te beantwoorden waren:

1. Welke rol spelen stroomversnellingen bij de secundaire en de tertiaire drukstijging?
2. Is in verband hiermee een gereede verklaring te vinden voor het ontbreken van een tertiaire drukstijging in sommige abnormale situaties?
3. Is de kleurstofdilutie-techniek een aanvaardbare methode om de stroom in bepaalde fasen van de Valsalva-proef te meten?
4. Zijn de hiermede vastgelegde haemodynamische uitkomsten in overeenstemming met andere parameters? (circulatietijd, plethysmografie, analyse van de intra-arteriële drukcurve).
5. Zijn er verschillen aantoonbaar tussen normalen, hypertensiepatiënten en patiënten met een algemene, respectievelijk pulmonale hypercirculatie?
6. Licht in de plethysmografie een praktisch bruikbare methode opgesloten om (b. v. bij hartpatiënten) via de Valsalva-proef inzicht te verkrijgen in de circulatie?

Wij pasten - in tegenstelling tot de meeste andere onderzoekers - een langdurige (30 sec. durende) Valsalva-proef toe, waarbij tot 20 mmHg werd geperst.

Hoofdstuk 3 begint met een beschrijving van de onderzoeksmethoden. De intra-arteriële en intraveneuze bloeddruk worden geschreven door middel van een fotografisch registrerende draaispoelspiegel-oscillograaf, aangesloten op een drukkop (capaciteitsprincipe) en drukmeettoestel. De bepaling van het hartminutenvolume vond plaats met behulp van de kleurstofverdunnings-techniek met momentane injectie. Hierbij werd gebruik gemaakt van de indicator indocyanine-groen (cardiogreen).

Er wordt een overzicht gegeven van de proefopstelling voor het vervaardigen van de kleurstofverdunningscurven. Daar gebruik gemaakt werd van de door onze landgenoot Sparling geïntroduceerde ijk-procedure, is de volgende apparatuur noodzakelijk: een apparaat, geschikt voor kleurstofbolus-injectie, een ijkclus, een cuvette, een bloedkering, een Luer-lok spuit, een met constante snelheid afzuigende pomp en een geschikte meet- en registratie-apparatuur voor het bepalen van kleurstofconcentraties in stromend bloed. De gebruikte apparatuur en de methode der dynamische ijking volgens Sparling worden uitgebreid besproken. De gevoeligheid van de gebruikte apparatuur werd nagegaan. De berekening van het hartminutenvolume geschiedde met de formule:

$$Q = \frac{I}{I_c} \times \frac{A_c}{A} \times Q_c.$$

Hierin is:	Q	=	Stroomsterkte in het afzuigstelsel in l/min.
		=	hartminutenvolume.
	I	=	Aantal milliliters veneus geïnjecteerde kleurstof.
	I <sub>c</sub>	=	Aantal milliliters in de ijkclus geïnjecteerde kleurstof.
	A <sub>c</sub>	=	Oppervlak van de calibratiecurve.
	A	=	Oppervlak van de bij de patiënt vervaardigde curve.
	Q <sub>c</sub>	=	Stroomsterkte in het afzuigstelsel in l/min.

De oppervlakten van de curven werden bepaald met behulp van een planimeter. Uit de geregistreerde intra-arteriële bloeddrukcurve, de kleurstofcurve en het daaruit bepaalde hartminutenvolume werd een aantal gegevens over de circulatie afgeleid, t.w. de hartfrequentie, de hartindex, het slagvolume, de slagindex, de gemiddelde passage- of circulatietijd, de verschijningsstijd, het intrathoracale bloedvolume, de totale perifere weerstand en de (voor hartfrequentie) gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd. Bij patiënten met pulmonale hypercirculatie tengevolge van een ventrikel-septum defect met links - rechts shunt werden tevens het longminutenvolume en de shuntgrootte berekend.

De stroomsterkte in een extremiteit werd gemeten volgens de plethysmografische methode van Whitney.

De volgorde van de handelingen tijdens de onderzoekprocedure wordt beschreven. Tevens werd nagegaan, in hoeverre de Valsalva-proef veranderingen in bloedvolume alsmede wisselingen in arteriële CO<sub>2</sub>-spanning en O<sub>2</sub>-verzadiging opwekt. Een ingrijpende verandering van een of meer van deze variabelen zou immers gevolgen voor de haemodynamica kunnen hebben. Er werden geen veranderingen van betekenis aangetoond.

Voorts wordt de door ons toegepaste methode van sterilisatie van de apparatuur besproken. Mede naar aanleiding hiervan wordt ingegaan op complicaties van de bepalingstechnieken. Ernstige complicaties werden overigens niet gezien. Het eind van dit hoofdstuk geeft een overzicht van de reproduceerbaarheid van de verschillende bepalingen. Voor de intra-vasale metingen (kleurstofverdunningscurven en bloeddrukmetingen) was de reproduceerbaarheid goed. De plethysmografische bepaling van de stroomsterkte in een extremiteit was duidelijk minder goed reproduceerbaar, maar de variaties vielen toch nog binnen redelijke grenzen.



In hoofdstuk 4 zijn de haemodynamische metingen in rust weergegeven. Hierbij komt een vergelijking van vier groepen patiënten naar voren:

1. 12 patiënten met normale bloedsomloop.
2. 25 patiënten met essentiële hypertensie.
3. 12 patiënten met pulmonale hypercirculatie.
4. 6 patiënten met algemene hypercirculatie.

Na een toelichting over de wijze, waarop deze groepen zijn gevormd, worden verschillende factoren, die de biologische vergelijkbaarheid der genoemde groepen kunnen beïnvloeden (ongelijke geslachtsverdeling, verschil in gemiddelde leeftijd, "stress" invloeden) besproken. De gemiddelde leeftijd in de groep met pulmonale hypercirculatie bleek duidelijk lager te zijn dan in de andere drie groepen. Ter wille van de vergelijkbaarheid moest een statistische bewerking worden uitgevoerd. Kort gezegd worden de groepen vergeleken voor een over het totaal berekende gemiddelde leeftijd van 40 jaar. De gegevens van elke groep werden omgerekend ("geadjusteerd") naar dit gemeenschappelijke gemiddelde, waardoor een vergelijking mogelijk werd. Vergeleken met de groep met normale circulatie zijn de resultaten voor de verschillende groepen gemiddeld als volgt.

In de groep met essentiële hypertensie werd vanzelfsprekend een significant verhoogde bloeddrukwaarde gevonden. De perifere weerstandsindex bleek in deze groep significant verhoogd te zijn, temeer waar de hartindex even onder het normale gemiddelde lag. De systolische uitdrijvingstijd was bij patiënten met essentiële hypertensie significant verkort. In de groep met algemene hypercirculatie werd een significante verhoging van hartfrequentie, hartminutenvolume en hartindex gevonden. De gemiddelde passagetijd (circulatietijd) was korter dan normaal. De resultaten in de groep met pulmonale hypercirculatie waren over het geheel niet significant verschillend van normaal. De gemiddelde hartindex bij onze groep patiënten met normale circulatie, geadjusteerd op een leeftijd van 40 jaar, bedroeg  $3.74 \text{ l/min. /m}^2$  lichaamsoppervlak. (De verzamelde gegevens van 30 auteurs leverden een "normale" waarde voor de "basale" hartindex, liggend tussen  $2.5$  en  $4.5 \text{ l/min. /m}^2$  lichaamsoppervlak).

Hoofdstuk 5 behandelt de invloed van de Valsalva-proef op de bloedsomloop. Achtereenvolgens worden besproken de invloed op de bloeddruk, de hartindex, de polsfrequentie, de perifere- en centrale veneuze druk, de druk in het rechter atrium en de arteria pulmonalis, de gemiddelde passagetijd (circulatietijd), de totale perifere weerstandsindex, de (voor hartfrequentie) gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd en de perifere arteriële doorbloeding.

De invloed van de Valsalva-proef op de bloeddruk van patiënten met een normale bloedsomloop, was in overeenstemming met de literatuur, voor zover onze techniek van langdurig persen een vergelijking toelaat. Bovendien bleek uit onze curven, dat na ongeveer 15 sec. de systolische- en diastolische druk zich op een constant niveau handhaven tot aan het einde van de periode van het persen. De groep met essentiële hypertensie komt in het bloeddrukpatroon overeen met de normale groep. De groep met pulmonale hypercirculatie toonde een afwijkend bloeddrukpatroon. Weliswaar was er in fase II<sup>a</sup> sprake van een significante verkleining van de polsdruk, maar deze ontstond voornamelijk door een stijging van de diastolische druk. In fase II<sup>b</sup> werd een secundaire stijging van de bloeddruk waargenomen, die - in afwijking van de groep met normale circulatie - vooral gold voor de diastolische druk. In fase IV ontbrak de "overshoot" in de systolische- en gemiddelde druk. Wel daalde de diastolische druk, zodat de polsdruk toch enigszins toenam. Voor de groep algemene hypercirculatie waren de getallen te klein om definitieve conclusies te trekken, doch het lijkt erop, dat de veranderingen in bloeddruk min of meer parallel verliepen met die van de groep met pulmonale hypercirculatie. Het patroon van de intra-arteriële bloeddrukcurve in de groep met pulmonale hypercirculatie en die met algemene hypercirculatie waren in vergelijking met de groep met normale circulatie weinig geprofileerd.

De invloed van de Valsalva-proef op het hartminutenvolume in fase II<sup>b</sup> was bij de verschillende groepen als volgt:

- Groep met normale circulatie, significante daling tot 73% van de uitgangswaarde.
- Groep met essentiële hypertensie eveneens daling tot 73% van de uitgangswaarde.
- Groep met pulmonale hypercirculatie significante daling tot 80% van de uitgangswaarde.
- Groep met algemene hypercirculatie eveneens daling tot 80% van de uitgangswaarde.

Aan de hand van literatuur-gegevens wordt ingegaan op de oorzaken van de daling van het hartminutenvolume in fase II<sup>a</sup> en de secundaire stijging in fase II<sup>b</sup>. Voorwaarde voor het verichten van optimale hartminutenvolume-bepalingen in fase II<sup>b</sup> is, dat de stroomsterkte constant is. Bij onze onderzoeken bleek aan deze voorwaarde voldaan te zijn.

De resultaten van ons onderzoek en van andere onderzoeken wijzen uit, dat het hartminutenvolume bij patiënten met normale bloedsomloop en essentiële hypertensie duidelijk daalt. In mindere mate is dit eveneens het geval bij patiënten met pulmonale hypercirculatie of algemene hypercirculatie. De daling ontstaat door stagnatie van de veneuze bloedaanvoer bij de thoraxwand. Gedurende deze stase stijgt de druk in de centrale venen buiten de thorax, waarna de

toevoer naar het rechter atrium weer beter verloopt en het hartminutenvolume zich in phase II<sup>b</sup> gedeeltelijk kan herstellen.

