

TNO-rapport

**BARORECEPTORGEVOELIGHEID
IN RELATIE TOT STRESS**

De ontwikkeling van een methode

**NIPG-publikatienummer
91.080**

December 1991

Alle rechten voorbehouden.
Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
door middel van druk, fotokopie, microfilm
of op welke andere wijze dan ook, zonder
voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
'Algemene Voorwaarden voor Onderzoeks-
opdrachten aan TNO', dan wel de
betreffende terzake tussen partijen
gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport
aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© TNO

**Nederlands Instituut voor
Arbeidsomstandigheden NIA
bibliotheek-documentatie-informatie
De Boelelaan 30, Amsterdam-Buitenveldert**

ISN-nr. 11.719
plaats 49-188
datum 10 AUG. 1992

**P.J.N. Bloem
J.W. van der Hofstede**

Nederlandse organisatie voor
toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek

TNO-Gezondheidsonderzoek stelt zich ten doel bij te dragen
aan de verbetering van preventie en behandeling van ziekten
en afwijkingen door het toepasbaar maken van kennis op
medisch biologisch, psychosociaal en epidemiologisch
gebied ten behoeve van de volksgezondheid en de
gezondheidszorg.



Op opdrachten aan TNO zijn van toepassing de Algemene
Voorwaarden voor onderzoekopdrachten aan TNO,
zoals gedeponeerd bij de Arrondissementsrechtbank
en de Kamer van Koophandel te 's-Gravenhage.

1	1.1	1.1
2	1.2	1.2
3	1.3	1.3
4	1.4	1.4
5	1.5	1.5

6	1.6	1.6
7	1.7	1.7
8	1.8	1.8
9	1.9	1.9
10	1.10	1.10

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 20,-- (incl. BTW) op postrekening 99.889 van het NIPG-TNO te Leiden onder vermelding van bestelnummer 91.080.

INHOUD	pagina
SAMENVATTING	i
1. INLEIDING	1
1.1 Gevolgen van stress	1
1.2 Baroreceptorgevoeligheid (BRSI)	3
1.3 De BRSI in relatie tot andere cardiovasculaire maten	4
2. METHODEN VOOR DE BEPALING VAN DE BRSI	6
2.1 Invasieve meettechnieken	6
2.2 Non-invasieve meettechnieken	7
2.3 Keuze voor de Valsalva Manoeuvre	9
2.4 De Valsalva Manoeuvre	10
2.5 De bepaling van de BRSI uit de Valsalva Manoeuvre	12
3. RESULTATEN	14
3.1 De ontwikkeling van het BRSI-verwerkingsprogramma	14
3.1.1 Ruwe data en artefact-correctie	15
3.1.2 Filtering van de signalen	16
3.1.3 Bepaling van de BRSI uit de gefilterde data	18
3.2 Toepassing van het verwerkingsprogramma bij de BOA	21
3.2.1 Proefpersonen	21
3.2.2 Methode en technieken	21
3.2.3 Resultaten met betrekking tot de BRSI	22
4. DISCUSSIE	26
5. CONCLUSIES	30

VERKLARENDE WOORDENLIJST

31

LITERATUUR

33

SAMENVATTING

De baroreflex verandert onder andere de hartfrequentie naar aanleiding van bloeddruk schommelingen. De baroreceptorgevoeligheid (BRSI) is daarmee een bron van informatie voor de interpretatie van de respons van bloeddruk en hartfrequentie op mentale taken. De BRSI wordt kortdurend lager tijdens mentale belasting en is chronisch verlaagd bij primaire hypertensie. Een chronische verlaging van de BRSI (ten gevolge van langdurige mentale belasting/stress) vormt mogelijk een der causale factoren bij het ontstaan van primaire hypertensie.

Een van de hypothesen uit het BOA-onderzoek is dat er verschil bestaat in fysiologisch reageren tussen de groep die veel en de groep die weinig aan stress op het werk onderhevig is.

In dit onderzoek is de Valsalva Manoeuvre opgenomen om de gevoeligheid van de baroreceptoren, de BRSI, vast te stellen. Er bestaan vele technieken voor de bepaling van de BRSI. De -mooiere- invasieve technieken komen niet in aanmerking, waarna de Valsalva een goede keus is uit de overgebleven non-invasieve methoden. Er is een FORTRAN computerprogramma geschreven dat de verwerking van de bloeddruk- en hartfrequentie signalen voor de bepaling van de BRSI automatiseert. Het programma geeft grafisch de ruwe en voor artefacten gecorrigeerde signalen weer, zodat zowel de kwaliteit van de bloeddruk- en hartfrequentie signalen, als van de uitvoering van de Valsalva Manoeuvre, bekeken kunnen worden. Na filtering zoekt het programma naar de periodes waaruit de baroreceptorgevoeligheid bepaald kan worden en berekent de stijlheid van de X-Y plot (bloeddruk tegenover RR-interval) die een maat is voor de BRSI. Daar ook deze stappen grafisch weergegeven worden, kan hier een controle op de gevolgde procedure en de uitkomsten plaats hebben. Deze controle met behulp van grafische weergave is nodig vanwege de artefacten die er in fysiologische signalen kunnen voorkomen. Bovendien was de kwaliteit van de uitvoer van de Valsalva en de fysiologische data uit het BOA-onderzoek niet optimaal, waardoor visuele controle geboden was. De ontwikkeling heeft geleid tot een goed werkend

programma dat bij een goed geblazen Valsalva over de bedoelde perioden van de X-Y plot de stijlheid van de regressielijn bepaalt.

Vanwege de matige kwaliteit van de Valsalva gegevens uit het BOA-onderzoek (aanstaan van de auto-relock, slecht geblazen Valsalva's) en het geringe aantal proefpersonen dat daardoor overblijft, kon niet bevestigd worden, dat de berekende BRSI-waarden stabiel waren over drie afzonderlijke metingen. Daardoor kunnen er ook geen conclusies ten aanzien van de waarde van de BRSI-gegevens voor het stress-onderzoek gegeven worden.

1. INLEIDING

In de Westerse samenleving onderkent men stress als een probleem, omdat het een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van een aantal ziekten. In psychofysiologisch onderzoek naar de (gevolgen van) stress zijn het vooral de cardiovasculaire reacties op mentaal belastende taken die in de belangstelling staan. Met behulp van fysiologische parameters, zoals hartfrequentie en bloeddruk, kunnen reacties op mentale belasting gekwantificeerd worden. Op basis van reacties op mentale taken in het laboratorium poogt men vervolgens een uitspraak te doen over de gevolgen van stress in het dagelijks leven (Light, 1987). In principe is het niet zozeer de bedoeling om stress te kwantificeren, maar vooral de (vroeg) gezondheidsschade als gevolg van stress te meten. Er wordt algemeen van uitgegaan dat een grote bloeddruk- en hartritmerespons een teken van negatieve aanpassing is. Het nu volgende deel van de inleiding schetst de fysiologische motivatie hiervoor. Vervolgens komt de baroreceptoren gevoeligheid (BRSI) ter sprake als waardevolle aanvullende parameter.

1.1 Gevolgen van stress

Stress lijkt een rol te spelen in het ontstaan van een aantal ziektes, waaronder hypertensie. Hoe kan hypertensie ontstaan als gevolg van stress? Kenmerkend voor de reactie op stress is de sympathische activatie, waardoor noradrenaline vrijkomt. Dickinson (1981) heeft laten zien dat wanneer er gedurende lange tijd telkens zeer lage doses noradrenaline, die aanvankelijk geen bloeddrukverhogend effect hebben, worden toegediend, diezelfde kleine doses na verloop van tijd wel een kortdurend bloeddrukverhogend effect ontstaat. Er treedt sensitivering voor noradrenaline op. Tegelijkertijd neemt de rustbloeddruk toe. Folkow (1987) beschrijft hoe de in het dagelijks leven vaak voorkomende kortdurende bloeddrukstijgingen een soort 'body-builders' effect op de spierrok in de vaatwand heeft. Een dikkere vaatwand betekent dat deze stijver wordt en de binnendiameter vermindert. In een eerste stadium komt dit tot uitdrukking in een verhoging van de minimale vaatweerstand en op de langere termijn in een verhoging

van de bloeddruk door toename van de perifere weerstand (Mark, 1984). Tijdens stress zien we zowel een verhoogde bloeddruk als het vrijkomen van noradrenaline. De cumulatieve effecten van stress op het cardiovasculaire systeem lijken op de effecten van het regelmatig toedienen van kleine doses noradrenaline zoals Dickinson beschreef.

Voor het kwantificeren van de cumulatieve effecten van stress kan ten eerste gekeken worden of er een grotere reactie op een gegeven dosis noradrenaline is. Het uitvoeren van een standaard mentale belasting beoogt in feite het vrijmaken van een "standaard" dosis noradrenaline. De reactie die dit oplevert is dan een maat voor de cumulatieve effecten van stress. Een stressvol verleden zou zich kunnen uiten in een dikkere en krachtigere vaatwand, waardoor het vrijkomen van een gegeven hoeveelheid noradrenaline door de standaard mentale taak onder andere een groter bloeddrukverhogend effect heeft. Deze aanpak van het meten van langdurige effecten van stress heeft in de literatuur de meeste aandacht gekregen.

Daarnaast is het ook mogelijk om metingen te doen aan parameters, die meer direct verband houden met de stijfheid en dikte van de vaatwanden. De meest zuivere maat hiervoor is de minimale vaatweerstand, maar deze heeft weer als nadeel moeilijk meetbaar te zijn (Shulte, 1988).

Zeker als de interesse zich beperkt tot relatieve veranderingen van de stijfheid van de slagaderwand, is de loopsnelheid van de polsgolf een eenvoudig te verkrijgen parameter. Deze parameter is echter ook afhankelijk van de gemiddelde druk in het vat, de polsdruk, de vaaddiameter en de soortelijke massa van het bloed. De betekenis van de vergelijking van de absolute waarden tussen personen is onvoldoende onderzocht.

Eenvoudiger is het vergelijken van basale bloeddrukken, maar hierbij spelen tal van andere factoren mee, met name de momentane sympathische stimulatie.

