

# Hartgrondig

## Constitutie, stress en het hart

K. GILL

---

Het verzoek van de redactiecommissie een artikel over 'hartgrondig' te schrijven waarin wordt ingegaan op de relatie tussen constitutie, stress en het hart, wijst enerzijds in de richting van het hart als symbool van het gevoelsleven, anderzijds in de richting van de pathofysiologie en pathogenese van onze zuigperspomp. Omdat een en ander zoveel mogelijk wordt besproken in de specifieke situatie van de huisartspraktijk, zullen allereerst de anamnese, stethoscoop en tensiometer de revue passeren. Vervolgens worden de relaties tussen constitutie en stress, stress en hart, en hypertensie en constitutie aan een beschouwing onderworpen. Het hart als biologische klok en endocrien orgaan zullen in het licht van nieuwe inzichten worden besproken. Enkele vragen naar aanleiding hiervan en een beschouwing besluiten dit artikel.

---

### Anamnese, stethoscoop en tensiometer

Het menselijk lichaam bevat waarschijnlijk geen orgaan, dat zo vervlochten is met de taal als het hart. 'Onze taal zit vol hart', schreef de Nederlandse Hartstichting bij de aankondiging van 'De taal van het hart' van de letterkundige hartspecialist Bernlef.<sup>1</sup> Ook al is de ontdekking van de snaargalvanometer in 1903 door Einthoven (1860-1927), ter registratie van de elektrische gebeurtenissen in de hartspier, van ongekende betekenis geweest en een onuitputtelijke bron van informatie geworden, de taal van de patiënt blijft een onmisbaar element in de anamnese.

Terecht stellen de cardiologen *Hamer en Lie* dat het bij een groot aantal patiënten met hartklachten mogelijk is met behulp van de anamnese, stethoscoop en tensiometer tot een diagnose en een eventuele behandeling te komen.<sup>2</sup> Deze auteurs beschrijven het hart als een 'emotioneel, centraal functionerend en vaak voelbaar werkend orgaan' en wijzen erop dat het belangrijk is dat de patiënt voor de cardiale anamnese rustig zijn verhaal moet kunnen vertellen. Behalve dat hiervan een rustgevend effect kan uitgaan bestaat tevens de

mogelijkheid, dat de arts een betere indruk krijgt van de houding van de patiënt ten opzichte van zijn klachten. Door te kijken en te luisteren kan het type-A-gedrag als 'overt behaviour pattern' voor de huisarts herkenbaar worden. En wat misschien nog belangrijker is: verschijnselen van vitale uitputting en depressiviteit, als voorlopers van het hartinfarct, kunnen worden waargenomen.<sup>3 4</sup>

### Constitutie en stress

Hippocrates (460-377 v. Chr.), de scherpe waarnemer, zou vooral in zijn diagnostiek en therapie naar het gestel hebben gekeken, de *vis medicatrix naturae*, en de arts hebben beschouwd als *minister non magister naturae*.<sup>5</sup>

Hoewel de huisarts inzicht dient te hebben in de wisselwerking van biologische, psychologische en ecologische mechanismen als uitdrukkingen van de mens als een eenheid,<sup>6</sup> wordt het begrip constitutie in de geneeskunde toch weinig expliciet gehanteerd c.q. in de diagnostiek betrokken. Constitutie zegt zowat iets over de erfelijke aanleg als over de invloeden op de mens van buitenaf: riskante leefgewoonten en fysisch-chemische milieu-invloeden. We denken hierbij aan het biologische substraat – het limbische systeem en de hypothalamus – en de fysiologische respons van het psycho-neuro-endocriene systeem op lawaai, 'crowding', levensgebeurtenissen, taakbelasting en afwezigheid van werkbelasting.

De psychiater Kretschmer (1888-1964) heeft de lichaamsbouw van de mens onderscheiden in het leptosome, pynische, mesosome en dysplastische type. Deze uitingen van de constitutie bracht hij in verband met de persoonlijkheid, maar eveneens met de affiniteit voor verschillende aandoeningen.

In het verlengde hiervan ligt het prospectieve onderzoek van *Friedman and Rosenman* over de rol van gedrag en persoonlijkheidsstructuur bij het ontstaan van hartaandoeningen. Zij spreken van het zogenaamde 'coronary-pronebehaviour-pattern' of het type-A-ge-

drag van mensen die steeds meer dingen tegelijk in minder tijd willen doen, agressief en ambitieus zijn. Voorts toonden zij en anderen bij de A-typen een verband aan met cardiovasculaire aandoeningen, met name het hartinfarct.<sup>7 8</sup> In langlopende onderzoeken, zoals de Western Collaborative Group Study en de Framingham studie, kon dit verband worden bevestigd.

Het begrip constitutie had reeds nieuwe impulsen gekregen door de ontwikkeling van de psychofysiologie en het stressonderzoek van de patholoog Selye met de neurohormonale factoren, die via neurotransmitters orgaanssystemen kunnen beïnvloeden. Onder stress zullen we hier verstaan: de belastende invloed van de omgeving op een individu en de fysieke en psychische respons daarop.

