

## Nederlandse samenvatting

Ons hart pompt het bloed door de vaten. Dit rondpompen van bloed is nodig om weefsels en organen in leven te houden. Vooral de hersenen zijn afhankelijk van een regelmatige toevoer van bloed. Als het rondpompen ophoudt, zal dit na ongeveer 5 seconden al bewustzijnsverlies tot gevolg hebben. Dit gebeurt bij flauwvallen. Flauwvallen heeft alles te maken met een (meestal plotseling) tekortschieten van de bloedcirculatie.

Zwaartekracht speelt een rol bij het circuleren van bloed: er treedt een herverdeling van bloed op als we gaan staan. Door zwaartekracht is er meer bloed in de benen en de buik bij (langdurig) staan; het bloed zakt naar beneden. En iemand die op z'n hoofd staat krijgt een rood, dik gezicht, dit komt ook omdat het bloed naar beneden zakt. Deze gevolgen van zwaartekracht kunnen het moeilijk maken om langdurig stil te blijven staan. Als er veel bloed in de onderste lichaamshelft achterblijft, komt er minder bloed terug naar het hart. Dan kan het hart minder rondpompen. Het lichaam zorgt dan voor allerlei aanpassingen, zoals het krachtiger en sneller pompen van het hart, en samenknijpen van bloedvaten. Die aanpassingen zijn nodig om toch nog genoeg bloeddruk te houden om de weefsels, en in de eerste plaats de hersenen, van bloed te voorzien.

Dit proefschrift gaat over de gevolgen van zwaartekracht voor de bloedcirculatie bij de mens, in het bijzonder bij houdingsverandering. Het gaat dan vooral om opstaan vanuit de liggende houding. Verschillende hoofdstukken behandelen onderdelen van de circulatie, en omstandigheden waarin de bloedcirculatie tekort kan schieten. In een tweetal studies wordt een (wiskundig) model gepresenteerd. De modellen dienen hier om een hypothese te toetsen, om zo inzicht te krijgen in een bepaald fenomeen. Met uitzondering van hoofdstuk 4, waar het gaat om patiënten die vaak flauwvallen, gaat het onderzoek vooral over gezonde mensen. Hoofdstuk 5 gaat over gezonde mensen in uitzonderlijke omstandigheden, namelijk kosmonauten na ruimtevaart. Het is bekend dat het na ruimtevaart moeilijk is om lang stil te blijven staan. Zelfs 10 minuten staan geeft dan bij 1 op 3 kosmonauten al problemen zoals licht in het hoofd voelen en duizeligheid. Deze circulatieproblemen na ruimtevaart zullen zich na verloop van tijd spontaan herstellen. In Appendix I wordt een computer gestuurde kieptafel besproken. Deze tafel, ontwikkeld door Dr. E.M. Akkerman en anderen, is bij uitstek geschikt voor het bestuderen van effecten van zwaartekracht bij houdingsverandering. Appendix II behandelt een methode, ontwikkeld door Prof. K.H. Wesseling, om de kwaliteit van de bloeddrukregeling te bepalen. Het snelste onderdeel van de bloeddrukregeling is de regeling van de hartslag (bij een bloeddruk daling, zoals bij gaan staan, zal de hartslag versnellen om de bloeddruk daling tegen te gaan. Probeer maar). De methode in Appendix II berekent de mate van verandering in hartslag per verandering in bloeddruk.

**Hoofdstuk 1** geeft na een korte inleiding een verhandeling over de bloedvoorziening van het hoofd. De vraag of de bloedstroom naar en van het hoofd werkt als een hevel (of niet), heeft geleid tot veel onenigheid in de literatuur hierover. In de staande mens stroomt het bloed 'bergopwaarts' naar het hoofd toe. Als de circulatie naar het hoofd werkt als een hevel, wordt het bloed *omhoog getrokken* door het bloed dat 'bergafwaarts' uit de hersenen

terug naar het hart stroomt. (Vergelijk dit met een hele lange trein die over een klein heuveltje rijdt: als een deel (vooraan) van de lange trein bergafwaarts rijdt terwijl een deel (achteraan) bergopwaarts rijdt, is de heuvel geen belemmering omdat bergopwaartse en bergafwaartse delen van de trein verbonden zijn.) Als de bloedstroom naar het hoofd werkt als een hevel, wordt de bloedstroom door de hersenen dus niet gehinderd door zwaartekracht in de staande houding. Wij suggereren een ander model: het 'smoorprop' model. Als de kleine vaten in de hersenen werken als een 'smoorprop', wordt het bloed niet 'bergopwaarts' getrokken door de 'bergafwaartse' bloedstroom. Een hevel is alleen mogelijk als opstijgende en afdalende stroomtrajecten verbonden zijn. We pleiten er voor dat de hersenvaten, die een hoge weerstand, een complexe vaatstructuur en talloze vertakkingen hebben, een onderbreking van de hevel zijn: een smoorprop. Volgens dit model wordt de bloedstroom door de hersenen wel belemmerd in de staande houding, door de daling van de druk op het niveau van de hersenen. Bij de interpretatie van meetgegevens van bloedstroom door de hersenen, moet er dan ook rekening gehouden worden met de lichaamshouding.

