

De spontaan hypertensieve rattenstam als model voor essentiële hypertensie en voor cerebrovasculaire aandoeningen

R. G. M. TEN BERG EN W. DE JONG

Hoewel het inzicht in de bloeddrukregulatie de laatste decennia verdiept is, weet men bij patiënten met essentiële hypertensie niet welke pathofysiologische mechanismen de hypertensie initiëren en (of) in stand houden. Om deze factoren te bestuderen is men behalve op onderzoek bij mensen ook op dierproeven aangewezen, waarin modellen van hypertensie in al hun fasen en facetten kunnen worden onderzocht. In de laatste decennia zijn hiertoe een aantal diermodellen ontwikkeld, waarbij vooral de rat maar ook de hond, de kat en het konijn zijn gebruikt.

Deze modellen kan men in twee hoofdgroepen indelen. In de eerste plaats modellen waarbij gebruik gemaakt wordt van normotensieve dieren. Bij deze dieren wordt door een ingreep of behandeling de homeostase zodanig verstoord dat de bloeddruk bij het instellen van een nieuw evenwicht op een hoger niveau wordt gereguleerd, zodat chronische hypertensie ontstaat. Het oudste en bekendste voorbeeld hiervan is de renovasculaire hypertensie, de zg. Goldblatt-hypertensie, waarbij door het vernauwen van één van de nierarteriën hypertensie wordt opgewekt.

De tweede groep van modellen bestaat uit speciaal gefokte dieren waarbij de bloeddruk gedurende de ontwikkelingsfase spontaan, dat wil zeggen zonder enig nader ingrijpen, stijgt tot een hypertensief niveau. Dergelijke dieren zijn wellicht een beter model voor de essentiële hypertensie. De verwachting is dat door het bestuderen van de oorzakelijke mechanismen van dergelijke genetisch bepaalde hypertensiemodellen de factoren aan het licht zullen komen die ook bij de humane essentiële hypertensie een belangrijke rol spelen.

Er zijn thans vier rattenstammen beschikbaar met een door selectie en inteelt stabiel en erfelijk bepaalde hypertensie, of met een erfelijk bepaalde predispositie voor experimentele hypertensie (tabel 1). SMIRK en HALL (1958) waren de eersten die een rattenstam ontwikkelden met een erfelijk bepaalde hypertensie, welke door hen de Genetisch Hypertensieve stam (GH) genoemd werd. Door intelen en voortdurende selectie op hoge bloeddrukwaarden steeg de gemiddelde systolische bloeddruk met ca. 1,5 mm kwik per generatie, tot een uiteindelijke systolische bloeddruk van ca. 180 mm kwik bereikt werd. OKAMOTO en AOKI (1963) ontwikkelden de zg. Spontaan Hypertensieve

SAMENVATTING

Vier rattenstammen met een genetisch bepaalde spontane hypertensie of met een genetisch bepaalde predispositie voor hypertensie zijn thans voor het experimentele pathologisch onderzoek beschikbaar. Van één van deze stammen, de spontaan hypertensieve rattenstam (SHR), wordt de ontwikkeling beschreven. Enige aspecten van de pathofysiologie van deze dieren worden nader toegelicht. Uit deze SHR-stam is onlangs een substam ontwikkeld, met een genetisch bepaalde predispositie voor cerebrovasculaire aandoeningen. Enige factoren die het ontstaan van de cerebrovasculaire aandoeningen beïnvloeden, worden besproken.

Rattenstam (SHR). De SHR is de meest verbreide en ook de intensiefst bestudeerde rattenstam. De ontwikkeling van de stam en de recente vorderingen in het onderzoek aan deze dieren zullen hier nader besproken worden. De meest recente rattenstam met erfelijk bepaalde hypertensie is de Milanese Hypertensieve Stam (MHS) (BIANCHI e.a. 1974).