Een goed alternatief lijkt de gevoeligheid van de baroreceptoren te zijn, een maat die met relatief eenvoudige technieken te bepalen is. De BRSI vat informatie over de stijfheid van de vaatwand en centrale factoren die een rol spelen in de bloeddrukregulatie samen. In de volgende paragraaf zal blijken, dat de BRSI

lager is bij zowel mentale belasting als bij hoge bloeddruk. Daarnaast blijkt uit dier-experimenten, dat denervatie van de baroreceptoren leidt tot verhoging van de rust-bloeddruk; de klassieke experimenten van Cowley (1973) zijn dan ook weerlegd. In het model van de psychogene hypertensie hoeft de verlaging van de BRSI bij primaire hypertensie niet slechts als resultaat van de verhoogde bloeddruk gezien te worden. Wellicht is de BRSI tijdens een langduriger periode van mentale belasting/stress chronisch verlaagd, waardoor op den duur ook de rust-bloeddruk toeneemt: daarmee is de BRSI eventueel een van de belangrijkste vroege indicatoren van het ontstaan van gezondheidsschade als gevolg van stress.

1.2 Baroreceptorgevoeligheid (BRSI)

De baroreceptoren spelen een belangrijke rol bij het stabiliseren van de bloeddruk. Bij een verhoging van de bloeddruk remmen zij de hartfrequentie, verminderen zij de slagkracht van het hart en verlagen de veneuze compliantie en de arteriële vaattonus, waardoor de bloeddruk daalt. Bij een daling van de druk gebeurt het omgekeerde, zij het minder sterk. De mate waarin een bloeddrukverandering gecompenseerd wordt door de baroreceptoren wordt bepaald door de baroreceptoren gevoeligheid. De functie van de baroreceptoren is het garanderen van een voldoende hoge druk voor de doorbloeding van de vitale organen en bescherming van de vaten tegen extreem hoge drukken. De plaatsing van de belangrijkste baroreceptoren, in de hals (sinus caroticus), geeft aan dat de bloedtoevoer naar de hersenen zeer essentieel is. Een ander belangrijk baroreceptoren-velde bevindt zich in de aortaboog, vlak bij het hart, en ligt daarmee zeer centraal in het cardiovasculaire systeem (Guyton, 1980).

De baroreceptoren liggen buiten de spierrok in de vaatwand. De effectieve stimulus voor de baroreceptor is rek, zodat ze reageren op transmurale druk. Wanneer de vaatwand dikker wordt en daarmee stijver, 'zien' de receptoren als het ware de drukverhogingen minder omdat de vaatwand minder oprekt. Als een stijvere vaatwand de drukveranderingen minder goed doorgeeft aan de baroreceptoren, dan is de BRSI lager.

Onder een aantal omstandigheden kunnen de slagaderwanden stijver worden. Enerzijds kan de vaatwand structureel stijver zijn (bij hypertensie, atherosclerose e.d.), anderzijds kan de vaatwand functioneel stijver zijn als gevolg van vasoconstrictie. Hypertensieven en borderline hypertensieven hebben een stijvere vaatwanden en een hogere minimale vaatweerstand dan normotensieven (Mark, 1984; Sivertsson, 1976;1984; Kaiser & Sachs, 1985, Trimarco et al., 1983). Ook met het toenemen van de leeftijd worden de slagaders stijver en neemt de BRSI af (Karemaker et al., 1989; McGary et al. 1983; Takeshita et al., 1975). Onderzoek naar de relatie tussen fysieke inspanning en de BRSI toont verschillende resultaten: tijdens dynamische inspanning (fietsen e.d.) vond men een lagere BRSI (Pickering et al., 1972, Bristow et al., 1971, Takeshita et al., 1975), terwijl men tijdens statische inspanning (isometrische belasting) geen verschil ten opzichte van rust vond (Ebert, 1986). Aerobe conditie lijkt geen invloed te hebben op de BRSI (Fiocchi et al., 1985). De BRSI verandert in de loop van de dag: de BRSI is het hoogst tijdens de slaap en daalt naarmate de mentale belasting groter wordt, zoals tijdens kortstondige mentale taken in het laboratorium (Smyth et al., 1969; Mulder & Mulder, 1981; Robbe et al., 1987; Steptoe & Sawada, 1989). De oorzaak hiervan is zowel centraal van aard (modulatie van de baro-reflex door de hogere hersencentra), als door een verhoogde spanning in de vaatwand onder invloed van een verhoogde sympathische activiteit.

1.3 De BRSI in relatie tot andere cardiovasculaire maten

Een voorbeeld van de mediërende werking van de baroreceptoren geven de katten van Zanchetti (1976). Wanneer de plaatselijke pitbull deze katten bedreigde, zag Zanchetti twee reactiepatronen. Een actief patroon met een licht verhoogde bloeddruk, een sterk vergroot hartminuutvolume en verhoging van het hartritme en een passief patroon dat gepaard ging met een torenhoge bloeddruk en een lager hartritme. Het is ontegenzeggelijk dat er in beide gevallen sprake was van een sterke sympathische activatie. De passieve kat heeft een enorme bloeddrukstijging. Hierdoor worden de baroreceptoren sterk geprikkeld. De vagale rem op het hartritme die dit tot gevolg heeft, overtreft zelfs de sympa-

thische stimulering van de sinusknop. Dit is deste opvallender, omdat de BRSI in zo'n penibele situatie verlaagd is.

Ook tijdens mentale taken in het laboratorium neemt de sympathische activiteit toe (Kranz, 1987). Een kleine versnelling van het hartritme tijdens een mentale taak is niet per definitie gunstiger dan een grote verandering. Een verandering van het hartritme kan namelijk niet los gezien worden van een tegelijkertijd optredende verandering in de bloeddruk. De BRSI geeft de relatie tussen de veranderingen in bloeddruk en hartritme en is behulpzaam bij de interpretatie van synchroon optredende bloeddruk- en hartritme veranderingen zoals die bij mentale belasting optreden.

Het is duidelijk dat kennis van de BRSI nuttig is voor stress onderzoekers. Zoals hierboven beschreven is, is in fysiologisch (stress) onderzoek de BRSI een belangrijke parameter voor het interpreteren van het cardiovasculaire reactiepatroon. In paragraaf 1.1 is gepostuleerd, dat de BRSI de cumulatieve effecten van stress zou kunnen kwantificeren en een vroege indicator kan zijn voor het ontstaan van primaire hypertensie.

Ook wordt de BRSI gebruikt om het functioneren van het efferente en afferente deel van de reflexboog, het autonome zenuwstelsel, te toetsen. Met name de mate van verandering van het hartritme onder invloed van een gestandaardiseerde Valsalva Manoeuvre wordt als test voor de integriteit van de Nervus Vagus bij diabeten en nierpatiënten gebruikt.

In de komende paragraaf wordt een overzicht gegeven van de verschillende technieken om de BRSI te bepalen en wordt de keuze voor de Valsalva Manoeuvre toegelicht. Daarna volgt een beschrijving van het verwerkingsprogramma dat, in het kader van dit project, geschreven is voor de bepaling van de BRSI uit bloeddruk- en hartritme opnames tijdens een serie van drie Valsalva Manoeuvres.

2. METHODEN VOOR DE BEPALING VAN DE BRSI

Er bestaan vele manieren om informatie over de BRSI te krijgen. De stimulus voor de baroreflex is verandering van de bloeddruk. Via de baroreceptoren wordt deze stimulus vertaald in veranderingen in het RR-interval, de perifere weerstand (TPW), de veneuze druk en de slagkracht van het hart. De gevoeligheid van de baroreflex kan dus uitgedrukt worden in de verandering van een van deze vier parameters per bloeddrukverandering. De meest simpele manier om de BRSI te kwantificeren is de verandering van het RR-interval uit te drukken per mm Hg verandering van de gemiddelde arteriële druk (MAP) ($\Delta RR / \Delta MAP$). Dit is in de literatuur dan ook de gangbare maat voor de BRSI. Hierbij moet wel bedacht worden, dat dit een kwantificering is van de reflexbaan met een voornamelijk (snel, binnen een seconde) vagaal gemedieerd effect, terwijl de andere drie onderdelen van de reflex een (veel tragere) sympathisch efferente baan hebben (pas na enkele seconden effect). De keuze van het RR-interval als afhankelijke variabele in de BRSI biedt de voordelen dat het weinig invloed heeft op de onafhankelijke variabele, de bloeddruk, dat het RR-interval eenvoudig te meten is, en tenslotte, dat het (vagale) effect snel optreedt en niet te lang aanhoudt.

Het quotiënt van de RR-intervalverandering en de bloeddrukverandering wordt bepaald uit de hellingshoek van een grafiek van meerdere meetpunten. Deze meetpunten kunnen gekozen worden tijdens een aantal perioden van stabiele bloeddruk (de steady state meetmethode) of tijdens een periode waarin de bloeddruk verandert (de transiënt meetmethode). In de volgende paragrafen zullen de methodes bekeken worden in een kwalitatieve volgorde.

2.1 Invasieve meettechnieken

De 'gouden standaard' vormt de methode waarbij met behulp van cuffs rond de abdominale aorta en de Vena Cava Inferior de bloeddruk wordt gevarieerd. Als de eerste cuff opgeblazen wordt, dan neemt de arteriële bloeddruk proximaal van

de cuff toe, wordt de Vena Cava Inferior geblokkeerd, dan daalt de bloeddruk (Aylward et al., 1983). Bij deze methode wordt het drukverschil zuiver mechanisch veroorzaakt zonder dat begeleidende sensorische informatie het daaropvolgende reactiepatroon beïnvloedt. Deze methode leent zich voor de bestudering van zowel de snelle aanpassingen aan plotselinge bloeddrukveranderingen als het vergelijken van 'rust-situaties' op verschillende bloeddruk-niveaus. Het spreekt echter voor zich dat deze techniek alleen op dieren toegepast wordt.