In phase IV kan niet van een "steady state" in de stroomsterkte worden gesproken, zodat de hartminutenvolume-bepaling door middel van een momentane injectie van kleurstof niet zonder meer kan worden toegepast. Aan de hand van een proefmodel kon evenwel aannemelijk worden gemaakt, dat de fout bij een inconstante stroomsterkte in de grootte van 10% ligt. Dit betekent in de gegeven situatie, dat de uitkomsten tot een hogere waarde zouden kunnen worden gecorrigeerd. Wij hebben echter gemeend deze correctie niet te moeten aanbrengen. Desondanks werden in een tijdsbestek van 15 tot 60 sec. na beëindiging van de Valsalva-proef bij metingen in phase IV bij 2 van de 6 patiënten waarden verkregen, die aanzienlijk hoger waren dan de bijbehorende uitgangswaarden (phase 0). Deze op zichzelf beperkte waarneming steunt de opvatting, dat de "pressure overshoot" of tertiaire bloeddrukstijging eerder ontstaat door een overshoot in flow, dan door het persisteren van een verhoogde perifere weerstand. De bepaling van de S. E. T<sub>c</sub> wijst in dezelfde richting (zie onder).

De invloed van de Valsalva-proef op de hartfrequentie in de verschillende groepen kan als volgt worden samengevat. De groep met normale circulatie en die met essentiële hypertensie tonen een significante stijging van de polsfrequentie. In phase IV daalt de polsfrequentie. In de groep "essentiële hypertensie" is de daling in vergelijking met de uitgangswaarde significant. In de groepen met pulmonale hypercirculatie en algemene hypercirculatie verandert de polsfrequentie tijdens de Valsalva-proef niet. Wel daalt bij beide groepen de frequentie in phase IV.

Over het gedrag van de perifere veneuze druk tijdens de Valsalva-proef hebben wij ons slechts kunnen oriënteren bij 2 patiënten. De perifere veneuze druk liep bij hen op tot waarden die resp. 4.5 mm en 5 mm kwik onder de persdruk lagen. De veneuze drukcurve tijdens de Valsalva-proef toonde een lineair stijgend deel zonder pulsaties, waarna een plateau bereikt werd, waarop duidelijk veneuze pulsaties te zien waren. Enkele andere onderzoekers hebben dit ook waargenomen. Het ontbreken van pulsaties in het opstijgend deel van de veneuze drukcurve en het terugkeren daarvan nadat een plateau is bereikt, is o. i. als volgt te verklaren. De "centrale" veneuze druk (in de venen buiten de thorax) is aanvankelijk hoger dan de perifere veneuze druk, zodat de venekleppen gesloten zijn en geen pulsaties naar de periferie worden voortgeleid. Er wordt evenwel een moment bereikt, waarop de "centrale" veneuze druk zo sterk gestegen is, dat de doorstroming naar het rechter atrium weer goeddeels op gang komt. Bovendien wordt de drukverhoging in de centrale venen op den duur voortgeleid naar de perifere venen. Het systeem functioneert dan weer als een geheel, waarbij de schommelingen in de atriumdruk weer aan de periferie zichtbaar worden.

Voor het verkrijgen van gegevens over de druk in het rechter atrium en de arteria pulmonalis is hartcatheterisatie noodzakelijk. Wij beschikken in dit opzicht niet over eigen gegevens. Tijdens de Valsalva-proef moet onderscheid gemaakt worden tussen de gemeten druk en de effectieve druk ten opzichte van het longvaatbed. Deze laatste waarde verkrijgt men door van de gemeten druk de persdruk af te trekken. Voor de drukmeting in het rechter atrium geldt uiteraard hetzelfde. Het drukbeloop in de arteria pulmonalis is dan als volgt. Zodra de proefpersoon gaat persen, stijgen de systolische- en de diastolische druk gedurende zeer korte tijd. De polsdruk blijft onveranderd. In phase II<sup>a</sup> doet zich een geleidelijke daling van de systolische- en de diastolische druk voor met een verkleining van de polsdruk. In phase II<sup>b</sup> blijft de polsdruk constant en ziet men (anders dan in de grote arteriële circulatie) geen secundaire stijging van systolische- en diastolische druk. De druk in het rechter atrium daalt direct na de aanvang van het persen met enkele mm kwik om daarna constant te blijven tijdens de gehele periode van het persen.

De invloed van de Valsalva-proef op de gemiddelde passagetijd of circulatietijd leverde belangwekkende uitkomsten op. Voor de groep met normale circulatie vonden wij gemiddeld een verlenging van 38%. Het verschil met de uitgangswaarde is significant. In de groep met essentiële hypertensie bedroeg de verlenging gemiddeld 35%. De groep met pulmonale hypercirculatie en die met algemene hypercirculatie lieten ook in dit verband een afwijkend patroon zien. De verlenging bedroeg hier n. l. slechts 16% resp. 8%. In de literatuur treft men mededelingen aan over sterk verlengde circulatietijden bij uitvoering van de Valsalva-proef. Een en ander is uiteraard sterk afhankelijk van de toegepaste techniek. Stucki en medewerkers zagen bij een toepassing van een persdruk tussen 40 en 60 mm kwik de circulatietijd pari passu toenemen met de duur van het persen (100% delay<sup>1</sup>). Daar de Valsalva-proef slechts 10 sec. duurde, kan men aan de term "100% delay" niet veel betekenis hechten.

De totale perifere weerstand veranderde in de groep patiënten met normale circulatie duidelijk. Bij de 8 onderzochte personen steeg de perifere weerstandsindex in phase II<sup>b</sup> gemiddeld met 51% van de uitgangswaarde. Bij 4 patiënten uit de groep met essentiële hypertensie bedroeg de stijging gemiddeld 63%. In de groep met pulmonale hypercirculatie (10 patiënten) en die met alge-

mene hypercirculatie (4 patiënten) is de stijging van de perifere weerstand veel minder uitgesproken, n.l. 22% resp. 25%. Bij 2 personen uit de groep "normale circulatie" werd in phase IV van de Valsalva-proef ten opzichte van phase II<sup>b</sup> een duidelijke daling van de perifere weerstand vastgesteld, resp. van 65.6 naar 44.0 W. E. (weerstandseenheden) en van 54.4 naar 42.0 W. E. Ten opzichte van de uitgangswaarde bestond er echter nog een verhoging.

Er waren ook in de (voor hartfrequentie) gecorrigeerde systolische uitdrijvingstijd duidelijke veranderingen te meten. In de groep met normale circulatie werd de S. E. T<sub>C</sub> in phase II<sup>a</sup> significant korter (gemiddeld 84% van de uitgangswaarde). In phase II<sup>b</sup> bleef dit niveau gehandhaafd. In phase IV werd de S. E. T<sub>C</sub> weer even lang als in phase 0. De groep met essentiële hypertensie kwam wat het reactiepatroon betreft, in principe overeen met de normalen, maar in phase IV was de verlenging meer uitgesproken. De groep met pulmonale hypercirculatie en die met algemene hypercirculatie weken wat phase II<sup>a</sup> en II<sup>b</sup> betreft niet duidelijk af van de norm, maar in phase IV deed zich het merkwaardige feit voor, dat de uitgangswaarde niet werd bereikt. In de literatuur vindt men het gedrag van de S. E. T<sub>C</sub> tijdens de Valsalva-proef slechts een enkele maal vermeld. Greenfield e. a. vonden - evenals wij - een daling tijdens en weer een stijging na de periode van het persen.

De veranderingen in de perifere arteriële circulatie werden pas in een laat stadium van het onderzoek nagegaan. De indeling in 4 groepen van patiënten is hier dan ook niet van toepassing. De metingen werden verricht aan het linker onderbeen met behulp van de veneuze occlusie-plethysmograaf volgens Whitney. Nagegaan werd of een correlatie kon worden aangetoond tussen de daling in polsdruk, afgelezen uit de intra-arteriële bloeddrukcurve en de daling in arteriële doorbloeding. Bij 17 patiënten werd tussen deze variabelen een goede correlatie gevonden ( $r = 0.87$ ). Het verloop van de regressielijn in de figuur, die het verband tussen afname in perifere doorbloeding en afname in polsdruk tijdens de Valsalva-proef weergeeft, gaat nagenoeg door het 0-punt, waardoor een lineaire afhankelijkheid zeer waarschijnlijk wordt.

Wanneer men deze waarnemingen overziet, dan lijkt bij proefpersonen met een normale circulatie de volgende keten van gebeurtenissen te kunnen worden geconstrueerd. Onder invloed van een abrupte verhoging van de intrathoracale druk stagneert het bloed in de grote venen bij hun entree in de thorax. De stuwing is maximaal in het aanvoergebied van de vena cava superior. Als gevolg hiervan dalen hartminutenvolume, systolische druk, diastolische druk en polsdruk binnen 10 sec. tot een minimum. De circulatietijd wordt langer. Via de baroreceptoren in de aorta en de sinus caroticus ontstaat er een activatie van het adrenergische systeem met een versnelling van hartfrequentie en hartcontractie en arteriolo- en venoconstrictie. Dit heeft tot gevolg dat "centrale" veneuze druk, hartminutenvolume en arteriële druk stijgen. Nadat het persen is afgelopen, wordt de "pool" van bloed in de venen buiten de thorax plotseling naar het hart gedraineerd. Hierdoor neemt het hartminutenvolume zo sterk toe, dat de bloeddruk duidelijk meetbaar stijgt, ook wanneer van een verhoogde totale perifere weerstand geen sprake meer is. Patiënten met essentiële hypertensie reageren in principe niet anders dan normale proefpersonen. Bij patiënten met hypercirculatie in het bloedvaatstelsel of alleen in het longvaatbed zijn de circulatieveranderingen veel minder duidelijk.

In hoofdstuk 6 wordt ingegaan op enkele bijzondere aspecten van de Valsalva-proef bij patiënten met een ventrikel-septum defect met links - rechts shunt. In de groep "pulmonale hypercirculatie" lieten twee patiënten tijdens de Valsalva-proef een verkorting van de circulatietijd zien. Bij een andere patiënt bleef de circulatietijd constant. Onze werkhypothese was, dat er bij een links - rechts shunt via het ventrikel-septum defect tijdens de Valsalva-proef een versnelling van de bloedstroom door het longvaatbed zou kunnen plaatsvinden en wel in die mate dat de stagnatie van bloed buiten de thorax in de circulatietijd niet meer tot uiting zou komen. Er bleek een goede correlatie te bestaan tussen de veranderingen in circulatietijd en het longminutenvolume. Het verband tussen initiële stroomsterkte in de longen en de verandering in de circulatietijd tijdens de Valsalva-proef, leek omgekeerd te zijn. Naarmate de stroomsterkte in de longen kleiner is, zou de circulatietijd gemakkelijker worden verkort.

Wij probeerden voorts een verband te vinden tussen de grootte van de "shunt flow" en de veranderingen in circulatietijd tijdens persen. Deze correlatie bleek uiterst zwak te zijn ( $r = 0.36$ ).

Wij veronderstellen, dat de bloedstroom uit de linker ventrikel, juist tijdens de Valsalva-proef, de neiging heeft naar de rechter ventrikel over te vloeien, omdat de weerstand in de grote circulatie sterk stijgt. Wanneer evenwel de bloedstroom door het longvaatbed op basis van het septum defect in rust al sterk verhoogd is, zal een toeneming van de stroom (door autoregulatie of aanpassingsstoornissen van de arteriolen) tot een dusdanige drukstijging in de arteria pulmonalis leiden, dat het bloed zich met minder energie de aorta in laat drijven. Er zouden meer waarnemingen nodig zijn om aan deze merkwaardige variaties een klinische betekenis te verbinden.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

Chapter 1 The Valsalva maneuver offers a possibility to influence the blood circulation radically. It is therefore a practical method to apply in circulation physiology.