Van recente datum is de psycho-immunologie, waarin de invloed van psychosociale factoren, zoals stressvolle levensgebeurtenissen en emoties, op de T-lymfocyten is aangetoond.<sup>9-12</sup> Deze invloed is vooral onderzocht bij mensen met conjugaal verdriet. De resultaten van deze onderzoeken hebben voor het handelen van de huisarts nog geen consequenties, omdat de suppressie van de T-lymfocytenstimulatie uitsluitend op proeven in vitro betrekking heeft. Huisartsen zullen het daarom moeten stellen met de wetenschap dat mensen met verdriet na een zwaar verlies en andere emoties tot een risicogroep kunnen behoren. In deze groep worden meer functionele klachten, cardiovasculaire en andere aandoeningen, ongevallen en overlijden waargenomen dan in een controlegroep.

Welke mechanismen hierbij een rol spelen, is nog niet helemaal duidelijk.<sup>13</sup> Wel is duidelijk dat de huisarts die constitutie en stress expliciet in zijn handelen wil integreren, zich beweegt op de grensvlakken van zijn vakgebied met de fysiologie, psychologie en immunologie.

### Stress en het hart

Het is reeds lang bekend dat stressvolle gebeurtenissen een hartinfarct ten gevolge kunnen hebben. In 1628 beweerde William Harvey (1578-1657) reeds: 'Every affection of the mind is attended with either pain or pleasure, hope or fear is the cause of an agitation whose influence extends to the heart'. John Hunter, de bekende chirurg uit de 18de eeuw, met zijn opvliegende en moeilijke karakter een A-type, ondervond het gezegde van Harvey: hij stierf plotseling

na een ruzie met een bestuurslid van het St. George ziekenhuis te Londen.<sup>14</sup>

In het oude stress-concept is Hunters dood een interactie tussen zijn persoonlijkheid en de ruzie als emotionele gebeurtenis. Het verhaal vertelt ons echter niet hoe het was gesteld met Hunters coronaire arteriën op 83-jarige leeftijd. In dit kader verrichtten *Crisp et al.* een gecontroleerd onderzoek naar het verband tussen tussen myocardinfarct en emoties bij een groep patiënten van 40-65 jaar in een huisartsengroepspraktijk in Londen.<sup>8</sup> In het jaar vóór het infarct onderscheidde de toekomstige patiënten zich van de controlegroep door meer somatische klachten: zweten, atriumfibrillaties en -flutters en verlies van libido. Voorts vertoonden ze meer tekenen van somberheid, angst, vermoeidheid, alsmede van perfectionisme, en ze voelden zich het gelukkigst als ze werkten. Weliswaar consulteerden ze hun huisarts niet vaker dan de patiënten in de controlegroep, maar ze behoorden wel tot het type A, ze rookten en ze hadden een verhoogde Quetelet-index. Dit retrospectieve psychobiologische onderzoek roept echter vragen op, omdat andere risicofactoren als hypertensie, atherosclerose en een verhoogd serumcholesterol daarin niet werden betrokken.

Al veel eerder constateerden *Young et al.* in een groep van 4500 weduwnaars van 54 jaar en ouder dat het verlies van de partner in de eerste zes maanden een sterftecijfer te zien gaf dat 40 procent hoger lag dan het sterftecijfer van gehuwde mannen van dezelfde leeftijd.<sup>15</sup> *Parkes et al.*, die deze weduwnaars tot negen jaar na het overlijden van de partner volgden, vonden dat het grootste deel van de mortaliteit (67 procent) aan hartinfarcten was toe te schrijven.<sup>16</sup>

Wat is van deze selectie uit de literatuur tot dusver relevant voor de huisarts en in hoeverre bezitten de genoemde onderzoeken een predictieve validiteit?

*Meyler* geeft op deze vraag een onduidelijk antwoord: 'Coronaire hartziekte is een klinisch symptomencomplex, onder meer bestaande uit angina pectoris, hartinfarct en acute hartdood, dat op niet-voorspelbare wijze wordt veroorzaakt door morfologische en (of) functionele afwijkingen van het arteriële coronariesysteem'.<sup>17</sup> Relevant voor de huisarts is dat stress niet als enige en dominante factor voor het optreden van coronaire hartziekte kan worden aangemerkt. Variabelen als constitutie in de zin van familiale aanleg, leeftijd, overmatig gebruik van cho-

lesterol met coronaire atherosclerose, roken van sigaretten en hypertensie blijven de belangrijkste risico-indicatoren. Dat neemt niet weg dat, onafhankelijk van deze traditionele risicofactoren, type-A-gedrag lijkt bij te dragen tot de klinische gevolgen van atherosclerotische coronairvaten.<sup>18</sup>

### Hypertensie en constitutie

Vanwege het feit dat coronaire hartaandoeningen familiair voorkomen en hypertensie tot een van de risicofactoren behoort, kan men zich afvragen of er een relatie bestaat tussen hypertensie en constitutie.