**Hoofdstuk 2** is een studie naar hoe aderlijk bloed (*veneus bloed*) uit de hersenen terugkeert naar het hart. Het is bekend dat grote aderen in de hals (*vv jugulares internae*) de afvoerweg zijn van dit veneuze bloed. Bloed dat terugkeert naar de rechterharthelft heeft, als het bij het hart komt, een druk van ongeveer 0. Omdat bij de staande mens de nek zo'n 40 cm boven het hart zit, zou de druk in die grote aderen in de hals onder de nul zijn. Vergelijk dit met een rietje vol water: als je niet wil dat het water uit het rietje stroomt aan de onderkant, moet je er aan de bovenkant aan zuigen. Als het rietje een slappe structuur heeft, zal het dichtvallen aan de bovenkant. Onze hypothese was dat in de staande mens, de druk in de grote vaten in de hals zo laag is, dat ze zullen dichtvallen. Aderen hebben namelijk een slappe wand. Bloed kan ook nog via een andere afvoerweg terug naar het hart: de *vertebrale veneuze plexus*. Dit is een netwerk van kleine vaatjes dat in, om en langs het wervelkanaal ligt. Deze vaatjes zijn nauw verbonden met botstructuren. Deze afvoerweg zal daarom niet zo snel samenvallen. We hebben een wiskundig model gemaakt van beide afvoerwegen (de slappe aderen in de hals en de plexus), die parallel lopen. Vervolgens hebben we meetgegevens gebruikt om met het model te voorspellen hoe het veneuze bloed zich verdeelt over de grote venen en de plexus, tijdens liggen, staan en persen. De modelsimulaties wezen op een herverdeling van bloedstroom bij gaan staan: in de liggende houding stroomt het bloed terug naar het hart via de grote venen in de hals, in staande houding zijn die aderen bijna helemaal dichtgevallen en stroomt het bloed vooral via de plexus. Bij persen zijn de aderen in de hals weer wijd opengesperd. We hebben echobeeldvorming gebruikt voor het bevestigen van de modelvoorspellingen ten aanzien van het al dan niet dichtvallen van de venen in de hals. Met echo hebben we het oppervlak van de dwarsdoorsnede van de grote halsaderen bepaald bij liggen, staan en persen. Deze beelden klopte goed met de modelvoorspellingen.

Een lage koolzuur ( $CO_2$ ) concentratie in het slagaderlijke bloed kan duizeligheid tot gevolg hebben, zoals bij hyperventilatie. Bij opstaan daalt de  $CO_2$  concentratie in de uitademingslucht. **Hoofdstuk 3** is een studie naar hoe deze daling, technisch aangeduid als *hypocapnie*, tot stand komt.  $CO_2$  is een product van de stofwisseling. Het wordt afgevoerd in het bloed en komt voor als gas in de uitademingslucht. Veranderingen in  $CO_2$  concentratie worden meestal beschouwd als een weerspiegeling van het adempatroon (b.v. een daling in  $CO_2$  kan wijzen op een versnelde ademhaling). De hypocapnie bij gaan staan is te wijten

aan het groter worden van het longvolume: dit is een mechanisch gevolg van staan bij de mens. De buikinhoud trekt wat aan het middenrif; een grotere longinhoud en grotere ademteugen zijn de gevolgen. Maar veranderingen in bloedsomloop bij gaan staan zijn ook van invloed op de hypocapnie. De hoeveelheid bloed die rondgepompt wordt per minuut (het 'hartminuutvolume') is *staand* minder dan *liggend*. Er stroomt in de staande houding minder CO<sub>2</sub>-rijk bloed door de longen. Gepaard met flinke ademteugen en een toegenomen longvolume draagt dit bij aan de hypocapnie. Bovendien is er in de staande houding een verschil in bloedvoorziening van verschillende longdelen. De bloedstroom door de longtoppen is gering, terwijl deze onderin de long fors is. Dit draagt ook bij aan de CO<sub>2</sub> daling bij gaan staan. We hebben deze gelijktijdige ademhaling- en bloedsomloop veranderingen in een wiskundig model gesimuleerd. Alle bovengenoemde veranderingen blijken significant bij te dragen aan hypocapnie. Het grotere longvolume en afgenomen hartminuutvolume zorgen voor CO<sub>2</sub>-daling direct na gaan staan, na wat langer staan leveren vooral de toegenomen teugvolumes een belangrijke bijdrage aan de hypocapnie. Ook bij gezonde mensen onder normale omstandigheden (liggen, staan) is de uitademing CO<sub>2</sub> niet alleen gerelateerd aan het adempatroon maar ook aan de bloedsomloop.