Er bestaat, behalve voor de spontaan optredende hypertensie, ook een model voor de erfelijk bepaalde predispositie voor hypertensie. DAHL e.a. (1962) merkten op dat er een grote variatie was in bloeddrukwaarden bij Sprague Dawley-ratten waarbij hypertensie werd opgewekt door middel van zoutbelasting. Door selectie op de mate van de bloeddrukstijging, verkregen zij van de zogenaamde Brookhaven-stam enerzijds een lijn die in het geheel geen bloeddrukstijging vertoonde na toediening van voer met 8% keukenzout, de zg. Salt-Resistant-lijn, en anderzijds een lijn die op dit voer een excessieve bloeddrukstijging vertoonde, de zg. Salt-Susceptible-lijn. Over deze stammen, met een spontane genetische hypertensie zijn onlangs overzichtsartikelen gepubliceerd (SIMPSON en PHELAN 1976).

De Spontaan Hypertensieve Rat

OKAMOTO en AOKI (1963) van de Universiteit van Kyoto in Japan, rapporteerden in 1963 over een rattenstam waarbij 100% van de dieren een spontaan optredende hypertensie had. Deze kolonie was afgeleid van een Wistar-stam die in 1938 in Japan was ingevoerd en die tegenwoordig de Wistar-Kyoto-stam (WK) wordt genoemd. In 1959 werd in deze WK-stam

Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie, Medische Faculteit der Rijksuniversiteit Utrecht, Vondellaan 6, Utrecht.

TABEL I

RATTENSTAMMEN MET EEN GENETISCH BEPAALDE HYPERTENSIE OF EEN GENETISCH BEPAALDE PREDISPOSITIE VOOR EXPERIMENTELE HYPERTENSIE

Spontane hypertensie

Genetically Hypertensive Strain (GH)	SMIRK en HALL (1958)*	Nieuw-Zeeland**	Wistar-Otago***
Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)	OKAMOTO en AOKI (1963)	Japan	Wistar-Kyoto
Milan Hypertensive Strain (MHS)	BIANCHI e.a. (1974)	Italië	Wistar

Predispositie

Brookhaven Strain: Dahl salt-susceptible Dahl salt-resistant	DAHL e.a. (1962)	V.S.	Sprague Dawley
--	------------------	------	----------------

*Eerste uitvoerige publikatie over de stam.

**Land van herkomst.

***Moederstam.

één mannelijke rat aangetroffen met een te hoge systolische bloeddruk, variërend van 150 tot 170 mm kwik. Uit dezelfde groep werd een vrouwelijke rat geselecteerd met de hoogst voorkomende systolische bloeddruk, variërend van 130 tot 140 mm kwik. Deze waarde lag iets boven het groepsgemiddelde van circa 120 mm kwik. Van dit ouderpaar werden 4 nesten verkregen. Uit deze eerste generatie (F_1) werden alleen de dieren met een persisterende systolische bloeddruk hoger dan 150 mm kwik voor de fok gebruikt, waarbij broer-zusterparing werd toegepast. Dezelfde manier van fokken werd op de volgende generaties toegepast. Het percentage ratten met een hoge bloeddruk steeg snel in de eerste generaties. Na drie generaties van selectie en inteelt werd al een resultaat van 100% bereikt, d.w.z. alle dieren hadden op volwassen leeftijd een systolische bloeddruk van minimaal 150 mm kwik. Vanaf de zesde generatie (F_6) bestond geen duidelijk verschil meer tussen de generaties wat het verloop van de hypertensie en het eindniveau van de bloeddruk betreft. Doordat het niet altijd mogelijk was de hypertensieve lijnen te handhaven door middel van broer-zusterparing, werden in het begin enige keren andere kruisingen uitgevoerd. Bijgevolg bestaan er op dit moment 3 substammen met in totaal acht lijnen. Tussen verschillende van deze lijnen bestaan interessante pathofysiologische verschillen, zoals het veelvuldig voorkomen van cerebrovasculaire accidenten bij de zg. Stroke-Prone-substam, die hierna nog aan de orde zal komen. In 1971 werd de SHR-stam met de daarbij behorende Wistar-Kyoto-controlestam in Nederland geïntroduceerd (DE JONG e.a. 1975). Deze beide stammen worden thans in het Centraal Proefdierenbedrijf van TNO te Zeist gekweekt.