Een andere mooie methode is de infusie van vasoconstrictoren of -dilatoren. Ook van deze methode bestaat zowel de vaker gebruikte transiënt- (met injectie van een bolus), als 'steady state' (middels continue infusie) versie. Inspuiting van een vasoconstrictor (bijvoorbeeld phenylephrine of angiotensine II) veroorzaakt een bloeddrukstijging. Dit stimuleert de baroreceptoren waardoor het RR-interval toeneemt. De curve, die tijdens een bloeddruk-verandering geschreven kan worden tussen de arteriële bloeddruk en het onder invloed van de receptoren toenemende RR-interval is een maat voor de gevoeligheid van de parasympathisch efferente poot van de baroreflex. Indien de vasoconstrictor als infuus toegediend wordt (methode Korner (1974)), dan wordt per infusiesnelheid, en dus per bloeddrukniveau, één punt van de curve bepaald op het moment dat er sprake is van een steady-state (na ongeveer 2 minuten infusie). Het verloop van het bloeddrukniveau is dan tevens een maat voor de gevoeligheid van de sympathisch efferente poot van de baroreceptoren (de delta bloeddruk/delta infusiesnelheid). Een probleem van deze technieken is dat de ingespoten stoffen ook een direct effect hebben op de transmurale drukoverdracht naar de (buiten de vasculaire spierrok gelegen) baroreceptoren (die reageren op rek), de baroreceptorcellen zelf en de centrale verwerking van de afferente informatie. Aan het invasieve karakter van deze methode kleven nadelen.

2.2 Non-invasieve meettechnieken

Een andere veelgebruikte techniek is de stimulatie van de baroreceptoren door het aan brengen van een over of onderdruk op de hals (necksuction-pressure). De

transmurale druk van de sinus carotis verandert evenredig met de om de nek aangebrachte druk. Van deze manipulaties is bekend, dat de afferente informatie niet komt uit de chemoreceptoren, pijnreceptoren of het gevolg is van een veranderde cerebrale doorstroming. De bijdrage van bijvoorbeeld de tracheale receptoren is onbekend. Een probleem van deze methode is dat een verandering van de transmurale druk in de sinus carotis en de verandering van de transmurale druk van de aorta tegengesteld van richting zijn. Door de onderdruk rond de nek registreren de carotis receptoren een hoge druk. Als reactie hierop zal de bloeddruk dalen, waarop de aorta receptoren een te lage druk registreren. Hierdoor komt er centraal tegenstrijdige informatie binnen. Hoewel deze methode niet invasief is, zijn de nadelen dat er apparatuur nodig is om deze techniek uit te voeren en dat de drukoverdracht een niet geheel controleerbare parameter blijft.

Bij 'head-up' tilt en gaan staan geeft de houdingsverandering via een vermindering van de veneuze return een daling van de bloeddruk. De baroreflex zorgt ervoor, dat de bloeddruk weer toeneemt. Informatie vanuit de evenwichtsorganen en de lagedrukreceptoren (venen, hart en longvaten) speelt bij houdingsveranderingen waarschijnlijk ook een rol in de cardiovasculaire aanpassingen. Daarnaast verandert tijdens deze manoeuvres het hydrostatische drukverschil tussen de baroreceptoren in de aorta en de sinus caroticus.

Tijdens lower body negative pressure (LBNP) wordt een hoeveelheid bloed 'in het onderlichaam gezogen', waardoor ook de veneuze return vermindert en de bloeddruk daalt. Het nadeel van de effecten via de lagedrukreceptoren blijft hierbij bestaan. Bovendien is er voor deze meting een LBNP-does nodig en is de manoeuvre niet geheel vrij van risico's.

De Valsalva Manoeuvre is een van de meest eenvoudige methodes om de gemiddelde bloeddruk te doen variëren. De proefpersoon moet in een dunne slang blazen, waarin met een holle naald een klein, permanent gat gemaakt is (tegen het abusievelijk persen met de wangen), en daarbij een voldoende hoge druk (meestal 40, maar bij goed getrainden soms 60 mm Hg of meer) persen en dit ruim tien seconden vasthouden. Deze test kan vrijwel iedereen na enig oefenen goed

uitvoeren. Alleen ernstige diabeten hebben bij het uitvoeren van deze manoeuvre enig risico op acute loslating van de retina.

Vergelijkbare bloeddruk- en RR-intervalveranderingen ontstaan ook tijdens diep zuchten. De informatie vanuit de rekreceptoren van de long heeft echter een direct effect op de Vagale activiteit.

Tenslotte zijn er de technieken die gebruik maken van de spontane fluctuaties in rust van de bloeddruk en de hartfrequentie. Bij het kruisspectrum worden de frequentiespectra van de bloeddruk en de hartfrequentie in rust berekend. De versterkingsfactor tussen deze twee signalen in de 'bloeddruk'-band (0.07-0.14 Hz) is dan een maat voor de BRSI (Robbe et al.,1987). De bepaling is echter alleen dan zinvol als in die band de spectra goed coherent zijn. In verband met de aanwezige ruis is dit niet altijd het geval.

Een recent ontwikkelde methode gaat ook uit van spontane fluctuaties in bloeddruk en RR-interval, maar analyseert deze, in tegenstelling tot de spectraal-methode, in het tijddomein. In deze methode wordt gezocht naar 3 of meer intervallen achter elkaar waarin druk en intervallenlengte beide afnemen of beide toenemen (Parati et al.,1988). De zo verkregen regressie coëfficiënt is de maat voor de BRSI.

Een nadeel van alle op spontane fluctuaties gebaseerde methoden is dat deze voor grote delen van de bevolking (bijvoorbeeld ouderen) niet bruikbaar zijn omdat de grootte van de veranderingen in de bloeddruk en/of de hartfrequentie bij hen te gering is.

2.3 Keuze voor de Valsalva Manoeuvre

Bij de keuze voor een van deze technieken vallen bij het NIPG de invasieve technieken af. Aan het toedienen van stoffen kleven teveel praktische en ethische bezwaren. Voor de suctie methodes is in tegenstelling tot de overige technieken extra apparatuur noodzakelijk om de druk rond de nek of het onderlichaam te genereren. De methodes die uitgaan van spontane fluctuaties zijn het meest aantrekkelijk vanuit het oogpunt van benodigde apparatuur en parameters die

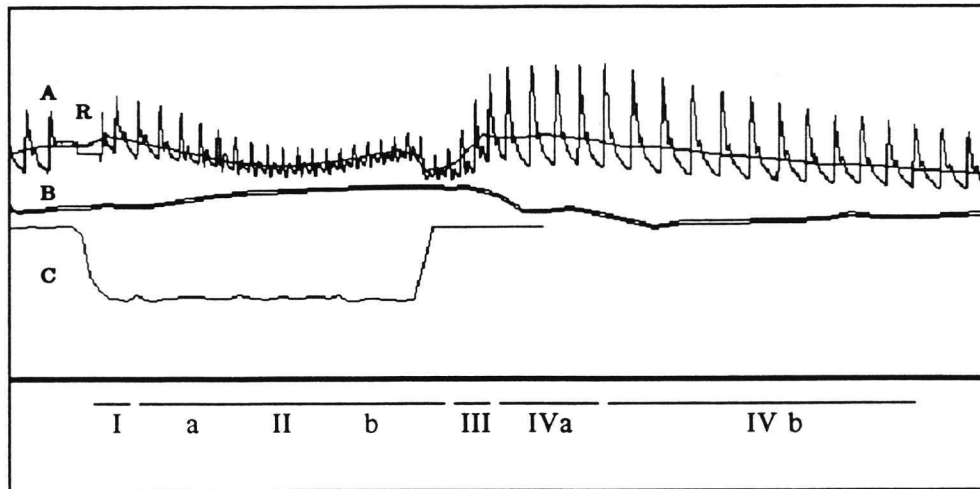
gemeten moeten worden. Een nadeel van deze technieken is dat ze een ongunstige signaal/ruis verhouding hebben (mondelinge mededeling B.W. Hyndman). Van de manoeuvres die een bloeddruk-verandering forceren heeft de Valsalva als voordeel, dat de bloeddrukverandering een redelijk zuivere mechanische oorzaak heeft, waar weinig andere sensorische informatie doorheen loopt die invloed zou kunnen hebben op de Vagale activiteit. Daarnaast is er voor de uitvoer van de Valsalva een minimum aan apparatuur nodig en kan de manoeuvre in korte tijd geleerd en uitgevoerd worden. Het ligt overigens wel in de bedoeling ook de kruisspectra te bepalen. De BRSI waarden gevonden met de Valsalva methode kunnen dan vergeleken worden met de uitkomsten van de kruisspectra. De bepaling van de kruisspectra valt echter buiten het bestek van dit rapport.

2.4 De Valsalva Manoeuvre

De reactie die bloeddruk en RR-interval gedurende en na de Valsalva Manoeuvre laten zien, is ingedeeld in vier fasen (Sharpey-Shafer, 1962), zoals zichtbaar in figuur 1.

- Tijdens fase I van de Valsalva neemt de arteriële druk toe (mechanisch effect, dus deze drukstijging is nagenoeg gelijk aan de persdruk). Het RR-interval neemt toe. De relatie hiertussen wordt door een aantal onderzoekers gebruikt als parasymphatische baroreceptor gevoeligheidsmaat. Hier moet bedacht worden, dat de transmurale druk in de aorta niet veranderd is in tegenstelling tot de transmurale druk in de sinus caroticus.

Figuur 1 De Valsalva Manoeuvre: van boven naar beneden zijn de bloeddruk (A) en zijn gemiddelde, de hartfrequentie (B) en de inverse van de persdruk (C) weergegeven. Een relock is aangegeven met een 'R'. In het onderste deel van de figuur geven de cijfers I tot IV de vier fases aan, waarin de Valsalva Manoeuvre is ingedeeld.



