

# Enkele aspecten van de circulatie bij het chronisch obstructief longlijden

Citation for published version (APA):

Dees, A. (1992). *Enkele aspecten van de circulatie bij het chronisch obstructief longlijden*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19920604ad>

## Document status and date:

Published: 01/01/1992

## DOI:

[10.26481/dis.19920604ad](https://doi.org/10.26481/dis.19920604ad)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op de mechanismen die kunnen leiden tot het cor pulmonale, secundair aan het chronisch obstructief longlijden. Naar aanleiding van literatuurgegevens over de invloed van chronische hypoxie op de rechter-ventrikelfunctie, is nader haemodynamisch-endocrien onderzoek verricht.

**Hoofdstuk 1** reikt de bouwstenen aan van het klinisch verrichte onderzoek; de haemodynamiek (systemisch, pulmonaal en renaal) en de neuro-endocriene invloeden (sympathicus en Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem (RAAS)) worden bestudeerd. Conform de huidige inzichten, waarbij OZT als belangrijkste therapeuticum geldt, werden de onderzoeken verricht tijdens normoxie.

Het gekozen model staat zo toe de invloeden van de  $\text{PaCO}_2$  op de circulatie vast te leggen. Bij de evaluatie van de gegevens wordt zoveel mogelijk getracht te werken met eenvoudige variabelen als de longfunctie, de gaswaarden en de gemiddelde bloeddruk.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de literatuurgegevens. Hypoxie en hypercapnie leiden niet alleen tot pulmonale vasoconstrictie, doch ook tot water- en zoutretentie via de nier. Studies bij het slaap-apneu-syndroom hebben geleerd dat hypertensie en cardiovasculaire complicaties frequent voorkomen, waarschijnlijk als gevolg van sympathicusstimulatie.

In de diagnostiek van de pulmonale hypertensie levert rechtscatheterisatie, hoewel niet zonder gevaren, de zuiverste gegevens op. Met betrekking tot de therapie speelt OZT de belangrijkste rol. In tegenstelling tot de situatie bij het linker-ventrikelfalen is de plaats van diuretica, digoxine en vaatverwijders in de therapie bescheiden, soms zelfs gevaarlijk.

**Hoofdstuk 3** vat de gebruikte methoden samen en beschrijft de criteria voor de patiëntenselectie.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de uitgangswaarden en hun onderlinge verbanden. Er blijken correlaties aanwezig te zijn die erop wijzen dat de longen (longfunctie, gaswaarden) verregaand de systemische en renale circulatie beïnvloeden. Daarbij valt op dat de reninespiegels en de bicarbonaatwaarden hoog zijn, in aanmerking genomen de milde hypercapnie, de normale vullingsdrukken en het normale hartminuutvolume. Het blijkt dat de RPF (renale plasmastroom) sterk gerelateerd is aan de  $\text{PaCO}_2$  en de  $\text{FEV}_1$ . Het geheel

suggereert renale vasoconstrictie met secundaire volumeretentie in aanwezigheid van een normale arteriële druk. De activatie van het RAAS zou een factor kunnen zijn die het verband tussen systemische en pulmonale bloeddruk verklaart; een verband dat onafhankelijk is van de wiggedruk. De hoogten van bloeddruk en  $\text{PaCO}_2$  blijken redelijk de aanwezigheid van pulmonale hypertensie te voorspellen. Met betrekking tot de neurohumorale invloeden, blijken de gemengd-veneuze adrenaline- en noradrenaline-spiegels gecorreleerd aan de  $\text{PaO}_2$  en  $\text{PaCO}_2$ .

In hoofdstuk 5 worden in navolging van eerdere literatuurgegevens, de aanvullende effecten van nifedipine tijdens normoxie op de circulatie bestudeerd. Het blijkt dat nifedipine in combinatie met zuurstof vooral arteriële vasodilatatie veroorzaakt, zonder dat de gaswaarden duidelijk beïnvloed worden. Bovendien blijkt er een tendens tot verslechtering van de shuntfractie bij patiënten met pulmonale hypertensie in vergelijking tot degenen met een normale mPAP.

In hoofdstuk 6 worden de effecten van nifedipine en lage-dosis-captopril met elkaar vergeleken. In tegenstelling tot de systemische vasodilatatie onder invloed van nifedipine, oefent de ACE-remmer weinig invloed uit op de bloeddruk en het hartminuutvolume, doch vertonen de mPAP en shuntfractie een tendens tot daling. Dit gunstig effect zou kunnen berusten op veneuze vasodilatatie en/of lokale weefselinhibitie van het RAAS, in afwezigheid van systemische effecten.

