

Circadian variability of the cardiovascular system in hypertension : therapeutic implications

Citation for published version (APA):

Oosting, J. (1998). *Circadian variability of the cardiovascular system in hypertension : therapeutic implications*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19981127jo>

Document status and date:

Published: 01/01/1998

DOI:

[10.26481/dis.19981127jo](https://doi.org/10.26481/dis.19981127jo)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Nederlandse samenvatting



Het blijkt dat cardiovasculaire incidenten zoals myocardinfarct, herseninfarct of plotselinge dood vooral vóórkomen in de vroege ochtend. Het doel van dit proefschrift is een studie naar de mechanismen die aan dit fenomeen ten grondslag liggen.

Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van atherosclerose, en daarmee voor het ontstaan van hartinfarcten. In 90 % van de patiënten met hypertensie wordt bij onderzoek geen oorzaak voor het ontstaan van hypertensie gevonden. Deze vorm heet primaire of essentiële hypertensie. In de resterende 10 % worden afwijkingen van nieren, bijnieren of de nierarterieën gezien. Deze vormen worden secundaire hypertensie genoemd. Het blijkt dat bij primaire hypertensie het dag-nacht ritme van de bloeddruk in het algemeen aanwezig is, terwijl bij secundaire vormen van hypertensie vaak een klein verschil of zelfs een negatief verschil tussen dag- en nachtwaarden van de bloeddruk wordt gezien. Patiënten met een klein verschil in bloeddruk tussen dag en nacht (non-dippers) hebben een vergoote kans op complicaties van hypertensie, zoals linker ventrikel hypertrofie of retinopathie.

De huidige behandelings richtlijnen voor hypertensie zijn erop gericht de diastolische bloeddruk onder de 95 mmHg te krijgen. De laatste jaren gaan er echter ook stemmen op om patiënten te behandelen afhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren als cholesterol plasma spiegels, lichaamsmassa, en al aanwezige schade tengevolge van hypertensie. Gezien de hoge incidentie tijdens de ochtend van het vóórkomen van myocardinfarct zou het wenselijk zijn dat anti-hypertensieve therapie ook gericht is op de vroege ochtend.

Het onderzoek in dit proefschrift beschrijft in de hoofdstukken 1 tot 5 een aantal fysiologische processen die op de korte en lange termijn een rol spelen bij de regulatie van het cardiovasculaire systeem. In de hoofdstukken 6 en 7 wordt de invloed van een aantal antihypertensieve farmaca op het dag-nacht ritme van cardiovasculaire parameters onderzocht

In de algemene introductie wordt de fysiologie beschreven van het systeem dat dag-nacht verschillen kan veroorzaken van allerlei processen in het lichaam. Hierbij worden 2 verschillende vormen onderscheiden: 1) Endogeen ritme: processen die afhankelijk zijn van een innerlijke klok. Deze processen vertonen ook een dag-nacht ritme als er geen dag-nacht verschillen meer zijn in de omgeving. 2) Exogeen ritme: processen die dag-nacht verschillen vertonen als reactie op dag-nacht verschillen in de omgeving. Het voordeel van een endogeen ritme is dat een proces zich kan instellen op veranderingen die nog gaan komen. De meeste fysiologische processen en parameters vertonen dag-nacht verschillen, maar in het grootste gedeelte daarvan is niet bekend of dit door een endogeen of exogeen ritme bepaald wordt.

Ook binnen het cardiovasculaire systeem volgen de meeste parameters een dag-nacht ritme. Van de bloeddruk en de hartfrequentie is bekend dat zij hogere waarden vertonen gedurende de dag ten opzichte van de nacht. Hartminuutvolume en totale perifere weerstand zijn minder goed onderzocht. Voor het hartminuutvolume zijn er aanwijzingen dat het overdag hogere waarden vertoont dan 's nachts. De relatieve verschillen in hartminuutvolume zijn groter dan die van de bloeddruk. Daarom is 's nachts de totale perifere weerstand hoger dan overdag. De invloed van cardiovasculaire regelmechanismen vertoont ook een dag-nacht ritme, waarbij opvalt dat behalve (nor)adrenaline de meeste hormonen met een vasoconstrictieve werking een ritme hebben met hogere plasmaspiegels tijdens de nacht.

Er is een aantal fysiologische processen die aanleiding kunnen geven tot een verhoogd risico op cardiovasculaire incidenten tijdens de vroege ochtend. De bloeddruk en de hartfrequentie stijgen gedurende deze periode. Tesaamen met een verhoogde bloeddruk variabiliteit zorgt dit voor een verhoogde fysische belasting van de vaatwanden het hart. Bloed stolt makkelijker tijdens deze periode terwijl bloedstolsels minder snel worden afgebroken. Tenslotte vertoont het hormoon cortisol in deze periode zijn hoogste waarden waardoor coronaire arterieën extra gevoelig zijn voor catecholamines.