- Tijdens fase II is de veneuze return verminderd, dus dalen de gemiddelde druk en met name de polsdruk (fase IIa). Dit veroorzaakt een krachtige sympathische respons: zowel de venen als de arteriën komen wat strakker te staan en de contractiekracht van het hart en hartfrequentie nemen toe. Hierdoor werkt de gemiddelde bloeddruk zich op tot rond het rustniveau (fase IIb). Voor de aortale baroreceptoren is de transmurale druk i.v.m. de verhoogde druk in de borstkas dan echter nog steeds te laag.
- Het stoppen met persen luidt fase III in. Hier zijn de veranderingen direct tegengesteld aan de veranderingen in fase I. Het verschil is evenwel, dat de transmurale druk in de sinus caroticus en de aorta vergelijkbaar zijn (behoudens een hydrostatisch drukverschil).
- Nadat de arteriële druk tijdens fase III gedaald is, stroomt het bloed snel (door de sympathische stimulatie is de veneuze compliantie afgenomen) vanuit de venen naar thoracaal. Dit verbetert de vullingsdrukken en dus

neemt het slagvolume toe (Frank-Starling mechanisme). Het arteriële systeem is in die tijd nog steeds gecontraheerd, de totale perifere weerstand is hoger dan tijdens rust. Een grote bloedtoevoer bij een hoge weerstand geeft een toename van de arteriële druk tot boven het rustniveau: fase IV(a), de overshootfase. Dit prikkelt de baroreceptoren van de sinus caroticus en de aorta in gelijke mate (in tegenstelling tot fase I). Hierdoor neemt snel het RR-interval toe. Geleidelijk bereiken beide parameters weer het rustniveau (fase IVb).

Voor de bepaling van de BRSI wordt met name de parasymphatisch gemedieerde RR-intervalverandering in relatie tot de bloeddruk in fase II en IV gebruikt. Een voordeel van fase IV boven fase I en II is dat transmurale drukken intra- en extra-thoracaal vergelijkbaar zijn. Fase IV biedt tegenover fase III het voordeel, dat fase IV langer duurt en dus meer meetpunten biedt cq. dat er over meer slagen gemiddeld kan worden. Ook fase II duurt een aanzienlijk aantal slagen en biedt een goede mogelijkheid om de BRSI te bepalen. Wel moet er rekening mee worden gehouden dat de BRSI uit fase II berekend lager is dan uit fase IV vanwege de tegenstrijdige informatie vanuit de verschillende baroreceptor gebieden.

2.5 De bepaling van de BRSI uit de Valsalva Manoeuvre

De techniek die gebruikt is om de BRSI uit de Valsalva te bepalen, is een variant op de door Palmero (1980), Trimarco et al. (1983) en Smith et al. (1986) eerder toegepaste technieken. Zij berekenden de BRSI door slag voor slag een curve te schrijven, die dan goed zou correleren met de bloeddruk-transiënt curves van phenylephrine. Met name Smith (1986) beschrijft een cruciaal probleem bij deze slag-op-slag analyse van fase IV: de curves tussen bloeddruk en RR-interval slingeren teveel rond de regressielijn, met andere woorden er treedt teveel ruis op. Dit was reden om bij de hierna te beschrijven aanpak een vorm van filtering toe te passen, waardoor de ruisbijdrage zou verminderen.

De slag-op-slag aanpak heeft bovendien het nadeel, dat een bepaald RR-interval geacht wordt slechts door één bloeddrukwaarde beïnvloed te zijn. In de slag-op-slag aanpak geldt bovendien, dat er een RR-intervalduur gekozen moet worden, waarbij de shift verandert, bij korte intervallen wordt een bloeddrukwaarde gekoppeld aan de eropvolgende slag (shift=1), terwijl bij lange intervallen de bloeddruk op hetzelfde interval effect sorteert (shift=0). Bij de overgang wordt het RR-interval de ene keer gekoppeld aan twee bloeddrukwaarden, terwijl de andere keer het RR-interval geen bloeddruk-partner heeft. Bij de methode met filtering is dit probleem niet aanwezig.

Hierbij ontstaat echter wel de situatie, dat in een window bloeddrukwaarden staan die later optreden dan het eerste RR-interval in de bijbehorende periode uit het tachogram. Hoe meer de bloeddrukwaarden aan het begin en het einde van het window overeenkomen, hoe minder dit een probleem is.

Primair gingen dus de gedachten uit naar het bepalen van de BRSI uit twee punten met een groot verschil in de gemiddelde bloeddruk, waarbij beide punten een gemiddelde zouden representeren van een aantal slagen in een redelijk stabiele periode (toppen en dalen van het gemiddelde-bloeddruksignaal).

Tijdens de ontwikkeling van het verwerkingsprogramma zijn daartoe lopende gemiddelden van de bloeddruk en van het RR-interval tegen elkaar uitgezet. Uiteindelijk is gekozen voor twee rechthoekfilters, waarvan de parameters overeenstemmen met de fysiologische sturing van het hartritme (zie resultaten).

Op basis van inspectie is uiteindelijk gekozen voor het bepalen van de BRSI als hellingshoek van diverse delen van de registratie, waar de filteroutput van bloeddruk en hartritme positief correleren.

3. RESULTATEN

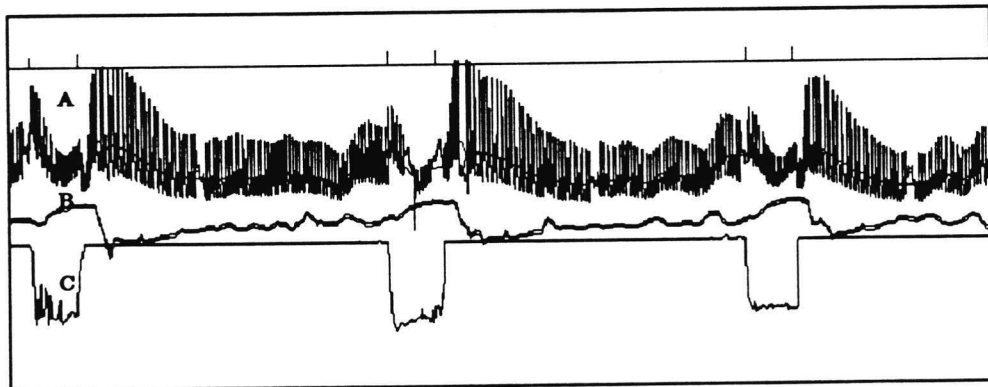
De Valsalva Manoeuvre vormde een onderdeel van de metingen tijdens het onderzoek bij de BOA in Apeldoorn in juli 1989 zoals beschreven in het NIPG-rapport "Stress en gezondheid in de werksituatie: een meetinstrument dat gebruik maakt van psychofysiologische methoden" (Opmeer, et al., 1990). In dat kader is er een programma geschreven om de BRSI bepaling uit de Valsalva Manoeuvre te automatiseren. In de volgende paragraaf worden de resultaten van de ontwikkeling van dat verwerkingsprogramma behandeld. Vervolgens worden de resultaten van de toepassing van dit programma op het BOA-onderzoek besproken.

3.1 De ontwikkeling van het BRSI-verwerkingsprogramma

Voor de analyse van de Valsalvagegevens is een programma in FORTRAN geschreven.

Het doel was grafisch het bloeddruk (BD) en hartfrequentie (HF) signaal weer te geven en een suggestie te doen ten aanzien van de grootte van de BRSI.

Figuur 2 Registratie van het bloeddruk- (A), hartfrequentie- (B) en (inverse) persdruk (C) signaal tijdens de drie Valsalva Manoeuvres.



3.1.1 Ruwe data en artefact-correctie

In figuur 2 is te zien hoe de bloeddruk (A), de hartfrequentie (B) en de persdruk (C) in de tijd zijn weergegeven. Het beeldscherm beslaat de periode waarin de drie Valsalva Manoeuvres zijn uitgevoerd. Per slag is de gemiddelde bloeddruk bepaald, die op het scherm als een witte lijn door het bloeddruksignaal loopt. Op beide signalen wordt een artefact detectie uitgevoerd, waarin wordt gecontroleerd op onregelmatigheden: daar waar relocks (recalibratie periodes) in het bloeddruk-signaal zaten zijn de waardes van het lopend gemiddelde vanaf beide kanten ingevuld, rekening houdend met trend. De extreem lange RR-intervallen die ontstaan als een R-top wordt gemist, zijn opgespoord en eveneens door het lopende gemiddelde van beide kanten vervangen, eveneens rekening houdend met trend. Uit een reeks opvallend korte RR-intervallen worden eventueel R-toppen weggenomen (dus RR-intervallen samengevoegd), als daardoor een consistentere tachogram ontstaat, eveneens rekening houdend met lopende gemiddelden en trend, maar nu ook met RR-interval variabiliteit.

Na correctie voor artefacten worden gemiddelde bloeddrukwaarden en RR-intervallen in een contrasterende kleur over de oude waarden heen geplott, zodat eventuele correcties duidelijk zichtbaar worden.

De persdruk laat drie maal een blokvormige respons (inverse afgebeeld) zien en is afgebeeld om te kunnen verifiëren waar de proefpersoon is begonnen en geëindigd met persen en of hij wel 40 mm Hg heeft geblazen. Deze drie signalen zijn nodig om visueel te kunnen beoordelen of de Valsalva Manoeuvres correct zijn uitgevoerd en of het karakteristieke reactiepatroon van hartfrequentie en bloeddruk opgetreden is (zoals in figuur 2 het geval is).

3.1.2 Filtering van de signalen

De gemiddelde bloeddruk per slag met de bijbehorende intervalduur zijn nu voor artefacten gecorrigeerd opgeslagen in het computergeheugen. Ook zijn de verschillende perioden afgebakend op basis van het persdruksignaal.

Zoals bij de beschrijving van de van de Valsalva Manoeuvre in de vorige paragraaf staat, zouden het bloeddruk- en RR-interval-sigitaal gefilterd worden. Gekozen werd voor een rechthoekfilter: eenvoudige middeling over een bepaalde periode. Voor het bepalen van de keuze van de window-lengte en de delay tussen bloeddruk-waarde en het effect daarvan op het RR-interval, is een matrix van combinaties geplot om de effecten van delay en window-lengte afzonderlijk te kunnen beoordelen. Aangezien op basis van deze exploraties geen voorkeur uitgesproken kon worden, is gekozen voor twee combinaties die overeenkomen met fysiologische effecten van vagus en sympathicus.