Chapter 2 presents a survey of the literature on the Valsalva maneuver. It is doubtful, whether the name of Antonio Maria Valsalva (1666 - 1723) ought to be attached to this circulation maneuver, whereby the test person applies a pressure against the closed glottis or an external resistance. Valsalva described a method to remove matter from the middle ear by means of airway-straining with open glottis and closed nostrils and mouth, but it was Eduard Friedrich Weber (1806 - 1871), who observed that the pulse could also be made to disappear at the same time. Strictly speaking the maneuver should have been called after Weber, but we did not do this to avoid confusion.

Originally mainly German investigators were interested in the Valsalva maneuver, but after World War II it was studied more and more by English and American investigators. Intra-arterial blood-pressure curves are registered and amplified by some investigators with simultaneous measurements of the cardiac output. It is customary to distinguish a number of phases in the Valsalva maneuver on the basis of changes in the intra-arterial blood-pressure curve:

- Phase 0 Control value at rest.
- Phase I Initial elevation. Rise of blood-pressure of short duration which no change in pulse pressure at the start. This elevation is assumed to be due to the mechanical effect on the aorta.
- Phase II<sup>a</sup> Decline of systolic- and diastolic pressure accompanied by a decrease in the pulse pressure. This decrease in blood-pressure is due to a reduced cardiac output resulting from a drop in the venous return.
- Phase II<sup>b</sup> Secondary rise of the heart rate together with the systolic-, the diastolic- and the pulse pressure. These changes arise because of the activation of the adrenergic system. A rise of the "central" venous pressure leads to a recovery of the venous return by which the cardiac output can increase again. This together with an increase in peripheral resistance explains the rise of blood-pressure.
- Phase III Abrupt fall in blood-pressure immediately after cessation of the straining. This fall, analogical to the initial rise, is considered to be a mechanical effect on the aorta.
- Phase IV The post-straining pressure overshoot or tertiary increase of pressure. This involves a marked rise of systolic- and diastolic pressure together with a rise of pulse pressure. After the stagnation of extra thoracic venous blood the heart is suddenly confronted with an abundant flow of blood. According to some investigators the peripheral resistance still remains increased during this period. This, however, does not appear to be a *conditio sine qua non*. The increase in the cardiac output can sometimes be so large that a pressure overshoot may occur even in spite of a simultaneous decrease in the peripheral resistance.

The investigations described in the literature mainly concern patients with a normal blood circulation and patients with cardiac failure. For patients with left sided cardiac failure the blood-pressure in the intra-arterial pressure curve rises in a block form. In these patients the filling pressure from the congested blood vessels in the lungs is maintained. Moreover part of the effect of the Valsalva maneuver is lost in these "stiff" lungs. In these cases the cardiac output decreases little or not at all. It is even acceptable that it can rise according to Starlings law of the heart.

Reflectory vasoconstriction does not occur in these patients because there is no drop of blood-pressure. With test persons, who perform the Valsalva maneuver during an infusion of noradrenaline, a block shaped blood-pressure curve can also be registered. Here the mechanism is similar to that of congestive heart failure. The pulmonary veins are overfilled. The peripheral resistance has already been elevated in phase 0, as well as the central venous pressure. From the organism there is no demand for a further rise. When the usual antipole in the clinical pharmacology of noradrenaline-infusion, namely ganglionic blocking drugs (e.g. hexamethonium) are given, this results in the disappearance of the secondary and tertiary poststraining pressure overshoot. There are two possibilities to explain this phenomenon. We have studied both these aspects in some detail. From several publications it appears that - in comparison to that in the arteries of the systemic circulation - no secondary pressure elevation occurs in the pulmonary artery.

Patients with pulmonary emphysema show more pronounced changes in their pattern of blood pressure and cardiac output than normal persons. At the end of the chapter we have formulated a number of questions, which could not be answered on the strength of the investigation of the literature.

These are:

1. What part do alterations in flow play in the secondary and tertiary rise of pressure?
2. Is it possible in connection with this, to find a reasonable explanation for the lack of a tertiary rise of blood-pressure in some abnormal situations?
3. Is the instantaneous-injection dye-dilution technique an acceptable method for measuring the flow in certain phases of the Valsalva maneuver?
4. Are the haemodynamic results determined by this in accordance with other parameters (circulation time, plethysmography, analysis of the intra-arterial pressure curve.)?
5. Is it possible to demonstrate differences between normal- and hypertension patients and patients with a general- and pulmonary hypercirculation respectively?
6. Is a practically usable method included in plethysmography to obtain an insight into the circulation via the Valsalva maneuver (e.g. with heart patients.)?

Contrary to most other investigators we applied a prolonged Valsalva maneuver lasting 30 seconds, in which the strain was raised to 20 mmHg.

Chapter 3 begins with a description of the research methods. The intra-arterial and intra-venous blood-pressures are recorded by means of a photographic registering turnspool mirror oscillograph connected with a pressure transducer (capacity principle) and pressure measuring apparatus. For the determination of the cardiac output we used the dye-dilution technique with instantaneous injection. Here we used the indicator indo-cyanin green ("cardiogreen"). A survey is given of the procedure necessary to obtain the dye-dilution curves. As we made use of the dynamic calibration procedure introduced by Sparling, the following apparatus are required: an apparatus suitable for dye bolus injection, a calibration tube, a cuvette, a separating vessel, a Luer Lok syringe, a suction pump which evacuates at a constant speed and a suitable measuring and registering equipment to ascertain the dye concentrations in circulating blood. The equipment used and the method of dynamic calibration is discussed in detail. The sensitivity of the equipment was controlled. The calculation of the cardiac output was made by means of the formula:

$$Q = \frac{I}{I_c} \times \frac{A_c}{A} \times Q_c$$

In this:

- Q = Flow in liters per minute  $\approx$  cardiac output.
- I = Number of milliliters venous injected dye.
- I<sub>c</sub> = Number of milliliters of dye injected in the calibration tube.
- A<sub>c</sub> = Area of calibration curve.
- A = Area of curve derived from the patient.
- Q<sub>c</sub> = Flow in the suction system in liters per minute.

The areas of the curves were determined by means of a planimeter. From the registered intra-arterial blood-pressure curve, the dye-dilution curve and the cardiac output it was possible to calculate a number of data about the circulation namely: the heart rate, the cardiac index, the stroke volume, the stroke index, the mean transit or circulation time, the appearance time, the intrathoracic blood volume, the total peripheral resistance and the corrected (depending on heart rate) systolic ejection time. For patients with pulmonary hypercirculation as a result of a ventricular septum defect with a left-right shunt the lung flow and the skunt size were also calculated. The arterial flow in an extremity was measured according to the plethysmograph method of Whitney. The order of the actions during the investigation procedure is described. At the same time we controlled how far the Valsalva maneuver was responsible for changes in blood volume as well as changes in arterial CO<sub>2</sub>-tension and O<sub>2</sub>-saturation. A radical change of one or more of these variables might indeed have consequences for the haemodynamics. However no important changes were evident. The sterilization technique of all the apparatus used by us is discussed. Also on account of this we went into the subject of complications of the determination techniques. Serious complications were not observed. This chapter ends with a survey of the possibility of reproduction of the various determinations. For the intra-vascular measuring (dye-dilution curves and blood-pressure measurements) the results could be reproduced within reasonable limits. The plethysmograph determination of the flow in an extremity could not be reproduced so easily, but the variations were even then within reasonable bounds.

In chapter 4 the haemodynamic measurements at "rest" are given. In this we made a comparison of four groups of patients.

1. 12 patients with a normal blood circulation.
2. 24 patients with essential hypertension.
3. 12 patients with pulmonary hypercirculation.
4. 6 patients with general hypercirculation.

After an explanation about the way in which these groups are composed, various factors are discussed, which may influence the biological comparability of the groups mentioned (sex, difference in average age, "stress" influences). The average age of the group with pulmonary hypercirculation proved to be much lower than in that of the other three groups. For comparability a statistic survey had to be carried out. In brief the groups are compared for an average age of 40 for the total number of patients. The data of each group were adjusted according to this joint average, by which a comparison became possible. Compared with the group with normal circulation the results for the various groups are, on an average, as follows:

In the group with essential hypertension it was evident that a significantly raised blood-pressure value was found. The peripheral resistance index proved to be significantly raised in this group, the more so where the cardiac index was just below the normal average. The systolic ejection time was significantly diminished in patients with essential hypertension.

In the group with general hypercirculation a significant increased heart rate, cardiac output and cardiac index was found. The mean transit time (circulation time) was shorter than normal.

The results in the group with pulmonary hypercirculation were, as a whole, not significant different from the normal ones.

The average cardiac index among our group of patients with a normal circulation, adjusted to an age of 40, amounted to 3.74 L/min. /M<sup>2</sup> body surface area. (The data gathered from 30 authors produced a "normal" value for the "basal" cardiac index lying between 2.5 and 4.5 L/min. /M<sup>2</sup> body surface area).

Chapter 5 deals with the influence of the Valsalva maneuver on the blood circulation. The following are discussed successively: the influence on the blood-pressure, the cardiac index, the heart rate, the peripheral - and central venous pressure, the pressure in the right atrium and the pulmonary artery, the mean transit time (circulation time), the total peripheral resistance index, the (for heart rate) corrected systolic ejection time and the peripheral arterial flow.

The influence of the Valsalva maneuver on the arterial blood-pressure of patients with a normal circulation was in accordance with the literature, as far as our technique of low straining at low pressure permits of a comparison.

Moreover, it appeared from our curves that after about 15 seconds the systolic- and diastolic pressures are maintained at a constant level until the end of the straining period.

The group with essential hypertension agrees with the normal group in blood-pressure pattern.

The group with pulmonary hypercirculation showed a deviating pattern of blood-pressure. In phase II<sup>a</sup> there were, indeed, signs of a significant increase of pulse pressure but this mainly arose because of a rise of the diastolic pressure. In phase II<sup>b</sup> a secondary increase of the blood-pressure was observed, which - contrary to the group with normal circulation - especially involved the diastolic pressure. In phase IV the "overshoot" in the systolic- and average pressure was lacking. The diastolic pressure did decrease so that the pulse pressure increased a little.

For the group "general hypercirculation" the figures were too small to draw a definite conclusion, though it seems that the changes in blood pressure ran more or less parallel to the group with pulmonary hypercirculation.

The influence of the Valsalva maneuver on cardiac output in phase II<sup>b</sup> was for the different groups as follows:

Group with normal circulation	: significant decrease to 73% of the control value.
Group with essential hypertension	: also a decrease to 73% of the control value.
Group with pulmonary hypercirculation	: significant decrease to 80% of the control value.
Group with general hypercirculation	: also a decrease to 80% of the control value.