Uit het voorgaande blijkt dat hoge bloeddruk een goed selecteerbaar kenmerk van deze rattenstam is en dat voor het ontstaan van de hypertensie van de SHR erfelijke factoren van groot belang zijn. Om de overerving van deze hypertensie te kunnen bestuderen, werden ratten uit deze stam gekruist met verscheidene normotensieve stammen (TANASE e.a. 1970). De

bloeddruk van de nakomelingen in de F_1 - en F_2 -generatie, bleek gemiddeld over de groep, tussen de bloeddrukwaarden van de beide ouderdieren te liggen. De nakomelingen uit terugkruisingen van F_1 met de hypertensieve of de normotensieve ouderdieren hadden gemiddeld een systolische bloeddruk, die tussen die van de F_1 -generatie en die van het andere ouderdier lag. Het bleek dat de hypertensie van de SHR in hoge mate erfelijk is bepaald (erfelijkheidsgraad = 0,9). De verschillende genetische onderzoeken op dit terrein doen alle vermoeden dat het geen dominante of recessieve overerving betreft, maar een polygenetische met een additief karakter. Het minimale aantal „major” genen, d.w.z. genen die een sterke invloed uitoefenen, is klein en wordt geschat op ongeveer drie (TANASE e.a. 1970; OKAMOTO e.a. 1972; NAGAOKA e.a. 1977).

Bij het onderzoek naar de factoren die bij dit model van hypertensie invloed hebben op het ontstaan en de handhaving van de verhoogde bloeddruk, heeft men veel aandacht geschonken aan neurogene of humorale componenten. Vooral de activiteit van het renine-angiotensinesysteem en de invloed van het orthosympathische zenuwstelsel zijn bestudeerd. De literatuur over het renine-angiotensinesysteem van de SHR is tegenstrijdig: van een verhoogde, een verlaagde en een normale activiteit van het renine-angiotensinesysteem is melding gemaakt. De plasma-renine-activiteit van de SHR is verhoogd t.o.v. twee normotensieve stammen, namelijk de Wistar/NIH (National Institute of Health)- en de Sprague Dawley-stam (DE JONG e.a. 1972a en b). Behalve een te hoge plasma-renine-activiteit is ook een hoge renine-activiteit in de submaxillaire speekselklieren aangetroffen. De normotensieve Wistar-Kyoto-stam, waarvan de SHR-stam is afgeleid, vertoont echter voor deze grootheden dezelfde waarden als de SHR-stam. In beide stammen is de verhoging van de renine-activiteit afhankelijk van de leeftijd. Bij de SHR stijgt de activiteit pas nadat de bloeddruk verhoogd is. De hoge renine-activiteit in plasma en speekselklieren lijkt een eigenschap te zijn van de oorspronkelijke Wistar-Kyoto-

stam en niet van essentieel belang voor de hypertensie. Dit laatste blijkt ook uit het feit dat nefrectomie in combinatie met excisie van de submaxillaire speekselklieren de plasma-renine-activiteit wel doet dalen maar de bestaande hypertensie niet beïnvloedt. Het bovenstaande wijst erop dat men voorzichtig dient te zijn met de keuze van normotensieve dieren die als controle moeten dienen. Deze waarnemingen en andere biochemische bepalingen uitkomsten duiden erop dat de Wistar-Kyoto nog steeds de meest geschikte controlestam is voor de SHR. Wegens het grote aantal generaties inteelt van de SHR-stam (F₃₀) en omdat er verschillende sublijnen bestaan, lijkt het gewenst ook van terugkruisingen gebruik te maken. Bij het selecteren op hoge bloeddruk en vervolgens intelen, kan onbedoeld ook op andere kenmerken worden meegeselecteerd, die niet relevant zijn voor de hypertensie.

Experimenten, in de vorm van parabiose tussen SHR en normotensieve ratten, duiden niet op een belangrijke bijdrage van een humorale factor. Het feit dat de bloeddruk bij SHR-ratten in de laatste week van de dracht (duur 3 weken) tot bijna normotensieve waarden daalt, is een aanwijzing dat humorale factoren het niveau van de hypertensie wel sterk kunnen beïnvloeden.