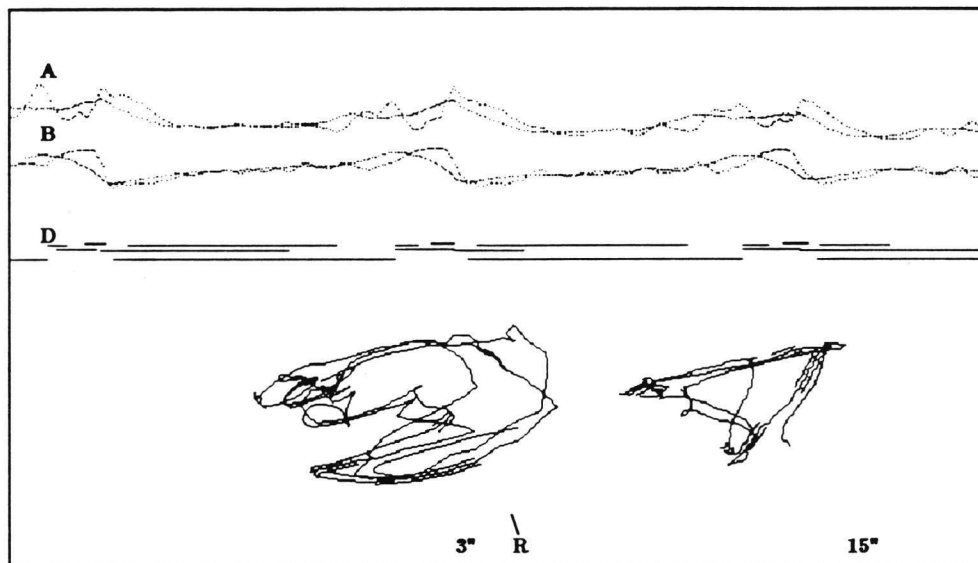
Het effect van de Vagus op de sinusknoop treedt op na bijna 600 msec (gerekend vanaf de voorgaande R-top). Tussen het vuren van de sinusknoop en de R-top zit bovendien nog 150 msec. Een effect van de bloeddruk wordt dus na minimaal 750 msec (gerekend vanaf de voorgaande R-top) 'zichtbaar' in verlenging van het RR-interval. Het effect van de Vagus is na ongeveer 300 msec vanaf het begin van het effect, maximaal (Karemaker, 1980). Uiteindelijk is er daarom in het programma een delay van 1 seconde gebruikt, een waarde die Smith et al.(1986) als gemiddelde latentietijd rapporteerden. Het effect van de vagus is na 3 seconden vrijwel uitgeblust, zodat een window over die periode is gekozen.

De sympathicus begint pas effect te sorteren als de vagus al bijna is uitgewerkt en dit effect blijft maximaal 15 seconden merkbaar (Karemaker, 1980). Daarom is er een delay van 3 seconden en een window van 15 seconden voor het 'sympathicus effect' gebruikt.

De bloeddruk- en RR-interval-signalen worden dus op twee manieren gefilterd. Voor de meer 'parasympathische' maat worden de signalen over een periode van 3 seconden gemiddeld en voor de meer 'sympathische' maat wordt een periode van 15 seconden genomen. Over die periodes worden alle (reeds per slag gemiddelde)

bloeddrukwaarden gemiddeld waarvan de ervoorafgaande R-top binnen dat interval ligt. Per R-top komt hier een gefilterde waarde van de bloeddruk uit, berekend over een periode van minimaal 3, resp. minimaal 15 seconden. De actuele middelings-periode is in principe langer dan het bovengenoemde window, aangezien gemiddeld wordt over een periode van een R-top tot aan de eerste R-top die net buiten het window valt. Bij deze gefilterde bloeddrukwaarden moet nu een bijbehorend RR-interval gevonden worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met het delay, de periode waarin de bloeddrukverandering nog geen invloed gehad kan hebben op de RR-interval. De gemiddelde bloeddrukwaarde over een periode wordt dus verbonden met een gemiddeld RR-interval over een even lange periode (die deels afhankelijk is van de afstand van de R-toppen in dat deel van het signaal) met echter een delay van 1 seconde voor de 'parasympathische' en 3 seconden voor de 'sympathische' maat.

Figuur 3 Boven staan de gefilterde (A) bloeddruk- en (B) hartfrequentie-signalen. In het midden de balkjes (D) die de uitgekozen periodes met een positieve richtingscoëfficiënt weergeven. Onder staan de 'X-Y plots', de gemiddelden van bloeddruk en RR-interval slag voor slag tegen elkaar uitgezet. Links de 3 seconden filtering en rechts de 15 seconden filtering. Periodes met relocks (R) zijn aangegeven door twee extra lijnen om dat deel van de X-Y plot heen.



De gemiddelde, gefilterde waarden staan op het scherm door de bloeddruk en hartfrequentie-signalen heen (in groen en geel resp.) en duidelijk is te zien dat de filtering de signalen in toenemende mate afvlakt ('smoothing')(zie figuur 3). Op dit moment staan in het geheugen voor elke R-top uit het ECG de 'gefilterde' waarden van gemiddelde bloeddrukken en RR-intervallen (rekening houdend met de delay) klaar voor de verdere verwerking.

Hiervan worden zgn. 'X-Y plots' van de bloeddruk-RR-interval signalen gemaakt (zie figuur 3). Daarin worden de gefilterde bloeddrukwaardes en RR-intervalwaardes tegen elkaar uitgezet. Dit gebeurt voor beide filteringen zodat er twee plaatjes zichtbaar zijn met ieder drie "lussen", de drie Valsalva's. Om zichtbaar te maken waar de relocks zitten, zijn in betreffende intervallen twee lijntjes om het signaal gezet (zie figuur 3, R).

3.1.3 Bepaling van de BRSI uit de gefilterde data

Voor de bepaling van de BRSI zijn we geïnteresseerd in die stukken signaal waarin zowel de bloeddruk als het RR-interval toenemen of omgekeerd, waarin ze beide afnemen. De stijlheid, d.w.z. de richtingscoëfficiënt, van die stukken signaal is een maat voor de gevoeligheid van de baroreceptoren.

Zoals in figuur 2 en 3 te zien is, zijn dergelijke perioden zowel tijdens als na het persen te vinden. In het programma wordt gezocht in twee periodes: vanaf begin persen tot 5 seconden na het beëindigen daarvan (fase I tm IVa) en in de periodes tussen het persen in (fase IVb).

Via een iteratief zoekproces worden de stukken met een positieve correlatie afgepaald. De keuze om de 'persperiode' met 5 seconden te verlengen is in de praktijk ontstaan en bleek goed te voldoen bij de gebruikte filter-windows.

Deze perioden worden in verschillende kleuren over de oorspronkelijke X-Y plot heengezet, samen met de bijbehorende regressielijn over die periode. Horizontale balkjes door het druksignaal heen geven de periodes aan die zo gekozen zijn. De

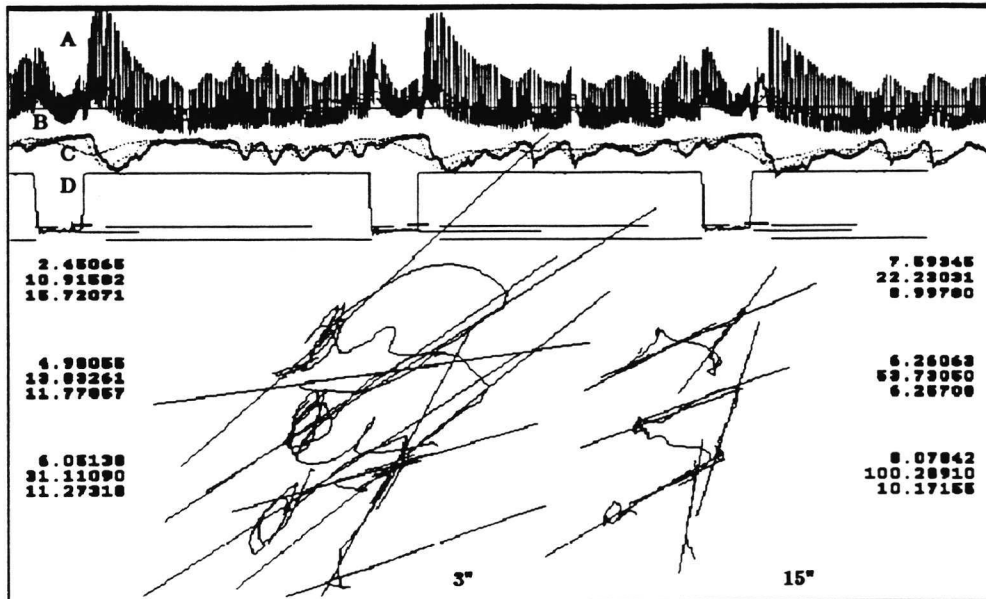
kleur van de balkjes verwijst naar de regressielijn die in de periodes berekend is. De richtingscoëfficiënt van de regressielijn is weergegeven in de vorm van een getal aan de rand van het scherm (figuur 4).

Aan het doel van het programma, het visueel maken van het bloeddruk en hartfrequentie signaal en het doen van een suggestie voor de baroreceptorgevoeligheid, is hiermee voldaan. Alle benodigde informatie is op het beeldscherm zichtbaar om vervolgens de Valsalva's visueel te beoordelen.

Bij de beoordeling van de Valsalva's en de bepaling van de BRSI is op de volgende punten gelet:

- Relock's in de periode waarin de regressielijn is bepaald.
- Oscillaties in het Finapres signaal.
- Verkeerd behandelde 'artefacten' in het hartfrequentie signaal.
- De kwaliteit van het persen, d.w.z. de geblazen druk en de 'envelop' (vorm) van het bloeddruk signaal.
- Het drukverschil waarover de regressielijn wordt berekend en de positie van dit traject en opzichte van de rustdruk.

