

# Vasomotion and skeletal muscle perfusion

## Citation for published version (APA):

Oude Vrielink, H. H. E. (1988). *Vasomotion and skeletal muscle perfusion*. Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1988

## 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.

### SUMMARY

Perfusion of skeletal muscle capillaries varies largely in time (temporal heterogeneity). Rhythmic variations in the diameter of the feeding arterioles, a phenomenon known as vasomotion, play an important role in the capillary flow heterogeneity. The pattern of vasomotion can be changed by externally applied stimuli. The consequences of the presence of vasomotion for tissue perfusion and the relation between the changes in vasomotion pattern and local skeletal muscle blood flow control are incompletely understood. It was the aim of the present study to gather insight into the phenomenon of vasomotion at different levels in the arteriolar bed and to investigate the relation between vasomotion and skeletal muscle blood flow regulation. To this end, we investigated:

- whether in a resting skeletal muscle preparation, showing vasomotion, all or only part of the functionally available microvessels are involved in the distribution of blood over the tissue, i.e. whether recruitment exists,
- the consequences of the presence of vasomotion for local arteriolar resistance,
- the changes in vasomotion pattern at different arteriolar levels during arterial pressure reduction, and their relation to muscle perfusion,
- the changes in vasomotion waveform during different interventions to obtain insight into the mechanisms of vasomotion control.

The studies were performed *in situ* on the tenuissimus muscle of young, urethane anesthetized rabbits, using intravital microscopy to visualize the microvascular bed. The microscopic images together with the various hemodynamic variables were stored on video tape and were analyzed off-line.

In the tenuissimus muscle a central artery and vein run parallel to the muscle fibers in the thickest part of the muscle. Transverse arterioles branch from the central artery and generally run into the fascia near the muscle where they form arteriolar-venular shunts. The first order side branches of these transverse arterioles divide several times before ending in true capillaries. Vasomotion is observed in the transverse arterioles and their first order side branches. Vasomotion in the latter is frequently of an off and on nature, the arterioles sometimes completely closing during part of the cycle. This

results in rhythmically fluctuating flow in all downstream capillaries. The pronounced vasomotion may result in cessation of capillary flow for periods of a few seconds. Microvessels not perfused for longer periods of time are not observed. Capillary recruitment is found to be absent (chapter 4).

In chapter 5, a method to assess the combined influence of mean arteriolar diameter, vasomotion amplitude and vasomotion waveform on the mean local arteriolar resistance is introduced. To this end, the effective vascular diameter, i.e. the diameter that a vessel without vasomotion would need to carry the same blood flow as the vessel with vasomotion, assuming the same pressure gradient over the vessel segment during both situations, is calculated. Model calculations on symmetric vasomotion patterns are compared with the vasomotion patterns obtained from transverse arterioles and first order side branches. Due to the variability of the actual vasomotion waveforms, approximation of the effective arteriolar diameter, using mean diameter, vasomotion amplitude and an assumed waveform, leads to erroneous results. Therefore, the effective vascular diameter should be calculated directly from the actual diameter tracings.

Vasomotion in the first order side branches contributes substantially to the mean vascular resistance, whereas the contribution in the transverse arterioles is limited (chapter 6). During arterial pressure reduction vasomotion cycle length and amplitude increase concomitant with an increase in effective arteriolar diameter and the maximum diameter during vasomotion in both the transverse arterioles and the first order side branches. These changes are associated with a decrease in local blood flow and reduced velocity, a measure of wall shear rate, in both types of arterioles. The changes in the vasomotion parameters show limited correlations with local blood flow, reduced velocity, arterial pressure and effective diameter, indicating that it is unlikely that only one of these variables is responsible for the changes in the vasomotion pattern.

During local application of adenosine the effective arteriolar diameter and the maximum diameter during vasomotion increase also, but vasomotion cycle length and amplitude change variably (chapter 7). These findings indicate that stretch of the arteriolar wall does not play a role in vasomotion control.

Also in chapter 7, an analysis of the origin of the vasomotion waveform changes during arterial pressure reduction and adenosine application is given. At moderate pressure reductions and during adenosine application, cycle length changes are limited (less than 1.5 s) and in the transverse arterioles result from changes in both the dilation and the constriction phase. In the first order side branches, however, the changes in cycle length are caused by prolongation of the dilation phase alone. Because the onsets of dilation always occur synchronously in transverse arterioles and first order side branches but the onsets of constriction do not, these findings are not compatible with the idea that vasomotion is a series of rhythmic contractions. Only at greatly reduced pressure levels, pronounced increases in vasomotion cycle length occur, which are caused by plateau formation in the dilation phase in both the transverse arterioles and their first order side branches.