OKAMOTO en medewerkers veronderstelden reeds vroeg dat een centrale disfunctie, wellicht gelokaliseerd in de hypothalamus, causale betekenis heeft voor de hypertensie van de SHR. Deze onderzoekers meenden dat de hypertensie wordt teweeggebracht door een combinatie van endocriene factoren en verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel. Alhoewel sommige onderzoekers afwijkingen hebben vastgesteld van het hypofyse-bijnier- en van het hypofyse-schildklier-systeem van de SHR, is nog niet duidelijk of deze bijdragen tot de hypertensie. De aanwijzingen voor een sterke neurogene component bij deze hypertensie zijn veel duidelijker. Uit onderzoek is gebleken dat een intacte sympathicus een voorwaarde is voor de ontwikkeling van hypertensie bij de SHR (PROVOOST en DE JONG 1976). Chemische sympathectomie, d.m.v. in de eerste week na de geboorte toegediende 6-hydroxydopamine, schakelt het sympathische zenuwstelsel gedurende het gehele verdere leven uit, ofschoon het bijniermerg wel blijft functioneren. De ontwikkeling van renale en zout-DOCA-hypertensie wordt door deze chemische sympathectomie niet geblokkeerd, maar het ontstaan van de hypertensie bij de SHR wordt er grotendeels door onderdrukt. Ook bij de genetisch hypertensieve stam uit Nieuw-Zeeland is dit waargenomen.

Het te hoge bloeddruk-niveau wordt waarschijnlijk voor een groot deel bepaald door een centraal geëneerde activering van het sympathische zenuwstelsel. Deze sympathische activiteit komt vooral tot uiting in een verhoogde perifere weerstand. Het hartminuutvolume van de SHR is in de acute noch in de chronische fase van de hypertensie verhoogd. Door OKAMOTO (1969) werd aangetoond dat midcolliculaire

doorsnijding, het zg. „cerveau isolé”, geen invloed heeft op de hypertensie van de SHR, maar dat decerebratie, het zg. „encéphale isolé”, de bloeddruk doet dalen. Dit wijst op een belangrijke invloed van structuren in de pons en de medulla oblongata. In ons laboratorium is een verhoogd gehalte aan catecholaminen, speciaal van adrenaline, in sommige kernen van het centrale zenuwstelsel aangetoond, die bij de bloeddrukregulering zijn betrokken (VERSTEEG e.a. 1976). Dit geldt o.a. voor de nucleus tractus solitarii, die grote betekenis heeft bij de bloeddrukregulatie via de baroreceptorreflex. Alhoewel aan structuurverandering van de vaatwand bij de SHR betekenis is toegeschreven, acht YAMORI (1976) de neurogene component een van de belangrijkste factoren voor het ontstaan van deze hypertensie. In de chronische fase kunnen adaptieve biochemische en structuurveranderingen van de vaatwand mede de hypertensie in stand houden. Deze veranderingen zouden echter niet specifiek zijn, maar zouden zich bij iedere experimentele hypertensie kunnen voordoen.

De spontaan hypertensieve rattensubstam met predispositie voor cerebraal vaataccident

Zoals reeds is vermeld, bestaan er thans verschillende lijnen in de SHR-stam. Interessant is daaronder de SHR-Stroke-Prone-substam, die als bijzonder kenmerk heeft het voorkomen van een hoog percentage cerebrovasculaire accidenten (OKAMOTO e.a. 1974). OKAMOTO (1969) beschrijft sectiebevindingen bij SH-ratten die een natuurlijke dood gestorven waren. Hij verdeelde de dieren in twee groepen, naar gelang de systolische bloeddruk lager of hoger was dan 200 mm kwik (tabel 2). Het blijkt dat bij SH-ratten met een bloeddruk boven de 200 mm kwik het aantal myocardlaesies sterk toeneemt. De in tabel 2 vermelde afwijkingen laten zich pas geruime tijd nadat de hypertensie stabiel geworden is, vaststellen, op een leeftijd van circa 15 weken. Het is opvallend dat het percentage cerebrale laesies in beide groepen gering

TABEL 2
SECTIEBEVINDINGEN BIJ SHR-DIEREN*

Aard van de laesie	Systolische bloeddruk	
	<200 mm kwik	>200 mm kwik
Cerebrale laesies (bloedingen, infarcten)	8%	12%
Myocardlaesies (infarcten, fibrosis)	19%	72%
Nephrosclerosis	17%	40%
Maligne vasculaire laesies (periarteriitis nodosa, arterio(lo)necrosis, proliferatieve arteri(oli)tis)	37%	57%