Figuur 4 Het totaalbeeld: boven de bloeddruk (A), hartfrequentie (B), persdruk (C) en gekozen periodes (D) en onder de 'X-Y plots' van de gefilterde bloeddruk vs. RR-interval gemiddelden. Daarin de regressie-lijnen over de gekozen periode (D) en aan de zijkant de waarden van de richtings-coëfficiënt. De 'X-Y plots' van de drie Valsalva's zijn afzonderlijk (v.b.n.b) afgebeeld.



De gefilterde signalen tonen drie voldoende lange perioden met een positieve correlatie:

twee perioden met een neergaande bloeddruk (fasen IIa en IVb) en een periode met een stijgende bloeddruk (fase IVa). De eerste twee genoemde perioden zijn echter korter dan het sympathische window, zodat dit geen zinnige maten oplevert. Daarom zijn uiteindelijk zijn er vier maten voor de BRSI bepaald, volgens het schema:

type filter	window	delay	fase IIa	fase IVa	fase IVb
parasympathisch	3 sec	1 sec	BrA	BrB	BrC
sympathisch	15 sec	3 sec	---	---	BrD

Eerst zijn van alle proefpersonen visueel deze vier BRSI-maten bepaald door de best passende waarde van de drie Valsalva's te nemen. Dit is drie maal herhaald, waarna per maat het gemiddelde van de twee dichtst bij elkaar liggende waarnemingen is berekend.

3.2 Toepassing van het verwerkingsprogramma bij de BOA

3.2.1 Proefpersonen

Van 48 proefpersonen is de BRSI bepaald. Bij de verwerking bleek dat de kwaliteit van de Valsalva's niet in alle gevallen van het verwachte niveau was. Daarom is er tevens een subset van 12 personen gekozen die een fraaie tot zeer fraaie Valsalva-respons vertoonden (de 'gereduceerde groep, R). Een aantal van de 50 proefpersonen was in het BOA-onderzoek (Stress onderzoek: fase III) ingedeeld in een Hoogstress (n=15) en een Laagstress (n=21) groep. De gereduceerde groep kon dan ook ingedeeld worden in een even grote hoog- en laagstress groep (n=6).

3.2.2 Methode en technieken

De Valsalva was een onderdeel van een groter meetblok, waarin het werd voorafgegaan door twee mentale taken en vervolgens 2½ minuut rust. Tijdens het gehele meetblok zat de proefpersoon in een stoel. De proefpersoon kreeg de opdracht gedurende 10 seconden een druk van 40 mm Hg vast te houden. Hiertoe moest geblazen worden in een flexibele slang met een gat erin om tegen te gaan dat de druk met de wangen volgehouden zou kunnen worden. De proefpersoon kreeg feedback over de persdruk, zodat hij het vereiste niveau kon vasthouden. In totaal werden er door de proefpersoon drie Valsalva's geblazen, steeds voorafgegaan door een minuut rust.

Een 386-computer (Compaq) zorgde voor de AD-conversie en registreerde gedurende de gehele periode drie signalen: de R-toppen, op basis waarvan de RR-intervallen bepaald werden, de bloeddruk en de persdruk. De data werd opgeslagen op een optische schijf (WORM) (RICOH, 800 Mb).

Een Finapres (BMI/TNO) meette continue en non-invasief de bloeddruk met behulp van de zogenoemde volume-clamp methode. Peñáz paste als eerste deze techniek toe (Peñáz, 1973). Op basis hiervan is een commercieel apparaat ontwikkeld door het BMI/TNO. Het apparaat werkt met behulp van een cuff om een vinger, waarin de druk zo bijgestuurd wordt, dat het bloedvolume in het omsloten deel van de vinger constant blijft. De druk in de cuff is dan gelijk aan de momentane bloeddruk in de vingerslagaders. Belangrijk bij de toepassing van deze techniek is de juiste keuze van het constant te houden volume. Voor tussentijdse evaluatie voor eventueel verloop is daartoe de zogenoemde auto-relock procedure ingebouwd. De details staan beschreven in Wesseling et al (1987).

De proefpersonen is gevraagd voor het uitvoeren van het meetblok een aantal vragenlijsten in te vullen. De voor dit deel van het onderzoek gebruikte persoonlijkheidskenmerkenlijsten zijn de Jenkins Activity Survey (JAS)(Appels, 1985), de Utrechtse Coping List (UCL)(Schreurs et al., 1987). Op het gebied van arbeid en gezondheid is de Vragenlijst Arbeid en Gezondheid (VAG) (Dijkstra et al., 1986) gebruikt. Ten aanzien van de aspecten van het werk is een aantal items uit de Karasek (1979) en Vos-D (Bergers et al., 1986) vragenlijsten gebruikt.

3.2.3 Resultaten met betrekking tot de BRSI

Het BRSI-verwerkingsprogramma is ontwikkeld vanuit de idee dat de BRSI een nuttige, additionele parameter zou kunnen vormen voor het discrimineren tussen de hoog en laagstress groepen. Daarom is naar analogie van de eerder verschenen BOA-rapporten (Opmeer et al. (1990) en Wientjes et al. (1990)) onderzocht in hoeverre de BRSI samenhangt met een aantal persoonskenmerken, aspecten van het werk en fysiologische parameters. Voor een verantwoording van de keuze

voor deze specifieke parameters wordt naar bovengenoemde rapporten verwezen. Van de fysiologische parameters waarmee gecorreleerd wordt, wordt op basis van literatuur verwacht dat ze samenhang vertonen met de BRSI. Tevens zijn met de BRSI-waarden dezelfde statistische tests uitgevoerd als met de andere fysiologische parameters uit het reeds genoemde BOA-onderzoek. De BRSI-gegevens kunnen daardoor naast de andere gegevens uit het BOA-onderzoek gelegd worden om zodoende een beeld te krijgen van de waarde van de BRSI als additionele parameter.

Tabel 1 Significante correlaties van de BRSI maten (BrA t/m BrD) met persoonlijkheidskenmerken, aspecten van het werk en andere fysiologische parameters in de gereduceerde groep van mooie Valsalva's (n=12).

	BrA	BrB	BrC	BrD
JAS			-.56	-.64
VAG	-.63			
Mentale Aspecten	-.49			
Taakzwaarte	-.49			
Taakeisen	-.67	-.65		
Vos-D			-.59	-.62
Syst. Bloeddruk	-.52	-.49		
Diast. Bloeddruk	-.59			
Hartfrequentie-rust		-.66		
G-RSA-respons			-.59	
Leeftijd	-.73			
Salaris	-.66			
Koffie gebruik			.49	.53

Correlationele verbanden

In tabel 1 staan de correlaties van de maten weergegeven, waarbij de correlatie van tenminste de gereduceerde groep significant was. De persoonlijkheidsvragenlijsten (JAS, UCL) vertonen geen hoge correlatie met de BRSI-maten. Alleen de JAS correleert significant met BrC ($r=-.56$) en BrD ($r=-.64$) in de gereduceerde groep.

Bij de vragenlijsten die betrekking hebben op werk, correleert de VAG (en zijn deelscores) significant met BrA ($r=-.63$). BrA correleert ook sterk met een aantal aspecten van het werk. Mentale Aspecten ($r=-.49$), Taakzwaarte ($r=-.49$) en

Taakeisen ($r=-.67$) laten hetzelfde patroon zien. Taakeisen correleert verder significant met BrB ($r=-.65$). Opvallend is dat de Vos-D stressvragen redelijk correleren met BrC en BrD ($r=-.59$ en $r=-.62$).

Basaal waardes van de systolische bloeddruk correleren met BrA ($r=-.52$) en BrB ($r=-.49$). De diastolische bloeddruk correleert alleen significant met BrA ($r=-.59$). Ook de rust waarde van de hartfrequentie correleert goed met BrB ($r=-.66$).

De RSA-respons op de geheugenzoektaak correleert sterk met BrC ($r=-.59$).

Opvallend is dat leeftijd ($r=-.73$) significant correleert met BrA, maar niet significant met de andere drie maten.

De hoogte van de koffie consumptie tenslotte vertoont met BrC en BrD een significante correlatie (resp. $r=.49$ en $r=.53$).

Tabel 2 Gemiddelde en SD van de vier BRSI maten voor de stress groepen binnen de totale groep. In de laatste kolom staan de p-waardes van de T-test.

	Hoogstress gem. (sd)	n	Laagstress gem. (sd)	n	verschil p
BrA	10.0 (5.7)	14	6.6 (2.3)	20	0.021*
BrB	15.9 (8.7)	13	14.2 (5.3)	20	0.477
BrC	9.0 (5.0)	12	12.7 (5.6)	19	0.075
BrD	8.5 (5.1)	12	9.9 (4.3)	19	0.435

T-test

In tabel 2 staan verschillen tussen de beide stressgroepen weergegeven. De verschillen tussen de twee groepen in de gereduceerde groep zijn bij geen enkele BRSI-maat significant. In de totale groep vertoont alleen de BrA maat een significant verschil ($p=.021$).

Variantie analyse

In de gereduceerde groep zijn met ANOVA en MANOVA geen significante verschillen gevonden.

Alleen een MANOVA met BrA en BrC in de totale groep liet een effect van stressgroep indeling zien (sign. van F: 0.018). Het meenemen van de beide covariabelen verslechterde deze resultaten.

Discriminant analyse

In de gereduceerde groep is er weliswaar een correct toewijzingspercentage van 100% in de hoogstress en 100% in de laagstress groep op basis van de parameters BrC en BrD, maar het aantal proefpersonen is te klein om hier enige conclusie aan te verbinden.

4. DISCUSSIE

Voor het meten van de momentane bloeddruk is gebruik gemaakt van de Finapres (zie § 3.2.2). Tijdens de Valsalva Manoeuvre heeft de waarde van de systolische bloeddruk van de Finapres een grotere onbetrouwbaarheid ten opzichte van de bloedig gemeten waarde dan de gemiddelde en diastolische drukken (Imholz e.a., 1988). Aangezien de baroreceptoren zowel gevoelig zijn voor gemiddelde druk als voor drukveranderingen (polsdruk) komen voor het kwantificeren van de BRSI alleen deze laatste twee in aanmerking.

