

**PLASMA-EIWITTEN EN
COLLOID-OSMOTISCHE DRUK
NA HET ACUTE MYOCARDINFARCT**

PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. B. LEIJNSE
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP
WOENSDAG 11 MEI 1977 DES NAMIDDAGS
TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

SIERD JILDERT SMITH
GEBOREN TE UTRECHT IN 1943



DR. W. BACKHUYS, UITGEVER
ROTTERDAM, 1977

PROMOTORES : PROF. DR. J. GERBRANDY
DR. H.G. VAN EYK

CO-REFERENTEN : PROF. P.G. HUGENHOLTZ
PROF. DR. W.C. HÜLSMANN

ISBN 90 6279003 8

Aan mijn ouders

Aan Ellen

Aan Gwendolyn en Oliver

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Inwendige Geneeskunde
I van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.
(Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy)

De patiëntenstudies werden verricht in het Thoraxcentrum van het
Academisch Ziekenhuis Dijkzigt (Hoofd: Prof. P. G. Hugenholtz) en in
de afdeling Cardiologie van het Bergweg Ziekenhuis (Hoofd: Dr. J.C.
van der Steur).

De publicatie van dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door
financiële steun van de Nederlandse Hartstichting.

INHOUD

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	12
TEN GELEIDE	13
HOOFDSTUK I. Veranderingen in de concentraties van plasma-eiwitten en in de colloïd-osmotische druk tijdens weefselnecrose	15
A. De plasma-eiwitten	
A 1. Inleiding.	15
A 2. De veranderingen in plasma-eiwitgehalten na "tissue injury".	16
2 1. De reactie van het RES op ziekten, die gepaard gaan met weefselverval	16
2 2. De reactie van de lever op ziekten, die gepaard gaan met weefselverval.	17
A 3. Hoe specifiek zijn de veranderingen in concentratie van de plasma-eiwitten voor een ziekte	20
A 4. Hoe is de relatie tussen de omvang van "tissue injury" en de mate van verandering in concentratie van de "acute phase reactants"	22
A 5. Hoe is de samenhang tussen de lokale en de algemene reactie op "tissue injury"	24
A 6. Conclusies en formulering van de vraagstelling	28
B. De colloïd-osmotische druk	
B 1. Inleiding.	29
B 2. Definitie van het begrip osmotische druk	30
B 3. De colloïd-osmotische druk en het Donnan-evenwicht	31
B 4. De relaties tussen de colloïd-osmotische druk en het gehalte en de samenstelling van de plasma-eiwitten	34
B 5. De regulatie van de colloïd-osmotische druk van het plasma	38
B 6. De colloïd-osmotische druk in de kliniek	39
B 7. Conclusies en formulering van de vraagstelling	45
HOOFDSTUK II. De keuze van het myocardinfarct als model van weefselnecrose.	47

1. Inleiding.	47
2. De bepaling van de grootte van het hartinfarct met de pathologisch-anatomische methode en de gevolgen van necrose	47
3 A. De relatie tussen de piekwaarde van de myocard-enzymen en het pathologisch-anatomisch gemeten myocardinfarct	49
3 B. Verschillen in de specificiteit van de myocard-enzymen	50
3 C. Verschillen in registratie	52
4. Piekwaarde of "enzymatische grootte" van het myocardinfarct.	52
5. De berekening van de "enzymatische grootte" van het infarct.	54
6. Conclusies en formulering van de vraagstelling	56
HOOFDSTUK III. Methoden van onderzoek	58
1. Inleiding.	58
2. Overzicht van de uitgevoerde chemische en fysische bepalingen	58
3. De berekening van de "enzymatische grootte" van het infarct.	71
4. Kwantificering van de "acute phase reactants".	74
HOOFDSTUK IV. Proefopstelling en selectie van patiënten gebaseerd op controlestudies.	77
1. Inleiding.	77
2. De invloed van verschillende soorten therapeutische ingrediënten op het gehalte van de plasma-eiwitten (controle-experiment).	79
2a. Inleiding.	79
2b. Proefopstelling en patiëntenselectie	79
2c. Resultaten	81
2d. Conclusies	85
3. Hoe groot zijn de fluctuaties in eiwitgehalten bij anamnestic gezonde personen over een zekere tijd (controle-experiment).	85

3a. Inleiding.	85
3b. Proefopstelling.	86
3c. Resultaten	87
3d. Conclusies	91
4. Practische consequenties van de besproken controle-experimenten voor de samenstelling van het patiëntenmateriaal en voor het gevolgde schema van onderzoek.	91
5. Proefopstelling en selectie van patiënten met acuut myocardinfarct (Groep I: Bergweg Ziekenhuis).	93
5a. Selectie van patiënten	93
5b. Schema van onderzoek	94
5c. Klinische gegevens van de onderzochte patiënten.	96
5d. Controle-groep	96
6. Proefopstelling en selectie van patiënten met longoedeem t.g.v. myocardinfarct (Groep II: Dijkzicht Ziekenhuis).	98
6a. Selectie van patiënten	98
6b. Schema van onderzoek	99
HOOFDSTUK V. De invloed van veranderingen in plasmavolume op de "enzymatische (meting van de) grootte" van een myocardinfarct.	100
1. Inleiding	100
2. Het verloop van de haematocriet en het haemoglobine-gehalte na het optreden van een myocardinfarct	100
2a. Literatuuroverzicht	100
2b. Resultaten.	102
2c. Bespreking.	108
2d. Conclusies.	111
3. De enzymatisch bepaalde grootte van het infarct: invloed van veranderingen in plasmavolume en de relatie tot het optreden van longoedeem	112
3a. Inleiding	112

3c. Bespreking en conclusies.	119
HOOFDSTUK VI. De kwantitatieve relaties tussen de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de "acute phase reactants"; inter-individuele variaties in reactiepatroon ; andere paramete- rs voor ziekte-activiteit.	121
1. Inleiding	121
2. Het verloop van de concentraties van de "acute phase re- actants" in de tijd	122
2a. Inleiding	122
2b. Resultaten.	123
2c. Bespreking.	129
2d. Conclusies.	131
3. De kwantitatieve relatie tussen "enzymatische grootte" van het infarct en de "acute phase reactants". Aanwijzingen voor inter-individuele variaties in reactiepatroon.	131
3a. Inleiding	131
3b. Resultaten.	132
3c. Bespreking.	142
3d. Conclusies.	146
4. Andere parameters voor ziekte-activiteit: temperatuur, leucocytose en schildklierhormoon	147
4a. Inleiding	147
4b. Resultaten.	149
4c. Casuïstiek.	155
4d. Bespreking.	157
5. Samenvatting en hypothese	161
HOOFDSTUK VII. De relatie tussen colloïd-osmotische druk, plas- mavolume en plasma-eiwitten na een myocardinfarct.	164
1. Inleiding	164
2. Het verloop van de colloïd-osmotische druk na het ont- staan van een myocardinfarct.	164
2a. Inleiding	164

2b. Resultaten.	165
2c. Bespreking.	168
2d. Conclusies.	169
3. Het verband tussen het verloop van colloïd-osmotische druk, haematocriet, totaal eiwitgehalte en albumine-concentratie in het plasma	170
3a. Inleiding	170
3b. Resultaten.	170
3c. Bespreking.	174
3d. Conclusies.	179
4. De relatie tussen colloïd-osmotische druk en de "acute phase reactants", in het bijzonder met betrekking tot de daling in albumine-concentratie	179
4a. Inleiding	179
4b. Resultaten.	180
4c. Bespreking.	184
5. Conclusies.	187
HOOFDSTUK VIII). De colloïd-osmotische druk en het ontstaan van longoedeem	188
1. Inleiding	188
2. Resultaten.	190
3. Casuïstiek.	193
4. Bespreking.	197
5. Conclusies.	199
SLOTBESCHOUWING.	200
SAMENVATTING	202
SUMMARY.	213
LITERATUURLIJST.	223
NASCHRIFT.	236
CURRICULUM VITAE	238

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

Haemoglobine.	Hb
Haematocriet.	Ht
Bloedbezinking.	BSE
Fibrinogeen	Fibr.
Haptoglobine.	Hp
α_1 -Zure glycoproteïne	α_1 AGp
α_1 -Antitrypsine	α_1 Atr
C-Reactieve proteïne.	CRP
α_2 -Macroglobuline	α_2 M
Albumine.	Alb
Transferrine.	Tr
Totaal eiwitgehalte	TE
Immuunglobuline-G	IgG
Immuunglobuline-A	IgA
Immuunglobuline-M	IgM
Creatinephosphokinase	CPK
Glutamaat oxaalacetaat transaminase	GOT
Lactaat dehydrogenase	LDH
α -Hydroxyboterzuur dehydrogenase (= LDH 1,2).	α -HBDH
Thyroxine	T ₄
Trijodothyronine.	T ₃
Thyroxine-bindend globuline	TBG
Thyroxine-bindend pre-albumine.	TBPA
Thyrotrofine (Thyroid stimulating hormone).	TSH
Reverse-trijodothyronine.	rT ₃
Colloïd-osmotische druk	COD
Pulmonale capillaire wiggedruk.	PCW
Critische druk.	CrD
Standaarddeviatie	sd
"Standard error of the mean".	SEM
Variatie-coëfficiënt.	VC
Reticulo-endotheliale systeem	RES
Coronary Care Unit.	CCU

TEN GELEIDE

De reactie van het menselijk lichaam op ziekten, die gepaard gaan met weefselverval ("tissue injury") wordt gekenmerkt door onder andere: temperatuursverhoging, leucocytose, verhoging van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE), de "acute phase reaction", en de daling in plasma T_3 -gehalte. De "acute phase reaction" wordt gekarakteriseerd door verhoogde productie van onder andere: haptoglobine, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, C-reactieve proteïne en fibrinogeen, terwijl albumine en transferrine in concentratie dalen.

De vraag doet zich voor of er een kwantitatieve relatie bestaat tussen de omvang van weefselverval, bij voorbeeld van een myocardinfarct, en de productie door de lever van deze "acute phase reactants". Het antwoord hierop is nog niet duidelijk. Indien een kwantitatieve relatie zou zijn aan te tonen, dan geeft dit steun aan de hypothese, dat een humorale factor uit het gebied van weefselverval de lever aanzet tot productie van de "acute phase reactants".

De hartspier necrose onderscheidt zich in twee opzichten van andere vormen van weefselverval: de grootte is min of meer nauwkeurig te bepalen en het tijdstip van optreden is min of meer precies vast te stellen. Derhalve leek het myocardinfarct een aantrekkelijk biologisch model om de mogelijkheid van een kwantitatieve relatie tussen de "enzymatische grootte" van het infarct en de "acute phase reactants" te onderzoeken.

Het uniforme type van "tissue injury" laat bestudering van inter-individuele verschillen in de "acute phase reaction" toe.

Bovendien werd retrospectief onderzoek gedaan naar het verloop in de tijd van de T_4 en T_3 -gehalten in het plasma bij patiënten met een bewezen myocardinfarct. De kwantitatieve relatie tussen de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de specifieke veranderingen in T_3 -gehalte (T_3/T_4 -ratio), de temperatuursverhoging en de leucocytose werd eveneens bestudeerd.

Het bleek, dat in het kader van de "acute phase reaction" de albumine-concentratie in het plasma daalde. Daar albumine in belangrijke mate bijdraagt tot de colloïd-osmotische druk en daar deze laatste een belangrijke factor is in de homeostase van de intra- en extravasculaire waterhuishouding, bleek het nodig de colloïd-osmotische druk in de onderzoeken te betrekken.

In de literatuur werd geen antwoord gevonden op de vraag hoe het verloop in de tijd is van de colloïd-osmotische druk na het optreden van een myocardinfarct. De relaties tussen veranderingen in de colloïd-osmotische druk en veranderingen in respectievelijk de haematocrietwaarde, het totaal eiwitgehalte en de albumineconcentratie in het plasma werden tevens in de beschouwingen betrokken.

Tenslotte werd ook de rol onderzocht van de colloïd-osmotische druk in de pathogenese van cardiaal longoedeem. In het bijzonder werd onderzocht of de critische druk (= gemiddelde pulmonale capillaire wiggedruk minus colloïd-osmotische druk) een betere index zou zijn voor het al dan niet aanwezig zijn van longoedeem dan de gemiddelde pulmonale capillaire wiggedruk alleen.

I. VERANDERINGEN IN DE CONCENTRATIES VAN PLASMA-EIWITTEN EN IN DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK TIJDENS WEEFSELNECROSE

A. DE PLASMA-EIWITTEN

A.1 INLEIDING

Bij ieder soort van trauma ziet men naast een lokale ontstekingsreactie een algemene reactie optreden, zoals blijkt uit de temperatuursverhoging, de leucocytose en de veranderingen in het eiwitspectrum.

De veranderingen in het eiwitspectrum zijn het gevolg van de reactie van de lever en/of het reticulo-endotheliale systeem (RES) op ziekten, die gepaard gaan met weefselverval ("tissue injury"). Weefselverval is een Nederlandse vertaling van "tissue injury". Het is niet geheel duidelijk wat men onder "tissue injury" moet verstaan. Het begrip is van toepassing op ziekten, zoals infectieziekten, rheumatoïde arthritis en maligniteiten, waarvan aangenomen wordt, dat er weefsel tijdens het ziekteproces versneld ten gronde gaat.

In dit hoofdstuk zullen wij ingaan op:

- De veranderingen in plasma-eiwitgehalten na "tissue injury".
- Hoe specifiek zijn de veranderingen in de samenstelling van de plasma-eiwitten voor een ziekte?
- Hoe is de relatie tussen de omvang van "tissue injury" en de mate van verandering in de concentraties van de plasma-eiwitten?
- Hoe is de samenhang tussen de lokale en de algemene reactie op "tissue injury"?

A.2 DE VERANDERINGEN IN PLASMA-EIWITGEHALTEN NA "TISSUE INJURY"

Wanneer wij ons afvragen welke eiwitveranderingen optreden na een trauma, kunnen wij de volgende indeling maken, die bepaald wordt door de productieplaats:

- De immuunglobulinen, die worden geproduceerd door het RES.
- De "andere" plasma-eiwitten, die voornamelijk worden geproduceerd door de lever.

2.1 DE REACTIE VAN HET RES OP ZIEKTEN, DIE GEPAARD GAAN MET WEEFSELVERVAL

Bij introductie van lichaamsvreemde antigenen ziet men gewoonlijk een stijging van het gehalte aan immuunglobulinen. Ook bij lichaamseigen eiwitten kan een reactie optreden. Na operaties of brandwonden (Drylie, 1968) is de vermeerde concentratie van immuunglobulinen te verklaren door het optreden van infecties.

Het myocardinfarct (Bachmann, 1968; Ebringer, 1971), als voorbeeld van een aseptische necrose, is een beter model om de reactie van het RES op ziekten, die gepaard gaan met weefselverval zonder introductie van lichaamsvreemde antigenen te bestuderen dan voornoemde. Zo vond Ebringer bij 30 van de 54 patiënten, dat het beloop van IgG een daling liet zien tot een minimum (gedurende de 4^e tot de 7^e dag), gevolgd door een stijging met een piekwaarde gedurende de 11^e tot 15^e dag. IgA en IgM toonden geen significante veranderingen. De stijging in IgG-gehalte valt min of meer samen met het optreden van het post-myocardinfarct-syndroom (Markoff, 1968) in de tweede tot derde week na het infarct. Daar auto-antilichamen tegen hartspierweefsel in het bloed aangetoond kunnen worden, lijkt het aannemelijk, dat de stijging van het IgG-gehalte een reactie is van het RES op gedenateerde

weefselproducten en dode cellen, die antigene eigenschappen hebben gekregen.

2.2 DE REACTIE VAN DE LEVER OP ZIEKTEN, DIE GEPAARD GAAN MET WEEFSELVERVAL

De reactie van de lever op "tissue injury" wordt aangeduid met de naam "acute phase reaction" en onderscheidt zich door óf een vermeerderde óf een verminderde productie van een aantal plasma-eiwitten, "acute phase reactants" genoemd. Deze reactie van de lever op "tissue injury" zien wij onafhankelijk van het agens ontstaan, b.v. bij bacteriële infecties, acuut myocardinfarct, chirurgische ingrepen, bindweefselziekten als rheumatoïde arthritis en vele andere. Men kan derhalve stellen, dat het een aspecifiek fenomeen is.

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de meest bekende "acute phase reactants", wat betreft de richting en mate van verandering in concentratie bij patiënten, die een operatie ondergingen (Gordon, 1970).

De plasma-eiwitten, die stijgen in concentratie worden positieve "acute phase reactants" genoemd; de plasma-eiwitten, die dalen in concentratie worden de negatieve "acute phase reactants" genoemd (Alper, 1974).

Het verloop van de concentraties van de "acute phase reactants" in de tijd kan als volgt worden samengevat (Owen, 1967):
De piekwaarde (is hoogst gemeten concentratie in het plasma) vindt men voor α_1 -antitrypsine en α_1 -zure glycoproteïne gedurende de 3^e tot 4^e dag, haptoglobine gedurende de 3^e tot 7^e dag, C-reactieve proteïne op de 3^e dag, fibrinogeen op de 8^e dag en ceruloplasmine gedurende de 5^e tot 11^e dag. α_2 -Macroglobulineconcentratie verandert niet en de minimale concentratie van al-

Tabel 1. Eiwitten, die een verandering in concentratie tonen na trauma. Alle patiënten ondergingen 8 uur of langer voor afname van het tweede bloedmonster een operatie. Tabel overgenomen uit Plasma protein Metabolism: A.H.Gordon (1970)

		Concentratie in plasma in % van de pre-operatieve waarden
Verhoogd	Fibrinogeen	> 200
	Haptoglobine	206
	Orosomucoïd	> 200
	C-Reactieve proteïne	> 200
	α_1 -Antitrypsine	> 200
	Complement C ³	122
	Ceruloplasmine	124
	Gemakkelijk te precipiteren glycoproteïne	140
Onveranderd	Meer dan 30 andere eiwitten (w.o. α_2 -macroglobuline)	
Verlaagd	Thyroxine bindend pre-albumine	69
	α_1 -Lipoproteïne	-
	β -Lipoproteïne	77
	Transferrine	78
	Albumine	80

bumine en transferrine vindt men tussen de 4^e en 10^e dag na "tissue injury".

Wanneer wij stellen, dat de "acute phase reaction" een reactie van de lever is op een trauma, dan impliceert dit, dat de in ta-

bel 1 genoemde eiwitten in de lever moeten worden geproduceerd. De klassieke experimenten van Miller (1954a & b) maakten voor een aantal plasma-eiwitten duidelijk, dat zij vrijwel uitsluitend in de lever worden gesynthetiseerd.

Neuhaus (1966) toonde in leverperfusie-proeven met incorporatie van radio-actief gemerkte aminozuren aan, dat het 4 tot 6 uren duurde, voordat in de plasmaproteïnen-synthese de "acute phase reaction" manifest werd als reactie op een trauma. Dat de levercellen tot op zekere hoogte gespecialiseerd zijn voor de synthese van bepaalde plasmaproteïnen, werd door Hamashima (1964) en Peters (1966) aangetoond.

De acute effecten van trauma op de plasmaproteïnen-concentraties kunnen het best worden uitgelegd in termen van een verandering van de synthese van de eiwitten in de lever. De verandering van de concentratie van een eiwit in de loop der tijd in het intravasculaire compartiment wordt bepaald door: de synthese, de afbraak en de verdeling tussen intra- en extravasculair compartiment. Voor de positieve "acute phase reactants" moet de verhoogde synthese, althans tijdelijk, het katabolisme overheersen (John, 1969; Hurlimann, 1966; Goldsworthy, 1970). De hypothese is dat de lever tot deze verhoogde synthese wordt aangezet door een humorale factor of factoren, gegenereerd door het trauma zelf (Darcy, 1964a & 1965). In principe kan het zo zijn, dat elke "acute phase reactant" een modulator kent of dat er één modulator is voor alle "acute phase reactants".

In geval van de negatieve "acute phase reactants" zal een verminderde synthese (Jamieson, 1975) in combinatie met een veranderde distributie aanvankelijk overheersen. Door Mouridsen (1967) werd bij patiënten, die een mamma-biopsie of een ablatio mammae ondergingen, aangetoond, dat het katabolisme van ^{131}I -albumine

na de ingreep, vergeleken met ervoor, normaal was. Er werd echter een verhoogde eliminatie aangetoond. Verondersteld werd dat deze verhoogde eliminatie een verlies van albumine in het wondgedeelte was. In twee andere studies kon Mouridsen (1968, 1969) aantonen, dat er inderdaad een verhoogde lekkage was van albumine in de wond. Hij toonde aan, dat het "wondcompartiment" niet in evenwicht is met de overige compartimenten, met name omdat de lymphedrainage vanuit de wond verminderd is; het albumine wordt als het ware "gevangen" in de wond.

De toename van de specifieke activiteit van albumine was 4 dagen na de operatie in de wond aan te tonen. Deze ophoping van albumine in het wondgebied was aanzienlijk, tenminste 30% van de daling van de plasma-albumine-concentratie na operatie kon hieraan worden toegeschreven.

Dat de andere "acute phase reactants" ook in het wondgebied aanwezig zijn, met name bij het myocardinfarct, werd aangetoond door Kushner (1963) voor C-reactieve proteïne, door Kent (1967) voor albumine, fibrinogeen en glycoproteïnen en door Agostoni (1972) voor orosomucoïd en haptoglobine. De laatste twee genoemde onderzoekers toonden tevens aan dat, naarmate de tijd verstreek, de concentratie van de "acute phase reactants" in het plasma toenam en dit geschiedde tevens in het wondgebied.

Aan het einde van dit hoofdstuk zal worden gepoogd een antwoord te geven op de vraag wat de "acute phase reactants" in het wondgebied doen.

A.3 HOE SPECIFIEK ZIJN DE VERANDERINGEN IN CONCENTRATIE VAN DE PLASMA-EIWITTEN VOOR EEN ZIEKTE

De vraag of de lever op verschillende ziekten die gepaard gaan met weefselverval, verschillend reageert, werd bestudeerd door

eiwitspectra van verschillende ziekten onderling te vergelijken. Zo zag men, dat de ten gevolge van verschillende oorzaken voor "tissue injury" optredende veranderingen in het eiwitspectrum, bepaald met behulp van elektroforese, steeds eenzelfde patroon toonden, namelijk een daling in albumine-gehalte, een stijging in de α_1 - en α_2 -globuline fracties en variabele veranderingen in β - en γ -globuline fracties. Voor een bepaalde ziekte specifiek te noemen veranderingen werden bij deze studies niet gevonden (Probst, 1958; Lawrence, 1961; Belfrage, 1963).

In latere jaren, toen het mogelijk werd door middel van immuno-diffusie technieken, individuele eiwitten kwantitatief te bepalen, kon het onderzoek naar voor een ziekte kenmerkende eiwitveranderingen pas goed starten. De onderzoekingen van Müller (1968a & b) en Clarke (1970a & b) lieten zien, dat er een zeker onderscheid was tussen eiwitveranderingen ten gevolge van acute en chronische ziekten. Bij acute ziekten ziet men zowel een positieve als een negatieve "acute phase reaction", terwijl bij chronische ziekten de negatieve "acute phase reaction" meer op de voorgrond stond. Afhankelijk van de activiteit van de chronische ziekte komt in meer of mindere mate de positieve "acute phase reaction" tot expressie; daarbij moet men rekening houden met de invloed van de voedingstoestand op de plasma-eiwitgehalten (Miller, 1970).

Clarke (1970a & b, 1971) meent, op grond van zijn bevindingen bij ziekten als tuberculose, rheumatoïde arthritis, influenza en bij hernia inguinalis operatie, dat er afhankelijk van de aard van de prikkel (type ziekte) een ander patroon van eiwitveranderingen kan ontstaan.

Crockson (1966) en Aronson (1972), die de "acute phase reaction" bij verschillende typen operaties bestudeerden, vonden weliswaar

verschillen in kwantitatieve response van de verschillende onderzochte "acute phase reactants", zij konden echter niet vaststellen of er sprake was van voor de ziekte specifieke verschillen in reactiepatroon dan wel of er inter-individuele variaties in de response bestonden.

A.4 HOE IS DE RELATIE TUSSEN DE OMVANG VAN "TISSUE INJURY" EN DE MATE VAN VERANDERING IN CONCENTRATIE VAN DE "ACUTE PHASE REACTANTS"

Met behulp van longitudinale studies onderzocht men in de tijd het verloop van het gehalte van de diverse "acute phase reactants" in relatie tot verschillende soorten "tissue injury". Als model koos men hiervoor óf chirurgische ingrepen óf het myocardiinfarct. Het doel van dergelijke studies was om na te gaan of er een kwantitatieve relatie bestond tussen de omvang van "tissue injury" en de mate van verandering van de "acute phase reactants" en of ieder plasma-eiwit een eigen regulatiemechanisme had.

Eén van de eersten, die het chirurgisch model koos voor een longitudinale studie was Probst (1958). Hij onderzocht de veranderingen in het eiwitspectrum bij verschillende gynaecologische ingrepen, die in mate van "tissue injury" verschilden (b.v. amputatie van de portio uteri en een radicaal operatie wegens carcinoom). In zijn studie kwam hij tot de volgende conclusies: Ten eerste, dat er, zoals in de lijn der verwachtingen lag, een kwantitatieve relatie bestond tussen omvang van het operatietrauma en de mate van verandering in concentraties van de eiwitten.

Ten tweede, dat bij een reeds aanwezige reactie op "tissue injury" er ten gevolge van een tweede trauma (operatie) geen belangrijke verdere stijging van de "acute phase reactants" op-

trad. Ditzelfde zag ook McCathie (1966) en hij suggereert, dat er een plafond is aan de mogelijkheid van de lever om op "tissue injury" te reageren.

Andere onderzoekers, zoals Crockson (1966), Werner (1967) en Aronsen (1972) bestudeerden de effecten van verschillende andere operaties op het verloop van de "acute phase reactants". Bij al deze studies bestaan voor een goede interpretatie van de gegevens de reeds genoemde bezwaren, nl. dat vele patiënten reeds op het moment van operatie een "acute phase reaction" hadden, verder vaak bloedtransfusies kregen en vena-secties ondergingen. De enige zuivere studie op dit punt is die van Clarke (1971) bij patiënten, die een hernia inguinalis operatie à froid ondergingen.

Bij de bestudering van het myocardinfarct heeft men ten opzichte van het operatiemodel de volgende voordelen: het moment van optreden is vaak vrij nauwkeurig te bepalen, wondinfecties treden niet op en de omvang van weefselverval is door middel van bepalingen van enzymactiviteit in maat en getal uit te drukken (zie Hoofdstuk II).

Gebruikmakend van het myocardinfarct als model voor "tissue injury", kon het verloop tegen de tijd van de "acute phase reactants" vrij nauwkeurig vastgesteld worden (Bachmann, 1968; Agostini, 1970; Johansson, 1972). Een antwoord op de vraag of ieder eiwit een eigen regulatiemechanisme heeft, kon echter niet gegeven worden.

Op de vraag of er een kwantitatieve relatie tussen grootte van het myocardinfarct en de mate van verandering van de "acute phase reactants" bestaat, kon geen duidelijk antwoord gegeven worden. Zo onderzocht Agostoni (1970) 51 patiënten met een myocardinfarct, waarbij hij tot de conclusie kwam, dat wanneer het kli-

nisch verloop gunstig was, er een snellere normalisatie van de "acute phase reactants" optrad dan bij een klinisch gecompliceerd beloop. Johansson (1972) kon bij 12 patiënten met een myocardinfarct, bij wie hij frequent de "acute phase reactants" bepaalde, geen kwantitatieve relatie aantonen tussen de procentuele verandering van de "acute phase reactants" en de op dag 2 en op dag 3 na het optreden van het infarct bepaalde activiteit van GOT en LDH. Zoals in hoofdstuk II besproken zal worden, lijkt het niet waarschijnlijk, dat de piekwaarde voor GOT en LDH feitelijk gemeten is. Ook Fellahi (1973) die bij 44 patiënten met een myocardinfarct de relatie naging tussen het verloop van de activiteit van LDH1 en 2 in het plasma en de verandering in concentraties van een aantal "acute phase reactants", kon niet tot een verder onderscheid komen dan "klinisch goed" en "klinisch niet goed".

A.5 HOE IS DE SAMENHANG TUSSEN DE LOCALE EN DE ALGEMENE REACTIE OP "TISSUE INJURY"

Wanneer wij proberen de essentie van het ontstekingsproces onder woorden te brengen, dan mogen wij Bonta (1976) citeren: "As inflammation is essentially a protective response, it should not last longer than necessary to achieve its objective, which is clearing the field for repair". Dit houdt in, dat de ontstekingsreactie eo ipso een homeostatisch fenomeen is. Aanwijzingen voor een biochemische achtergrond voor dit zelf-limiterende karakter van het ontstekingsproces werden voor het eerst gevonden door Rindani (1956) die in het wondvocht stoffen met anti-inflammatoire eigenschappen aantoonde.

Veel onderzoek is verricht naar deze stoffen, waarvan men dacht dat deze ter plaatse van het weefselverval zouden ontstaan

en daar ook werkzaam zouden zijn.

Wanneer Bonta spreekt over deze stoffen (1970, 1974), die hij aanduidt met de naam "irritated tissue anti-inflammatory factor (I.T.A.I.F.)", schrijft hij er naast de directe lokale anti-inflammatoire werking ook een indirecte aan toe. Deze indirecte anti-inflammatoire werking zou zijn het "triggeren" van de "acute phase reaction" in de lever. Dit doet veronderstellen, dat de "acute phase reactants" een anti-inflammatoire werking bezitten.

Dat een humorale factor (factoren), afkomstig uit het "tissue injury", de lever aanzet tot meerdere productie van de "acute phase reactants" in een grote verscheidenheid van fysiologische en pathologische situaties, is een door Darcy (1964a, 1965) ontwikkelde theorie.

Weimer (1965), die bij ratten het gedrag van α_2 Acute Phase (AP) globuline onderzocht bij een groot aantal vormen van "tissue injury", kon de door Darcy opgestelde theorie - gebaseerd op het gedrag van α_1 -glycoproteïne bij "tissue injury" - van een humorale prikkel ondersteunen. Het onderzoek naar de aard van deze humorale factor staat nog in de kinderschoenen en de stand van zaken wordt het best weergegeven door het volgende citaat, ontleend aan een overzichtsartikel over de "acute phase reaction" van Gordon (1970): "As yet only very preliminary indications as to the nature of the factors responsible for these changed rates of synthesis have become apparant. In all probability in addition to the altered hormonal levels, factors originating at the injury site are of importance".

De vraag of één factor, dan wel meerdere factoren de lever aanzetten tot de "acute phase reaction" is open. Mogelijk zou hierop een antwoord kunnen worden verkregen door de tijdstippen

waarop elke "acute phase reactant" zijn maximale waarde bereikt onderling te vergelijken. Weimer (1967) zag bij ratten, na de eerste maal inspuiten met terpentijn, een stijging van zowel fibrinogeen als α_2 -AP globuline. De tweede maal stegen beide eiwitten tot ongeveer die concentraties gemeten na de eerste maal inspuiten; de derde maal echter na inspuiten van terpentijn liet een minder hoge stijging van fibrinogeen zien dan na de eerste maal. De α_2 -AP globuline steeg echter verder dan na de eerste maal. Deze bevindingen zouden het bestaan kunnen ondersteunen van verschillende systemen, die onafhankelijk van elkaar de synthesesnelheid van de verschillende positieve "acute phase reactants" beheersen. Verder onderzoek zal moeten uitmaken of dit zo is. Op de vraag of er een apart regulatie-systeem bestaat voor de negatieve "acute phase reactants", met name het albumine zullen wij in hoofdstuk 1,85 terugkomen. Ten aanzien van het transferrine weten wij, dat stimuli van verschillende aard de synthesesnelheid kunnen beïnvloeden. Zo zien wij een veranderde synthesesnelheid van transferrine na "tissue injury", maar ook na niet traumatische stimuli als b.v. een vermindering van de partiële zuurstofspanning (Morgan, 1963).

Wanneer wij ons afvragen welke aanwijzingen er zijn, dat de "acute phase reactants" anti-inflammatoire eigenschappen bezitten, moeten wij studies over op dieren uitgevoerde experimenten raadplegen.

Van Gool (1974) heeft duidelijk aangetoond, dat één der "acute phase reactants", het α_2 -foeto-globuline, bij de rat een anti-inflammatoire werking bezit. Uit de studie van Van Gool (1974) weten wij, dat er een duidelijke oedeem-inhiberende werking is van het α_2 -foeto-globuline op het door carrageen geïnduceerde oedeemvocht aan de rattepot.

Aangetoond werd, dat na een voorafgaand trauma (laparotomie of carrageen injectie) het volgende trauma (een carrageen injectie) een verminderde oedeemvorming liet zien. Zo vond hij een significante negatieve correlatie tussen de concentratie α_2 -foeto-globuline in het plasma en het aantal ml. oedeem. Wanneer hij, alvorens carrageen in te spuiten, gezuiverd α_2 -foeto-globuline intraveneus inspoot, zag hij een minder omvangrijk oedeem ontstaan. In een onderzoek naar het aangrijpingspunt van de α_2 -foeto-globuline op de oedeemvorming, zag hij dat het effect niet tot stand kwam via histamine, bradykinine, C_1 -esteraseremmer of C_3 -complementsysteem.

Hoe de anti-inflammatoire werking van de "acute phase reaction" tot stand komt, is nog niet bekend. Dat één of mogelijk meerdere "acute phase reactants" een anti-inflammatoire werking hebben, lijkt zeker te zijn.

Wanneer wij ons nu de vraag stellen: "van welke van de andere "acute phase reactants" is bekend, dat zij een rol spelen in het ontstekingsproces?", dan is fibrinogeen een eiwit met een duidelijk herkenbare functie in de wondgenezing. Binnen enkele minuten is de wond opgevuld met een stolsel, dat bijna uitsluitend bestaat uit geïmmobiliseerde erythrocyten en een fibrine matrix.

Wanneer bij de afbraak van de erythrocyten haem vrijkomt, dan wordt dit gebonden aan haptoglobine.

Toename van vaatpermeabiliteit, cel-lysis en een toename van phagocytose zijn belangrijke componenten van de ontstekingsreactie. Het complement systeem vervult ten aanzien hiervan een belangrijke rol, met name het C_3 (β_{1C} globuline), dat zelf een "acute phase reactant" is.

Ganrot (1969) toonde voor het C-reactieve proteïne aan, dat het een phagocytose bevorderende stof was.

Siegel (1974) voerde het bewijs aan voor de interactie tussen C-reactieve proteïne en het complement systeem. In een overzichtartikel over de "acute phase proteins in woundhealing" komt Gordon (1973) tot de conclusie, dat de plasma-eiwitten door middel van hun lading een positieve invloed hebben op de pinocytose van zowel macrophagen als fibroblasten; voorts hebben zij een passieve functie, in die zin, dat zij de fibroblasten voorzien van aminozuren en monosacchariden voor productie van collageen. Wanneer de anabole elementen in de ontstekingsreactie de katabole gaan overheersen, zou ook het α_1 -antitrypsine zijn rol gespeeld hebben door middel van de protease-inhiberende werking die het heeft (Miesch, 1971). De functie van albumine is die van drager-eiwit en voorts speelt albumine de belangrijkste rol in het in stand houden van de colloïd-osmotische druk. Gezien de neerslag van albumine in het wondgebied, zal door een hogere colloïd-osmotische druk het ontstaan van ontstekingsexsudaat (wondedeem) bevorderd worden. Welke heilzame werking hiervan uitgaat is vooralsnog onbekend.

Uiteindelijk moet men, ondanks het vele dat er over geschreven is, tot de conclusie komen, dat er nog weinig bekend is over de betekenis die de "acute phase reactants" in het ontstekingsproces hebben, en veel van het bovenstaande hypothese is.

A.6 CONCLUSIES EN FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

CONCLUSIES

-Naar mijn mening is nog niet overtuigend aangetoond, dat verschillende ziekten een verschillend patroon in de "acute phase reaction" veroorzaken; wel kan men onderscheid maken tussen acute en chronische ziekten. Inter-individuele variaties in het reactiepatroon zijn naar mijn mening ook een mogelijke verkla-

- ring voor de gevonden verschillen. Een studie waarin voornoemde probleemstelling is nagegaan bij één type "tissue injury", die wat betreft omvang in maat en getal is uit te drukken, hebben wij niet kunnen vinden.
- Er zijn aanwijzingen voor het bestaan van een kwantitatieve relatie tussen omvang van "tissue injury" en de mate van verandering van de "acute phase reactants". Een goed onderzoek, dat deze relatie aantoont bij het myocardinfarct, dat als model voor bestudering van "tissue injury" de voorkeur geniet (zie hoofdstuk I, A4), hebben wij niet kunnen vinden.
 - De samenhang tussen locale en algemene reactie op "tissue injury" is nog lang niet duidelijk; wel zijn er aanwijzingen, dat de "acute phase reactants" een rol spelen in de locale ontstekingsreactie.

FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

1. Is er een kwantitatieve relatie tussen de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de "acute phase reactants"?
2. Zijn er inter-individuele variaties in de "acute phase reaction" ten gevolge van één type "tissue injury", het myocardinfarct?

B. DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK

B.1 INLEIDING

In 1896 postuleerde Starling een nieuwe druk, die in de homeostase van het "milieu intérieur" als opponent van de hydrostatische druk in de capillairen een belangrijke rol moest spelen.

Technische ontwikkelingen in de zestiger jaren (Hansen, 1961; Prather, 1968) maakten het mogelijk om de colloïd-osmotische

druk in kleine plasmamonsters te meten binnen korte tijd, waardoor de meting geschikt werd voor klinische studies. De betekenis van de colloïd-osmotische druk voor de medicus practicus is nog niet geheel duidelijk.

B.2 DEFINITIE VAN HET BEGRIP OSMOTISCHE DRUK

De warmtebeweging van de moleculen, die tot uiting komt in de Brownse beweging, vormt de grondslag van de diffusie. De diffusie wordt beheerst door de Wet van Fick, die stelt, dat het transport van een stof, die ten gevolge van de diffusie per tijdseenheid aan een grensvlak optreedt, evenredig is met de concentratiegradiënt van die stof.

Wanneer de doorlaatbaarheid van een grensvlak, waarover diffusie van het ene compartiment naar het andere plaatsvindt, verschillend is voor oplosmiddel en/of opgeloste stof (b.v. bij dialysehulzen, perkamentpapier en biologische membranen), dan spreken wij van osmose en dan krijgen wij te maken met drukverschillen, die wij osmotische druk noemen.

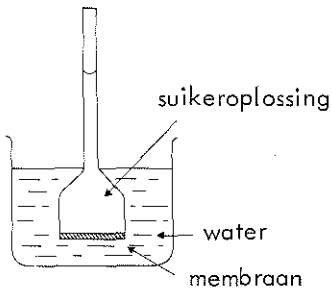


Fig. 1. Het principe van een eenvoudige osmotische drukmeter, waarin het ene compartiment van het andere gescheiden is d.m.v. een membraan, die geen suiker-, maar wel watermoleculen doorlaat.

Dit kunnen wij toelichten aan de hand van Fig. 1, voorstellend een eenvoudige osmometer. Binnen de osmometer bevindt zich een suikerooplossing, daarbuiten water. Tegenover één cm² van het scheidingsvlak - een membraan, die niet voor suiker doorgankelijk is - staan buiten uitsluitend watermoleculen, binnen deels suiker- en deels watermoleculen. Per tijdseenheid zullen er meer watermoleculen van buiten naar binnen gaan, dan van binnen naar buiten. Het gevolg is een resultante waterstroom naar binnen, die aanleiding geeft tot een volumevermeerdering van de suikerooplossing waardoor het niveau in de stijgbuis hoger wordt.

De osmotische druk is door Van 't Hoff als volgt gedefiniëerd: De osmotische druk heeft dezelfde waarde als de gasdruk, die de opgeloste stof zou uitoefenen wanneer die zich in gasvorm in hetzelfde volume bevond als waarin zij nu is opgelost (in een ideale oplossing).

In formule : $\pi = RTc$, waarin π = osmotische druk in atmosferen

$$R = \text{gasconstante} = 0,0823 \frac{\text{atm.}}{^{\circ}\text{K} \times \text{mol/l}}$$

T = temperatuur in $^{\circ}\text{K}$

c = concentratie in molen per liter

B.3 DE COLLOÏD-OSMOTISCHE DRUK EN HET DONNAN-EVENWICHT

Wanneer men de osmotische druk van een oplossing gaat meten met behulp van een membraan, die niet doorgankelijk is voor grote moleculen (ϕ 10 - 100 nanometer) met een molecuulmassa groter dan 10.000 en de oplossing in een colloïdale toestand verkeert, dan spreekt men van colloïd-osmotische druk.

Bij de bepaling van de colloïd-osmotische druk van een colloïdale oplossing, stuit men op de moeilijkheid, dat deze oplossing nooit geheel vrij is van electrolyten. Dit is voor de situ-

atie in het menselijk lichaam duidelijk, daar de eiwitten zich altijd in een gebufferde oplossing met een pH van ongeveer 7.4 bevinden. Een goed inzicht in de berekening van de colloïd-osmotische druk in concrete gevallen - zoals voor plasma waarin een eiwit zich te midden van electrolyten bevindt - op basis van Van 't Hoff's wet, is door Donnan gegeven (zie ook Van Leeuwen, acad. proefschrift, 1964).

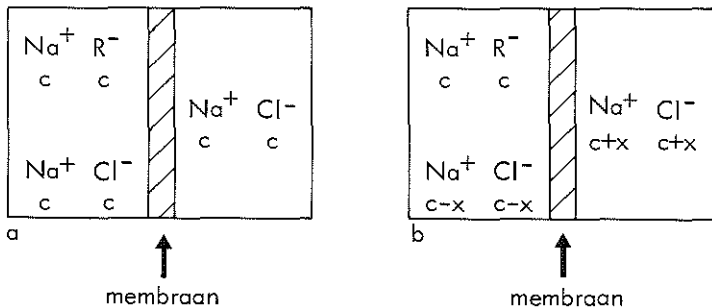


Fig. 2. Het Donnan evenwicht

a. : beginconcentraties

b. : evenwichtssituatie na diffusie

Dit probleem wordt geïllustreerd in Fig. 2, voorstellend een osmometer waarin een waterige oplossing is gebracht, bevattende NaCl en NaR, beide met een concentratie c mol/liter. Aan de buitenkant van de membraan bevindt zich een waterige oplossing bevattende c mol/l NaCl. Wanneer wij aannemen, dat zowel het eiwit NaR als het keukenzout geheel in ionen zijn gesplitst en de membraan alleen voor R^- ondoorgankelijk is, dan zal de colloïd-osmotische druk, berekend met de formule $\pi = RTc$, in dit geval worden

$\pi = 2RTc$. De gemeten druk is in werkelijkheid echter 40% lager dan volgens deze formule berekend wordt.

Het uitgangspunt van Donnan's theorie is, dat rekening moet worden gehouden met het dynamisch evenwicht over de membraan, dat met betrekking tot de Na^+ en Cl^- ionen bestaat. Wegens de elektrische neutraliteitseis zal een Na^+ altijd in gezelschap van een Cl^- ion de membraan passeren.

Stel dat er een hoeveelheid x mol/liter NaCl netto van links naar rechts diffundeert, dan geldt in de evenwichtssituatie:

$$[\text{Na}^+]_{\text{links}} \cdot [\text{Cl}^-]_{\text{links}} = [\text{Na}^+]_{\text{rechts}} \cdot [\text{Cl}^-]_{\text{rechts}}$$

$$\text{of } (2c - x) \cdot (c - x) = (c + x)^2,$$

waaruit volgt $x = 1/5 c$.

In de evenwichtssituatie (zie Fig. 2b.) is het concentratieverschil tussen beide compartimenten dus $1/5 c$. Ingevuld in de formule van Van 't Hoff voor colloïd-osmotische druk $\pi = RT1/5c$. Aanvankelijk dacht men dat de osmotische druk $\pi = RT2c$ zou bedragen. Inderdaad is de gemeten druk, ook volgens berekening, 40% lager dan de druk, die wij ons aanvankelijk hadden voorgesteld. Dit is natuurlijk een theoretisch voorbeeld. In de praktijk weet men nooit hoeveel vrije ionen er naast de eiwitten in het plasma aanwezig zijn. Vaak tracht men uit de concentraties van eiwitten (eiwitfracties) iets te zeggen over de colloïd-osmotische druk. In het gegeven voorbeeld zou de te verwachten colloïd-osmotische druk, alleen op grond van het eiwit RTc zijn, echter rekening houdend met het Donnan-effect is de colloïd-osmotische druk $RT1/5c$.

Zelfs al zou men de concentraties van alle eiwitten in het plasma weten en daaruit de colloïd-osmotische druk berekenen volgens de formule van Van 't Hoff, dan zou men altijd een te lage waarde vinden door de invloed van bovengenoemd Donnan-

effect.

Uiteraard speelt ook bij de wat meer geconcentreerde oplossingen het "niet ideale gedrag" van de oplossing een rol mee in het verschil dat gevonden wordt tussen gemeten en berekende colloïd-osmotische druk.

B.4 DE RELATIES TUSSEN DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK EN HET GEHALTE EN DE SAMENSTELLING VAN DE PLASMA-EIWITTEN

Dat er op theoretische gronden een relatie zal zijn tussen het totaal eiwitgehalte van het plasma en de colloïd-osmotische druk, zal niemand verwonderen. Dit fenomeen is door vele onderzoekers aangetoond (Marty, 1970; Zweifach, 1971; Worning, 1973 en Rowe, 1974).

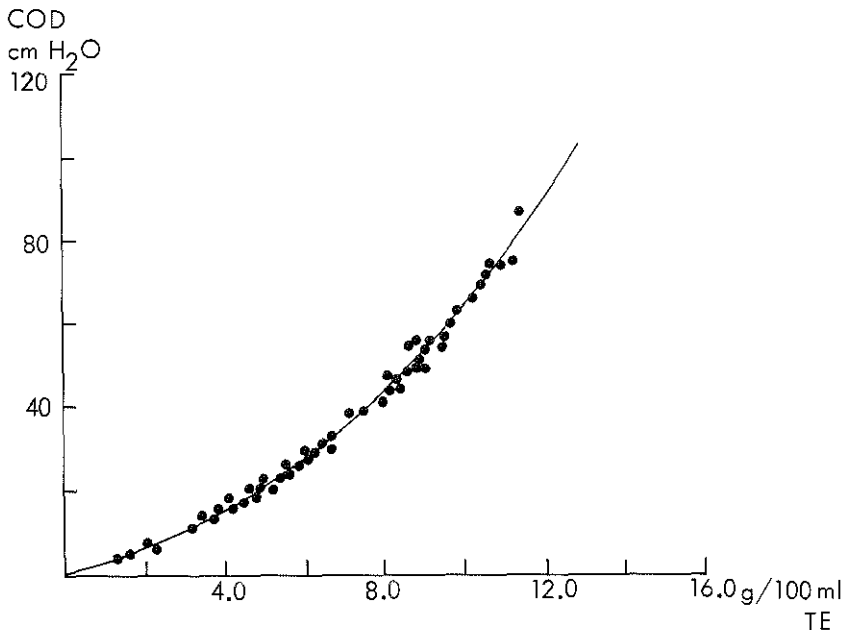


Fig. 3. Relatie tussen de colloïd-osmotische druk in cm. H₂O en het totaal eiwitgehalte in serum (overgenomen uit Worning, 1973).

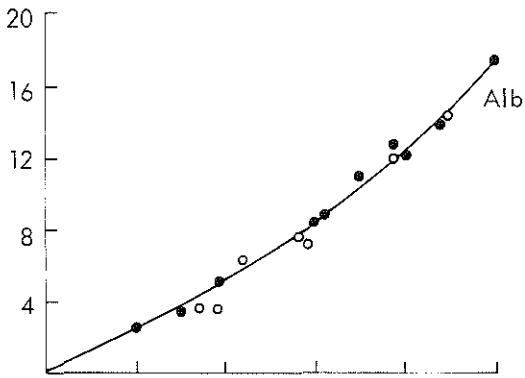
In Fig. 3 is weergegeven het door Worning gevonden verband tussen het totaal eiwitgehalte en de colloïd-osmotische druk. Opgemerkt moet worden, dat dit verband niet rechtlijnig is, hetgeen veroorzaakt wordt door de volgende factoren:

- a. Plasma gedraagt zich niet als een ideale oplossing.
- b. De invloed van het Donnan-evenwicht; in het plasma, in het fysiologisch pH gebied, is het Donnan-effect ongeveer 20% van de totale colloïd-osmotische druk, wanneer de albumine/globuline ratio 1.8 is (Scatchard, 1944).
- c. Verschil in samenstelling van de plasma-eiwitten; daar in biologische systemen eiwitten als mengsels voorkomen, die wat betreft samenstelling nogal kunnen variëren, is een beschouwing van de relatie tussen de totale colloïd-osmotische druk en die van de verschillende componenten van het plasma-eiwitgehalte van belang (Keys, 1938).

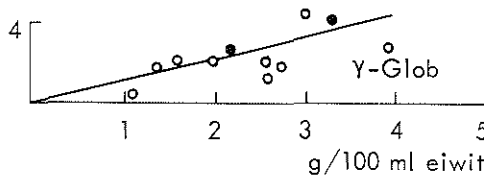
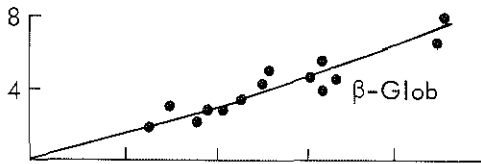
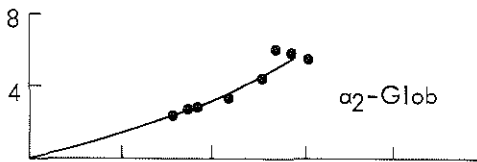
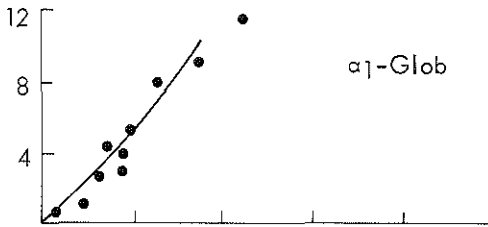
In hoofdstuk I B3 zagen wij, dat het osmotisch effect van een bepaalde oplossing afhankelijk is van het aantal osmotisch actieve deeltjes (molen) per volume-eenheid (liter). Per gewichtseenheid is derhalve het osmotisch effect groter voor klein-moleculaire eiwitten dan voor macro-moleculaire eiwitten. Gewoonlijk levert albumine (mol.mass 69.000) van de plasma-eiwitten de belangrijkste bijdrage aan de colloïd-osmotische druk van het plasma (\pm 85%), omdat de hoeveelheid albuminedeeltjes aanwezig in het plasma, die van de andere eiwitten verre overtreft.

Door Ott (1955) is onderzoek gedaan naar de colloïd-osmotische druk van de verschillende, o.a. door middel van elektroforese gezuiverde, eiwitfracties. Zijn resultaten zijn in Fig. 4. weergegeven. De conclusie, die hieruit getrokken mag worden is, dat voor één gewichtseenheid de colloïd-osmotische druk afneemt in

COD mmHg



- Humaan albumine
Behringwerke
- d.m.v. elektroforese
geïsoleerd serumalbumine



- humaan γ -globuline
Behringwerke
- d.m.v. elektroforese
geïsoleerd γ -globuline

Fig. 4. De colloïd-osmotische druk van gezuiverde eiwitfracties (overgenomen uit Ott, 1955).

deze volgorde der fracties: α_1 -globuline, albumine, α_2 -globuline, β -globuline en γ -globuline. In dit verband dient te worden vermeld, dat het osmotisch effect van fibrinogeen vrijwel nihil is, hetgeen impliceert dat plasma en serum dezelfde colloïd-osmotische druk zouden moeten hebben, ware het niet, dat het gebruikte anti-coagulans een rol mee kan spelen (zie hoofdstuk III).

Vele onderzoekers hebben op grond van experimentele gegevens geprobeerd de relaties tussen totaal eiwitgehalte, albumine- en globuline-fractie en de colloïd-osmotische druk in een mathematische formule vast te leggen (Wells, 1933; Keys, 1938; Scatchard, 1944; Rowe, 1974). De voorspellende waarde van deze formules voor de colloïd-osmotische druk was echter gering. In dit verband willen wij wijzen op het onderzoek van Rowe (1974). Ter controle van de door hem gevonden formule laat hij het verloop van de bepaalde en de berekende colloïd-osmotische druk zien bij een patiënt, die een infusie met albumine krijgt. Er blijkt dan, dat de berekende colloïd-osmotische druk lager is dan de gemeten.

Resumerend kunnen wij stellen, dat het totaal eiwitgehalte, de albumine- en globulineconcentraties en de samenstelling van de globulinenfractie belangrijke factoren zijn, die de colloïd-osmotische druk bepalen. Niet minder belangrijk zijn de invloed van het Donnan-evenwicht en het "niet ideale" gedrag van de plasma-eiwit oplossing. Al deze factoren leiden tot het niet rechtlijnige verband tussen het eiwitgehalte en de colloïd-osmotische druk. Met andere woorden : de enige manier om de colloïd-osmotische druk te weten, is deze te bepalen.

B.5 DE REGULATIE VAN DE COLLOÏD-OSMOTISCHE DRUK VAN HET PLASMA

In het algemeen kan men stellen, dat een lage colloïd-osmotische druk van het plasma het optreden van oedeem door renale vochtretentie zal bevorderen. Daar de colloïd-osmotische druk van het plasma voornamelijk bepaald wordt door het albumine gehalte, mag het fenomeen, dat patiënten met analbuminaemie vaak geen oedeem hebben als een opvallende observatie beschouwd worden (Schultze, 1966). Men kan zich derhalve de vraag stellen of het albumine de colloïd-osmotische druk van het plasma bepaalt.

Het is Bjørneboe geweest, die in 1946 postuleerde, dat de reciproke veranderingen in plasma-albumine- en globulinegehalten, die optraden bij patiënten met een hypergammaglobulinaemie ten gevolge van levercirrhose en hepatitis, gekoppeld waren aan de homoiostase van de colloïd-osmotische druk. De daling in albuminegehalte in het plasma zou compensatoir zijn aan de stijging van de globulinen met het doel de colloïd-osmotische druk constant te houden. Het is met name Rothschild geweest, die veel experimenteel werk heeft gedaan op het vraagstuk van de regulatie van de albuminesynthese. In een studie bij ratten ging Rothschild (1961) het effect na van infusen met dextran (mol. massa 186.000), gedurende twee tot vier weken, op het albumine-metabolisme. Voor, tijdens en na dextraninfusen werd het albumine-metabolisme bestudeerd met ¹³¹I-albumine. De conclusies van dit onderzoek waren, dat dextran de te verwachten toename in plasmavolume gaf en tevens dat er een vergroting was van het totale distributievolume voor albumine. De plasma-albumine concentratie daalde en er was een verschuiving van albumine van de intra-vasculaire naar de extra-vasculaire ruimte. De albumine-afbraak daalde en de albumine-synthese daalde ook. Dit alles leid-

de tot een afname van de totale hoeveelheid uitwisselbare albumine. Studies met stimulatie van de endogene γ -globuline-synthese (Rothschild, 1962) en met toediening van γ -globulinen (Rothschild, 1965) gaven dezelfde uitkomsten ten aanzien van het albumine-metabolisme als gevonden werd bij de studie met dextran. Een toename van de albumine-synthese toonde Matthews (1961) aan na plasmapherese. In het geval men plasmapherese toepaste, werd het intravasculair albuminegehalte op peil gehouden ten koste van het extravasculair albuminegehalte.

Het blijkt dus, dat de plasma-albumine spiegels geen belangrijke rol spelen in de regulatie van de albumine-synthese. De albumine-synthese lijkt een omgekeerd evenredige relatie te hebben met de extravasculaire albumineconcentratie. Voorts suggereren deze studies, dat een verandering van de colloïd-osmotische druk, met name de colloïd-osmotische massa, een invloed heeft op zowel distributie als synthese van albumine. Rothschild (1969) vond bij leverperfusie-studies, dat de hepatocyten reageerden op een verandering van de colloïd-osmotische druk in het perfusie-medium met een verandering in de albumine productie. Het idee dat er een "receptor" in de lever zou zijn, die voor veranderingen in de colloïd-osmotische druk gevoelig is, was toen geboren. Oratz (1970) stelde in een overzichtsartikel dat, indien er een colloïd-osmotische regulator bestond, deze extravasculair, waarschijnlijk in de lever gesitueerd was. Zo zou de hepatocyt, met betrekking tot zijn albumineproductie, kunnen reageren op veranderingen in de colloïd-osmotische druk in de interstitiële ruimte rond de hepatocyt.