In conclusion, vasomotion is an important phenomenon in the origin of heterogeneity in capillary perfusion in the rabbit tenuissimus muscle. The pattern of vasomotion can

be changed by arterial pressure reduction. During vasodilation, as induced by locally applied adenosine, the changes in the vasomotion pattern are inconsistent. However, the way in which vasomotion waveform changes of comparable magnitude are accomplished is similar during both stimuli, despite important differences in local blood flow and wall shear rate. The mechanisms controlling these changes are still incompletely understood. The widespread notion that vasomotion is a series of rhythmic constrictions, the frequency of which is controlled by a classical pacemaker, is not affirmed by the present findings. On the contrary, vasomotion seems to be a series of rhythmic dilations.



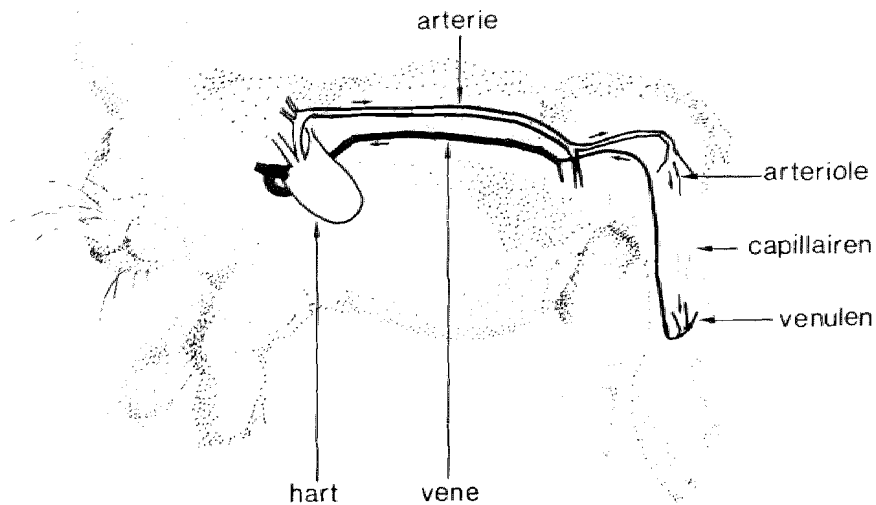


## SAMENVATTING

Meer dan 99% van de Nederlanders zullen bij het lezen van de titel van dit proefschrift "Vasomotion en skeletspierdoorbloeding" niet weten wat ze zich hierbij moeten voorstellen. Schrikt u dus niet als het u ook zo vergaat. Speciaal voor u wil ik in deze samenvatting trachten de titel alsmede de achtergrond hiervan te verklaren. Verder zal ik aangeven hoe het onderzoek is uitgevoerd, waarna een bespreking van de voornaamste resultaten volgt.

### 11.1 Inleiding

*Bloedsomloop.* Om te beginnen een korte, algemene beschrijving van het bloed en de bloedsomloop. De voornaamste functie van het bloed is transport van zuurstof naar, en van koolzuur vanaf de diverse weefsels in het lichaam. Gespecialiseerde cellen in het bloed, de rode bloedcellen, zorgen hiervoor. Zij nemen zo'n 40% van het totale bloedvolume in. Daarnaast komen witte bloedcellen voor, gespecialiseerd in de afweer tegen bacteriën en andere lichaamsvreemde stoffen, en bloedplaatjes welke een functie hebben bij de stolling. Verder worden talloze stoffen via het bloed van en naar de weefsels getransporteerd (o.a. brandstof, bouw- en afvalstoffen, water, hormonen). Het bloed is voortdurend in beweging en wordt door het hart rondgepompt in een uitgebreid buizen-net: het bloedvaatstelsel (figuur 11.1). Vanaf het hart ontspringen grote, stevige vaten (de slagaders of arteriën) die naar de weefsels toe vertakken in steeds kleinere vaten: de arteriolen. De kleinste vaatjes, de haarvaten of capillairen, hebben een zeer dunne wand zodat uitwisseling van de eerder genoemde stoffen tussen het bloed en de lichaamscellen hier heel gemakkelijk plaatsvindt. De afvoer uit de weefsels gebeurt eveneens eerst via kleine vaten (venulen), waarna via de grote aderen (venen) het bloed teruggevoerd wordt naar het hart.