*OKAMOTO (1969); OKAMOTO e.a. (1972)

is, namelijk ongeveer 10. Er was echter enig verschil waar te nemen tussen de verschillende lijnen van de SHR-stam. Men is in de twee lijnen met het hoogste percentage cerebrovasculaire laesies gaan selecteren. Alleen nakomelingen van dieren die aan cerebrovasculaire accidenten (CVA) waren gestorven, werden voor de fok gebruikt. Aldus steeg na 14 generaties van selectie in beide lijnen het percentage CVA tot 90. Behalve deze twee lijnen waren er ook met een gering percentage CVA, namelijk 5. Deze substammen werden respectievelijk de SHR-Stroke-Prone en de SHR-Stroke Resistant genoemd.

Op dezelfde wijze als bij de oorspronkelijke SHR-stam is bij deze Stroke Prone-substammen genetisch onderzoek verricht. De predispositie voor CVA bleek op ongeveer dezelfde wijze te worden overgeërfd als de hypertensie (NAGAOKA e.a. 1977): een polygenetische overerving, met een additief karakter. Het minimaal aantal major genen is ook in dit geval klein en wordt geschat op ongeveer drie. Door kruising van de SHR-Stroke-Prone met ratten van de Stroke Resistant-lijnen is aangetoond dat CVA bij hypertensieve dieren evenzeer bepaald wordt door het percentage van de Stroke-Prone genen als door het niveau van de hypertensie (NAGAOKA e.a. 1977).

Het ontstaan van CVA is dus in hoge mate erfelijk bepaald, maar door manipulatie van omgevingsfactoren is het percentage sterk te beïnvloeden (YAMORI e.a. 1977). Het kan worden verhoogd door stress, zoutbelasting, en verschillende andere dieetfactoren. Een daling van het percentage werd waargenomen na een behandeling met antihypertensiva. Behandeling met oestrogenen verlaagde het niveau van de hypertensie en deed bij de mannelijke dieren het percentage CVA dalen. Behandeling met androgenen versnelde het ontstaan van ernstige hypertensie en deed het percentage CVA bij vrouwelijke dieren toenemen. Een dieet met een hoog gehalte aan vetten en cholesterol deed het percentage CVA bij de SHR-Stroke-Prone-dieren dalen. YAMORI c.s. nemen aan dat een dieet met een hoog gehalte aan vetten en cholesterol een vettige degeneratie in de vaatwand veroorzaakt en mede hierdoor de reactiviteit van het vaatbed vermindert. Dit heeft een daling van het niveau van de hypertensie tot gevolg en daardoor zou bij dergelijke dieren het percentage CVA omlaag gaan. Bij een dieet dat 50% eiwit bevatte deed zich geen CVA meer voor in de Stroke-Prone-lijn (SIMPSON en PHELAN 1976).

Van al deze factoren is de bloeddrukverhoging voor het ontstaan van CVA de belangrijkste. Er is een hoge mate van correlatie tussen CVA enerzijds en anderzijds de leeftijd van aanvang en de hoogte van de hypertensie en het tijdsverloop waarin het maximale bloeddruk-niveau wordt bereikt. Een zich op jonge leeftijd, snel ontwikkelende hypertensie, die een hoog maximaal niveau bereikt, is zeer nauw gecorreleerd aan CVA. Er zijn aanwijzingen dat ook humorale factoren, zoals het renine-angiotensinesysteem, van

invloed zijn. Ook veranderingen van de fysisch-chemische eigenschappen van de vaatwand zouden betekenis hebben voor het ontstaan van CVA.