In hoofdstuk 2 zijn de korte termijn schommelingen van de bloeddruk vergeleken met schommelingen in het hartminuutvolume en de doorstroming van nieren, darmen en het achterlijf van niet-geanestheerde rustende ratten. Hierbij zijn drie frequentie gebieden onderzocht. 1) Hoog frequent (HF; rond 1.6 Hz): schommelingen rond deze frequentie worden meestal in verband gebracht met de invloed van het parasympatische autonome zenuwstelsel en de ademhaling. In het HF gebied wordt gezien dat de variabiliteit van het slagvolume de variabiliteit van het hartminuutvolume bepaalt, en dat er een directe, mechanische, koppeling is tussen het hartminuutvolume signaal en het bloeddruk signaal. De HF schommelingen worden gedempt voortgeleid naar de perifere vaatbedden van nieren, darmen en achterlijf. 2) Midden frequent (MF; rond 0.4 Hz): deze schommelingen zijn meestal afhankelijk van het functioneren van het autonome zenuwstelsel. MF schommelingen in de bloeddruk worden vooral veroorzaakt door doorstromingsschommelingen in het achterlijf terwijl de doorstroming van de nieren en de darmen de schommelingen in de bloeddruk passief volgen. 3) Laag frequent (LF; rond 0.12 Hz): de oorsprong van deze schommelingen dient gezocht te worden in myogene fluctuaties van arterieën in lokale vaatbedden. De LF schommelingen van bloeddruk lijken te worden veroorzaakt door myogene reacties in de vaatbedden van de nieren en de darmen. Het feit dat de myogene reactie een ritme vertoont in de bloeddruk toont aan dat de spieractiviteit van de arterieën tijdens deze reactie gecoördineerd wordt.

In hoofdstuk 3 is een methode ontwikkeld om de baroreceptor reflex gevoeligheid (BRS) bij ratten te meten met behulp van spontane fluctuaties van bloeddruk en hartperiode. Bij vergelijking van de nieuwe methode met een standaard methode bij verschillende omstandigheden blijkt dat de nieuwe methode een goede overeenkomst geeft met de standaard methode.

Het grote voordeel van de in hoofdstuk 3 ontwikkelde methode is dat de BRS continu in vrij bewegende dieren kan worden bepaald. Deze methode is in hoofdstuk 4 gebruikt om te bepalen of de BRS een dag-nacht ritme vertoont. Daarnaast zijn schommelingen in BRS, bloeddruk en hartfrequentie onderzocht met een periode tussen 5 minuten en uren (ultradiane ritmen). Deze onderzoeken zijn gedaan bij normotensieve en hypertensieve ratten. Tevens is de invloed van verschillende middelen onderzocht die het autonome zenuwstelsel beïnvloeden. Met betrekking tot de BRS werd gevonden dat deze gedurende de gehele dag lager is in hypertensieve ratten, vergeleken met normotensieve ratten. Opvallend is dat de BRS zijn minimale waarde bereikt tijdens de overgang van de slaap naar de actieve periode, de periode waarin bij mensen het vóórkomen van myocardinfarcten is verhoogd. Het dag-nacht ritme van de bloeddruk is sterk afhankelijk van de beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel. Na uitschakeling van het perifere autonome zenuwstelsel op farmacologische wijze is er geen dag-nacht verschil meer in de bloeddruk. Remming van het sympatisch autonoom zenuwstelsel

van de bloedvaten leidt zelfs tot een lagere waarde van de bloeddruk tijdens de actieve periode. Spectrum analyse laat een zogenaamd $1/f$ verband zien tussen spectrale vermogen en de frequentie. In het algemeen duidt een dergelijk $1/f$ verband op het ontbreken van een dominant regelmechanisme en de aanwezigheid van meerdere regelmechanismen met invloed in het onderzochte frequentie gebied. Manipulatie van het autonome zenuwstelsel heeft relatief weinig effect op deze relatie. De hartfrequentie reageert zowel voor wat betreft het dag-nacht ritme als de ultradiane ritmes anders dan de bloeddruk. Het dag-nacht ritme van de hartfrequentie is weinig gevoelig voor remming van het autonome zenuwstelsel, en lijkt daarmee voornamelijk afhankelijk van intrinsieke cardiale mechanismen.