Op basis van deze overwegingen is gekozen voor het kwantificeren van de BRSI uit de gemiddelde bloeddruk. Deze is gekoppeld aan het RR-interval, omdat de correlatie tussen de bloeddruk en het RR-interval als regel beter is dan tussen de bloeddruk en de hartfrequentie (Bristow, 1971).

Bij de uitvoer van de Valsalva Manoeuvre tijdens het BOA onderzoek stond onbedoeld de autorelock procedure van de Finapres aan. Hierdoor zijn er op die momenten waarop er sprake is van een sterke verloop van het bloeddruksignaal vaak nieuwe referentiewaardes gezocht (zie § 3.2.2). Omdat de Valsalva sterke bloeddrukveranderingen induceert, is deze procedure vaak tijdens de Valsalva uitgevoerd. Met name tijdens en direct na het persen verstoorden veel relocks het beeld. Op het verloop van de bloeddruk, en dat is waar we in geïnteresseerd zijn, heeft het instellen van een nieuwe referentiewaarde een niet te kwantificeren effect gehad. De vermelde BOA-onderzoek resultaten hebben daarmee in principe slechts exemplarische waarde.

Uit het bestuderen van de Valsalva's van alle proefpersonen is gebleken dat in een groot aantal gevallen de manoeuvre niet goed is uitgevoerd. In een aantal gevallen lijken de proefpersonen zelfs met hun wangen geblazen te hebben waardoor de typische bloeddruk en hartfrequentie respons geheel achterwege bleef. Ter voorkoming van het blazen met de wangen was er een gat aangebracht in de slang. Er had echter een holle naald in de slang moeten blijven zitten, omdat door de elasticiteit van de slang het gat weer dicht kon gaan. In een aantal gevallen betrof het mogelijkterwijs beter getrainde personen die eigenlijk een

hogere persdruk hadden moeten blazen. In toekomstig onderzoek zal tijdens het uitvoeren van de Valsalva's dan ook beter gekeken moeten worden naar de bloeddruk en hartfrequentie respons om ervoor te controleren of de gewenste reactie bij alle proefpersonen optreedt.

Op basis hiervan kan reeds geconcludeerd worden, dat elke verdere analyse op basis van de berekende BRSI's met het nodige wantrouwen bekeken dient te worden.

Het is uit eerder onderzoek bekend dat ongefilterde slag-op-slag verwerking van de Valsalva onmogelijk is (Smith, 1986; Speyer, 1983). Als het window, het tijdsraam waarmee in het programma gefilterd wordt, op 0 seconden wordt gezet, blijkt inderdaad dat er dan oninterpreteerbare plaatjes op het scherm komen. Er moet daarom op een of andere manier gefilterd worden. Op basis van fysiologische overwegingen is er gekozen voor een filtering over 3 seconden voor de parasympathische- en 15 seconden voor de sympathische invloeden op het RR-interval.

Het programma deed in de regel een verstandig voorstel voor het trekken van een regressielijn, als er naar bevrediging geperst was. Omdat de diverse signalen in de verschillende stadia van bewerking op het scherm te zien waren, kon elke regressielijn visueel beoordeeld worden. Hiermee zijn twee van de doelen die van tevoren aan het programma waren gesteld, bereikt.

De kwaliteit van de data maakt het onmogelijk om een uitspraak te doen over de kracht van het programma op goed uitgevoerde en geregistreerde Valsalva's. In het onderzoek zijn door de proefpersonen drie maal achter elkaar Valsalva's geblazen. De correlaties tussen de door het programma berekende BRSI-maten op de drie meetmomenten waren slecht. Indien de proefpersonen geselecteerde werden op basis van de vorm van het bloeddruksignaal (de gereduceerde groep van mooie Valsalva's), bleken deze correlaties beduidend beter uit te vallen. Het willekeurig optreden van relocks van de Finapres staat echter het bereiken van een goede correlatie tussen de drie meetmomenten in de weg.

De vorm van de X-Y plot van bloeddruk en RR-interval is een open lus (zie figuur 3). Als er tijdens en na de Valsalva alleen vagale efferenten van invloed zouden zijn op het RR-interval, dan zou de vorm een rechte lijn zijn met een positieve richtingscoëfficiënt die een directe maat zou zijn voor de BRSI. Dat dit niet het geval is, komt door de sympathische tak van de baroreflex. In fase IIb is te zien hoe de bloeddruk zich weer opwerkt onder invloed van de sympathische constrictie in venen en arteriën. Na het persen ontstaat de overshoot in fase IV dan ook alleen maar, als de sympathicus goed functioneert (Mulder, 1972). In de X-Y plot geeft deze sympathische activiteit een verplaatsing naar rechts onder, namelijk naar een hogere bloeddruk en een kleiner RR-interval. In de loop van fase IV neemt vervolgens deze sympathische activiteit weer af tot het uitgangsniveau. Deze afname van de sympathicus zou, indien geïsoleerd optredend, een daling van de bloeddruk en een toename van het RR-interval veroorzaken, met andere woorden een verplaatsing richting links-boven in de figuur. Samen met de tegelijkertijd optredende vagale RR-interval verkorting in reactie op de dalende bloeddruk (verplaatsing naar links-onder) geeft dit een lus.

Direct na het persen is er niet zo'n groot verschil meer in de transmurale drukken van de aorta en de sinus caroticus. Daarom is fase IV zeer geschikt om de BRSI te bepalen. De periode van bloeddrukstijging van fase IV (fase IVa) duurt slechts een paar slagen, waardoor de regressie uit een gering aantal punten berekend wordt. De daarop volgende periode van bloeddrukdaling (fase IVb) gaat geleidelijker en levert meer punten op voor de berekening van een regressielijn.

De relatie tussen de verschillende maten, zoals die berekend worden door het programma, hangt dus af van het samenspel van de verschillende arteriële baroreceptoren. Omdat deze relatie niet voor iedereen hetzelfde is, houdt dat in, dat er in principe sprake is van deels onafhankelijke parameters.

De BOA data zijn exemplarisch gebruikt om te kijken of de BRSI een betekenisvolle maat is voor het stress onderzoek. De problemen ten aanzien van de kwaliteit van de Valsalva's maken dat conclusies ten aanzien van deze data van speculatief karakter zijn.

Blijkbaar bestaat er verschil in de richting van het resultaat tussen de fases waarin de BRSI berekend wordt. Hoewel BrA (fase IIa) en BrC (fase IVb) beide tijdens een neergaande bloeddrukbeving worden berekend, is er een verschil in grootte tussen de beide maten. Een verklaring voor dit verschil is dat tijdens het persen de baroreceptoren 'scheel kijken': omdat de receptoren in de sinus caroticus buiten de borstkas liggen en een grotere transmurale druk zien dan de aortaboog receptoren, die in fase II zelfs een lager dan normale druk registreren. Deze tegenstrijdige sensorische informatie heeft invloed op de BRSI.

Dat er een verschil bestaat in grootte tussen de BRSI maten die bij een afnemende (BrA, BrC en BrD) en die bij een toenemende bloeddruk (BrB) zijn bepaald, is te verklaren uit het feit dat de gemiddelde bloeddruk bij normotensieven aan de onderkant van de S-vormige curve van de baroreceptorgevoeligheid ligt (Korner, 1974). Een bloeddrukdaling sorteert onder een bepaalde drempelwaarde geen parasympathisch effect meer, zodat ook de gevoeligheid onderschat wordt door deze te berekenen als de RR-intervalverkorting per mm Hg bloeddrukdaling.

Voor een schatting van de vagale invloeden op het hart is de respiratoire sinusaritmie (RSA) een goede maat. Deze vagale invloeden zijn o.a. afkomstig van de baroreceptoren en van de ademhalingsregulatie. Faes et al. (1990) zijn van mening dat de RSA tijdens 'geforceerd ademen' een weergave is van de baroreflex gemedieerde vagale effecten, die tot stand zijn gekomen door bloeddrukschommelingen onder invloed van de ademhaling. Daarmee zou de RSA in combinatie met kennis over de bloeddruk, volgens die auteurs een adequate methode zijn om de BRSI te schatten.

Kruisspectra vormen ook een veelbelovende manier om de gevoeligheid van de baroreceptoren te berekenen. Het probleem van zowel de RSA-methode als de kruisspectra methode, is dat de bloeddrukschommelingen onder invloed van de ademhaling zich in het gebied van de ruis bevinden (Hyndman, mondelinge communicatie). Vooral bij ouderen is de spontaan optredende hartslagvariabiliteit dermate gering dat de berekening van de BRSI vaak niet mogelijk is. Bij het provoceren van een reactie daarentegen, zoals bij de Valsalva Manoeuvre, steekt de reactie ver boven de ruisband uit.

5. CONCLUSIES

Bepaling van de baroreceptorgevoeligheid kan geschieden met behulp van zeer uiteenlopende technieken. Van de niet invasieve (en daarmee a priori minder betrouwbare) technieken is de Valsalva Manoeuvre een goede keus, vanwege zijn goede uitvoerbaarheid en de gelimiteerde apparatuur behoefte.

Bij de bepaling van de BRSI uit de Valsalva Manoeuvre kan de computer voor een zeer snelle en goede verwerking van de gegevens zorgen. Visuele controle van de data zal bij fysiologische gegevens echter altijd een rol blijven spelen vanwege de artefacten die in het materiaal voorkomen. Het computerprogramma dat speciaal voor de verwerking van de bloeddruk en hartfrequentie is geschreven, is er dan ook primair op gericht iedere stap van de verwerking van de data visueel weer te geven, zodat controle op alle niveaus mogelijk is. Het huidige programma doet een goede suggestie ten aanzien van de grootte van de BRSI.

