

# Het autonome zenuwstelsel bij borderline hypertensie : speelt het autonome zenuwstelsel een rol in de genese van essentiële hypertensie? : een vergelijkend onderzoek bij borderline hypertensieve en normotensieve controle personen van gelijke leeftijd

## Citation for published version (APA):

Henquet, J-W. (1980). *Het autonome zenuwstelsel bij borderline hypertensie : speelt het autonome zenuwstelsel een rol in de genese van essentiële hypertensie? : een vergelijkend onderzoek bij borderline hypertensieve en normotensieve controle personen van gelijke leeftijd*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19801121jh>

## Document status and date:

Published: 01/01/1980

## DOI:

[10.26481/dis.19801121jh](https://doi.org/10.26481/dis.19801121jh)

## 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.

Download date: 27 Sep. 2022

## Samenvatting en slotbeschouwing

In het eerste hoofdstuk van dit proefschrift wordt uiteengezet waarom bij dit onderzoek naar de genese van essentiële hypertensie gekozen werd voor een vergelijkend onderzoek naar de activiteit van het autonome zenuwstelsel van mensen met een *borderline hypertensie en normotensieve controle personen*. Gememoreerd wordt dat het autonome zenuwstelsel een grote rol speelt in de regulatie van de bloeddruk en dat het autonome zenuwstelsel bij alle vormen van experimentele hypertensie participeert in de ontwikkeling van de bloeddrukverhoging. Om deze redenen lijkt het interessant te onderzoeken of het autonome zenuwstelsel een rol speelt in de genese van essentiële hypertensie. Tevens wordt in dit eerste hoofdstuk aangegeven uit welke hoofdstukken het proefschrift bestaat en waarom deze indeling gekozen werd.

In hoofdstuk II wordt aandacht besteed aan de betekenis van hypertensie als menselijk fenomeen. Een dergelijke beschrijving zal de relevantie van een onderzoek naar de genese van essentiële hypertensie ten goede komen. Onder meer wordt in dit hoofdstuk aandacht gegeven aan de definitie van hypertensie, de incidentie van hypertensie, causale factoren die een rol spelen in de genese van essentiële hypertensie, de kwalificatie van hypertensie naar ernst en naar etiologie en de betekenis van hypertensie als risicofactor. Aan de hand van literatuurgegevens wordt aangetoond dat behandeling van hypertensieve patiënten zinvol is, daar door behandeling de prognose van hypertensieve patiënten verbetert. Daar het onderzoek naar de genese van essentiële hypertensie verricht werd met *borderline hypertensieve proefpersonen* wordt aan het einde van dit hoofdstuk een speciale paragraaf gewijd aan het fenomeen *borderline hypertensie*.

In hoofdstuk III wordt de relatie tussen het autonome zenuwstelsel en de bloeddrukregulatie beschreven. Speciale aandacht wordt besteed aan de autonome reflexboog en aan het efferente deel van het autonome zenuwstelsel voor zover dat van belang is voor de circulatie. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de catecholaminen noradrenaline en adrenaline en op hun metabolisme. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een beschrijving van de effecten die het autonome zenuwstelsel kan uitoefenen op de circulatie en een theoretische beschouwing over hoe een stoornis van het autonome zenuwstelsel hypertensie zou kunnen veroorzaken.

Hoofdstuk IV valt uiteen in een aantal afzonderlijke delen voorafgegaan door een inleiding waarin de onderlinge relatie van de afzonderlijke onderzoeken en hun betekenis wordt beschreven.

In hoofdstuk IV.1 wordt een vergelijkend onderzoek beschreven naar de activiteit van het sympathische zenuwstelsel en het renine systeem bij 25 *borderline hypertensieve* en 25 *normotensieve controle personen*. Bij aanvang van het onderzoek waren alle proefpersonen tussen de 18 en 30 jaar oud. Als normotensief werden proefpersonen beschouwd als hun