In hoofdstuk 5 is het dag-nacht ritme van het hartminuutvolume onderzocht, en de invloed die het autonoom zenuwstelsel en de aanwezigheid van hypertensie erop heeft. Ook zijn ritmen met een kortere periode en de slag-op-slag relatie tussen verschillende cardiovasculaire parameters onderzocht. Het blijkt dat het hartminuutvolume tijdens de actieve periode een hogere waarde heeft dan tijdens de slaap periode, en dat de waarden en het dag-nacht patroon bij de normotensieve en hypertensieve ratten vrijwel identiek zijn. Het grote verschil tussen normotensieve en hypertensieve ratten is de totale perifere weerstand die bij hypertensie verhoogd is. Het patroon is echter vergelijkbaar. Na blokkade van het cardiale autonome zenuwstelsel is het hartminuutvolume gedaald, en is het verschil tussen dag en nacht sterk verminderd. Het relatieve vermogen van het hartminuutvolume is ongeveer 2 keer zo groot als die van de bloeddruk in het onderzochte frequentiebereik. Net als de bloeddruk en hartfrequentie in hoofdstuk 4, laten het hartminuutvolume en de totale perifere weerstand een $1/f$ relatie zien tussen vermogen en frequentie in het periodebereik tussen enkele minuten en uren. Er zijn geen verschillen tussen normotensieve en hypertensieve ratten. De steilheid van de $1/f$ relatie van de weerstand is verhoogd na autonome blokkade, waarschijnlijk als gevolg van het ontbreken van de bufferende werking van de baroreflex. Uit de directe slag-op-slag vergelijking over 24 uur tussen bloeddruk en hartminuutvolume blijkt dat over deze periode het hartminuutvolume meer variabel is dan de bloeddruk, en ook dat er geen rechtsstreeks verband is tussen deze twee parameters. Tussen totale perifere weerstand en hartminuutvolume bestaat wel een rechtstreekse relatie. Omdat de variabiliteit van hartminuutvolume in het hele bereik van hoogfrequente schommelingen tot het dag-nacht ritme hoger is als die van de bloeddruk lijkt het waarschijnlijk dat dit niet een centraal geregelde parameter is. De figuren van 24-uurs slag-op-slag relaties tussen hartfrequentie en andere parameters laten regelmatig meerdere pieken gezien. Aangezien deze pieken in aantal toenemen na cardiale blokkade is het waarschijnlijk dat deze door een intrinsiek mechanisme van het hart veroorzaakt worden.

In hoofdstuk 6 is het effect van verschillende tijden van toediening bekeken van een aantal klassen van anti-hypertensieve stoffen. Er zijn duidelijke verschillen in effectiviteit en werkingsduur gevonden. De sympatcolytische stoffen zijn het meest effectief in de periode dat de bloeddruk stijgt terwijl renale vaatverwijders als de ACE-remmer captopril en de beta-blokkeerder tertatolol meer effectief zijn bij toediening tijdens het begin van de slaap.

In hoofdstuk 7 is een aantal stoffen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden met elkaar vergeleken. De stoffen zijn in deze studie op 5 achtereenvolgende

dagen als infuus gegeven op twee verschillende tijdstippen. De gemiddelde bloeddrukdaling gedurende 24 uur is niet verschillend tussen een ochtend of een avond dosering, maar er zijn wel duidelijke verschillen in het patroon van de bloeddruk gedurende 24 uur. Het rate-pressure product, een maat voor de zuurstofconsumptie van het hart, daalt tijdens de ochtend dosering sterker dan tijdens de avond dosering. Dit lijkt vooral bepaald door een sterkere hartfrequentie verhoging bij de avond dosering. Een interessant fenomeen tijdens deze studie is dat het anti-hypertensieve effect van deze middelen in de loop van een aantal dagen toenam, zonder dat dit te wijten kon zijn aan ophoping van de stoffen in het lichaam. Het lijkt erop dat de bloeddruk na enkele dagen van behandeling afhankelijk wordt van het angiotensine II, het hormoon dat onderdrukt wordt door deze middelen. De veranderingen in het patroon van de bloeddruk en hartfrequentie geven aan dat de tijdsafhankelijke toediening van ACE-remmers een bijdrage kunnen leveren aan de behandeling van hypertensie.

In dit proefschrift hebben we laten zien dat het mogelijk is om het patroon van de bloeddruk zodanig te veranderen dat de piekbelasting van risicofactoren die belangrijk zijn voor het ontstaan van myocardinfarct niet meer allen op hetzelfde tijdstip van de dag plaatsvinden. In het slothoofdstuk wordt de betekenis van deze observaties besproken in het kader van risicofactoren en behandelstrategieën bij hypertensieve patiënten.