On the basis of literature data we went into the causes of the decrease of the cardiac

output in phase II<sup>a</sup> and the secondary rise in phase II<sup>b</sup>. The condition to perform an optimum cardiac output determination in phase II<sup>b</sup> is, that the flow is constant. In our investigations it appeared that we had met these conditions. The results of our research and of other investigations show that the cardiac output in patients with a normal circulation and essential hypertension clearly decreases. To a lesser degree this is also the case in patients with pulmonary or general hypercirculation. The drop arises because of pooling of blood outside the thorax. During this stage the pressure in the central veins outside the thorax increases, after which the supply to the right atrium improves and the cardiac output can partly recover in phase II<sup>b</sup>.

In phase IV it is impossible to speak of a "steady state" in the strength of flow, so that the determination of the cardiac output by means of an instantaneous injection of dye is not so suitable. On the basis of an experimental model however, it could be assumed, that the error for an inconstant strength of flow is about 10% in our cases. This means in the given situation that the results could be corrected to a higher value. We, however, were of the opinion that it was better not to carry out this correction. Nevertheless 15 to 60 seconds after cessation of the Valsalva maneuver in measurements in phase IV, values were obtained for 2 of the 6 patients, which were considerably higher than their control values (phase 0). This in itself limited observation supports the conception, that the "pressure overshoot" or tertiary blood-pressure increase arises more due to an overshoot in flow, than due to persistence of an increased peripheral resistance. The determination of the S. E. T<sub>c</sub> suggests the same (see below).

The influence of the Valsalva maneuver on the heart rate among the various groups can be summarized as follows:

The group with normal circulation and the one with essential hypertension show a significant increase of pulse frequency. In phase IV the frequency drops. In the group "essential hypertension" the drop, in comparison with the control value, is significant. The groups with pulmonary hypercirculation and general hypercirculation did not show any change in heart rate during the Valsalva maneuver. However, in both groups there is a drop in frequency in phase IV.

We were only able to use two patients to study the reaction of the peripheral venous pressure during the Valsalva maneuver. The peripheral venous pressure was found to be increased to values, which were respectively 4.5 mm and 5 mm Hg below airway-straining pressure. The venous pressure curve during the Valsalva maneuver demonstrated a lineal rising part without pulsations, after which a level was reached, where venous pulsations were obvious. The lack of pulsations in the rising part of the venous pressure curve and the return of them after having reached a constant level, can in our opinion be explained as follows: The "central" venous pressure (in the veins outside the thorax) is initially higher than the peripheral venous pressure, so that the vein valves are closed and no pulsations can reach the periphery. However, a certain moment is reached, when the "central" venous pressure has increased so much, that the flow to the right atrium will start again. Moreover, the pressure in the peripheral veins increases as a result of cumulation of blood. When the central and peripheral venous pressure are equal the valves open and the septum is functioning again as a whole so that atrium pressure oscillations are becoming visible on the periphery.

To obtain data about the pressure in the right atrium and in the pulmonary arteries cardiac catheterisation is necessary. In this field we do not have the disposal of data of our own. During the Valsalva maneuver one has to distinguish between the pressure measured, and the effective pressure with respect to the pulmonary capillaries and veins. The latter value is obtained by subtracting the airway straining pressure from the pressure measured. Measuring pressures in the right atrium is naturally carried out in the same way. The pressure course in the pulmonary arteries in that case is as follows. As soon as the test person starts with airway-straining, both the systolic- and the diastolic pressure increase for a very short period. The pulse pressure remains unchanged. In phase II<sup>a</sup> a gradual decrease of the systolic- and the diastolic pressure occurs with a diminution of the pulse pressure. In phase II<sup>b</sup> the pulse pressure remains constant and (different from that in the systemic circulation) no secondary rise of systolic- and diastolic pressure can be seen. Immediately after the start of the straining the pressure in the right atrium falls a few mm Hg, afterwards remaining steady during the whole straining period.

The influence of the Valsalva manoeuvre on the mean transit time or circulation time yielded important results. For the group with normal circulation we found a lengthening on the average of 38%. The difference with the control value is significant. In the group

with essential hypertension the lengthening amounted to an average of 35%. The group with pulmonary hypercirculation and the one with general hypercirculation also showed a deviating pattern. The lengthening here was namely only 16% and 8% respectively. In the literature one can find information about greatly lengthened circulation times during execution of the Valsalva maneuver. The facts mentioned are naturally mainly dependent on the technique applied. Stucki and his co-workers - applying an airway straining pressure between 40 and 60 mm Hg - observed an increased circulation time *pari passu* with the duration of the straining. ("100% delay"). As the Valsalva maneuver did not last longer than 10 seconds, one cannot attach much significance to the term "100% delay". The total peripheral resistance in the group of patients with normal circulation showed a marked change. With 8 persons examined the peripheral resistance index in phase II<sup>b</sup> rose, on an average, by 51% of the control value. With 4 patients from the group with essential hypertension the increase amounted, on an average, to 63%. In the group with pulmonary hypercirculation (10 patients) and the one with general hypercirculation (4 patients) the increase of the peripheral resistance was less obvious, viz. 22% and 25% respectively. In 2 persons from the group "normal circulation" we found an obvious drop of the peripheral resistance of 65.6 to 44.0 R. U. (resistance units) and of 54.4 to 42.0 R. U. in phase IV of the Valsalva maneuver, with respect to phase II<sup>b</sup>. With respect to the control value there was, however, still an increase.

Also in the rate-corrected systolic ejection time obvious changes could be measured. In the group with normal circulation the S. E. T<sub>c</sub> in phase II<sup>a</sup> became significantly shorter (averagely 84% of the control value). In phase II<sup>b</sup> this level was maintained. In phase IV the S. E. T<sub>c</sub> became as long again as in phase 0. The group with essential hypertension agreed, as regards their reaction pattern, in principle with "normal", but in phase IV lengthening was more obvious. The group with pulmonary hypercirculation and the one with general hypercirculation did not obviously deviate, as regards periods II<sup>a</sup> and II<sup>b</sup>, from the standard but in phase IV the remarkable fact occurred that the control value was not reached. In the literature the behaviour of the S. E. T<sub>c</sub> during the Valsalva maneuver is only occasionally mentioned. Greenfield et al. found, and confirmed by us, a decrease during and an increase again after the period of straining.

The changes in the peripheral arterial circulation were not performed until a late stage of the investigation. The division into 4 groups of patients is not applicable here, as was to be expected. The measurements were performed on the left lower leg with the aid of the venous occlusion-plethysmograph according to Whitney.

We also checked if a correlation could be proved between the decrease in pulse pressure, read from the intra-arterial blood-pressure curve, and the decrease in arterial blood flow. A good correlation ( $r = 0.87$ ) was found between these variables for 17 patients. The course of the regression line in the figure, which represents the connection between decrease in peripheral blood flow and decrease in pulse pressure during the Valsalva-manuever, continues to almost zero (0-point), after which a lineal dependence becomes very likely.

On analysing these observations it seems to be possible to construct the following chain of events for test persons with a normal circulation. Under influences of an abrupt increase in the intra-thoracic pressure, the blood in the large veins stagnates when entering the thorax. The pooling of blood is maximal in the drainage field of the vena cava superior. As a result of this there is a decrease of the cardiac output, systolic-, diastolic- and pulse pressure within 10 seconds to a minimum. The circulation time becomes longer. Via the baro-receptors in the aorta and the sinus caroticus the adrenergic system becomes activated together with an increase in heart rate, heart contraction and arteriolo- and venoconstriction. This results in an increase of the "central" venous pressure, cardiac output and arterial pressure. After the strain is finished, the "pool" of blood in the veins outside the thorax is suddenly drained to the heart. Because of this the cardiac output increases so much that the blood-pressure increases measurably, even when an increased total peripheral resistance is absent. Patients with essential hypertension, in principle, do not react differently from normal test persons. For patients with hypercirculation in the total body vascular system or only in the lungs the circulation changes are far less obvious.

In chapter 6 some particular aspects of the Valsalva maneuver are investigated in patients with a ventricular septum defect with left-right shunt. In the group "pulmonary hypercirculation" two patients showed a reduced circulation time during the Valsalva maneuver. In another patient the circulation time remained constant. Our working hypothesis was, that with a left-right shunt via the ventricular septum defect during the Valsalva maneuver an acceleration of flow might occur through the pulmonary vessels, and to such an



extent, that the stagnation of blood outside the thorax would not be expressed anymore in the circulation time. A good correlation proved to exist between the changes in circulation time and the flow in the lesser circulation. The correlation between initial flow in the lungs and the change in the circulation time during the Valsalva maneuver seemed to be the reverse. When the pulmonary flow is less, the circulation time is more easily diminished. Further we tried to find a correlation between the size of the shunt flow and the changes in circulation time during the straining. This correlation proved to be extremely weak ( $r = 0.36$ ). We suppose that the flow from the left ventricle, especially during the Valsalva maneuver, has the tendency to flow over to the right ventricle because the resistance in the systemic circulation increases very much. When, however, the flow in the pulmonary vascular septum on basis of the septum defect is already greatly increased in the rest situation, an increase of the flow (by autoregulation or adaptive disturbances of the arterioli) will lead to such an increase of pressure in the pulmonary artery, that the blood will have ejected itself with less energy into the aorta. More observations are required to connect a clinical significance to these remarkable variations.

## LITERATUUR

1. Apitz, J. :  
Farbstoffverdünnungsuntersuchungen mit Injektion des Indikators in das linke Herz.  
Monatsch. Kinderheilkunde 113:600-664, 1965.
2. Apitz, J. und Beuren, A. J. :  
Farbstoffverdünnungsuntersuchungen im Kindesalter bei peripherer Injektion des  
Indikators.  
Arch. Kreislaufforschung 48:37-56, 1966.
3. Baas, K. :  
Historische Notiz über den Valsalvaschen Versuch und das Politzersche Verfahren.  
Münchener Med. Wschr. 47:2057-58, 1903.
4. Benchimol, A., Dimond, E. G., Carvalho, F. R. and Roberts, M. W. :  
The Forward Triangle Formula for Calculations of Cardiac output.  
Amer. J. Cardiol. 17:119-125, 1963.
5. Bender, F. :  
Diagnose und Differentialdiagnose von Links-Rechts-Shunts mit Farbstoffverdünnungs-  
kurven bei peripherer Injektionstechnik.  
Zschr. Kreislaufforschung 53:264-271, 1964.
6. Björk, V. O., Malmström, G. and Ugglä, L. G. :  
Left atrial and pulmonary "capillary" pressure curves during Valsalva's experiment.  
Amer. Heart J. 47:635-644, 1954.
7. Blancquaert, A., Kunnen, M. and Damme van J. :  
Differential diagnosis in pulmonic stenosis with and without ventricular septal defect.  
Acta Cardiol. XX : 517-527, 1965
8. Böger, A. :  
Über die Einwirkung der Pressatmung auf den Kreislauf.  
Zschr. Kreislaufforsch. 26:26-27, 1934.
9. Bono, E. F. de, and Caro, C. G. :  
Effect of lung-inflating pressure on pulmonary blood pressure and flow.  
Amer. J. Physiol. 205:1178-1186, 1963.
10. Bonsvaros, G. A., Palmer, W. H., Sekelj, P. and Mc Gregor, M. C. :  
Comparison of central and peripheral injection sites in the estimation of cardiac output  
by dye dilution curves.  
Circulation research XII: 317-321, 1963.
11. Booth, R. W., Ryan, J. M., Mellet, H. C., Swiss, E. and Neth, E. :  
Hemodynamic changes associated with the Valsalva maneuver in normal men and women.  
J. of Lab. and Clin. Med. 59:275-285, 1962.
12. Bourke, G. J. and Mc Gilvray, J. :  
Interpretation and uses of Medical Statistics.  
Blackwell Sci. Publications Londen, 1969.
13. Brakker, A. J. M., Vendrik, A. J. H. :  
Strain-gauge plethysmografie; theoretical and practical notes on a new design.  
J. Appl. Phys. 21:701-704, 1966.
14. Brandfonbrener, M., Landowne, M. and Shock, N. W. :  
Changes in Cardiac output with age.  
Circulation XII: 557-566, 1955.
15. Braunwald, E. :  
The control of ventricular function in man.  
Brit. Heart J. 27:1-16, 1965.
16. Braunwald, E. :  
Congestive Heart failure. Biochemical and physiological considerations.  
Clinical staff. conference. Ann. intern Med. 64:904-941, 1966.
17. Braunwald, E. and Ross, J. Jr. :  
Editorial. The ventricular End-diastolic pressure. Appraisal of its value in the  
recognition of ventricular failure in man.  
Amer. J. of Med. 34:147-150, 1963.