Er zijn behalve dat ook lokale factoren van belang. In dit verband leggen YAMORI e.a. (1977) vooral de nadruk op de overeenkomst met de menselijke pathologie. Bij 1200 ratten van de SHR-stam werd de lokalisatie van de cerebrovasculaire laesies bestudeerd. De predilectieplaatsen bleken bij de rat en de mens niet gelijk te zijn, maar er was wel een gemeenschappelijk kenmerk. In beide soorten worden de predilectieplaatsen van bloed voorzien door zg. recurrenente bloedvaten, dit zijn bloedvaten die tegengesteld aan de stroomrichting aftakken. Een gebied dat door een recurrent vat wordt voorzien, heeft een geringere bloeddorstrooming en de hematocriet is er lager. Men neemt aan dat dit tot een relatief zuurstoftekort leidt waardoor eerder degeneratieve vaatveranderingen ontstaan. Dit wordt nog versterkt door de bestaande hypertensie. Veel meer onderzoek is echter noodzakelijk om de betekenis van de verschillende factoren voor het ontstaan van CVA bij de SHR-Stroke-Prone stam vast te stellen. Japanse onderzoekers houden zich intensief bezig met dit onderwerp, mede omdat daar te lande de frequentie van CVA zo hoog is. Bij de Japanse bevolking wordt meer dan 60% van de complicaties van hypertensie gevormd door sterfte ten gevolge van CVA.

Er zijn thans dus een aantal diermodellen beschikbaar voor het bestuderen van de spontane hypertensie. De pathofysiologie van deze genetisch bepaalde vormen van hypertensie is nog niet opgehelderd, maar bij de SHR-stam lijken neurogene factoren een belangrijke rol te spelen. Interessant is dat het optreden van cerebrovasculaire accidenten onder invloed kan blijken te staan van genetische factoren.

SUMMARY

The spontaneously hypertensive rat strain as a model for essential hypertension and for cerebrovascular disease. — Currently, four rat strains with genetically determined spontaneous hypertension or with a genetically determined predisposition for hypertension are available for experimental pathological research. A description is given of the breeding process of one of these strains, the spontaneously hypertensive rat strain (SHR). A more detailed explanation is presented of certain aspects of the pathophysiology of these animals. From this SHR-strain, a sub-strain with a genetically determined predisposition for cerebrovascular disease has recently been developed. Some factors that influence the occurrence of cerebrovascular lesions are discussed.

LITERATUUR

BIANCHI, G., U. FOX en E. IMBASCIALE (1974) *Life Sci.* 14, 339. — DAHL, L. K., M. HEINE en L. TASSINARI (1962) *Nature (Lond.)* 194, 480. — JONG, W. DE, W. LOVENBERG en A. SJOERDSMA (1972a) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 139, 1213; (1972b) *Biochem. Pharmacol.* 21, 2123. — JONG, W.

DE, F. P. NIJKAMP en B. BOHUIS (1975) *Arch. int. Pharmacodyn.* 213, 272. — NAGAOKA, A., H. IWATSUKA, Z. SUZUOKI, e.a. (1977) *Amer. J. Physiol.* 230, 1354. — OKAMOTO, K. (1969) Spontaneous hypertension in rats. In: G. W. RICHTER en M. A. EPSTEIN, *International review of experimental pathology*, Vol. VII, bl. 227. Academic Press, New York. — OKAMOTO, K. en K. AOKI (1963) *Jap. Circulat. J. (En.)* 27, 282. — OKAMOTO, K., Y. YAMORI, A. OOSHIMA, e.a. (1972) Establishment of the inbred strain of the spontaneously hypertensive rat and genetic factors involved in hypertension. In: K. OKAMOTO, *Spontaneous hypertension. Its pathogenesis and complications*. Springer-Igaku Shoin, Berlijn, Tokio. — OKAMOTO, K., Y. YAMORI en A. NAGAOKA (1974) *Circulat. Res.* 34/35, 1. — PROVOOST, A. P. en W. DE JONG (1976) *Clin. exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 3, 145. — SIMPSON, F. O. en E. L. PHELAN (1976) *Clin. exp. Pharmacol.*

Physiol. Suppl. 3, 1. — SMIRK, F. H. en W. H. HALL (1958) *Nature (Lond.)* 182, 727. — TANASE, H., Y. SUZUKI, A. OOSHIMA e.a. (1970) *Jap. Circulat. J. (En.)* 34, 1197. — VERSTEEG, D. H. G., M. PALKOVITS, J. VAN DER GUGTEN e.a. (1976) *Brain Res.* 112, 429. — YAMORI, Y. (1976) Interaction of neural and non-neural factors in the pathogenesis of spontaneous hypertension. In: S. JULIUS en M. W. ESTER, *The nervous system in arterial hypertension*, bl. 17, Thomas, Springfield, Ill. — YAMORI, Y., R. HORIE, I. AKISUCHI e.a. (1977) Pathogenic mechanisms and the prevention of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. In: W. DE JONG, A. P. PROVOOST, en A. P. SHAPIRO, *Hypertension and brain mechanisms. Progress in brain research*, 47, 219. Elsevier, Amsterdam.