Op onze aanvankelijk gestelde vraag of albumine de colloïd-osmotische druk van het plasma reguleert, moeten wij antwoorden, dat het veeleer lijkt, dat de colloïd-osmotische druk binnen ze-

kere grenzen gehouden wordt door middel van veranderingen in de distributie en de synthese van albumine.

B.6 DE COLLOÏD-OSMOTISCHE DRUK IN DE KLINIEK

In deze paragraaf zullen wij bespreken wat de normaalwaarden zijn voor de colloïd-osmotische druk van het plasma en welke fluctuaties daarvan als fysiologisch zijn te beschouwen. Voorts zullen wij nagaan wat in de literatuur bekend is over het verloop tegen de tijd van de colloïd-osmotische druk na ziekten, met name het myocardinfarct. Tenslotte komt de vraag aan de orde of fluctuaties in de colloïd-osmotische druk van het plasma van belang zijn in de pathogenese van longoedeem bij patiënten met een acuut myocardinfarct.

De verschillen tussen de in de literatuur opgegeven normaalwaarden voor de colloïd-osmotische druk (Losowsky, 1962) zijn enerzijds terug te voeren tot verschillen in gebruikte techniek van de meting, anderzijds - en voornamelijk - tot verschillen in de gevolgde methode van afname en behandeling van het bloed.

In 1967 beschrijft Ladegaard-Pedersen de condities waaraan voldaan moet worden; zo moet het bloed onder standaardcondities worden afgenomen (na een half uur liggen en ongestuwd) en worden opgevangen in een buis, die droog heparine bevat (zie verder hoofdstuk III).

De opgegeven normaalwaarden (Ladegaard-Pedersen, 1973) zijn gemiddeld 34,6 cm H₂O (=25,4 mm Hg) met uiterste waarden van 25,6 en 44,8 cm H₂O.

Losowsky (1962) vond gemiddeld 38,7 cm H₂O (=28,5 mm Hg) met uiterste waarden van 32,1 en 44,6 cm H₂O.

Opgemerkt dient te worden, dat er geen verschil gevonden wordt tussen mannen en vrouwen; er is echter wel een invloed van de

leeftijd : met het stijgen van de leeftijd heeft de colloïd-osmotische druk de neiging te dalen (Losowsky, 1962).

Alhoewel de relatie tussen totaal eiwitgehalte en colloïd-osmotische druk van het plasma niet rechtlijnig is, mogen wij toch verwachten, dat bij gezonde personen de variaties in totaal eiwitgehalte grosso modo parallel zullen lopen met variaties in colloïd-osmotische druk.

Door Gerbrandy (acad. proefschrift, 1951) is uitvoerig onderzoek gedaan naar de variaties in totaal eiwitgehalte en haemoglobinegehalte onder invloed van houdingsveranderingen, inspanning, bedrust, maaltijden en voorts werd onderzoek gedaan naar fluctuaties gedurende de dag en de nacht. Zo vond hij, dat van liggende naar staande houding het totaal eiwitgehalte steeg ten gevolge van een verkleining van het circulerend bloedvolume, getuige de stijging in haemoglobinegehalte. Bij overgang van staan naar liggen trad een daling op van het totaal eiwitgehalte en het haemoglobinegehalte, terwijl na drie dagen liggen er weer een stijging optrad. De verklaring hiervoor is als volgt: tijdens liggen wordt het bloedvolume groter, hierdoor neemt het hartminuten volume toe, waardoor een toename in de water- en zoutuitscheiding op gang komt. Het extracellulaire volume en het plasmavolume zullen dan afnemen (haemoglobinegehalte stijgt). Onderzoek naar variaties in colloïd-osmotische druk lieten zien, dat van liggende naar staande houding de colloïd-osmotische druk gemiddeld 14,7% steeg. Ladegaard-Pedersen (1967) en Losowsky (1962) toonden aan, dat de colloïd-osmotische druk bij ambulante personen gedurende de dag nogal wisselde; er was echter wel een tendens tot stijgen van 's ochtends tot 's avonds. Bedrust en de overgang van staande naar liggende houding gaven een daling in de colloïd-osmotische druk te zien.

Marty (1971) zag, dat aan het einde van een periode van 48 uur bedrust, de colloïd-osmotische druk een tendens tot stijgen vertoonde, hetgeen te verklaren is met de observatie van Gerbrandy (zie boven).

Vond Losowsky (1962) dat de variaties van week tot week minder waren dan 10% van de gemiddelde waarde van elk individu, ook de variaties van dag tot dag (Ladegaard-Pedersen, 1967) waren niet groter (8,4% van de gemiddelde waarde van elk individu).

Bij patiënten, die een bepaalde ziekte hebben, zullen veranderingen in eiwitsamenstelling optreden ("acute phase reaction"). Het stijgen in concentratie van de globulinen en het dalen in concentratie van het albumine zullen een andere invloed hebben op het totaal eiwitgehalte dan op de colloïd-osmotische druk. Zo zal het totaal eiwitgehalte een duidelijke invloed ondervinden van de globulinen (gemiddelde mol.massa 170.000), terwijl de colloïd-osmotische druk voornamelijk bepaald wordt door het albumine (mol.massa 69.000).

Gerbrandy (1951) stelde in zijn proefschrift dat het lichaam een zekere neiging heeft om de eiwit-concentratie in het plasma binnen bepaalde grenzen te houden. Deze neiging wordt des te duidelijker naarmate er meer tijd verloopt. Wanneer wij bij patiënten met een myocardinfarct het verloop tegen de tijd van het totaal eiwitgehalte bezien (Kung Ming, 1975), dan zien wij geen significante verandering ondanks een daling in haematocriet van $\pm 10\%$.

Over het verloop tegen de tijd van de colloïd-osmotische druk na een myocardinfarct hebben wij geen studie kunnen vinden; wel na chirurgische ingrepen (Ladegaard-Pedersen, 1969; Webber, 1973). Het bezwaar, dat aan deze studies kleeft is, dat de patiënten bloed- en plasma-infusies kregen. Ladegaard-Pedersen (1969a & b)

vond variaties in de colloïd-osmotische druk tot 10%, terwijl Webber (1973) een merkwaardig constant verloop in de tijd zag tot de 7^e dag na operatie. De relatie tussen variaties in colloïd-osmotische druk en plasmavolume was bij de geopereerde patiënten minder duidelijk; Ladegaard-Pedersen (1969a & b) kon pas een relatie vinden nadat de patiënten gerangschikt waren naar mate van veranderingen in het totaal eiwitgehalte.

De nu volgende beschouwingen zullen gewijd zijn aan de vraag welke variaties in colloïd-osmotische druk wij mogen verwachten bij patiënten met een myocardinfarct en welke rol variaties in colloïd-osmotische druk spelen in de pathogenese van het cardiale longoedeem.

Bij patiënten met een myocardinfarct zal de cardiac output afnemen, hetgeen een zout- en waterretentie tot gevolg heeft; het extracellulaire volume en het plasmavolume zullen toenemen met als gevolg een daling in de colloïd-osmotische druk. Tevens zal in het kader van de "acute phase reaction" ten gevolge van het myocardinfarct, een daling van het albuminegehalte optreden, waardoor de colloïd-osmotische druk nog verder zal dalen. Op deze tendens tot dalen zijn gesuperponeerd de dag- en nacht variaties en de invloed van langdurige bedrust.

Ons therapeutisch handelen - de vochtbalans, de zoutrestrictie in het dieet, medicamenten als digoxine en diuretica - zal een nivellerende invloed hebben op de tendens tot dalen van de colloïd-osmotische druk.

Na het optreden van een myocardinfarct zal ten gevolge van de gestoorde functie van de linker ventrikel niet alleen de colloïd-osmotische druk dalen, maar ook zal de hydrostatische druk in de longcapillairen stijgen (Forrester, 1971) en het ontstaan van longoedeem kan het gevolg zijn.

Het vloeistoftransport over een (long)capillair zal bepaald worden door voornamelijk twee tegengesteldgerichte krachten, nl. de gemiddelde effectieve hydrostatische druk (dat is de hydrostatische druk in de capillairen minus de hydrostatische druk in het interstitium) en de effectieve colloïd-osmotische druk (dat is de colloïd-osmotische druk van het plasma minus die van het interstitiële vocht). Voor een overzicht van de toepassing van het Starling-principe in de kliniek, raadplege men Gerbrandy's proefschrift (1951). Uit de onderzoeken van Gaar (1967a & b, 1969) en Guyton (1959) bleek, dat er voornamelijk twee krachten zijn, die een rol spelen in de pathogenese van longoedeem nl. de hydrostatische druk in de capillairen en de colloïd-osmotische druk in het plasma. Het verschil tussen beide krachten wordt critische druk (CrD) genoemd (= hydrostatische druk minus colloïd-osmotische druk). Daar de absolute waarde voor de colloïd-osmotische druk die van de hydrostatische druk overtreft, is de critische druk een negatieve druk.

In de klinische cardiologie kon meting van de pulmonale capillaire filtratiedruk respectievelijk critische druk pas regelmatig aan het bed plaatsvinden na de komst van de Swan-Ganz catheter (Swan & Ganz, 1970) en de ontwikkeling van een gemakkelijke en betrouwbare methode voor bepaling van de colloïd-osmotische druk (Ladegaard-Pedersen, 1967). De Swan-Ganz catheter maakte continue-meting van de pulmonale arteriële drukken mogelijk bij patiënten met een acuut myocardinfaarct (Rackley, 1972; Saadjian, 1974). De gemiddelde pulmonale capillaire wiggedruk (PCW) correleert gewoonlijk met de eind diastolische druk van de linker ventrikel (Rahimtoola, 1972) en geeft derhalve een indruk over de functie van dit ventrikel. Aangenomen wordt, dat de PCW in het middengebied van de long, de hydrostatische druk in de

longcapillairen weergeeft (Staub, 1974).

Mede op grond van de onderzoeken van Crexells (1973) en Heikkilä (1973) werd gesteld, dat het optreden van longoedeem ten gevolge van een falende linker ventrikel begint bij een PCW van 18 mm Hg. Dat wij het getal van 18 mm Hg met voorzichtigheid moeten hanteren, toont een onderzoek van Lassers (1970). Hij zag dat de thoraxfoto tekenen van longoedeem kon vertonen bij een gemiddelde PCW van 10 mm Hg, maar het kon ook normaal zijn tot een gemiddelde PCW van 20 mm Hg. Op grond van het feit, dat de PCW niet altijd correleert met het optreden van longoedeem werd de kritische druk onderzocht.

B.7 CONCLUSIES EN FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

CONCLUSIES

- De colloïd-osmotische druk kan niet berekend worden uit totaal eiwitgehalte.
- Bloedafname voor bepaling van de colloïd-osmotische druk dient onder standaard condities te geschieden.
- In kortdurende proefopstellingen volgt de colloïd-osmotische druk de variaties in totaal eiwitgehalte en haemoglobinegehalte c.q. het plasmavolume.
- Over het verloop in de tijd van de colloïd-osmotische druk bij ziekten, die een "acute phase reaction" oproepen is nog genoeg niets bekend.
- Op grond van dierexperimentele studies is de rol die de colloïd-osmotische druk speelt in de pathogenese van longoedeem duidelijk (overzichtsartikel Staub, 1974). Of dit ook in de klinische situatie het geval is, moet nog aangetoond worden.

FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

1. Hoe is het verloop van de colloïd-osmotische druk in het plasma na het optreden van een myocardinfarct?
2. Bij patiënten met een acuut myocardinfarct treden veranderingen op in de colloïd-osmotische massa, met name door de "acute phase reaction"; wij dienen ons af te vragen hoe bij deze patiënten de relaties van colloïd-osmotische druk met respectievelijk haematocriet, totaal eiwitgehalte en albuminegehalte in het plasma zijn.
3. Is de daling in concentraties in het plasma van de negatieve "acute phase reactants" - met name albumine - een compensatie-mechanisme voor de mate waarin de positieve "acute phase reactants" stijgen in concentraties, teneinde de colloïd-osmotische druk binnen zekere grenzen te houden?
4. Welke rol speelt de colloïd-osmotische druk in de pathogenese van longoedeem ten gevolge van een myocardinfarct? Is de kritische druk - zoals te verwachten is op grond van dierexperimenteel onderzoek - een betere index voor het al dan niet optreden van cardiaal longoedeem dan de wiggedruk alleen?

II. DE KEUZE VAN HET MYOCARDINFARCT ALS MODEL VAN WEEFSELNECROSE

1. INLEIDING

In het voorafgaande hoofdstuk is naar voren gebracht, dat het myocardinfarct gekozen werd als biologisch model voor de bestudering van de veranderingen in het gehalte van de plasma-eiwitten. Enerzijds omdat het tijdstip van het begin van de weefselnecrose min of meer bekend is en anderzijds omdat de grootte van het myocardinfarct bepaald kan worden. De grootte van het infarct zou, volgens de literatuur, bepaald kunnen worden met pathologisch-anatomisch onderzoek, ST-segment mapping (Reid, 1974), ^{99m}Tc -PYP scintigrammen (Willerson, 1974) en enzymuitstortingscurven (Witteveen, 1970, Shell, 1971).

2. DE BEPALING VAN DE GROOTTE VAN HET HARTINFARCT MET DE PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE METHODE EN DE GEVOLGEN VAN NECROSE

De ons inziens meest zekere wijze om de grootte van een myocardinfarct vast te stellen, is met behulp van pathologisch-anatomisch onderzoek. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van kleuringstechnieken, die berusten op het verlies van bepaalde eigenschappen van de necrotische myocardcellen (Jennings, 1969). Zo is door Nachlas (1964) en Brody (1967) aangetoond, dat de dehydrogenase-systemen van de mitochondriën in de myocardcel hun histochemische kleureigenschappen verliezen, 6 tot 12 uur na occlusie van een coronair arterie. Met behulp van histochemische kleuringen kan men het avitale en het vitale myocardweefsel onderscheiden. Opsnijden van de ventrikels in plakken van 0,5 tot 1 cm., uitsnijden van het geïnfarceerd myocard en wegen,

leiden tot de bepaling van de grootte van het myocardinfarct. Deze wordt uitgedrukt in gram of in percentage van het gewicht van de linker ventrikel.

Een gevolg van de necrose van de myocardcellen is, dat er veranderingen optreden in de permeabiliteit van de celmembraan en in de samenstelling van de cellen (Graves, 1962; Judah, 1965). Zo ziet men het kalium en de enzymen, die intracellulair in hoge concentratie aanwezig zijn, uit de cel lekken. Dit zal resulteren in een stijging van de activiteit in het bloed van een aantal enzymen, zoals GOT, CPK (met name CPK MB iso-enzym) en LDH (met name fractie 1-2, ook wel α -HBDH genoemd). Door vele onderzoekers (Jennings, 1957; Ruegsegger, 1959; Kjekshus, 1970) is met behulp van dierexperimenteel onderzoek op overtuigende wijze aangetoond, dat de stijging in de activiteit van voornoemde myocard-enzymen in het bloed, het gevolg is van depletie van deze enzymen uit het geïnfarceerde hartspierweefsel.

Waarschijnlijk zijn deze bevindingen uit het dierexperimenteel onderzoek van toepassing op de mens; men moet zich echter realiseren, dat er verschillen zijn in het ontstaan van het myocardinfarct in dierexperimenten en bij de mens. In het dierexperiment ontstaat het infarct ten gevolge van een acute daling in de coronair doorstroming (ligatie van één der coronair arteriën); bij de mens ontstaat het infarct ten gevolge van een langzame occlusie der coronair arteriën (coronair sclerose met een aan groeiende thrombus). Dit is patho-fysiologisch gezien een vereenvoudigde voorstelling van zaken. De klinische ervaring is, dat infarcten kunnen voorkomen zonder dat men een occlusie van een coronair arterie kan aantonen en omgekeerd, dat bij volledige occlusie van een coronair arterie geen infarct gevonden wordt. Voorts is bij het dierexperiment de verdere coronaircirculatie

intact, terwijl bij de mens dit niet het geval is ten gevolge van atherosclerose. Bij de mens en de hond, in tegenstelling tot het varken, zal de collaterale circulatie van vele factoren afhankelijk zijn, hetgeen de grootte van het infarct mede zal bepalen (Schaper, 1976). Het is denkbaar, dat met name een slechte collaterale circulatie een zo volledig mogelijke afvloeiing van vrijgekomen myocardenzymen in de weg staat en kan resulteren in een lokale afbraak van de enzymen. Ingeval er een lokale afbraak van enzym is, zal dit leiden tot een onderschatting van de grootte van het myocardinfarct, wanneer wij hiervan een indruk proberen te krijgen door middel van analyse van enzymactiviteitscurven in het plasma.

3A. DE RELATIE TUSSEN DE PIEKWAARDE VAN DE MYOCARD-ENZYMEN EN HET PATHOLOGISCH-ANATOMISCH GEMETEN MYOCARDINFARCT

In de vorige paragraaf werd reeds gesteld, dat bij een myocardinfarct de permeabiliteit van de membraan van de myocardcel verandert, hetgeen resulteert in een stijging in het bloed van de activiteit van een aantal enzymen, zoals CPK, GOT en α -HBDH. De vraag is nu of deze stijging alleen is toe te schrijven aan het vrijkomen van enzymen uit het myocardweefsel en voorts hoe de relatie is tussen de mate van stijging van de enzymactiviteit in het bloed en de pathologisch-anatomisch gemeten grootte van het myocardinfarct.

In 1955 toonde Agress aan dat, wanneer hij bij honden een myocardinfarct veroorzaakte, er een stijging in het bloed optrad van de GOT-activiteit en tevens vond hij een correlatie tussen de piekwaarde (dat is de hoogst gemeten waarde in het bloed) van de enzymactiviteit en het pathologisch-anatomisch bepaalde percentage van het myocard dat geïnfarceerd was. Deze relatie lag

in de lijn der verwachtingen daar necrose van myocardcellen gepaard gaat met depletie van myocard-enzymen. Desondanks gaven onderzoeken van latere datum minder zekere uitkomsten.

Terwijl Nachlas (1964) een redelijk goede relatie vond tussen het pathologisch-anatomisch gemeten myocardinfarct en de piekwaarde van α -HBDH, konden andere onderzoekers (Nydick, 1955; Ruegsegger, 1959; Killen, 1966) geen relatie vinden met de piekwaarde van LDH, α -HBDH en GOT. De redenen waarom deze onderzoeken zulke wisselende resultaten laten zien, is terug te voeren tot mogelijke verschillen in de specificiteit van de genoemde enzymen voor het myocardinfarct en met betrekking tot het tijdstip van bepaling van de enzymactiviteit.

3B. VERSCHILLEN IN DE SPECIFICITEIT VAN DE MYOCARD-ENZYMEN

De vraag hoe specifiek de stijging in enzymactiviteit in het bloed is voor het myocardinfarct wordt geïllustreerd aan de hand van de volgende tabel, overgenomen uit een overzichtsartikel van Hollaar (1976):

Tabel 2. Enzymverdeling in enkele organen

	<u>lever</u>	<u>hart</u>	<u>skelet-</u> <u>spier</u>	<u>nier</u>	<u>long</u>	<u>herse-</u> <u>nen</u>	<u>erythro-</u> <u>cyten</u>
GOT	59	52	36	11	1	20	+
CPK	0.7	350	2030	20	8	70	0
LDH	145	124	147	114	27	55	110
α -HBDH	36	110	48	100	20	+	71 [*]

Enzymactiviteiten in U/g humaan weefsel.

+ = wel aanwezig, maar geen juiste hoeveelheden bekend.

* = U per g haemoglobine.

De eerste conclusie, die men zou trekken is, dat geen van de genoemde enzymen specifiek is voor het hartspierweefsel. B.v. de CPK-activiteit in het bloed kan mede beïnvloed worden door schade aan skeletspieren. Meltzer (1970) liet zien, dat de CPK-activiteit in het bloed kon stijgen na intramusculaire injecties. Meer specifiek voor het myocard is het iso-enzym van CPK, nl. het CPK MB, terwijl het andere iso-enzym, CPK MM meer specifiek is voor skeletspieren (van der Veen, 1966; Konttinen, 1972). Deze laatste bepaling is echter van recente oorsprong en de gegevens zijn vooralsnog incompleet. Met de GOT (voornamelijk beïnvloed door leverziekten) en met de LDH (door veel meer ziekten beïnvloed) is het ten aanzien van de specificiteit van het myocard niet veel beter gesteld.

In overzichtsartikelen van Rosalki (1964) en Wilkinson (1970) ten aanzien van de specificiteit van de α -HBDH-activiteitsverhoging voor de diagnose van het myocardinfarct worden een aantal ziekten gememoreerd, die α -HBDH-activiteitsverhoging geven: haemolyse (b.v. megaloblastaire anaemie), sommige maligniteiten (b.v. lymphoma, acute leucaemie en maligne melanoom), virushepatitis, progressieve spierdystrofie en myocarditis. Normale waarden werden gezien bij pericarditis, acuut rheuma en kleplijden.

Wanneer wij ons afvragen hoe zeker de diagnose acuut myocardinfarct gesteld kan worden met behulp van een verhoogde activiteit van genoemde enzymen in het bloed, tonen de bevindingen van Rosalki (1963) en van Kibe (1967) aan, dat slechts weinig van de bij autopsie bewezen infarcten door middel van enzymanalyse gemist worden. Met andere woorden de sensitiviteit is hoog, de specificiteit van de enzymbepalingen is onzeker.

Uit dit overzicht moge blijken, dat CPK MB-iso-enzym en α -HBDH

een hoge mate van specificiteit voor het myocardinfarct bezitten. Voor α -HBDH is dit zeker het geval mits haemolyse wordt uitgesloten.

3C. VERSCHILLEN IN REGISTRATIE

De pogingen om een relatie vast te stellen tussen de pathologisch-anatomisch gemeten grootte van het infarct en de "totale" enzymuitstorting, met als maat hiervoor de piekwaarde, zijn zoals wij lieten zien, weinig succesvol gebleken. Eén van de belangrijkste redenen hiervoor is, dat door verschillende onderzoekers te weinig frequent bloedmonsters zijn afgenomen voor de bepaling van de enzymactiviteit, waardoor gemakkelijk de piekwaarde gemist kon worden.

Voor CPK ($t_{\frac{1}{2}} = 16$ uur) moet om de één tot twee uur een bloedmonster worden afgenomen, terwille van het met enige zekerheid vaststellen van de piekwaarde. Voor het langzamer gemetaboliseerde enzym α -HBDH ($t_{\frac{1}{2}} = 54$ uur) zal de frequentie van bloedafname gedurende de eerste drie dagen na het infarct om de 8 uur moeten zijn (Witteveen, acad. proefschrift, 1972). Pas in de zeventiger jaren (Witteveen, 1970; Shell, 1971) is men de frequentie van bloedafname voor de bepaling van de enzymactiviteit gaan afstemmen op de kinetiek van het enzym.

4. PIEKWAARDE OF "ENZYMATISCHE GROOTTE" VAN HET MYOCARDINFARCT

Bij het gebruik van de piekwaarde als maat voor de "totale" enzymuitstorting moeten er op theoretische gronden enige vraagtekens geplaatst worden.

De piekwaarde is niet alleen afhankelijk van de grootte van het infarct, maar ook van de snelheid van uitstorting van het enzym in de circulatie, de distributieruimte voor het enzym en

de afbraaksnelheid van het enzym (Schultze, 1966; Posen, 1970). Deze enzymkinetische overwegingen nu hebben ertoe geleid de "totale" enzymuitstorting van het myocardinfarct te gaan berekenen met behulp van het twee-compartimenten model, op basis van serie enzymbepalingen (Witteveen, 1970; Shell, 1971, 1973).

Ook het twee-compartimenten model is een benadering van de werkelijkheid. In feite is een oneindig aantal compartimenten aanwezig (Schultze, 1966). (Voor nadere beschouwing van het twee-compartimenten model zie hoofdstuk III).

Door Shell (1973) werd het begrip "enzymatische grootte" van het myocardinfarct geïntroduceerd, waarmee hij bedoelde de "totale" enzymuitstorting van CPK of CPK MB iso-enzym, berekend met het compartimenten model. In de door Shell (1973, 1976) beschreven experimenten werd een statistisch significante correlatie gevonden tussen de "totale" enzymuitstorting van CPK of CPK MB iso-enzym en grootte van het myocardinfarct. Deze laatste werd bepaald met behulp van enzymdepletie, een methode, gebaseerd op het verlies van activiteit van CPK of CPK MB iso-enzym in het infarctgebied. Het bezwaar tegen deze studies is onder meer, dat één enzym gebruikt wordt voor zowel de bepaling van de anatomische grootte van het infarct als voor de berekening van de "totale" enzymuitstorting.

Een studie waarin de pathologisch-anatomisch bepaalde grootte van het infarct vergeleken is met de "totale" enzymuitstorting van α -HBDH, die afgelezen werd aan de piekwaarde dan wel berekend met behulp van het twee-compartimenten model op basis van serie enzymbepalingen, is niet bekend, zoals bleek uit beschouwing van de literatuur en uit mededelingen van Witteveen en Hermens.

Voor de berekening van de "totale" enzymuitstorting geven wij op zuiver theoretische gronden de voorkeur aan de methode van het

twee-compartimenten model. Aan de aldus bepaalde enzymuitstorting wordt ook het begrip "enzymatische grootte" van het infarct verbonden.

5. DE BEREKENING VAN DE "ENZYMATISCHE GROOTTE" VAN HET INFARCT

Wij zagen reeds, dat een gemeten plasma-enzymactiviteit op elk tijdstip een resultante is van de mate en snelheid van de uitstorting in de circulatie, het distributie-volume en de afbraaksnelheid. Na een myocardinfarct zal de activiteit van een enzym in het plasma in de loop van de tijd eerst stijgen, vervolgens dalen tot de oorspronkelijke waarde. Als maat voor de "totale" enzymuitstorting uit het infarct kan men de met behulp van de planimeter bepaalde oppervlakte onder de concentratiecurve nemen met als basis het eigen niveau van de patiënt voor het enzym. Deze eenvoudige methode zal ongeveer dezelfde uitkomst geven als de met behulp van het twee-compartimenten model berekende "totale" enzymuitstorting ten gevolge van het infarct. Dat de laatstgenoemde methode een verfijning is van de planimetrische methode is gelegen in het feit, dat de afbraaksnelheid, die van individu tot individu verschilt, in de berekeningen wordt betrokken. Dat deze afbraaksnelheid individueel bepaald dient te worden, werd aangetoond door Witteveen (1975), Norris (1975) en Roberts (1975). De bepaling van de afbraakconstante geschiedt door het uitzetten van de gemeten enzymactiviteiten tegen de tijd op een semi-logarithmische schaal, waarbij men start op het moment, waarop men zeker is, dat de enzymuitstorting gestopt is (voor α -HBDH is dit ongeveer 50 uur na het optreden van het infarct).

Eén van de voorwaarden voor een twee-compartimenten model is, dat deze twee compartimenten tijdens de studie in "steady state" condities verkeren. Dit houdt in, dat het distributie-volume

voor een enzym gelijk dient te blijven gedurende de tijd waarin de studie plaatsvindt. Dit nu is niet het geval bij het myocardinfarct. Door het infarct ontstaan haemodynamische veranderingen en dientengevolge veranderingen in intra- en extravasculair volume. Sedziwy (1968), Kung Ming (1975) en Smith (1976) toonden aan, dat het plasmavolume in de eerste dagen na het infarct vermindert, terwijl later het plasmavolume weer toeneemt. Op grond van deze fundamentele bezwaren werd nagegaan welke invloed veranderingen in plasmavolume (zoals geregistreerd door de haematocriet) hebben op de berekening van de "enzymatische grootte" van het infarct volgens de methode beschreven door Witteveen (acad. proefschrift, 1972).

Een principiële vraag was : "Welk enzym moet gebruikt worden voor de juiste berekening van de enzymatische grootte van het infarct?".

Na ampele overwegingen werd besloten voor deze studie het α -HBDH te gebruiken. De volgende argumenten hebben geleid tot de voorkeur voor α -HBDH boven CPK of CPK MB iso-enzym :

- Voor berekening van de hoeveelheid van de in de circulatie uitgestorte activiteit van het enzym, dat reeds gekataboliseerd is op $t = 50$ uur na het infarct (dus wanneer de uitstorting afgelopen is), is de afbraakconstante (K) nodig. De fout, die gemaakt kan worden in de berekening van de afbraakconstante kan voor CPK en α -HBDH oplopen tot ongeveer 15% (Norris, (1975).

Dit betekent, dat wanneer wij de enzymatische grootte van een infarct berekenen met behulp van het langzaam gemetaboliseerde enzym α -HBDH, een fout van 2% geïntroduceerd wordt, terwijl bij enzymatisch kwantificeren van hetzelfde infarct met behulp van het snel gemetaboliseerde CPK, de fout 11% kan zijn (Her-

- mens, 1976). Voor CPK MB is de afbraaksnelheid in de circulatie zelfs zo hoog, dat de spiegel na 50 uur te laag is om K met enige nauwkeurigheid te bepalen. Met andere woorden, de plasmacurve van een enzym met een langzame afbraak (α -HBDH) zal een betere benadering geven van de geïntegreerde enzymuitstorting, casu quo "enzymatische grootte" van het infarct.
- Voor het bepalen van de "enzymatische grootte" van het infarct is het van belang, dat het enzym zo volledig mogelijk vanuit het infarct in de circulatie komt. Op basis van in vitro experimenten met menselijk myocard neemt men aan, dat dit voor α -HBDH meer volledig is dan voor CPK (Hermens, 1975).
 - Daar de onderzochte patiënten geen andere ziekte dan het myocardinfarct mochten hebben, kon, wanneer haemolyse werd uitgesloten, de verhoging van α -HBDH activiteit uitsluitend toegeschreven worden aan het myocardinfarct. Voor CPK geldt het bezwaar, dat intramusculaire injecties een verhoging van de activiteit in het plasma kunnen geven.
 - Tot slot gold de praktische overweging, dat de CPK of CPK MB iso-enzym activiteit in het plasma veel vaker (om de één of twee uur) bepaald moet worden dan die van α -HBDH (om de 8 uur) om met eenzelfde mate van nauwkeurigheid de geïntegreerde plasmacurve te kunnen vaststellen.

6. CONCLUSIES EN FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

CONCLUSIES

- De piekwaarde van een enzym kan een zekere indruk geven over de "enzymatische grootte" van een infarct.
- De met behulp van een planimeter bepaalde oppervlakte onder de concentratiecurve van een enzym geeft eveneens een zekere indruk over de "enzymatische grootte" van een infarct.

- Op theoretische gronden moet de voorkeur gegeven worden aan berekening van de "enzymatische grootte" van een infarct met behulp van een twee-compartimenten model.
- Een fundamenteel bezwaar van de tot nu toe gebruikte methode voor berekenen van de "enzymatische grootte" van het infarct met behulp van het twee-compartimenten model is, dat men uitgaat van een "steady state" in het distributievolume van het enzym, een voorwaarde waaraan zeer waarschijnlijk niet voldaan wordt.
- Wil men met enige zekerheid de "enzymatische grootte" van een infarct bepalen, dan is dit alleen mogelijk wanneer α -HBDH het enzym van keuze is.

FORMULERING VAN DE VRAAGSTELLING

- Hebben de veranderingen in plasmavolume, zoals geregistreerd door de haematocriet invloed op de berekende "enzymatische grootte" van het infarct?
- Hoe is de relatie tussen de piekwaarde van α -HBDH en de berekende "enzymatische grootte" van het infarct?

III. METHODEN VAN ONDERZOEK

1. INLEIDING

Dit hoofdstuk is gewijd aan de bespreking van de verschillende voor deze studie gebruikte chemische en fysische bepalingmethoden. Aan de bespreking van de bepaling van de colloïd-osmotische druk zal meer aandacht worden besteed dan aan de overige bepalingen, daar deze niet een algemeen bekende bepaling is. Voor zover van belang zal bij de bespreking van de bepaling steeds eigen onderzoek ten aanzien van een aspect van de gebruikte methodiek genoemd worden. De gevolgde methode voor meting van de pulmonale capillaire wiggedruk zal beschreven worden.

De methode, die gebruikt werd voor berekening van de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de methode voor kwantificeren van de veranderingen in gehalte van de plasma-eiwitten zal aan het eind van dit hoofdstuk worden besproken.

2. OVERZICHT VAN DE UITGEVOERDE CHEMISCHE EN FYSISCHE BEPALINGEN

De bepalingen werden verricht of in plasma of in vol bloed, afgenomen op de gestandaardiseerde wijze. Zo werd ongestuwd bloed (door middel van venapunctie) afgenomen, nadat de persoon gedurende een periode van minstens een half uur had gelegen. Onderzoek naar de normaalwaarde en naar de fout in de bepalingen van het haemoglobine-gehalte, de haematocriet, het fibrinogeen-gehalte in het plasma en van alle met de radiale diffusie-methode volgens Mancini bepaalde eiwitten geschiedde door de bepalingen in het bij 10 gezonde personen afgenomen bloed, in duplo uit te voeren.

De resultaten zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. De gemiddelde waarden, standaarddeviatie (sd.)⁺ en variatie coëfficiënt (vc.) berekend uit 20 duplo-bepalingen van 10 gezonde personen (leeftijd 23 - 38 jaar).

<u>Bepaling</u>	<u>Gemiddelde waarde</u>	<u>sd.</u> [*]	<u>vc. %</u>
Hb	8,3 mmol/l	0,033	0,4
Ht	0,41 l/l	0,0029	0,7
Fibrinogeen	244 mg/100 ml	5,2	2,1
Haptoglobine	121 mg/100 ml	7,6	6,3
α_1 -Antitrypsine	264 mg/100 ml	4,0	1,5
α_1 -Zure glycoproteïne	62 mg/100 ml	3,8	6,1
C-Reactieve proteïne	0 mg/100 ml	-	-
α_2 -Macroglobuline	233 mg/100 ml	6,7	2,9
Albumine	3970 mg/100 ml	61,0	1,5
Transferrine	230 mg/100 ml	8,4	3,7

+ De standaarddeviatie (en de variatie coëfficiënt = sd/gem. x 100) betreft de variabiliteit van individuele bepalingen in één bloedmonster

* De standaarddeviatie is uitgedrukt in de respectievelijke eenheden.

De fout in de bepalingen van de bloedbezinkingssnelheid, het totaal eiwitgehalte in het plasma, de colloïd-osmotische druk in het plasma en van de α -hydroxyboterzuur-dehydrogenase activiteit in het plasma zal besproken worden bij de bepalingen zelf.

Alle chemische en fysische bepalingen werden in het onderzoek verricht door één analiste, Mej. G. Bos.

Achtereenvolgens zullen worden besproken:

- a. Het haemoglobine-gehalte (Hb) en de haematocriet (Ht).
- b. De bloedbezinkingssnelheid (BSE).

- c. Het plasmafibrinogeen-gehalte volgens de methode van "Claus".
- d. De kwantitatieve bepaling volgens de radiale immunodiffusie methode (Mancini, 1965) van de volgende eiwitten:
- haptoglobine
 - α_1 -antitrypsine
 - α_1 -zure glycoproteïne
 - C-reactieve proteïne
 - α_2 -macroglobuline
 - albumine
 - transferrine
- e. Het totaal eiwitgehalte (TE) van het plasma volgens de Biureet methode.
- f. De α -hydroxyboterzuur-dehydrogenase (α -HBDH) activiteit van het plasma
- g. De plasma colloïd-osmotische druk (COD).
- h. De pulmonale capillaire wiggedruk (PCW).
- Ad a. Het haemoglobine-gehalte en de haematocriet werden bepaald uit EDTA-bloed; het haemoglobine-gehalte volgens de cyaan-haemoglobine methode (van Kampen, 1961) en de haematocriet met de micro-centrifuge methode (Mc Govern, 1955).
- Ad b. De bloedbezinkingsnelheid werd bepaald volgens de methode van Westergren (1924). De bloedbezinkingsnelheid werd steeds in dezelfde ruimte gemeten, waarin de temperatuur door middel van airconditioning rond de 20° werd gehouden. De BSE is uitgedrukt in mm per 1 uur. Voor de normaalwaarden en de bepalingfout werden de door Esseveld (acad. proefschrift, 1972) gevonden waarden aangehouden : 50 - 80 jaar : normaalwaarden 1 - 20 mm/1 uur; variatie-coëfficiënt : 8%.
- Ad c. Het fibrinogeen-gehalte werd bepaald volgens het voor-

schrift van Clauss (1957); als anti-coagulans werd gebruik gemaakt van natriumcitraat in plaats van kaliumoxalaat. De vraag of de fibrinogeen-bepaling op de dag van afname dient te worden uitgevoerd, dan wel in serie enige tijd nadat het plasma werd ingevroren bij -20° , is onderzocht. Bij 7 plasma-monsters is de invloed nagegaan van het ingevroren bewaren bij -20° na respectievelijk 2, 7, 14 en 28 dagen. Tevens is het effect bekeken van 1x of 2x ontdooien en wederom invriezen gedurende voornoemde perioden. De uitkomsten werden getoetst met behulp van een gepaarde Student-t-test.

De conclusie is, dat 14 dagen ingevroren bewaard bij -20° al of niet met tussentijds ontdooien en wederom invriezen nog net toelaatbaar is. De gevolgde procedure is derhalve steeds geweest de plasma-monsters zoveel mogelijk in serie te bewerken, ruim binnen de periode van 14 dagen.

Ad d. Met behulp van de radiale immuno-diffusie methode volgens Mancini (1965) werden de gehalten van de volgende eiwitten kwantitatief gemeten : haptoglobine, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, C-reactieve proteïne, α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine. Gebruik werd gemaakt van Partigenplaten van de firma Behring-Werke; zoveel mogelijk werd gebruik gemaakt van één serie platen, in ieder geval binnen één proefserie.

Een mengserum werd meegenomen in de bepaling als interne standaard voor correctie van plaat-tot-plaat variaties. Voor de volledigheid zij vermeld, dat de door Behring-Werke gefabriceerde standaarden werden gebruikt in de geadviseerde concentraties, respectievelijk verdunningen. Voor de fout in de bepaling raadplege men tabel 3.

De plasma's werden ingevroren bewaard bij -20° gedurende een periode van maximaal een half jaar, waarna verwerking via één serie nieuwe platen plaatsvond.

Ad e. De bepaling van het totaal eiwitgehalte in het plasma vond plaats met behulp van de Biureet methode (Gornall, 1949). De door ons gebruikte standaard is Labtrol (Dade U.S.A.).

Ad f. Voor bepaling van de α -hydroxyboterzuur-dehydrogenase (α -HBDH) activiteit werden alle gehepariniseerde bloedmonsters onmiddellijk na afname bij 3000 R.P.M. gedurende 3 minuten gecentrifugeerd, waarna het plasma afgepipetteerd werd. Zo nodig werden plasmamonsters bij 4° bewaard (Kreutzer, 1964) tot 7 dagen na afname. Daar α -HBDH in het lichaam voornamelijk gevonden wordt in hartspierweefsel en in erythrocyten, moet, wil men de gevonden α -HBDH-activiteit toeschrijven aan verval van hartspierweefsel, hemolyse worden uitgesloten (zie tabel 2, hoofdstuk II). Uit ervaring blijkt hemolyse eerder uit roodverkleuring van de plasmamonsters dan uit α -HBDH verhoging. Onderzoek op hemolyse vond plaats door de buisjes met plasma tegen een witte achtergrond te plaatsen. Monsters die ook maar enige verkleuring vertoonden, werden buiten beschouwing gelaten. De α -HBDH-activiteit werd gemeten volgens de methode van "Rosalki en Wilkinson" (1964), met behulp van een Dupont automatic clinical analyzer (A.C.A.). De analyse werd uitgevoerd op het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt.

De kinetische reactie, bij een constante temperatuur van 37° vond plaats in 5 ml reagens dat 0,1 ml plasma bevatte, 4,9 ml 0,15 M fosfaat-buffer (Sörensen, pH 7,2), 0,93 $\mu\text{mol/l}$ NADH en 81 $\mu\text{mol/l}$ α -ketobutyrataat. De reactie werd gevolgd

bij 340 nm. Duplo-bepalingen gaven een standaard-deviatie (binnen duplo's) van 5,7 IU/l wat bij de gevonden gemiddelde waarde van 177 IU/l neerkomt op een variatie coëfficiënt van 3,2%.

Als normaalwaarden voor α -HBDH hebben wij aangehouden < 140 IU/l.

Ad g. De colloïd-osmotische druk (COD).

g.1. Inleiding

In deze paragraaf zal de gevolgde methode om de COD te meten besproken worden. De aanvankelijk in deze studie gebruikte osmometer is de Melabs CSM-2, welke ons welwillend ter beschikking werd gesteld door Prof. Dr. J.Th.G. Overbeek (van 't Hoff Laboratorium van de Rijks Universiteit te Utrecht). Daar het werkingsprincipe van deze osmometer hetzelfde is als dat van de later gebruikte Knauer osmometer, zal laatstgenoemde meter, die voor de kliniek gemakkelijker te hanteren is, worden besproken.

g.2. De Knauer osmometer

Een schematische weergave van deze meter vindt U in Fig. 5. Door een verwarmingseenheid met thermostaat wordt de meter op een temperatuur van $37^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ gehouden.

Steeds werd de meter verbonden met een schrijver (R) een Salm en Kipp recorder type C.D. 8 met een meetbereik van 0,5 mV - 100 V. Met behulp van de schrijver werd de membraan getest en het meetresultaat afgelezen, hetgeen vergeleken werd met de uitslag van de voltmeter (W).

De in Fig. 5 met (A) en (B) aangeduide compartimenten zijn van elkaar gescheiden door een membraan (M), die stoffen

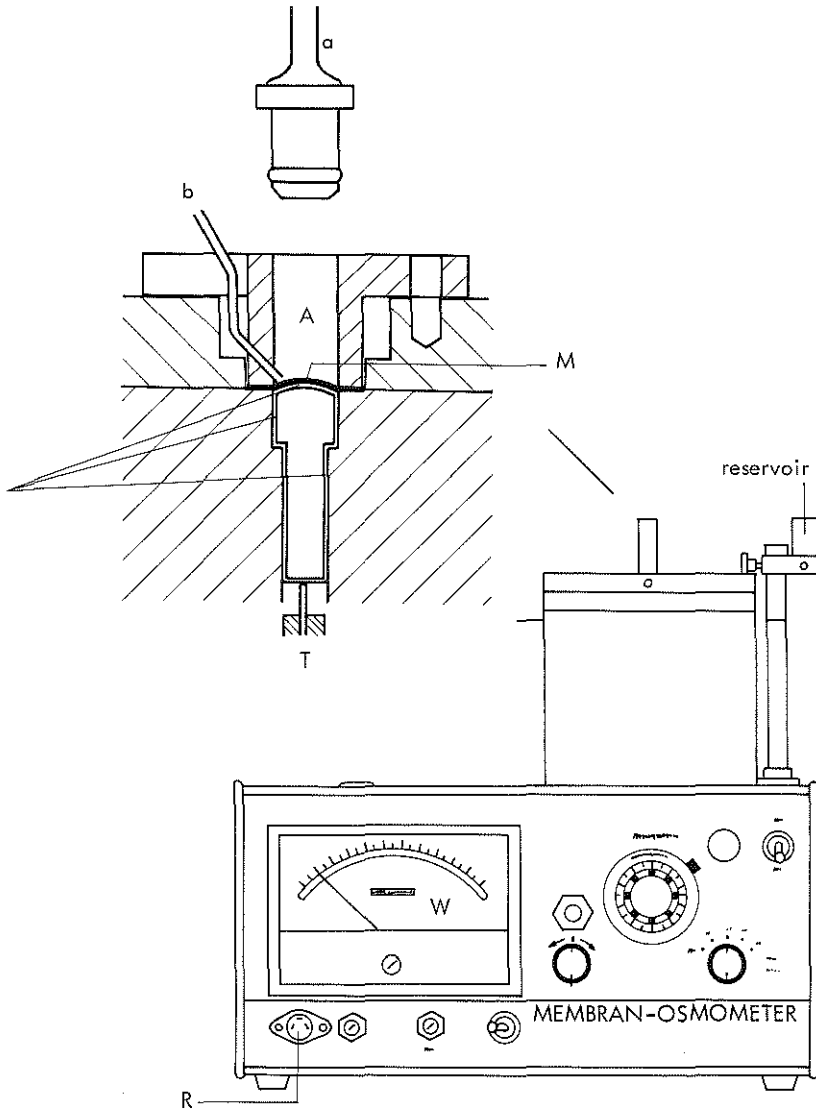


Fig. 5. Schematische weergave van de Knauer osmometer. Voor verklaring van de letters zie tekst.

met een molecuulmassa groter dan 10.000 niet doorlaat. Het bovenste compartiment (A) kan in zijn geheel uit het apparaat genomen worden, waarna plaatsing respectievelijk wisseling van de membraan kan plaats vinden. Het compartiment (B) moet altijd gevuld zijn met een 0,15 molair natriumchloride (NaCl) oplossing. Drukverschillen tussen beide compartimenten werden gemeten door de transducer (T) (type Statham Pdb. 8), welke een electricisch signaal afgeeft aan de voltmeter (W) en de schrijver (R).

g.3. Ijkingsprocedure en meting

Na het verwisselen van membranen moet de meter geijkt worden. Een verticaal verplaatsbaar reservoir (Fig. 5), gevuld met 0,15 M NaCl, wordt door middel van een slangetje verbonden met de afvoer (b) van A. Door via het pijpje van de toevoerstop (a) 0,15 M NaCl door te zuigen, wordt het systeem zonder luchtbeilen gevuld; (a) wordt afgesloten en de wijzer (W) wordt op nul gezet. Nu wordt het reservoir 10,0 cm naar beneden verplaatst en nadat de wijzer tot stilstand is gekomen, kan deze worden ingesteld op b.v. 100 schaaldelen. Deze procedure wordt een aantal malen herhaald totdat reproduceerbare uitslagen worden verkregen. In dit geval komen 100 schaaldelen dan overeen met 10,0 cm druk fysiologisch zout (waterdruk). Nadat het reservoir is losgekoppeld, wordt via de afvoer (b) het fysiologisch zout (0,15 molair NaCl) afgezogen. De toevoerstop wordt eraf gehaald en (A) wordt gevuld met 50 μ l 0,15 molair NaCl met een Eppendorf pipet. Hierbij moet erop gelet worden, dat de punt van de pipet niet in aanraking komt met de kwetsbare membraan, daar beschadiging gemakkelijk

kan optreden. De wijzer van de voltmeter (W) wordt weer op nul gezet. Om binnen het schaalbereik van de meter te blijven, wordt nu op een lagere gevoeligheid ingesteld en het apparaat is klaar voor een meting.

Voor meting van een plasmamonster dient 50 μ l plasma in compartiment A gepipetteerd te worden. Na 2x voorspoelen kan de derde maal na evenwichtsinstelling de COD in schaaldelen worden afgelezen. Voor de volgende COD-bepalingen in plasmamonsers hoeft het systeem maar 1x voorgespoeld te worden. De tijd nodig voor een in duplo uitgevoerde bepaling is ongeveer 5 minuten.

g.4. De membranen

De membraan is een belangrijk onderdeel van de osmometer. Geen enkele membraan voldoet aan de ideale condities, welke verondersteld worden aanwezig te zijn bij de bepaling van de COD (Wet van van 't Hoff). Theoretisch dient derhalve gecorrigeerd te worden voor deze, door de membraan veroorzaakte afwijking van ideaal (Elias, 1968). Wanneer wij ons nu beperken tot het mechanisme van vloeistoftransport over een membraan, dan kunnen wij ten aanzien dezes twee typen membranen onderscheiden. De eerste is de cellulose-acetaat of collodion membraan, welke "poriën" bezit, die zo groot zijn, dat het oplosmiddel er wel door gaat, terwijl de macromoleculaire stof wordt tegengehouden. Het tweede type membraan is gemaakt van gehydreerde polymeren, die als diffusiebarrière voor macromoleculaire stoffen dienen door moleculen over het gehele oppervlak te "zeven".

De in de Melabs CSM-2 osmometer gebruikte membraan is de

Amicon-UM 10 (een nitro-cellulose acetaat membraan), die 1,5 μ dik is met een porie-radius van 1,5 nm waardoor stoffen met een molecuulmassa groter dan 10.000 worden tegengehouden. De tijd voor 100% equilibratie bij gebruik van deze membraan is 9,5 seconden; de tijd om de nulwaarde weer te bereiken na een meting is 130 seconden (Prather, 1968). Een probleem dat bij gebruik van deze membraan optreedt, is dat na ongeveer 50 metingen de poriën verstopt kunnen raken. De in de Knauer osmometer gebruikte membraan is de door Eastman geproduceerde cellulose-acetaat membraan, type Kp00 met eenzelfde karakteristiek als de Amicon-UM 10 membraan.

g.5. De condities waaraan het bloedplasma moet voldoen

Losowsky (1962) stelt in een overzichtsartikel, dat de door de verschillende auteurs opgegeven normaalwaarden voor de COD in het menselijk bloed nogal variëren. Deze variaties zijn vaak terug te voeren tot verschillen in gebruikte techniek en verschillen in behandeling van het bloed. Om tot een zekere standaardisatie te komen heeft Ladegaard-Pedersen (1967) de verschillende condities waaraan zou moeten worden voldaan onderzocht en op een rijtje gezet. De belangrijkste punten naar mijn mening zijn:

1. ten aanzien van de osmometer:

De temperatuur waarbij de meting plaatsvindt, dient vermeld te worden, daar de COD variëert met ongeveer 0,3% per graad Celcius.

Voorts dient de gebruikte membraan en de samenstelling van het dialysaat vermeld te worden. Ten aanzien van het laatste verdient het aanbeveling 0,15 mol/lair NaCl

te gebruiken (= isotoon).

2. ten aanzien van de behandeling van het bloed:

- Het plasma dient direct gescheiden te worden van de erythrocyten omdat haemolyse de COD bepaling te hoog zal laten uitvallen.
- Bij 4°C. of -20°C. kan het plasma tot maximaal 3 weken bewaard worden alvorens de bepaling uit te voeren.
- Het bloed moet opgevangen worden in een buis waarin al dan niet gedroogde heparine als anticoagulans aanwezig is (100 IU heparine per ml bloed).

De invloed van het gebruikte anticoagulans is één van de voornaamste factoren geweest, die in het verleden hebben geleid tot variabele waarden voor de COD. Losowsky (1962) en Marty (1970) hebben onderzoek gedaan naar de invloed van respectievelijk kaliumoxalaat, natriumcitraat en heparine op de COD. Zij vonden dat, indien oxalaat of citraat als anticoagulans werden gebruikt, de gevonden waarden voor de COD meestal hoger uitvielen. De uitslagen wisselden echter, afhankelijk van de wijdte van de poriën van de gebruikte membraan (Marty, 1970). Heparine gaf onafhankelijk van het type membraan steeds dezelfde uitkomsten voor COD.

g.6. Vergelijking van de gebruikte COD-meters, fout van de bepalingen en normaalwaarden

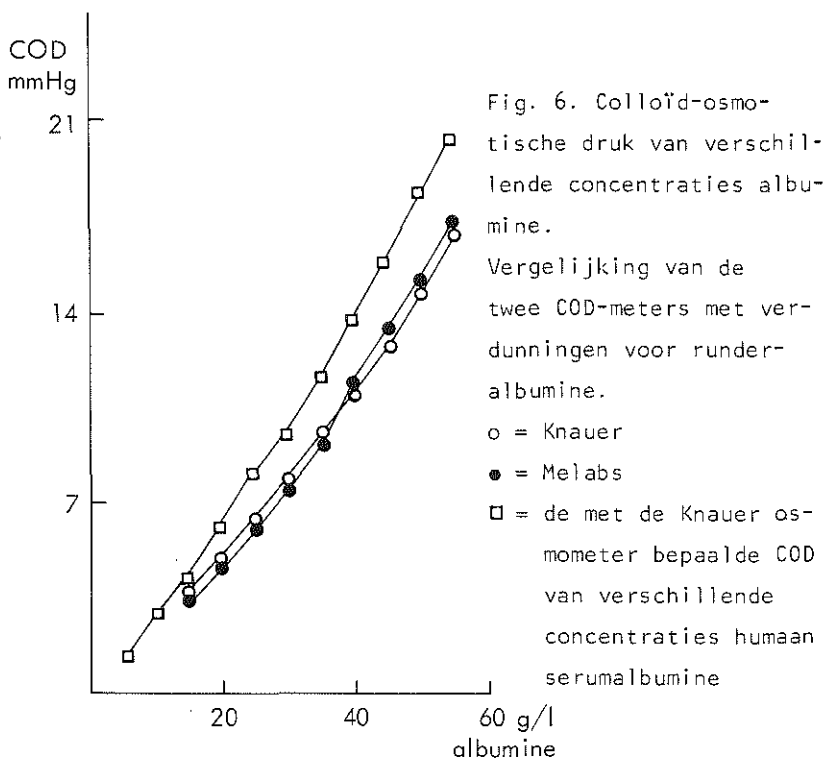
Daar gedurende deze studie gebruik gemaakt werd van twee osmometers, is voor elk van deze osmometers de bepalingsvariatie uit metingen in duplo bepaald en zijn de osmometers onderling vergeleken. Alvorens tot bespreking hiervan over te gaan, vindt vermelding plaats van de gevonden nor-

maalwaarden. Bij 27 gezonde personen, in leeftijd variërend van 22 tot 67 jaar, werd in onder standaardcondities afgenomen bloed, een gemiddelde plasma COD van 28,4 mm Hg met een standaarddeviatie (sd) van 2,3 mm Hg gevonden. In de literatuur werden dezelfde waarden opgegeven (Losowsky, 1962) of iets lagere (Ladegaard-Pedersen, 1969a). 50 Metingen, die in duplo werden uitgevoerd met de Melabs CSM-2 osmometer, gaven een variatie coëfficiënt van 1,3%, terwijl 25 bepalingen in duplo met de Knauer osmometer, een variatie coëfficiënt gaven van 1,2%. Deze getallen stemmen overeen met in de literatuur opgegeven waarden (Ladegaard-Pedersen, 1973).

Voor vergelijking van beide osmometers werden 53 plasma-monsters zowel met de Melabs CSM-2 osmometer als met de Knauer osmometer in duplo bepaald. De gevonden verhouding COD Knauer/COD Melabs was $1.02 \pm 0,08$ (gem. \pm sd).

De conclusie is, dat beide osmometers eensluidende waarden voor COD geven. Dit wordt geïllustreerd in Fig. 6. In deze figuur zijn zowel voor de Knauer als voor de Melabs CSM-2 osmometer de gevonden COD-waarden weergegeven van een verdunningsreeks van zuiver runderalbumine in 0,15 molair NaCl. Er werden oplossingen gemaakt van 15 g tot 55 g runderalbumine per liter met tussenstappen van 5 g/l. De gevonden curven zijn praktisch dezelfde voor beide osmometers. Tevens vindt U de door ons gevonden curve voor humaan serumalbumine ingetekend, welke vergelijkbaar is met de door Intaglietta (1971) gevonden curve.

Een aparte bespreking moet gewijd worden aan de aanvankelijk toegepaste methode bij het bepalen van de COD met behulp van de Melabs CSM-2 osmometer. Deze osmometer heeft



compartimenten, die zo groot zijn, dat voor een bepaling 2 à 3 ml plasma is vereist. Daar er slechts een beperkte hoeveelheid plasma per bepaling beschikbaar was, namelijk 1 à 2 ml (dit om exsanguinatie van de patiënt te voorkomen), moest een kunstgreep worden toegepast.

Plasmamonsters gemeten met de Melabs CSM-2 osmometer werden 2,5 x verdund met 0,15 molair NaCl en de in het onverdunde plasma aanwezige COD werd berekend volgens de formule: $\log \text{COD plasma} = \log \text{COD verdunning} + 0,561$ (vergelijk Ladegaard-Pedersen, 1969b).

De totale variatie coëfficiënt, die bij gebruik van de Mellabs osmometer werd gevonden (van de meting zelf en door deze formule te gebruiken) was 5,8%.

Ad h. De pulmonale capillaire wiggedruk (PCW)

De gemiddelde PCW werd gemeten met behulp van een via een vena cubiti ingebrachte Swan Ganz catheter. Onder controle van de druk werd de catheter doorgevoerd tot in de arteria pulmonalis. De cathetertip lag pas goed indien na opblazen van het ballonnetje een PCW werd geregistreerd en nadat het ballonnetje weer leeggelopen was, een goede pulmonale arteriële drukcurve werd geregistreerd. Door middel van een Statham P₂₃Db transducer, die naast het bed van de patiënt stond opgesteld, werd de druk geregistreerd.