18. Bruce, T.A. and Schillingford, J.P. :  
The normal resting cardiac output: Serial determinations by a dye dilution method.  
Brit. Heart J. 24:69-75, 1962.
19. Bruck, E. :  
Über den Blutdruck bei plotzlichen starken Anstrengungen und beim Valsalva'schen Versuch nebst Untersuchungen über die hierbei eintretenden Veränderungen der Herzgrösse.  
Arch. Klin. Med. 91:171-197, 1907.
20. Brutsaert, D.L. and Verstraeten, J. :  
De indicator verdunningsmethode in de fysiologische en fysiopathologische studie van hart en bloedomloop.  
Belg. T. Geneesk. 21: 375-387, 1965.
21. Bunell, J.L., Greeve, D.G. and Kunz, W.W. :  
Influence of tetraethyl ammonium chloride on the circulatory responses of the Valsalva maneuver.  
J. of Appl. Physiol. 4:345-350, 1951.
22. Bürger, M. :  
Der Wert des Valsalvaschen Versuches als Kreislaufbelastungsprobe.  
Verh. Deutsch. Ges. inn. Med. 37:282-291, 1920.
23. Bürger, M. :  
Über die klinische Bedeutung des Valsalvaschen Versuches.  
Müncher Med. Wschr. 33:1066, 1921.
24. Candel, S. and Ehrlich, D.E. :  
Venous blood flow during the Valsalva experiment including some clinical applications.  
Amer. J. Med. 15:307-315, 1953.
25. Case, R.B., Berglund, E. and Sarnoff, S.J. :  
Ventricular function II. Quantitative relationship between coronary flow and ventricular function with observations on unilateral failure.  
Circulation Research II:319-325, 1954.
26. Castiglioni, A. :  
Antonio Maria Valsalva.  
Med. life XXXIX:83-107, 1932.
27. Clarke, R.S.J., Ginsburg, J. and Hellon, R.F. :  
Use of the strain-gauge plethysmograph in assessing the effect of certain drugs on the blood flow through the skin and muscle of the human forearm.  
J. Physiol. 140:318-326, 1958.
28. Coe, W.S., Best, M.M. and Lawson, H.C. :  
Measurement of Cardiac output by intracardiac dye injection.  
Am. J. Physiol. 163:704, 1950.
29. Cohen, H. :  
Aortic flow and other hemodynamic responses to the Valsalva maneuver in the dog  
Amer. Heart J. 72:784-789, 1966.
30. Cropp, G.J.A. and Burton, A.C. :  
Theoretical considerations and model experiments on the validity of indicator dilution methods of measurements of variable flow.  
Circulation Research XVIII:26-48, 1966.
31. Cudkowiec, L. :  
Normal, pharmacological and disordered systemic circulatory responses to the Valsalva manoeuvre.  
Respiration 25:81-115, 1968.
32. Dalby, L., Mc Donald, R. and Sloman, G. :  
A comparison of computer and planimetry cardiac output determinations.  
Med. J. of Australia I:1255-1257, 1967.
33. Daly, J.J., Gray, F.G. and Massumi, R. :  
Circulatory effects of the Valsalva maneuver in emphysema and the influence of ganglionic blockade.  
Dis. Chest 41:34-40, 1962.

34. Dawson, P.M. and Hodges, P.C.:  
Lifting and the Valsalva effect on systolic pressure, heart rate and radial pulse curve in man. With a note on labor pains in a rabbit.  
Am. J. Physiol. 40:139, 1916.
35. Dawson, P.M. and Hodges, P.C.:  
Cardio-vascular reaction in the Valsalva experiment and in lifting with a note on parturition.  
Am. J. Physiol. 50:481, 1920.
36. Dawson, P.M.:  
An historical sketch of the Valsalva experiment.  
Bull. Hist. Med. 14:295-320, 1943.
37. Derbes, V.J. and Kerr, A.:  
Valsalva's maneuver and Weber's experiment.  
New Engl. J. Med. 253:822-823, 1955.
38. Dexter, L., Dow, J.W., Haynes, F.W., Whittenberger, J.L., Ferris, B.G., Gooddale, W.T. and Hellems, H.K.:  
Studies of the pulmonary circulation in man at rest. Normal variations and the inter-relations between increased pulmonary blood flow, elevated pulmonary arterial pressure and high pulmonary "capillary" pressure.  
J. Clin. Invest. 29:602-613, 1950.
39. Dexter, L., Whittenberger, Haynes, F.W., Gooddale, W.T., Gorlin, R. and Sawijer, C.G.:  
Effect of exercise on circulatory dynamics of normal individuals.  
J. Appl. Physiol. 3:439-453, 1951.
40. Doppman, J.:  
Effect of Valsalva maneuver on the inferior vena cava in man.  
Invest. radiol. /2:332-338, 1967.
41. Dow, Ph.:  
Estimations of cardiac output and central blood volume by dye dilution.  
Physiol. Reviews 36:77-99, 1956.
42. Doyle, J.T., Wilson, J.S., Lepine, C., and Warren J.V.:  
An evaluation of the measurement of the cardiac output and of the so-called pulmonary blood volume by the dye-dilution method.  
J. Lab. Clin. Med. 41:29-39, 1953.
43. Duomarco, J.L., Dillon, W.H., and Wiggers, C.J.:  
Comparison of cardiac output by a direct method and the Hamilton-Remington procedure.  
Amer. J. Physiol. 154:290-296, 1948.
44. Eichna, L.W.:  
The George E. Brown memorial Lecture. Circulatory congestion and Heart failure.  
Circulation XXII: 864-886, 1960.
45. Ellisberg, E.I., Singran, E., Miller, G. and Katz, L.N.:  
The effect of the Valsalva maneuver on the circulation. III The influence of Heart disease on the expected post straining overshoot.  
Circulation VII:880-889, 1953.
46. Ellisberg, E.I., Goldberg, H. and Snider, G.L.: Value of intraoral pressure as a measure of intrapleural pressure.  
J. Appl. Physiol. 4:171-176, 1951.
47. Ellisberg, E.I., Miller, G., Weinberg, S.L. and Katz, L.N.:  
The effect of the Valsalva maneuver on the circulation II. The role of the automatic nervous system in the production of the overshoot.  
Amer. Heart J. 45:227-236, 1953.
48. Emanuel, R., Hamer, J., Chiang, Bi.-Nin., Norman, J. and Manders, J.:  
A dynamic method for the calibration of dye-dilution curves in a physiological system.  
Brit. Heart J. 28:143-146.
49. Emanuel, R. and Norman, J.:  
Evaluation of a dynamic method for calibration of dye dilution curves.  
Brit. Heart J. 25:308-311, 1963.

50. Evans, G. L. , Smulyan, H. and Eich, R. H. :  
Role of peripheral resistance in the control of cardiac output.  
Amer. J. Cardiol. 20:216-221, 1967.
51. Feer, Y. van der:  
The measurement of circulation time by means of an indicator.  
Physiol. Med. Biol. 3:157-163, 1958.
52. Flack, M. C. B. E. and Oxon, B. C. :  
Some simple tests of physical efficiency,  
The Lancet 210-212, 1919.
53. Flessas, A. P. , Kumar, S. and Spodick D. H. :  
Effects of the Valsalva maneuver on the cardiac systolic intervals: Beat-to-beat versus  
timed analysis.  
Amer. Heart J. 80:522-531, 1970.
54. Fox, I. J. , Crowley, W. P. Jr. , Grace, J. B. and Wood, E. H. :  
Effect of the Valsalva maneuver on blood flow in the thoracic aorta in man.  
J. Appl. Physiol. 21:1553-1560, 1966.
55. Fox, I. J. and Wood, E. H. :  
Indocyanine green: physical and physiologic properties.  
Staff. meetings of the Mayo Clin. 35:732-744, 1960.
56. Freitas, F. M. de, Faraco, E. Z. , Nedel, N. , Azevedo, D. F. de, and Zaduchliver, J. :  
Determination of pulmonary blood volume by single intravenous injection of one indicator  
in patients with normal and high pulmonary vascular pressures.  
Circulation XXX :370-379, 1964.
57. Friedberg, C. K. :  
Diseases of the Hearth.  
3rd ed. Philadelphia - London, 1966.
58. Friedman, P. J. and Evans Downing, S. :  
Estimation of Systemic blood flow by the Indicator-Dilution Technic in the Presence of  
Central Shunts.  
Amer. J. Cardiol. 22:672-677, 1968.
59. Fritts, H. W. Jr. , Harris, P. , Chidsey III, C. A. , Clauss, R. H. and Cournand, A. :  
Estimation of flow through bronchial-pulmonary vascular anastomoses with use of T-1824  
Dye.  
Circulation XXIII :390-398, 1961.
60. Gabe, I. and Shillingford, J. :  
The photo-electric earpiece technique for recording dye dilution curves.  
Brit. Heart J. 23:271-280, 1961.
61. Gaeli, G. :  
Über die Wirkung der Valsalvaschen Probe auf den Kreislauf.  
Zschr. Klin. Med. 101:221-228, 1925.
62. Gerbrandy, J. :  
De regulatie van het bloedplasmavolume.  
Diss. Amsterdam 1951. Scheltema & Holkema, A'dam.
63. Goldberg, H. , Ellisberg, E. I. and Katz, L. N. :  
The effect of the Valsalva-like maneuver upon the circulation in normal individuals and  
patients with mitral stenosis.  
Circulation 5:38-47, 1952.
64. Gorlin, R. and Gorlin, S. G. :  
Hydraulic Formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac  
valves and central circulatory shunts I.  
Amer. Heart J. 41:1-29, 1951.
65. Gorlin, R. , Knowles, J. H. and Storly, C. F. :  
The Valsalva maneuver as a test of cardiac function.  
Amer. J. Med. 20:197-212, 1957.
66. Gorten, R. J. and Hughes, H. M. :  
Reliable extrapolation of indicator-dilution curves without replotting.  
Amer. Heart J. 67:383-387, 1964.