bloeddruk in staande houding gemeten lager dan of gelijk was aan 125/85 mm Hg, terwijl proefpersonen als borderline hypertensief werden beschouwd indien hun bloeddruk in dezelfde houding gemeten groter dan of gelijk was aan 140/90 mm Hg maar lager dan 160/100 mm Hg. Daar wij geïnteresseerd waren in de ontwikkeling van de bloeddruk in de tijd in relatie tot de activiteit van het sympathische zenuwstelsel en het renine systeem werden de proefpersonen gedurende twee jaar vervolgd waarbij zij bij aanvang van de studie en na één en na twee jaar onderzocht werden. Onder meer werd bij ieder onderzoek van iedere proefpersoon de uitscheiding in de 24-uurs urine bepaald van natrium, VMA, noradrenaline en adrenaline. Van iedere proefpersoon werd bij ieder onderzoek de maximale werkcapaciteit op de fietsergometer bepaald. Vijf tot veertien dagen hierna werden de deelnemers aan het onderzoek opnieuw onderzocht. Na een rustperiode van 30 minuten in liggende houding werden de volgende parameters verkregen: hartfrequentie, bloeddruk, plasma catecholaminen, plasma renine activiteit en plasma renine concentratie. Hierna fietsten de proefpersonen gedurende 5 minuten met een belasting van 50 % van hun maximale werkcapaciteit onmiddellijk gevolgd door een periode van 5 minuten met een inspanning op een niveau van 75 % van hun maximale werkcapaciteit. Aan het einde van deze inspanningsperiode werden dezelfde parameters gemeten als aan het einde van de rustperiode. Het plasma noradrenaline en adrenaline gehalte werd bepaald met een radio-enzymatische methode. De plasma renine activiteit en plasma renine concentratie werden gemeten met een radio - immunologische techniek.

Met betrekking tot het sympathische zenuwstelsel en het renine systeem waren de belangrijkste bevindingen als volgt: Bij geen van de drie onderzoeken werden er verschillen tussen beide groepen gevonden in de uitscheiding in de 24-uurs urine van natrium, VMA, noradrenaline en adrenaline. Noch in rust noch bij inspanning waren er verschillen tussen de borderline hypertensieve en de normotensieve controle groep in de plasma catecholaminen. De plasma renine activiteit en plasma renine concentratie waren vrijwel identiek in beide groepen. Tijdens het vervolgonderzoek werden twee oorspronkelijk borderline hypertensieve personen hypertensief (bloeddruk in staande positie groter dan 160/100 mm Hg). De plasma catecholaminen en de plasma renine activiteit en renine concentratie van deze twee proefpersonen verschilden niet van die van de overige deelnemers aan het onderzoek. Wat betreft de hemodynamische parameters tijdens het onderzoek verkregen, lijkt ons één van de interessantste bevindingen dat de rusthartfrequentie van de borderline hypertensieve steeds hoger was dan die van de normotensieve controle personen terwijl de hartfrequenties tijdens maximale inspanning niet meer verschilden.

De bevindingen gedaan bij dit onderzoek werden besproken in relatie tot de beschikbare literatuur. Geconcludeerd wordt dat het niet waarschijnlijk lijkt dat een toegenomen sympathische activiteit een belangrijke rol speelt in de genese van essentiële hypertensie.

In hoofdstuk IV.2 wordt een vergelijkend onderzoek beschreven naar de verandering in hartfrequentie tijdens intraveneuze toediening van isoproterenol bij 8 borderline hypertensieve en 8 normotensieve controle

personen. Doel van dit onderzoek was te onderzoeken of de hogere hartfrequentie in rust van borderline hypertensieve ten opzichte van normotensieve personen, zoals die door ons en door verschillende andere onderzoekers werd gevonden, verklaard kan worden door een grotere gevoeligheid van de cardiale bèta-adrenerge receptoren bij mensen met een borderline hypertensie voor sympathische invloeden. Door dosis-werkings-curves te maken van het effect van isoproterenol op de hartfrequentie was het mogelijk de gemiddelde dosis per groep te berekenen die nodig was om een stijging van de hartfrequentie van 20 slagen per minuut te verkrijgen ten opzichte van de rusthartfrequentie. De benodigde dosis was in de borderline hypertensieve groep even groot als in de normotensieve controle groep. De resultaten werden besproken in relatie tot de literatuurgegevens betreffende dit onderzoeksgebied. Geconcludeerd werd dat de hogere hartfrequentie in rust van borderline hypertensieven ten opzichte van normotensieve personen niet veroorzaakt wordt door een grotere gevoeligheid van de cardiale bèta-receptoren bij borderline hypertensieve mensen.