Augustus 1977.

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Betekenis van de optokinetische nystagmus

Vraag 6. Welke afwijkingen kan men vinden bij het onderzoek van de optokinetische nystagmus met de bekende draaitrommel, voorzien van zwarte strepen op witte achtergrond? Kan men deze op een of andere wijze kwantificeren en welke betekenis hebben afwijkingen in, of het totaal ontbreken van de optokinetische nystagmus? Moet men altijd beide ogen gelijktijdig onderzoeken of heeft het ook zin de ogen afzonderlijk te onderzoeken?

Antwoord. Wanneer men de optokinetische nystagmus wil opwekken en daartoe de gebruikelijke gestreepte trommel voor de ogen van de patiënt draait, zal de snelheid van zijn ogen gedurende de langzame fase van de nystagmus ongeveer de snelheid van de prikkel evenaren tot een prikkelsnelheid van ongeveer 30° per seconde. Bij hogere prikkelsnelheden blijft de snelheid van het oog in toenemende mate achter. De beslissende kwantitatieve maatstaf voor de optokinetische nystagmus is de hoeksnelheid van de langzame fase.

Grofweg kan men bij dit onderzoek de volgende afwijkingen vinden: 1. Asymmetrie in de hoeksnelheid van de langzame fase. Bij observatie met het blote oog zal dat tot uiting kunnen komen in een kleinere amplitudo van de snelle fase en (of) een kleiner aantal snelle slagen.

2. Bilaterale verlangzaming, die uiteraard zonder registratie moeilijk is vast te stellen.

3. Gestoorde vorm van de optokinetische nystagmus, vooral het veelvuldig optreden van snelle, grove rukken in plaats van de langzame nystagmus-fase.

4. Totaal opheven optokinetische nystagmus.

5. Inversie van de optokinetische nystagmus, d.w.z. de langzame fase van de optokinetische nystagmus is

in dezelfde richting als de beweging van het prikkelpatroon.

Bij de beoordeling van de optokinetische nystagmus dient men steeds te bedenken dat medicamenten de optokinetische nystagmus kunnen storen en dat de patiënt willekeurig zijn optokinetische nystagmus kan onderdrukken door toe te laten dat de prikkel voor zijn ogen vervaagt. Als de optokinetische nystagmus van slechte kwaliteit is of niet opwekbaar dan dient de onderzoeker de patiënt aan te sporen de strepen te bekijken. Bij gebruik van een strip met interessante plaatjes heeft men geen problemen met de aandacht voor de prikkel.

Een asymmetrie van de optokinetische nystagmus is een „hard sign” en betekent bijna altijd een laesie van het centrale zenuwstelsel. Een verdere lokalisatie binnen het centrale zenuwstelsel is echter niet mogelijk, tenzij meer gegevens bekend zijn. Bij supra-tentoriële laesies van de pariëtale kwab en soms van de occipitale kwab, voornamelijk bij tumoren, is de optokinetische nystagmus naar de contralaterale kant gestoord. Een voorbijgaande stoornis van de optokinetische nystagmus ziet men bij laesies van de contralaterale frontale kwab. Asymmetrie van de optokinetische nystagmus wordt ook gevonden bij aandoeningen van de hersenstam, maar over de lateralisatie weten wij nog te weinig.

Een afname van de hoeksnelheid van de langzame fase van de optokinetische nystagmus bij toenemende prikkelsnelheid is eveneens een „hard sign” en wijst gewoonlijk op een laesie van de hersenstam. Inversie van de optokinetische nystagmus wijst meestal op een congenitale nystagmus.

Het is verstandig beide ogen gelijktijdig te onderzoeken en bij verdenking op een congenitale nystagmus ook nog beide ogen afzonderlijk te prikkelen. Bij personen met een congenitale nystagmus latens is