67. Graesch, P. J. and Ward, R. J. :  
Two graphical methods for determination of dilution curve area.  
*J. Lab. Clin. Med.* 66:830-833, 1965.
68. Graigh, A. B. Jr. :  
Valsalva maneuver : Possible use in space flight as a test of cardiovascular function.  
*Aerospace Med.* 37:687-690, 1966.
69. Greene, D. G. and Bunnell, I. L. :  
The circulatory response to the Valsalva maneuver of patients with and without autonomic blockade.  
*Circulation* VIII:264-268, 1953.
70. Greenfield, J. C. Jr., Cox, R. L., Hernandez, R. F., Thomas, C. and Schoonmaker, F. W. :  
Pressure-Flow Studies in man during the Valsalva maneuver with observations on the mechanical properties of the ascending aorta.  
*Circulation* XXXV :653-661, 1967.
71. Gurtner, H. P., Saner, R. und Dijkhuis, B. :  
Erfahrungen mit der Bestimmung des Herzzeitvolumens nach der Farbstoffverdünnungsmethode unter Verwendung von Cardiogreen und der dynamischen Eichung nach Sparling.  
*Cardiologica* 50:211-214, 1967.
72. Hamer, J., Emanuel, R., Norman, J. and Burgess, M. :  
Use of a computer in the calibration of dye dilution curves by a dynamic method.  
*Brit. Heart J.* 28:147-151.
73. Hamilton, W. F. and Remington, J. W. :  
The measurement of the stroke volume from the pressure pulse.  
*Amer. J. Physiol.* 148:14-23, 1947.
74. Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M. and Spurling, R. G. :  
Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation time in man and of a figure related to the cardiac output.  
*Amer. J. Physiol.* LXXXIV :338-344, 1928.
75. Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M. and Spurling, R. G. :  
Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.  
*Amer. J. Physiol.* XCIX : 534-551, 1931.
76. Hamilton, W. F. :  
The Lewis A. Connor memorial lecture. The physiology of the cardiac output.  
*Circulation* VIII :527-541, 1953.
77. Hanson, J. S. and Tabakin, B. S. :  
Simultaneous and rapidly repeated cardiac output determinations by dye-dilution method.  
*J. Appl. Physiol.* 19:275-278, 1964.
78. Hellems, H. K., Haynes, F. W. and Dexter, L. :  
Pulmonary "capillary" pressure in man.  
*J. Appl. Physiol.* 2:24-29, 1949.
79. Hermann, L. :  
*Handbuch der Physiologie.*  
1880 4:293.
80. Hetzel, P. S., Swan, H. J. C. and Wood, E. H. :  
Influence of injection site on arterial dilution curves.  
*J. Appl. Physiol.* 7:66-72, 1954.
81. Hickam, J. B. and Cargill, W. H. :  
Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema.  
*J. Clin. Invest.* XXVII :10-23, 1948.
- 81a. Hickam, J. B., Cargill, W. H. and Golden, A. :  
Cardiovascular reactions to emotional stimuli. Effect on the cardiac output, arterio-venous oxygen difference, arterial pressure and peripheral resistance.  
*J. Clin. Invest.* XXVII :290-298, 1948.
82. Hickam, J. B. and Durham, N. C. :  
Proceedings of the forty-first annual meeting. The pulmonary vascular resistance.  
*J. Clin. Invest.* 28:788, 1949.

83. Hilger, H. H. :  
 Diagnostischer Wert und Möglichkeiten der Fehlbeurteilung von Farbstoffverdünnungs-  
 kurven und ohroxymetrischen Untersuchungsergebnissen in der Kardiologischen Diagnostik.  
 Zschr. Kreislaufforschung 52:563-576, 1963.
84. Hirschmann, E. :  
 Über die Deutung der Pulscurven beim Valsalvaschen und Müllerschen Versuch.  
 Arch. für die gesammte Physiologie des Menschen und des Thiere, 1894.
85. Hugenholtz, P.G., Gamble, W.J., Grier Monroe, R. and Polanyi, M. :  
 The use of Fiber-optics in clinical cardiac catheterisation. II In vivo dye-dilution  
 curves.  
 Circulation XXXI :344-355.
86. Jonge, H. de:  
 Inleiding tot de medische statistiek I, II.  
 Leiden, 1964.
87. Jorfeldt, L. and Wahren, J. :  
 A simplified procedure for the calculation of cardiac output from dye dilution curves.  
 Acta Med. Scand. Suppl. 472-75-80, 1967.
88. Juchems, R. :  
 Über die Variabilität der Eichkurven (dynamische Eichung) bei Indikatorverdünnungs-  
 verfahren.  
 Zschr. Kreislaufforschung 55:686-688, 1966.
89. Juchems, R. und Ammerschläger, G. :  
 Eine vereinfachte Methode des Hamiltonschen Verfahrens zur Messung des Herzminuten-  
 volumens.  
 Klin. Wschr. 45:484-486, 1967.
90. Juchems, R. :  
 Besteht eine Abhängigkeit der Blutdruckamplitude vom Schlagvolumen?  
 Dtsch. Med. Wschr. 93:32-35, 1968.
91. Judson, W.E., Hatcher, J.D. and Wilkins, R.W. :  
 Blood pressure responses to the Valsalva maneuver in cardiac patients with and without  
 congestive failure.  
 Circulation XI :889-899, 1955.
92. Julius, S. and Conway, J. :  
 Hemodynamic studies in Patients with borderline Blood pressure elevation.  
 Circulation XXXVIII :282-288, 1968.
93. Klaus, E. J. :  
 Über die Abhängigkeit des Valsalva-Effektes von der Körperkonstitution nach Unter-  
 suchungen im dosierten Pressdruck an jugendlichen Wettkampfsportlern.  
 Zschr. Menschliche Vererbung und Konstitutionslehre 22:356-372, 1939.
94. Klein, L. J., Saltzman, H. A., Heyman, A. and Sieker, H. O. :  
 Syncope induced by the Valsalva maneuver. A study of the effects of arterial blood gas  
 tensions, glucose concentration and blood pressure.  
 Amer. J. Med. 37:263-268, 1964.
95. Knowles, J.H., Gorlin, R. and Storey, C. F. :  
 Clinical test for pulmonary congestion with use of the Valsalva maneuver ;  
 J. A. M. A. 160:44-48, 1956.
96. Koch, E. :  
 Das Verhalten des Kreislaufs beim Valsalva-Versuche.  
 Verhandl. Deutsch. Gesellschaft Kreislaufforschung 4:216-220, 1931.
97. Krovetz, L. J. and Gessner, I. H. :  
 A new method utilizing indicator-dilution technics for estimation of left-to-right shunts  
 in infants.  
 Circulation XXXII :772-777, 1965.
98. Kumada, M., Azuma, T., and Matsuda, K. :  
 The cardiac output-heart rate relationship under different conditions.  
 Japan. J. Physiol. 17:538-555, 1967.

99. Lee, G. de J., Matthews, M.B. and Sharpey-Schafer, E.P.:  
The effect of the Valsalva manoeuvre on the systemic and pulmonary arterial pressure in man.  
Brit. Heart J. XVI :311-316, 1954.
100. Levine, H.J., Mc. Intyre, K.M. and Glovsky, M.M.:  
Relief of angina pectoris by Valsalva maneuver.  
New. Engl. J. Med. 275:487-489, 1966.
101. Levinson, G.E., Pacifico, A.D. and Frank, M.J.:  
Measurement of total cardiopulmonary blood volume in normal human subjects at rest and during exercise. Studies of cardio-pulmonary blood volume.  
Circulation XXXIII 347:356, 1966.
102. Liedholm, K.:  
Studien über das Verhalten des Venendruckes beim Valsalvaschen Versuch.  
Acta Medica Scand. Suppl. CVI 1-213, 1939.
103. Longet, F.A.:  
Traité de Physiologie.  
Paris: Germer-Ballière 1869 p. 245.
104. Lopes-Muniz, R., Stephens, N.L., Bromberger-Barnea, B., Permutt, S. and Riley, R.L.:  
Critical closure of pulmonary vessels analyzed in terms of Starling resistor model.  
J. Appl. Physiol. Vol. 24 (5) : 625-635, 1968.
105. Luciani, L.:  
Human Physiology. Vol. I. Translated by F.A. Welby, London:  
Macmillan, 1911 p. 436.
106. Malmberg, R., Albrecht, G., Baltazaar, A., Buckingham, W.B., Levine, H. and Cuquell, D.W.:  
The Valsalva maneuver as a test of cardiac function in patients with pulmonary disease.  
Amer. Review of respiratory diseases 89:64-72, 1964.
107. Marcus, F.I., Westura, E.E., Summa, J. and Washington, D.C.:  
The hemodynamic effect of the Valsalva maneuver in muscular stenosis.  
Amer. Heart J. 67:324-333, 1964.
108. McBrien, D.J. and Hindle, W.:  
Myxoedema and Heart-failure.  
Lancet 1066-1068, 1963.
109. Mc Curdy, J.H.:  
The effect of maximum muscular effort on blood-pressure.  
Amer. J. Physiol. 5:95-103, 1901.
110. Mc Intosh, H.D., Burnum, J.F., Hickam, J.B. and Warren, J.V.:  
Circulatory changes produced by the Valsalva maneuver in normal subjects, patients with mitral stenosis and autonomic nervous system alterations.  
Circulation IX :511-520, 1954.
111. Meier, P. and Zierler, K.L.:  
On the Theory of the Indicator-dilution Method for measurement of blood flow and volume.  
J. Appl. Physiol. 6:731-744, 1954.
112. Meiners, S.:  
Messmethoden zur Analyse der Herz- und Kreislaufdynamik.  
Kreislaufmessungen Freib. Colloq. 1958.
113. Metzger, P.S., Swan, H.J.C., Ramirez de Arellano, A.A. and Wood, E.H.:  
Estimation of cardiac output from first part of arterial dye-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 13(1) 92-96, 1958.
114. Mills, H. and Kattus, A.A. Jr.:  
The emphysema response to forced straining.  
Circulation XVII :65-71, 1958.
- 114a. Morgagni, G.B.:  
De Sedibus et Causis Morborum per Anatomem Indagnatis libriquinque.  
Venice: Remondiniana 1761.