In hoofdstuk IV.3 wordt een vergelijkend onderzoek beschreven naar de verandering in bloeddruk tijdens intraveneuze toediening van noradrenaline bij 8 borderline hypertensieve en 8 normotensieve controle personen. Doel van dit onderzoek was na te gaan of mensen met een borderline hypertensie gevoeliger zijn voor het bloeddrukverhogende effect van noradrenaline dan normotensieven. Een grotere gevoeligheid voor het bloeddrukverhogende effect van noradrenaline dat tot stand komt door de alfa-sympathomimetische activiteit van het noradrenaline op de vaten zou kunnen verklaren waarom borderline hypertensieven, hoewel hun plasma noradrenaline concentratie niet hoger is dan die van normotensieven toch een hogere bloeddruk hebben. Door dosis-werkingscurves te maken van het effect van intraveneus toegediende noradrenaline op de systolische bloeddruk was het mogelijk de gemiddelde benodigde dosis noradrenaline te berekenen per groep die nodig was om een stijging van de systolische bloeddruk van 10 mm Hg te verkrijgen ten opzichte van de systolische bloeddruk in rust. Deze dosis was kleiner in de borderline hypertensieve groep. Deze bevinding werd bediscussieerd in relatie tot de literatuurgegevens. Geconcludeerd werd dat mensen met een borderline hypertensie gevoeliger zijn voor het bloeddrukverhogende effect van noradrenaline dan normotensieven.

In hoofdstuk IV.4 wordt een vergelijkend onderzoek beschreven naar de activiteit van het parasymphatische zenuwstelsel bij 10 borderline hypertensieve en 10 normotensieve controle personen. Een afgenomen parasymphatische activiteit zou de hogere hartfrequentie van borderline hypertensieven ten opzichte van normotensieve personen in rust kunnen verklaren. Ter beoordeling van de activiteit van het parasymphatische zenuwstelsel werd de speekselsecretie per tijdseenheid gemeten. In dit hoofdstuk werd de relatie tussen de speekselsecretie en het parasymphatische zenuwstelsel besproken. De speekselsecretie van borderline hypertensieven was significant minder dan die van normotensieve personen. De

betekenis van deze bevinding werd besproken. Geconcludeerd werd dat er in de beginfase van een essentiële hypertensie sprake is van een verminderde parasymphatische activiteit.

Resumerend: Bij dit vergelijkend onderzoek betreffende het autonome zenuwstelsel en de bloeddrukregulatie bij borderline hypertensieve en normotensieve controle personen zijn de belangrijkste bevindingen de volgende:

- Er werden geen argumenten gevonden die de hypothese ondersteunen dat er bij mensen met een borderline hypertensie sprake is van een toegenomen activiteit van het sympathische zenuwstelsel en/of het renine systeem.
- De gevoeligheid van de cardiale bèta-adrenerge receptoren voor sympathische invloeden van mensen met een borderline hypertensie lijkt niet te zijn toegenomen vergeleken met die van normotensieve personen.
- Borderline hypertensieve mensen zijn gevoeliger voor het bloeddrukverhogende effect van noradrenaline.
- Aanwijzingen werden gevonden dat de activiteit van het parasymphatische deel van het autonome zenuwstelsel bij mensen met een borderline hypertensie minder actief is dan bij mensen met een normale bloeddruk.

De hemodynamische verschillen in de circulatie van borderline hypertensieve mensen ten opzichte van normotensieve personen, te weten: de hogere bloeddruk en de toegenomen hartfrequentie in rust, waarbij het verschil in hartfrequentie niet meer wordt teruggevonden tijdens inspanning op maximale werkcapaciteit kunnen met deze bevindingen verklaard worden. De hogere hartfrequentie in rust van borderline hypertensieve ten opzichte van normotensieve personen kan niet verklaard worden door een grotere sympathische activiteit of een toegenomen gevoeligheid van de cardiale bèta-adrenerge receptoren voor sympathische invloeden, maar door de in rust gevonden afgenomen parasymphatische activiteit van borderline hypertensieve ten opzichte van normotensieve personen. Dat het verschil in hartfrequentie tijdens inspanning op maximale werkcapaciteit verdwijnt, is in overeenstemming met deze hypothese daar tijdens maximale inspanning de invloed van het parasymphatische zenuwstelsel opgeheven is.

De hogere bloeddruk van de borderline hypertensieven kan verklaard worden uit de toegenomen gevoeligheid van de vaten voor het vasoconstrictieve effect van noradrenaline. Hierdoor is te verklaren waarom de bloeddruk bij de borderline hypertensieve personen verhoogd is ten opzichte van die bij normotensieven, hoewel de plasma noradrenaline spiegels noch in rust noch bij inspanning verschillend zijn. Voor een uitvoerige discussie van onze bevindingen wordt verwezen naar de desbetreffende discussies bij de verschillende onderzoeken beschreven in hoofdstuk IV van dit proefschrift. Wat de onderliggende mechanismen zijn waardoor de toegenomen gevoeligheid van de vaten en de afgenomen parasymphatische activiteit tot stand komt bij mensen met een borderline hypertensie is nog onduidelijk. Verder onderzoek zal met enthousiasme ter hand worden genomen.