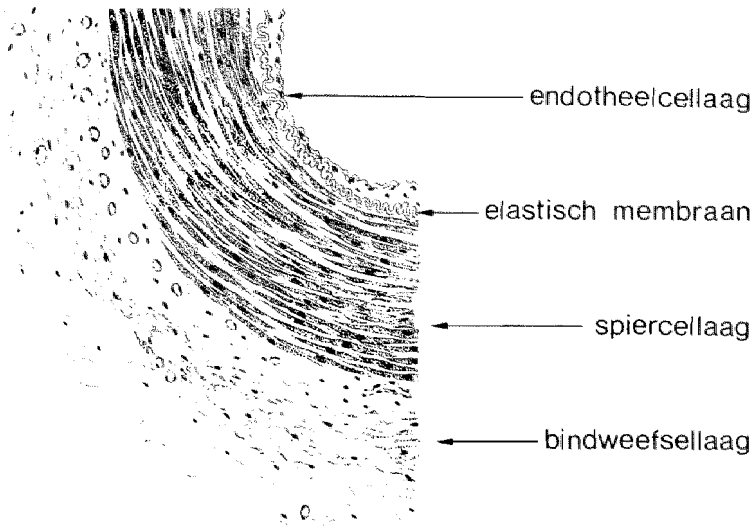


FIGUUR 11.1: Illustratie van een deel van het bloedvatstelsel van een konijn. De pijlen geven de stroomrichting van het bloed aan.

*Bloedvaten.* Om het verhaal straks goed te kunnen begrijpen is het noodzakelijk eerst iets te weten over de opbouw van de bloedvaten. Dit zal ik doen aan de hand van een stukje uit de dwarsdoorsnede van een slagader (figuur 11.2). Voor de verschillen vaatstypen is de opbouw in grote lijnen dezelfde. Van binnen naar buiten komen we achtereenvolgens tegen:

1. een endotheelcellaag, dit is een aaneengesloten laag cellen die de bloedvaten aan de binnenkant bedekt,
2. een elastisch membraan, een dun laagje elastisch bindweefsel,
3. een spiercellaag, voornamelijk bestaande uit circulair liggende spiercellen en hier-tussen elastisch bindweefsel,
4. een bindweefsellaag, met hierin zowel elastisch als niet-elastisch bindweefsel.

Bij de haarvaten (capillairen) bestaat de wand uitsluitend uit een endotheelcellaag en een dunne laag bindweefsel. Deze laag is zo dun dat een aantal stoffen (waaronder zuurstof) zeer snel vanuit het bloed in het weefsel komen kan. Grote arteriën zoals de aorta bevatten veel elastisch bindweefsel. Dit is nodig om de grote druk bij iedere hartslag te kunnen opvangen. Kleine arteriën en de arteriolen bevatten een relatief dikke spiercellaag. Door de spiercellen hierin in meer of mindere mate samen te trekken kan een arterie of arteriole zijn diameter veranderen. Hierdoor verandert zijn weerstand

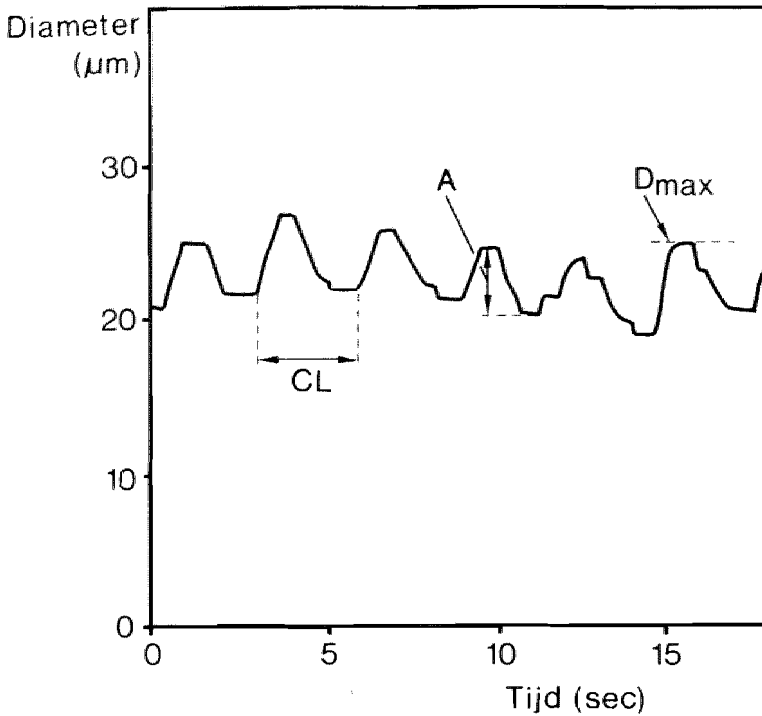


FIGUUR 11.2: Dwarsdoorsnede door de wand van een arterie.