115. Mosler, E. und Balsamoff, :  
Über den Valsalva-Versuch.  
Klin. Wschr. 11-491-495, 1924.
116. Mulder, A. H. :  
Klinische toepassingsmogelijkheden van de indicator-dilutie techniek in combinatie met intra-arteriële bloeddrukmeting.  
Nederl. T. Geneesk. 113 (17) 779-784, 1969.
117. Mulder, A. H., Treurniet, R. E. and Birkenhäger, W. H. :  
Haemodynamics of the Valsalva maneuver.  
Folia Med. Neerl. 12:116-117, 1969.
118. Nathanielsz, P. W. and Ross, E. J. :  
Abnormal response to Valsalva maneuver in Diabetics. Relation to autonomic neuropathy.  
Diabetes 16:462-465, 1967.
119. Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R. and Mc Keever, W. P. :  
The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves.  
Circulation IV :735-745, 1951.
120. Nickerson, J. L., Elkin, D. C. and Warren, J. V. :  
The effect of temporary occlusion of arteriovenous fistulas on heart rate, stroke volume, and cardiac output.  
J. Clin. Invest. XXX :215-219, 1951.
121. Nieveen, J., Hoor, F. ten en Mook, G. A. :  
Beoordeling van mitralis-insufficiëntie met behulp van kleurstofverduunningscurven.  
Nederl. T. Geneesk. 108:1054-1055, 1964.
122. Nixon, P. G. F. and Snow, H. M. :  
Indicator dilution curves in mitral valvular disease.  
Brit. Heart J. 24:637-648, 1962.
123. Nordenfelt, O. :  
Studiën über Valsalvas Versuch in seiner Anwendung als "Bürgers Pressdruckprobe".  
Acta. Med. Scand. LXXXII 465-491, 1934.
124. Opdijke, D. F. :  
Agreement of cardiac outputs calculated from paired indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 20 (1) :9-15, 1965.
125. Oriol, A. :  
Determination of cardiac output, using Dow's formula.  
J. Appl. Physiol. 22 (3) :588-590, 1967.
126. Oriol, A., Anthonisen, N. and Mc Gregor, M. :  
Limitations of indicator dilution methods in estimation of cardiac output in chronic lung disease.  
Amer. Heart J. 75:589-594, 1968.
127. Otis, A. B., Rahn, H. and Fenn, W. O. :  
Venous Pressure changes associated with positive intrapulmonary pressure; their relationship to the distensibility of the lung.  
Amer. J. Physiol. 146:307-317, 1946.
128. Otis, A. B., Rahn, H., Brontman, M., Mullins, L. J. and Fenn, W. O. :  
Ballistocardiographic study of changes in cardiac output due to respiration.  
J. Clin. Invest. 25:413-421, 1945.
129. Page, E. B., Hickam, J. B., Sieker, H. O., Mc Intosh, H. D. and Pryor, W. W. :  
Reflex venomotor activity in normal persons and in patients with postural hypotension.  
Circulation XI :262-270, 1955.
130. Price, H. L. and Conner, E. H. :  
Certain aspects of the hemodynamic response to the Valsalva maneuver.  
J. Appl. Physiol. 5:449-456, 1953.
131. Reiniger, E. J. :  
Dye injector for use in cardiovascular studies.  
J. Appl. Physiol. 24 (3) :451-454, 1968.

132. Resnekov, L. :  
The value of dye dilution curves in the diagnosis of intra cardiac shunts.  
Brit. Heart J. 24:549-556, 1962.
133. Richardson, D.W., Wyso, E.M., Heckt, A.M. and Fitzpatrick, D.P. :  
Value of continuous photoelectric recording of dye curves in the estimation of cardiac output.  
Circulation XX : 1111-1117, 1959.
134. Ross, J. and Braunwald, E. :  
Studies in Starling's law of the heart. IX The effects of impeding venous return on performance of the normal and failing human left ventricle.  
Circulation XXX 719-727, 1964.
135. Rossi, H.H., Powers, S.H. and Dwork, B. :  
Measurement of flow in straight tubes by means of the dilution technique.  
Am. Journal of Phys. 173:103-108, 1953.
136. Rost, R. und Schneider, K.W. :  
Erfahrungen mit der forward-triangel-methode zur vereinfachten Berechnung des Herzminutenvolumen aus Farbstoffverdünnungskurven.  
Arch. Kreislaufforschung 46:257-265, 1965.
137. Rothe, C. F. :  
A diaphragm isolator and spring-driven dye injector for efficient multiple determinations of cardiac output by indicator dilution.  
Amer. Heart J. 68:672-674, 1964.
138. Roy, S.B., Bhatia, M.L. and Joseph, G. :  
Determinates and distribution of high cardiac output in chronic severe anaemia.  
Indian Heart J. 18:325-332, 1966.
139. Ruland C.M. en Leyten, J.F. :  
De plethysmografie volgens Whitney.  
Folia Med. Neerlandica 3:150-168, 1960.
140. Rümke, C.L. en Eeden, C. v. :  
Statistiek voor medici.  
Stafleu, Leiden, 1961
141. Rushmer, R. F. :  
Circulatory effect of three modifications of the Valsalva experiment.  
Amer. heart J. 34:399-418, 1947.
142. Ruskin, J., Harley, A. and Greenfield, J.C. :  
Pressure flow studies in patients having a pressor response to the Valsalva maneuver.  
Circulation XXXVIII :277-281, 1968.
143. Samet, Ph., Bernstein, W.H. and Medon, A. :  
Effect of site of injection upon left ventricular indicator-dilution output.  
Amer. Heart J. 69:241-244, 1965.
144. Sarnoff, S.J. and Berglund, E. :  
Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog.  
Circulation 9:706-718, 1954.
145. Sarnoff, S.J., Hardenbergh, E. and Whittenberger, J.L. :  
Mechanism of the arterial pressure response to the Valsalva test: the basis for its use as an indicator of the intactness of the sympathetic outflow.  
Amer. J. Physiol. 154:316-327, 1948.
146. Schneider, K.W., Cheikhzadeh, A. und Müller, W. :  
Neue Aspekte der quantitativen Bestimmung des Herzminutenvolumens mit der Indikator-dilutionstechnik.  
Schweiz. Card. Ges. Jahresvers. Solothurn (1967) Cardiol. 50:215-216, 1967.
147. Sendroy, J. Jr. and Collison, H.A. :  
Nomogram for determination of human body surface area from height and weight.  
J. Appl. Physiol. 19:958-959, 1960.
148. Sendroy, J. Jr., and Collison, H.A. :  
Determination of human body volume from height and weight.  
J. Appl. Physiol. 21:167-172, 1966.

149. Sharpey-Schafer, E. P. :  
Effects of coughing on intrathoracic pressure, arterial pressure and peripheral blood flow.  
J. Physiol. 122:351-357, 1953.
150. Sharpey-Schafer, E. P. :  
Venous tone.  
British Medic. J. 1589-1595, 1961.
151. Sirakoff, N. W. :  
Über Blutdruck Veränderungen bei dem Valsalvaschen Versuch und ihre Bedeutung für die Prüfung der Herzfunktion.  
Deutsches Archiv. für Klinische Medizin. 165:227-236, 1929.
152. Skillman, J. J., Olsen, J. E., Lyons, J. H. and Moore, F. D. :  
The hemodynamic effect of acute blood loss in normal man with observations on the effect of the Valsalva maneuver and breath holding.  
Ann. of Surg. 166:713-738, 1967.
153. Smith, E. E. and Crowell, J. W. :  
Influence of hypoxia on mean circulatory pressure and cardiac output.  
Amer. J. Physiol. 212:1067-1069, 1967.
154. Sparling, C. M. :  
Registratie en kwantitatieve interpretatie van kleurstofverduunningscurves, verkregen door reflectiemeting in rood of infrarood licht.  
Diss. Groningen.v. Gorcum, Assen, 1961.
155. Stead, E. A., Jr., Hickam, J. B. and Warren, J. V. :  
Mechanism for changing the cardiac output in man.  
Transactions of the association of Amer. Physicians 60:74-76, 1947.
156. Stewart, G. N. :  
Researches on the circulation time in organs and the influences which affect it.  
I. Preliminary paper.  
J. Physiol. XV :1-30, 1894.
157. Stewart, G. N. :  
Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it.  
II. The time of the lesser circulation.  
J. Physiol. XV :31-72, 1894.
158. Stewart, G. N. :  
Researches on the circulation time and on the influences which affect it.  
J. Physiol. XXII: 159-173, 1897.
159. Stewart, G. N. :  
The output of the heart in dogs.  
Amer. J. Physiol. LVII :27-50, 1921.921.
160. Stone, D. J., Lyon, A. F. and Feirstein, A. S. :  
A Reappraisal of the circulatory effects of the Valsalva maneuver.  
Amer. J. Med. 39:923-34, 1965.
161. Stucki, P., Hatcher, J. D., Judson, W. E. and Wilkins, R. W. :  
Studies of circulation time during the Valsalva test in normal subjects and in patients with congestive heart failure.  
Circulation XI :900-908, 1955.
162. Sugimoto, T., Sagawa, K. and Guyton, A. :  
Effect of tachycardia on cardiac output during normal and increased venous return.  
Amer. J. Physiol. 211:288-292, 1966.
163. Valsalva, A. M. :  
De Aure Humana Tractatus.  
Bononiae, 1704 p.108.
164. Versteeg, P. :  
Circulatie bij leverziekten. Bepaling van het hartminutenvolume aan het ziekbed.  
Diss. Groningen. Van Gorcum, Assen, 1964.
165. Wade, O. L. and Bishop, J. M. :  
Cardiac output and regional blood flow.  
Oxford 1962.

166. Warner, H. R. , Swan, H. J. C. , Connolly, D. C. , Tompkins, R. G. and Wood, E. H. :  
Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man.  
J. Appl. Physiol. 5:495-507, 1953.
167. Warren, J. V. , Nickerson, J. L. and Elkins, D. C. :  
The cardiac output in patients with arterio venous fistulas.  
J. Clin. Invest. 30:210-214, 1951.
168. Watanabe, T. , Kato, K. , Watanabe, H. and Koyama, S. :  
Determination of cardiac output by earpiece dye-dilution technique at rest and during exercise.  
Jap. Heart J. 7:235-243, 1966.
169. Weber, E. F. :  
Ueber ein Verfahren den Kreislauf des Blutes und die Funktion des Herzens willkürlich zu unterbrechen.  
Arch. f. Anat. Physiol. u. Wissensch. Med. Leipzig 1851 88-111.
170. Werf, T. van der:  
Directe en indirecte stroommeting in het hart en de grote bloedvaten.  
Diss. Groningen. Van Gorcum , Assen, 1965.
171. Whitney, R. J. :  
The measurement of volume changes in human limbs.  
J. Physiol. 121:1-27, 1953.
172. Wiggers, C. J. :  
Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. II. The laws governing the relative durations of ventricular systole and diastole.  
Amer. J. Physiol. LVI :439-459, 1921.
173. Wood, E. H. and Swan, H. J. C. :  
Definition of terms and symbols for description of circulatory indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 6:797-799, 1954.
174. Wood, J. E. , Litter, J. and Wilkins, R. W. :  
Peripheral venoconstriction in human congestive heart failure.  
Circulation XIII :524-527, 1956.
175. Wright S. :  
Applied Physiology.  
Londen, 9th ed.
176. Zijlstra, W. G. en Mook, G. A. :  
Medical reflection photometry.  
Van Gorcum , Assen, 1962.

## NASCHRIFT

Bij de voltooiing van dit proefschrift is het een aangename taak allen, die mij met raad en daad bij dit onderzoek en bij het schrijven van het proefschrift terzijde hebben gestaan, mijn welgemeende dank voor de geboden hulp te betuigen.

Mijn dank gaat in de eerste plaats uit naar Dr. W. H. Birkenhäger, onder wiens stimulerende leiding het onderzoek werd verricht en zonder wiens hulp het bereikte resultaat niet mogelijk was geweest.