## Summary and conclusive remarks

The present thesis is an investigation into the role of the autonomic nervous system in the genesis of essential hypertension. In the first chapter the reason of comparing the autonomic nervous system activity in borderline hypertensive and normotensive control subjects is outlined. A review is given of the important role of the autonomic nervous system in the regulation of blood pressure and furthermore the reader is reminded of the fact that in all forms of experimental hypertension the autonomic nervous system is involved in the development of the hypertension. Finally, in this first chapter the structure of the present thesis is delineated. The reasons for choosing this structure are explained.

Chapter II deals with hypertension as a human phenomenon. Such a description may indicate the relevance of research into the genesis of essential hypertension. Among other things, attention is paid to the definition of hypertension, the incidence of hypertension, causal factors playing a role in the genesis of essential hypertension, classification of hypertension according to severity and etiology and hypertension as a risk-factor. Evidence from literature is cited to prove that treatment of hypertensive patients improves their prognosis. Because the present investigation into the genesis of essential hypertension was done in borderline hypertensive subjects, the last paragraph of this chapter is devoted to borderline hypertension.

In chapter III a description is given of the relation between the autonomic nervous system and blood pressure control. Special attention is paid to the autonomic reflex-arc and the efferent part of the autonomic nervous system as far as it is important for the circulation. Furthermore, attention is paid to the catecholamines noradrenaline and adrenaline and their metabolism. The chapter is concluded by giving a description of the effects that the autonomic nervous system may exert on the circulation and by considering how a disorder of the autonomic nervous system may lead to hypertension.

Chapter IV is divided into a number of separate parts. In the introduction the interrelations between the different investigations are delineated.

Chapter IV.1 describes a comparative investigation into the activity of the sympathetic nervous system and the renin system in 25 borderline hypertensives and 25 normotensive control-subjects. At the start of the study all subjects were between 18 and 30 years old. Subjects were regarded as normotensive if their blood pressure, measured in the upright position, was equal to or lower than 125/85 mm Hg. If blood pressure was higher than or equal to 140/90 mm Hg but lower than 160/100 mm Hg subjects were admitted to the group of borderline hypertensive subjects. Since we were interested in the evolution of blood pressure in relation to the activity of the sympathetic nervous system and the renin system, a two-year follow-up

study was done for which all subjects were inspected at the start of the investigation and one and two years later. Among other things we determined excretion of sodium, VMA, noradrenaline and adrenaline in a 24-hour urine sample of each subject. The maximal work-capacity of each subject was determined, using a bicycle-ergometer. Five to fourteen days later the subjects were inspected again. After a 30 min. resting period in the supine position we measured heart rate, blood pressure, plasma catecholamine levels, plasma renin activity and plasma renin concentration. Thereafter subjects exercised on the bicycle-ergometer at 50 % of their maximal work-capacity for 5 min., which was followed immediately by a 5 min. period at which they exercised at 75 % of their maximal work-capacity. At the end of this latter period the parameters which were measured after the resting period were obtained again. Levels of noradrenaline and adrenaline in plasma were determined, using a radio-enzymatic method. Plasma renin activity and plasma renin concentration were measured with a radioimmunoassay.

With regard to the sympathetic nervous system the most important findings may be summarized as follows; at none of the three inspections there were differences between the two groups with respect to the excretion of sodium, VMA, noradrenaline and adrenaline in urine in a 24 hour period. Neither at rest, nor during exercise there were differences in plasma-levels of catecholamines between the groups of normotensive and borderline hypertensive subjects. Plasma renin activity and plasma renin concentration were almost identical in the two groups. During the course of the study two subjects from the borderline hypertensive group developed hypertension (blood pressure in the upright position higher than 160/100 mm Hg). Plasma catecholamine-levels and plasma renin activity and concentration in these two subjects were not different from those of the other subjects. The most interesting result from the hemodynamic measurements in this investigation is the observation that the heart rate of borderline hypertensive subjects was always higher than that of the normotensive subjects, except during exercise at maximal work-capacity, when it was equal in the two groups.

The results from the present study are discussed in relation to those in the literature. It is concluded that an increased sympathetic nervous activity does probably not play an important role in the genesis of essential hypertension.