voor de bloedstroom zodat de hoeveelheid bloed die door dat vat naar de achterliggende capillairen stroomt verandert. Met andere woorden, door de aanwezigheid van een spierlaag in de vaatwand zijn arteriën en arteriolen in staat de doorbloeding van het achterliggende weefsel te regelen. Een voorbeeld ter illustratie: tijdens slaap zijn de meeste spieren van ons lichaam ontspannen en gebruiken weinig energie. De toevoer van brandstof en zuurstof via het bloed zal dan ook navenant laag zijn. Dit wordt bereikt door de diameter van de voedende arteriën en arteriolen sterk te verkleinen zodat nog maar weinig bloed passeren kan. Echter, worden de spieren actief, dan zullen de bloedvaten verwijden om meer brandstof en zuurstof tot het weefsel toe te laten.

*Regulering van de bloedstroom.* Hierbij zijn vooral de kleine arteriën en arteriolen betrokken. Het mechanisme is complex: er zijn zeer veel stoffen en factoren bekend die de mate van doorbloeding van skeletspieren kunnen beïnvloeden. Hiervan wil ik er hier slechts 2 noemen, omdat ik beide gebruikt heb tijdens de in dit boekje beschreven experimenten. Ten eerste de bloeddruk. Arteriolen hebben de neiging om hun diameter te verkleinen als de bloeddruk stijgt. Door een hogere druk zou er namelijk meer bloed dan noodzakelijk naar het weefsel stromen. Een kleinere diameter van de arteriolen voorkomt dit. Bij bloeddrukverlaging gebeurt het omgekeerde: de vaten verwijden om de geringere toevoer ten gevolge van de verlaagde bloeddruk te compenseren. Deze neiging van arteriolen om door middel van diameterveranderingen de bloedstroom naar het weefsel konstant te houden ondanks veranderingen in de bloeddruk noemen we 'autoregulatie' (autos = zelf). Tijdens de verderop in dit hoofdstuk be-

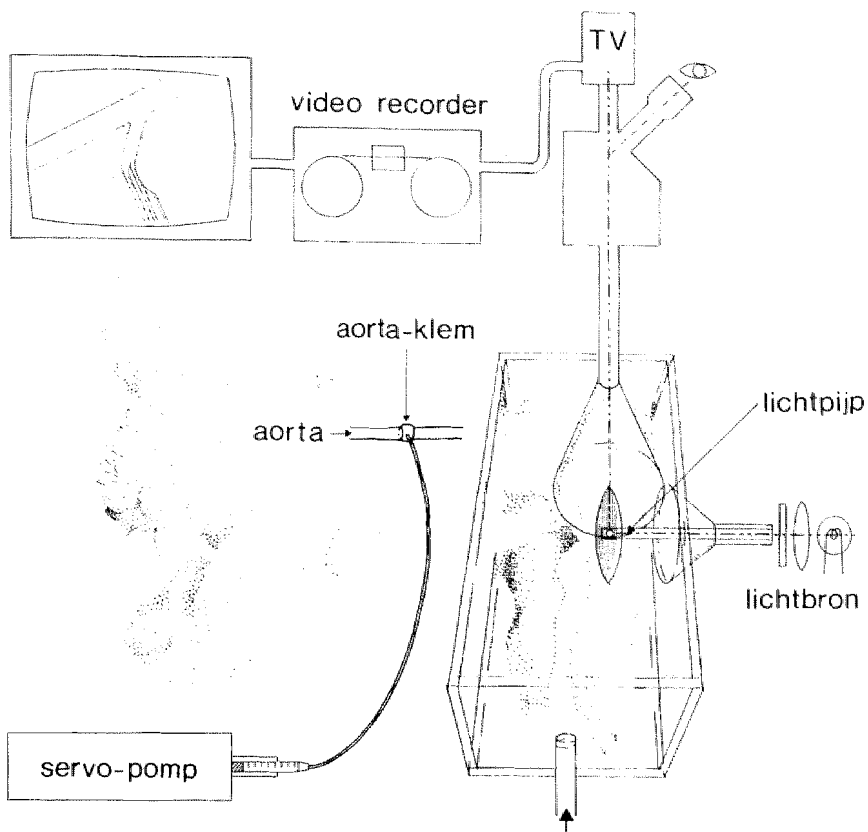




*FIGUUR 11.3: Voorbeeld van een vasomotionpatroon in een arteriole. Hierin zijn aangegeven de vasomotion cycluslengte (CL), vasomotion amplitude (A) en de maximale diameter tijdens een vasomotion cyclus ( $D_{max}$ ).*