Hoofdstuk 7 beschrijft de overleving van de patiënten die inmiddels binnen het protocol onderzocht zijn. De resultaten blijken overeen te stemmen met de overlevingsgegevens uit bekende zuurstofstudies. In de Cox-regressieanalyse blijken de gemengd-veneuze zuurstofspanning en -saturatie de belangrijkste voorspellers ten aanzien van de overleving. Indien deze waarden representatief geacht worden voor de weefselsaturatie, sluiten deze bevindingen aan bij de gedachte dat zowel oxygenatie op zich als het zuurstoftransport in het lichaam de prognose bepalen. De bevinding dat een hartfrequentie  $< 90$  slagen. $\text{min}^{-1}$  en een systemisch zuurstoftransport  $> 1200$  ml. $\text{min}^{-1}$  een gunstige invloed hebben, past in deze hypothese.

Hoofdstuk 8 gaat verder in op de resultaten. De basale gegevens, met name de verbanden tussen de  $\text{PaCO}_2$  en de  $\text{FEV}_1$  enerzijds en de RPF anderzijds, in combinatie met de hoge reninespiegels, geven de nier een centrale rol in de pathofysiologie van de oedeemvorming

bij het cor pulmonale. De vaststelling van de relatie tussen arteriële en pulmonale bloeddruk opent een nieuw veld van onderzoeken met betrekking tot de invloed van de longen op vaatwandfactoren en endotheel.

Het onderzoek met bijvoorbeeld ACE-remmers vestigt de aandacht op de rol van het veneuze vaatbed.



## Summary

In this thesis the mechanisms, involved in the pathophysiology of cor pulmonale secondary to chronic obstructive pulmonary disease (COPD), are discussed. Taking into account the results of previous studies, with emphasis on chronic hypoxia and right ventricular function, additional investigations have been performed.

**Chapter 1** summarizes the tools, used in the clinical studies. During normoxia, patients underwent right heart catheterisation. At the same time neuro-endocrine variables were measured (catecholamines, renin and angiotensine II). In the analysis of the basal data, special attention was given to frequently used variables such as lung function, bloodgases (especially the  $\text{PaCO}_2$ ) and the mean arterial pressure.

In **chapter 2** the data in the literature on pulmonary hypertension and cor pulmonale, secondary to obstructive lung disease are described. It is noted that chronic hypoxia and hypercapnia are associated with a marked tendency to retain salt and water. The adrenergic system might be involved in the pathogenesis of the pulmonary and systemic hypertension, as for instance demonstrated in sleep-apnea studies.

Right heart catheterisation is still the major diagnostic manoeuvre. As to the therapeutic options of the hypoxic cor pulmonale, long-term oxygen therapy is the first choice. The routine use of diuretics, digitalis and vasodilating agents cannot be recommended.

In **chapter 3** the methodology and criteria for patient selection are discussed.

**Chapter 4** summarizes the basal data. Various correlations strongly suggest a major role for the lungs with respect to the regulation of the systemic and the renal circulation. For instance, the renal plasma flow (RPF) is correlated with both the  $\text{PaCO}_2$  and the  $\text{FEV}_1$ . Renin and bicarbonate values were markedly elevated, considering the normal levels of wedge pressure and cardiac output. These data suggest renal vasoconstriction and salt retention independently of the quality of the systemic circulation. Activation of the renin-angiotensin system could be the link here, explaining the concomitant appearance of both pulmonary and systemic hypertension in advanced COPD. It was found that the MAP and  $\text{PaCO}_2$  both predict the presence of pulmonary hypertension. The importance of the adrenergic system

in the regulation of the pulmonary vascular tone comes from the observation that  $\text{PaO}_2$  en  $\text{PaCO}_2$  were correlated with mixed-venous epinephrine and norepinephrine values.

In **chapter 5** the effects of oral nifedipine, additive to low-flow oxygen are presented. Nifedipine merely causes systemic vasodilation and even adverse effects with respect to gastensions. Moreover, in the subgroup analysis, it was shown that in patients with proven pulmonary hypertension nifedipine lowers  $\text{PaO}_2$  by an increase in shunt fraction.

The effects of nifedipine are compared to those of captopril in **chapter 6**. Captopril acts differently from nifedipine, in that it tends to reduce the mPAP and the shunt fraction in the absence of systemic effects. It is stated that this beneficial influence depends on venous vasodilation rather than arterial vasodilation.

Overall survival data are presented in **chapter 7**. Using the Cox-regression analysis it appears that mixed venous oxygen tension and saturation are the major determinants of survival during long term therapy, as it is also evidenced by the prognostic significance of the systemic oxygen transport and heart rate.

**Chapter 8**, finally discusses in a general way the topics of the previous chapters. Renal involvement in oedema formation underlines the "pulmonary-renal axis" in COPD. Further studies are suggested to evaluate the role of endothelin and other factors, such as EDRF, in the pathogenesis of systemic and pulmonary hypertension in advanced COPD.