Controle van de ligging van de catheter (bij voorkeur in het middengebied van de long) geschiedde door middel van een thoraxfoto. De pulmonaaldrukken werden elk uur bepaald door een speciaal hiervoor opgeleide zuster, zowel visueel met behulp van een gecallibreerde drukcurve als door middel van computeranalyse van dezelfde drukcurve (Hagemeijer, 1973; Meester, 1975). De gemiddelde PCW werd als correct gemeten beschouwd, wanneer deze in de afwezigheid van longpathologie minder dan 3 mm Hg afweek van de diastolische pulmonaal druk (Rahimtoola, 1972; Rotman, 1974; Saadjian, 1974; Scheinman, 1973).

3. DE BEREKENING VAN DE "ENZYMATISCHE GROOTTE" VAN EEN INFARCT

In hoofdstuk II werd de vraag gesteld in hoeverre veranderingen in plasmavolume van invloed zijn op de berekening van de "enzymatische grootte" van een infarct. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, werd in overleg met Dr. S.A.G.J. Witteveen (Leiden)

en Dr. W.Th. Hermens (Maastricht) een aanvulling geschreven op het reeds bestaande computerprogramma voor berekening van de "totale" enzymuitstorting vanuit het myocardinfarct. Voor een beschrijving van het bestaande programma raadplege men Witteveen (acad. proefschrift, 1972; 1975).

In deze paragraaf wordt de aanvulling op het bestaande programma besproken.

Vergeleken werden:

- a. De "totale" enzymuitstorting berekend zonder dat correctie op veranderingen in plasmavolume plaatsvond. Dit wordt verder aangeduid met de ongecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH activiteit, uitgedrukt in IU/l.
- b. De "totale" enzymuitstorting berekend na correctie van de gevonden plasma activiteiten van α -HBDH op veranderingen in plasmavolume (haematocriet). Dit wordt verder aangeduid met de gecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH activiteit, uitgedrukt in IU/l.
- c. Indien wij de onder b. genoemde waarde vermenigvuldigen met het plasmavolume, dan krijgen wij de "enzymatische grootte" van het infarct, uitgedrukt in IU α -HBDH.

De gegevens werden geanalyseerd door gebruik te maken van een twee-compartmenten model met tijdsafhankelijk intravasculair volume $V_i(t)$ en extravasculair volume $V_e(t)$.

Deze situatie is schematisch weergegeven in Fig. 7.

De produktie in het model wordt geleverd door de afgifte van enzymactiviteit vanuit het infarct in de circulatie.

De metabole afbraakconstante K is een grootte, die de verhouding aangeeft tussen de afbraaksnelheid van de enzymactiviteit en de hoeveelheid activiteit, die aanwezig is. De diffusie-activiteit tussen beide compartimenten wordt bepaald door de per-

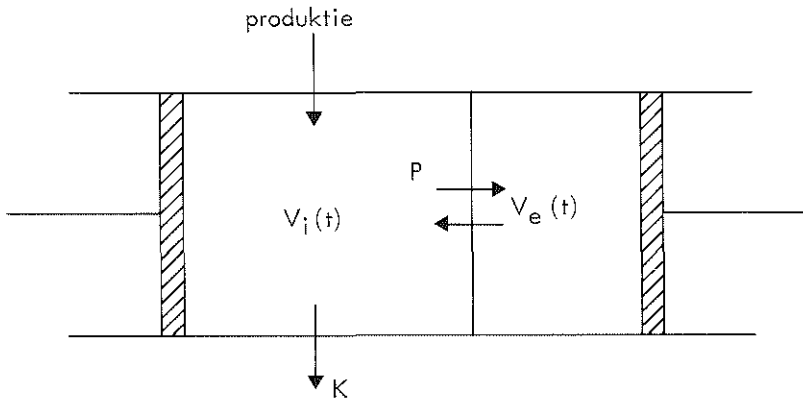


Fig. 7. Twee-compartmenten model. De volumina $V_i(t)$ en $V_e(t)$ zijn tijdsafhankelijk, omdat de pistons van positie veranderen in de loop van de tijd.

meabiliteitsconstante P . De veranderingen in de tijd van de volumina V_i en V_e worden veroorzaakt door veranderingen in de vochtbalans, zoals die optreden bij patiënten met een acuut myocardinfarct (zie hoofdstuk V).

De "totale" enzymuitstorting werd berekend over de eerste 50 uur na het begin van de symptomen, omdat de enzymuitstorting binnen deze periode is afgelopen (Witteveen, acad. proefschrift, 1972). Met enige zekerheid kan gesteld worden, dat de haematocrietwaarden gedurende deze periode de veranderingen in plasmavolume zullen weergeven.

De berekening voor de correctie op plasmavolume van de gevonden enzymactiviteiten vond plaats door de volgende relatie tussen plasmavolume en totaal erythrocyten-volume (EV) te gebruiken:

$$\frac{V_i(t)}{EV} = \frac{1 - Ht(t)}{Ht(t)}$$

waarin $Ht(t)$ de haematocriet is op tijdstip t , uitgedrukt als volume fractie (l/l). Als referentie-haematocriet in onderstaan-

de correctie-formule (1) werd door ons gebruikt de Ht van 4 maanden (zie hoofdstuk V).

Aannemend dat het EV constant blijft gedurende de eerste 50 uur, krijgen wij de relatie

$$\frac{Vi(t_2)}{Vi(t_1)} = \frac{(1 - Ht(t_2)) \cdot Ht(t_1)}{(1 - Ht(t_1)) \cdot Ht(t_2)} \quad (1)$$

Om de lichaamshaematocriet te verkrijgen werden de veneuze haematocrieten vermenigvuldigd met de factor 0,88 (Rustad, 1964; Chaplin, 1953). Deze correctie heeft een klein, maar systematisch effect op de correctie-factoren verkregen met behulp van vergelijking (1).

4. KWANTIFICERING VAN DE "ACUTE PHASE REACTANTS"

In vrijwel alle studies, die handelen over de kwantitatieve aspecten van de "acute phase reaction", worden de piekwaarden als maat voor veranderingen opgegeven. In vorige paragrafen werd reeds ingegaan op de bezwaren, die kleven aan het gebruik van de piekwaarden voor enzymen, hetzelfde geldt voor de eiwitten.

Na een trauma (weefselverval) zullen de concentraties van de "acute phase reactants" in het bloed veranderen. Zo zullen de positieve "acute phase reactants" ten gevolge van een vermeerderde synthese door de lever in concentratie stijgen, gevolgd door een daling tot het "eigen" niveau van het individu weer bereikt is.

Voor de negatieve "acute phase reactants" geldt, dat deze na een trauma in concentratie dalen, ten gevolge van een verschuiving van intra- naar extravasculair compartiment en mogelijk een verminderde synthese. De dalingen worden gevolgd door stijgingen in concentratie tot het "eigen" niveau weer bereikt is. Dit "eigen" niveau wordt in het vervolg aangeduid met de term basis-

lijnwaarde.

De totale hoeveelheid van een eiwit in het intravasculair compartiment op tijdstip t na een trauma wordt bepaald door de volgende factoren:

- a. De uitstorting van eiwit door de lever na eiwitsynthese.
- b. De uitwisseling van eiwit tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.
- c. Het mogelijke verlies van eiwit in het gebied van weefselverval c.q. myocardiinfarct ten gevolge van lekkage vanuit de beschadigde capillairen.
- d. Het verdwijnen van eiwit ten gevolge van de biologische "clearance" (afbraak en excretie via b.v. de nieren).

De bijdragen van a, b en c worden direct beïnvloed door de klinische conditie van de patiënt. Zoals echter door verschillende auteurs (o.a. Roberts, 1975) in studies met experimentele infarcten is aangetoond, is de biologische "clearance" van eiwitten na het infarct proportioneel aan de eiwitconcentratie in het plasma en de afbraaksnelheid.

Een tweede bezwaar klevend aan het gebruik van gehalteberekeningen van eiwitten betreft de veranderingen in het plasmavolume t.g.v. lichaamshouding, maaltijd, dag- en nachtritme, veranderingen in hydratietoestand door zoutgebruik of zoutretinerende middelen, etc. Als deze effecten summeren, dan zijn veranderingen in H_t van 10% gemakkelijk verklaarbaar en dientengevolge veranderingen in eiwitgehalte van: $\frac{1}{1 - H_t} \times 10\% = \pm 17\%$.

D.w.z. veranderingen in plasma-eiwitconcentraties van deze grootte en in deze omstandigheden vormen geen bewijs voor eiwitverlies of eiwitaanvoer in de bloedbaan. Berekening van de totale eiwituitstorting met behulp van het twee-compartimenten model

zou mogelijk zijn, wanneer de uit de literatuur bekende parameters voor elk eiwit ingevoerd werden.

Daar niet voor alle onderzochte "acute phase reactants" deze parameters uit metabole studies bekend zijn, is het twee-compartimenten model niet gebruikt voor kwantitering van de eiwitveranderingen. De beste benadering, die gekozen kon worden, was planimetreren van de oppervlakte onder de concentratiecurve van elk eiwit. Hiermede worden momentane wisselingen in hydratietoestand wel ongeveer gecompenseerd. Voor deze oppervlaktebepaling is het noodzakelijk, dat de basislijnwaarde van het individuele eiwit bekend is.

Bij deze studie werd de basislijnwaarde bepaald door de gemiddelde waarden van de 3 en 4 maanden na myocardinfarct gevonden eiwitconcentratie; in de grafiek werd steeds een horizontale basislijn getrokken.

Deze methode is schematisch weergegeven in Fig. 8. Tevens werd de piekwaarde gebruikt ter controle van de oppervlaktmethode. Daar kleine veranderingen in de basislijnwaarde relatief een grote invloed kunnen hebben op de oppervlakte onder de concentratiecurve, werden de derde en vierde maands waarden als basislijnwaarden gecontroleerd door 1½ jaar na het infarct nog een waarde te meten.

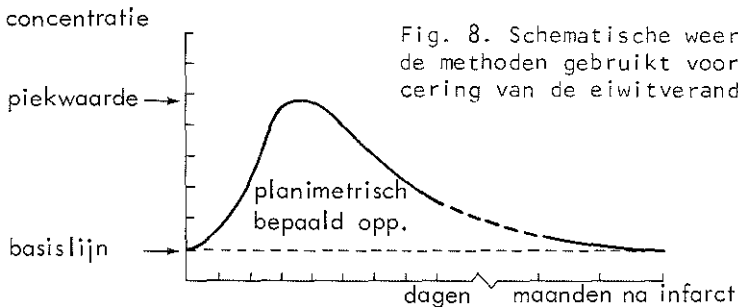


Fig. 8. Schematische weergave van de methoden gebruikt voor kwantificering van de eiwitveranderingen.

IV. PROEFOPSTELLING EN SELECTIE VAN PATIENTEN GEBASEERD OP CONTROLE STUDIES

1. INLEIDING

In de voorafgaande hoofdstukken I en II kwamen, nogmaals geformuleerd, de volgende vraagstellingen naar voren:

1. Is er een kwantitatieve relatie tussen de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de "acute phase reactants"?
2. Zijn er inter-individuele variaties in de "acute phase reaction" ten gevolge van één type "tissue injury": het myocardinfarct?
3. Hoe is het verloop van de colloïd-osmotische druk in het plasma na het optreden van een myocardinfarct?
4. Hoe is bij patiënten met een acuut myocardinfarct de relatie tussen colloïd-osmotische druk en respectievelijk de haematocriet, het totaal eiwitgehalte en het albumine-gehalte in het plasma?
5. Is de daling in concentratie in het plasma van de negatieve "acute phase reactants" - met name het albumine - een compensatie mechanisme voor de mate waarin de positieve "acute phase reactants" stijgen in concentratie, teneinde de colloïd-osmotische druk constant te houden?
6. Welke rol speelt de colloïd-osmotische druk in de pathogenese van longoedeem ten gevolge van een myocardinfarct?
7. Hoe groot zijn de veranderingen in plasmavolume, zoals geregistreerd door de haematocriet, en welke invloed hebben deze op de berekende "enzymatische grootte" van het infarct?

8. Hoe is de relatie tussen de piekwaarde van α -HBDH en de berekende "enzymatische grootte" van het infarct?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden, was het plan om al het onderzoek in de Coronary Care Unit van het Dijkzigt Ziekenhuis te verrichten. Al de daar opgenomen patiënten ondergingen echter een venasectie voor het inbrengen van een Swan-Ganz catheter en de vraag was of deze ingreep dusdanige veranderingen in het eiwitspectrum zou geven, dat deze patiëntengroep voor beantwoording van met name vraagstellingen 1, 2 en 5 (betrekking hebbend op de "acute phase reaction") ongeschikt zou worden. Dit vraagstuk wordt in een apart onderzoek bekeken (paragraaf 2).

Een tweede probleem, dat voor alle eiwitstudies geldt, waarbij men veranderingen in eiwitgehalten in relatie tot weefselverval longitudinaal onderzoekt, is welke referentiewaarde als beginpunt te nemen. In vele studies neemt men als referentiewaarde het eiwitgehalte bij binnenkomst bepaald; deze heeft twee nadelen, namelijk : het is niet de echte "eigen" waarde van de infarctpatiënt en zal voor alle patiënten verschillend zijn, afhankelijk van de tijdsduur tussen het ontstaan van het myocardiinfarct en het arriveren in het ziekenhuis. Uit de literatuur is bekend, dat in de loop van de tijd de plasma-eiwitgehalten constant gehouden worden (Schultze, 1966; Allansmith, 1967; Mondorf, 1969). Een studie, die bovenstaande aantoont voor de bestudeerde eiwitten werd bij de gepleegde literatuurstudie niet gevonden. Derhalve werd dit bij 7 gezonde personen over een periode van 14 maanden onderzocht (paragraaf 3).

In paragraaf 4 zullen de praktische consequenties van deze controle-studies voor de samenstelling van het patiënten-materiaal besproken worden. Daar twee groepen patiënten onderzocht werden, zal in paragraaf 5 de ene groep patiënten en het gevolgde schema

van onderzoek besproken worden, terwijl in paragraaf 6 de andere groep patiënten besproken wordt.

2. DE INVLOED VAN VERSCHILLENDE SOORTEN THERAPEUTISCHE INGREPEN OP HET GEHALTE VAN DE PLASMA-EIWITTEN (CONTROLE-EXPERIMENT)

2a. INLEIDING

Uit eerder onderzoek (Mc Cathie, 1966) is bekend, dat wanneer er reeds een duidelijke reactie op weefselverval is, een tweede reactie aanleiding geeft tot moeilijk te kwantificeren veranderingen in eiwitconcentratie. Opmerkelijk is in het licht van deze bevindingen, dat in vrijwel alle studies, die betrekking hebben op de "acute phase reaction" geen melding wordt gemaakt van de gebruikte therapeutische ingrepen. Derhalve werd een onderzoek gedaan naar de mogelijke opwekking van de "acute phase reaction" door gebruikelijke therapeutische ingrepen bij patiënten met een acuut myocardinfarct. In volgorde van ernst onderzochten wij:

- het effect van een intramusculaire injectie,
- het effect van een veneuze verblijfscatheter gedurende 24
- en het effect van een venasectie. /of 72 uur

2b. PROEFOPSTELLING EN PATIENTENSELECTIE

30 Personen, die in leeftijd variëerden van 21 tot 68 jaar werden onderzocht. Personen, die leden aan een chronische ziekte - anders dan angina pectoris - en zij, die een acute ziekte (inclusief phlebitis) ontwikkelden gedurende de studie werden uitgesloten. Verder werd als selectie-criterium gehanteerd, dat de BSE minder dan 15 mm/1 uur was.

Overzicht van de groepen:

Groep I 6 personen, die een intramusculaire injectie kregen van

2,5 ml 0,15 molair NaCl.

Groep II

7 personen, die een 30 cm lange polyethyleen catheter (intracath) via venapunctie in de vena cubiti kregen ingebracht. De catheter was verbonden met een infuus, dat isotone glucose bevatte en dat langzaam liep gedurende 24 uur.

Groep III

8 personen, die eenzelfde trauma ondergingen als groep II, echter in plaats van 24 uur duurde de infusie van glucose 72 uur.

Groep IV

9 personen, die een hartcatheterisatie ondergingen wegens angina pectoris. Voor catheterisatie van het rechter hart werd een venasectie gedaan in de regio antecubiti. Catheterisatie van het linker hart werd verricht door middel van arteriepunctie. Er werd voor gezorgd, dat er geen haematomen ontstonden en dat de catheterisatie zonder complicaties verliep.

Het volgende schema werd gehanteerd voor het verzamelen van de bloedmonsters: twee opéénvolgende dagen vóór het trauma en dagelijks gedurende 3 tot 6 dagen na het trauma. Elke bloedafname door venapunctie werd gedaan zonder stuwning en nadat de personen gedurende een half uur hadden gelegen. Voor dag 0 - genomen als referentie - is de gemiddelde waarde berekend van twee opeenvolgende dagen voor het trauma. Op dag 1 t/m 6 zijn steeds de gemiddelde waarden berekend voor elke groep, uitgedrukt als verschillen opzichte van die bepaald op dag 0. Deze waarden hebben als dimensie mm/1 uur voor de BSE en mg/100 ml voor elk plasma-eiwit. De gepaarde Student-t-toets, tweezijdige toetsing bij $\alpha = 0,05$, werd gebruikt voor statistische analyse van de gegevens.

2c. RESULTATEN

Figuur 9 en 10 tonen de gemiddelde waarden van elke onderzochte groep voor de BSE en de respectievelijke eiwitten als verschillen opzichte van dag 0.

- Groep I toonde geen significante verandering in BSE, fibrinogeen, CRP, α_1 -zure glycoproteïne en albumine. Alle P-waarden waren $> 0,20$. Deze groep werd gedurende 3 dagen na het trauma gevolgd.
- Groep II toonde geen significante verandering in BSE, α_1 -zure glycoproteïne, α_1 -antitrypsine, CRP, haptoglobine, α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine. Alle P-waarden waren $> 0,10$. Fibrinogeen toonde evenmin verandering ($P > 0,20$) behalve op dag 5, toen $P < 0,001$ was (dit was toe te schrijven aan een onverklaarbare stijging bij één persoon). Deze groep werd gedurende 5 dagen na het trauma gevolgd.
- Groep III toonde eenzelfde beeld als groep II. Opgemerkt dient te worden, dat het fibrinogeen op dag 1 en 2 na het trauma een P-waarde van 0,05 toonde. Ook deze groep werd gedurende 5 dagen na het trauma gevolgd.
- Groep IV toonde een significante stijging in BSE, fibrinogeen en CRP voor het eerst op dag 2 na het trauma ($P < 0,01$). Haptoglobine, α_1 -zure glycoproteïne en α_1 -antitrypsine waren eveneens significant gestegen, voor het eerst op dag 3 na het trauma ($P < 0,001$). α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine bleven onveranderd ($P > 0,20$). Deze groep werd gedurende 6 dagen na het trauma gevolgd.

In Fig. 11 zijn de gemiddelde waarden weergegeven van twee personen (niet opgenomen in Fig. 9 en 10), die een infuus gedurende

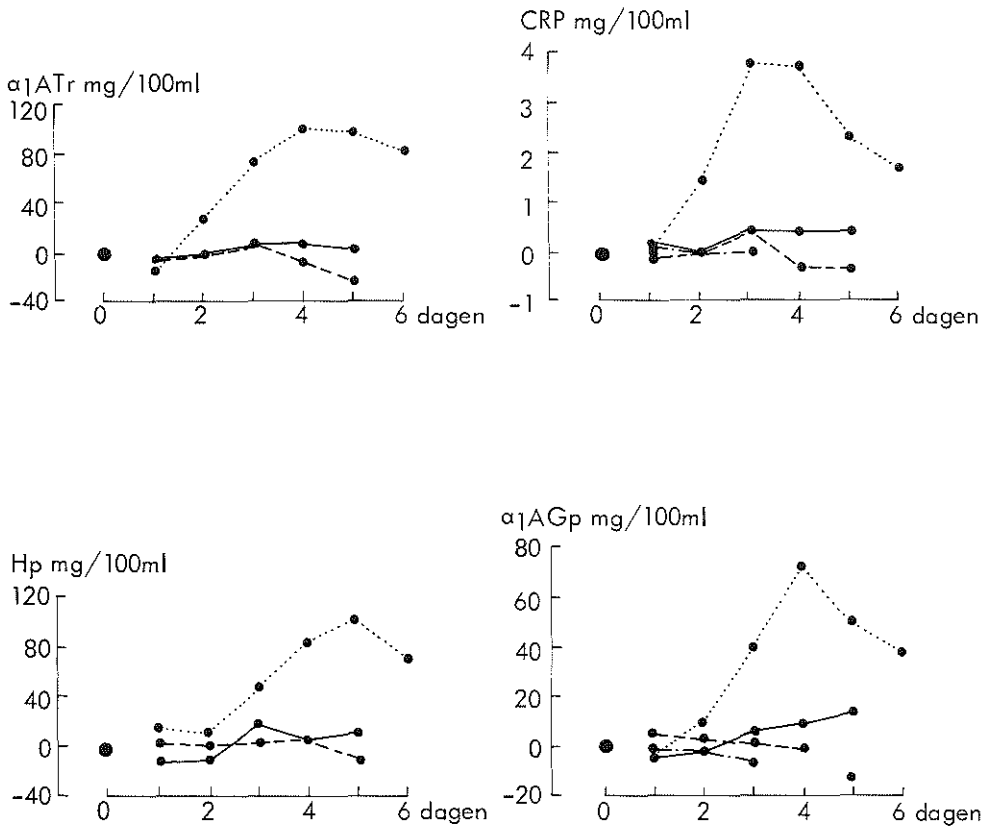


Fig. 9.

Fig. 9 en 10. De toename of afname ten opzichte van dag 0. Groep I (- · - · - · - · -), Groep II (— — — — —), Groep III (-----) en Groep IV (· · · · · · · · ·). De gemiddelde waarde van twee opeenvolgende dagen, voorafgaande aan het trauma, werd als referentiepunt gebruikt op dag 0. Deze waarden zijn:

α_1 -Zure glycoproteïne 82 mg/100 ml	Haptoglobine 183 mg/100 ml
α_1 -Antitrypsine 296 mg/100 ml	α_2 -Macroglobuline 244 mg/100 ml
BSE 7 mm/1 uur	Transferrine 267 mg/100 ml
Fibrinogeen 250 mg/100 ml	Albumine 4230 mg/100 ml
C-Reactieve proteïne 0 mg/100 ml	

Zie verder onder Fig. 10.

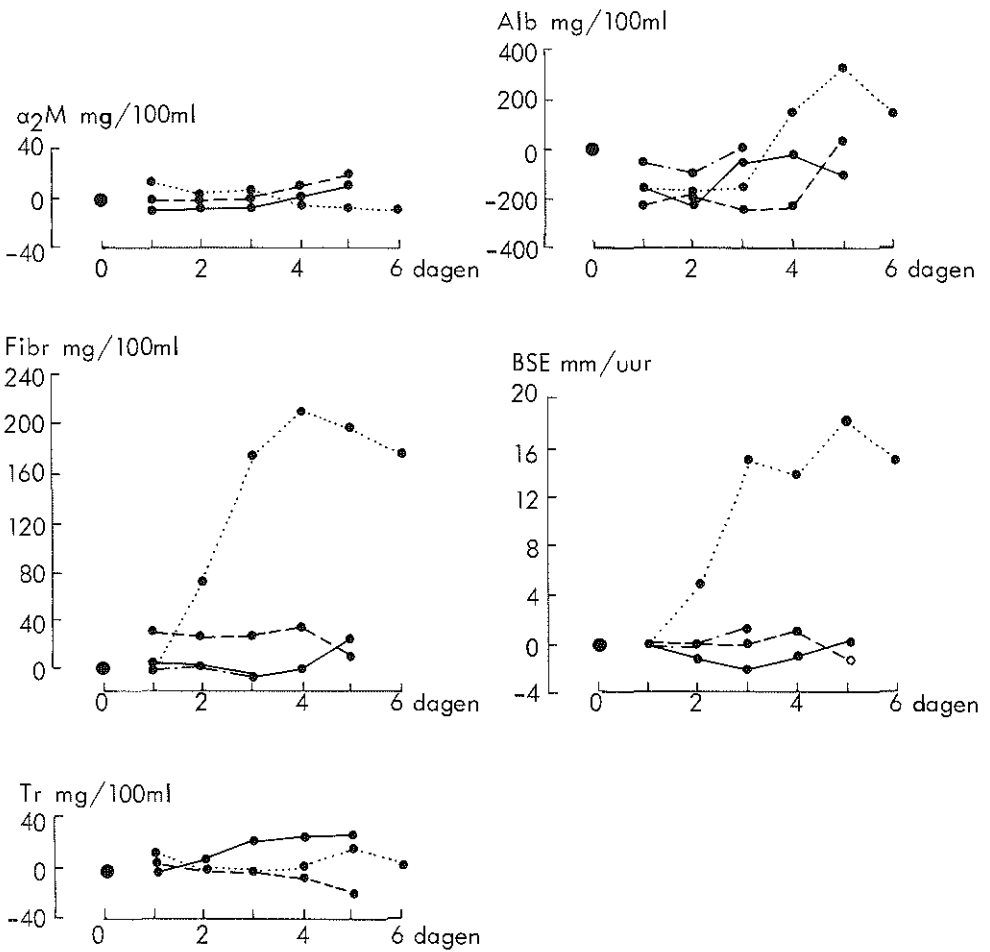


Fig. 10.

De grafieken laten het verloop in de tijd zien van de gemiddelde concentratie van elk eiwit, na het trauma.

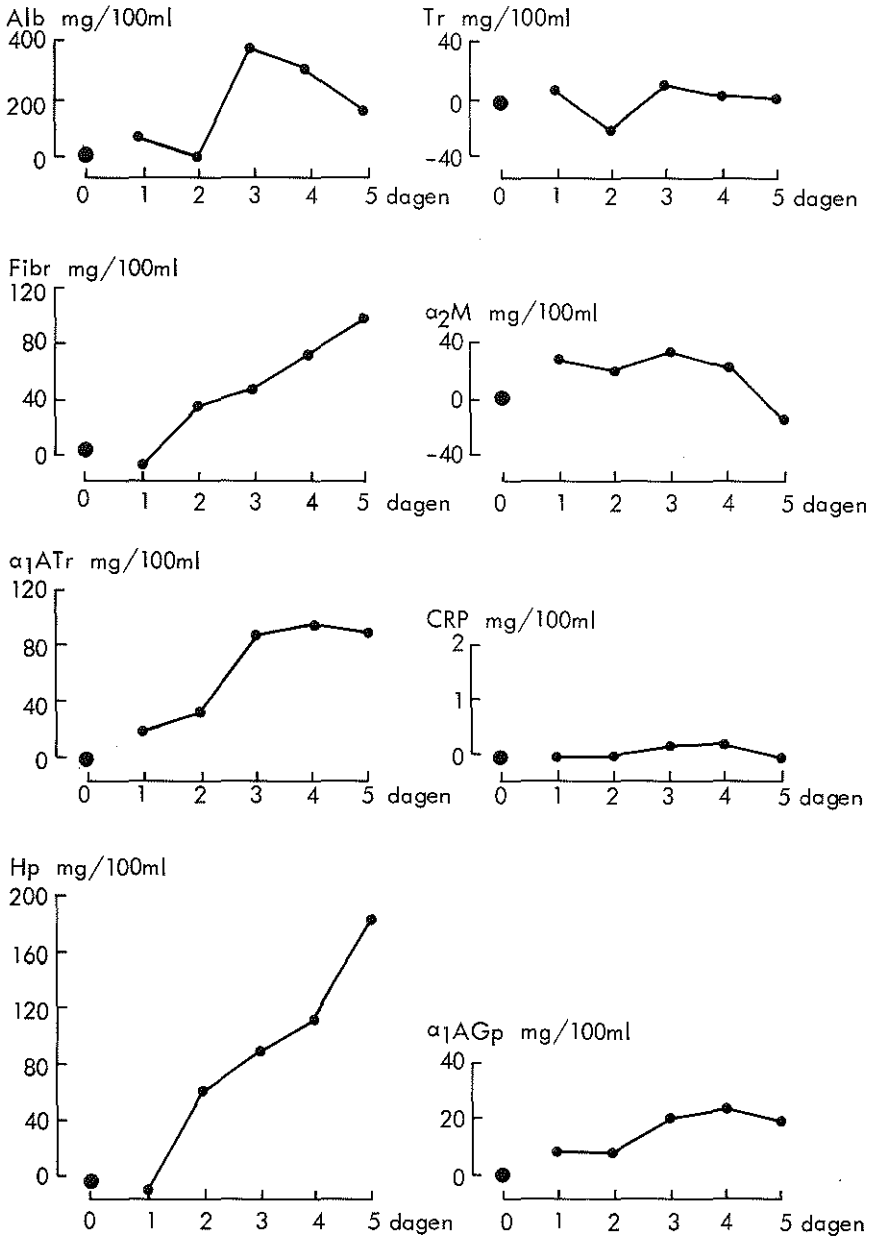


Fig. 11. Twee patiënten, die een phlebitis ontwikkelden in aansluiting aan een 24 uur durend infuus (vergelijk groep II). Dag 0 is de gemiddelde waarde van twee opeenvolgende dagen voorafgaande aan het trauma. De grafiek toont het verloop in de tijd van de gemiddelde concentratie van elk eiwit, na het trauma.

24 uur hadden (conform groep II) en een phlebitis ontwikkelden. Fibrinogeen, CRP, haptoglobine, α_1 -zure glycoproteïne en α_1 -antitrypsine toonden een stijging, terwijl α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine een wisselend verloop hadden.

2d. CONCLUSIES

Therapeutische ingrepen, zoals een intramusculaire injectie en een door middel van venapunctie ingebrachte intracath, verbonden met een infuus, dat langzaam loopt gedurende 24 tot 72 uur, veroorzaken geen "acute phase reaction". Derhalve zijn deze ingrepen toelaatbaar in een studie met betrekking tot de kwantitatieve aspecten van de "acute phase reaction". Venasectie en het ontstaan van thrombo-phlebitis ten gevolge van een infuus, veroorzaken wel een "acute phase reaction" en zijn derhalve ontoelaatbaar.

3. HOE GROOT ZIJN DE FLUCTUATIES IN EIWITGEHALTEN BIJ ANAMNESTISCH GEZONDE PERSONEN OVER EEN ZEKERE TIJD (CONTROLE-EXPERIMENT)

3a. INLEIDING

Bij nalezen van de literatuur komen wij steeds de notitie tegen: "Het eiwitgehalte wordt vrij constant gehouden". Twee onderzoeken handelend over dit onderwerp willen wij aanhalen.

Allansmith (1967) vond bij normalen, dat de gehalten van de immunoglobulinen over een periode van meerdere maanden vrij constant zijn. Zo vond hij een variatie coëfficiënt over de tijd van 12,0% bij een fout in de bepaling van 7,3%. Mondorf (1969) onderzocht bij anamnestic gezonde personen, bij wie elke 14 dagen bloed werd afgenomen over een periode van 5 maanden de fluctuaties in plasmagehalte van o.a. IgG, IgA, IgM, transferrine, ceruloplasmine en α_1 -antitrypsine. De eiwitgehalten werden bepaald volgens de methode van Mancini. De fout in de bepaling was

gemiddeld 7,3% met uiterste waarden van 5,4% en 8,2%.

De gevonden gemiddelde variatie coëfficiënten in de tijd waren: voor immuunglobuline 15,0%, transferrine 10,7%, ceruloplasmine 13,2% en α_1 -antitrypsine 11,0%. De conclusie, die uit dit onderzoek getrokken werd, was dat de veranderingen in eiwitgehalte over een periode van 5 maanden (juni tot november) slechts gering zijn. Alhoewel het niveau der eiwitten bij vergelijking van individuen onderling nogal verschillend is, fluctueert het eiwitgehalte in de tijd gezien steeds rond dit niveau.

Denkbaar zou zijn, dat de fluctuaties in eiwitgehalte onderhevig zijn aan seizoensinvloeden, zoals dit ook het geval is voor het plasmavolume (Paloheimo, 1963) of dat veranderingen in plasmavolume de fluctuaties geven. Zoals gezegd op blz. 75 kan een sommatie van invloeden, zoals lichaamshouding, maaltijd, dag- en nachtritme en hydratietoestand veranderingen in het eiwitgehalte tot 17% veroorzaken.

Om na te gaan in hoeverre de onderzochte eiwitten en de Ht relatief constant blijven over een periode van 14 maanden, werd een aparte proefopstelling gekozen. Tevens werd nagegaan of seizoensinvloeden in de fluctuaties herkenbaar waren.

3b. PROEFOPSTELLING

Bij 7 anamnestic gezonde personen werd gedurende een periode van 14 maanden bij elk 7 tot 10 maal bloed afgenomen voor bepaling van de haematocriet en de volgende eiwitten: haptoglobine, α_1 -zure glycoproteïne, α_1 -antitrypsine, α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine. In principe werd elke 6 weken onder standaardcondities (d.w.z. na 20 minuten liggen) bloed afgenomen, zonder dat rekening werd gehouden met het tijdstip van de dag en of de personen al dan niet gegeten hadden. Wanneer er anamnes-

tisch aanwijzingen waren voor ziekten, zoals griep, een wondje, etc., dan werd pas weer na 6 weken bloed afgenomen; uiteraard nadat de persoon weer als gezond gekwalificeerd kon worden. De BSE, die ook als selectie criterium diende, moest steeds < 15 mm/1 uur zijn.

3c. RESULTATEN

De groep van 7 onderzochte personen bestond uit één vrouw en 6 mannen. De leeftijd varieerde van 22 - 41 jaar.

In Fig. 12 vindt U de gemiddelde waarde (\pm SEM) per maand voor de onderzochte personen. Het valt op, dat er een zekere golfbeweging in de curven aanwezig lijkt. Deze golfbeweging zou op een seizoensinvloed kunnen berusten. Zo treedt in de zomerperiode enige haemodilutie op (Gerbrandy, acad. proefschrift, 1951). Dit werd nagegaan door een harmonische analyse met behulp van een sinusfunctie op iedere eiwitcurve voor elke onderzochte persoon (Paloheimo, 1963). De bereikbare mate van aanpassing en de "shift" ten opzichte van een ideale sinusfunctie werd berekend. De uitkomsten van dit onderzoek toonden, dat noch per persoon, noch per eiwit, een seizoensinvloed van deze vorm te herkennen was.

In tabel 4 vindt U voor elk van de onderzochte personen de resultaten van de eiwitten en de haematocriet: het aantal verrichte bepalingen, de gemiddelde waarde over de periode van 14 maanden. Voorts staan vermeld de standaarddeviatie en de variatie coëfficiënt. Tevens is de gemiddelde variatie coëfficiënt voor de 7 onderzochte personen per eiwit opgegeven.

Wanneer wij de gemiddelde variatie coëfficiënt voor de 7 onderzochte personen bezien, dan is deze gemiddeld voor alle eiwitten tesamen 15%. Het beeld wordt duidelijker, wanneer wij

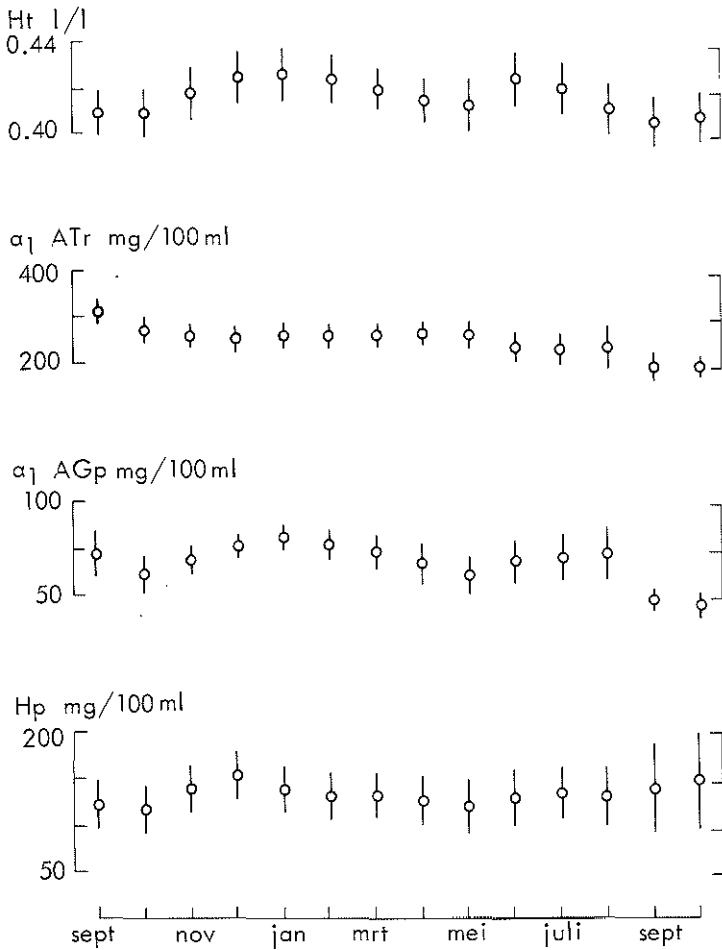


Fig. 12 a

Fig. 12 a en b. Het gemiddeld verloop (\pm SEM) voor 7 gezonde personen, over een periode van 14 maanden, van respectievelijk: haematocriet, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, haptoglobine, α_2 -macroglobuline, transferrine en albumine.

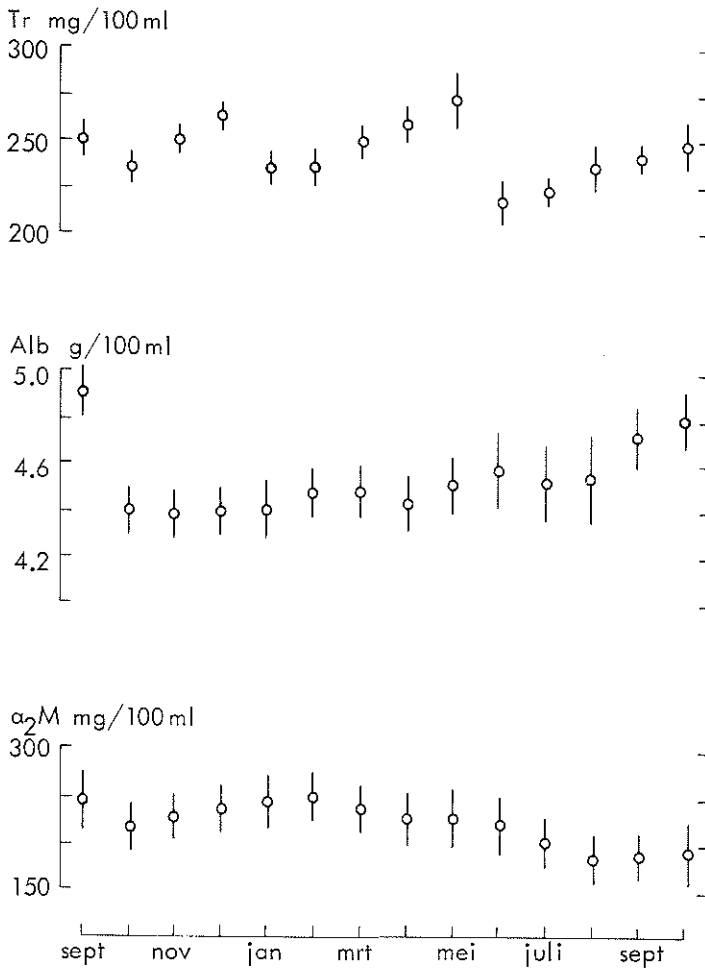


Fig. 12 b

Tabel 4. Het aantal monsternames (n), gemiddelde waarden (gem.), standaard-deviatie (sd) en variatie coëfficiënt (vc) van de onderzochte eiwitten en de haematocriet voor 7 gezonde personen, die vervolgd werden over een periode van 14 maanden.

Controle- persoon	<u>α₂-macroglobuline mg/100 ml.</u>				<u>haptoglobine mg/100 ml.</u>				<u>α₁-zure glycoproteïne mg/100 ml.</u>						
	n	gem.	sd.	vc.%	n	gem.	sd.	vc.%	n	gem.	sd.	vc.%			
v.d.H.	8	229,6	41,3	18,0	9	78,2	14,9	19,0	9	75,0	13,1	17,5			
H.	8	338,2	31,7	9,4	9	105,0	17,8	17,0	9	52,6	7,8	14,8			
v.G.	9	193,8	36,7	18,9	10	79,3	21,7	27,4	10	64,7	17,2	26,6			
D.	9	217,8	32,6	15,0	9	104,9	33,2	31,6	9	53,8	14,2	26,4			
S.	7	295,6	23,1	8,9	7	127,0	17,0	13,4	7	94,6	21,9	23,1			
J.	7	168,9	32,9	19,5	6	208,5	29,0	13,9	7	54,3	13,7	25,2			
v.d.L.	8	150,3	35,1	23,4	8	225,0	36,5	16,2	8	105,0	7,4	7,0			

gemiddelde 7 personen		222		15,3		126		20,1		71		20,0			

<u>α₁-antitrypsine mg/100 ml.</u>				<u>albumine mg/100 ml.</u>				<u>transferrine mg/100 ml.</u>				<u>haematocriet</u>			
n	gem.	sd.	vc.%	n	gem.	sd.	vc.%	n	gem.	sd.	vc.%	n	gem.	sd.	vc.%
9	227,2	23,9	10,5	8	4442	334	7,7	9	247,0	47,3	19,1	7	41,1	1,8	4,4
9	264,1	36,7	13,9	9	4627	209	4,5	8	266,0	35,0	13,2	9	39,7	1,3	3,3
10	241,0	31,3	13,0	9	4220	236	5,6	8	243,8	21,8	8,9	10	40,5	1,9	4,7
9	237,9	42,8	18,0	9	4874	378	7,8	9	242,0	24,9	10,3	7	39,6	1,2	3,0
7	347,9	50,9	14,6	6	4327	268	6,2	7	251,4	23,2	9,2	7	43,6	1,5	3,4
7	232,7	43,8	18,8	7	4593	447	9,7	7	257,3	40,7	15,8	7	46,3	1,1	2,4
7	253,1	39,9	15,8	7	4537	538	11,9	8	229,6	30,4	17,2	7	42,9	1,8	4,2

	255		15,1		4525		7,8		248		14,0		41,8		3,7

de variatie coëfficiënten van de bepaling zelf bezien, namelijk gemiddeld 3,7% met uiterste waarden van 1,5% en 6,3% (zie tabel 3).

3d. CONCLUSIES

Uit dit onderzoek blijkt, dat de fluctuaties in plasmagehalten van de verschillende onderzochte eiwitten bij gezonde personen over een periode van 14 maanden bepaald niet als te "verwaarlozen" zijn te beschouwen. In het licht van de verschillende gevonden variatie coëfficiënten is enige voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de "statement", dat het eiwitgehalte vrij constant gehouden wordt.

Dit voert ons terug naar de reden waarom deze studie o.a. uitgevoerd moest worden, namelijk : is de basislijnwaarde c.q. het "eigen niveau" met voldoende nauwkeurigheid vast te stellen? Het antwoord moet luiden, dat dit pas met enige zekerheid kan geschieden, indien men een persoon, in goede gezondheid, over een periode van een jaar zeer frequent bepalingen heeft verricht.

4. PRACTISCHE CONSEQUENTIES VAN DE BESPROKEN CONTROLE-EXPERIMENTEN VOOR DE SAMENSTELLING VAN HET PATIENTENMATERIAAL EN VOOR HET GEVOLGDE SCHEMA VAN ONDERZOEK

Daar venasectie een "acute phase reaction" oproept, konden alleen patiënten met een myocardinfarct, die een waakinfaus hadden gedurende drie dagen, bestudeerd worden. Zoals blijkt uit de controlestudies mochten laatsgenoemde patiënten ook geen phlebitis ontwikkelen. Dientengevolge kon het onderzoek naar de veranderingen van plasma-eiwitten bij het myocardinfarct, naar inter-individuele variaties en naar het verband van de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de mate van verandering van de plasma-eiwitten niet plaatsvinden in de Coronary Care Unit van

het Dijkzigt Ziekenhuis. Dit onderzoek vond derhalve plaats in de Coronary Care Unit van het Bergweg Ziekenhuis (Hoofd Dr. J.C. van der Steur).

Het volgende schema toont alwaar de groepen patiënten onderzocht werden en voor beantwoording van welke vraagstellingen (zie paragraaf 1 van dit hoofdstuk). Voorts vindt vermelding plaats van de hoofdstukken waarin de vraagstellingen beantwoord zullen worden.

	<u>Vraagstelling zie</u>	<u>Hoofdstuk</u>
	<u>Hoofdstuk IV-1</u>	
I Groep patiënten: geen therapeutische ingrepen, die invloed hebben op het eiwit-spectrum.	<u>1, 2</u>	VI
Bergweg Ziekenhuis	<u>3, 4, 5</u>	VII
n = 14	<u>7, 8</u>	V
II Groep patiënten, die een Swan-Ganz catheter kregen.		
Dijkzigt Ziekenhuis	<u>3, 6</u>	VIII
n = 30		

Een tweede consequentie van de controle-studies is de volgende: het "eigen" niveau (basislijnwaarde) voor een bepaald plasma-eiwit is pas met enige zekerheid vast te stellen, als de patiënt gedurende enige tijd (bij voorkeur één jaar) na herstel van zijn myocardinfarct vervolgd wordt.

Dit was om praktische redenen niet mogelijk in dit onderzoek betreffende de mogelijke kwantitatieve relatie tussen "enzymatische grootte" van het infarct en de door middel van planimetrie bepaalde kwantitatieve veranderingen in "acute phase reac-

tants". Er stonden slechts twee punten ter beschikking voor het bepalen van de basislijnwaarde, namelijk 3 en 4 maanden na het begin van het myocardinfarct; ter controle werd 1½ jaar na het acute gebeuren wederom een bepaling verricht. Een zekere voorzichtigheid zal dus geboden zijn ten aanzien van het vaststellen van de basislijnwaarde. Op dit laatste zal bij de bespreking van de resultaten in hoofdstuk VI verder ingegaan worden.

5. PROEFOPSTELLING EN SELECTIE VAN PATIENTEN MET ACUUT MYOCARD-INFARCT (GROEP I : BERGWEG ZIEKENHUIS)

5a. SELECTIE VAN PATIENTEN

In een longitudinale studie - waarin de patiënt zijn eigen controle is - werden 14 patiënten onderzocht, die opgenomen werden in de Coronary Care Unit van het Bergweg Ziekenhuis in een tijdsbestek korter dan 24 uur na het eerste symptoom van hun myocardinfarct. Als het moment van optreden van het myocardinfarct werd beschouwd het optreden van precordiale pijn, die langere tijd aanhield, ook na eventuele Nitrobaat toediening. De diagnose acuut myocardinfarct werd gesteld op grond van een typische anamnese van pijn op de borst, electrocardiografische veranderingen karakteristiek voor de diagnose myocardinfarct en verhoogde plasma-activiteitswaarden van de volgende enzymen: CPK, GOT, LDH en α -HBDH. Uitgesloten van de studie werden die patiënten, die leden aan een chronische ziekte, zoals diabetes mellitus, rheumatoïde arthritis en CARA, omdat deze ziekten veranderingen in het eiwitspectrum veroorzaken (zie hoofdstuk I). Tevens werd als selectie criterium de BSE gehanteerd; deze diende bij opname kleiner dan 20 mm/1 uur te zijn.

Gedurende de studieperiode werd nauwlettend toegezien op het eventuele optreden van acute ziekten, zoals phlebitis, luchtweg-

infectie etc., omdat deze ziekten op zich ook een "acute phase reaction" veroorzaken. Deze controle hield in: anamnese en een lichamenlijk onderzoek, eventueel gecompliceerd door urinesedi-ment- of sputumonderzoek. Indien een patiënt een bijkomende acute ziekte ontwikkelde, werd hij van verdere studie uitgesloten.

Tevens werden van deze studie uitgesloten patiënten, die een cardiogene shock ontwikkelden. Zo werd de eis gesteld, dat de bloeddruk niet mocht dalen beneden de 105 mm Hg systolisch en 60 mm Hg diastolisch. De reden is, dat het vermoeden bestaat, dat door een te lage bloeddruk c.q. verminderde "flow" door de lever, de eiwitproductiecapaciteit van de lever nadelig zou kunnen worden beïnvloed of dat door shock weefselnecrose elders in het lichaam ontstaat. Door deze selectiecriteria te hanteren, was het mogelijk slechts één op de 15 patiënten, die met een myocardinfarct werden opgenomen in de Coronary Care Unit, toe te laten tot de studie en in de "follow up" te houden.

Veertien patiënten konden, daar zij geen intercurrente ziekten kregen, tot en met de 4^e maand na het optreden van het myocardinfarct vervolgd worden. Na 1½ jaar kon bij 11 van deze 14 patiënten nogmaals bloed worden afgenomen; bloedafname was niet mogelijk bij drie patiënten daar één overleden was en twee een recente ziekte hadden doorgemaakt.

5b. SCHEMA VAN ONDERZOEK

Bloedafname geschiedde gedurende de eerste drie dagen na binnenkomst in de C.C.U., via een door middel van venapunctie ingebrachte intraveneuze lijn, een (polyethyleen) catheter met een lengte van 15 tot 30 cm (intracath). Door middel van een driewegkraantje werd de intraveneuze lijn verbonden met een langzaam lopend infuus, dat isotone glucose bevatte met 15 mg heparine en

eventueel lidocaïne daarin opgelost. Een bloedmonster van 2 ml werd opgezogen in een spuit om de dode ruimte in de catheter en het kraantje te vullen met bloed. Hierna werd bloed afgenomen ter bepaling van Hb, Ht, TE, COD, α -HBDH en fibrinogeen en de onderzochte "acute phase reactants".

De hoeveelheid bloed, die afgenomen werd voor elk van de volgende bepalingen is:

- Hb, Ht : 1 ml bloed in een EDTA-buisje.
- BSE : 0,4 ml citraat 3,8 mg% met bloed aangevuld tot 2 ml.
- Fibrinogeen : 0,2 ml citraat 3,8% met bloed aangevuld tot 2 ml.
- Kwantitatieve bepaling)
"acute phase reactants")
- TE) 7 ml bloed in een buis, die
- COD) 700 IU droog heparine bevat-
- α -HBDH) te.

De frequentie waarmee voor de verschillende bepalingen bloed afgenomen moest worden, wisselde nogal.

- Bloed voor BSE, fibrinogeen en TE werd direct bij opname afgenomen en voorts elke dag tot en met dag 15, daarna op dag 18, 21 en na 2, 3 en 4 maanden na het acuut myocardinfarct en ten slotte na 1½ jaar.
- Bloed voor kwantitatieve bepaling van de onderzochte "acute phase reactants" werd direct bij opname afgenomen, op dag 2, 4, 6, 8, 12 en 18 en voorts 2, 3 en 4 maanden na het acuut myocardinfarct en na 1½ jaar.
- Bloed voor α -HBDH, COD, Hb en Ht werd afgenomen volgens het volgende schema: direct bij opname, elke 8 uur gedurende de eerste 3 dagen, elke 12 uur tot en met dag 10, en elke 24 uur tot het einde van de derde week; 2, 3 en 4 maanden en 1½ jaar

na het myocardinfarct werd bloed afgenomen voor Hb, Ht en COD. Bij de controle van 4 maanden vond tevens een bepaling van het plasmavolume plaats met behulp van ^{131}I -albumine.

5c. *KLINISCHE GEGEVENS VAN DE ONDERZOCHE PATIENTEN*

De standaard therapie bestond gedurende de eerste dagen uit bedrust, zuurstof (4 l/minuut via een neuscatheter), zout- en vochtrestrictie. De zoutrestrictie bleef ook na ontslag uit de kliniek gehandhaafd. Ritmestoornissen werden behandeld met de geëigende therapie, pijn werd bestreden met Droperidol. De onderzochte patiënten kregen Acenocoumarol als anticoagulans. Indien er tekenen waren van longoedeem op de thoraxfoto of bij auscultatie van de longen, werd furosemide gegeven, al dan niet in combinatie met digoxine. De bij auscultatie gevonden vochtige rhonchi werden ruwweg gekwalificeerd als : afwezig (-), weinig (+), matig (++) of ernstig (+++). De thorax-foto's werden door ons semi-kwantitatief geëvalueerd op longoedeem volgens de vier stadia beschreven door Meszaros (1973):

- Stadium 0 : normaal
- Stadium I : veneuze stuwning
- Stadium II : interstitiëel oedeem
- Stadium III : alveolair oedeem

In tabel 5 vindt U de belangrijkste klinische gegevens van de 14 patiënten. Het betreft 10 mannen en 4 vrouwen met een mediane leeftijd van 60 jaar (spreiding 41 - 74 jaar).

5d. *CONTROLEGROEP*

Ter meerdere controle in deze longitudinale studie werd, toen wij de patiënten $1\frac{1}{2}$ jaar na het acuut myocardinfarct bloed afnamen, tevens een aantal anamnestic gezonde personen onder stan-

Tabel 5. Overzicht van de 14 langdurig vervolgde patiënten met een acuut myocardinfarct (Groep I).

Pat. nr.	Gesl.	Leef- tijd	Gewicht (kg)	Loc. van het infarct	Longoedeem		therapie (furosemide digoxine)	Voorgeschie- denis	Bijzonder- heden
					rhonchi	X-thorax (stadium)			
1	M	46	80	Inferior	-	0	-		
2	M	74	47,5	Postero-lateraal	-	0	-		
3	M	64	81	Posterior	-	0	-		
4	V	56	58	Infero-lateraal	-	0	-	Hysterectomie wgs. prolaps (1971)	
5	M	59	82	Inferior	-	0	-		
6	M	61	67	Rec. inferior	-	0	-	Infarct (1972)	
7	M	48	71	Inferior	-	0	-		
8	M	70	77	Inferior	-	0	-	Prostatectomie (1971)	
9	V	41	50	Anterior	+	II	+	Onbehandelde hypertensie	Atriumfi- brillatie
10	M	70	76	Rec. postero lateraal	+	I	-	Infarct (1970)	Pericardiaal wrijven gedu- rende 2 dagen
11	M	71	64	Anterior	++	III	+		
12	V	68	60	Anterior	++	III	+		
13	M	49	69	Anterior	++	II	+		
14	V	61	65	Anterior	+	I	+		

daardcondities bloed afgenomen ter bepaling van BSE, Hb, Ht, COD, TE, fibrinogeen en voor kwantitatieve bepaling van haptoglobine, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, C-reactieve proteïne, α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine. Als selectie criterium gold tevens dat de BSE minder dan 15 mm/l uur moest zijn. Deze groep bestond uit 18 personen (10 vrouwen en 8 mannen) met een mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding 41 - 60 jaar). De controlegroep is niet een naar leeftijd volledig vergelijkbare groep. De verkregen waarden worden vermeld in hoofdstuk VI.

6. PROEFOPSTELLING EN SELECTIE VAN PATIENTEN MET LONGOEDEEM

T.G.V. MYOCARDINFARCT (GROEP II : DIJKZIGT ZIEKENHUIS)

6a. SELECTIE VAN PATIENTEN

Er werden 30 patiënten bestudeerd, die met een acuut myocardinfarct waren opgenomen op de Coronary Care Unit van het Thoraxcentrum (Dijkzigt Ziekenhuis). De diagnose myocardinfarct werd gesteld op het aanwezig zijn van tenminste twee van de volgende criteria: een typische anamnese, een karakteristiek electrocardiogram en specifieke veranderingen in plasma enzymactiviteit van CPK en α -HBDH. Patiënten met een mitraalkleplijden en/of preëxistente longpathologie werden uitgesloten van de studie.

Aldus geselecteerd werden 30 patiënten opgenomen in deze studie met een mediane leeftijd van 53 jaar (spreiding 40 - 72 jaar). Deze patiënten werden gedurende een periode van 2 tot 5 dagen geobserveerd in de C.C.U. (gemiddelde observatieduur ongeveer 2,5 dag). 18 Patiënten ontwikkelden geen longoedeem, maar 12 patiënten hadden klinisch longoedeem gedurende 15 perioden. De behandeling bestond uit furosemide en digoxine.

6b. SCHEMA VAN ONDERZOEK

Thoraxfoto's werden, terwijl de patiënt in bed zat, gemaakt bij opname, elke morgen gedurende het verblijf van de patiënt op de C.C.U. en wanneer bij auscultatie vochtige rhonchi werden gevonden. De thorax-foto's werden door ons semi-kwantitatief geëvalueerd op longoedeem volgens de vier stadia beschreven door Meszaros (1973).

Auscultatie werd uitgevoerd indien noodzakelijk en tenminste 3 maal per dag. De bij auscultatie gevonden rhonchi werden ruwweg gekwalificeerd als : afwezig, weinig, matig en ernstig.