Sommige mensen vallen vaak flauw. Als *wegrakingen* vaak voorkomen, moeten bepaalde neurologische- en hartaandoeningen eerst uitsloten worden. Daarna kan de diagnose 'gewoon flauwvallen' meestal gesteld worden aan de hand van het verhaal van de patiënt (en van degenen die aanwezig waren tijdens de wegraking). Een kanteltafel onderzoek kan bij deze patiënten worden verricht om flauwvallen uit te lokken. Dit is nuttig om de voortekenen van de wegraking te herkennen ('*prodromal symptoms*' zoals zweten, misselijkheid, licht in het hoofd). De patiënt kan zo leren op tijd maatregelen te nemen om het flauwvallen af te wenden (benen kruisen en spieren aanspannen, of anderszins voorovergebogen gaan zitten of hurken). Bij kanteltafel onderzoek wordt gevraagd een tijd lang ontspannen overeind te blijven staan. Lang niet altijd lukt het om met kanteltafel onderzoek flauwvallen uit te lokken bij deze patiënten. Daarom wordt er vaak nitroglycerine (een vaatverwijder) onder de tong gegeven, na 20 min staan. **Hoofdstuk 4** gaat over het gebruik van nitroglycerine bij kanteltafel onderzoek. De vraagstelling is hoe nitroglycerine het flauwvallen uitlokt: doordat de aderen slapper worden (*veneuze dilatatie*, dit is een bekend effect van nitroglycerine) of ook doordat de (hart- en vaat)reflexen geremd worden. Nitroglycerine is een stof die stikstofmonoxide (NO) afsplitst, en van NO is het bekend dat het effect heeft op de zenuwen. De resultaten van deze studie wijzen niet op een reflexremmend effect van nitroglycerine, althans niet bij lage dosering. Integendeel, na nitroglycerine stijgen hartfrequentie en totale vaatweerstand, terwijl de bloeddruk constant blijft vóórdat bij 22 van de 39 patiënten het flauwvallen begint. We vonden dat het slagvolume van het hart daalde in de eerste drie minuten na nitroglycerine toediening, en die daling was het hevigst bij degenen die het snelste flauwvielen (er waren nog geen voortekenen in de eerste 3 minuten na nitroglycerine toediening). We concluderen uit deze studie dat nitroglycerine flauwvallen uitlokt doordat het hartminuutvolume afneemt, niet door remmen van de reflexen.

Na ruimtevaart hebben astronauten vaak moeite met een tijd rechtop staan. Het is gebleken dat het na ruimtevaart moeilijk is om de bloeddruk te handhaven tijdens staan. Er is vaak een beeld van kleine slagvolumina van het hart en een hele hoge hartfrequentie, gepaard met klachten van duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd. Er zijn aanwijzingen dat deze symptomen vooral het gevolg zijn van afgenomen bloedvolume na ruimtevaart. We hebben

in **Hoofdstuk 5** onderzocht of het beeld na ruimtevaart, zoals hierboven beschreven, nagebootst kan worden vóór ruimtevaart door het centraal bloedvolume te verkleinen. Om dit te bereiken hebben we bovenbeenmanchetten gebruikt. Deze werden opgeblazen met een druk waarbij wèl bloed de benen ingepompt wordt, maar het iets moeilijker terugkomt naar het hart (druk tussen aderlijke en slagaderlijke druk). Zo wordt er extra volume in de benen vastgehouden, terwijl de terugvloed naar het hart afneemt. Vijf kosmonauten hebben deelgenomen aan de studie. We hebben ze alle vijf één keer vooraf gemeten op het AMC; liggend en staand met en zonder beenmanchetten. De volgende meting was binnen 5 dagen na terugkeer van ruimtevaart (ruimtereizen duurde 8 tot 11 dagen). De resultaten wijzen erop dat de reactie op staan na ruimtevaart (zoals o.a. een hoge hartfrequentie) niet nagebootst kan worden met beenmanchetten vóór de vlucht. Wel bleek de nieuwe methode om baroreflex te berekenen (xBRS, zoals beschreven in Appendix II), extra inzicht te geven in de kwaliteit van de bloeddrukregeling, wegens de hoge tijdsresolutie van baroreflex gevoeligheid schattingen, en de bescheiden benodigde meetgegevens (alleen slag-op-slag niet-invasieve bloeddruk). We zagen bij één astronaut, die zijn benen kruiste en spieren aanspande tijdens staan, een toename van polsdruk en een herstel van (zeer hoge) hartfrequentie. Dit biedt mogelijkheden voor benen kruisen als manoeuvre om bloeddrukdalingen bij staan na ruimtevaart tegen te gaan.