Chapter IV.2 contains an investigation in which the effects of intravenously administered isoproterenol on heart rate in 8 borderline hypertensive and 8 normotensive subjects were compared. The aim of the study was to investigate whether the higher resting-heart rate in borderline hypertensives, as compared to normotensive subjects, as found by us as well as other investigators, may be explained by a greater sensitivity of the cardiac beta-adrenoceptors for sympathetic influences in the borderline hypertensive subjects. By constructing dose-response curves for the effects of isoproterenol on heart rate, it was possible to calculate the mean dose that was needed to increase heart rate by 20 beats per minute for the two groups. This dose was equal in the two groups. Results are discussed in

relation to literature. It is concluded that the higher resting-heart rate in borderline hypertensive subjects as compared to normotensive control-subjects is not caused by an increased sensitivity of the cardiac beta-adrenoceptors in borderline hypertensives.

In chapter IV.3 results are described from a comparative study of the blood pressure changes during intravenous administration of noradrenaline in 8 borderline hypertensives and 8 normotensive control-subjects. The aim of the investigation was to study, whether borderline hypertensive subjects are more sensitive to the blood pressure increasing effect of noradrenaline than normotensives. An increased sensitivity for this effect, which derives from an alpha-sympathomimetic action of noradrenaline on the blood vessels, might explain why borderline hypertensive subjects have an increased blood pressure in spite of normal plasma noradrenaline levels as compared to those in normotensive control-subjects. From dose-response curves of the effects of intravenously administered noradrenaline on systolic blood pressure it was possible to calculate the mean dose of noradrenaline which was needed to increase systolic blood pressure by 10 mm Hg above resting values in the two groups. This dose was smaller in the borderline hypertensive group than in the group of normotensive subjects. This result is discussed in relation to reports in literature. It is concluded that borderline hypertensive subjects are more sensitive to the blood pressure increasing effect of noradrenaline than normotensives.

Chapter IV.4 contains results from a comparative study of the activity of the parasympathetic nervous system in 10 borderline hypertensive and 10 normotensive control-subjects. Differences in this parameter might explain the higher resting-heart rate in borderline hypertensives as compared to normotensive subjects. As a measure for parasympathetic nervous activity the saliva-flow was taken. In this chapter the relation between saliva-flow and parasympathetic nervous activity is described. Saliva-flow in borderline hypertensive subjects was significantly less than in normotensive subjects. It is concluded that in the early phase of essential hypertension there is a decrease in parasympathetic nervous activity.

The most important results from the present investigation, in which a comparison between the autonomic nervous system and blood pressure control in normotensive and borderline hypertensive subjects was made, may be summarized as follows:

- No evidence was found in favour of the hypothesis that borderline hypertensives have an increased activity of the sympathetic nervous system and/or the renin system.
- The cardiac beta-adrenoceptors in normotensive and borderline hypertensive subjects are equally sensitive.
- Borderline hypertensive subjects have an increased sensitivity towards the blood pressure increasing effect of noradrenaline.
- Evidence was found for a decreased activity of the parasympathetic nervous system in borderline hypertensive subjects, as compared to normotensives.



These findings may explain the hemodynamic differences between borderline hypertensive and normotensive subjects, consisting of increased resting-values for blood pressure and heart rate, whereas the difference in heart rate between the two groups disappears when subjects exercise at maximal work-capacity. The increased resting heart rate in borderline hypertensives as compared to that in normotensive control-subjects cannot be explained on the basis of increased sympathetic nervous activity or increased sensitivity of the cardiac beta-adrenoceptors towards sympathetic influences, but rather by the decrease in parasympathetic nervous activity that we found in resting borderline hypertensive subjects, compared to normotensive control subjects. In agreement with this hypothesis is the observation that the difference in heart rate in the two groups disappears when subjects exercise at maximal work-capacity, because then the influence of the parasympathetic nervous system is abolished.

The increased blood pressure in borderline hypertensives may be explained by the increased sensitivity of the blood vessels with regard to the vasoconstrictive effect of noradrenaline. This may explain why the blood pressure in borderline hypertensive subjects is increased as compared to that in normotensive subjects, in spite of equal plasma levels of noradrenaline at rest and during exercise. We discussed our results extensively in conjunction with the separate investigations in chapter IV of this thesis. The mechanisms underlying the establishment of the increased vascular sensitivity and the diminished parasympathetic activity in borderline hypertensive subjects are still not elucidated. Further investigations will be carried out enthusiastically.