Het programma is gebruikt voor het bepalen van de BRSI in het BOA-onderzoek. De kwaliteit van de BOA-data liet echter te wensen over door zowel de hoeveelheid artefacten als door slecht uitgevoerde Valsalva's. Conclusies ten aanzien van de bruikbaarheid van de BRSI op basis van deze data kunnen dan ook niet getrokken worden.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

Baroreflex	:	Reflexboog gestuurd door bloeddrukveranderingen waargenomen door de baroreceptoren en effect hebbend op het hart en de vaten via vagus en sympathicus.
BOA	:	Bureau Ontwikkeling Automatiseringsprojecten van de Rijksbelastingen.
BRSI	:	Baroreceptorgevoeligheid: maat voor de efficiëntie van de baroreflex.
Finapres	:	Non-invasief continu bloeddrukregistratie systeem.
FORTAN	:	Computertaal (versie: Microsoft Fortran)
Noradrenaline	:	Transmitterstof van het sympathische zenuwstelsel.
Parasympathisch-	:	Deel van het zenuwstelsel dat vegetatieve functies verzorgt en op het hart een remmend effect heeft.
Relock	:	Recalibratie van de referentiewaarde van de Finapres, gekenmerkt door het trapvormige verloop van het signaal.
RR-interval	:	Tijd tussen twee R-toppen; reciproke van de hartfrequentie.

- R-Top : Top zichtbaar in ECG op het moment van depolarisatie van de ventrikels: referentiepunt voor de registratie van een hartslag.
- Sympathisch- : Deel van het vegetatieve zenuwstelsel dat exciterende werking op het hart heeft.
- Vagus (Vagaal) : Zenuwbundel van de parasympathicus met een remmend effect vooral op de frequentie maar ook op slagkracht van het hart (onderdeel van de baroreflexboog)
- Valsalva Manoeuvre : Manoeuvre in de 17^e eeuw bedacht door de Italiaan Valsalva. Middels persen creëert men een overdruk in de borstkas met als gevolg een typisch bloeddruk- en hartfrequentiepatroon.

LITERATUUR

- APPELS, A. De Jenkins Activity Survey; handleiding. Lisse, Swets & Zeitlinger, 1985.
- AYLWARD, P.E., R.J. MCRITCHIE, J.P. CHALMERS & M.J. WEST. Baroreflex control of myocardial contractility in conscious normotensive and renal hypertensive rabbits. *Hypertension* 5 (1983) 916-926
- BERGERS, G.P.A., F. MARCELISSEN & Ch.J. DE WOLFF-VOS. Vragenlijst organisatiestress-D; handleiding. Nijmegen, Stress-groep Nijmegen, Psychologie A&O, 1986.
- BRISTOW, J.D., E.B. BROWN, D.J.C. CUNNINGHAM, M.G. HOWSON, E.S. PETERSEN, T.G. PICKERING & P. SLEIGHT. Effects of bicycling on the baroreflex regulation of pulse interval. *Circ Res* 28 (1971) 582-92
- COWLEY, A.W., J.F. LIARD & A.C. GUYTON. The role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 33 (1973) 564
- DICKINSON, C.J. Neurogenic hypertension revisited. *Clin Sci* 60 (1981) 471-477
- DIJKSTRA, A., M.P. VAN DER GRINTEN, M.J. SCHLATMANN, C.R. DE WINTER. Functioneren in de arbeidssituatie; 4e dr. Leiden, NIPG-TNO, 1986.
- EBERT, T.J. Baroreflex responsiveness is maintained during isometric exercise in humans. *J Appl Physiol* 61 (1986) 797-803
- FIOCCHI, R., R. FAGARD, L. VANHEES, R. GRAUWELS & A. AMERY. Carotid baroreflex sensitivity and physical fitness in cycling tourists. *Eur.J.Appl. Physiol.* 54 (1985) 461-465
- FOLKOW, B. Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J* 114 (1987) 938
- GRIBBIN, B., T.G. PICKERING, P. SLEIGHT & R. PETO. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 29 (1971) 424-31
- GUYTON A.C. Arterial pressure and hypertension. Philadelphia, Saunders, 1980.
- IMHOLZ, B., G. VAN MONFRANS, J. SETTELS, G. VAN DER HOEVEN, J. KAREMAKER & W. WIELING. Continuous non-invasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva Manoeuvre. *Cardiovasc Res* 22 (1988) 390-397
- KAISER, L. & C. SACHS. Autonomic cardiovascular responses in old age. *Clin Physiol* 5 (1985) 347-357
- KARASEK, R.A. Job demands, job decision latitude and mental strain: implications for job redesign. *Administrative Sci Q* 24 (1979) 285-308
- KAREMAKER, J.M. Vagal effects of the baroreceptor on heart rate. Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 1980.

- KAREMAKER, J.M., W. WIELING & A.J. DUNNING. Aging and the baroreflex. In: Handbook of hypertension. Vol 12: Hypertension in the elderly. Amsterdam, Elsevier, 1989.
- KORNER, P.I., M.J. WEST, J. SHAW & J.B. UTHER. Steady state properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1 (1974) 65-76
- KRANZ, D.S., R.J. CONTRADA, P.J. LARICCIA, et al. Effects of beta-adrenergic stimulation and blockade on cardiovascular reactivity, affect and type A behaviour. *Psychosom Med* 49 (1987) 146-158
- LIARD, J.F. Renal denervation delays blood pressure increase in spontaneously hypertensive rats. *Experientia* 33 (1977) 339-340
- LIGHT, K.C. Psychosocial precursors of hypertension: experimental evidence. *Circulation suppl* I, 76 (1987) 67-76
- MANCIA, G., A. FERRARI, L. GREGORINI, G. LEONETTI, G. PARATI, G.B. PICOTTI, C. RAVAZZANI & A. ZANCHETTI. Plasma catecholamines do not invariably reflect sympathetically induced changes in blood pressure in man. *Clin Sci* 65 (1983) 227-35
- MARK, A. Structural changes in resistance and capacitance vessels in borderline hypertension. *Hypertension suppl* III, 6 (1984) 69-72
- MCGARY, K., M. LAHER, D. FITZGERALD, J. HORGAN, E. O'BRIEN & K. O'MALLEY. Baroreflex function in elderly hypertensives. *Hypertension* 5 (1983) 763-366
- MULDER, A.H. Haemodynamische gevolgen van de Valsalva-proef. Proefschrift Zuiderziekenhuis Rotterdam, 1972
- MULDER, G. & L.J.M. MULDER. Information processing and cardiovascular control. *Psychophysiology* 18 (1981) 392-402
- OPMEER, C., C. WIJNTJES, D. BLOM, J. VAN DER HOFSTEDÉ, B. HYNDMAN, P. BLOEM, M. POKORNY & A. GAILLARD. Stress en gezondheid in de werksituatie: een meetinstrument dat gebruik maakt van psychofysiologische methoden. Leiden, NIPG-TNO, 1990.
- PALMERO, H.A., T.F. CAEIRO, D.J. IOSA & J. BAS. Baroreceptor reflex sensitivity index derived from phase 4 of the Valsalva maneuver. *Hypertension suppl* II, 3 (1981) 134-137
- PEÑAZ, J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In: Digest of the international conference on medicine and biological engineering, Dresden, 1973. P. 104
- PICKERING, T.G., B. GRIBBIN & P. SLEIGHT. Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovasc Res* 6 (1972) 277-83
- ROBBE, H.J.W., L.J.M. MULDER, H. RUEDDEL, W.A. LANGEWITZ, J.B.P. VELDMAN & G. MULDER. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 10 (1987) 538-43
- SCHREURS, P.J.G., G. VAN DER WILLIGE, B. TELLEGEN & J.F. BROSSCHOT. De Utrechtse Coping Lijst: UCL. Omgaan met problemen en gebeurtenissen; handleiding. Lisse, Swets & Zeitlinger. 1988.

- SHARPEY-SCHAFFER, E.P. Effect of respiratory acts on the circulation. In: W.F. Hamilton (ed.). *Handbook of Physiology II*; vol 3. Washington (DC), American Physiological Society, 1962. Pp. 1875-86
- SHULTE, K.L., J. BRAU, W. MEUER-SABELEK, et al. Functional versus structural changes of forearm vascular resistance in hypertension. *Hypertension* 11 (1988) 320-325
- SIVERTSSON, R. Structural adaptation in borderline hypertension. *Hypertension suppl III*, 6 (1984) 103-107
- SIVERTSSON, R., R. SANNERSTEDT & Y. LUNDGREN. Evidence for peripheral vascular involvement in mild elevation of blood pressure in man. *Clin Sci Mol Med* 51 (1976) 65s-68s
- SMITH, S.A., T.J. STALLARD & W.A. LITTLER. Estimation of sinoaortic baroreceptor heart rate reflex sensitivity and latency in man: a new microcomputer assisted method of analysis. *Cardiovasc Res* 20 (1986) 877-882
- SMYTH, H.S., P. SLEIGHT & G.W. PICKERING. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circ Res* 24 (1969) 109-21
- SPEYER, J.D. Levert een Valsalva Manoeuvre een maat voor de baroreflexgevoeligheid? Amsterdam, Fysiol. Lab. Universiteit van Amsterdam, 1983. Scriptie
- STEPTOE, A. & Y. SAWADA. Assessment of baroreceptor reflex function during mental stress and relaxation. *Psychophysiology* 26 (1989) 140-7
- TAKESHITA, A., S. TANAKA, A. KUROIWA & M. NAKAMURA. Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertensives. *Circulation* 51 (1975) 738-742
- TRIMARCO, B., M. VOLPE, B. RICCIARDELLI, C. VIGORITO, N. DE LUCA, L. SACCA & M. CONDORELLI. Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex responsiveness in borderline hypertensives. *Cardiology* 70 (1983) 6-14
- WESSELING, K.H., J.J. SETTELS, G.M.A. VAN DER HOEVEN, et al. Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovasc Res* 19 (1985) 139-145
- WIJNTJES, C., G. FRIJSTEIN, G. VAN KUILENBURG, C. OPMEER & A. GAILLARD. Onderzoek met de stressomat bij automatiseerders van de Rijksbelastingdienst. Soesterberg, IZF-TNO, 1990. (Ademhaling en stress deel IV)
- ZANCHETTI, A., G. BACCELLI & G. MANCIA. Fighting emotion and exercise: cardiovascular system in the cat. In: Onesti, G., et al (eds). *Regulation of blood pressure by the central nervous system*. New York, Grune & Stratton, 1976.

Reprografie NIPG-TNO
Projectnummer: 5051