schreven experimenten heb ik bloeddrukverlaging toegepast en gekeken hoe de arteriolen hierop reageerden. Daarnaast heb ik geexperimenteerd met de stof 'adenosine'. Deze stof veroorzaakt verwijding van de arteriolen en zorgt, bij normale bloeddruk, voor een sterk vergrote bloedstroom naar het weefsel.

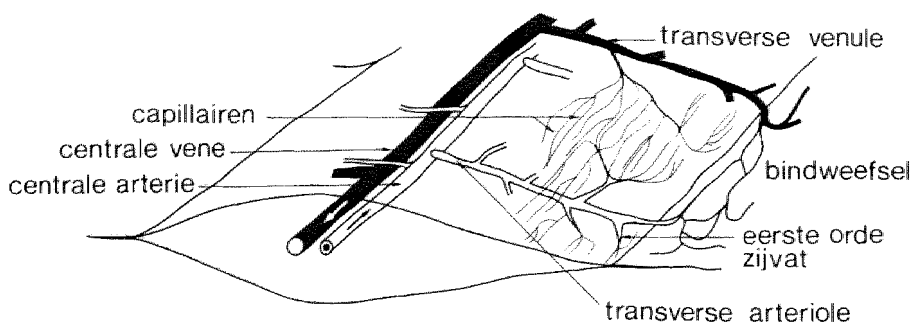
*Vasomotion.* Het eigenaardige van de arteriolen is dat hun diameter voortdurend ritmisch varieert. Dit verschijnsel heet in het engels 'vasomotion', en omdat er geen goed Nederlands woord voor bestaat wil ik het maar zo blijven noemen. Vasomotion wordt duidelijk als we de diameter van een arteriole gedurende een tijdje volgen: zie figuur 11.3. Veel over het hoe en waarom van vasomotion is nog onbekend. De studie, zoals beschreven is in dit boekje, is opgezet om meer inzicht te verkrijgen in het fenomeen vasomotion en de relatie van vasomotion met de doorbloeding van skeletspieren.



FIGUUR 11.4: Schematische weergave van de experimentele opstelling.

## 11.2 Methoden

*De microscoop.* De in dit proefschrift beschreven experimenten zijn gebaseerd op microscopische waarneming van bloedvaten in de tenuissusspier van een konijn. De tenuissusspier is een zeer dun spiertje gelegen in de achterpoot. Na totale verdoving van het dier en blootleggen van het spiertje werd de geopereerde poot in een gasdicht af te sluiten box vastgezet (zie figuur 11.4). Hiermee waren we in staat de omgeving van de tenuissusspier relatief zuurstofarm te houden zodat de spier, voor zijn zuurstofvoorziening afhankelijk bleef van zijn eigen bloedvoorziening. Onder de



FIGUUR 11.5: Schematische tekening van het vaatbed van de tenuissmusspier.