Voorts ben ik Prof. Dr. J. Gerbrandy grote erkentelijkheid verschuldigd voor zijn bereidheid als promotor op te treden en ook voor de opbouwende kritiek, die bij de beoordeling van het manuscript, door hem werd geleverd.

Prof. Dr. J. Nieveen dank ik voor de gastvrijheid, genoten in zijn kliniek bij het leren van de kleurstofverduunningstechniek en Dr. F. ten Hoor voor daadwerkelijke hulp bij het gebruiksklaar maken van de apparatuur.

Onmisbare hulp bij de statistische bewerking der gegevens werd verkregen van Drs. J. G. A. H. Kaalen, statisticus van het Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut.

Mej. E. Denissen en Mej. B. Spildooren assisteerden op deskundige wijze bij de uitvoering der onderzoekingen.

Mej. C. M. M. Brouwer en Mej. J. E. Schot hebben vele uren besteed aan het uittypen van het manuscript.

De illustraties werden verzorgd door de audio-visuele dienst van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt. Met name zeg ik dank de heren J. W. Wesseling en J. P. Seeters voor het vervaardigen van de foto's en de heren J. van Dijk en D. M. Simons voor hun vakkundig tekenwerk.

## CURRICULUM VITAE

Op verzoek van de Medische Faculteit.

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 1 februari 1936 te IJsselstein. Hij verkreeg in 1953 het diploma HBS-B aan het Chr. Lyceum te Alphen a/d Rijn. Hij legde in 1961 het arts-examen af aan de Rijksuniversiteit te Leiden. Hij werd opgeleid tot internist achtereenvolgens door Prof. Dr. E. Lopes Cardozo, destijds Hoofd van de Afdeling Inwendige Geneeskunde van het Diaconessenhuis te Gouda (periode 1962 - '64), Prof. Dr. W. J. Bruins Slot, destijds Hoofd van de Afdeling Inwendige Geneeskunde van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam (periode 1964 - '66) en Dr. W. H. Birkenhäger, huidig Hoofd van de Afdeling Inwendige Geneeskunde van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam (periode 1966 - '68). Schrijver dezes is momenteel als internist verbonden aan het St. Hippolytusziekenhuis te Delft.



Voorbeeld van de statistische bewerkingen behorende bij hoofdstuk 3 par. 14

Variantie analyses

Duplo-bepalingen van de kleurstofverduunningscurven (tabel 2)

$$K = 18 \quad S^2 = \frac{6664}{36} = 185.11 \quad S = 13.61 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 3.5 \%$$

Reproduceerbaarheid van de calibratiecurve

$$N = 10 \quad K = 1 \\ S^2 = \frac{576837 - (2401)^2/10}{9} = 39.656 \quad S = 6.30 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 2.6 \%$$

Reproduceerbaarheid van de veranderingen in de intra-arteriële bloeddrukcurve tijdens de Valsalva-proef

$$\text{Phase 0} \quad S^2 = \frac{13113 - 13104.6}{10} = 0.840 \quad S = 0.916 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 3.5 \%$$

$$\text{Ph. IIa} \quad S^2 = \frac{4941 - 4927.1}{10} = 1.390 \quad S = 1.18 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 7.6 \%$$

$$\text{Ph. IIb} \quad S^2 = \frac{8743 - 8723.0}{10} = 2.000 \quad S = 1.414 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 6.8 \%$$

$$\text{Ph. IV} \quad S^2 = \frac{20792 - 20773.6}{10} = 1.840 \quad S = 1.3564 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 4.0 \%$$

Duplo-bepalingen van de perifere stroomsterkte (tabel 4)

$$K = 9 \quad S^2 = \frac{0.1047}{18} = 0.00582 \quad S = 0.076 \quad V = \frac{S}{\bar{x}} = 19.2 \%$$

Voorbeeld van de statistische bewerkingen behorende bij hoofdstuk 6

Regressie vergelijkingen

Regressie tussen  $\Delta$ longcirculatie en  $\Delta$ circulatietijd

$$\Delta l = (\Delta \text{longcirc.} + 44) \quad \text{en} \quad t = (\Delta \bar{t} + 11)$$

N = 10

S. $\Delta l$	=	295	$\Delta \bar{l}$	=	29.5
S.t	=	257	$\bar{t}$	=	25.7
S. $\Delta l^2$	=	11677	N S. $\Delta l^2$	=	29745
S.t <sup>2</sup>	=	10677	N S.t <sup>2</sup>	=	40721
S. $\Delta l t$	=	4576	N S. $\Delta l t$	=	-30.955

$$b = \frac{-30.955}{40721} = -0.738 \quad -14.5 = -0.738 \times 14.7 + a \quad \therefore a = -3.65$$

$$r^2 = \frac{30055^2}{29745 \times 40721} = 0.7457$$

$$\Delta \text{longcirc.} = -0.738 \Delta \bar{t} - 3.65$$

Regressie tussen L - R shunt en  $\Delta$  circulatietijd

$$s \quad \text{en} \quad t = (\Delta \bar{t} + 11)$$

N = 9

S.s	=	8.26	$\bar{s}$	=	0.958
S.t	=	235	$\bar{t}$	=	26.1
S.s <sup>2</sup>	=	16.9616	N S.s <sup>2</sup>	=	78.3500
S.t <sup>2</sup>	=	10193	N S.t <sup>2</sup>	=	36512
S.st	=	292.21	N S.st	=	604.19

$$b = \frac{604.19}{36512} = 0.0165 \quad 0.958 = 0.0165 \times 15.1 + a \quad \therefore a = 0.709$$

$$r^2 = \frac{604.19^2}{78.35 \times 36512} = 0.1276$$

$$L - R \text{ shunt} = 0.0165 \Delta \bar{t} + 0.709$$



Voorbeeld van de statistische bewerkingen behorende bij hoofdstuk 4 par. 3

- G.1. = Normale circulatie
- G.2. = Pulmonale hypercirculatie
- G.3. = Essentiële hypertensie
- G.4. = Algemene hypercirculatie
- x = Leeftijd
- y = S.D.

G.	S.x	S.x <sup>2</sup>	S.xy	S.y	S.y <sup>2</sup>	n <sub>i</sub>
G.1.	497	21801	64065	1545	201075	12
G.2.	283	8123	38265	1545	203225	12
G.3.	1154	56368	211140	4510	825250	25
G.4.	264	12028	37780	855	128875	6
G.	2198	98320	351250	8455	1358425	55

G.	$\bar{S}.x^2$	$\bar{S}.xy$	$\bar{S}.y^2$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$b_i = \bar{S}.xy / \bar{S}.x^2$	$a_i$
G.1.	1216.92	76.25	2156.25	41.4	128.8	0.063	126.2
G.2.	1448.92	1828.75	4306.25	23.6	128.8	1.262	99.0
G.3.	3099.36	2958.40	11646.00	46.2	180.4	0.955	136.3
G.4.	412.00	160.00	7037.50	44.0	142.5	0.388	125.4
G.	10479.93	13357.45	58660.91	40.0	153.7	1.275	102.7
Gem. regr.	6177.20	5023.40	25146.00			0.813	121.2

					Deviatie van regressie			
f	$\bar{S}.x^2$	$\bar{S}.xy$	$\bar{S}.y^2$	r <sup>2</sup>	V	$S.y^2 - (S.xy)^2 / S.x^2$	Variantie	F
G.1.	11	1216.92	76.25	2156.25	0.0022	10	2151.47	215.15
G.2.	11	1448.92	1828.75	4306.25	0.5360	10	1998.10	199.81
G.3.	24	3099.36	2958.40	11646.00	0.2424	23	8822.15	383.57
G.4.	5	412.00	160.00	7037.50	0.0088	4	6975.36	1743.80
In de groepen					47	19947.08	424.41	1.14
Regressie coëff. b					3	1113.81	371.27	
Gemidd. regress.	51	6177.20	5023.40	25146.00	0.813	50	21060.89	421.22
Toegevoegde gemiddelden					3	20574.96	6858.30	16.28
G.	54	10479.93	13357.45	58660.91	0.2902	53	41635.85	785.58

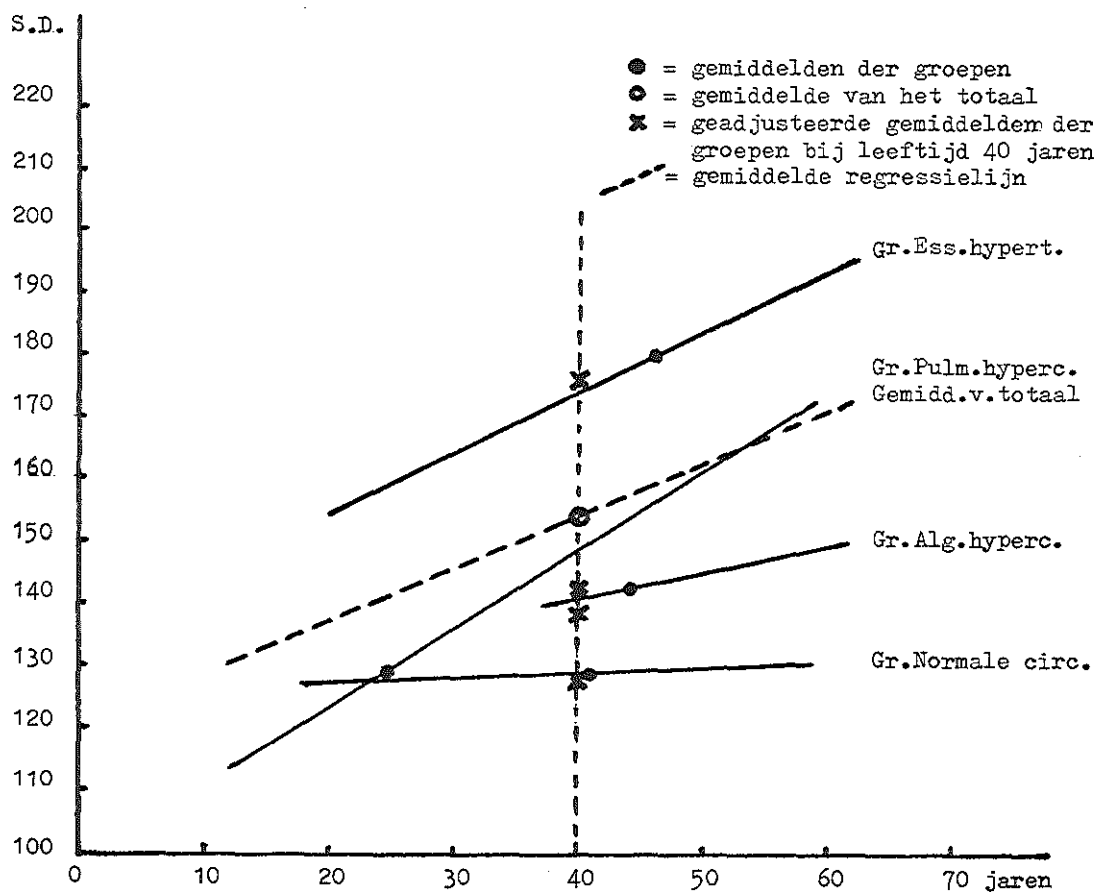


Fig. 48