Pulmonale arteriële drukken werden elk uur gemeten gedurende de dag en elke 2 uur gedurende de nacht. Bloedmonsters voor meting van de COD werden elke 4 uur afgenomen zolang de Swan-Ganz catheter inlag. De bevindingen op de thoraxfoto's en bij auscultatie werden gecorreleerd met PCW en COD metingen en voorts met de CrD (= PCW minus COD).

V. DE INVLOED VAN VERANDERINGEN IN PLASMAVOLUME OP DE "ENZYMATISCHE (METING VAN DE) GROOTTE" VAN EEN MYOCARDINFARCT

1. INLEIDING

- In dit hoofdstuk zullen de volgende vragen beantwoord worden:
- Zijn veranderingen in plasmavolume, zoals geregistreerd door de haematocrietwaarde, van invloed op de berekende "enzymatische grootte" van een infarct?
 - Hoe is de relatie tussen piekwaarde van de α -HBDH en de berekende "enzymatische grootte" van een infarct?

Voor de beantwoording van deze vragen werden 14 patiënten (Groep I, zie hoofdstuk IV) onderzocht. Paragraaf 2 van dit hoofdstuk zal gewijd zijn aan een bespreking van het verloop van de haematocrietwaarde en het haemoglobine-gehalte bij de onderzochte patiënten; paragraaf 3 is gewijd aan de beantwoording van de vraagstellingen.

2. HET VERLOOP VAN DE HAEMATOCRIETWAARDE EN HET HAEMOGLOBINE-GEHALTE NA HET OPTREDEN VAN EEN MYOCARDINFARCT.

2a. LITERATUURVERZICHT

In 1962 vond Burch in een retrospectieve studie, dat patiënten met een myocardinfarct bij opname gemiddeld een hogere haematocrietwaarde hadden dan een vergelijkbare controlegroep. Door Stables (1967) en Hershberg (1972) werd deze observatie in een prospectieve studie, hoewel minder duidelijk, bevestigd. Hershberg (1972) toonde tevens aan, dat een initiëel hogere haematocrietwaarde niet betekent, dat er een slechtere prognose is. De

hypothese was namelijk, dat een hogere haematocriet gepaard ging met een hogere viscositeit en derhalve (in tweede instantie) zou kunnen leiden tot een groter worden van het myocardinfarct. Dat er een stijging in viscositeit optreedt, werd aangetoond door Kung-Ming (1975).

In de eerste dagen na een myocardinfarct daalt de haematocriet-waarde (Conley, 1964; Sedziwy, 1968). Dat deze daling in haematocriet voornamelijk het gevolg is van een toename in plasmavolume werd aangetoond door Sedziwy (1968). In 1975 liet Kung-Ming in een studie over de viscositeit bij patiënten met een myocardinfarct zien, dat de haematocriet weliswaar bij opname aanvankelijk verhoogd is ten opzichte van een naar leeftijd overeenkomende controle-groep, maar dat vervolgens een daling optreedt tot de 7^e dag, waarna de haematocriet constant blijft tot de 60^e dag na het optreden van het myocardinfarct. Dat deze daling voor een gedeelte ook kan worden veroorzaakt door diagnostische venapuncties werd door Hershberg in 1972 aangetoond. In hoeverre tenslotte een deel van de daling in haemoglobine-gehalte en haematocriet-waarde is toe te schrijven aan een remming van de erythropoïese ten gevolge van het myocardinfarct, is ons niet bekend.

Kung-Ming (1975) observeerde, dat MCV ("mean corpuscular volume"), MCH ("mean corpuscular hemoglobin") en MCHC ("mean corpuscular hemoglobin concentration") constant blijven gedurende de observatieperiode tot 60 dagen na het myocardinfarct. Dit doet vermoeden, dat er althans geen waarneembare remming van de erythropoïese is opgetreden.

Op grond van de literatuur zou men derhalve moeten concluderen, dat na een myocardinfarct het plasmavolume bij opname is verkleind en dat dit zich na 7 dagen weer heeft hersteld tot de oorspronkelijke waarde gezien het feit, dat het vervolgens constant

blijft. De vraag was derhalve: hoe is het verloop van het haemoglobine-gehalte en de haematocriet bij de onderzochte patiënten?

2b. RESULTATEN

Wanneer wij van de 14 onderzochte patiënten het verloop van het haemoglobine-gehalte en de haematocriet in de tijd - tot 4 maanden na het myocardinfarct - bezien, dan wordt, wanneer wij de gemiddelde waarden in de tijd berekenen, een duidelijke trend zichtbaar.

In Fig. 13 zijn de gemiddelde waarden (\pm SEM) voor 14 patiënten van Hb en Ht over een periode van 4 maanden weergegeven. Beide curven lopen uiteraard parallel, hetgeen wij terugvinden, wanneer wij de MCHC (=Hb/Ht) berekenen. Deze blijft constant en binnen normale grenzen (gemiddelde waarde van alle patiënten : 21,2 sd \pm 0,6). Beide curven tonen, na een aanvankelijke stijging tot de 3^e dag, een daling die duurt tot 9 dagen na opname, waarna zowel Hb als Ht vrijwel constant blijven tot de 21^e dag. Wanneer wij de gemiddelde waarden bezien, die 2, 3 en 4 maanden na het myocardinfarct worden gemeten, dan hebben wij de indruk, dat Hb en Ht een tendens tot stijgen bezitten (vide infra). De waarde bij opname is statistisch significant verhoogd ten opzichte van de waarde na 4 maanden, terwijl de waarde op de 9^e dag statistisch significant verlaagd is ten opzichte van de waarde na 4 maanden (gepaarde Student-t-toets, tweezijdige toetsing bij $\alpha = 0,05$).

De voor de 14 patiënten berekende gemiddelde waarden van Hb en Ht bij opname, op de 2^e dag, de 9^e dag, de 20^e dag en 4 maanden na het myocardinfarct zijn gegeven in tabel 6. Tevens is berekend de procentuele verandering van de gemiddelde waarden op elk der genoemde tijdstippen ten opzichte van de gemiddelde waarde bij opname.

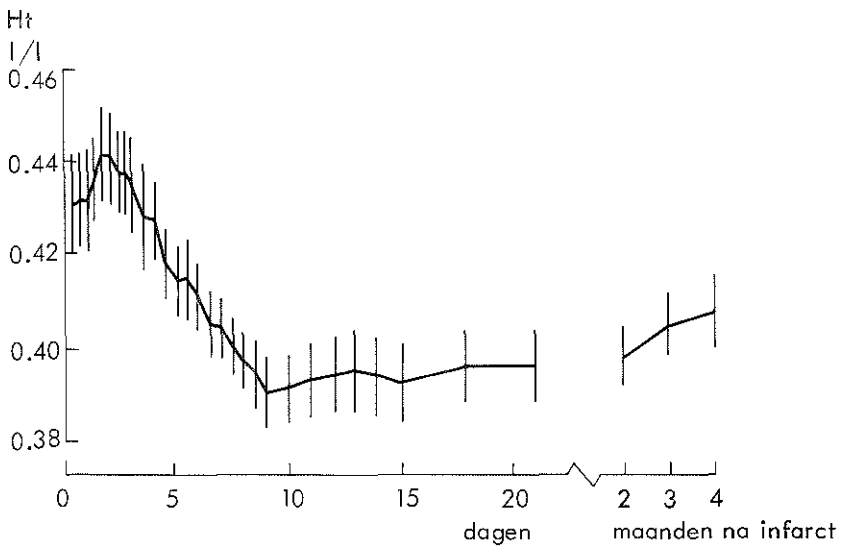
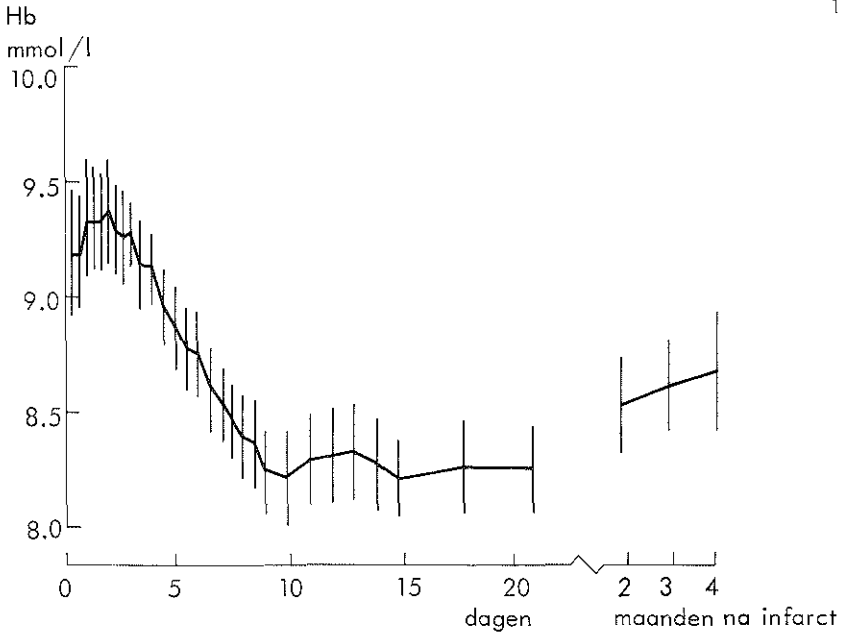


Fig. 13. De gemiddelde curven (\pm SEM) voor 14 patiënten van de haematocriet en het haemoglobine-gehalte over een periode van 4 maanden na het optreden van het myocardinfarct.

Tabel 6. De gemiddelde waarden van haemoglobine-gehalte en haematocriet op verschillende tijdstippen na myocardinfarct. Tevens zijn opgegeven de procentuele veranderingen ten opzichte van de gemiddelde waarde bij opname.

	opname	2 ^e dag	9 ^e dag	20 ^e dag	4 ^e maand
Hb mmol/l	9,19	9,39	8,25	8,28	8,71
Ht l/l	0,431	0,441	0,390	0,396	0,408
% verandering t.o.v. opnamewaarde					
Hb		2,2% ↑	10,2% ↓	9,9% ↓	5,2% ↓
Ht		2,3% ↑	9,5% ↓	8,1% ↓	5,3% ↓

Nadere beschouwing van het verloop in de tijd voor de haematocriet vindt U in Fig. 14. In deze figuur zijn weergegeven de gemiddelde haematocrietwaarden op elk tijdstip voor respectievelijk de gehele groep (n=14), de patiënten, die longoedeem ontwikkelden en derhalve digoxine en furosemide kregen (n=6) en de patiënten, die geen longoedeem ontwikkelden (n=8). In tabel 7 is zowel voor de groep patiënten, die longoedeem ontwikkelden als voor de groep, die dit niet deed, de gemiddelde waarde (\pm SEM) van de Ht gegeven op de volgende tijdstippen: bij opname, de 2^e dag, de 9^e dag, de 20^e dag en 4 maanden na myocardinfarct. Tevens is berekend de procentuele verandering van de gemiddelde waarden op elk der genoemde tijdstippen ten opzichte van de gemiddelde waarde bij opname.

Bij toetsing op significante verschillen in Ht tussen beide groepen patiënten met de twee-steekproeventoets van Wilcoxon werd bij opname, op de 9^e dag en 4 maanden na myocardinfarct geen statistisch significant verschil gevonden ($P > 0,05$).

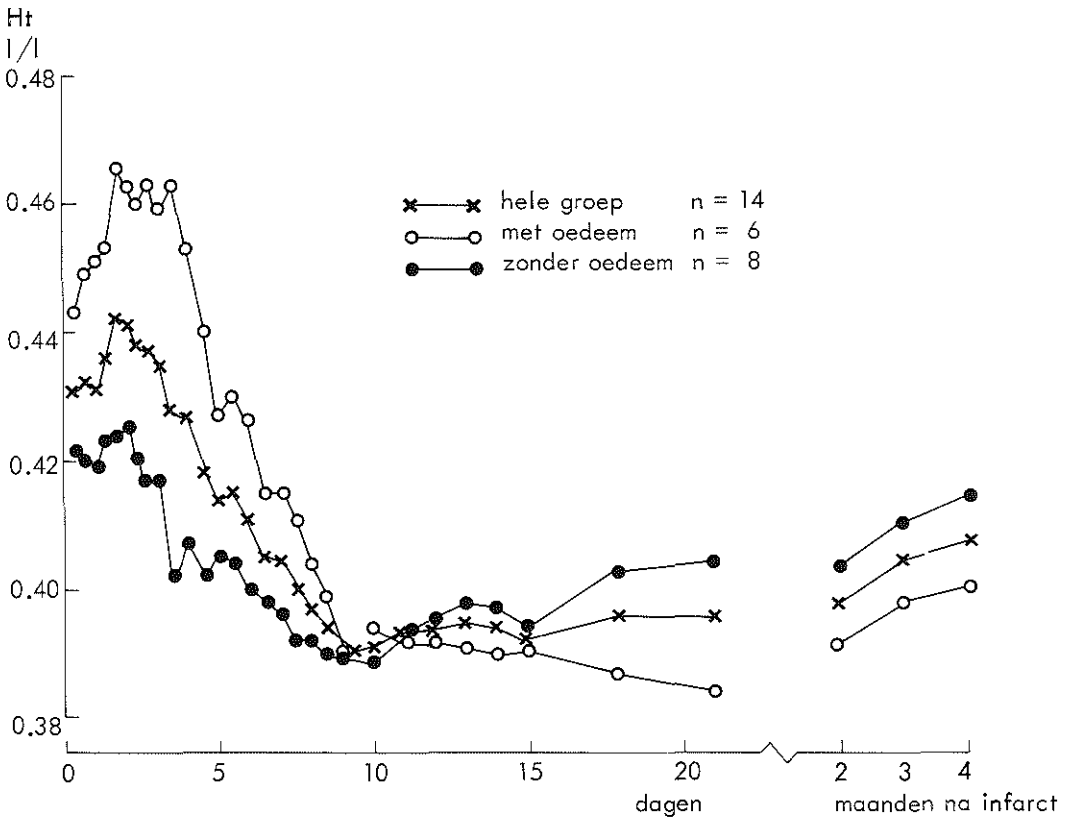


Fig. 14. De gemiddelde curven van de haematocriet over een periode van 4 maanden.

Tabel 7. De gemiddelde waarden (\pm SEM) van de haematocriet op verschillende tijdstippen na myocardinfarct, zowel voor de patiënten, die longoedeem kregen (n=6) als de patiënten, die geen longoedeem ontwikkelden (n=8). Tevens zijn gegeven de procentuele veranderingen ten opzichte van de gemiddelde waarde bij opname.

<u>Longoedeem (n=6)</u>		
	<u>gemiddelde waarde \pm SEM</u>	<u>% verandering t.o.v. opnamewaarde</u>
Opname	0,443 \pm 0,0048	
2 ^e dag	0,463 \pm 0,0097	4,5% \uparrow
9 ^e dag	0,390 \pm 0,0122	12,0% \downarrow
20 ^e dag	0,384 \pm 0,0130	13,3% \downarrow
4 ^e maand	0,402 \pm 0,0120	9,3% \downarrow
<u>Geen longoedeem (n=8)</u>		
	<u>gemiddelde waarde \pm SEM</u>	<u>% verandering t.o.v. opnamewaarde</u>
Opname	0,421 \pm 0,0200	
2 ^e dag	0,425 \pm 0,0130	1,0% \uparrow
9 ^e dag	0,390 \pm 0,0100	7,4% \downarrow
20 ^e dag	0,405 \pm 0,0087	3,8% \downarrow
4 ^e maand	0,414 \pm 0,0129	1,7% \downarrow

Op de 2^e en op de 20^e dag na myocardinfarct werd wel een statistisch significant verschil gevonden ($P < 0,01$).

Voor de trendanalyse van de gemiddelde waarde na 2, 3 en 4 maanden en 1½ jaar na het myocardinfarct, werden de 11 patiënten in beschouwing genomen, die ook 1½ jaar na het optreden van het myocardinfarct wederom werden onderzocht. Tevens werd de controlegroep, bestaande uit 18 personen, in de beschouwing betrokken.

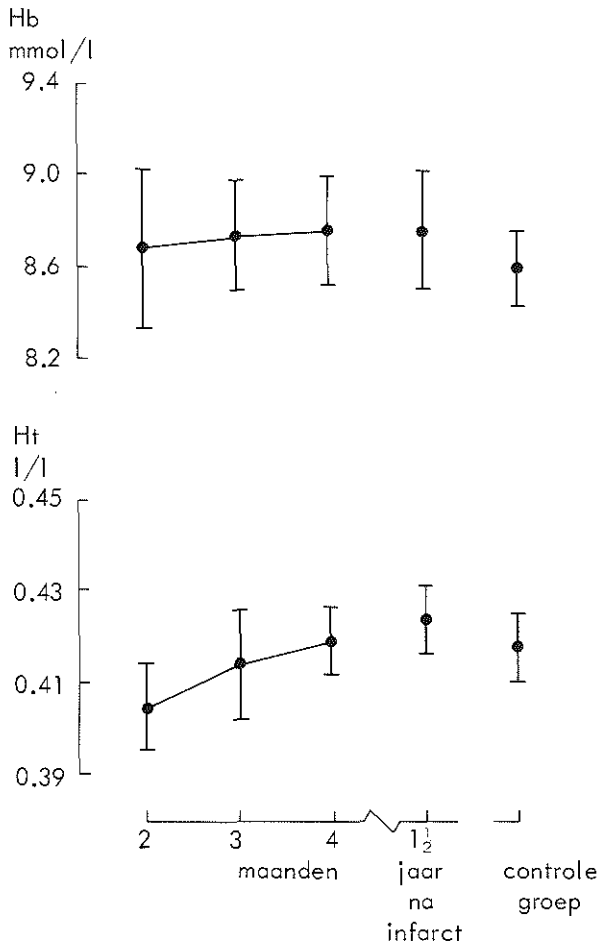


Fig. 15. De gemiddelde waarden (\pm SEM) voor het haemoglobine gehalte en de haematocriet op 2, 3 en 4 maanden en 1½ jaar na het myocardinfarct voor 11 van de 14 patiënten, die na 1½ jaar gecontroleerd konden worden. Voorts is voor de controlegroep van 18 gezonde personen de gemiddelde waarde (\pm SEM) ingetekend.

In Fig. 15 vindt U de gemiddelde waarden (\pm SEM) op bovengenoemde tijdstippen voor deze 11 patiënten met een acuut myocardinfarct weergegeven en die van de controlegroep. Bij beschouwing van deze waarden ziet U de trend terug. Er zijn echter geen significante verschillen aan te tonen voor de Hb en de Ht waarden op de verschillende tijdstippen en ook niet ten opzichte van de controlegroep (dit laatste is getoetst met een Student-t-toets voor twee steekproeven; toetsing bij $\alpha = 0,05$).

De invloed van diagnostische venapuncties op de daling in Ht werd in navolging van Hershberg (1972) op de volgende manier berekend: indien men een gemiddeld totaal bloedvolume aanneemt van 5000 ml, dan mag men het cellulaire gedeelte van het bloed op ongeveer 2000 ml stellen. Wanneer men aanneemt, dat het verlies van bloed door afname aangevuld wordt door plasma, dan kan men de invloed van bloedafname op de Ht berekenen. Het gemiddelde berekende bloedvolume dat werd afgenomen, zowel voor dit onderzoek als voor andere routinebepalingen, is over 4 dagen 110 ml (uiterste waarden 90 ml en 150 ml). De gemiddelde, hieruit berekende verandering in haematocriet is over die periode 0,8%. Corresponderende getallen over de eerste 10 dagen - de periode waarin de grootste daling in Ht optreedt - zijn: gemiddelde berekende afgenomen bloedvolume 190 ml (uiterste waarden 140 ml en 250 ml) en dientengevolge een berekende gemiddelde verandering in Ht van 1,4%.

2c. *BESPREKING*

Gezien het in Fig. 15 getekende verloop van Hb en Ht op 2, 3 en 4 maanden en 1½ jaar na het optreden van het myocardinfarct en de vergelijking van deze waarden met de controlegroep, lijkt het zeer aannemelijk, dat 3 en 4 maanden na het myocardinfarct

het eigen niveau van de patiënt casu quo basislijnwaarde is bereikt. De waarde van de haematocriet na 4 maanden werd derhalve gebruikt als referentiewaarde voor correctie op de veranderingen in het plasmavolume van de α -HBDH activiteit (zie hoofdstuk III).

In overeenstemming met andere auteurs (Kung-Ming, 1975; Figueras, 1977) waren Hb en Ht bij opname verhoogd ten opzichte van de basislijnwaarde en de controlegroep. Gedurende de eerste drie dagen na het myocardinfarct werd een verder stijgen of een hoog blijven van respectievelijk Hb en Ht waargenomen, terwijl daarna een daling optrad bij beide tot de 9^e dag. Deze veranderingen waren het meest uitgesproken bij de patiënten, die longoedeem ontwikkelden en dientengevolge furosemide en digoxine kregen (zie Fig. 14 en tabel 7). Juist de patiënten, die na een myocardinfarct longoedeem ontwikkelden, hadden een verhoogde pulmonale capillaire wiggedruk (zie hoofdstuk VIII) en vaak ook een verhoogde centraal veneuze druk (Buchwalsky, 1973; Forrester, 1971). Door een toename van de druk in de centrale venen zal de hydrostatische druk in de capillairen stijgen en volgens de theorie van Starling (1896) zal vocht vanuit de bloedbaan naar het interstitium gaan, resulterend in een haemoconcentratie. Dit fenomeen, door Gerbrandy (1973) onderzocht en beschreven, vormt de meest directe verklaring voor het gestegen Hb en Ht bij opname (zie tabel 7); deze vond per centimeter verhoging van de centrale veneuze druk een stijging van het Hb van $\pm 1\%$. Een stijging van 5% van het Hb en Ht bij de patiënten met longoedeem is dan ook geheel verklaard uit een stijging van de centrale veneuze druk met ± 5 cm H₂O.

De verdere stijging (zie tabel 7) van respectievelijk het Hb en Ht (verdere afname van het circulerend plasmavolume) is te verklaren aan de hand van het geven van diuretica en het transpire-

ren.

De daling van het Hb en de Ht van de 3^e tot de 9^e dag na het myocardinfarct kan niet verklaard worden door de hoeveelheid afgenomen bloed door middel van venapuncties. Een remming van de erythropoïese lijkt, gezien de bevindingen van Kung-Ming (1975) een ondergeschikte factor te zijn.

Mijns inziens representeert de daling in Hb en Ht een vergroting van het plasmavolume. Deze haemodilutie is gemakkelijk te verklaren doordat in de herstelfase van een myocardinfarct de centraal veneuze druk en het hartminutenvolume dalen. De daling in hartminutenvolume (Bleifeld, 1973) leidt tot water- en zoutretentie en dus tot een vergroot circulerend plasmavolume. De meest uitgesproken daling in Ht wordt gevonden bij de groep patiënten, die longoedeem ontwikkelden. De daling in Ht bij deze groep patiënten zet zich voort na de 9^e dag. Zo is op de 20^e dag de Ht-waarde gemiddeld 13,3% lager dan bij opname. Bij de groep patiënten, die geen longoedeem ontwikkelden, zien wij na de 9^e dag de Ht stijgen en op de 20^e dag is deze gemiddeld nog maar 3,8% lager dan bij opname. Verondersteld zou kunnen worden, dat deze groep patiënten gemiddeld een minder sterke daling in hartminutenvolume en dus een kleiner myocardinfarct heeft. Dit laatste moet uiteraard met enige reserve worden gesteld, daar compensatiemechanismen wat betreft de functie van de resterende hartspier een zeer belangrijke factor vormen.

Wij hebben vanaf de 9^e dag voor het Hb en de Ht een trend tot stijgen kunnen vaststellen. Andere onderzoekers (Kung-Ming, 1975) konden dit niet aantonen, daar zij de patiënten minder lang verfolgden. Deze trend tot stijgen van de Hb en de Ht zou kunnen betekenen, dat het hartminutenvolume naar de "normaalwaarde" terugkeert, gepaard gaande met zoutverlies en een verkleining van het

plasmavolume. Zo kon Rahimtoola (1972) inderdaad aantonen, dat, vergeleken met de periode tot 2 dagen na het infarct, bij controle van de patiënten 3 tot 5 weken later, het hartminutenvolume weer was toegenomen.

2d CONCLUSIES

- De basislijnwaarde voor het Hb en de Ht wordt 3 tot 4 maanden na het myocardinfaarct gevonden.
- De gemiddelde curven voor respectievelijk het Hb en de Ht tonen een bifasisch verloop: bij opname is er een verhoogde waarde, gevolgd door een stijgen met 2,3% tot de 3^e dag; daarna treedt een daling met 11,6% op tot de 9^e dag, waarna het Hb en de Ht weer terugkeren tot normaal tegen de 4^e maand na het infarct.
- Voor de patiënten, die longoedeem ontwikkelden, worden meer uitgesproken fluctuaties in Ht gevonden; bij opname is de Ht hoger, stijgt tot de 2^e dag met 4,5% en daalt tot de 20^e dag met 13,3% ten opzichte van de waarde bij opname. Voor de groep patiënten, die geen longoedeem ontwikkelden, stijgt de Ht tot de 2^e dag met 1%, daalt tot de 9^e dag met 7,4% ten opzichte van de waarde bij opname en na de 9^e dag stijgt de Ht reeds in deze groep.
- Dit verloop in Hb en Ht representeert veranderingen in plasmavolume. Een verklaring voor deze veranderingen in plasmavolume werd gevonden in de veranderingen in centraal veneuze druk, het verminderde hartminutenvolume en het geven van diuretica (zie ook hoofdstuk VII).

3. DE ENZYMATISCH BEPAALDE GROOTTE VAN HET INFARCT : INVLOED VAN VERANDERINGEN IN PLASMAVOLUME EN DE RELATIE TOT HET OPTREDEN VAN LONGOEDEEM

3a. INLEIDING

In hoofdstuk III werd reeds gesteld, dat de volgende mogelijkheden bestaan om de enzymuitstorting ten gevolge van het myocardinfarct te kwantificeren:

- a. De piekwaarde van de α -HBDH activiteit, uitgedrukt in IU/l.
- b. De ongecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH activiteit, uitgedrukt in IU/l.
- c. De gecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH activiteit, uitgedrukt in IU/l.
- d. De "enzymatische grootte" van een infarct, dat is de gecorrigeerde "totale" uitstorting per liter vermenigvuldigd met het plasmavolume, uitgedrukt in IU α -HBDH.

In deze paragraaf zullen wij de in paragraaf 1 van dit hoofdstuk gestelde vragen beantwoorden en voorts de relatie nagaan, die er is tussen de "enzymatische grootte" van een infarct en het optreden van longoedeem.

3b. RESULTATEN

In Fig. 16 vindt U de gemiddelde curven (\pm SEM) van α -HBDH en haematocriet weergegeven voor de 14 onderzochte patiënten. Het valt op, dat in de periode waarin de "totale" uitstorting van α -HBDH plaats vindt casu quo de piekwaarde wordt bereikt (ongeveer 50 uur na het optreden van het myocardinfarct), het plasmavolume afneemt. Dat de veranderingen in plasmavolume aanzienlijk kunnen zijn en er derhalve verschillen kunnen ontstaan tussen de berekende ongecorrigeerde en gecorrigeerde "totale" enzymuitstorting. Dit zal geïllustreerd worden in Fig. 17 en 18.

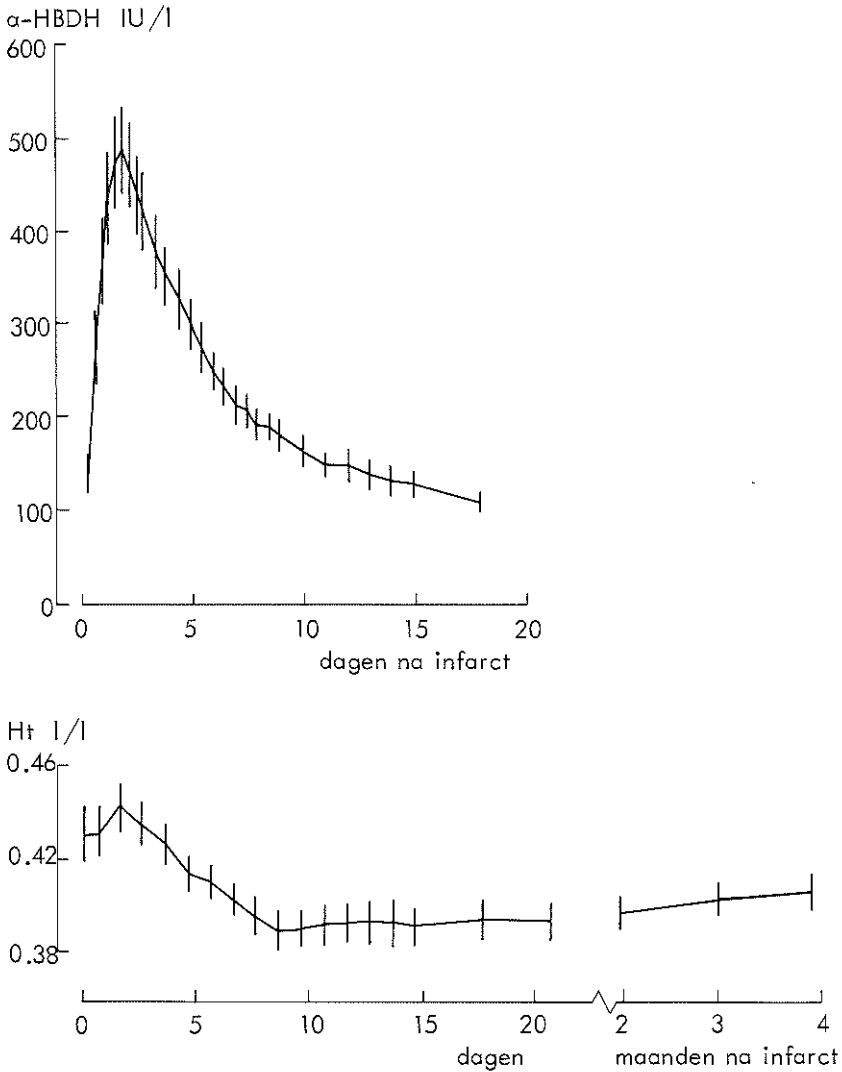


Fig. 16. De gemiddelde curven (\pm SEM) van de α -HBDH activiteit en de haematocriet voor 14 patiënten.

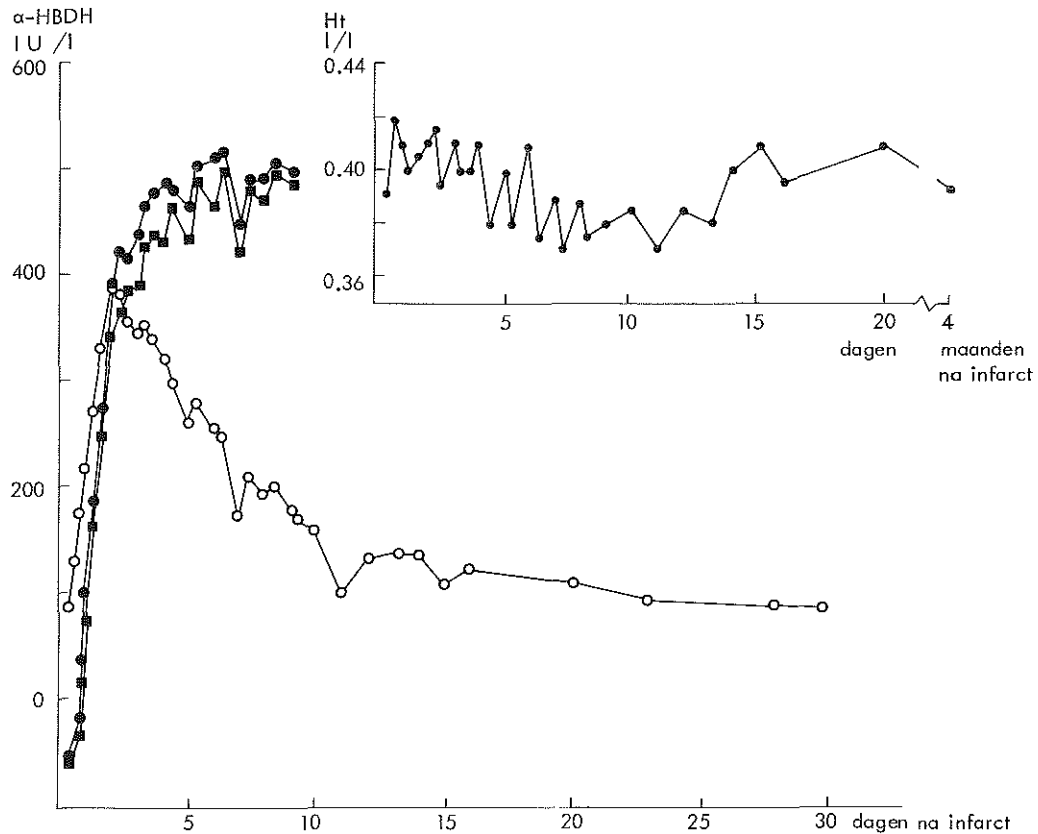


Fig. 17. De plasma α -HBDH activiteit bij patiënt no. 3 (zonder longoedeem). De ongecorrigeerde plasmacurve \circ ; de ongecorrigeerde, berekende "totale" enzymuitstorting \bullet en de gecorrigeerde, berekende "totale" enzymuitstorting \blacksquare . De curve van de haematocriet van deze patiënt is tevens ingetekend.

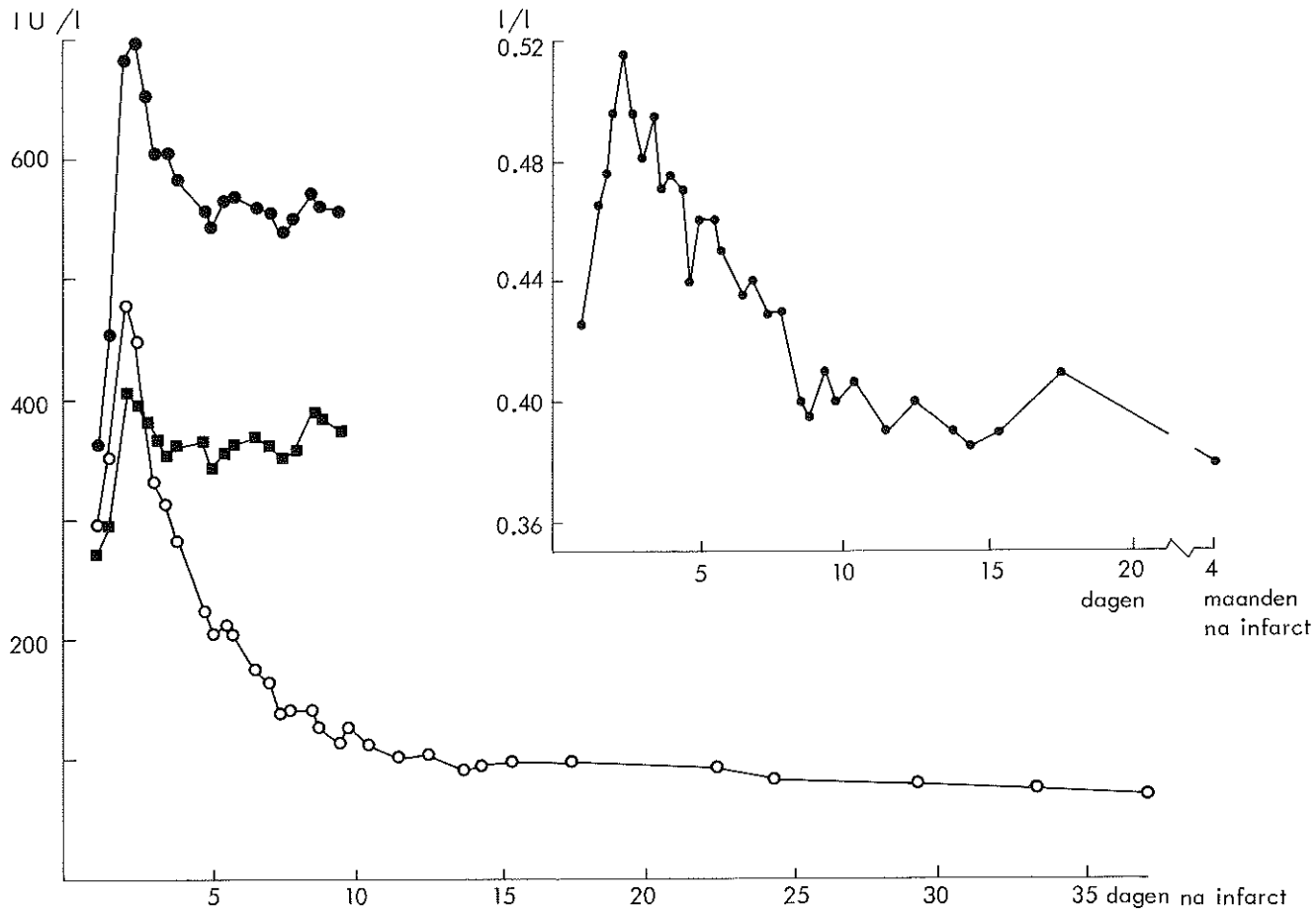


Fig. 18. De plasma α -HBDH activiteit bij patiënte no. 9 (met longoedeem). De ongecorrigeerde plasmacurve 0; de ongecorrigeerde, berekende "totale" enzymuitstorting ● en de gecorrigeerde, berekende "totale" enzymuitstorting ■. De curve van de haematocriet bij deze patiënte is tevens ingetekend.

In deze figuren zijn voor respectievelijk patiënt no. 3 en 9 de gemeten plasma-enzymactiviteiten weergegeven in de tijd en voorts de ongecorrigeerde en de gecorrigeerde uitstortingscurve van α -HBDH. Tevens is de haematocrietcurve weergegeven.

Patiënt no. 3, die geen longoedeem ontwikkelde en weinig variaties had in de haematocrietwaarde, toont weinig verschil tussen de ongecorrigeerde en de gecorrigeerde uitstortingscurven van α -HBDH. Patiënt no. 9 ontwikkelde longoedeem en kreeg digoxine en diuretica toegediend. Deze patiënt toont forse veranderingen in de haematocriet en derhalve grote verschillen tussen de ongecorrigeerde en de gecorrigeerde uitstortingscurven van α -HBDH.

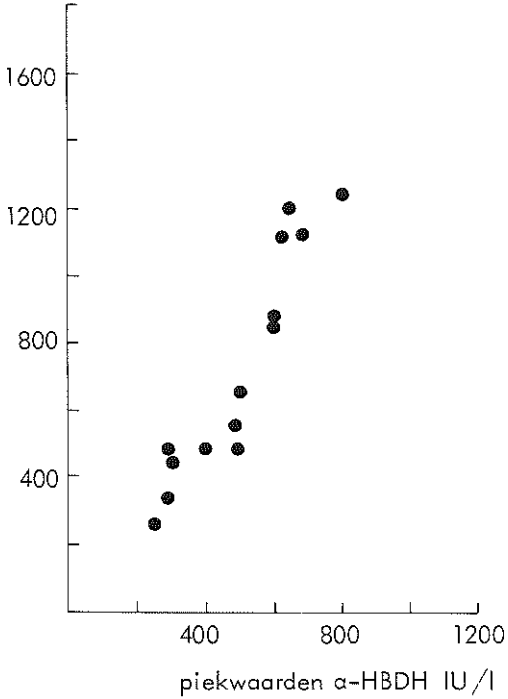
In tabel 8 is voor 14 patiënten weergegeven de piekwaarde voor de α -HBDH activiteit, de ongecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH per liter, de gecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH per liter en de "enzymatische grootte" van het infarct. Wanneer wij de gecorrigeerde uitstorting van α -HBDH met de ongecorrigeerde vergelijken, dan zien wij, dat er duidelijke verschillen zijn; er kan zowel een onder- als een overschatting plaatsvinden. Voornoemd fenomeen van de over- en onderschatting vinden wij terug, wanneer wij de relatie tussen de gevonden piekwaarde van α -HBDH en respectievelijk de ongecorrigeerde en gecorrigeerde "totale" uitstorting per liter bezien; deze is weergegeven in resp. Fig. 19a en 19b.

De correlatie-coëfficiënt voor de piekwaarde van de α -HBDH activiteit versus de ongecorrigeerde uitstorting is $r = 0,96$ ($P < 0,001$), terwijl de correlatie-coëfficiënt voor de piekwaarde van de α -HBDH activiteit versus gecorrigeerde uitstorting $r = 0,83$ ($P < 0,001$) is. Dit laatste wordt echter veroorzaakt doordat de piekwaarde wel beïnvloed wordt door veranderingen in plasmavolume. Tenslotte is de relatie nagegaan tussen de grootte van het in-

Tabel 8. Voor de 14 langdurig vervolgte patiënten met myocardinfarct (Groep I) zijn weergegeven: de piekwaarde van α -HBDH activiteit, de berekende "totale" uitstorting van α -HBDH activiteit uit het infarct (zowel na correctie op veranderingen in haematocriet als zonder correctie) en de berekende "enzymatische grootte" van het infarct.

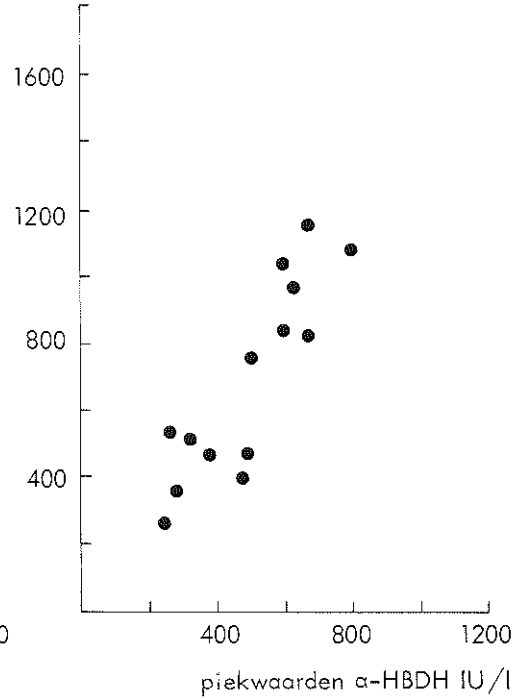
<u>Pat. nr.</u>	<u>Piekwaarde α-HBDH IU/l</u>	<u>Totale uitstorting α-HBDH IU/l niet gecorrigeerd</u>	<u>gecorrigeerd op Ht na 4 mnd.</u>	<u>"Enzymatische grootte" v.h. infarct IU α-HBDH</u>	<u>Longoedeem</u>	<u>Furosemide therapie</u>
1	293	354	363	1160	-	-
2	522	666	766	2140	-	-
3	387	489	466	1770	-	-
4	600	873	1056	2740	-	-
5	282	486	540	1990	-	-
6	335	445	533	1540	-	-
7	247	265	253	880	-	-
8	498	487	466	1440	-	-
9	480	549	401	1020	+	+
10	656	1194	1124	3740	+	-
11	633	1129	979	3320	++	+
12	694	1128	811	2430	++	+
13	800	1234	1064	3510	++	+
14	611	863	836	2170	±	+

ongecorrigeerde
uitstorting
 α -HBDH IU/l



a

gecorrigeerde
uitstorting
 α -HBDH IU/l



b

Fig. 19a. Relatie tussen de piekwaarde van α -HBDH (IU/l) in het plasma en de niet op veranderingen in plasmavolume gecorrigeerde, berekende "totale" uitstorting van de α -HBDH (IU/l); n = 14.

Fig. 19b. De relatie tussen de piekwaarde van α -HBDH (IU/l) in het plasma en de op veranderingen in plasmavolume gecorrigeerde, berekende "totale" uitstorting van α -HBDH (IU/l); n = 14.

farct en het optreden van longoedeem. Wanneer wij in tabel 8 voor de 14 patiënten de "enzymatische grootte" van het infarct bezien, dan varieert deze van 880 tot 3740 IU α -HBDH. Wanneer wij volgens Witteveen (acad. proefschrift, 1972) het aantal grammen hartspier berekenen dat is geïnfarceerd, corresponderen bovengenoemde getallen met respectievelijk 10,4 en 44,4 gram hartspierweefsel. Het optreden van longoedeem in samenhang met de omvang van het enzymatisch infarct kunnen wij tevens aflezen in tabel 8. Zo zien wij het optreden van longoedeem bij een gemiddelde "enzymatische grootte" van het infarct van 2698 IU α -HBDH (met uiterste waarden van 1020 en 3740 IU α -HBDH); $n = 6$. Géén longoedeem zien wij bij een gemiddelde "enzymatische grootte" van het infarct van 1770 IU α -HBDH (met uiterste waarden van 880 en 2740 IU α -HBDH); $n = 8$.

Longoedeem treedt dus eerder op bij een groter enzymatisch infarct dan bij een kleiner; er is echter een duidelijke overlapping (bij toetsing op significant verschil met de twee-steekproeven toets van Wilcoxon vinden wij $P \approx 0,05$).

3c. *BESPREKING EN CONCLUSIES*

- Veranderingen in het plasmavolume, als weergegeven door de haematocriet, hebben invloed op de berekende "totale" enzymuitstorting van α -HBDH. Er kan zowel een over- als een onderschatting plaatsvinden.
- Dat de piekwaarde van de α -HBDH activiteit een statistisch meer significante correlatie toont met de ongecorrigeerde dan met de gecorrigeerde "totale" enzymuitstorting per liter, lag in de lijn der verwachtingen.
- Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in "enzymatische grootte" van het infarct tussen de groep patiënten,

die longoedeem ontwikkelden en zij, die dit niet deden. De oorzaak kan gelegen zijn in de kwaliteit en de kwantiteit van de resterende, functionele hartspier.

Voor de verdere studie ten aanzien van de in het volgende hoofdstuk te bespreken relatie tussen de "enzymatische grootte" van het infarct en de mate van veranderingen in gehalten van de "acute phase reactants", lijkt het mij zinvol zowel de piekwaarde, de ongecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH per liter als de "enzymatische grootte" van het infarct in de beschouwingen te betrekken.

Een studie waarin wordt aangetoond "wie van de drie" de ware is in vergelijking met de pathologisch-anatomisch bepaalde grootte van het infarct, is wenselijk.

VI. DE KWANTITATIEVE RELATIE TUSSEN DE "ENZYMATISCHE GROOTTE" VAN HET MYOCARDINFARCT EN DE "ACUTE PHASE REACTANTS"; INTER-INDIVIDUELE VARIATIES IN REACTIEPATROON ; ANDERE PARAMETERS VOOR ZIEKTE-ACTIVITEIT

1. INLEIDING

In paragraaf 3 van dit hoofdstuk zal beantwoording plaatsvinden van de volgende in hoofdstuk I geformuleerde vragen:

- Is er een kwantitatieve relatie tussen de "enzymatische grootte" van het hartinfarct en de mate van veranderingen in concentraties van de "acute phase reactants"?
- Zijn er inter-individuele variaties in de "acute phase reaction" ten gevolge van één type "tissue injury": het myocardinfarct?

In hoofdstuk IV werden de klinische gegevens getoond van de 14 onderzochte patiënten (Groep I) en het gevolgde schema van onderzoek. De "enzymatische grootte" van het infarct van deze 14 patiënten werd besproken in hoofdstuk V. Kwantificering van de eiwitveranderingen (zie hoofdstuk III) vond plaats door middel van planimetreren van de oppervlakte onder de concentratiecurve van het eiwit. Dit is een maat voor de "totale" extra aanmaak van het eiwit door de lever ten gevolge van de "tissue injury".

Voor het bepalen van de oppervlakte onder de concentratiecurve van een eiwit is het noodzakelijk dat de basislijnwaarde van het individuele eiwit bekend is. Wanneer men de basislijnwaarde van een eiwit probeert vast te stellen, moet rekening gehouden worden met het feit, dat eiwitgehalten in de tijd een zekere fluctuatie vertonen (zie hoofdstuk IV, paragraaf 3). Daar door vele onderzoekers ofwel de 1^e-dagswaarde (Bachmann, 1968; Johansson, 1972)

ofwel de "normale range" voor het eiwit (Agostoni, 1970) als referentiewaarde c.q. basislijnwaarde werd genomen, werden de volgende vragen gesteld:

- Kan de voorgestelde basislijnwaarde (3 en 4 maanden na het myocardinfarct) bevestigd worden door de patiënten, in goede gezondheid, na $1\frac{1}{2}$ jaar nogmaals te onderzoeken en voorts door vergelijking met een controlegroep?
- Is de eerste-dagswaarde (= de waarde bij opname) te beschouwen als behorend tot de basislijnwaarde?

Op deze vragen diende een antwoord te worden gegeven alvorens de in het begin van deze paragraaf geformuleerde vraagstellingen konden worden beantwoord. In paragraaf 2, die handelt over het verloop in de tijd van de "acute phase reactants", zullen de vragen betreffende de basislijnwaarde worden beantwoord.

2. HET VERLOOP VAN DE CONCENTRATIES VAN DE "ACUTE PHASE REACTANTS" IN DE TIJD.

2a. INLEIDING

In hoofdstuk I is reeds uitvoerig ingegaan op het in de literatuur beschreven verloop van de concentraties van de "acute phase reactants" in het plasma na verschillende vormen van weefselverval. Derhalve zal in deze paragraaf volstaan worden met een beschrijving van het bij de 14 patiënten gevonden gemiddelde concentratie-verloop in de tijd van de verschillende onderzochte "acute phase reactants".

Een vraag, die men zich kan stellen is of in de door vorige auteurs opgegeven spreiding in tijdstip van optreden en hoogte van de piekwaarde, een relatie ligt verscholen, in die zin, dat een lagere piekwaarde op een eerder tijdstip na het myocardinfarct valt en een hogere piekwaarde op een later tijdstip. In deze stu-

die zal worden onderzocht of een dergelijke relatie aanwezig is voor de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE.

Tenslotte zal beantwoording plaatsvinden van de ten aanzien van de basislijnwaarde gestelde vragen.

2b. RESULTATEN

In Fig. 20a en b zijn weergegeven de gemiddelde waarden (\pm SEM) voor de 14 onderzochte patiënten van respectievelijk: α -HBDH activiteit, C-reactieve proteïne, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, haptoglobine, totaal eiwitgehalte, transferrine, albumine, α_2 -macroglobuline, de BSE en het fibrinogeen. Voorts zijn van 11 van de 14 patiënten, die na $1\frac{1}{2}$ jaar nogmaals onderzocht werden en van de controlegroep de gemiddelde waarden (\pm SEM) weergegeven. Het patroon, dat aangeduid wordt met de naam "acute phase reaction" valt duidelijk op. C-reactieve proteïne, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, haptoglobine, de BSE en het fibrinogeen stijgen in concentratie. Ze zijn statistisch significant gestegen ten opzichte van de 1^e dag (of de 4^e maand) vanaf de 2^e dag tot en met de 18^e dag na het myocardinfarct (gepaarde Student-t-toets, tweezijdige toetsing bij $\alpha = 0,05$). Voor albumine en transferrine, die in concentratie dalen, is er een statistisch significante daling ten opzichte van de 1^e dag (of de 4^e maand) vanaf de 2^e dag tot en met de 18^e dag na het myocardinfarct.

Het totaal eiwitgehalte toont gedurende de periode tot 4 maanden na het myocardinfarct geen statistisch significante verandering; de waarde na $1\frac{1}{2}$ jaar ligt significant hoger. Verdere beschouwingen ten aanzien van het verloop van het totaal eiwitgehalte zullen plaatsvinden in hoofdstuk VII. De α_2 -macroglobuline concentratie blijft, zoals verwacht mocht worden, constant tot

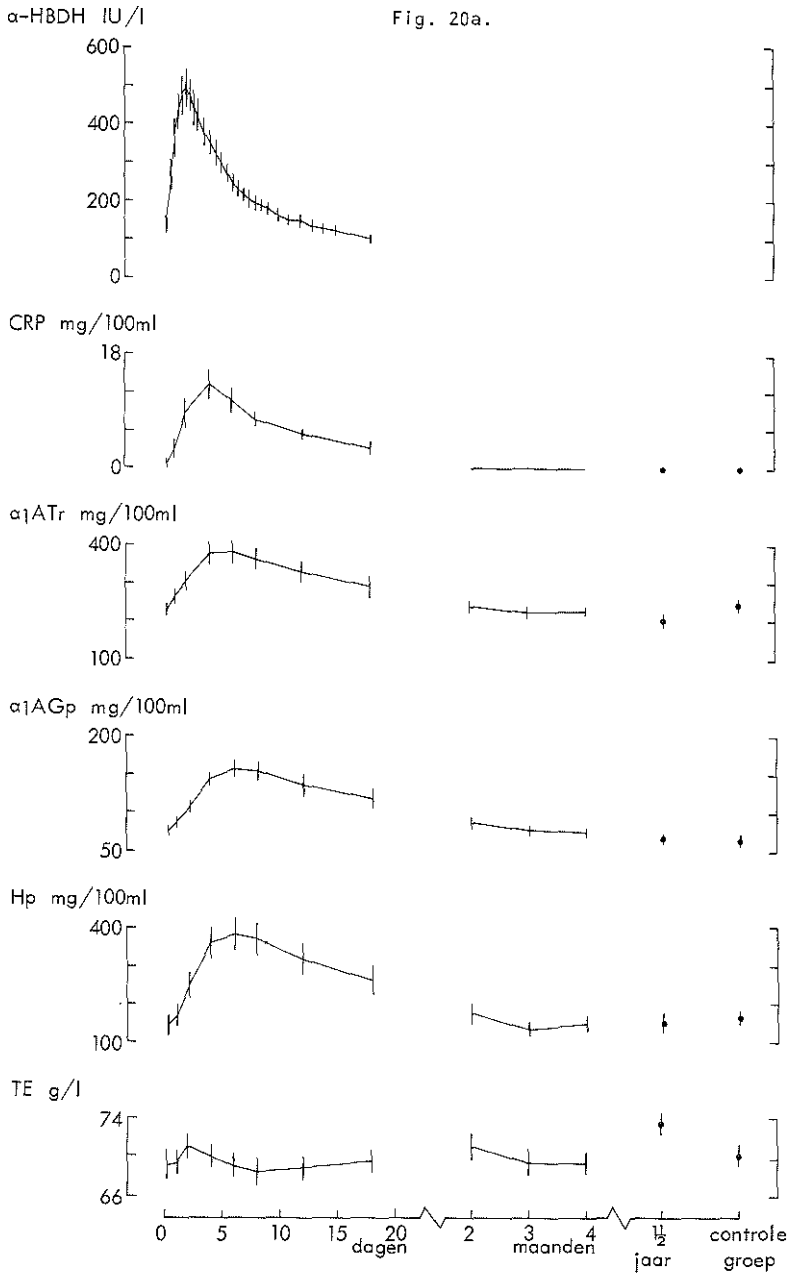
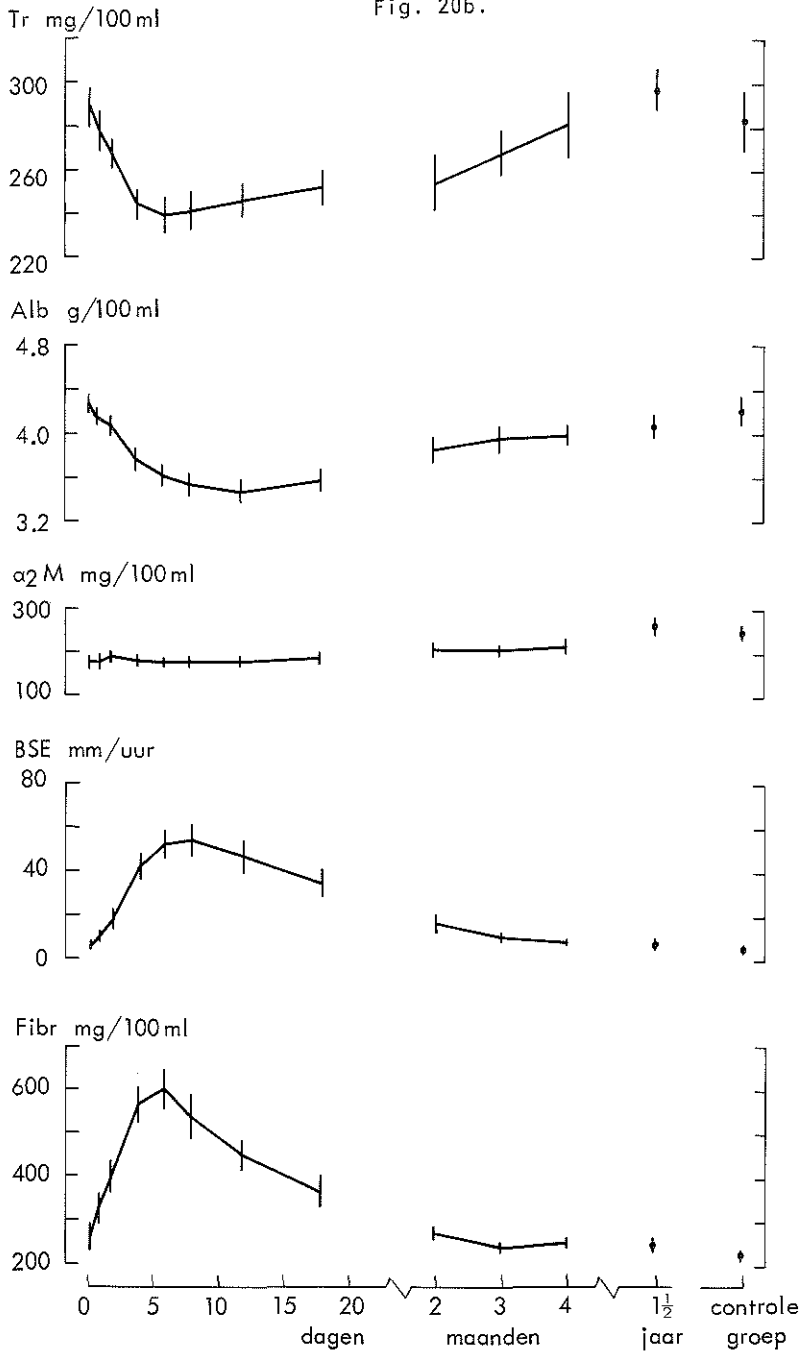


Fig. 20a en b. De gemiddelde curven (\pm SEM) voor de 14 patiënten in de loop der tijd tot 1½ jaar na het myocardinfarct van de BSE en de diverse plasma-eiwitten. Tevens zijn de waarden van de controlegroep (n=18) ingetekend.