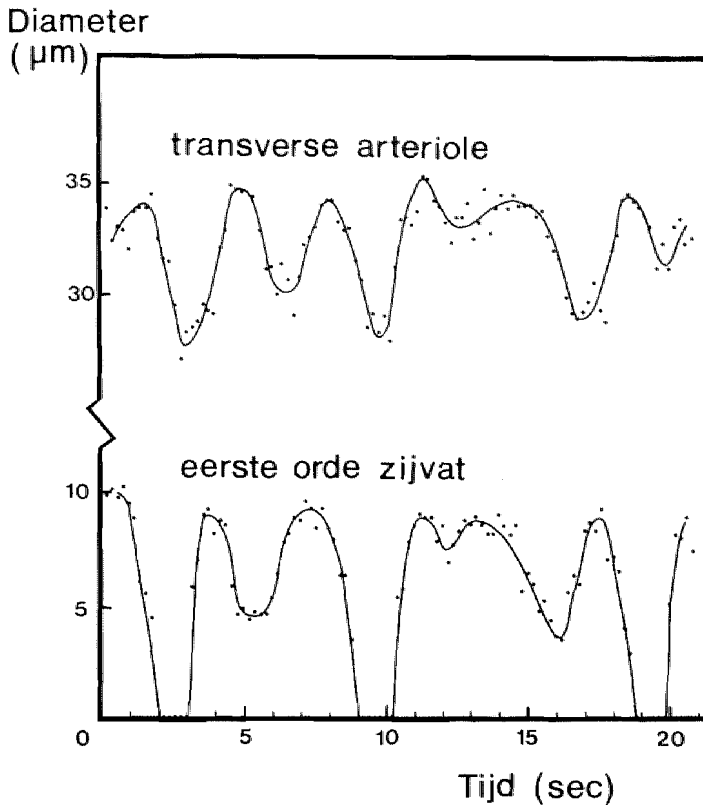
tenuissmusspier werd een lichtpijp aangebracht om de spier van onderaf te belichten. Vervolgens werden konijn en box op de microscooptafel geplaatst, waarna de bloedvaten in de tenuissmusspier konden worden bekeken. Via een videokamera konden we de vaten zichtbaar maken op een televisiescherm. Tevens bood dit de mogelijkheid de beelden op videoband vast te leggen.

*Het vaatbed.* Het vaatbed van de tenuissmusspier ziet er schematisch als volgt uit (figuur 11.5): in het dikste gedeelte van de spier lopen een centrale arterie en vene parallel aan elkaar. De centrale arterie heeft diverse zijtakken: de transverse arteriolen. De kleine zijvaatjes van deze transverse arteriolen noemen we de eerste orde zijvaten. Deze vertakken diverse keren en voeden zo'n 20 tot 50 capillairen. Een deel van het bloed dat door de transverse arteriolen stroomt gaat niet naar de capillairen, maar naar het bindweefsel naast de spier. Via transverse venulen stroomt het bloed terug naar de centrale vene.

Vasomotion komt alleen voor in de transverse arteriolen en hun eerste orde zijvaten. De lengte van een vasomotioncyclus (zie figuur 11.3) bedraagt in beide typen vaten ongeveer 3 seconden. De amplitude van vasomotion (figuur 11.3) is in de transverse arteriolen in de orde van grootte van  $5 \mu\text{m}$ . In de eerste orde zijvaten is de vasomotion amplitude vaak groter en zelfs zo sterk dat deze vaten nu en dan volledig sluiten (figuur 11.6). Tijdens dit sluiten ligt de bloedstroom in de achterliggende capillairen volledig stil.

*De experimenten.* Bij ieder experiment werd een arteriole opgezocht en gedurende enkele minuten opgenomen op videoband (de controlesituatie). In een aantal experimenten werd vervolgens de bloedtoevoer naar de tenuissmusspier verlaagd door middel van een klem om de aorta (figuur 11.4). De klem was regelbaar door middel van een servo-pomp, zodat de bloeddruk in stapjes verlaagd kon worden. Bij iedere stap werd het gedrag van de arteriole wederom gedurende enkele minuten vastgelegd op videoband.

Tijdens een andere serie experimenten werd de vaatverwijder adenosine in stapsgewijs



FIGUUR 11.6: Gelijkijdige vasomotionpatronen in een transverse arteriole (boven) en zijn eerste orde zijvat (onder).

oplopende concentraties op de tenuissimusspier gedruppeld. Ook hier werd bij iedere stap het gedrag van de arteriolen op videoband vastgelegd.

De analyse van de videobanden gebeurde na afloop van de experimenten. Hiertoe werden de opgenomen videobeelden vertraagd afgespeeld en werd de diameter van de desbetreffende arteriole gemeten. Voor deze diametermeting is een apparaat ontwikkeld waarmee het beeld van een beeldscherm dwars over een vat kon worden gesplitst, zodat de ene vaatwand tegenover de andere kon worden gezet (ter illustratie zie de voorkant van dit proefschrift). De verplaatsing van de twee beelddelen ten opzichte van elkaar is een maat voor de diameter van het vat, welke met een elektrische schrijver op papier werd vastgelegd. Enkele voorbeelden van zo'n registratie heb ik al laten zien in de figuren 11.3 en 11.6. Elk van de registraties werd geanalyseerd op diverse vasomotion parameters, onder andere de vasomotion cycluslengte (CL), de vasomotion amplitude (A) en de maximale diameter tijdens vasomotion ( $D_{max}$ ). Deze parameters zijn aangegeven in figuur 11.3.