Fig. 20b.



en met de 18^e dag. De 2^e, 3^e en 4^e maandswaarden liggen op een hoger niveau en blijven constant (zie Fig. 20b).

In tabel 9 is voor de 14 onderzochte patiënten het gemiddelde tijdstip, waarop de piekwaarde gevonden wordt en de spreiding ervan, uitgedrukt in dagen na het myocardinfarct, weergegeven. Tevens zijn de gemiddelde piekwaarden berekend voor de 14 patiënten en tenslotte is de gemiddelde procentuele stijging of daling vermeld.

Het is de α -HBDH activiteit, die het snelst de piekwaarde bereikt (2 dagen), nog voor enig ander eiwit. Het eiwit, dat vervolgens zijn piekwaarde bereikt is het C-reactieve proteïne (3½ dag), terwijl α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, haptoglobine en fibrinogeen ongeveer tegelijkertijd hun piekwaarde bereiken (5^e tot 6^e dag). De BSE bereikt zijn piekwaarde op de 7^e dag, terwijl het transferrine dan de laagste concentratie heeft. Opvallend is, dat het albumine de laagste concentratie pas na 9½ dag bereikt. Voor de door ons onderzochte "acute phase reactants" en de BSE konden wij geen statistisch significante relatie aantonen tussen de hoogte van de piekwaarden en het tijdstip van optreden ervan. Tevens vonden wij geen relatie tussen de maximale stijging (piekwaarde minus basislijnwaarde) en het tijdstip van optreden ervan.

In tabel 10 zijn voor de 14 patiënten de gemiddelde waarden (\pm SEM) weergegeven van de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE op respectievelijk de 1^e dag, de 2^e, 3^e en 4^e maand en voor 11 patiënten ook 1½ jaar na het myocardinfarct. Tevens vindt U voor de controlegroep (n=18) de gevonden gemiddelde waarden, de standaarddeviatie en de SEM weergegeven voor de onderzochte plasma-eiwitten en de BSE. Onderzoek werd gedaan naar significante verschillen tussen de waarden op de diverse tijdstip-

Tabel 9. Voor de 14 langdurig vervolgde patiënten (Groep I) zijn weergegeven het gemiddelde tijdstip waarop de piekwaarde optrad en de gemiddelde piekwaarden zelf van de onderzochte parameters. Tevens is van de "acute phase reactants" weergegeven de procentuele verandering

n = 14	<u>Tijdstip van de piekwaarde</u>		<u>Piekwaarde</u>		<u>% stijging of daling t.o.v. basislijnwaarde</u>
	<u>gemiddeld dagen</u>	<u>uiterste waarden dagen</u>	<u>gemiddeld mg/100 ml</u>	<u>uiterste waarden mg/100 ml</u>	
α-HBDH	2,0	1,5 - 4,0	503 ⁺	247 - 800 ⁺	
CRP	3,5	2,5 - 5,0	16,7	3,0 - 28,6	n.t.b. ⁺⁺
α ₁ A ₁ Tr	5,0	2,5 - 8,0	402	242 - 598	83% ↑
α ₁ AGp	6,0	3,0 - 8,0	162	85 - 246	114% ↑
Hp	6,0	3,0 - 9,0	406	170 - 640	212% ↑
Tr	7,0	4,5 - 11,5	230	185 - 278	19% ↓
Alb	9,5	4,5 - 13,5	3440	2880 - 3940	18% ↓
BSE	7,0	4,5 - 11,5	60 [*]	9 - 100 [*]	
Fibr	5,5	3,0 - 10,0	655	319 - 1078	157% ↑

+ IU/l ; ++ niet te berekenen daar basislijnwaarde nul is ; * mm/l uur.

Tabel 10. Voor de 14 patiënten (Groep I) is weergegeven de gemiddelde waarde (\pm SEM) van de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE op verschillende tijdstippen na myocardinfarct. Van de controlegroep (n=18) is tevens weergegeven de gemiddelde waarde, de standaarddeviatie en de SEM.

	1 ^e dag n=14		2 ^e maand n=14		3 ^e maand n=14				
	gem.	SEM	gem.	SEM	gem.	SEM			
Hp	150	24,6	167	21,5	122	13,6			
α_1 AGp	76	3,3	87	5,2	75	3,4			
α_1 ATr	226	11,5	238	12,6	220	11,7			
Fibr	260	19,6	268	14,9	251	12,5			
BSE ⁺	7,6	1,6	15,9	4,4	8,8	1,9			
α_2 M	194	11,2	213	14,5	208	10,9			
Alb	4320	75	3900	114	4010	118			
Tr	289	7,3	255	13,1	274	10,0			
	4 ^e maand n=14		1½ jaar n=11		controle n=18				
	gem.	SEM	gem.	SEM	gem.	sd	SEM		
Hp	139	17,7	154	25,2	167	75,0	17,7		
α_1 AGp	75	2,8	67	3,6	64	12,7	3,3		
α_1 ATr	217	11,8	205	11,6	240	35,0	8,3		
Fibr	258	15,2	253	10,1	232	47,0	11,2		
BSE ⁺	9,1	1,3	8,7	1,7	6,1	3,3	0,8		
α_2 M	212	13,6	269	16,6	253	55,1	13,0		
Alb	4150	110	4110	99	4230	490	116		
Tr	285	14,4	299	9,7	284	57,9	13,7		

Eiwitten uitgedrukt in mg/100 ml ; + in mm/l uur.

pen, mede in vergelijking met de controlegroep. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de Student-t-toets voor paarsgewijze verschillen, respectievelijk voor twee steekproeven, tweezijdige toetsing bij $\alpha = 0,05$.

De volgende significante verschillen werden gevonden:

- α_1 -antitrypsine : 4^e maand t.o.v. 1½ jaar ($P < 0,05$) en
1½ jaar t.o.v. de controlegroep ($P < 0,05$).
- α_2 -macroglobuline : 4^e maand t.o.v. 1½ jaar ($P < 0,001$).
- BSE : 4^e maand t.o.v. de controlegroep ($P < 0,05$).

Voor de 3^e t.o.v. de 4^e maand; 1^e dag t.o.v. de 4^e maand en 1^e dag t.o.v. 3^e maand, kon bij geen enkel eiwit verschil worden aangetoond. De 1^e dag vergeleken met de 2^e maand gaf voor meerdere eiwitten verschillen te zien:

α_1 -zure glycoproteïne	($P < 0,05$)
albumine	($P < 0,01$)
transferrine	($P < 0,01$)
BSE	($P < 0,05$)

Ten aanzien van de eerste-dagswaarde werd nagegaan: de tijd verlopen tussen het anamnestic optreden van het infarct en de afname van het eerste bloedmonster. Deze tijd variëerde voor de 14 onderzochte patiënten van een half uur tot 23 uur. Bij twee patiënten, te weten no. 6 en no. 11, werd 23 uur na het optreden van het myocardinfarct voor de 1^e keer bloed afgenomen; bij de anderen binnen 8 uur. Patiënten no. 6 en no. 11 toonden voor de verschillende onderzochte "acute phase reactants" iets verhoogde waarden bij binnenkomst ten opzichte van de waarden, die na 3 en 4 maanden werden bepaald.

2c. *BESPREKING*

De bevindingen ten aanzien van de gemiddelde curven van de "acute phase reactants" en de BSE zijn conform de literatuur met

name die ten aanzien van het tijdstip van optreden van de piekwaarde. In tegenstelling tot Bachmann (1968) en Johansson (1972), maar in overeenstemming met Agostoni (1970), werd gevonden, dat na 18 dagen de basislijnwaarde nog niet bereikt is. Voor de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE konden geen statistisch significante relaties aangetoond worden tussen de hoogte van de piekwaarde en het tijdstip van optreden ervan. Dit suggereert, dat de verschillen in hoogte en het tijdstip van optreden van de piekwaarden terug te voeren zijn tot inter-individuele verschillen, die enerzijds worden bepaald door de metabole activiteit, die er is met betrekking tot de respectievelijke "acute phase reactants", anderzijds door de omvang van het weefselverval.

Ten aanzien van de gestelde vragen met betrekking tot de basislijnwaarde kan op grond van de uitvoerige statistische beschouwingen worden geconcludeerd, dat de 1^e dags-waarde, de 3^e en 4^e maands-waarde en de 1½ jaars-waarde niet significant van elkaar verschillen. Zo er significante verschillen gevonden werden, dan komen deze slechts incidenteel en niet consistent voor. Derhalve wordt de basislijnwaarde gerepresenteerd door de 3^e en 4^e maands-waarde; de 1^e dags-waarde mag tevens tot de basislijnwaarde gerekend worden, indien er bij de patiënt niet later dan 8 uur na het optreden van het infarct bloed is afgenomen.

Steeds werd er een horizontale basislijn getrokken, ook in geval de 1^e dags-waarde hoger lag dan de basislijnwaarde (patiënten no. 6 en 11); hiervoor werd het gemiddelde van de na 3 en 4 maanden gevonden waarden genomen. Deze gemiddelde waarde werd gekozen in verband met de intra-individuele variabiliteit in de plasma-eiwitgehalten (zie hoofdstuk IV, paragraaf 3).

Ter meerdere controle van de 3^e en 4^e maands-waarde en de 1½

jaars-waarde vond ook een statistische toetsing plaats met een controlegroep. Ook nu werden geen consistente significante verschillen gevonden bij de toetsing en derhalve vormt deze bevinding een ondersteuning van de gevolgde procedure ten aanzien van de basislijn.

Dat 2 maanden na het optreden van het myocardinfarct niet voor alle "acute phase reactants" de basislijnwaarde is bereikt, werd aangetoond; dit is in overeenstemming met de bevindingen van Agostoni (1970).

2d. CONCLUSIES

- Er is geen relatie tussen de hoogte van de piekwaarde en het tijdstip van optreden ervan.
- De basislijnwaarde van een patiënt wordt gevonden door middel van de 3 en 4 maanden na het myocardinfarct bepaalde plasma-eiwitgehalten en de BSE.
- de 1^e dags-waarde, mits bloedafname plaatsvindt binnen 8 uur na het optreden van het myocardinfarct kan tevens als basislijnwaarde worden beschouwd.
- De 4 maanden en 1½ jaar na het myocardinfarct gemeten plasma-eiwitgehalten en de BSE tonen geen duidelijke verschillen ten opzichte van de controlegroep.

3. DE KWANTITATIEVE RELATIE TUSSEN "ENZYMATISCHE GROOTTE" VAN HET INFARCT EN DE "ACUTE PHASE REACTANTS". AANWIJZINGEN VOOR INTER-INDIVIDUELE VARIATIES IN REACTIEPATROON.

3a. INLEIDING

In deze paragraaf zullen de in paragraaf 1 van dit hoofdstuk gestelde vragen beantwoord worden betreffende de kwantitatieve relatie tussen de omvang van het myocardinfarct en de mate van

verandering van de "acute phase reactants"; tevens zal nagegaan worden of er inter-individuele variaties in reactiepatroon van de "acute phase reactants" ten gevolge van één type "tissue injury" zijn te vinden.

Zoals eerder werd besproken, is de omvang van het myocardinfarct als volgt weergegeven:

- de piekwaarde van de α -HBDH activiteit (IU/l),
- de ongecorrigeerde "totale" enzymuitstorting van α -HBDH per liter plasmavolume (IU/l) en
- de "enzymatische grootte" van het infarct, dat is de gecorrigeerde "totale" enzymuitstorting x plasmavolume (IU α -HBDH).

De kwantitatieve veranderingen van de "acute phase reactants" werden weergegeven door:

- de piekwaarde voor de "positieve" en de laagst gevonden waarde voor de "negatieve acute phase reactants" en
- het planimetrisch bepaald oppervlak onder de concentratiecurve.

Voor statistische bewerking van de verkregen waarden werd gebruik gemaakt van een verdelingsvrije toets: de rang correlatietoets volgens Spearman. Hieraan werd de voorkeur gegeven, daar bij $n=14$ wij er niet zeker van kunnen zijn, dat de populatie een normale verdeling heeft. De verkregen Spearman correlatie-coëfficiënten (r') zijn door transformatie vergelijkbaar geworden met de Pearson correlatie-coëfficiënten (r). Voor de volledigheid werd tevens getoetst met een Pearson-toets voor de lineaire correlatie. Daar de uitkomsten niet essentieel verschillend waren van die verkregen met de Spearman-toets, zullen ze verder onbesproken blijven.

3b. RESULTATEN

In de tabellen 11 en 12 zijn van de 14 patiënten weergegeven

de voor de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE gevonden waarden van respectievelijk het planimetrisch bepaalde oppervlak en van de piekwaarden van de positieve "acute phase reactants" c.q. laagst gevonden waarden van albumine en transferrine. De voor de patiënten gevonden piekwaarden, de ongecorrigeerde uitstorting per liter van α -HBDH en de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct zijn vermeld in hoofdstuk V, paragraaf 3; tabel 8, blz. 117.

In tabel 13 zijn weergegeven de Spearman correlatie-coëfficiënten (r') en de bijbehorende P-waarden, verkregen door correlatie van de piekwaarde, de ongecorrigeerde uitstorting van α -HBDH per liter en de "enzymatische grootte" van het infarct met respectievelijk het planimetrisch bepaald oppervlak onder de concentratiecurven en de piekwaarden c.q. laagst gevonden waarden van de "acute phase reactants" en de BSE.

Ter illustratie zijn in Fig. 21a en b voor de 14 patiënten de relatie tussen de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct (IU α -HBDH) en het planimetrisch bepaald oppervlak onder de concentratiecurven van de "acute phase reactants" (dagen x g/l) en de BSE (dagen x mm/1 uur) weergegeven. In deze figuren is aangegeven (zie onderschrift der figuren) welke patiënten wel en welke patiënten geen longoedeem ontwikkelden.

Uit tabel 13 lezen wij, dat zowel het planimetrisch bepaalde oppervlak als de piekwaarde van haptoglobine, α_1 -zure glycoproteïne, α_1 -antitrypsine, C-reactieve proteïne en de BSE significante relaties vertonen met de piekwaarde, de ongecorrigeerde "totale" uitstorting per liter van α -HBDH en de "enzymatische grootte" van het infarct (IU α -HBDH). Opvallend is, dat de BSE een hoge mate van significantie vertoont ($P < 0,001$) ten opzichte van de "enzymatische grootte" van het infarct.

Tabel 11. Van de 14 patiënten (Groep I) zijn weergegeven de gevonden waarden van de planimetrisch bepaalde oppervlakken onder de concentratiecurve van de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE.

Pat. no.	Hp	α_1 AGp	α_1 ATr	CRP	Fibr.	BSE ⁺	Alb	Tr
1	10	4	4	0,25	57	360	252	17
2	65	18	16	0,5	41	850	421	19
3	23	9	28	0,4	29	350	67	9
4	77	32	79	1,7	84	1460	369	21
5	75	18	24	1,4	70	1360	278	13
6	54	19	23	1,35	39	780	100	28
7	16	20	25	0,35	41	380	211	12
8	26	2	19	0,1	35	170	195	20
9	37	18	21	0,15	32	430	308	26
10	93	32	67	2,0	52	1380	0	0
11	148	22	61	2,0	116	3330	1034	41
12	101	45	82	1,55	55	2070	508	46
13	80	57	84	3,1	201	3040	672	52
14	7	8	54	1.05	35	550	654	47

Oppervlak dagen x g/l; + dagen x mm/1 uur.

Tabel. 12. Van de 14 patiënten (Groep I) zijn weergegeven de gevonden piekwaarden van de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE.

Pat. no.	Hp	α_1 AGp	α_1 Atr	CRP	Fibr.	BSE ⁺	Alb	Tr
1	300	146	255	8,1	752	45	3940	228
2	427	152	385	8,2	470	56	3220	245
3	245	124	443	7,0	530	31	3460	224
4	640	156	507	18,0	754	75	3000	228
5	368	148	352	16,4	622	70	3250	204
6	466	177	338	25,0	572	66	3690	257
7	170	135	349	9,6	596	38	3900	236
8	250	85	322	3,0	319	9	3690	278
9	287	166	242	3,4	520	33	3820	244
10	470	191	598	26,2	636	90	3880	275
11	702	171	460	25,2	824	100	2950	185
12	569	211	473	27,6	926	86	3210	227
13	570	246	553	28,6	1078	93	2880	188
14	226	161	356	26,6	570	49	3270	200

De piekwaarden zijn weergegeven in mg/100 ml; + mm/1 uur.

Fig. 21a.

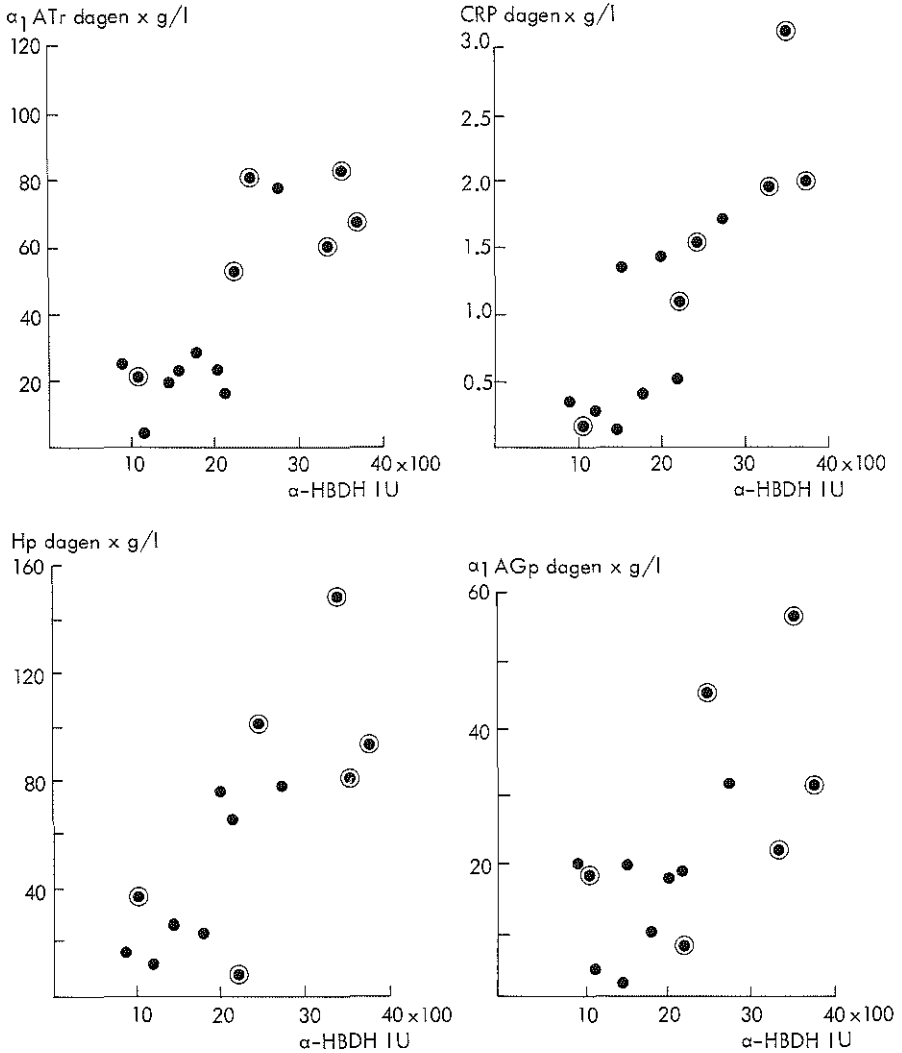
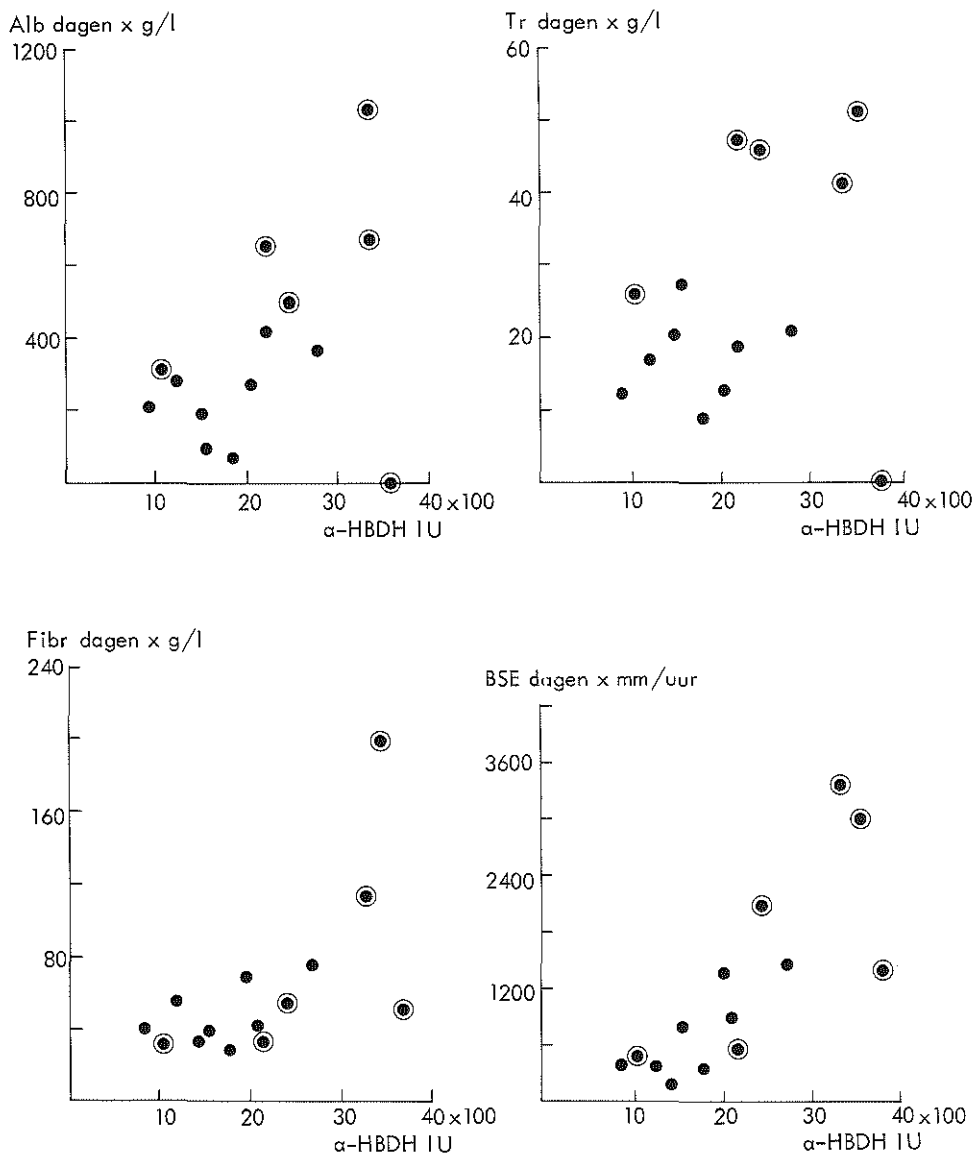


Fig. 21a en b. De gevonden relatie voor de 14 patiënten tussen de "enzymatische grootte" van het infarct (α -HBDH IU) en de planimetrisch bepaalde oppervlakte onder de concentratie-curve van de onderzochte "acute phase reactants" (dagen x g/l) en de BSE (dagen x mm/1 uur).

Met ⊙ zijn weergegeven de patiënten, die longoedeem ontwikkelden en diuretica kregen. Met ● zijn weergegeven de patiënten zonder longoedeem.

Fig. 21b.



Tabel 13. Weergegeven zijn de Spearman correlatie-coëfficiënten (r') en de bijbehorende P-waarden, verkregen door correlatie van de piekwaarde, de ongecorrigeerde uitstorting van α -HBDH per liter en de "enzymatische grootte" van het infarct met respectievelijk het planimetrisch bepaald oppervlak onder de concentratiecurven en de piekwaarden c.q. laagst gevonden waarde van de "acute phase reactants" en de BSE.

	piekwaarde α -HBDH IU/l		uitstorting per liter niet gecorrigeerd α -HBDH IU/l		"enzymatische grootte" van het infarct α -HBDH IU	
	r'	P	r'	P	r'	P
planimetrisch oppervlak eiwitten						
Hp	0,62	< 0,02	0,71	< 0,01	0,74	< 0,01
α_1 AGp	0,57	< 0,05	0,63	< 0,02	0,64	< 0,02
α_1 ATr	0,71	< 0,01	0,75	< 0,01	0,76	< 0,01
CRP	0,66	< 0,02	0,75	< 0,01	0,90	< 0,001
Fibr	0,35	ns	0,42	ns	0,58	< 0,05
BSE	0,67	< 0,01	0,75	< 0,01	0,81	< 0,001
Alb	0,53	\pm 0,05	0,51	ns	0,40	ns
Tr	0,56	< 0,05	0,44	ns	0,30	ns
piekwaarde eiwitten						
Hp	0,62	< 0,02	0,67	< 0,01	0,74	< 0,01
α_1 AGp	0,71	< 0,01	0,71	< 0,01	0,65	< 0,02
α_1 ATr	0,74	< 0,01	0,82	< 0,001	0,91	< 0,001
CRP	0,67	< 0,01	0,65	< 0,02	0,76	< 0,01
Fibr	0,46	ns	0,49	ns	0,59	< 0,05
BSE	0,64	< 0,02	0,71	< 0,01	0,84	< 0,001
Alb	0,62	< 0,02	0,66	< 0,02	0,68	< 0,01
Tr	0,26	ns	0,34	ns	0,59	< 0,05

Voor fibrinogeen is alleen bij correlatie van de "enzymatische grootte" van het infarct met respectievelijk de planimetrisch bepaalde oppervlakte en de piekwaarde van het eiwit een statistisch significante relatie.

Ten aanzien van albumine en transferrine moet vermeld worden, dat er wisselend een significante relatie wordt gevonden. Indien getoetst wordt met weglating van de waarden van patiënt no. 10, dan wordt steeds een significante relatie gevonden ($P < 0,02$). Met betrekking tot het verloop in de tijd van albumine en transferrine zou patiënt no. 10 als een "uitbijter" beschouwd kunnen worden.

In Fig. 22 worden de onderzochte "acute phase reactants" en de BSE van patiënt no. 10 getoond.

Gezien de bovenvermelde bevindingen ligt het in de lijn der verwachtingen, dat er een statistisch significante relatie is tussen de piekwaarden, respectievelijk laagst gevonden waarden en de met behulp van de planimeter bepaalde oppervlakken onder de concentratiecurven van de "acute phase reactants". Dat dit inderdaad het geval is, toont tabel 14, waarin vermeld staan de Pearson correlatie-coëfficiënten en de bijbehorende P-waarden. Voor albumine en transferrine geldt ook hier, dat patiënt no. 10 de correlatie ongunstig beïnvloedt.

Alhoewel er statistisch significante relaties zijn tussen de "enzymatische grootte" van het infarct en de mate van verandering van de "acute phase reactants", bestaan er inter-individuele variaties. Dit is al enigszins te zien in de puntendiagrammen (Fig. 21a en b).

Voor elke patiënt is in Fig. 23 uitgezet het planimetrisch bepaalde oppervlak onder de concentratiecurve voor een aantal van de onderzochte positieve "acute phase reactants" (dagen x g/l).

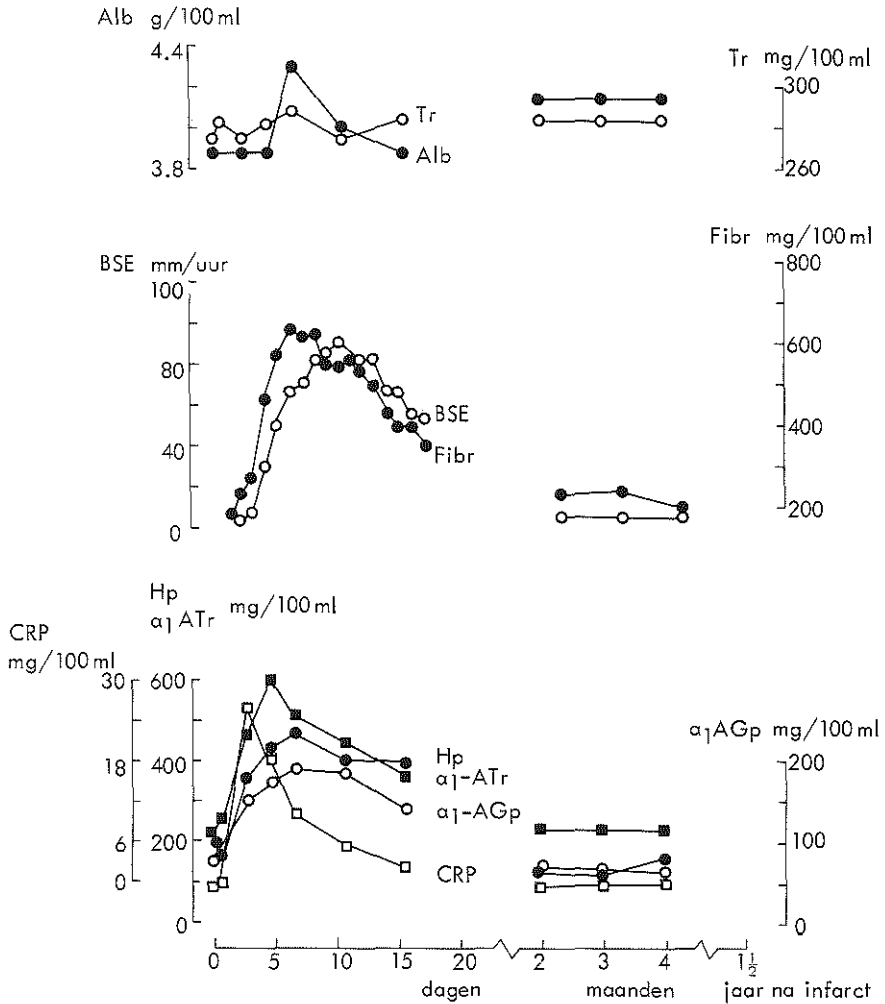


Fig. 22. De concentratie-curven van de verschillende onderzochte "acute phase reactants" bij patiënt no. 10. Deze patiënt toonde geen daling in albumine en transferrine-concentratie, terwijl de positieve "acute phase reaction" volgens verwachting verliep.

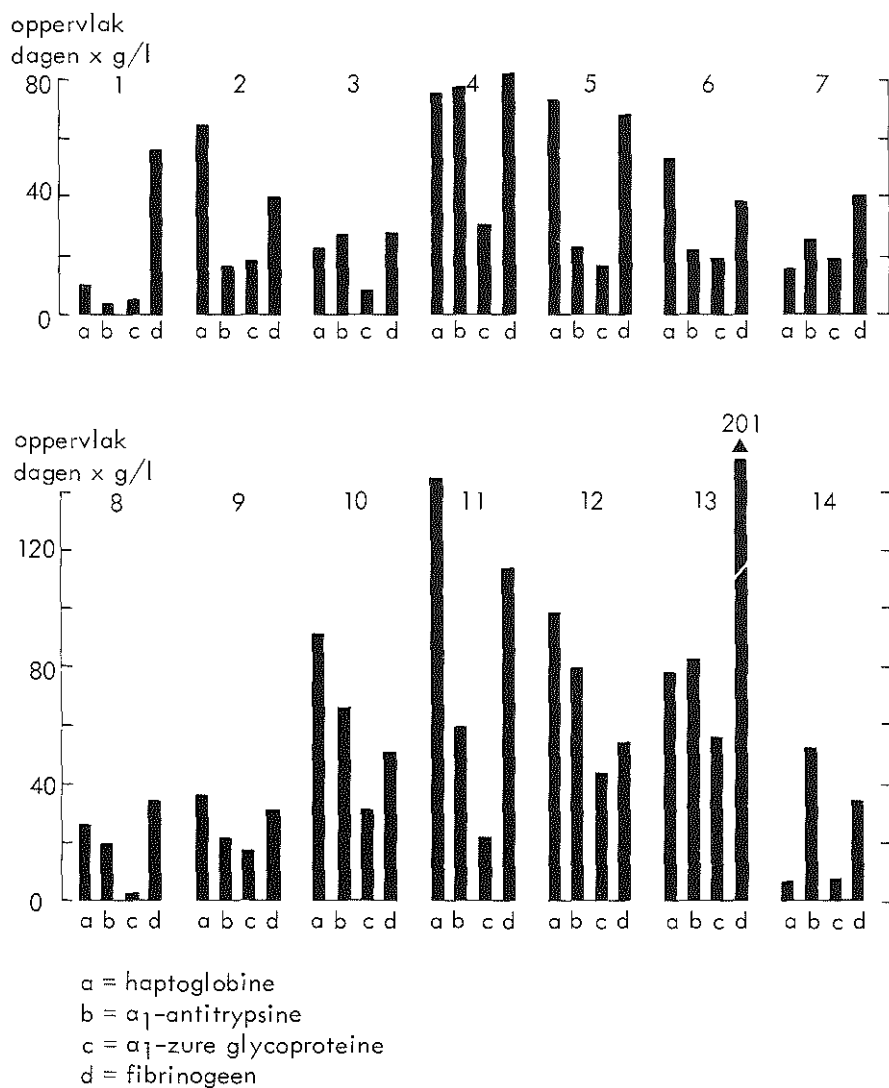


Fig. 23. In deze figuur is weergegeven voor elk van de 14 patiënten het individuele reactiepatroon van een aantal "acute phase reactants" (uitgedrukt in dagen x g/l).

Tabel 14. Voor 14 patiënten (Groep I): de Pearson correlatie-coëfficiënten en bijbehorende P-waarden voor de relatie tussen planimetrisch bepaald oppervlak en de piekwaarde van de onderzochte "acute phase reactants" en BSE.

	<u>haptoglobine</u>	<u>α_1-zure glyco- proteïne</u>	<u>α_1-antitrypsine</u>	<u>C-reactieve proteïne</u>
r	+ 0,898	+ 0,869	+ 0,833	+ 0,862
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	<u>fibrinogeen</u>	<u>BSE</u>	<u>albumine</u>	<u>transferrine</u>
r	+ 0,800	+ 0,879	- 0,734	- 0,603
P	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,02

Uit deze figuur valt af te lezen, dat elke patiënt zijn eigen reactie-patroon heeft op één en dezelfde ziekte, namelijk het myocardinfarct.

3c. *BESPREKING*

De bestudering van de mogelijke kwantitatieve relatie tussen de omvang van "tissue injury" en de mate van verandering in concentratie van een aantal "acute phase reactants" vereist een longitudinale studie. Controle van de patiënt is een belangrijke zaak in een longitudinale studie, omdat een tweede trauma ook een "acute phase reaction" oproept en deze aanleiding geeft tot een niet te identificeren verloop en niet te kwantificeren veranderingen van eiwitconcentraties (zie hoofdstuk IV, paragraaf 2).

Na het vaststellen van de basislijnwaarde is kwantificeren van de eiwitverandering mogelijk door middel van planimetrische bepaling van de oppervlakte onder de concentratiecurve. De hierdoor verkregen waarde (in dagen x g/l) is een maat voor de extra aanmaak van het eiwit door de lever ten gevolge van "tissue injury".

Daar de piekwaarde de meest belangrijke determinant is van de concentratiecurve, zal hij praktisch gezien even goed bruikbaar zijn, mits met voldoende nauwkeurigheid vastgesteld. Vergeleken met de vaak langzaam gemetaboliseerde plasma-eiwitten, b.v. albumine ($t_{\frac{1}{2}} = 19$ dagen), worden de myocardenzymen sneller gemetaboliseerd, b.v. α -HBDH ($t_{\frac{1}{2}} = 54$ uur). Dit impliceert, dat voor het bepalen van de α -HBDH activiteit frequenter plasmamonsters afgenomen moeten worden dan voor de "acute phase reactants" om enigermate zeker te zijn dat de piekwaarde inderdaad benaderd is.

De reden, dat Johansson (1972) geen correlatie vond tussen de mate van verandering van de "acute phase reactants" en de piekwaarde van de GOT-activiteit is gelegen in het feit, dat de GOT-activiteit slechts is bepaald op dag 1 en 3 na het myocardin-farct, waardoor gemakkelijk de piekwaarde kon worden gemist (Witteveen, acad. proefschrift, 1972).

Fellahi (1973) bepaalde het LDH-iso-enzym patroon elke dag na het myocardin-farct en berekende voorts de helling van het dalende been van de eiwitcurven. Hij vond geen kwantitatieve relaties tussen de LDH-concentraties en de aldus bepaalde veranderingen in α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne en haptoglobine. De door hem gebruikte techniek, namelijk het bepalen van de helling van het dalende been, toegepast op door ons onderzochte patiënten, toont slechts een positief significante correlatie voor α_1 -antitrypsine met de grootte van het infarct.

Ten aanzien van de gevonden kwantitatieve relatie tussen "enzymatische grootte" van het infarct en de mate van verandering van met name de positieve "acute phase reactants" moet de volgende kanttekening worden geplaatst: daar het bij de patiënten met een myocardin-farct in dit onderzoek niet was toegestaan dat zij te-

kenen van cardiogene shock vertoonden, daar dit de leverfunctie kan beïnvloeden, betekent dit, dat er slechts over een bepaald traject van weefselverval werd gemeten. De aanwezigheid van een plafond aan deze reactie (observatie van Lawrence) werd door ons niet aangetoond, waarschijnlijk omdat wij patiënten met een zodanig groot myocardinfarct dat cardiogene shock optrad, uitselcteerden. Een uitspraak over de gevonden relatie tussen de "enzymatische grootte" van het infarct en de negatieve "acute phase reactants" durven wij niet te doen, daar bij dit kleine aantal aantal patiënten de correlatie al dan niet significant genoemd mag worden als patiënt no. 10 wordt weggelaten of juist wel in de beschouwingen wordt betrokken.

Zoals getoond in Fig. 23 zijn in de gevonden eiwitconcentraties duidelijk inter-individuele verschillen in reactiepatroon terug te vinden. Voor de positieve "acute phase reactants" toont elke patiënt zijn eigen reactiepatroon met als resultante de BSE. Derhalve is voorzichtigheid geboden, wanneer wij verschillen in reactiepatroon - "acute phase reaction" - proberen te koppelen aan een bepaalde ziekte. Er hoeft dus geen andere voor elke ziekte verschillende stimulus voor de inductie van de "acute phase reaction" te zijn, zoals Clarke (1970a & b, 1971) veronderstelde.

Ondanks deze inter-individuele verschillen in "acute phase reaction" wordt een kwantitatieve correlatie gevonden met de "enzymatische grootte" van het infarct. Dit steunt de theorie van Darcy (1964a), dat een humorale factor (of factoren) aanleiding geeft tot een veranderde synthese van deze eiwitten door de lever. Voor het bestaan van één humorale factor, die aanleiding geeft tot een vermeerderde productie van alle positieve "acute phase reactants" en een verminderde productie van de negatieve "acute phase reactants", zou het bestaan van een onderlinge re-

latie in de mate van verandering pleiten. Esseveld (acad. proefschrift, 1972) toonde bij patiënten met verschillende ziekten een significante correlatie aan tussen verschillende positieve "acute phase reactants" onderling en tussen deze en albumine. Voor méér factoren pleiten daarentegen de sterke inter-individuele verschillen in reactiepatroon. Tevens is het zeer wel denkbaar, dat deze inter-individuele verschillen het gevolg zijn van een preferentiële synthese van bepaalde eiwitten door de lever, hetgeen voor ieder individu verschillend kan zijn.

Voor de 14 onderzochte patiënten konden eveneens statistisch significante correlaties aangetoond worden tussen de piekwaarden van de verschillende positieve "acute phase reactants". Er werd geen correlatie gevonden tussen de piekwaarde van de positieve en de laagst gevonden waarden van de negatieve "acute phase reactants". Dit zou kunnen worden veroorzaakt door patiënt no. 10, die geen verandering in albumine- en transferrineconcentraties toonde.

Men zou echter juist op grond van het verloop bij patiënt no. 10 kunnen vermoeden, dat de positieve en de negatieve "acute phase reactants" elk een eigen regulatiemechanisme kennen. Wanneer de in hoofdstuk IV, paragraaf 2 getoonde resultaten nogmaals worden gezien, dan is het opmerkelijk, dat het trauma een bepaalde omvang moet hebben, wil het door de lever worden herkend en daardoor aanleiding geven tot een vermeerderde productie van bepaalde eiwitten. Voorts blijkt uit de gegevens, dat éérs een positieve "acute phase reaction" optreedt.

In de groep patiënten, die een hartcatheterisatie ondergingen, werd, alhoewel niet significant, eerder een stijging dan een daling van het albumine gevonden. Deze bevindingen zouden de volgende hypothese steun geven: een klein trauma veroorzaakt alleen

een positieve "acute phase reaction", een groter trauma zal een meer uitgesproken positieve "acute phase reaction" geven. Pas wanneer het trauma een zekere omvang heeft, zal secundair een daling optreden in plasmaconcentraties van albumine en transferrine, ofwel omdat de productie-capaciteit van de lever dit vereist (Hoffenberg, 1970; Jamieson, 1975), danwel omdat er een verschuiving optreedt van intra- naar extravasculair, waardoor de synthese geremd wordt. Dit laatste mogelijkwerijs om de colloïd-osmotische druk in het plasma constant te houden (Oratz, 1970).

3d. CONCLUSIES

- Door ons werd over het gemeten traject van "tissue injury" een kwantitatieve relatie gevonden tussen de "enzymatische grootte" van een myocardinfarct en de mate van verandering in concentratie van de "acute phase reactants" en de BSE.
- Er zijn inter-individuele variaties aangetoond in de "acute phase reaction" ten gevolge van één type weefselverval, namelijk het myocardinfarct.
- De bevindingen pleiten voor het bestaan van een humorale factor of humorale factoren, die de lever aanzet(ten) tot meerdere productie van de positieve "acute phase reactants".
- Ten aanzien van de regulatie van de negatieve "acute phase reactants" bestaat minder zekerheid. De mogelijkheid dat het metabolisme van deze eiwitten ook wordt gestuurd door een humorale factor valt niet te ontkennen. Meer waarschijnlijk lijkt - mede op grond van de bevindingen bij de in hoofdstuk IV, paragraaf 2 beschreven controlestudie - de hypothese, dat naar rato de stijging van de positieve "acute phase reactants" er een compensatoire vermindering in de synthese van met name albumine is. Of dit verband houdt met de regulatie van de collo-

id-osmotische druk dan wel de productiecapaciteit van de lever zelve, is niet te zeggen. Zo is het mogelijk, dat er een preferentiële synthese van sommige eiwitten is en dat dit resulteert in onvoldoende substraat voor de synthese van andere eiwitten.

4. ANDERE PARAMETERS VOOR ZIEKTE-ACTIVITEIT : TEMPERATUUR, LEUCOCYTOSE EN SCHILDKLIERHORMOON.

4a. INLEIDING

Andere, reeds lang bekende karakteristica van de algemene ontstekingsreactie zijn de temperatuursverhoging en de leucocytose. Belfrage (1963) gebruikte de piekwaarde van de lichaamstemperatuur als maat voor de ernst van de verschillende door hem bestudeerde ziekten (o.a. myocardinfarct) en vond statistisch significante relaties met de piekwaarden van verschillende "acute phase reactants".

Een relatie tussen de onderzochte "acute phase reactants" en het maximaal gevonden aantal leucocyten was minder uitgesproken, soms zelfs afwezig. Meurs (acad. proefschrift, 1970) toonde bij patiënten met een myocardinfarct een statistisch significante relatie aan tussen de piekwaarde van de GOT en de piekwaarde van de lichaamstemperatuur; een relatie met het maximale aantal leucocyten werd niet gevonden.

Het is bekend, dat het T_3 -gehalte daalt in allerlei omstandigheden van ziekte. Onder andere is in 1975 door Nauman de daling in T_3 -gehalte beschreven bij patiënten met een myocardinfarct. Ten aanzien van het T_4 -gehalte wordt in de literatuur vermeld, dat het daalt (Mc Larty, 1975) of constant blijft (Burr, 1975). Een progressieve daling van T_4 - en T_3 -gehalte tot het subnormale niveau leek samen te gaan met een slechte prognose quoad vitam

(Mc Larty, 1975).

De vraag is of wellicht de daling van het T_3 - (en eventueel T_4 -) gehalte gezien moet worden als onderdeel van de ontstekingsreactie. In dat geval zou er tussen de "totale" uitstorting van α -HBDH activiteit en de daling van het T_3 -gehalte een soortgelijke relatie moeten bestaan als aangetoond voor zowel de BSE als de positieve "acute phase reactants".

Inmiddels was het in de voorafgaande paragrafen beschreven onderzoek afgesloten en derhalve werd in een retrospectieve studie getracht een antwoord te krijgen op de volgende vragen:

- Is er een kwantitatieve relatie tussen de "enzymatische grootte" van het infarct en de mate van temperatuurstijging, respectievelijk de mate van leucocytose?
- Is er een kwantitatieve relatie aan te tonen tussen de "enzymatische grootte" van het infarct en de mate van daling in T_3 -gehalte en/of T_4 -gehalte?

Voor beantwoording van deze vragen werd bij de 14 langdurig vervolgde patiënten met een myocardinfarct (Groep I, zie hoofdstuk IV) met behulp van de temperatuurslijsten de maximaal bereikte lichaamstemperatuur opgezocht. Het maximum bereikte aantal leucocyten werd gevonden in de laboratoriumlijsten. De leucocyten waren niet elke dag bepaald en voor zover dit gedaan was, gebeurde dit in het routinelaboratorium van het Bergweg Ziekenhuis. Van de 14 patiënten was nog voldoende plasma over voor bepaling van het T_4 - en T_3 -gehalte over de periode tot 21 dagen na myocardinfarct. Van 10 patiënten was ook nog voldoende plasma over voor bepaling van de waarden 2, 3 en 4 maanden na het optreden van het myocardinfarct. De bepaling van het T_4 - en T_3 -gehalte geschiedde in het laboratorium van de afdeling Inwendige Geneeskunde III van het Dijkzigt Ziekenhuis.

Voor de statistische bewerking van de verkregen waarden werd gebruik gemaakt van een verdelingsvrije toets: de rang-correlatie-toets volgens Spearman. De verkregen Spearman correlatie-coëfficiënten (r') zijn door transformatie vergelijkbaar geworden met de gewone Pearson correlatie-coëfficiënten (r).

4b. RESULTATEN

In tabel 15 zijn van de onderzochte patiënten weergegeven: de piekwaarde van de α -HBDH activiteit, de "enzymatische grootte" van het infarct, het maximaal aantal leucocyten, de piekwaarde van de lichaamstemperatuur en de T_3/T_4 -ratio. De relaties tussen de piekwaarde van de lichaamstemperatuur met de piekwaarde van de α -HBDH activiteit, respectievelijk de "enzymatische grootte" van het infarct is weergegeven in Fig. 24a en b. Eén patiënt vertoont een uitbijtend gedrag, dit is patiënt no. 10.

In tabel 16 vindt U de correlatie-coëfficiënten met bijbehorende P-waarden, zowel voor 14 patiënten als voor 13 patiënten; in het laatste geval is patiënt no. 10 buiten beschouwing gelaten. Steeds wordt een statistisch significante correlatie gevonden behalve voor de piekwaarde van de temperatuur en de "enzymatische grootte" van het infarct bij $n=14$.

Het maximaal gevonden aantal leucocyten toont geen statistisch significante correlatie met de piekwaarde van de α -HBDH activiteit en met de "enzymatische grootte" van het infarct.

In Fig. 25 vindt U weergegeven voor Ht, T_4 , T_3 en T_3/T_4 -ratio de gemiddelde waarden (\pm SEM) van de onderzochte patiënten gedurende een periode van 4 maanden. In tegenstelling tot het T_4 -vinden wij voor het T_3 -gehalte een statistisch significante daling (Student-t-toets voor paarsgewijze verschillen, tweezijdige toetsing bij $\alpha = 0,05$).

Tabel 15. Overzicht van de gevonden waarden van de verschillende parameters voor de 14 patiënten (Groep I).

Pat. no.	Piekwaarde α -HBDH IU/l	"Enzymatische grootte" v.h. infarct IU α -HBDH	Maximaal aantal leucocyten $\times 10^9/l$	Piekwaarde temperatuur $^{\circ}C$	Minimale T_3/T_4 -ratio $\times 10^{-3}$
1	293	1160	12,5	37,6	13,1
2	522	2140	21,1	38,4	10,0
3	387	1770	16,2	38,3	9,7
4	600	2740	15,2	38,8	8,6
5	282	1990	9,7	37,8	12,4
6	335	1540	10,3	38,6	9,0
7	247	880	11,3	37,9	12,6
8	498	1440	10,6	38,2	13,7
9	480	1020	-	39,0	12,2
0	656	3740	14,8	38,2	9,9
1	633	3320	12,2	39,2	8,5
2	694	2430	-	39,2	7,6
3	800	3510	14,8	39,6	7,8
4	611	2170	13,8	38,8	6,9

Tabel 16. Voor de 14 patiënten (Groep I): de Spearman correlatiecoëfficiënten en bijbehorende P-waarden voor de piekwaarden van de lichaamstemperatuur, de T_3/T_4 -ratio met respectievelijk de piekwaarde van de α -HBDH activiteit en de "enzymatische grootte" van het infarct.

	n	Piekwaarde α -HBDH IU/l		"Enzymatische grootte" v.h. infarct IU α -HBDH	
		r'	P	r'	P
Piekwaarde Lichaamstemperatuur	n=14	0,78	< 0,001	0,49	ns
	n=13	0,87	< 0,001	0,69	< 0,01
Minimale T_3/T_4 -ratio	n=14	-0,72	< 0,01	-0,69	< 0,01
	n=13	-0,77	< 0,001	-0,78	< 0,001

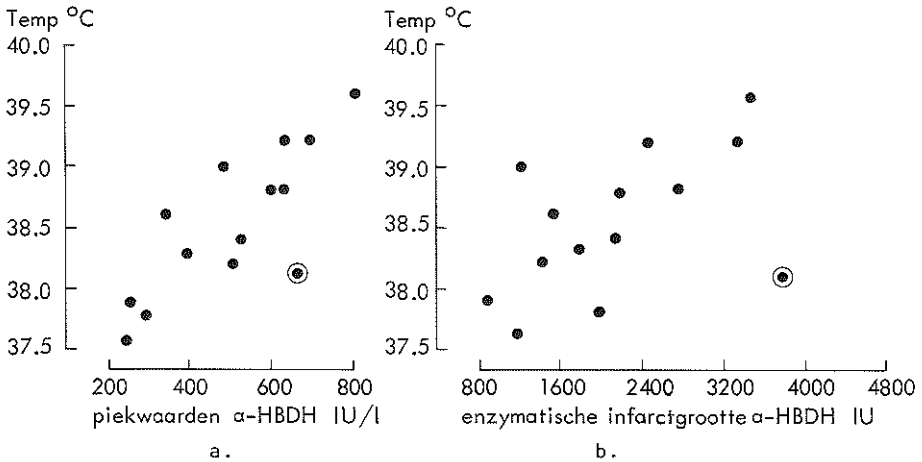


Fig. 24a en b. De relaties tussen de maximaal gemeten temperatuur en de piekwaarde van α -HBDH (a), respectievelijk de "enzymatische grootte" van het infarct (b) bij de 14 patiënten.

⊙ = patiënt no. 10.

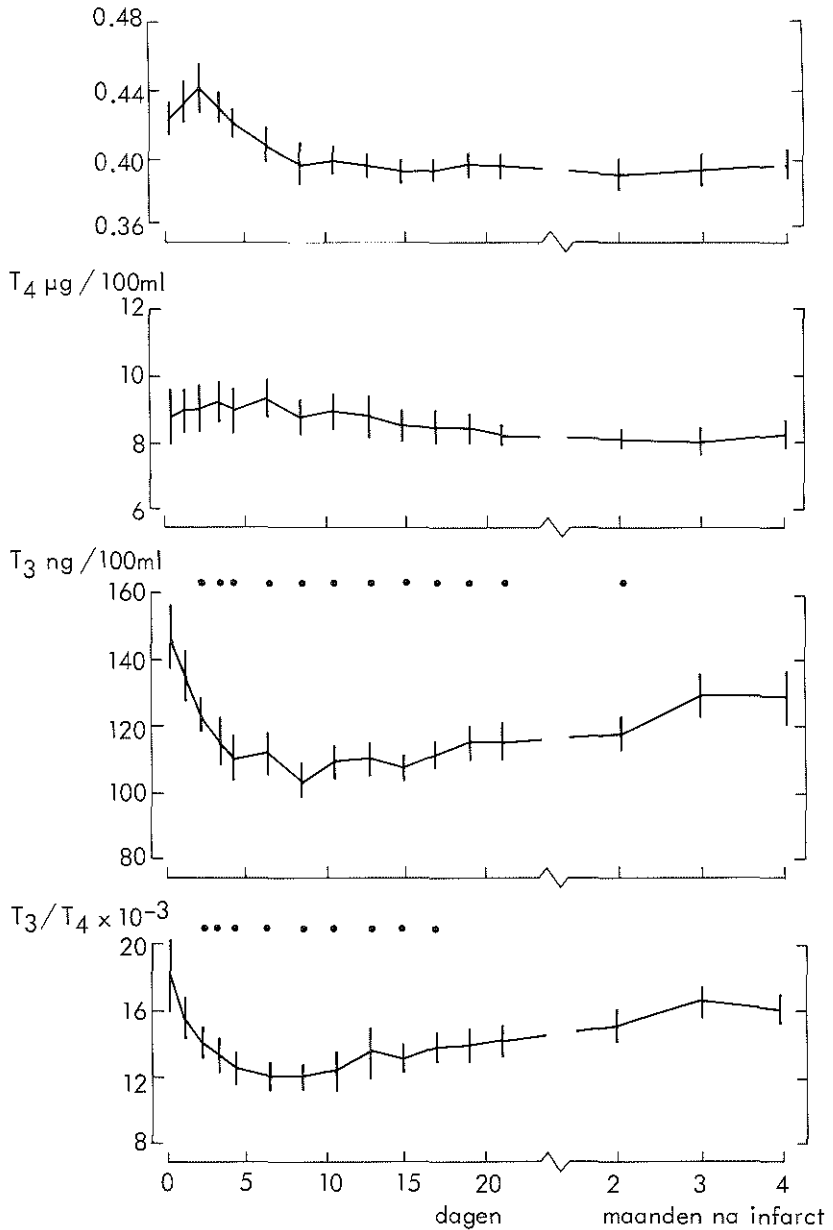


Fig. 25. De gemiddelde waarden (\pm SEM) van Ht, T₄, T₃ en T₃/T₄-ratio bij de 14 patiënten tot 20 dagen na infarct en voor de 10 patiënten tot 4 maanden na infarct.

● statistisch significant verschillend ten opzichte van de 1^e dag.

Gezien het verloop van de Ht is het van belang bij de bespreking van de veranderingen in T_4 - en T_3 -gehalten, twee perioden te onderscheiden, namelijk: opname tot 2^e dag en 2^e tot 9^e dag. De procentuele veranderingen in Ht, T_4 - en T_3 -gehalten én van de op veranderingen in Ht gecorrigeerde T_4 - en T_3 -gehalten in genoemde perioden zijn:

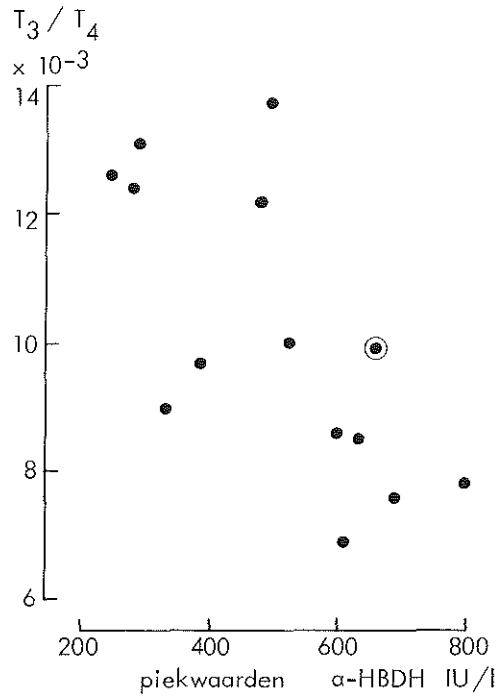
	Opname - 2 ^e dag	2 ^e - 9 ^e dag	Opname - 9 ^e dag
Ht	2,3 % ↑	11,6 % ↓	9,5 % ↓
T_4	2,0 % ↑	2,5 % ↓	0,2 % ↓
T_3	16,0 % ↓	16,5 % ↓	34,2 % ↓
Gecorr. T_4	4,5 % ↓	15,0 % ↑	11,0 % ↑
Gecorr. T_3	21,5 % ↓	1,0 % ↓	24,1 % ↓

Met deze correctie wordt bedoeld aan te geven in welke mate de hormoonconcentraties zouden veranderen, indien het plasmavolume gelijk gebleven zou zijn.

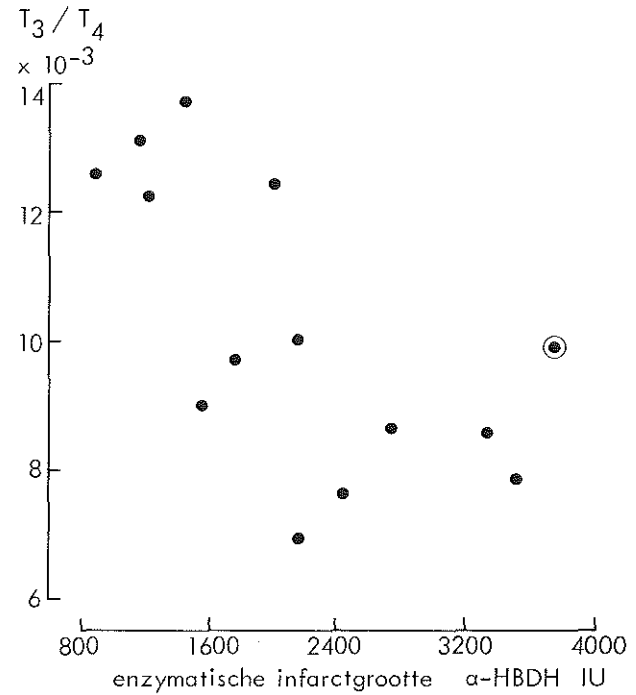
Terwijl de Ht in genoemde perioden grote schommelingen laat zien, toont het T_4 -gehalte nagenoeg geen verandering. Na correctie op veranderingen in Ht, zien wij, dat na een aanvankelijke daling in T_4 , een stijging van 15,0% van de 2^e tot de 9^e dag optreedt. Het T_3 -gehalte daalt van opname tot de 9^e dag aanzienlijk. Deze daling blijkt na correctie op veranderingen in Ht van opname tot de 2^e dag te blijven bestaan, terwijl de daling van de 2^e tot de 9^e dag praktisch genivelleerd is en derhalve aan veranderingen in plasmavolume zou zijn toe te schrijven.

De T_3/T_4 -ratio werd berekend om specifieke veranderingen in het T_3 -gehalte, niet beïnvloed door veranderingen in plasmavolume, te bezien. Deze T_3/T_4 -ratio daalt tot dag 9 met 34,0%, gevolgd door een stijging tot het uitgangsniveau weer wordt bereikt, 2 maanden na het infarct.

Er werd geen statistisch significante correlatie gevonden tus-



a.



b.

Fig. 26a en b. De relaties tussen de minimaal gevonden T_3/T_4 -ratio en de piekwaarde van de α -HBDH activiteit (a) en respectievelijk de "enzymatische grootte" van het infarct (b) bij de 14 patiënten. \odot = patiënt no. 10.

sen de minimale T_3 -waarde (ook niet na correctie op veranderingen in Ht) en de piekwaarde van de α -HBDH activiteit, respectievelijk de "enzymatische grootte" van het infarct. De relatie tussen de minimaal gevonden T_3/T_4 -ratio en de piekwaarde van de α -HBDH activiteit, respectievelijk de "enzymatische grootte" van het infarct is weergegeven in Fig. 26a en b. Het uitbijtend gedrag van één patiënt (no. 10) valt ook hier op.

De gevonden correlatie-coëfficiënten met bijbehorende P-waarden zijn weergegeven in tabel 16, zowel voor 14 als voor 13 patiënten. In het laatste geval werd patiënt no. 10 buiten beschouwing gelaten. Steeds werd een statistisch significante correlatie gevonden.

4c. CASUISTIEK

In Fig. 27 vindt U weergegeven het verloop van Ht, T_4 , T_3 en T_3/T_4 -ratio bij een patiënt, die aanvankelijk was opgenomen in de studie, maar die op de 11^e dag na opname overleed aan een ventricel fibrillatie. Van opname tot de 2^e dag daalt de Ht met 11%, de T_4 met 16% en de T_3 met 50%. De T_4 daling zou te verklaren zijn met de toename van plasmavolume, de T_3 daling voor een deel. De T_3/T_4 -ratio daalt met 35%. Van de 2^e tot de 7^e dag na opname stijgen T_4 - en T_3 -gehalte en de T_3/T_4 -ratio blijft op hetzelfde niveau, dit ondanks een verdere daling van de Ht tot de 4^e dag. Daarna blijft deze vrijwel constant. Vanaf de 7^e dag zien wij, dat bij een gelijkblijvende Ht en T_4 , er een progressieve daling optreedt van het T_3 -gehalte en derhalve een daling van de T_3/T_4 -ratio.

Fig. 28 toont het verloop van T_3 en 3, 3', 5'-trijodothyronine (reverse T_3 , rT_3) bij een patiënte, aanvankelijk opgenomen in de studie, die op de 10^e dag na opname overleed ten gevolge van een

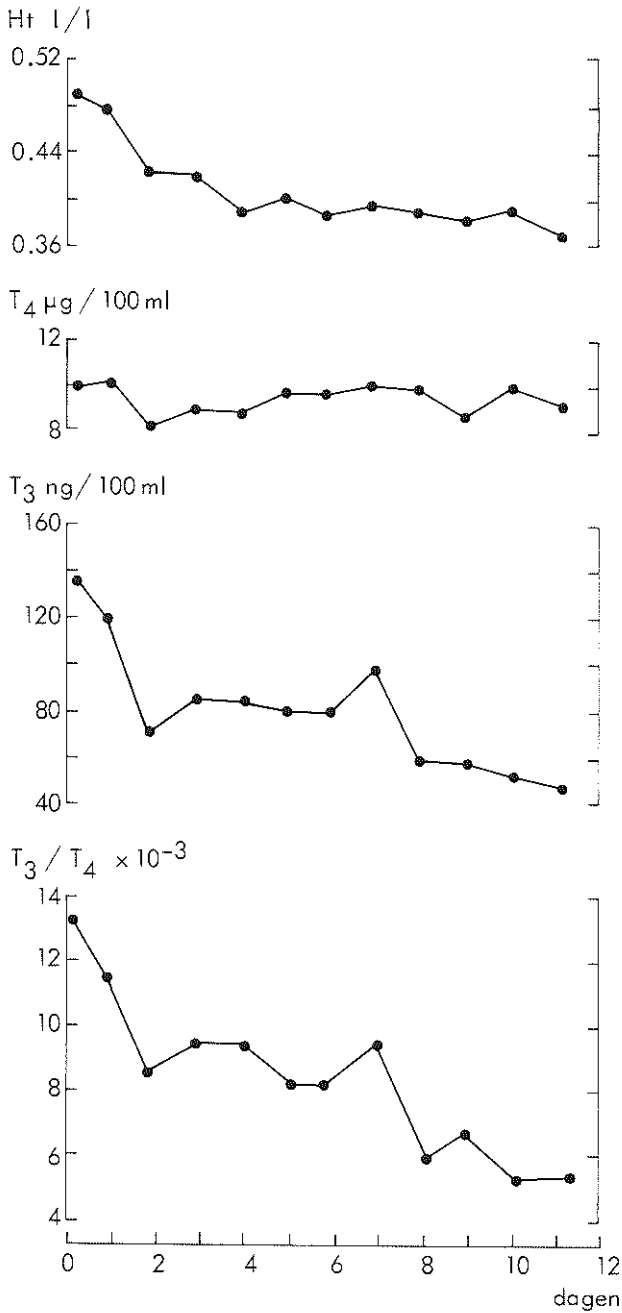


Fig. 27. Het verloop van Ht, T₄, T₃ en T₃/T₄-ratio bij de patiënt, die op de 11^e dag na opname overleed.

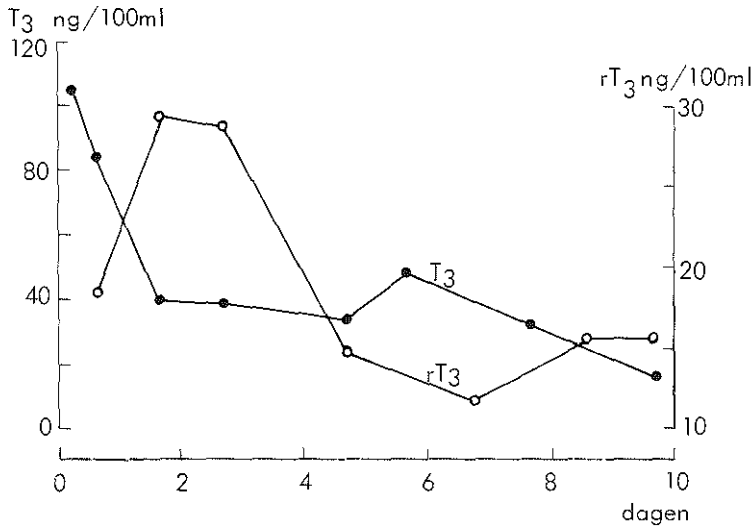


Fig. 28. Het verloop van T_3 en rT_3 bij de patiënte, die op de 10^e dag na opname overleed.

ventrikelruptuur. Daar inmiddels de bepaling van het rT_3 tot onze beschikking was gekomen, werd, gezien de beperkte hoeveelheid spijtserum, er de voorkeur aan gegeven bij deze patiënte, in plaats van T_4 , rT_3 te bepalen.

Bij deze patiënte ziet U het T_3 dalen tot de 2^e dag, gevolgd door een stijgen tot de 6^e dag, waarna een verdere daling optreedt tot een T_3 -gehalte van 17 ng/100 ml enige uren voor overlijden. Het verloop van het rT_3 lijkt "grosso modo" een spiegelbeeld te zijn van het verloop van T_3 .

4d. BESPREKING

In een retrospectieve studie bij 14 patiënten met een myocardinfarct werd een kwantitatieve relatie aangetoond tussen de maximaal gevonden lichaamstemperatuur en de piekwaarde van de α -HBDH

activiteit en de "enzymatische grootte" van het infarct. Het uitsluitend gedrag van patiënt no. 10 verzwakt de correlatie, zelfs zo, dat geen significante correlatie werd gevonden tussen de piekwaarde van de temperatuur en de "enzymatische grootte" van het infarct bij $n=14$.

De lichaamstemperatuur werd tweemaal per dag gemeten en wanneer die boven 38° was, minstens vier maal per dag. Derhalve kan met enige zekerheid gesteld worden, dat de piekwaarde inderdaad werd gemeten.

De reden dat er geen statistisch significante correlatie gevonden is tussen het maximaal aantal leucocyten en de "totale" uitstorting van α -HBDH uit het infarct, is mijns inziens gelegen in het feit, dat niet systematisch iedere dag het aantal leucocyten werd bepaald. Deze relatie zou in een prospectieve studie met minimaal één maal per dag tellen van het aantal leucocyten onderzocht dienen te worden. Gezien de bevindingen van Belfrage (1963) lijkt het zeer wel mogelijk, dat er een relatie tussen de omvang van "tissue injury" en de stijging in leucocytenaantal aanwezig is.

Beschouwing van het gemiddeld verloop in de tijd van én het T_3 - én het T_4 -gehalte laat zien, dat de eerste paar dagen het T_3 -gehalte daalt, nog geaccentueerd na correctie op veranderingen in plasmavolume. Het T_4 -gehalte daarentegen daalt in deze paar dagen gemiddeld weinig en na correctie op veranderingen in plasmavolume zien wij na een initiële daling zelfs een flinke stijging optreden.

Het is echter de vraag of de gecorrigeerde getallen een afspiegeling zijn van de veranderingen in de totale pools van T_3 en T_4 . In ieder geval moet geconcludeerd worden, dat in beide perioden - zowel voor als na de 2^e dag - de conversie van T_4 in T_3 geremd

is. Met deze restrictie zou het verloop van T_4 kunnen betekenen, dat de schildklier in antwoord op de T_3 daling, T_4 aanmaakt, dat dan niet meer in T_3 wordt omgezet. Vanhaelst (1976) vond na myocardinfarct een stijging van T.S.H.; dit zou voornoemde hypothese steunen.

Een andere mogelijke verklaring voor het constant blijven van het T_4 -gehalte zou kunnen zijn, dat de T_4 -bindende eiwitten - TBPA en TBG - geen veranderingen in concentratie vertonen in de acute phase van de ziekte (Burger, 1976). Clarke (1968) toonde aan, dat TBPA wel daalt in het kader van de "acute phase reaction". Dit zou betekenen, dat TBG - dat van veel meer belang is voor de binding van T_4 - dan in concentratie zou stijgen. Deze stijging in TBG zou een onderdeel van de "acute phase reaction" kunnen zijn; of deze stijging inderdaad optreedt, is ons niet bekend.

Hoe is nu de daling in T_3 -gehalte te verklaren?

T_3 is voor een deel afkomstig uit de schildklier en verder uit de perifere conversie van T_4 naar T_3 . Nomura (1975)' concludeert, dat $\pm 80\%$ van het extrathyreoidale T_3 afkomstig is van T_4 . In vitro proeven lieten zien, dat de conversie optreedt in rattle-
ver homogenaten (Visser, 1975). Nomura (1975) zag, dat bij patiënten met levercirrhose het T_3 -gehalte daalde, terwijl het T_4 -gehalte constant bleef. Op grond van deze en andere gegevens kwam men tot de conclusie, dat de lever een zeer belangrijke rol speelt in de conversie van T_4 naar T_3 .

Chopra (1975) toonde aan, dat bij systemische ziekten de T_3 spiegels dalen en die van rT_3 stijgen. Ook in andere klinische situaties, zoals chirurgische ingrepen (Burr, 1975), veranderen T_3 en rT_3 in tegengestelde richting, terwijl het T_4 in vele gevallen onveranderd blijft.

De daling in T_3 is ons inziens dus te verklaren door een ver-

schuiving in perifereer metabolisme van T_4 van de actieve metaboliët T_3 naar het inactieve rT_3 . Wellicht zouden beide reacties voornamelijk in de lever plaatsvinden.

Er werd geen statistisch significante correlatie gevonden tussen minimaal T_3 -gehalte en de "totale" uitstorting van α -HBDH uit het infarct ook niet na correctie van T_3 voor veranderingen in plasmavolume zoals aangegeven door de Ht. Dit is te verklaren uit de onderlinge variaties in T_4 (precursor) concentraties. De T_3/T_4 -ratio is mede gekozen omwille van standaardisatie, terwijl invloeden van een veranderend plasmavolume eveneens genivelleerd zijn. De daling in T_3/T_4 -ratio geeft in feite weer de mate waarin de conversie geremd wordt.

De daling in T_3/T_4 -ratio - gemeten aan de minimaal gevonden waarde - toont een kwantitatieve correlatie met de "totale" uitstorting van α -HBDH uit het infarct, gemeten aan zowel de piekwaarde van α -HBDH activiteit als de "enzymatische grootte" van het infarct.

De gevonden correlatie met de T_3/T_4 -ratio betekent in feite, dat de grootte van het infarct bepalend is voor de mate waarin de conversie van T_4 in T_3 geremd is.

Onze bevindingen bij de in Fig. 27 en 28 getoonde patiënten ondersteunen die van Mc Larty (1975), namelijk dat een progressieve daling van het T_3 -gehalte tot het subnormale niveau lijkt samen te gaan met een slechtere prognose quoad vitam.

De observatie bij één patiënt (Fig. 28) wat betreft het verloop in de tijd van T_3 en rT_3 -gehalte is in overeenstemming met de literatuur (vide supra), wat betreft het spiegelbeeldig verloop van genoemde hormonen.

5. SAMENVATTING EN HYPOTHESE

Bij samenvatting van de bevindingen uit de prospectieve en retrospectieve studie werd voor de "totale" uitstorting van de α -HBDH activiteit vanuit het infarct gevonden:

- een kwantitatieve relatie met de door de lever geproduceerde positieve "acute phase reactants".
- een kwantitatieve relatie met de lichaamstemperatuur, die wordt geregeld door het in de hypothalamus gelegen thermocentrum.
- een kwantitatieve relatie met de T_3/T_4 -ratio. Deze ratio geeft, niet beïnvloed door veranderingen in plasmavolume, de verschuiving aan in perifeer metabolisme van T_4 van de actieve metabooliet T_3 naar de inactieve rT_3 . Deze conversie zou voornamelijk plaatsvinden in de lever.

Deze bevindingen geven steun aan de hypothese, dat één humorale factor of humorale factoren de lever aanzet(ten) tot meerdere productie van de "acute phase reactants", het thermocentrum tot een verhoging van de lichaamstemperatuur en met name de lever tot conversie van T_4 naar rT_3 in plaats van T_3 .

Alhoewel geen kwantitatieve relatie werd aangetoond voor de mate van leucocytose kan het bestaan van een dergelijke relatie niet uitgesloten worden (Belfrage, 1963). Zo zou het denkbaar zijn, dat het beenmerg door een humorale factor wordt aangezet met als gevolg een leucocytose in het perifeer bloed.

De reactie van de bijnier op ziekten, die gepaard gaan met weefselverval casu quo myocardinfarct (Videbaek, 1972; Cejka, 1973) wordt gekarakteriseerd door verhoogde plasmaconcentraties van cortisol en catecholaminen. Daar hormonen als cortisol, glucagon en catecholaminen invloed hebben op de membraan van allerlei cellen, zou verondersteld kunnen worden, dat de verschillende onderdelen van de algemene ontstekingsreactie hier-

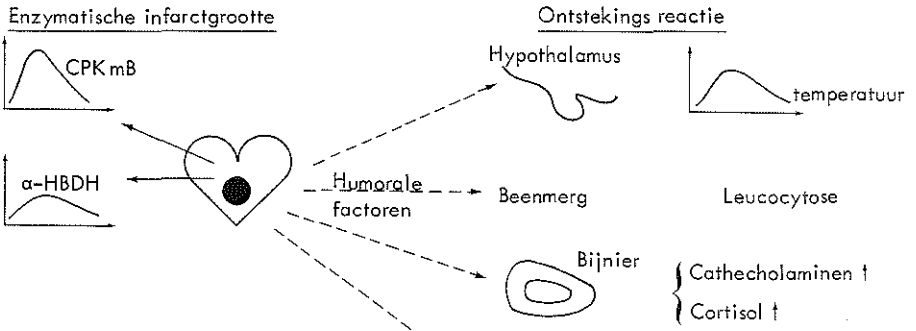


Fig. 29a.

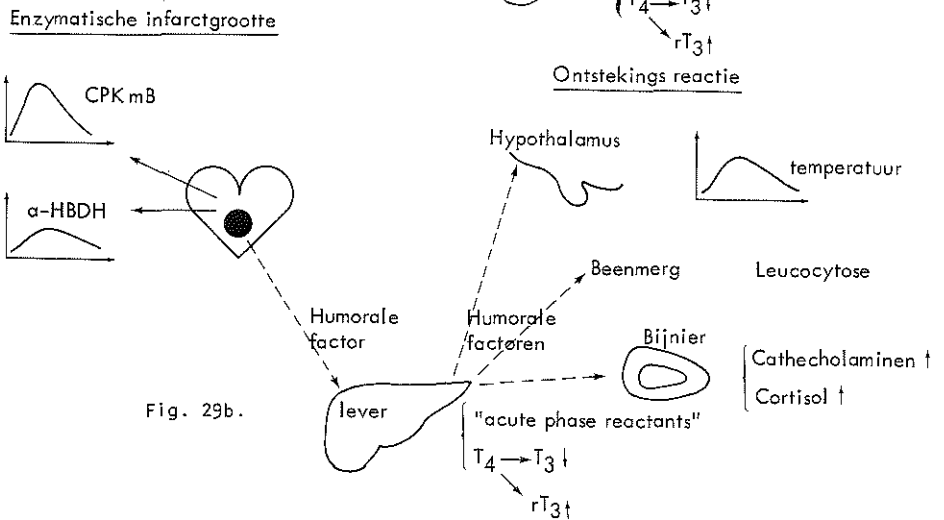


Fig. 29b.

Fig. 29a en b. De hypothese betreffende de samenhang tussen de "enzymatische grootte" van het myocardinfarct en de verschillende onderdelen van de algemene ontstekingsreactie. (a) humorale factoren afkomstig uit het infarctgebied. (b) de lever als tussenstation.

door veroorzaakt worden. Daar geen kwantitatieve relatie is aangetoond tussen "tissue injury" en de plasma-concentratie van cortisol en catecholamine is de volgende hypothese meer waarschijnlijk:

een humorale factor (of factoren) vanuit het gebied van weefselverval komend, geeft (geven) aanleiding tot de verschillende onderdelen van de algemene ontstekingsreactie.

Een stimulatie door deze humorale factoren van respectievelijk het hypothalamus-hypofyse systeem en het vegetatieve zenuwstelsel (sympaticus) kan verondersteld worden.

Wanneer nu de verschillende kenmerken van de algemene ontstekingsreactie in één schema geplaatst worden, dan zou de volgende hypothese opgesteld kunnen worden. Eén of verschillende humorale factor(en) afkomstig uit het myocardinfarct zet(ten) de verschillende systemen (zie Fig. 29a) aan.

Naarmate de hartspier meer geïnfarceerd is, komen meer mediator(en) vrij en zullen de verschillende systemen dus ook meer worden geprikkeld en derhalve zal het antwoord ervan in kwantitatieve zin groter zijn. De volgende mogelijkheid zou ook kunnen bestaan: Eén humorale factor zet de lever aan tot de productie van verschillende mediators, die op hun beurt de verschillende systemen weer beïnvloeden (Fig. 29b).

Wanneer wij tot slot de vraag stellen, welke dan de humorale factor zou kunnen zijn, dan moeten wij het antwoord schuldig blijven. Het noemen van de prostaglandinen ligt voor de hand; het is echter eveneens een testimonium paupertatis.

VII. DE RELATIE TUSSEN COLLOID-OSMOTISCHE DRUK, PLASMAVOLUME EN PLASMA-EIWITTEN NA EEN MYOCARDINFARCT

1. INLEIDING

In dit hoofdstuk zal getracht worden een antwoord te geven op de volgende in hoofdstuk I gestelde vragen:

- Hoe is het verloop in de tijd van de colloïd-osmotische druk na het optreden van een myocardinfarct?
- Hoe zijn bij patiënten met een myocardinfarct de relaties tussen colloïd-osmotische druk en respectievelijk de haematocriet, het totaal eiwit-gehalte en het albuminegehalte in het plasma?
- Is de daling van de concentraties in het plasma van de negatieve "acute phase reactants" - met name het albumine - een compensatie-mechanisme voor de mate waarin de positieve "acute phase reactants" stijgen in concentratie teneinde de colloïd-osmotische druk "constant" te houden?

Voor de beantwoording van deze vraagstellingen werd Groep I bestudeerd (zie hoofdstuk IV).

2. HET VERLOOP VAN DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK NA HET ONTSTAAN VAN EEN MYOCARDINFARCT.

2a. INLEIDING

Ten aanzien van het verloop van de COD na een myocardinfarct zijn mij geen longitudinale studies bekend; wel die na chirurgische ingrepen. Webber (1973) vond, dat de COD constant bleef over een periode van 7 dagen na een open hart-chirurgie. Ladegaard-Pedersen (1969b) toonde aan, dat, afhankelijk van de omvang van

de verschillende chirurgische ingrepen, de COD 2,8 tot 6,7% veranderde. Deze bevindingen ten aanzien van het verloop van de COD zijn moeilijk te interpreteren, daar de patiënten enerzijds bloedverlies hadden en anderzijds infusies met bloed en plasma kregen.

De in deze studie onderzochte patiënten (Groep I) hadden "slechts" twee variabelen, namelijk: veranderingen in plasmavolume en in colloïd-osmotische massa, dit laatste ten gevolge van veranderingen in het totaal eiwitgehalte en de eiwitsamenstelling (de "acute phase reaction").

2b. RESULTATEN

In het verloop van de COD na een myocardinfarct kunnen individueel grote variaties aanwezig zijn; wanneer wij echter de gemiddelde curve van de 14 onderzochte patiënten bekijken, dan valt er een duidelijke trend op. In Fig. 30 vindt U deze gemiddelde curve weergegeven voor de periode tot 4 maanden na het myocardinfarct; tevens zijn weergegeven de gemiddelde curve voor de 8 patiënten, die geen longoedeem ontwikkelden, en de gemiddelde curve voor de 6 patiënten, die wel longoedeem ontwikkelden en derhalve digoxine en furosemide kregen toegediend.

Voor de 14 patiënten wordt een gemiddelde daling in COD gevonden van 7,9% tot de 10^e dag, een constant blijven daarna tot de 21^e dag, terwijl 4 maanden na myocardinfarct de waarde gemiddeld 2,8% lager is dan bij opname.

In tabel 17 zijn weergegeven voor de gehele groep (n=14), voor de 6 patiënten, die longoedeem ontwikkelden, en voor de 8 patiënten, die geen longoedeem kregen, de gemiddelde waarden (\pm SEM) op de volgende tijdstippen: bij opname, op de 2^e dag, de 9^e dag, de 20^e dag en 4 maanden na myocardinfarct. De procentuele verandering van de gemiddelde waarden op de respectievelijke tijdstip-

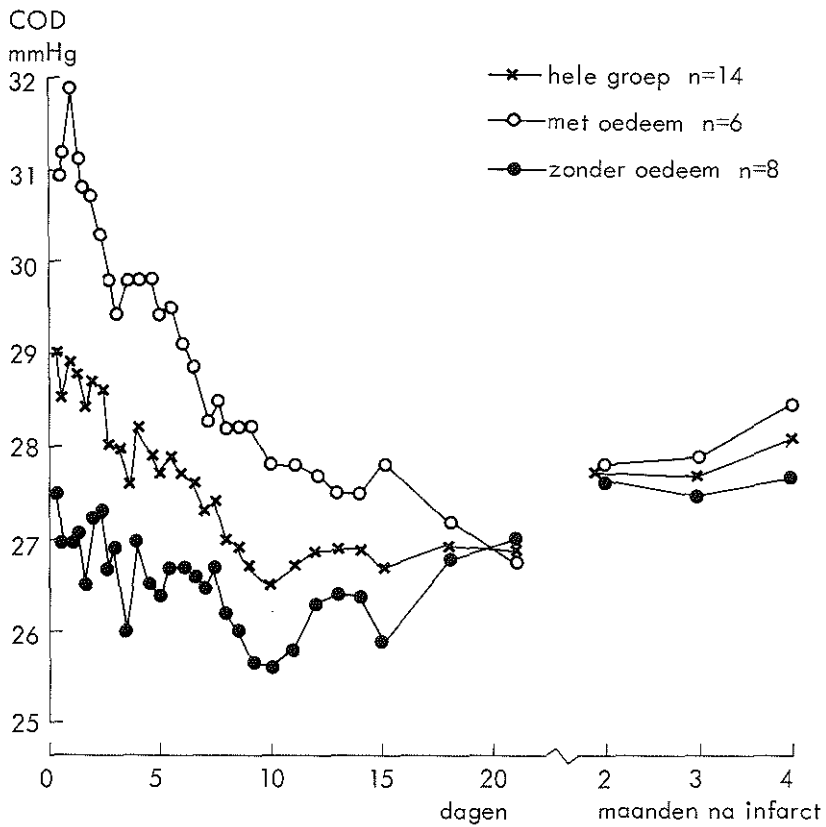


Fig. 30. De gemiddelde curven van het verloop van de colloïd-osmotische druk (mm Hg) over een periode tot 4 maanden na infarct.

Tabel 17. De gemiddelde waarden (\pm SEM) van de colloïd-osmotische druk voor 14 patiënten: 6 patiënten, die longoedeem ontwikkelden en 8 patiënten, die dit niet deden. Tevens is weergegeven de procentuele verandering van de gemiddelde waarden ten opzichte van de gemiddelde waarde bij opname.

	<u>opname</u>	<u>2^e dag</u>	<u>9^e dag</u>	<u>20^e dag</u>	<u>4^e maand</u>
n = 14	29,0 \pm 0,75	28,7 \pm 0,76	26,7 \pm 0,64	26,9 \pm 0,56	28,3 \pm 0,52
n = 6 (longoedeem)	30,9 \pm 0,50	30,7 \pm 1,08	27,9 \pm 0,91	26,8 \pm 0,71	28,7 \pm 0,50
n = 8 (geen longoedeem)	27,5 \pm 0,68	27,2 \pm 0,71	25,7 \pm 0,73	27,2 \pm 0,90	27,8 \pm 0,62
% verandering t.o.v. opname- waarde					
n = 14		1,0% ↓	7,9% ↓	7,2% ↓	2,8% ↓
n = 6		0,6% ↓	9,7% ↓	13,3% ↓	7,0% ↓
n = 8		1,1% ↓	6,5% ↓	1,8% ↓	1,1% ↓

pen ten opzichte van de waarde bij opname zijn tevens berekend. Toetsing vond plaats op significante verschillen in COD-waarden tussen de groep patiënten met en zonder longoedeem. Dit geschiedde met de twee-steekproeventoets van Wilcoxon. Bij opname ($P < 0,01$), op de 2^e dag ($P < 0,01$) en op de 9^e dag ($P < 0,05$) werd een statistisch significant verschil gevonden in COD-waarden tussen beide groepen patiënten, in die zin, dat de COD-waarden van de groep patiënten met longoedeem steeds hoger waren dan die van de groep patiënten zonder longoedeem.

Geen verschil werd gevonden op de 20^e dag en 4 maanden na myocardinfarct ($P > 0,05$).

2c. *BESPREKING*

Uit het gemiddeld verloop van de COD voor de 14 patiënten na een myocardinfarct blijkt, dat de COD na een myocardinfarct niet constant is. De fluctuaties in de COD zijn bij de groep patiënten, die longoedeem ontwikkelden en derhalve digoxine en furosemide kregen, het grootst. Voor deze groep patiënten werd bij opname, op de 2^e en op de 9^e dag een hogere waarde van de plasma-COD gevonden. Dit illustreert het verschillende verloop van de COD in beide groepen. In de groep patiënten zonder longoedeem stijgt de COD na de 9^e dag (op de 20^e dag: 1,8% daling ten opzichte van de opname-waarde) tot en met de 4^e maand (in de 4^e maand: 1,1% gestegen ten opzichte van de opname-waarde). De groep patiënten met longoedeem laat een daling zien van de COD tot en met de 20^e dag (op de 20^e dag: 13,3% daling ten opzichte van de opname-waarde), terwijl daarna een stijging optreedt tot en met de 4^e maand (in de 4^e maand: 7,0% daling ten opzichte van de opname-waarde). Waarschijnlijk is het zo, dat de COD-waarde in de groep patiënten met longoedeem bij opname verhoogd is in tegen-

stelling tot de COD-waarde in de groep zonder longoedeem; deze is vrijwel niet gestegen bij opname. In de eerstgenoemde groep patiënten daalt de COD tot en met de 20^e dag, terwijl in de groep patiënten zonder longoedeem de COD na de 9^e dag weer stijgt.

Het verschillend verloop van de COD in beide groepen patiënten is te verwachten op grond van de geobserveerde veranderingen in plasmavolume (zie hoofdstuk V, paragraaf 2).

Wanneer wij de gemiddelde curven voor de 14 patiënten voor het verloop in haemoglobine-gehalte en haematocriet - zowel voor de patiënten, die longoedeem ontwikkelden als de patiënten, die dit niet deden (zie Fig. 14) - vergelijken met de respectievelijke COD-curven, dan is "grosso modo" eenzelfde trend aanwezig. In de volgende paragraaf zal hierop nader worden ingegaan.

2d. CONCLUSIES

- De COD in het plasma is in de loop van de tijd, na het ontstaan van een myocardinfarct, niet constant.
Bij opname wordt voor de 14 patiënten een gemiddelde waarde gevonden, die verhoogd is ten opzichte van die na 4 maanden (2,8%). Het verloop wordt gekenmerkt door een daling tot de 9^e dag met gemiddeld 7,9%, gevolgd door een stijging tot de 4^e maand.
- De fluctuaties in het verloop van de COD in het plasma zijn meer uitgesproken in de groep patiënten, die longoedeem ontwikkelden (n=6), dan in de groep patiënten, die geen longoedeem kregen (n=8). Bij opname, op de 2^e en 9^e dag na ontstaan van het myocardinfarct worden voor de eerstgenoemde groep (n=6) statistisch hogere COD-waarden gevonden dan voor de laatstgenoemde groep (n=8).
- De fluctuaties in het verloop van de COD in het plasma lijken

een zekere samenhang te vertonen met veranderingen in plasma-volume, zoals weergegeven door veranderingen in haematocriet.

3. HET VERBAND TUSSEN HET VERLOOP VAN COLLOID-OSMOTISCHE DRUK, HAEMATOCRIET, TOTAAL EIWITGEHALTE EN ALBUMINE-CONCENTRATIE IN HET PLASMA.

3a. INLEIDING

In hoofdstuk I mocht er op grond van de literatuur geconcludeerd worden, dat er een zekere samenhang bestaat tussen de veranderingen in COD en veranderingen in plasmavolume. Andere invloeden op de COD zijn: veranderingen in totaal eiwitgehalte en veranderingen in specifieke eiwitconcentraties (b.v. "acute phase reaction"). In dit kader zijn veranderingen in albumine-concentratie belangrijk, daar albumine kwantitatief de belangrijkste bijdrage levert aan de colloïd-osmotische massa, resp. COD. Op grond van deze praktisch en/of theoretisch van belang geachte factoren voor de COD, lijkt het zinvol bij onze patiënten te onderzoeken welke relaties er bestaan tussen COD en respectievelijk totaal eiwitgehalte, haematocriet en albumine-concentratie van het plasma.

3b. RESULTATEN

In Fig. 31 vindt U voor de 14 onderzochte patiënten de gemiddelde curve (\pm SEM) weergegeven voor respectievelijk: het albumine-gehalte, het totaal eiwitgehalte, de haematocriet en de COD.

De gedurende de periode van 4 maanden gekozen tijdstippen zijn aangegeven op de horizontale as. Dit was 10 maal voor het albumine en 21 maal voor het totaal eiwitgehalte (zie hoofdstuk IV). Voor de COD en de haematocriet werden de met het totaal eiwitgehalte corresponderende tijdstippen gekozen. De schaalverdeling

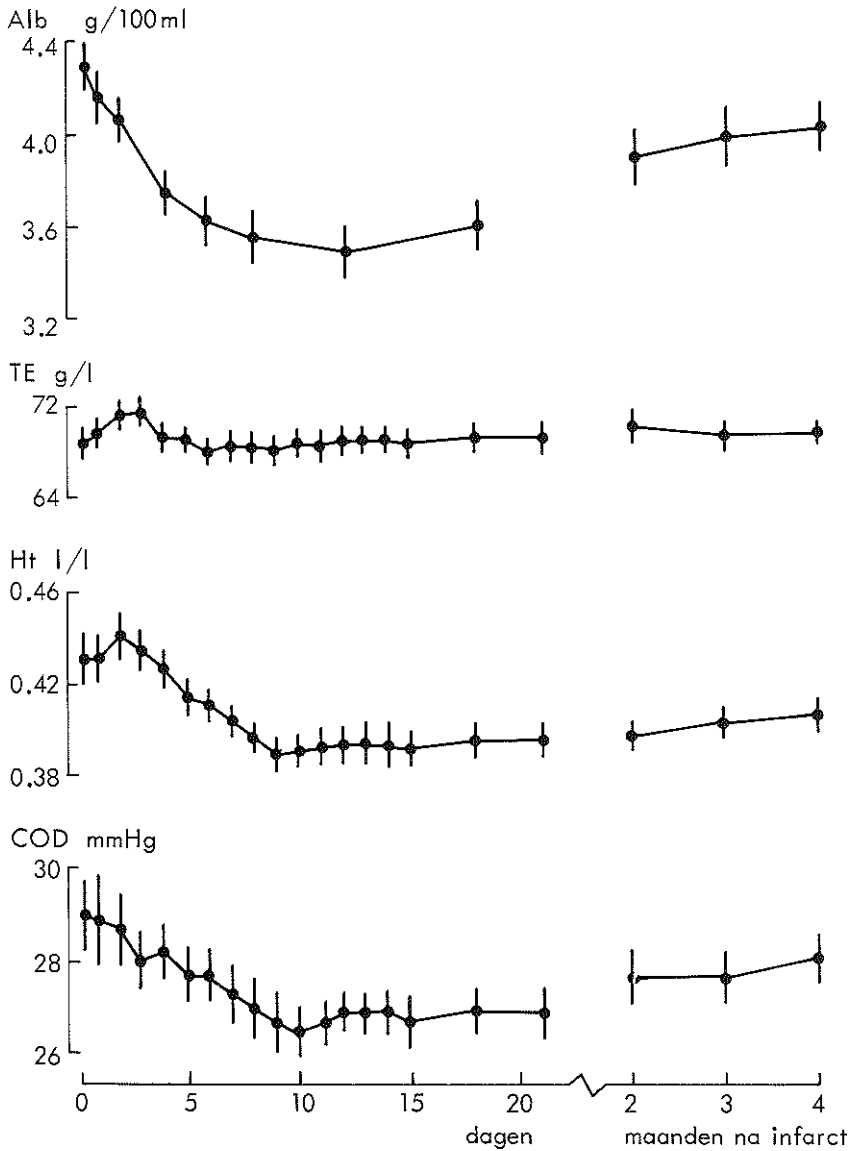


Fig. 31. De gemiddelde curven (\pm SEM) voor de 14 patiënten over een periode van 4 maanden van respectievelijk albumine (g/100 ml), totaal eiwitgehalte (g/l), haematocriet (l/l) en colloïd-osmotische druk (mm Hg).

Tabel 18. Weergegeven zijn voor de 14 patiënten de berekende gemiddelde waarden van albumine, totaal eiwitgehalte, Ht en COD op de volgende tijdstippen: bij opname, de 2^e dag, de 9^e dag, de 20^e dag en de 4^e maand na myocardinfarct. Tevens zijn de al dan niet significante gemiddelde veranderingen in procenten weergegeven ten opzichte van de waarde bij opname en voor de 9^e dag ook ten opzichte van de 2^e dag na myocardinfarct.

	<u>opname</u>	<u>2^e dag</u>	<u>9^e dag</u>	<u>20^e dag</u>	<u>4^e maand</u>
Albumine mg/100 ml	4290	4070	3535	3630	4020
TE g/l	69,0	71,0	68,6	69,7	69,5
Ht l/l	0,431	0,441	0,390	0,396	0,408
COD mm Hg	29,0	28,7	26,7	26,9	28,3

% verandering t.o.v.
de opname-waarde

Albumine	5,1% ↓	17,6% ↓	15,4% ↓	6,3% ↓
TE	2,9% ↑	0,6% ↑	1,0% ↑	0,7% ↑
Ht	2,3% ↑	9,5% ↓	8,1% ↓	5,3% ↓
COD	1,0% ↓	7,9% ↓	7,2% ↓	2,8% ↓

% verandering van de 9^e dag t.o.v. de 2^e dag:

Albumine	13,1% ↓	Ht	11,6% ↓
TE	3,4% ↓	COD	7,0% ↓

op de verticale as is steeds zo gekozen, dat de verandering in procenten voor de onderzochte parameters dezelfde is. Onderzoek naar significante verschillen in het verloop van de onderzochte parameters in de tijd, vond plaats door middel van een Student-t-toets voor paarsgewijze verschillen, tweezijdige toetsing bij $\alpha = 0,05$.

Het albumine-gehalte in het plasma is ten opzichte van de waarde bij opname op de 2^e dag reeds statistisch significant gedaald. De totale daling ten opzichte van de waarde bij opname is gemiddeld 17,6%.

Bij nadere beschouwing van deze gemiddelde curve valt op, dat er een vrij snelle daling is tot de 4^e dag, waarna een geleidelijke daling optreedt tot de 12^e dag. Daarna stijgt het albumine-gehalte weer tot en met de 4^e maand na het myocardinfarct.

Het gemiddelde verloop voor de 14 patiënten van het totaal eiwitgehalte in het plasma, laat geen statistisch significante veranderingen zien gedurende de periode tot 4 maanden. Opvallend is, dat het totaal eiwitgehalte gemiddeld een stijging vertoont van 2,9% gedurende de eerste 2 dagen na het myocardinfarct.

Het verloop van de gemiddelde haematocrietcurve toont een statistisch niet significante stijging tot de 2^e dag van 2,3%, gevolgd door een wel significante daling tot de 9^e dag van 11,6%. Vervolgens blijft de haematocriet constant om na 2 maanden weer te gaan stijgen.

Het gemiddeld verloop voor de 14 patiënten voor de COD toont een, voor het eerst op de 6^e dag, significante daling ten opzichte van de waarde bij opname. De daling continueert zich tot de 10^e dag (7,9%). Tot de 21^e dag blijft de COD constant, om 2, 3 en 4 maanden na het optreden van het myocardinfarct weer gestegen te zijn.

In tabel 18 zijn voor de 14 patiënten weergegeven de berekende gemiddelde waarden van albumine, totaal eiwitgehalte, Ht en COD op de volgende tijdstippen: bij opname, de 2^e dag, 9^e dag, 20^e dag en 4^e maand na myocardinfarct. Tevens zijn de al dan niet significante gemiddelde veranderingen in procenten weergegeven ten opzichte van de waarde bij opname en voor de 9^e dag ook ten opzichte van de 2^e dag na myocardinfarct.

3c. *BESPREKING*

Gebaseerd op het verloop van de haematocriet kunnen wij drie fasen onderscheiden bij de in Fig. 31 getoonde curven. Deze fasen, die elk een aparte bespreking eisen, zijn:

- vanaf opname tot en met de 2^e dag,
- vanaf de 2^e dag tot en met de 9^e dag
- en vanaf de 9^e dag tot en met de 4^e maand.

De periode van opname tot en met de 2^e dag na myocardinfarct.

De belangrijkste haemodynamische veranderingen, die optreden ten gevolge van een myocardinfarct zijn de verlaagde "cardiac output", de verhoogde perifere weerstand, de verhoogde einddiastolische druk in de linker ventrikel en de verhoogde drukken in de pulmonaal arteriën (Rahimtoola, 1972; Bleifeld, 1973). Naarmate de pulmonale capillaire wiggedruk hoger is, kan bij patiënten met een infarct van de linker ventrikel ook een hogere centraal veneuze druk gevonden worden (Karlner, 1971; Forrester, 1971; Bleifeld, 1973). Opgemerkt dient te worden, dat de centraal veneuze druk (nog) normaal kan zijn, terwijl de pulmonale capillaire wiggedruk al verhoogd is.

Hoe het verloop in de tijd van de centraal veneuze druk bij patiënten met een myocardinfarct is, werd onderzocht door Buchwals-

ky (1973). In Fig. 32 (overgenomen uit zijn publicatie) wordt het gemiddeld verloop (\pm sd) getoond van de volgens de "bloedige methode" gemeten centraal veneuze druk voor 23 patiënten, die een ongecompliceerd verloop hadden en voor 25 patiënten, die een myocardinfarct met gecompliceerd verloop hadden (shock, ernstige ritmestoornissen, etc.). Voor de eerste groep zag hij de centraal veneuze druk op de 3^e dag normaal worden; voor de laatstgenoemde groep was dit op de 10^e dag nog niet het geval.

Alhoewel de centraal veneuze druk niet systematisch gemeten is, lijkt het, gezien de bevindingen van Buchwalsky, aannemelijk, dat de onderzochte patiënten voor het merendeel een verloop van de centraal veneuze druk hadden zoals bij de patiënten met een ongecompliceerd myocardinfarct (Fig. 32).

De verhoogde veneuze druk in de centrale venen zal zich naar de capillairen voortplanten. Volgens de theorie van Starling (1896) zal door de verhoogde hydrostatische druk vocht uit de bloedbaan naar het interstitium gaan en derhalve zal een verkleind circulerend plasmavolume ontstaan. Deze relatie tussen veranderingen in centraal veneuze druk en veranderingen in bloedvolume werd door Gerbrandy aangetoond (acad. proefschrift, 1951; 1973) (zie blz. 109).

Bij opname werd voor de 14 onderzochte patiënten inderdaad een haemoconcentratie gevonden (zie hoofdstuk V). Deze haemoconcentratie was het meest uitgesproken bij de patiënten, die longoedeem ontwikkelden en bij wie gemiddeld een groter enzymatisch infarct werd gevonden; op grond daarvan mag bij deze groep een hogere centraal veneuze druk verwacht worden. De haemoconcentratie zien wij ook terug in het totaal eiwitgehalte, dat met gemiddeld 2,9% stijgt. Het totaal eiwitgehalte stijgt minder dan wij op grond van de verandering in Ht mogen verwachten, te weten $1,8 \times 2,3\% =$

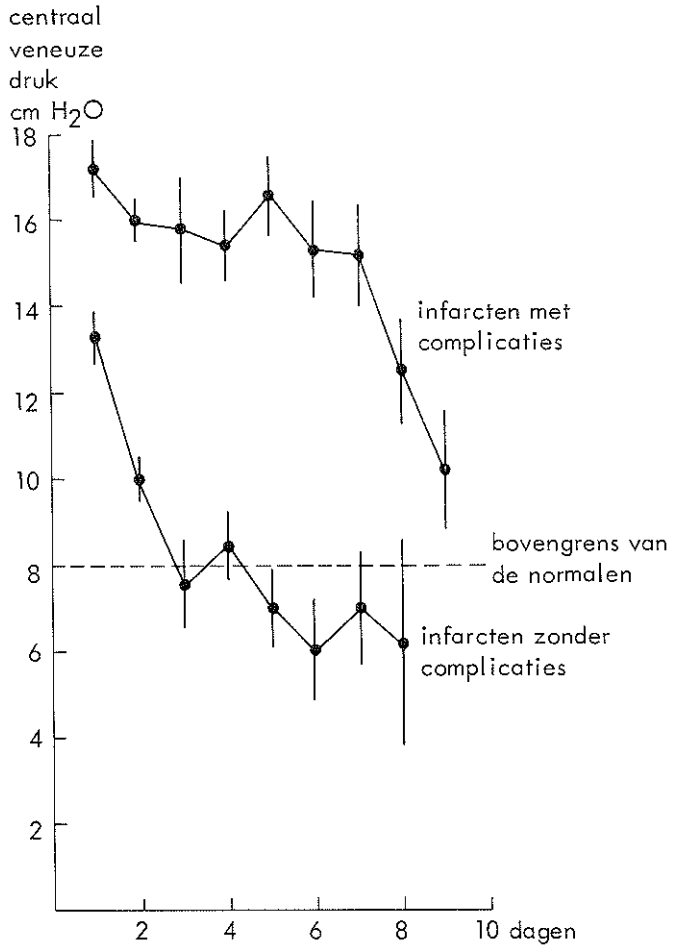


Fig. 32. Het verloop van de centraal veneuze druk (CVD) bij patiënten met een myocardinfarct: het verloop bij "ongecompliceerd" infarct (n=23); het verloop bij gecompliceerd infarct (n=25). Overgenomen uit de publicatie van Buchwalsky (1973).

4,1%. De werkelijke stijging van TE is 2,9%, hetgeen te verklaren is door de daling in albumine-concentratie van 5,1% in combinatie met haemoconcentratie.

Op grond van de stijging in Ht en TE zou ook een stijging van de COD verwacht mogen worden; deze heeft echter eerder een tendens tot dalen (1,0%). De verklaring voor dit verloop van de COD is gelegen in de daling van de albumine-concentratie met gemiddeld 5,1%. Deze daling van het albumine-gehalte treedt op, ondanks een verkleining van het plasmavolume en moet derhalve berusten op een verdwijnen van albumine van de bloedbaan naar het interstitium (Mouridsen, 1969).

De periode van de 2^e dag tot en met de 9^e dag.

In deze periode wordt een toename van het plasmavolume gezien (zie hoofdstuk V). Deze toename van het plasmavolume wordt door twee mechanismen veroorzaakt. Ten eerste zal door het gedaalde hartminutenvolume ten gevolge van het infarct een zout- en waterretentie optreden (Borst, 1948), ten tweede zal in de herstelfase van een myocardinfarct de centraal veneuze druk dalen (Buchwalsky, 1973) en dientengevolge zal een haemodilutie optreden (Gerbrandy, acad. proefschrift, 1951; 1973). Zo zal elke cm H₂O veneuze drukdaling betekenen, dat ± 50 ml extracellulair vocht de bloedbaan binnenkomt. Gerbrandy (1973) stelde dat op grond van de theorie van Starling (daling in centraal veneuze druk en de toename in circulerend volume) er een lagere colloïd-osmotische druk van het plasma zou moeten zijn. Inderdaad zien wij de COD dalen met 7,0%. Dit percentage daling is minder dan wij op grond van de verandering in Ht van gemiddeld 9,5% zouden verwachten. De verklaring hiervoor moet met name worden gezocht in het verloop van het totaal eiwitgehalte en de albumine-concentratie

(zie tabel 18).

Het totaal eiwitgehalte toont gemiddeld een opvallend "constant" verloop in de tijd; zo zijn de veranderingen maximaal 3,4%. Daar zowel een toename van het plasmavolume wordt waargenomen (van de 2^e tot de 9^e dag daalt de haematocriet met gemiddeld 11,6%) als een daling in albumine-concentratie (van de 2^e tot de 9^e dag gemiddeld 13,1%) zou volgens verwachting het totaal eiwitgehalte moeten dalen.

De verklaring voor het geobserveerde verloop van het totaal eiwitgehalte moet gezocht worden in de stijging in concentratie van de globulinen (o.a. de positieve "acute phase reactants"), die de daling in albumine-concentratie moeten compenseren (zie verder paragraaf 4 van dit hoofdstuk).

Wij kunnen stellen, dat mol.massa albumine : globuline zich verhoudt als 7 : 15. Bij een gemiddelde daling van albumine van 13,1% betekent het gelijk blijven van het totaal eiwitgehalte in g/l dat het albumine wordt vervangen door globulinen. De COD zal dus met $7/15 \times 13,1\% = 6,1\%$ dalen. Gegeven het feit, dat het TE gedurende die periode gemiddeld iets (doch niet significant) daalt, is dit getal wel in overeenstemming met de geobserveerde gemiddelde daling in COD van 7,0%. De relatie tussen COD en de "acute phase reactants", in het bijzonder met betrekking tot de daling in albumine-concentratie, zal in de volgende paragraaf van dit hoofdstuk meer in detail worden besproken.

De periode van de 10^e dag tot en met de 4^e maand.

Gedurende deze periode zien wij het totaal eiwitgehalte constant blijven, de albumine-concentratie stijgt weer, terwijl zoals wij in hoofdstuk VI zagen, in die periode de positieve "acute phase reactants" dalen.

Het verloop van de COD en de haematocriet tonen parallelle veranderingen (zie tabel 18), die te verklaren zijn met een verkleining van het plasmavolume. Deze verkleining van het plasmavolume zou een gevolg kunnen zijn van het zich herstellende hartminutenvolume (Rahimtoola, 1972).

3d. CONCLUSIES

- Veranderingen in plasmavolume, zoals weergegeven door de haematocriet vormen geen afdoende verklaring voor het verloop van de COD in het plasma na het ontstaan van een myocardinfarct.
- Het verloop van het totaal eiwitgehalte alleen vormt geen verklaring voor het verloop van de COD in het plasma na het ontstaan van een myocardinfarct.
- Door zowel het verloop van de haematocriet, het totaal eiwitgehalte als de albumine-concentratie en het globuline-gehalte in de beschouwingen te betrekken, wordt het verloop in de tijd van de COD in het plasma begrijpelijk casu quo verklaard.

4. DE RELATIE TUSSEN COLLOID-OSMOTISCHE DRUK EN DE "ACUTE PHASE REACTANTS", IN HET BIJZONDER MET BETREKKING TOT DE DALING IN ALBUMINE-CONCENTRATIE.

4a. INLEIDING

In de vorige paragraaf werd gezien, dat het totaal eiwitgehalte "constant" bleef ondanks een toename van het plasmavolume. Dit betekent in feite, dat er een toename in totaal eiwitgehalte is, indien het plasmavolume constant zou zijn gedurende de observatieperiode. Wij concludeerden, dat de globulinen (o.a. positieve "acute phase reactants") de plaats innemen van het albumine, dat in concentratie daalt.

De mogelijkheden ter verklaring van de daling in albumine-con-

concentratie, die in hoofdstuk I werden genoemd, waren:

- toename van het plasmavolume (Bjørneboe, 1969)
- een verschuiving van intra- naar extravasculair compartiment, waaronder begrepen de neerslag in het wondgebied (Mouridsen, 1969)
- een verminderde aanmaak en afgifte van albumine aan de bloedbaan door de hepatocyt. Het mechanisme, dat hiervoor verantwoordelijk zou zijn, is de verhoogde extravasculaire albumineconcentratie en/of de verhoogde COD van het plasma (Bjørneboe, 1946).

In deze paragraaf wordt gezocht naar een mogelijke verklaring voor de daling in albumine-concentratie. De invloed van de positieve "acute phase reactants" op zowel het totaal eiwitgehalte als de COD zal nagegaan worden.

4b. RESULTATEN

In paragraaf 3 van dit hoofdstuk - tabel 18 - werd gesteld, dat van opname tot en met de 9^e dag, de Ht met gemiddeld 9,5% daalt, terwijl de albumine-concentratie gemiddeld met 17,6% daalt gedurende dezelfde periode. Oppervlakkige beschouwing leert, dat de daling van albumine uit de daling in Ht te verklaren is.

Indien de toename in plasmavolume de verklaring is voor de daling in albumine-concentratie, zou na correctie voor veranderingen in het plasmavolume, de albumine-concentratie in het bloed constant moeten zijn. Voor correctie op veranderingen in plasmavolume werd gebruik gemaakt van de formule zoals in hoofdstuk III beschreven, met als referentie de haematocriet 4 maanden na het myocardinfarct. Aldus geschiedde bij elke patiënt. Vervolgens werd de gemiddelde curve voor de 14 patiënten berekend. In Fig.

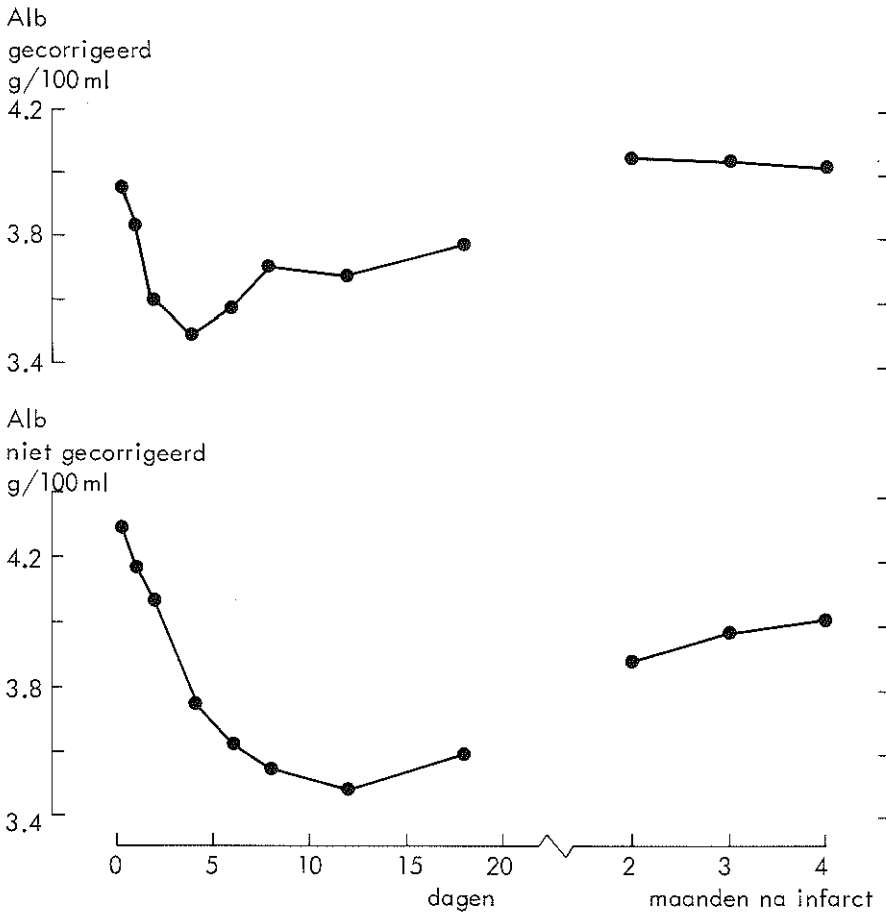


Fig. 33. De gemiddelde curve voor de 14 patiënten van de albumine concentratie (g/100 ml) (onderste tekening) en de gemiddelde albuminecurve van de 14 patiënten echter na correctie op plasmavolumeverandering (referentiepunt Ht = 4 maanden) (bovenste tekening).

33 vindt U de gecorrigeerde en de ongecorrigeerde gemiddelde albumine-curve weergegeven.

De gecorrigeerde albumine-curve toont een daling tot de 4^e dag van gemiddeld 11,6% ten opzichte van de opname-waarde, waarna weer een geleidelijke stijging optreedt tot de 2^e maand na myocardinfarct. Op de 2^e dag na myocardinfarct is de albumine-concentratie gemiddeld 9,1% lager dan bij opname, op de 9^e dag 6,1% lager dan bij opname. De daling is dus minder geworden, maar niet opgeheven.

Voor het totaal eiwitgehalte werd eenzelfde procedure gevolgd als voor het albumine, inzake de correctie voor veranderingen in plasmavolume, zoals aangegeven door de haematocriet.

Zonder correctie zijn de procentuele veranderingen van de gemiddelde waarden ten opzichte van die bij opname: 2^e dag - 2,9% stijging; 9^e dag - 0,6% stijging.

Na correctie zijn de procentuele veranderingen van de gemiddelde waarden ten opzichte van die bij opname: 2^e dag - 0,6% daling; 9^e dag - 16,4% stijging.

In feite stijgt dus het totaal eiwitgehalte, maar dit wordt gemaskeerd door de toename in plasmavolume; als resultante wordt een "constant" totaal eiwitgehalte waargenomen.

De invloed van de in concentratie stijgende globulinen (waaronder de positieve "acute phase reactants") op het totaal eiwitgehalte is gezien het verloop van het albumine- en totaal eiwitgehalte duidelijk. Wanneer de bijdrage aan het totaal eiwitgehalte van de onderzochte eiwitten, in grammen per liter, berekend wordt, dan krijgen wij wisselende uitkomsten, die slechts één verklaring toelaten, namelijk dat slechts een klein deel van de in het plasma aanwezige eiwitten is bepaald; de (zware) immunoglobulinen werden niet bepaald.

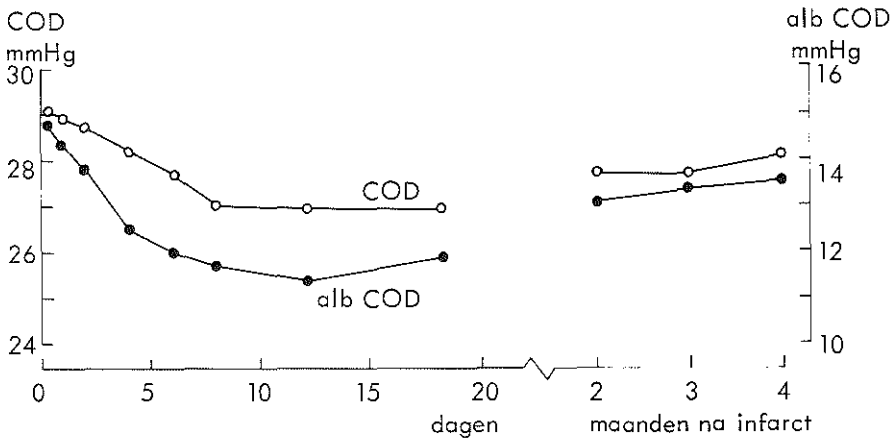


Fig. 34. De gemiddelde curve voor de 14 patiënten van de colloïd-osmotische druk van het plasma (o-o) en de gemiddelde curve van de albumine-COD (●-●) (zie tekst).

Hoe kan de bijdrage, die de globulinen leveren aan de COD van het plasma zichtbaar gemaakt worden?

Er werd een verdunningscurve gemaakt van humaan-serum albumine, opgelost in 0,15 M NaCl en de COD werd voor elk van de verdunningen gemeten (zie hoofdstuk III). Op grond van deze gegevens kon de volgende procedure gevolgd worden: bij elke albumine-concentratie in het plasma gemeten bij de 14 patiënten werd de bijpassende "albumine-COD" opgezocht in de verdunningscurve. Aldus kon de gemiddelde "albumine-COD"-curve voor de 14 onderzochte patiënten geschreven worden en vergeleken worden met de plasma-COD curve.

In Fig. 34 vindt U de beide curven weergegeven. In de periode tot 21 dagen na het myocardinfarct blijkt de "albumine-COD" een duidelijk ander verloop te hebben dan de plasma-COD; opvallend is, dat beide curven niet parallel lopen. Uit dit feit blijkt,

dat andere voor de plasma-COD belangrijke eiwitten de plaats van het albumine innemen, waarbij de gedachten natuurlijk uitgaan naar de positieve "acute phase reactants".

Wanneer wij nu kijken of de toename in het aantal molen per liter van de onderzochte positieve "acute phase reactants" gecompenseerd wordt door een afname in molen per liter van de negatieve "acute phase reactants", dan dient vermeld te worden, dat voor de berekening van het aantal molen de volgende molecuulmassa's gebruikt werden (Schultze, 1966):

albumine	69.000	fibrinogeen	341.000
transferrine	76.000	haptoglobine	100.000
α_2 -macroglobuline	820.000	α_1 -zure glycoproteïne	44.100
C-reactieve proteïne	127.000	α_1 -antitrypsine	45.000

Statistische toetsing voor de verkregen resultaten per patiënt vond plaats door middel van een lineaire regressie berekening.

In tabel 19 vindt U voor elk van de 14 onderzochte patiënten de Pearson correlatie-coëfficiënten met bijbehorende P-waarden weergegeven. Uit deze tabel blijkt, dat 11 van de 14 patiënten een statistisch significante correlatie vertonen; uitgezonderd zijn patiënten no. 1, 10 en 11. Patiënt no. 10 liet geen daling in albumine en transferrine zien, terwijl dat wel het geval is bij patiënten no. 1 en no. 11.

4c. *BESPREKING*

Door vergelijking van de gemiddelde "albumine-COD" curve en de gemiddelde plasma-COD curve werd duidelijk, dat beide curven niet parallel lopen. Op grond hiervan is de veronderstelling gerechtvaardigd, dat de positieve "acute phase reactants" en eventueel het γ -globuline, de plaats innemen van de negatieve "acute phase reactants" bij het tot stand komen van de plasma-COD. Deze

Tabel 19. Correlatie per patiënt van het aantal molen der onderzochte positieve "acute phase reactants" en der negatieve "acute phase reactants"; n is het aantal waarnemingen, r is de Pearson correlatie-coëfficiënt en P is de bijbehorende P-waarde.

Patiënt no.	n	r	P
1	10	- 0,037	ns
2	10	- 0,664	< 0,05
3	10	- 0,821	< 0,01
4	10	- 0,789	< 0,01
5	10	- 0,719	< 0,02
6	10	- 0,819	< 0,01
7	10	- 0,929	< 0,001
8	10	- 0,766	< 0,01
9	10	- 0,913	< 0,001
10	10	- 0,024	ns
11	10	- 0,499	ns
12	10	- 0,868	< 0,01
13	10	- 0,863	< 0,01
14	10	- 0,704	< 0,05

veronderstelling werd bevestigd, doordat voor 11 van de 14 patiënten een statistisch significante correlatie gevonden werd tussen het aantal molen van de in concentratie stijgende positieve "acute phase reactants" en van de in concentratie dalende negatieve "acute phase reactants".

Dat de positieve "acute phase reactants" een bijdrage leveren aan de totale COD van het plasma is duidelijk. Dat in de daling van het albumine-gehalte een compensatie-fenomeen te herkennen is voor de stijging van de positieve "acute phase reactants" ten einde de COD van het plasma constant te houden is uiterst onwaar-

schijnlijk, daar de COD van het plasma niet constant gehouden wordt (zie paragraaf 2 van dit hoofdstuk).

Uit het verloop van het totaal eiwitgehalte dat min of meer constant blijft ondanks een toename in plasmavolume en een daling van het albuminegehalte, zou geconcludeerd kunnen worden, dat het lichaam tendeeft tot het constant houden van het totaal eiwitgehalte (zie Gerbrandy, acad. proefschrift, 1951). Of de daling in albumine-concentratie gezien moet worden in het kader van een dergelijk mechanisme, waarvan het bestaan niet bekend is, blijft voorlopig een vraagteken.

De volgende hypothese kan opgesteld worden: er is voor de lever een limiet aan de productiecapaciteit voor eiwitten. Deze limiet zal uiteraard van individu tot individu verschillen. Wanneer de positieve "acute phase reactants" in grotere hoeveelheden worden aangemaakt (binnen deze reactie kan een preferentiële synthese bestaan voor bepaalde eiwitten) dan zal, wanneer een zekere grens is gepasseerd, de albumine-synthese naar rato verminderen. Voor het bestaan van dit laatstgenoemde mechanisme pleit het gevonden statistisch significante verband tussen de piekwaarden van de positieve en negatieve "acute phase reactants". Dit verband werd ook door Esseveld gevonden (acad. proefschrift, 1972).

Voor het feit, dat de albumine-concentratie pas daalt (mogelijk ten gevolge van een verminderde synthese) wanneer de positieve "acute phase reaction" een zekere omvang heeft bereikt, pleiten de bevindingen bij de patiënten met phlebitis en de patiënten, die een venasectie ondergingen (zie hoofdstuk IV, paragraaf 2).

Het verloop van het albuminegehalte, ook na correctie voor veranderingen in Ht, toont een snelle daling tot de 4^e dag gevolgd door een stijging (zie Fig. 33). Op grond van dit verloop moet geconcludeerd worden, dat de veranderingen in plasmavolume

slechts voor een deel de veranderingen in albumine-gehalte verklaren.

De snelle daling tot de 4^e dag, die ook na correctie op veranderingen in plasmavolume blijft bestaan, zal voornamelijk veroorzaakt worden door een verschuiving van intra- naar extravasculair compartiment, waaronder begrepen het wondgebied (Mouridsen, 1969). De langzame stijging, die vanaf de 4^e dag tot en met de 2^e maand optreedt, ook na correctie op plasmavolumeveranderingen, moet mijns inziens gebaseerd zijn op een verminderde synthese, die langzaam terugkeert tot normaal (Yap, acad. proefschrift, 1975).

5. CONCLUSIES

- De bijdrage van de positieve "acute phase reactants" aan zowel het totaal eiwitgehalte als de COD van het plasma is aangetoond.
- Daar de COD van het plasma, na het ontstaan van een myocardinfarct, niet constant is, wordt het uitermate onwaarschijnlijk, dat de daling in albumine-gehalte een colloïd-osmotische compensatie is voor het stijgen van de positieve "acute phase reactants" in het kader van een homeostase van de COD.
- De daling van het albumine-gehalte lijkt veeleer samen te hangen met het "constante" verloop van het totaal eiwitgehalte. De mogelijkheid wordt overwogen, dat de begrensde productiecapaciteit van de lever voor eiwitten de albumine-synthese naar rato doet afnemen in antwoord op de vermeerderde synthese van de positieve "acute phase reactants". Wat de lever aan synthese van de ene soort eiwitten extra verbruikt, betekent een vermindering van de synthese van andere eiwitten.
- Veranderingen in plasmavolume vormen geen verklaring voor de albumine-daling. Invloeden van veranderde distributie en synthese en/of afbraak zijn waarneembaar.

VIII. DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK EN HET ONTSTAAN VAN LONGOEDEEM

1. INLEIDING

Na bestudering van de literatuur werden in hoofdstuk I de volgende vragen geformuleerd:

- Hoe is het verloop van de colloïd-osmotische druk (in de acute phase) na het ontstaan van een myocardinfarct?
- Welke rol speelt de colloïd-osmotische druk in de pathogenese van longoedeem ten gevolge van een myocardinfarct? Is de kritische druk - zoals is te verwachten op grond van dierexperimenteel onderzoek - een betere index dan de PCW alleen, voor het al dan niet optreden van cardiaal longoedeem?

Beantwoording van deze vragen geschiedde door bestudering van 30 patiënten (Groep II). Voor selectie van de patiënten en gevolgd schema van onderzoek wordt verwezen naar hoofdstuk IV.

In Fig. 35 vindt U een schematische weergave van de krachten, die de omvang en de richting van het vloeistoftransport over de capillairmembraan bepalen. De belangrijkste van de genoemde krachten zijn de colloïd-osmotische druk van het plasma en de hydrostatische druk in de capillair. Het is aannemelijk, dat de gemiddelde pulmonale capillaire wiggedruk de hydrostatische druk in de longcapillairen in zône III en IV van West (1960) representeert (Hughes, 1972; Staub, 1974). Dat na een myocardinfarct vaak een verhoging van de PCW optreedt, is bekend (o.a. Crexells, 1973) en dat fluctuaties in COD optreden werd in hoofdstuk VII bewezen.

De observatie, dat een aantal patiënten longoedeem hadden bij een licht verhoogde PCW, was de aanleiding om de andere belang-

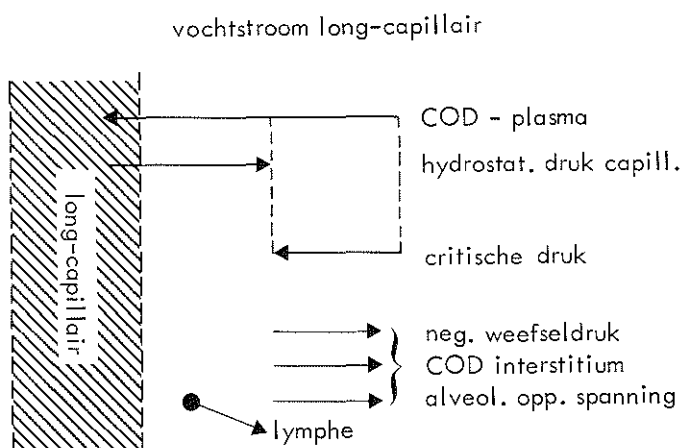


Fig. 35. Schematische weergave van de belangrijkste krachten, die het vloeistoftransport over de capillair-membraan bepalen.

rijke determinant van de pulmonale capillaire filtratiedruk te bepalen, namelijk de COD.

Het praktisch belang hiervan ligt voor de hand. Daar één van de belangrijkste problemen in de Coronary Care Units het optreden van cardiogene shock is en daar het optreden ervan een correlatie vertoont met de omvang van het myocardinfarct (Harnarayan, 1970), lijkt het zinvol te proberen alle factoren, die aanleiding geven tot een uitbreiding van het myocardinfarct therapeutisch te beïnvloeden.

Eén van de gevolgen van het falen van de linker ventrikel is het optreden van longoedeem. Dit geeft aanleiding tot een gestoorde gaswisseling, waardoor de oxygenatie van met name de ischaemische randzone van het myocardinfarct in gevaar komt en het ischaemisch gebied necrotisch kan worden. Met andere woorden, er kan een uitbreiding van het myocardinfarct optreden met moge-

lijk een slechtere pompfunctie van de linker ventrikel en voor de patiënt een slechtere prognose quoad vitam.

2. RESULTATEN

Van de 30 patiënten opgenomen in deze studie (observatieduur gemiddeld $2\frac{1}{2}$ dag) hadden 18 patiënten geen tekenen van longoedeem, terwijl 12 patiënten gedurende 15 perioden klinisch manifest longoedeem hadden.

De relaties tussen klinische en radiologische tekenen van longoedeem en PCW, COD en CrD zijn weergegeven in tabel 20 en 21. De waarden van de PCW in de "niet oedeem" groep zijn de hoogst gemeten waarden gedurende de observatie-periode en die van de "oedeem" groep op het moment, dat het longoedeem klinisch duidelijk was. Op het moment dat de PCW-meting plaats vond werd tevens bloed afgenomen voor een COD-meting. Zoals te verwachten was werd een hogere PCW gevonden naarmate de ernst van het longoedeem (rhonchi, thoraxfoto) toenam. Eenzelfde relatie werd gevonden voor Crd, echter niet voor de COD.

In Fig. 36 zijn voor de 30 patiënten weergegeven de gevonden waarden van PCW, COD en CrD. Voorts is ter vergelijking een groep van 8 "normalen" toegevoegd. Deze groep "normalen" werd verkregen door selectie van patiënten, die wegens angina pectoris klachten een hartcatheterisatie ondergingen. Deze patiënten mochten geen afwijkingen hebben wat betreft de functie van de linker ventrikel. Opvallend is, dat wanneer de PCW, COD en CrD-waarden voor de groep "normalen" vergeleken worden met die van de groep patiënten met een myocardinfarct, die geen tekenen van longoedeem hadden, de PCW en CrD in laatstgenoemde groep duidelijk hoger liggen, terwijl er geen onderscheid werd gevonden voor de COD. Voorts werd bij 4 van de 12 patiënten met klinisch en radiologisch longoe-

Tabel 20. De relatie tussen de ernst van de auscultatieve bevindingen bij longoedeem en respectievelijk de PCW, COD en CrD; waarden in mm Hg.

Longoedeem Auscultatie	Aantal waarn.	PCW		COD		CrD = PCW - COD	
		gem.	spreiding	gem.	spreiding	gem.	spreiding
Afwezig	18	13,8	11 - 19	30,1	24 - 34	-16,3	-11 - -19
Weinig	5	19,2	14 - 24	27,4	25 - 30	- 8,2	-6 - -11
Matig	5	19,0	16 - 23	27,6	25 - 30	- 8,6	-7 - -10
Ernstig	5	27,2	22 - 29	32,6	29 - 35	- 6,2	-5 - -7

Tabel 21. De relatie tussen de ernst van longoedeem (röntgenologisch stadium) en respectievelijk de PCW, COD en CrD; waarden in mm Hg.

Longoedeem Stadium op röntgenfoto	Aantal waarn,	PCW		COD		CrD = PCW - COD	
		gem.	spreiding	gem.	spreiding	gem.	spreiding
0	18	13,8	11 - 19	30,1	24 - 34	-16,3	-11 - -19
1	5	17,0	14 - 21	26,6	25 - 30	- 9,6	-8 - -11
2	5	21,2	16 - 24	28,4	25 - 30	- 7,2	-6 - -9
3	5	26,4	24 - 29	32,6	29 - 35	- 6,2	-5 - -7

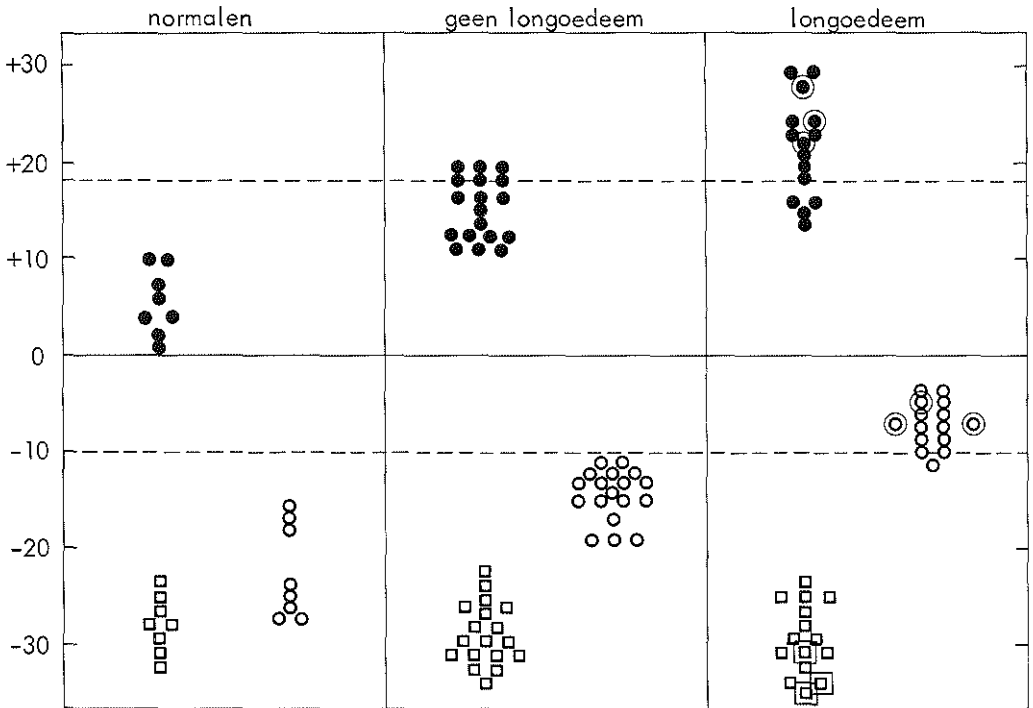


Fig. 36. Plasma colloïd-osmotische druk (□), pulmonale capillaire wiggedruk (●) en kritische druk (○) bij 8 normalen, bij 18 patiënten zonder longoedeem en bij 12 patiënten met 15 perioden van longoedeem. Alle drukken zijn weergegeven zoals zij de vochtbalans over de capillairwand beïnvloeden en uitgedrukt in mm Hg. De gestippelde lijnen zijn voor PCW = + 18 mm Hg en CrD = - 10 mm Hg. ●, ⊙, □: 2^e periode van longoedeem.

deem, slechts een matig verhoogde PCW van 14 tot 16 mm Hg gevonden, terwijl bij 6 van de 18 patiënten zonder longoedeem een PCW gevonden werd van 18 tot 20 mm Hg.

De CrD blijkt een beter onderscheid teweeg te brengen tussen de groep patiënten met en zonder longoedeem: wanneer de CrD groter wordt dan -11 mm Hg, dan is er longoedeem aanwezig. Daar bij 3 van de 12 patiënten een tweede periode van longoedeem optrad,

Tabel 22. De gemiddelde waarden (\pm sd) voor de PCW, COD en CrD (waarden in mm Hg) bij de groep normalen, de patiënten zonder longoedeem en die met longoedeem; n=aantal patiënten, m=aantal waarnemingen.

	PCW mm Hg	COD mm Hg	CrD mm Hg
Normalen (m=8, n=8)	5,5 \pm 3,4	28,0 \pm 2,5	-22,5 \pm 4,7
Geen longoedeem (m=18, n=18)	13,8 \pm 3,1	30,1 \pm 2,5	-16,3 \pm 2,6
Longoedeem (m=15, n=12)	21,5 \pm 4,9	29,2 \pm 3,3	- 7,7 \pm 1,8

werd in Fig. 36 de toen gevonden PCW, COD en CrD-waarden met een aparte aanduiding ingetekend (zie legenda).

In tabel 22 vindt U voor de drie groepen onderzochte patiënten de gevonden gemiddelde waarden (\pm sd) weergegeven voor de PCW, COD en CrD.

3. CASUISTIEK

De praktische betekenis van de berekening van de CrD uit simultane metingen van PCW en COD wordt geïllustreerd in Fig. 37. In deze figuur wordt het verloop getoond van deze parameters in de tijd bij een patiënt van 61 jaar, die longoedeem ontwikkelde in aansluiting aan een myocardinfarct. Ondanks een stabiel blijvende PCW van 16 mm Hg, veroorzaakte een daling in COD van 22% een zodanige verandering in CrD, dat de waarde van -11 mm Hg werd overschreden op het moment, dat longoedeem werd geconstateerd. Dit laatste bleek uit het aanwezig zijn van vochtige rhonchi en het positief zijn van de thoraxfoto.

Toediening van furosemide (i.v.) resulteerde in een stijgen van de COD-waarde. Zodra de CrD beneden de grenswaarde van -11 mm Hg kwam, waren de tekenen van het alveolair oedeem verdwenen. De thoraxfoto werd binnen één dag normaal. Longoedeem kon ontstaan

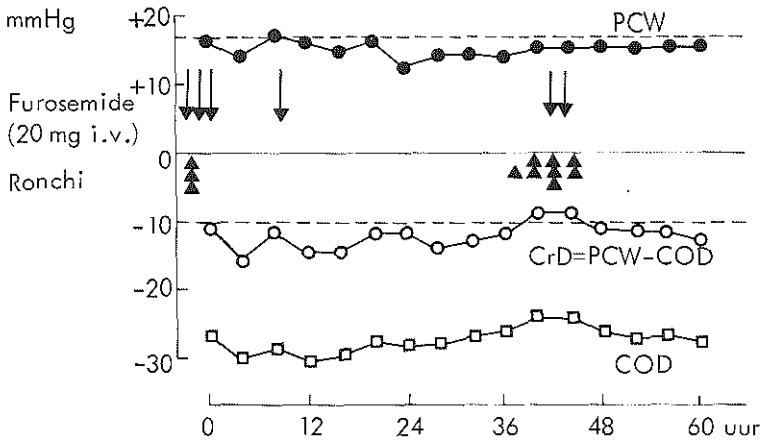


Fig. 37. Het verloop in de tijd van de colloïd-osmotische druk (\square), pulmonale capillaire wiggedruk (\bullet) en kritische druk (\circ) bij een patiënte met een acuut myocardinfarct. De verschillende drukken zijn weergegeven als in Fig. 36.

ten gevolge van een daling in COD, waardoor een stijging van de CrD boven de grenswaarde voor het optreden van longoedeem kon plaatsvinden, ondanks een slechts matig verhoogde PCW (14 tot 16 mm Hg). Deze observatie werd 4 van de 15 keer, dat longoedeem geconstateerd werd, gedaan.

Fig. 38 toont het verloop in de tijd van PCW, COD en CrD bij een 54-jarige man met een ernstig longoedeem ten gevolge van een voorwandinfarct (tijdstip nul op de tijdschaal). De PCW was hoog (20 mm Hg), de COD was normaal (25 mm Hg) en de CrD was -5 mm Hg, dus duidelijk boven de grenswaarde voor het ontstaan van longoedeem. Furosemide intraveneus veroorzaakte aanvankelijk een daling in PCW en een stijging in COD; desondanks bleef de CrD boven de grenswaarde van -11 mm Hg, de rhonchi bleven aanwezig en de thoraxfoto bleef positief. Na toediening van een grote dosis furosemide (i.v.) daalde tegelijkertijd de PCW en steeg de COD. De CrD

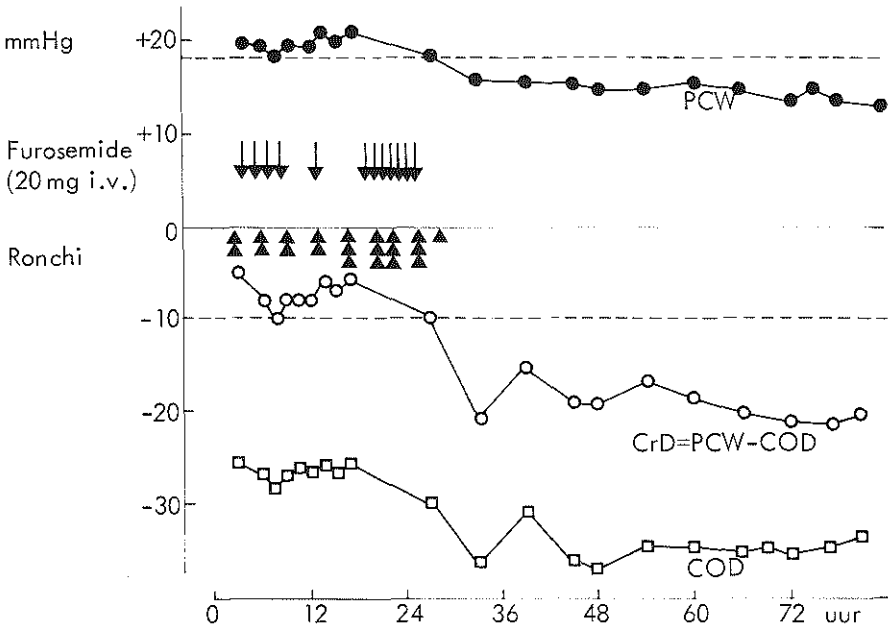


Fig. 38. Het verloop in de tijd van de colloïd-osmotische druk (□), de pulmonale capillaire wiggedruk (●) en de kritische druk (○) bij een patiënt met een acuut myocardinfarct. De drukken zijn weergegeven als in Fig. 36.

daalde sterk beneden de grens van -11 mm Hg en vrij snel verdwenen de vochtige rhonchi en werd de thoraxfoto normaal. Ondanks de matig verhoogde PCW keerde het longoedeem niet terug, daar de COD hoog bleef en derhalve de CrD beneden de grenswaarde van -11 mm Hg. Het gelijktijdig dalen van de PCW en stijgen van de COD werd geconstateerd bij 8 van de 15 keer dat longoedeem gevonden werd.

Fig. 39 laat de relatieve bijdrage zien van respectievelijk PCW (39a) en COD (39b) aan het tot stand komen van de CrD. Terwijl een duidelijke trend aanwijsbaar is voor de PCW, is dit niet het

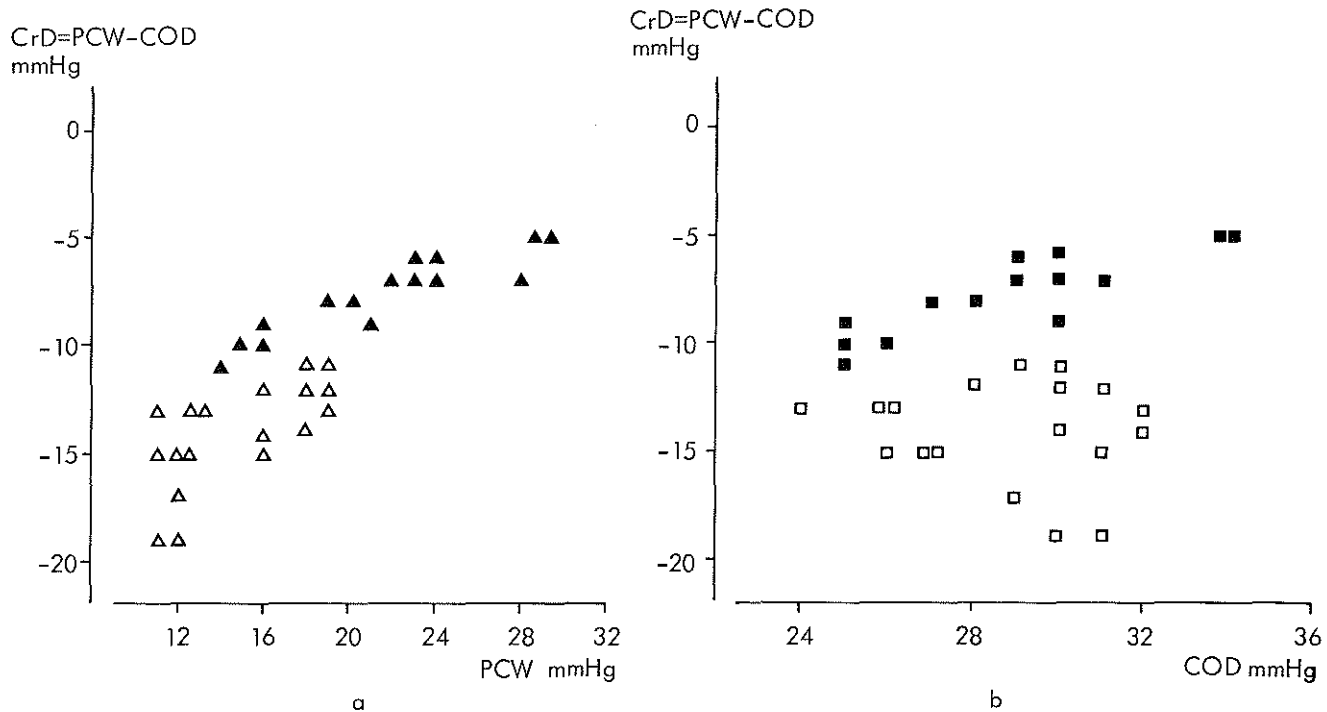


Fig. 39a en b. Het relatieve klinische belang van PCW en COD in de berekening van de CrD en de pathogenese van longoedeem.

- a. De relatie tussen CrD en PCW; longoedeem (▲) is aanwezig bij relatief hoge waarden van PCW; indien de PCW laag is, dan is er geen longoedeem (△).
- b. De relatie tussen CrD en COD; longoedeem (■) kon optreden bij een vrij hoge COD en soms is er geen longoedeem (□) bij een relatief lage COD.

geval voor de COD. Uit deze figuren moge blijken, dat de PCW van meer gewicht is dan de COD voor het ontstaan van longoedeem c.q. het overschrijden van de grenswaarde van de CrD.

4. *BESPREKING*

De grenswaarde van de Crd (= PCW minus COD) kan worden overschreden door ofwel een stijgen van de PCW en/of een dalen van de COD. Naarmate de COD lager is, zal bij een lagere PCW longoedeem ontstaan, terwijl in het geval de COD hoger is, een hogere PCW getolereerd wordt alvorens longoedeem ontstaat. Na het ontstaan van een myocardinfarct blijft de COD niet constant, zo kan in de acute phase na het infarct (of later) een daling optreden. De daardoor optredende verandering van de CrD was in 4 van de 15 periodes de oorzaak van het ontstaan van longoedeem, zelfs in afwezigheid van een duidelijk verhoogde PCW.

Deze bevindingen ondersteunen die van andere onderzoekers (Swan, 1970; Ganz, 1971; Verdouw, 1975), namelijk dat de PCW gewoonlijk een goed onderscheid aanbrengt tussen patiënten met en patiënten zonder longoedeem. Wanneer de PCW echter slechts matig verhoogd is (14 tot 16 mm Hg) kan het gebeuren, dat een daling in de COD longoedeem veroorzaakt.

Daarentegen kan een hogere COD het optreden van longoedeem voorkomen ondanks een verhoogde PCW (18 tot 20 mm Hg). Gewoonlijk echter is de PCW de meest belangrijke factor in de pathogenese van longoedeem, een lage COD draagt slechts bij tot dit fenomeen.

Da Luz (1975) benadrukte het belang van simultane metingen van COD en PCW. De grenswaarde voor de CrD vond hij bij -10 mm Hg, hetgeen vrijwel in overeenstemming is met bovengenoemde bevindingen.

Met name is de simultane meting van COD en PCW van belang bij

toediening van vocht. Zo kan de toediening van een zoutoplossing dubbel nadelig werken:

Ten eerste neemt door een groter bloedvolume het aanbod aan het hart toe en stijgt de vullingsdruk alsmede de PCW.

Ten tweede daalt door haemodilutie de colloïd-osmotische druk, waardoor de critische druk nog verder verandert en de grenswaarde eerder wordt bereikt.

Met name bij patiënten, die een geforceerde vochttoediening krijgen bij een matige hartfunctie, is simultane meting van PCW én COD nodig, daar de PCW alléén niet een juist beeld van de situatie behoeft te geven.

De bevindingen (zie tabel 20 en 21) laten zien, dat vochtige rhonchi, gegradeerd als weinig of matig, aanwezig waren in het radiologisch stadium I en II van het longoedeem. De rhonchi werden gehoord over de ondervelden van de longen. Hoe is dit nu te verklaren?

In hoofdstuk I zagen wij reeds, dat het netto vloeistoftransport over de capillair membraan wordt weergegeven door de som der drukken: $\Sigma p = (\text{effectieve hydrostatische druk}) - (\text{effectieve colloïd-osmotische druk}) + \text{de lymfhe flow}$. Door West (1960) werden in de long drukzônes (Σp) onderscheiden, die wat betreft localisatie en hoogte van de druk onder invloed staan van de zwaartekracht, dus onder meer van de lichaamshouding van het individu. Staub (1974) laat zien, dat bij het gezonde, staande schaap er een drukverval is van de top van de long (zône I) van 0,9 cm H₂O naar 7,8 cm H₂O aan de longbasis (zône III). Hieruit volgt, dat de grenswaarde van de critische druk voor het optreden van longoedeem (interstitiëel en alveolair) eerder zal worden bereikt in de hoge druk zône (longbasis) dan in de lage drukzône (top van de longen).

Bij de rechtop zittende patiënt zal de invloed van de zwaartekracht de lokale drukverhoudingen in de longbasis nadelig beïnvloeden en derhalve zal hier het alveolair longoedeem het eerst manifest worden en dus zullen rhonchi gehoord worden.

Een toename in arteria pulmonalis druk resulteert in een shunting van bloed door de lage druk zônes namelijk de bovenkwabben, waardoor bloedvaten daar gaan uitzetten (Heikkilä, 1967; Meszaros, 1973; Da Luz, 1975): het geprononceerd worden van de hili en accentuering van alle pulmonale vaatstructuren (radiologisch stadium I). Wanneer er interstitiëel oedeem optreedt, is het radiologisch stadium II bereikt. Door de pooling van water en de toegenomen stijfheid (verminderde compliance) van de longen ontstaat dyspnoe en een gestoorde gaswisseling (Hales, 1974).

5. CONCLUSIES

- De kritische druk (= PCW minus COD) vormt een nauwkeuriger criterium voor het vaststellen van de grenswaarde voor het ontstaan van longoedeem (-11 mm Hg) dan de PCW alléén (14 tot 20 mm Hg).
- Bij patiënten met een acuut myocardinfarct zal longoedeem ontstaan bij een lagere PCW naarmate ook de COD van het plasma lager is (bij 4 van de 12 patiënten trad longoedeem op bij een PCW van 16 mm Hg).
- Het frequent bepalen van de kritische druk kan in een vroeg stadium longoedeem op het spoor komen en is voorts van belang ter evaluatie van de reactie van de individuele patiënt op het therapeutisch handelen.

SLOTBESCHOUWING

De gegevens uit dit onderzoek steunen de hypothese, dat humorale factoren, afkomstig uit het gebied van weefselverval, de algemene ontstekingsreactie (temperatuursverhoging, "acute phase reaction") oproepen. Het doel van de verschillende onderdelen van de algemene ontstekingsreactie blijkt te zijn: het ontstekingsproces niet langer te laten bestaan dan noodzakelijk is voor het herstel van het weefsel.

De belangrijkste gevolgtrekkingen voor de praktijk zijn:

- 1) Het verloop van de "acute phase reactants" en dus ook van de BSE geven over een bepaald traject van weefselverval, indien één ziekte aanwezig is, een goede indruk over de ernst van de ziekte casu quo de omvang van het myocardinfarct.
- 2) Uit het verloop van Hb en Ht valt op te maken, dat bij patiënten met een myocardinfarct het plasmavolume bij opname verkleind is. Bij patiënten, die longoedeem ontwikkelden (en die een groter enzymatisch bepaald infarct hadden) was dit het meest opvallend. Het geven van diuretica onder deze omstandigheden zal het plasmavolume nog verder kunnen doen afnemen, waardoor de kans op ondervulling en daarmee het optreden van hypotensie in de hand gewerkt kan worden.
- 3) De daling van Hb en Ht van de 2^e tot de 9^e dag wordt veroorzaakt door een niet onaanzienlijke water- en zoutretentie ten gevolge van het verminderde hartminutenvolume. Getuige de langzame stijging van Hb en Ht tot de 2^e maand keert het hartminutenvolume langzaam terug tot de norm. Derhalve zal toezicht op het zoutbeperkend dieet van de patiënt noodzakelijk

zijn.

- 4) Gezien de gevonden verschillen tussen de berekende ongecorrigeerde — en op Ht gecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH uit het myocardinfarct, dient men met enige voorzichtigheid de in de literatuur gevonden therapeutische beïnvloeding van de "grootte" van het infarct te beschouwen. Het zou denkbaar zijn, dat men veranderingen in plasmavolume aan het bestuderen is.
- 5) Naast de pulmonale capillaire wiggedruk dient de colloïd-osmotische druk bepaald te worden na het ontstaan van een myocardinfarct. De colloïd-osmotische druk toont analoog aan plasma-eiwit veranderingen fluctuaties: de daling van de COD is het meest uitgesproken bij patiënten, die een grotere "enzymatische infarctgrootte" hadden en longoedeem ontwikkelden. Wellicht is de CrD (= PCW minus COD) de beste index voor het vaststellen van dreigend longoedeem (vochtige rhonchi, thoraxfoto). Als gevolg hiervan dient men, met name bij het extra toedienen van vocht, de CrD te hanteren in plaats van de PCW alleen om het risico van longoedeem te beperken.

SAMENVATTING

Hoofdstuk I

VERANDERINGEN IN DE CONCENTRATIES VAN PLASMA-EIWITTEN EN IN DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK TIJDENS WEEFSELNECROSE.

Weefselverval ("tissue injury") geeft in het algemeen aanleiding tot een reactie van de lever, die de "acute phase reaction" wordt genoemd. Deze wordt gekarakteriseerd door een verhoogde productie van onder andere haptoglobine, α_1 -antitrypsine, α_1 -zure glycoproteïne, C-reactieve proteïne en fibrinogeen, terwijl albumine en transferrine gewoonlijk in concentratie dalen.

In de "acute phase reaction" is geen voor een bepaalde ziekte specifiek patroon terug te vinden. Derhalve kunnen de verschillen berusten op inter-individuele variaties in reactiepatroon.

Een kwantitatieve relatie tussen de omvang van "tissue injury" en de mate van verandering in concentratie van de "acute phase reactants" is nog niet aangetoond. Het bestaan van een dergelijke relatie zou de theorie ondersteunen, dat humorale factoren, afkomstig uit het gebied van "tissue injury", de lever aanzetten tot productie van de "acute phase reactants". Over de betekenis van de "acute phase reaction" ten gevolge van acute weefselnecrose is nog weinig bekend.

Er zijn aanwijzingen dat althans één der "acute phase reactants" een ontstekings-remmende werking heeft. In ieder geval blijkt het een universele biologische reactie te zijn, waarvan de achtergrond nog moet worden opgehelderd.

Daar ten gevolge van het myocardinfarct enerzijds veranderingen in plasmavolume optreden (door het afgenomen hartminutenvolume zal water- en zoutretentie optreden) met anderzijds veranderingen in eiwitconcentraties (de "acute phase reaction"), is het van be-

lang te weten hoe het verloop in de tijd van de colloïd-osmotische druk van het plasma is. Voorts vroegen wij ons af welke rol veranderingen in colloïd-osmotische druk spelen in de pathogenese van het cardiale longoedeem. De theoretische achtergronden van de colloïd-osmotische druk werden besproken en aan de hand van de literatuur werd nagegaan wat bekend is over de regulatie van de colloïd-osmotische druk in het plasma.

Hoofdstuk II

DE KEUZE VAN HET MYOCARDINFARCT ALS MODEL VAN WEEFSELNECROSE.

Indien men het myocardinfarct als model van "tissue injury" neemt, is kwantificeren van de omvang van het infarct ondermeer mogelijk door middel van enzymen. Tussen de piekwaarden van respectievelijk CPK, GOT en de α -HBDH activiteit en de pathologisch-anatomisch bepaalde grootte van het myocardinfarct bleek geen overtuigende relatie aangetoond te kunnen worden. Dit is met name te wijten aan de wijze van registratie van de plasma-activiteitscurven.

Op theoretische gronden verdient berekening van de totale uitstorting van een enzym uit het infarct met een twee compartimentenmodel, de voorkeur boven het gebruik van de piekwaarde van het enzym. Voorwaarde voor gebruik van het twee compartimentenmodel is, dat er een "steady-state" conditie is. Dit is echter niet het geval na een acuut myocardinfarct.

Daar er geen correlatie studie bekend is tussen de pathologisch-anatomisch bepaalde grootte van het infarct en de "totale" uitstorting van α -HBDH uit het infarct, onderzochten wij de omvang van het infarct op drie manieren, nl. door:

- de piekwaarde van de α -HBDH activiteit
- de ongecorrigeerde uitstorting van α -HBDH in het plasma
- de op bloedvolume veranderingen gecorrigeerde uitstorting van

α -HBDH x plasmavolume, om daarmee de "enzymatische grootte" van het infarct te bepalen

Hoofdstuk III

METHODEN VAN ONDERZOEK.

In hoofdstuk III worden de verschillende in deze studie gebruikte chemische- en fysische bepalingen besproken. Daar bepaling van de colloïd-osmotische druk geen algemeen bekende bepaling is, wordt deze meer in detail besproken. De mathematische berekening van de "enzymatische grootte" van het infarct en de methode, die wij volgden voor kwantificering van de eiwitveranderingen wordt eveneens besproken.

Hoofdstuk IV

PROEFOPSTELLING EN SELECTIE VAN PATIENTEN GEBASEERD OP CONTROLE-STUDIES.

Dit hoofdstuk is gewijd aan de selectie van de patiënten, de controle-groep en de gevolgde schemata van onderzoek.

Er worden 14 patiënten bestudeerd, lijdende aan een acuut myocardinfarct, die gedurende een periode van 1½ jaar, gerekend vanaf het begin van het infarct, werden vervolgd (Groep I). Patiënten met een chronische ziekte en zij, die een bijkomende ziekte ontwikkelden, werden van de studie uitgesloten. De selectie-criteria zijn uitvoerig beschreven in paragraaf 5.

In een voorafgaand onderzoek op 30 personen werd vastgesteld, dat intramusculaire injecties en een drie dagen durend infuus geen "acute phase reaction" oproepen, terwijl phlebitis en vena-sectie dit wel degelijk doen, gezien de significante stijging van BSE, fibrinogeen, C-reactieve proteïne, haptoglobine, α_1 -zure glycoproteïne en α_1 -antitrypsine. Opgemerkt dient te worden, dat α_2 -macroglobuline, albumine en transferrine gelijk bleven.

Ter beantwoording van de vraag hoe constant het gehalte van de bovengenoemde plasma-eiwitten is, werden 7 gezonde personen elke 6 weken gecontroleerd over een periode van 14 maanden. De gemiddelde gevonden variatie-coëfficiënt in de tijd per persoon (intra-individueel) is 14%.

Ten aanzien van de vraag welke rol de colloïd-osmotische druk speelt in de pathogenese van longoedeem werd een aparte groep van 30 patiënten met een acuut myocardinfarct gedurende enkele dagen na het infarct onderzocht (Groep II, zie paragraaf 6). Een groep van 8 patiënten, die wegens angina pectoris een hartcatheterisatie ondergingen, maar bij wie geen afwijkingen werden gevonden, fungeerde als controle-groep.

Hoofdstuk V

DE INVLOED VAN VERANDERINGEN IN PLASMAVOLUME OP DE "ENZYMATISCHE (METING VAN DE) GROOTTE" VAN EEN MYOCARDINFARCT.

Voor Groep I, de 14 langdurig vervolgdde patiënten met acuut myocardinfarct, wordt het gemiddeld verloop in de tijd van Hb en Ht beschreven tot 1½ jaar na myocardinfarct en vergeleken met de controle-groep (n=18). Als basislijnwaarde voor Hb en Ht werden de waarden 3 tot 4 maanden na het myocardinfarct genomen daar er dan geen verschillen meer blijken te bestaan met de waarde na 1½ jaar en met de controle-groep. Het verloop van Hb en Ht na het infarct is bifasisch; bij opname wordt gemiddeld een verhoogde waarde gevonden, gevolgd door een stijging tot de 3^e dag met gemiddeld 2,3%. Daarna treedt een daling op tot en met de 9^e dag van gemiddeld 11,6%, waarna het Hb en Ht weer stijgen tot de 4^e maand na infarct. De verandering in Hb en Ht zijn meer uitgesproken bij de groep patiënten, die longoedeem ontwikkelden en derhalve digoxine en furosemide kregen (n=6), dan bij de groep pa-

tiënten, die geen longoedeem ontwikkelden ($n=8$). Aannemelijk wordt gemaakt dat dit verloop van Hb en Ht veranderingen in plasmavolume representeert. Met behulp van het Starling-principe wordt het verloop tot de 3^e dag verklaard als gevolg van de verhoogde centraal veneuze druk. De daling in Hb en Ht is voornamelijk het gevolg van de zout- en waterretentie door de nier t.g.v. de daling van het hartminutenvolume.

In de periode, waarin de "totale" uitstorting van α -HBDH plaatsvindt, casu quo de piekwaarde wordt bereikt (50 uur na het myocardinfarct), ziet men een verkleind plasmavolume. De correlatie tussen de piekwaarde van de α -HBDH activiteit en de ongecorrigeerde "totale" uitstorting hiervan (beide beïnvloed door veranderingen in plasmavolume) geeft een $r = 0,96$ ($P < 0,001$). Bij correlatie van de niet gecorrigeerde piekwaarde met de gecorrigeerde "totale" uitstorting van α -HBDH blijkt de $r = 0,83$ ($P < 0,001$) te zijn en vergelijking van de ongecorrigeerde en de gecorrigeerde "totale" uitstorting toont aan dat, wanneer geen rekening gehouden wordt met veranderingen in plasmavolume, een over- of onderschatting tot 29% het gevolg kan zijn.

De "enzymatische grootte" van het infarct in deze serie patiënten varieert van 880 tot 3740 IU α -HBDH. Voor de patiënten, die longoedeem ontwikkelden ($n=6$) wordt een gemiddelde waarde gevonden van 2698 IU α -HBDH met uiterste waarden van 1020 en 3740 IU α -HBDH. Corresponderende getallen voor de patiënten, die geen longoedeem ontwikkelden ($n=8$) zijn gemiddeld lager, 1770 IU α -HBDH met uiterste waarden van 880 en 2740 IU α -HBDH. Een statistisch significant verschil in "enzymatische grootte" van het infarct wordt niet duidelijk gevonden tussen beide groepen ($P = 0,05$).

Hoofdstuk VI

DE KWANTITATIEVE RELATIES TUSSEN DE "ENZYMATISCHE GROOTTE" VAN HET MYOCARDINFARCT EN DE "ACUTE PHASE REACTANTS".

INTER-INDIVIDUELE VARIATIES IN REACTIEPATROON EN ANDERE PARAMETERS VOOR ZIEKTE-ACTIVITEIT.

Voor Groep I (patiënten met een acuut myocardinfarct) wordt het gemiddeld verloop tot 1½ jaar na myocardinfarct getoond van BSE, TE en de onderzochte "acute phase reactants". Tevens werden de gemiddelde waarden van de controle-groep beschreven.

De waarden bij opname (mits binnen 8 uur na infarct) en de waarden 3, 4 maanden en 1½ jaar na infarct zijn, gezien de uitkomsten van de statistische toetsing, te beschouwen als de basislijnwaarde. Dit werd bevestigd door vergelijking met de controle-groep. Er blijkt voor het myocardinfarct een statistisch significante correlatie te bestaan tussen de veranderingen in α -HBDH (gemeten: a. aan de piekwaarde, b. aan de ongecorrigeerde "totale" uitstorting en c. aan de "enzymatische grootte" van het infarct) en de veranderingen in een aantal plasma-eiwitten afkomstig uit de lever. De gevonden correlatie-coëfficiënten zijn: haptoglobine $r=0,74$ ($P < 0,01$), α_1 -zure glycoproteïne $r=0,64$ ($P < 0,02$), α_1 -antitrypsine $r=0,76$ ($P < 0,01$), C-reactieve proteïne $r=0,90$ ($P < 0,001$), fibrinogeen $r=0,58$ ($P < 0,05$). Dat voor albumine en transferrine geen significante negatieve correlatie gevonden werd voor 14 patiënten, is te wijten aan het uitbijtend gedrag van patiënt no. 10, die geen verandering in concentratie van genoemde eiwitten toonde.

Er bestaat dus een quantitatieve reactie van de lever in de extra productie van bepaalde eiwitten (positieve "acute phase reactants") op weefselverval. Het blijkt, dat de BSE een uitstekende maatstaf is voor weefselverval ($r=0,81$, $P < 0,001$).

Voorts blijken er opvallende inter-individuele variaties te bestaan in de "acute phase reaction" bij de 14 onderzochte patiënten, ofschoon allen slechts één type "tissue injury" hadden, namelijk het myocardinfarct.

In een "retrospectieve" studie bij Groep I werd een statistisch significante correlatie aangetoond tussen de piekwaarde van de lichaamstemperatuur en de piekwaarde van de α -HBDH activiteit ($r'=0,78$, $P < 0,001$). Het uitbijtend gedrag van patiënt no. 10 valt wederom op. Wanneer deze patiënt buiten beschouwing gelaten wordt, blijkt er tevens een statistisch significante correlatie met de "enzymatische grootte" van het infarct ($r'=0,69$, $P < 0,01$).

Zonder correctie voor plasmavolume veranderingen blijkt het T_4 -gehalte de eerste dagen na het myocardinfarct gemiddeld gelijk te blijven en het T_3 -gehalte met 34,2% te dalen.

Na correctie op plasmavolume veranderingen blijkt dat het T_4 -gehalte na 9 dagen stijgt met gemiddeld 15% en dat het T_3 -gehalte gedurende de eerste twee dagen na myocardinfarct met gemiddeld 21,5% daalt, om daarna tot de 9^e dag gelijk te blijven. De verklaring hiervoor vindt men in de remming in de perifere conversie van T_4 in T_3 , die vermoedelijk in de lever plaatsvindt. Om specifieke veranderingen in T_3 (dus de mate van remming van de conversie) te leren kennen, werd de T_3/T_4 -ratio berekend. De minimale T_3/T_4 -ratio toont voor 14 patiënten een statistisch significante correlatie met zowel de piekwaarde van de α -HBDH activiteit ($r'=0,72$, $P < 0,01$) als de "enzymatische grootte" van het infarct ($r'=0,69$, $P < 0,01$). Het uitbijtend gedrag van patiënt no. 10 verzwakt de correlatie.

Op grond van de gegevens in de literatuur en de observatie bij één patiënte wordt verondersteld, dat het perifere metabolisme van T_4 verschuift van het actieve T_3 naar het inactieve rT_3 .

De conversie zou voornamelijk plaatsvinden in de lever.

Deze bevindingen, ten aanzien van het bestaan van verschillende kwantitatieve relaties, steunen de hypothese, dat humorale factoren, afkomstig uit het myocardinfarct, in kwantitatieve zin zowel het thermocentrum als de lever beïnvloeden. De lever wordt aangezet tot hogere productie van de "acute phase reactants" en tot een verandering van de conversie van T_4 naar rT_3 , in plaats van T_3 . Verondersteld wordt, dat het beenmerg, en mogelijk via de hypothalamus de bijnier, eveneens een humorale beïnvloeding kennen. Een alternatieve hypothese is, dat een humorale factor uit het infarct de lever aanzet tot de productie van een aantal mediators, die op hun beurt het thermocentrum et cetera beïnvloeden; mogelijk zijn dit de prostaglandinen.

Hoofdstuk VII

DE RELATIES TUSSEN COLLOID-OSMOTISCHE DRUK, PLASMAVOLUME EN PLASMA-EIWITTEN NA EEN MYOCARDINFARCT.

Voor de 14 langdurig geobserveerde patiënten met een acuut myocardinfarct (Groep I) is de COD in het plasma bij opname verhoogd ten opzichte van de waarde na 4 maanden (gemiddeld 2,8%). Het verdere verloop wordt gekenmerkt door een daling tot de 9^e dag met gemiddeld 7,9% ten opzichte van de waarde bij opname, gevolgd door een stijging tot de 4^e maand.

In de groep patiënten met longoedeem (n=6) is de COD bij opname sterk verhoogd, namelijk gemiddeld met 7,0% ten opzichte van de waarde na 4 maanden: de daarop volgende daling is ook sterker en zet zich voort tot de 20^e dag met gemiddeld 13,3% ten opzichte van de waarde bij opname, waarna de COD weer stijgt.

In de groep patiënten zonder longoedeem (n=8) is de COD bij opname gemiddeld 1,1% lager dan de waarde na 4 maanden, de daling

in COD duurt tot de 9^e dag en is gemiddeld slechts 6,5% ten opzichte van de waarde bij opname, hierna treedt wederom een stijging op.

Statistische toetsing leerde, dat bij opname, op de 2^e en de 9^e dag de COD-waarden in de groep patiënten met longoedeem significant hoger zijn ($P < 0,01$) dan in de groep zonder longoedeem.

Het gemiddeld verloop in de tijd van de COD in relatie tot TE, Ht en albumine-concentratie is als volgt:

<u>% verandering t.o.v. opname-waarde</u>	<u>2^e dag</u>	<u>9^e dag</u>	<u>20^e dag</u>	<u>4^e maand</u>	<u>% verandering 9^e t. o.v. 2^e dag</u>
Albumine	5,1% ↓	17,6% ↓	15,4% ↓	6,3% ↓	13,1% ↓
TE	2,9% ↑	0,6% ↓	1,0% ↑	0,7% ↑	3,4% ↓
Ht	2,3% ↑	9,5% ↓	8,1% ↓	5,3% ↓	11,6% ↓
COD	1,0% ↓	7,9% ↓	7,2% ↓	2,8% ↓	7,0% ↓

De daling van de COD van opname tot de 9^e dag bedraagt gemiddeld 7,9%. Deze daling is niet te verklaren met behulp van het verloop van het TE-gehalte (gemiddelde daling 0,6%) en ook niet met de daling van de Ht (gemiddeld 9,5%).

Wij kunnen stellen, dat de mol. massa van albumine : globuline zich verhoudt als 7 : 15. Bij een gemiddelde daling van het albumine van 17,6% betekent het gelijk blijven van het TE, dat het albumine wordt vervangen door globuline. De COD zal dus met $7/15 \times 17,6\% = 8,2\%$ dalen. Deze berekende waarde is in overeenstemming met de werkelijk gevonden waarde van 7,9%.

Daar de COD vrij sterke wisselingen in het verloop toont na het ontstaan van het myocardinfarct, is het niet aannemelijk, dat de daling in het albumine-gehalte een colloïd-osmotische compensatie is voor de bijdrage, die de positieve "acute phase reactants" leveren aan de totale COD van het plasma.

Het min of meer constante verloop in de tijd van het TE-gehalte (gemiddelde maximale fluctuaties 3,4%), ondanks zowel een toename in plasmavolume (Ht daling van gemiddeld 9,5% ten opzichte van de waarde bij opname) als een daling in albumine-gehalte (gemiddeld 17,6% ten opzichte van de waarde bij opname), doet vermoeden, dat het lichaam de neiging heeft op een of andere wijze het TE-gehalte constant te houden, maar de betekenis hiervan ontgaat ons.

Een mogelijkheid is, dat de albumine-synthese naar rato daalt naarmate de synthese van de positieve "acute phase reactants" toeneemt. Wat de lever aan synthese van de ene soort van eiwitten biedt, komt het tekort bij de synthese van andere eiwitten.

Na correctie op veranderingen in plasmavolume, zoals aangegeven door de formule $\frac{1}{1 - Ht}$, blijkt de daling van de albumine-concentratie op de 4^e dag nog slechts gemiddeld 11,6% te bedragen ten opzichte van de waarde bij opname. Voor deze snelle daling van 11,6% moet de verklaring vermoedelijk zijn, dat dan voornamelijk een verschuiving optreedt van intra- naar extravasculaire ruimte. De langzame stijging vanaf de 4^e dag tot de 2^e maand vindt zijn voornaamste verklaring in een geremde synthese, die terugkeert tot normaal.

Hoofdstuk VIII

DE COLLOID-OSMOTISCHE DRUK EN HET ONTSTAAN VAN LONGOEDEEM.

In dit hoofdstuk wordt de rol van de colloïd-osmotische druk in de pathogenese van cardiaal longoedeem besproken. Bij 30 patiënten met een kort vervolgd myocardinfarct (Groep II) werd elke 4 uur de PCW en COD gemeten. Bij normalen (n=8) varieert de PCW van 2 tot 10 mm Hg en de COD van 25 tot 35 mm Hg.

Bij 12 van de 30 patiënten werd gedurende 15 perioden longoedeem vastgesteld (vochtige rhonchi, positieve thoraxfoto). Wan-

neer longoedeem aanwezig was, varieerde de PCW van 14 tot 29 mm Hg en de COD van 25 tot 35 mm Hg, Wanneer er geen longoedeem was varieerde de hoogst gemeten PCW van 11 tot 19 mm Hg en de COD van 24 tot 34 mm Hg. De overlap tussen PCW en COD maakte echter geen goede scheiding mogelijk tussen beide groepen. Berekening van de CrD (=PCW minus COD) gaf de volgende resultaten:

In de groep met longoedeem was de CrD steeds groter dan of gelijk aan -11 mm Hg; in de groep zonder longoedeem was deze steeds kleiner dan of gelijk aan -11 mm Hg.

Een CrD van -11 mm Hg vormt derhalve een scherpe scheiding tussen wel of geen longoedeem, waarbij aangetekend dient te worden, dat de patiënten geen preëxistente longpathologie hadden.

Het blijkt, dat de PCW een veel minder goede index is voor het al dan niet aanwezig zijn van longoedeem dan de CrD. De grenswaarde voor de CrD, waarbij longoedeem ontstaat of verdwijnt, wordt gevonden bij -11 mm Hg. Bij patiënten met een myocardiinfarct zal longoedeem ontstaan bij een lagere PCW naarmate ook de colloïd-osmotische druk lager is.

SUMMARY

Chapter I

CHANGES IN PLASMA PROTEIN CONCENTRATIONS AND COLLOID OSMOTIC PRESSURE DURING TISSULAR NECROSIS.

In general, tissue injury induces a so-called acute phase reaction in the liver. This is characterized by an increased production of haptoglobin, α_1 -antitrypsin, α_1 -acid glycoprotein, C-reactive protein and fibrinogen, while the concentrations of albumin and transferrin usually decrease. This acute phase reaction shows no specific pattern for any given disease. Differences therefore represent interindividual variations in the reaction pattern.

No quantitative correlation has yet been shown between the extent of tissue injury and the concentration changes of acute phase reactants. Such a correlation would confirm the theory of humoral factors originating in the area of tissue injury and inducing hepatic production of acute phase reactants. Little is known about the meaning of the acute phase reaction after acute tissular necrosis. At least one of the acute phase reactants may have anti-inflammatory properties. At any rate, this is a universal biological reaction; its background needs elucidating.

In myocardial infarction, changes in plasma volume (decreased cardiac output with salt and water retention) are coincidental with changes in protein concentrations (acute phase reaction); the time course of plasma colloid osmotic pressure changes is therefore worthwhile knowing. In addition we wondered about the role of colloid osmotic pressure changes in the genesis of cardiogenic pulmonary edema. The theoretical aspects of colloid osmotic pressure are presented and the literature is reviewed to describe what is known about plasma colloid osmotic pressure re-

gulation.

Chapter II

MYOCARDIAL INFARCTION AS A MODEL FOR TISSUE NECROSIS.

If myocardial infarction is chosen as a model for tissue injury, quantitation of infarct size is possible, e.g., by means of enzymes. No correlation was found between peak serum CPK, GOT and α -HBDH activities and pathological-anatomical infarct size. This is due to the registration technique for plasma activity curves.

Theoretically, the total amount of enzyme eluted from the infarct, based on a two compartments model, should be preferred to the peak enzyme activity. The two compartments model requires a steadystate condition, which does not exist after an acute myocardial infarction.

As there was in literature no study showing a correlation between anatomical infarct size and the total leakage of α -HBDH from the infarct, we investigated three methods for infarct size quantitation:

- peak serum α -HBDH activity
- non-corrected α -HBDH leakage in plasma
- plasma leakage of α -HBDH, corrected for changes in bloodvolume to determine enzymatic infarct size.

Chapter III

RESEARCH METHODS.

The chemical and physical determinations used in this study are described. The measurement of colloid osmotic pressure is not generally known and is therefore described in more detail. We also discuss the mathematics of enzymatic infarct size calculation and the methods used to quantify protein changes.

Chapter IV

RESEARCH PROTOCOL AND PATIENT SELECTION BASED ON CONTROL STUDIES.

This chapter describes patient selection, the control group and the investigative procedure.

Group I consists of 14 patients followed during 18 months after the acute phase of their myocardial infarction. We excluded patients with a chronic disease or with an intercurrent disease. The selection criteria are detailed in paragraph 5. A pilot study in 30 patients showed that intramuscular injections and an intravenous infusion during 3 days induced no acute phase reaction, whereas phlebitis and a venous cut-down produced it, as evidenced by significant increases in sedimentation rate, fibrinogen, C-reactive protein, haptoglobin, α_1 -acid glycoprotein and α_1 -anti-trypsin. It is remarkable that α_2 -macroglobulin, albumin and transferrin remained constant.

The constancy of the plasma concentrations of the before mentioned proteins was studied in 7 healthy volunteers controlled each 1½ month during 14 months. The mean intra-individual variation coefficient was 14% over this period of time.

Group II (see paragraph 6) consists of 30 patients with an acute myocardial infarction, studied during several days to evaluate the role of colloid osmotic pressure in the pathogenesis of pulmonary edema. As controls we studied 8 patients undergoing diagnostic cardiac catheterization for angina pectoris and in whom no anomaly was found.

Chapter V

INFLUENCE OF PLASMA VOLUME CHANGES ON THE ENZYMATIC CALCULATION OF INFARCT SIZE.

We investigated the time course of hemoglobin concentration and hematocrit in the 14 patients of Group I during their 18 months follow-up period. This was compared with the control group (18 patients). Three to four months after the acute episode a stable baseline was found for hemoglobin and hematocrit; no further change was observed during the subsequent 15 months. After a myocardial infarction, the time course of hemoglobin and hematocrit is biphasic: increased at the time of admission, still increasing (mean: 2,3%) until the third day, and then decreasing (mean: 11,6%) until the ninth day; a second rise lasts until the fourth month after the infarction. These changes are more pronounced in patients with pulmonary edema, who were treated with furosemide and digoxin (6 patients) than in those without pulmonary edema (8 patients). It is likely that this time course of hemoglobin and hematocrit can be explained by changes in central venous pressure. The drop in hemoglobin and hematocrit is mainly due to salt and water retention by the kidney because of a reduced cardiac output.

During the period of time required for complete washout of α -HBDH from the infarcted tissue, particularly at the time of peak serum activity (50 hours), the plasma volume is reduced. Peak α -HBDH activity and uncorrected total leakage of this enzyme (both influenced by changes in plasma volume) had a correlation coefficient $r = 0,96$ ($P < 0,001$). Uncorrected peak activity and corrected total washout showed a correlation coefficient $r = 0,83$ ($P < 0,001$). A comparison between corrected and uncorrected total α -HBDH leakage showed that changes in plasma volume may lead to a 29% error in infarct size quantitation.

In this series enzymatic myocardial infarct size ranged between 880 and 3740 IU α -HBDH. In patients with pulmonary edema ($n=6$),

mean infarct size was 2698 IU α -HBDH, with extremes of 1020 and 3740 IU α -HBDH. In the absence of pulmonary edema (n=8), mean infarct size was 1770 IU α -HBDH, with extremes of 880 and 2740 IU α -HBDH. There was no statistically significant difference between both groups (P = 0,05).

Chapter VI

QUANTITATIVE CORRELATION BETWEEN ENZYMATIC INFARCT SIZE AND THE ACUTE PHASE REACTANTS.

INTER-INDIVIDUAL VARIATIONS IN THE REACTION PATTERN AND OTHER PARAMETERS FOR DISEASE ACTIVITY.

In Group I patients with an acute myocardial infarction we studied the time course of the acute phase reactants, sedimentation rate and total protein (TP) during 18 months. The mean values in the control group were also determined.

The statistical analysis shows that the baseline values were found at the time of admission (ultimately 8 hours after the infarct) and the 3 months, 4 months and 18 months determinations. This was confirmed by comparisons with the control group. In myocardial infarction we found a statistically significant correlation between changes in α -HBDH (peak values, uncorrected total leakage and corrected enzymatic infarct size) and changes in plasma proteins synthesized by the liver. We calculated the following Spearman correlation coefficients: haptoglobin $r' = 0,74$ (P < 0,01); α_1 -acid glycoprotein $r' = 0,64$ (P < 0,02); α_1 -anti-trypsin $r' = 0,76$ (P < 0,01); C-reactive protein $r' = 0,90$ (P < 0,001); fibrinogen $r' = 0,58$ (P < 0,05). No statistically significant correlation was found for albumin and transferrin because of patient no. 10, not showing changes in these proteins.

Tissue injury therefore quantitatively induces the liver to

produce excessive amounts of certain proteins (positive acute phase reactants). The sedimentation rate is an excellent yardstick for tissue injury ($r'=0,81$; $P < 0,001$). Furthermore, remarkable inter-individual variations were found in the acute phase reaction of these 14 patients although they all presented with the same type of tissue injury, i.e., myocardial infarction.

A retrospective study in Group I showed a statistically significant correlation between peak body temperature and peak α -HBDH activity ($r'=0,78$; $P < 0,001$). Again, the unusual value found in patient no. 10 is remarkable. If his data points are omitted, a statistically significant correlation is found for fever and enzymatic infarct size ($r'=0,69$; $P < 0,01$).

T_4 values in plasma remain constant, but T_3 values decrease by 34,2%. After correction for plasma volume changes, T_4 is observed to increase by 15% after 9 days, whereas T_3 first decreases (21,5%) during 2 days, then remains constant until the 9th day. This may be explained by inhibition of peripheral conversion of T_4 into T_3 , which probably occurs in the liver. We investigated the intensity of this inhibition by computing the T_3/T_4 -ratio. The minimum value for T_3/T_4 in these 14 patients significantly correlated with peak α -HBDH activity ($r'=0,72$; $P < 0,01$) and with corrected enzymatic infarct size ($r'=0,69$; $P < 0,01$). The atypical observation in patient no. 10 weakens this correlation.

The literature and one case study suggest that peripheral metabolism of T_4 is altered from active T_3 into inactive rT_3 ; this conversion is probably operated through the liver.

This observation of several quantitative correlations strengthen the hypothesis that humoral factors (originating in the infarcted area) quantitatively influence both the liver and the thermoregulation center. The liver is stimulated to produce more acute

phase reactants and to alter the conversion of T_4 from T_3 into rT_3 . It is likely that bone marrow and the adrenals, the latter possibly through the hypothalamus, are also influenced by humoral factors. Alternatively, humoral factors may induce the liver to produce several mediators influencing thermoregulation and other centers; prostaglandines might be involved.

Chapter VII

RELATIONSHIP BETWEEN COLLOID OSMOTIC PRESSURE, PLASMA VOLUME AND PLASMA PROTEINS AFTER A MYOCARDIAL INFARCTION.

In the 14 patients studied during a prolonged period of time after their acute myocardial infarction (Group I), plasma colloid osmotic pressure was elevated (mean: 2,8%) in relation to 4 months later. Thereafter it decreases (mean: 7,9%) until the ninth day, then slowly increases until the fourth month. In patients with pulmonary edema (n=6), colloid osmotic pressure is elevated at the time of admission (7,0% when compared to the four month measurement); the subsequent drop is more pronounced and persists until the 20th day (mean: 13,3%), then increases again.

In the patients without pulmonary edema (n=8), colloid osmotic pressure at admission is slightly lower (1,1%) than at the fourth month. Colloid osmotic pressure then decreases by 6,5% compared to the measurement at the time of admission until the ninth day, then it increases again.

Statistical analysis showed that when pulmonary edema patients were compared with non-edema patients at admission, on the 2nd and on the 9th day, colloid osmotic pressure was significantly different ($P < 0,01$).

The time course of colloid osmotic pressure and TP, hematocrit

and albumin concentration is as follows:

% change compared to day 0	2nd day	9th day	20th day	4th month	% change compared 9th to 2nd day
Albumin	5,1% ↓	17,6% ↓	15,4% ↓	6,3% ↓	13,1% ↓
TP	2,9% ↑	0,6% ↓	1,0% ↑	0,7% ↑	3,4% ↓
Hematocrit	2,3% ↑	9,5% ↓	8,1% ↓	5,3% ↓	11,6% ↓
COD	1,0% ↓	7,9% ↓	7,2% ↓	2,8% ↓	7,0% ↓

After admission colloid osmotic pressure drops until the 9th day (mean: 7,9%). This drop is not explained by changes in TP concentration (mean decrease: 0,6%) nor by the decrease in hematocrit (mean: 9,5%).

The normal molar ratio of albumin to globulin is 7/15. If albumin concentration decreases by 17,6% on the average, the constant value of TP implies that albumin is replaced by globulin. Colloid osmotic pressure therefore will decrease by $7/15 \times 17,6\% = 8,2\%$. This corresponds to the measured 7,9% decrease.

The rather variable time course of colloid osmotic pressure after an acute myocardial infarction suggests that the drop in albumin concentration is not a simple colloid osmotic compensation for the contribution of acute phase reactants to the total plasma colloid osmotic pressure.

TP concentration remains approximately constant (mean maximal change: 3,4%) despite an increased plasma volume (a 9,5% decrease of the hematocrit, on the average, compared to the admission value) suggests that the body tries to maintain a constant TP, how is still unknown. Albumin synthesis might decrease concomitantly with the increase in acute phase reactants. Whatever the liver uses in the synthesis of one kind of protein is not avail-

able for the other type of protein synthesis.

Correction for changes in plasma volume (equation: $\frac{1}{1 - Ht}$) shows that on the fourth day albumin concentration has decreased by 11,6% when compared to the value at the time of admission. The explanation for this rapid decrease is probably to be found predominantly in a shift from the plasmatic to the extravascular compartment. The slow rise from the fourth day onwards until the second month probably represents inhibited synthesis reverting to normal.

Chapter VIII

COLLOID OSMOTIC PRESSURE AND THE GENESIS OF PULMONARY EDEMA.

This chapter describes the role of colloid osmotic pressure in the development of cardiogenic pulmonary edema. In 30 patients (Group II) with a recent myocardial infarction pulmonary capillary wedge pressure and colloid osmotic pressure were measured at 4-hourly intervals. Normally (8 patients) wedge pressure may vary between 2 and 10 mm Hg and colloid osmotic pressure between 25 and 35 mm Hg.

In 12 of these 30 patients, 15 episodes of pulmonary edema were observed (moist rales and typical chest roentgenogram).

In the presence of pulmonary edema, pulmonary capillary wedge pressure was comprised between 14 and 29 mm Hg and colloid osmotic pressure between 25 and 35 mm Hg. In the absence of pulmonary edema, the highest measured pulmonary capillary wedge pressure for each patient ranged from 11 to 19 mm Hg and colloid osmotic pressure between 24 and 34 mm Hg. Wedge pressure and colloid osmotic pressure showed such an overlap that both groups could not be separated.

The calculation of a critical pressure, i.e., colloid osmotic

pressure subtracted from pulmonary capillary wedge pressure, yielded the following findings: in the group with pulmonary edema, critical pressure was always in excess of -11 mm Hg, whereas in the absence of pulmonary edema it was always below -11 mm Hg. Therefore, -11 mm Hg constitutes a critical pressure clearly separating patients with pulmonary edema from those with clear lungs, provided no pre-existing pulmonary pathology modifying this value.

Pulmonary capillary wedge pressure was far less sensitive than critical pressure for the presence of pulmonary edema. The threshold lies around -11 mm Hg. In patients with a recent myocardial infarction, pulmonary edema will be observed at a relatively low pulmonary wedge pressure if simultaneously colloid osmotic pressure is low.

LITERATUURLIJST

- AGOSTONI A., BINAGHI P.C., RADICE F., STABILINI R. (1972): Acute phase proteins and healing of myocardial infarction. *J. Mol. and Cell. Cardiol.* 4 : 519.
- AGOSTONI A., VERGANI C., STABILINI R., MARASINI B., ARCIDIACONO R., SBAFFI A., BINAGHI P.C. (1970): Immunochemical quantitation of acute phase reactive proteins in myocardial infarction. *Am. Heart J.* 80 : 313.
- AGRESS C.M., JACOBS H.I., GLASSNER H.F., LEDERER M.A., CLERK W. G., WROBLEWSKI F., KARMEN A., LA DUE J.S. (1955): Serum transaminase levels in experimental myocardial infarction. *Circulation* 11 : 71.
- ALLANSMITH M., MC CLELLAN B., BUTTERWORTH M. (1967): Stability of human immunoglobulin levels. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 125 : 404.
- ALPER C.A. (1974): Plasma protein measurements as a diagnostic aid. *New Engl. J. Med.* 290 : 287.
- ARONSEN K.F., EKELUND G., KINDMARK C.O., LAURELL C.B. (1972): Sequential changes of plasma proteins after surgical trauma. *Scand. J. Lab. Invest.* 29 : suppl. 124 : 127.
- BACHMANN G.W., WEISS M.E., RAPP W. (1968): Differenzierte quantitative Serumproteinbestimmungen im Ablauf des Herzinfarktes. *Schweizerischer Med. Wschr.* 46 : 1825.
- BELFRAGE S. (1963): Plasma protein patterns in the course of acute infectious disease. *Acta Med. Scand.*: suppl. 395.
- BJØRNEBOE M. (1946): Studies on serum proteins in hepatitis. 1. The relation between serum albumin and serum globulin. *Acta Med. Scand.* 123 : 393.
- BJØRNEBOE M., BIRGER JENSEN K. (1969): Plasma volume, colloid-osmotic pressure and gamma globulin in multiple myeloma. *Acta Med. Scand.* 186 : 475.
- BLEIFELD W., HANRATH P., MATHEY D., HEINRICH K.W., MERX W. (1973) : Akuter Myocardinfarkt II Hämodynamik des rechten Ventrikels. *Z. Kardiol.* 62 : 701.
- BONTA I.L. (1976): Endogenous substances as modulators of inflammation. *Adv. Teaching Course R'dam* (abstract)
- BONTA I.L., BHARGAVA N., de VOS C.J. (1970): Specific oedema-inhibiting property of a natural anti-inflammatory factor collected from inflamed tissue. *Experientia* 26 : 759.

- BONTA I.L., NOORDHOEK J. (1974): Inflamed-tissue factor(s): an auto regulatory mechanism of some acute inflammatory responses. *Experientia* 30 : 419.
- BORST J.G.G. (1948): The maintenance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride: an essential factor in the genesis of oedema. *Acta Med. Scand.*: suppl. 207.
- BRENNER B.M., UEKI I.F., DAUGHARTY T.M. (1972): On estimating colloid osmotic pressure in pre- and postglomerular plasma in the rat. *Kidney Inst.* 2 : 51.
- BRODY G.L., BELDING W.A., BELDING R.M., FELDMAN S.A. (1967): The identification and delineation of myocardial infarcts. *Arch. of Path.* 84 : 312.
- BUCHWALSKY R., ZEH E. (1973): Zentraler Venendruck und Klinische Symptomatologie beim frischen Herzinfarkt. *Zeitschr. für Kreislaufforsch.* 61 : 124.
- BURCH G.E., DE PASQUALE N.P. (1962): The hematocrit in patients with myocardial infarction. *J.A.M.A.* 180 : 143.
- BURGER A., SUTER P., NICOD P., VALLOTON M.B., VAGENAKIS A., BRAVERMAN L. (1976): Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. *Lancet* i : 653.
- BURR W.A., GRIFFITHS R.S., BLACK E.G., HOFFENBERG R., MEINHOLD H., WENZEL K.W. (1975): Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* ii : 1277.
- MC CATHIE M., OWEN J.A., MC PHERSON A.I.S. (1966): Effect of surgery on plasma proteins. *Scot. Med. J.* 11 : 83.
- CEJKA V., BLEIJENBERG A.J., BELT-VAN DEN BOSCH N., MEINDERS A.E. (1973): Insulin secretion, adrenal activity and glucose tolerance in acute myocardial infarction. *Neth. J. Med.* 16 : 189.
- CHAPLIN H., MOLLISON P.L., VETTER H. (1953): The body/venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. *J. Clin. Invest.* 32 : 1309.
- CHOPRA I.J., WILLIAMS D.E., ORGIAZZI J., SOLOMON D.H. (1975): Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3, 3', 5-triiodothyronine (T3). *J. Clin. Endocr. Metab.* 41 : 911.
- CLARKE H.G.M., FREEMAN T. (1968): Quantitative immunoelectrophoresis of human serumproteins. *Clin. Sci.* 35 : 403.
- CLARKE H.G.M., FREEMAN T., PRYSE-PHILLIPS W. (1970a): Serum protein changes in Still's disease, rheumatoid arthritis and gout. *Brit. J. Exp. Path.* 51 : 441.
- CLARKE H.G.M., FREEMAN T., HICKMAN R., PRYSE-PHILLIPS W. (1970b) : Quantitative immunoelectrophoretic analysis in patients with

- tuberculosis and sarcoidosis. *Thorax* 25 : 423.
- CLARKE H.G.M., FREEMAN T., PRYSE-PHILLIPS W. (1971): Serum protein changes after injury. *Clin. Sci.* 40 : 337.
- CLAUSS A. (1957): Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haemat.* 17 : 237.
- CONLEY C.L., RUSSEL R.P., THOMAS C.B., TUMULTY P.A. (1964): Hematocrit values in coronary artery disease. *Arch. Int. Med.* 113 : 62.
- CREXELLS C., CHATTERJE K.E., FORRESTER J.S., DIKSHIT K., SWAN H.J.C. (1973): Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 289 : 1263.
- CROCKSON R.A., PAYNE C.J., RATCLIFF A.P., SOOTHILL J.F. (1966): Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma. *Clin. Chim. Acta* 14 : 435.
- DARCY D.A. (1964): Response of a serum glycoprotein to tissue injury and necrosis. I The response to necrosis, hyperplasia and tumour growth. *Brit. J. Exp. Path.* 45 : 281.
- DARCY C.A. (1965): Response of a serum glycoprotein to tissue injury and necrosis. II The role of the liver, adrenal gland and other organs. *Brit. J. Exp. Path.* 46 : 155.
- DRYLIE D.M., JORDAN W.P., ROBBINS J.B. (1968): Immunologic consequences of cryosurgery. 1. serum proteins. *Invest. Urol.* 5 : 619.
- EBRINGER A., ROSENBAUM M., PINCUS N., DOYLE A.E. (1971): Changes in serumimmunoglobulin after myocardial infarction. *Am. J. Med.* 50 : 297.
- ELIAS H.G. (1968): Characterization of macromolecular structure. Publication 1573 Nat. Academy of Science. Washington D.C. Dynamic osmometry, blz. 28.
- ESSEVELD M.R. (1972): Viscositeit van bloedplasma en -serum. Academisch proefschrift. (Rotterdam)
- FELLAHI B., BARDOS P., MUH J.P., MOURAY H., WEILL J. (1973): Etude compérative des variations des iso-enzymes de la lactico-déhydrogénase et de certaines glycoprotéines sériques lors de l'infarctus du myocarde. *Ann. Biol. Clin.* 31 : 421.
- FIGUERAS J., WEIL M.H. (1977): Increase in plasma oncotic pressure during acute cardiogenic pulmonary edema. *Circulation* 55 : 195.
- FORRESTER J.S., DIAMOND G., MC HUGH T.J., SWAN H.J.C. (1971): Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction. A reappraisal of central venous pressure monitoring. *New Engl. J. Med.* 285 : 190.
- GAAR K.A., TAYLOR A.E., OWENS L.J., GUYTON A.C. (1967a):

- Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema. *Am J. Physiol.* 213 : 79.
- GAAR K.A., TAYLOR A.E., OWENS L.J., GUYTON A.C. (1967b): Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient of the isolated perfused lung. *Am. J. Physiol.* 213 : 910.
- GAAR K.A., TAYLOR A.E., GUYTON A.C. (1969): Effect of lung edema on pulmonary capillary pressure. *Am. J. Physiol.* 216 : *Am. J. Physiol.* 216 : 1370.
- GANROT P.O., KINDMARK C.O. (1969): C-reactive protein - A phagocytosis - promoting factor. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 24 : 215.
- GANZ W., DONOSO R., MARCUS H.S., FORRESTER J.S., SWAN H.J.C. (1971): A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am. J. Card.* 27 : 392.
- GERBRANDY J. (1951): De regulatie van het bloedplasmavolume. Academisch proefschrift. (Amsterdam).
- GERBRANDY J., MOLHUYSEN J.A. (1973): Relation between central venous pressure and bloodvolume during treatment of heart failure. *Neth. J. Med.* 16 : 146.
- GOLDSWORTHY P.D., MC CARTOR H.R., MC GUIGAN J.E., PEPPERS G.F., VOLWILER W. (1970): Relative albumin, transferrin and fibrinogen synthesis rates in perfused bovine liver. *Am. J. Physiol.* 218 : 1428.
- GOOL van J., SCHREUDER J., LADIGES N.C.J.J. (1974): Inhibitory effect of Foetal α_2 globulin, an acute phase protein, on carrageen in oedema in the rat. *J. Path.* 112 : 245.
- GORDON C.M., WARDLEY D. (1943): The effect of the plasma proteins upon the sedimentation rate of human blood. *Biochem. J.* 37 : 393.
- GORDON A.H. : The effects of trauma on the rates of synthesis. *Plasma protein metabolism*, 351 (1970), edited; Rothschild M.A., Waldmann Th., Academic Press New York, London.
- GORDON A.H. : Acute - phase proteins in wound healing. *Protein Turnover* 73 (1973). Elsevier Excerpta Medica North Holland.
- GORNALL A.G., BARDAWILL C.J., DAVID M.M. (1949): Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.* 177 : 751.
- MC GOVERN J.J., JONES A.R., STEINBERG A.G. (1955): The hematocrit of capillary blood. *N. Engl. J. Med.* 253 : 308.
- GRAVES M.D., KOEPKE J.A., LA FOND D.J., ROSS A. (1962): Myocardial enzymes in myocardial infarction. *Am. J. Clin. Path.* 37 : 282.
- GUYTON A.C., LINDSEY A.W. (1959): Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on

- the development of pulmonary edema. *Circ. Res.* 7 : 649.
- HAGEMEYER F., MILLER A.C., HUGENHOLTZ P.G. (1973): Computer assisted intensive care monitoring. *Jornadas internacionais de cardiologia*. Universidade de Lisboa. Ramos, Alfonso and Moita Lda. Lisboa p. 29.
- HALES C.A., KAZEMI H. (1974): Small -airways function in myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 290 : 761.
- HAMASHIMA Y., HARTER J.G., COONS A.H. (1964): The localisation of albumin and fibrinogen in human livercells. *J. Cell. Biol.* 20 : 1271.
- HANSEN A.T. (1961): A self-recording electronic osmometer for quick, direct measurements of colloid osmotic pressure in small samples. *Acta Physiol. Scand.* 53 : 197.
- HARNARAYAN C., BENNETT M.A., PENTECOST B.L., BREWER D.B. (1970): Quantitative study of infarcted myocardium in cardiogenic shock. *Br. Heart J.* 32 : 728.
- HEIKKILÄ J. (1967): Mitral incompetence as a complication of acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 182: suppl. 475 : 1.
- HEIKKILÄ J., HUGENHOLTZ P.G., TABAKIN B.S. (1973): Prediction of left heart filling pressure and its sequential change in acute myocardial infarction from the terminal force of the p-wave. *Br. Heart J.* 35 : 142.
- HERMENS W.Th., WITTEVEEN S.A.G.J., HOLLAAR L., HEMKER H.C. (1975): Effect of a thrombolytic agent (urokinase) on necrosis of the acute myocardial infarction. *Recent Advances in Studies on Cardiac structure and metabolism vol. 10* ed. Roy P.E. and Rona G., Univ. Park Press, Baltimore.
- HERMENS W.Th., WITTEVEEN S.A.G.J.: Proceeding conference on enzymes and myocardial infarct. 15 aug. 1976 Orsay (Paris).
- HERSHBERG Ph.I., WELLS R.E., MC GANDY R.B. (1972): Hematocrit and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *J.A.M.A.* 219 : 855.
- HOFFENBERG R. Control of albumin degradation in vivo and in the perfused liver. *Plasma protein metabolism 293* (1970) edited: Rothschild M.A., Waldmann Th. Academic Press New York, London.
- HOLLAAR L. (1976): Het gebruik van isoenzymen in de diagnose en de kwantitering van het hartinfarct. *Tijdschrift voor Med. Analisten* 3 : 91.
- HUGHES J.M.B. Some determinations of lung blood flow distribution in patients with raised pulmonary venous pressure. *Centr. Hemodyn. and Gas Exchange* 369 (1972) ed.: C. Guitini.
- HURLIMANN J., THORBECKE G.J., HOCHWALD G.M. (1966): The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.* 123 : 365.

- INTAGLIETTA M., ZWEIFACH B.W. (1971): Measurement of blood plasma colloid osmotic pressure I technical aspects. *Microvascular Res.* 3 : 72.
- JAMIESON J.C., MORRISON K.E., MOLASKY D., TURCHEN B. (1975): Studies on acute phase proteins of rat serum. V Effect of induced inflammation on the synthesis of Albumin and α_1 -acid glycoprotein by liverslices. *Can. J. Biochem.* 53 : 401.
- JENNINGS R.B., KALTENBACH J.P., SMETTERS G.W. (1957): Enzymatic changes in acute myocardial ischemic injury. *A.M.A. Arch. Path.* 64 : 10.
- JENNINGS R.B., SOMMERS H.M., HERDSON P.B., KALTENBACH J.P. (1969): Ischemic injury of myocardium. *Ann. New York Acad. Sci.* 156 : 61.
- JOHANSSON B.G., KINDMARK C.O., TRELL E.Y., WOLLHEIM F.A. (1972): Sequential changes of plasma proteins after myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29 : suppl. 124 : 117.
- JOHN D.W., MILLER L.L. (1969): Regulation of net Biosynthesis of serum albumin and acute phase plasma proteins. *J. Biol. Chem.* 244 : 6134.
- JUDAH J.D., AHMED K., MC LEAN A.E.M. (1965): Pathogenesis of cell necrosis. *Chem. Path.* 24 : 1217.
- KAMPEN van E.J., ZIJLSTRA W.G. (1961): Standardization of haemoglobinometry. I the haemoglobin cyanide metod. *Clin. Chim. Acta* 6 : 538.
- KARLINER J.S., ROSS J. (1971): Left ventricular performance after acute myocardial infarction. *Progr. Cardio. Dis.* 13 : 374.
- KENT S.P. (1967): Diffusion of plasma proteins into cells: A manifestation of cell injury in human myocardial ischemia. *Am. J. Path.* 50 : 623.
- KEYS A. (1938): The study of colloidal dimensions, thermodynamic activity, and the mean molecular weight of the mixed proteins in blood serum. *J. Phys. Chem.* 11 : 20.
- KIBE O., NILSON N.J. (1967): Observations on the diagnostic and prognostic value of some enzyme tests in myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 182 : 597.
- KILLEN D.A., TINSLEY E.A. (1966): Serum enzymes in experimental myocardial infarcts. *Arch. Surg.* 92 : 418.
- KJEKSHUS J.K., SOBEL E.B. (1970): Depressed myocardial creatine phosphokinase activity following experimental myocardial infarction in rabbit. *Circ. Res.* 27 : 403.
- KLEIN A.J., PALMER L.A. (1963): Plasma cortisol in myocardial infarction, a correlation with shock and survival. *Am. J. Cardiol.* 3 : 332.
- KONTTINEN A., SOMER H. (1972): Determination of serum creatine phosphokinase isoenzymes in myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 29 : 817.

- KREUTZER H.H., FENNIS W.H.S. (1964): Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood serum after storage at different temperatures. *Clin. Chim. Acta* 9 : 64.
- KUNG-MING J., CHIEN S., BIGGER J.T. (1975): Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. *Circulation* 51 : 1079.
- KUSHNER I., RAKITA L., KAPLAN M.H. (1963): Studies of acute phase protein. II localisation of C-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J. Clin. Invest.* 42 : 286.
- LADEGAARD-PEDERSEN H.J. (1967): Measurement of the colloid osmotic pressure in patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 20 : 79.
- LADEGAARD-PEDERSEN H.J. (1969a): Plasma volume and plasma colloid osmotic pressure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 23 : 153.
- LADEGAARD-PEDERSEN H.J. (1969b): Postoperative changes in blood volume and colloid osmotic pressure. *Acta Chir. Scand.* 135 : 95.
- LADEGAARD-PEDERSEN H.J. (1973): The colloid osmotic pressure in non-operated surgical patients. *Acta Chir. Scand.* 139 : 135.
- MC LARTY D.C., RATCLIFFE W.A., MC COLL K., STONE D., RATCLIFFE J.G. (1975): Thyroid-hormone levels and prognosis in patients with serious non-thyroidal illness. *Lancet* i, 275.
- LASSERS B.W., GEORGE M., ANDERTON J.L., HIGGINS M.R., PHILP T. (1970): Left ventricular failure in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 25 : 511.
- LAWRENCE S.H., WEIMER H.E., SALKIN D. (1961): Effects of corticosteroid administration on the serum electrophoretic patterns of patients with pulmonary tuberculosis. *J. Lab. Clin. Med.* 57 : 388.
- LEEUEWEN van A.M. (1964): Net cation equivalence ("Base Binding power") of the plasma proteins. *Academisch proefschrift.*
- LOSOWSKY M.S., ALLTREE E.M., ATKINSON M. (1962): Plasma colloid osmotic pressure and its relation to protein fractions. *Clin. Sci.* 22 : 249.
- DA LUZ P.L., SHUBIN H., WEIL M.H., JACOBSON E., STEIN L. (1975): Pulmonary edema related to changes in colloid osmotic and pulmonary artery wedge pressure in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 51 : 350.
- MANCINI G., CARONARA A.O., HEREMANS J.F. (1965): Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochem.* 2 : 235.
- MARKOFF R. (1968): Klinische Bedeutung des Dressler-Syndrom. *Deutsche Med. Wschr.* 13 : 627.
- MARTY A.T., INTAGLIETTA M. (1970): Effect of anticoagulants on human plasma colloid osmotic pressure measurements. *J. Appl. Physiol.* 29 : 740.

- MARTY A.T., TRIMBLE C., COOK T., TRUMMER M., ZWEIFACH B.W., INTAGLIETTA M. (1971): Plasma oncotic variation and cardio-pulmonary independence in normal humans. *Arch. Surg.* 103 : 48.
- MATTHEWS C.M.E. (1961): Effects of plasmapheresis on albumin pools in rabbits. *J. Clin. Invest.* 40 : 603.
- MEESTER G.T., BERNARD N., ZEELLENBERG C., BROUWER R.W., HUGENHOLTZ P.G. (1975): A computer system for real time analysis of cardiac catheterization data. *Cath. Cardiovasc. Diagnosis* 1 : 113.
- MELTZER H.Y., MROZAK S., BOYER M. (1970): Effect of intramuscular injections on serum creatine phosphokinase activity. *Am. J. Med. Sci.* 259 : 42.
- MESZAROS W.T. (1973): Lung changes in left heart failure. *Circulation* 47 : 859.
- MEURS A.A.H. (1970): Het acute myocardinfarct in het ziekenhuis. Academisch proefschrift (Rotterdam).
- MIESCH F., BIETH J., METAIS P. (1971): The α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin content and the protease-inhibiting capacity of normal and pathological sera. *Clin. Chim. Acta* 31 : 231.
- MILLER L.L., BALE W.F. (1954a): Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver. *J. Exp. Med.* 99 : 125.
- MILLER L.L., BLY C.G., BALE W.F. (1954b): Plasma and tissue proteins produced by non hepatic rat organs as studied with lysine ^{14}C . *J. Exp. Med.* 99 : 123.
- MILLER L.L., JOHN D.W. (1970): Nutritional, hormonal and temporal factors regulating net plasma protein biosynthesis in the isolated perfused rat liver. *Plasma protein metabolism 207* (1970), edited; Rothschild M.A., Waldmann Th.: Academic Press, New York, London.
- MONDORF W., KOLLMAR M. (1969): Das quantitative Verhalten von IgG, IgA und IgM, sowie des Transferrins, Coeruloplasmins, α_1 -Antitrypsins und des α_1 A-globulins bei normal Personen im Verlaufe von 5 Monaten. *Klin. Wschr.* 19 : 1055.
- MORGAN E.H., LYNCH W. (1963): Effect of reduced atmospheric pressure on plasma iron binding capacity and serum proteins in the rat. *Quart. J. Exp. Physiol. Cog. Med. Sci.* 48 : 181.
- MOURIDSEN H.T. (1967): Turnover of human serum albumin before and after operations. *Clin. Sci.* 33 : 345.
- MOURIDSEN H.T., WALLEVIK K. (1968): The transcapillary passage of different proteins in the operative wound. *Protides of Biol. Fluids* 16 : 685.
- MOURIDSEN H.T. (1969): The extravascular retention of albumin in wound tissue and its contribution to the postoperative hypoalbuminaemia. *Clin. Sci.* 37 : 431.
- MÜLLER H.E., MÜLLER-von VOIGT I. (1968a): Das Quantitativ-immu-

- nologische Serumproteinspectrum bei Lungenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 93 : 120.
- MÜLLER H.E., MÜLLER-von VOIGT I. (1968b): Quantitativ-immunologische serum protein Bestimmungen bei verschiedenen Krankheitszuständen. Dtsch. Med. Wschr. 93 : 216.
- NACHLAS M.M., SCHNITKA T.K. (1964): Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. Am. J. Path. 42 : 379.
- NAUMAN J., CEREMUZYNSKI, NAUMAN A., GUNTHER-KRAWCZYNSKA E., JARCZYNSKA J. (1975): Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid stimulating hormone in relation to the clinical course of recent myocardial infarction.
Abstract European Soc. Clin. Invest. (1975).
- NEUHAUS O.W., BALEGNO H.F., CHANDLER Q.M. (1966): Induction of plasma protein synthesis in response to trauma.
Am. J. Physiol. 211 : 151.
- NOMURA S., PITTMAN C.S., CHAMBERS jr. J.B., BUCK M.W., SHIMIZU T. (1975): Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis.
J. Clin. Invest. 56 : 643.
- NORRIS R.M., WHITLOK R.M.L., BARRATT-BOYES C. and SMALL C.W. (1975): Clinical measurement of myocardial infarct size. Modification of a method for the estimation of total creatine phosphokinase release after myocardial infarction.
Circulation 51 : 614.
- NYDICK I., WRÓBLEWSKI F., LA DUE J.S. (1955): Evidence for increased serum glutamic oxalacetic transaminase activity following graded myocardial infarcts in dogs. Circulation 12 : 161.
- ORATZ M. (1970): Oncotic pressure and albumin synthesis. Plasma protein metabolism 223 (1970). Edited by Rothshild M.A., Waldmann Th.; Academic Press; New York, London.
- OTT H. (1955): Der Kolloid osmotische Druck der Serumfraktionen. Verhandlungen Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin 61 : 270.
- OWEN J.A. (1967): Effects of injury on plasma proteins.
Adv. Clin. Chem. 9 : 1.
- PALOHEIMO J.A. (1963): Seasonal variations of blood and plasma volumes in healthy men. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15 : 563.
- PETERS J.H., ALPER C.A. (1966): Haptoglobin synthesis II Cellular localisation studies. J. Clin. Invest. 45 : 314.
- POSEN S. (1970): Turnover of circulating enzymes.
Clin. Chem. 16 : 71.
- PRATHER J.W., GAAR K.A., GUYTON A.C. (1968): Direct continuous recording of plasma colloid osmotic pressure of whole blood.
J. Appl. Physiol. 24 : 602.
- PROBST V., SCHUMACHER G., MÜLLER E. (1958): Über die Abhängig-

- keit "normalen" post-operativer Serumeiweissveränderungen von der Schwere des operativen Gewebstraumas. *Med. Wschr.* 1 : 38.
- RACKLEY C.E., RUSSELL R.O. (1972): Left ventricular function in acute myocardial infarction and its clinical significance. *Circulation* 45 : 231.
- RAHIMTOOLA S.H., LOEB H.S., EHRANI A., SINNO M.Z., CHUQUIMIA R., LAL R., ROSEN K.M., GUNNAR R.M. (1972): Relationship of pulmonary artery to left ventricular diastolic pressures in acute myocardial infarction. *Circulation* 46 : 283.
- REID P.R., TAYLOR D.R., KELLY D.T., WEISFELDT M.L., O'NEAL HUMPHRIES J., ROSS R.S., PITT B. (1974): Myocardial infarct extension detected by precordial ST-segment mapping. *N. Engl. J. Med.* 290 : 123.
- RINDANI T.H. (1956): Recovery of an anti-inflammatory fraction from inflammatory exudate. *Indian J. Med. Res.* 44 : 673.
- ROBERTS R.H., SOBEL B.E. (1975): An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 52 : 743.
- ROSALKI S.B. (1963): Serum α -hydroxybutyrate dehydrogenase: A new test for myocardial infarction. *Br. Heart J.* 25 : 795.
- ROSALKI S.B., WILKINSON J.H. (1964): Serum α -hydroxybutyrate dehydrogenase in diagnosis. *J.A.M.A.* 189 : 149.
- ROTHSCHILD M.A., ORATZ M., WIMER E., SCHREIBER S.S. (1961): Studies on albumin synthesis: the effects of dextran and cortisone on albumin metabolism in rabbits studied with albumin-1131. *J. Clin. Invest.* 40 : 545.
- ROTHSCHILD M.A., ORATZ M., FRANKLIN E.C., SCHREIBER S.S. (1962): The effect of hypergammaglobulinemia on albumin metabolism in hyperimmunized rabbits studied with albumin-1131. *J. Clin. Invest.* 41 : 1564.
- ROTHSCHILD M.A., ORATZ M., MONGELLI J., SCHREIBER S.S. (1965): Albumin metabolism in rabbits during gamma globulin infusions. *J. Lab. Clin. Med.* 66 : 733.
- ROTHSCHILD M.A., ORATZ M., MONGELLI J., SCHREIBER S.S. (1969): Effect of albumin concentration on albumin synthesis in the perfused liver. *Am. J. Physiol.* 216 : 1127.
- ROTMAN M., CHEN J.T.T., SENINGEN R.P., HAWLEY J., WAGNER G.S., DAVIDSON R.M., GILBERT M.R. (1974): Pulmonary arterial diastolic pressure in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 33 : 357.
- ROWE M.I., LANKAN CH., NEWMARK S. (1974): Clinical evaluation of methods to monitor colloid oncotic pressure in the surgical treatment of children. *Surg. Gyn. and Obst.* 139 : 889.
- RUEGSEGGER P., NYDICK I., FREIMAN A., LA DUE J.S. (1959): Serum activity patterns of glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase and lactic dehydrogenase follow-

- ing graded myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.* 7 : 4.
- RUSTAD H. (1964): Correction for trapped plasma in microhematocrit determinations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 16 : 677.
- SAADJIAN A., ARNOULD J.L., TRIGANO J.A., AUBERT F., FONDARAI J. A., TORRESSANI J. (1974): Traitement des données hémodynamiques dans une unité de soins intensifs coronaires. Journées de Réanimation de l'Hôpital Claude-Bernard. Librairie Arnette Paris p. 91.
- SCATCHARD G., BATCHELDER A.C., BROWN A. (1944): Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. VI The osmotic pressure of plasma and of serum albumin. *J. Clin. Invest.* 23 : 458.
- SCHAPER W., FLAMENG W., WINKLER B., WUSTEN D.B., TÜRSCHMANN W., NEUGEBAUER G., CARL M., PASYK S. (1976): Quantification of collateral resistance in acute and chronic experimental coronary occlusion in the dog. *Circulation Research* 39 : 371.
- SCHEINMAN M., EVANS G.T., WEISS A., RAPAPORT E. (1973): Relationship between pulmonary artery and diastolic pressure and left ventricular filling pressure in patients in shock. *Circulation* 47 : 317.
- SCHULTZE H.E. and HEREMANS J.F. (1966). *Molecular Biology of human proteins. Volume I. Nature and metabolism of extracellular proteins.*
- SEDZIWIY L., THOMAS M., SHILLINGFORD J. (1968): Some observations on haematocrit changes in patients with acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 30 : 344.
- SHELL W.E., KJEKSHUS J.K., SOBEL B.E. (1971): Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. *J. Clin. Invest.* 50 : 2614.
- SHELL W.E., LOWELLE J.F., COVELL J.W., SOBEL B.E. (1973): Early estimation of myocardial damage in conscious dogs and patients with evolving acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 52 : 2579.
- SHELL W.E., SOBEL B.E. (1976): Biochemical markers of ischemic injury. *Circulation* 53 : 98.
- SIEGEL J., RENT R., GEWUZZ H. (1974): Interactions of C-reactive protein with the complement system. I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera. *J. Exp. Med.* 140 : 631.
- SMITH S.J., HAGEMEYER F., GERBRANDY J., ESSEVELD M.R. (1976): The significance of colloid osmotic pressure and pulmonary capillary wedge pressure in pulmonary oedema secondary to acute myocardial infarction by man. *Neth. J. Med.* 19 : 118.
- STABLES D.P., RUBENSTEIN A.H., METZ J., LEVIN N.W. (1967): The

- possible role of hemoconcentration in the etiology of myocardial infarction. *Am. Heart J.* 73 : 155.
- STARLING E.H. (1896): On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. Physiol.* 19 : 312.
- STAUB N.C. (1974): Pulmonary edema. *Physiol. Rev.* 54 : 678.
- SWAN H.J.C., GANZ W., FORRESTER J., MARIUS H., DIAMOND G., CHONETTE D. (1970): Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon tipped catheter. *N. Engl. J. Med.* 283 : 447.
- VEEN van der K.J., WILLEBRANDS A.F. (1966): Isoenzymes of creatine phosphokinase in tissue extracts and in normal and pathological sera. *Clin. Chim. Acta* 13 : 312.
- VERDOUW P.D., HAGEMEYER F., DORP van W.G., VORM van der A., HUGENHOLTZ P.G. (1975): Short term survival after acute myocardial infarction predicted by hemodynamic parameters. *Circulation* 52 : 413.
- VANHAELST L., DEGAUTE J.P., GOLSTEIN J., BASTENIE P.A. (1976): Pituitary-thyroid axis reaction after myocardial infarction. *Horm. Metab. Res.* 8 : 42.
- VIDEBACK J., CHRISTENSEN N.J., STERNENDORFF B. (1972): Serial determinations of plasma catecholamines in myocardial infarction. *Circulation* 46 : 846.
- VISSER T.J., DOES-TOBÉ van der I., DOCTER R., HENNEMAN G. (1975): Conversion of thyroxine into triiodothyronine by rat liver homogenate. *Biochem. J.* 150 : 489.
- WEBBER C.E., GARNETT E.G. (1973): The relationship between colloid osmotic pressure and plasma proteins during and after cardiopulmonary bypass. *J. Thor. and Cardiovascl. Surg.* 65 : 234.
- WEIMER H.E., BENJAMIN D.C. (1965): Immunochemical detection of an acute-phase protein in rat serum. *Am. J. Physiol.* 209 : 736.
- WEIMER H.E., HUMELBAUGH C. (1967): The effects of periodic challenge on the response of α_2 -AP globulin and other acute-phase reactants of rat serum to tissue injury. *Can. J. Physiol. Pharm.* 45 : 241.
- WELLS H.S., YOUNG J.B., MILLER D.G. (1933): Formula and nomogram for estimation of osmotic pressure from albumin and total protein concentration of human blood sera. *J. Clin. Invest.* 12 : 1103.
- WERNER M., ODENTHAL D. (1967): Serum protein changes after gastrectomy as a model of acute phase reaction. *J. Lab. Clin. Med.* 70 : 302.
- WESTERGREN A. (1924): Sedimentation of erythrocyte test. *Acta Med. Scand.* 7 : 102.
- WEST J.B., DOLLERY C.T. (1960): Distribution of blood flow and

- ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO_2 . *J. Appl. Physiol.* 15 : 405.
- WILKINSON J.H. (1970): Clinical significance of enzyme activity measurements. *Clin. Chem.* 16 : 882.
- WILLERSON J.T., CURRY G.C., WATSON J.T., LESHIN S.J., ECKER R.R., MULLINS C.H.B., PLATT M.R., ENG W.L. (1974): Intra aortic balloon counter pulsation in patients with cardiogenic shock, medically refractory left ventricular failure and for recurrent ventricular tachycardia. *Am. J. Med.* 58 : 133.
- WITTEVEEN S.A.G.J., HERMENS W.TH., HEMKER H.C. (1970): Quantitation of myocardial infarction in man by evaluation of plasma enzyme levels (abstract). *VIIth World Congress of Cardiology. Cardiovascular Res.* 4 : 326.
- WITTEVEEN S.A.G.J. (1972): Assessment of the extent of a myocardial infarction on the basis of plasma enzyme levels. *Academisch proefschrift (Leiden)*.
- WITTEVEEN S.A.G.J., HEMKER H.C., HÖLLAAR L., HERMENS W.TH. (1975): Quantitation of infarct size in man by means of plasma enzyme levels. *Br. Heart J.* 37 : 795.
- WORNING C., STEVEN K. (1973): Serumprotein concentration and oncotic pressure relationship in the rat. *Pflügers Arch.* 340 : 77.
- YAP S.H. (1975): De synthese en afbraak van albumine bij de mens onder normale en pathologische omstandigheden. *Academisch proefschrift (Nijmegen)*.
- ZWEIFACH B.W., INTAGLIETTA M. (1971): Measurement of blood plasma colloid osmotic pressure. II Comparative study of different species. *Microvasc. Res.* 3 : 83.

NASCHRIFT

De interesse van mijn promotor Prof. Dr. J. Gerbrandy voor basaal klinische research vormde de grondslag voor dit onderzoek. Dank ben ik hem verschuldigd voor hetgeen hij heeft bijgedragen tot de initiële gedachtenvorming en aan de uiteindelijke vormgeving van dit proefschrift.

Mijn tweede promotor Dr. H. G. van Eyk wil ik danken voor de verdieping van mijn kennis in de colloïd-chemie en voor de steun verleend bij het uitwerken van de experimentele gegevens.

De kritische kanttekeningen geplaatst door de co-referenten, Prof. P. G. Hugenholtz en Prof. Dr. W. C. Hülsmann, zijn voor mij van veel waarde geweest.

Zonder de enthousiaste inzet en de technische vaardigheden van mej. Gré Bos zou dit proefschrift nooit tot stand gekomen zijn.

Van veel betekenis voor mij waren de contacten met Dr. M. R. Esseveld, die de aanzet gaf tot dit onderzoek. Door hem, Dr. W. Th. Hermens en Dr. S. A. G. J. Witteveen werd mij de helpende hand geboden bij het zetten van de eerste schreden op het pad van de jonge onderzoeker.

Het inspirerend enthousiasme van F. Hagemeyer heeft mij over vele dieptepunten heen geholpen. Daadwerkelijke steun verleende hij bij het vertalen van de samenvatting in het Engels.

Velen, die het uiteindelijk resultaat van dit onderzoek hebben beïnvloed, o.a. door daadwerkelijke steun, wil ik hiervoor danken.

Een speciaal dankwoord wil ik richten aan mej. C. Swaab, die de vele tekeningen en de omslag van dit proefschrift verzorgde

en aan mevr. J. Sempel-Roest en mevr. J. de Vogt-Rogier de Campagnolle, die het uittypen van de vele versies met grote nauwkeurigheid verzorgden.

De uiteindelijke vormgeving van dit proefschrift werd verzorgd door Dr. W. Backhuys, die er zorg voor droeg, dat de laatste loodjes niet zo zwaar wogen.

De met veel inzet geboden assistentie door de verpleegkundigen en artsen van zowel de CCU van het Bergweg Ziekenhuis (hoofd: Dr. J.C. van der Steur) als van de CCU van het thoraxcentrum van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt (hoofd: Prof. P.G. Hugenholtz) is een belangrijke peiler geweest van dit onderzoek.

De patiënten, zonder wie dit onderzoek niet mogelijk was, ben ik veel dank verschuldigd voor hun bereidwillige medewerking.

Tenslotte ben ik innige dank verschuldigd aan mijn vrouw Ellen Smith-Naarendorp, die onder vaak moeilijke en frustrerende omstandigheden mij op velerlei manieren heeft terzijde gestaan en die altijd een onuitputtelijke bron van aanmoediging en inspiratie is geweest.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 2 november 1943 geboren te Utrecht. In 1964 werd het eindexamen Gymnasium 8 afgelegd aan het Christelijk Lyceum te Zeist.

Van 1964 tot 1971 studeerde hij Geneeskunde te Utrecht. Zijn specialisatie in de Interne Geneeskunde begon hij op 1 juli 1971 in het Diaconessenhuis te Hilversum bij Dr. P. Ruitinga, G. P. Bauer en D. Pott Hofstede. Deze opleiding werd voortgezet onder leiding van Prof. Dr. J. Gerbrandy op de Afdeling voor Inwendige Ziekten in het Academisch ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam. Op 1 juli 1976 werd hij als internist in het specialistenregister ingeschreven. Momenteel is hij werkzaam als chef de clinique aan bovengenoemde afdeling.

Vanaf 1 juli 1977 zal hij werkzaam zijn als internist in het Diaconessenhuis te Paramaribo (Suriname).