*Feinleib* heeft een uitvoerig literatuuronderzoek verricht naar de genetische en familiale invloed op de bloeddruk en eenzijdige en twee-eiige tweelingen en niet verwante personen. Hierbij werd getracht een onderscheid te maken tussen genetische factoren en omgevingsfactoren. De auteur komt tot de conclusie dat 60 procent van de gevallen van hypertensie kan worden toegeschreven aan erfelijke factoren.<sup>19</sup>

Omdat onder constitutie zowel erfelijke als omgevingsfactoren worden begrepen, zullen we in onze beschouwing levensgewoonten als roken, alcohol, overgewicht en zoutgebruik, en milieu-invloeden zoals stress, moeten beschouwen in relatie tot de cardiovasculaire reactiviteit.

- Tussen *roken* en verhoging van de bloeddruk is geen duidelijk verband waargenomen.<sup>20</sup>

- Van de gevallen van hypertensie zou 5 procent aan het gebruik van *alcohol* kunnen worden toegeschreven.<sup>20</sup>

- In de Framingham study werd 10 procent van de tensievariantie toegeschreven aan verschillen in het *lichaamsgewicht*.<sup>21</sup>

- De gevoeligheid voor *zout* zou erfelijk zijn bepaald en daarom individuele verschillen vertonen. Toch wordt het toevoegen van zout in het algemeen als een risicofactor voor het ontstaan van hypertensie beschouwd, omdat bij bevolkingen zonder zouttoevoeging op hogere leeftijd geen hypertensie zou voorkomen.<sup>22</sup> Wellicht moeten we dan de Boeddhistische monniken, met hun dagelijks gebruik van 20 g zout en een normale bloeddruk, tot de genetisch bepaalde ongevoeligen rekenen.<sup>23</sup>

- De fysieke respons op *stress* (een belastende invloed van de omgeving inzake verantwoordelijkheid, status-incongruentie of afwezigheid van 'social support') kan een aantal pathofysiologische reacties opleveren, zoals tachycar-

die. Als deze reacties lang aanhouden en aan bepaalde persoonlijkheidskenmerken zijn gekoppeld, is het ontstaan van een essentiële hypertensie aannemelijk.

*Jenkins et al.* hebben hiernaar een prospectief onderzoek verricht bij vliegverkeersleiders. De respondenten werden in drie groepen verdeeld:

- normotensieven, die drie jaar een normale bloeddruk hielden;
- hypertensieven, die bij het begin van het onderzoek reeds een verhoogde bloeddruk hadden;
- toekomstige hypertensieven, die in de loop van drie jaar een hypertensie ontwikkelden.

De deelnemers aan de derde groep vertoonden opvallend minder levensveranderingen ten opzichte van de andere groepen en ontkenden de opofferingen die ze zich voor hun carrière moesten getroosten. Ze werden voorts sociaal het hoogst gewaardeerd en scoorden hoog ten aanzien van hun 'coping behaviour' en stress-hantering.<sup>24</sup> De onderzoekers concluderen dat hypertensie niet rechtstreeks door de werkbelasting ontstaat, maar door de psychofysiologische verdediging tegen onaangename levensomstandigheden.<sup>24</sup>

Deze opmerkelijke onderzoeksresultaten brengen ons weer terug naar het uitgangspunt 'hypertensie en constitutie' en geven reliëf aan de opvatting dat hypertensie 'a disease of regulation' zou zijn.

### Het hart als biologische klok en endocrien orgaan

Uit twee recente *trials* met respectievelijk 847 en 2000 patiënten met een hartaanval blijkt dat de niet-fatale aanvallen een significante clustering om 9 uur 's morgens vertoonden. Deze observatie heeft nieuwe denkprocessen in gang gezet met betrekking tot de biologische ritmen.<sup>25</sup> Omdat ischemie meer wordt toegeschreven aan spasmen van de coronaire vaten dan aan een aggregatie van de trombocyten, zou een toename van catecholaminen, in combinatie met een verhoogde vraag van het hart naar bloed, bij het opstaan kunnen leiden tot spasmen c.q. ischemie.

Heeft deze opmerkelijke bevinding, die eveneens voor angina pectoris en cerebrovasculaire accidenten bleek te gelden – maar in die gevallen moeilijker verklaarbaar is dan bij de hartaanval – consequenties voor het handelen van de huisarts?

Als we bedenken dat de meeste patiënten hun medicamenten na het op-

staan innemen, en dat deze meestal 30 tot 60 minuten vergen alvorens zij effect sorteren, is dat inderdaad het geval: de huisarts kan voor de ochtend een snelwerkend middel voorschrijven, zoals nitroglycerine sublinguaal, of voor het naar bed gaan een langer werkend middel, zoals het transmuraal nitroglycerine of de calciumantagonist verapamil. Van verapamil is bekend dat de werking na een intraveneuze toediening na 1-2 minuten intreedt en ongeveer een half uur aanhoudt; deze toedieningsvorm komt echter niet in aanmerking voor de huisartspraktijk. De huisarts moet er verder rekening mee houden dat een gelijktijdig gebruik met bètareceptorblokkerende middelen hierbij gecontraïndiceerd is. De interactie van deze middelen kan leiden tot hypotensie of decompensatio cordis.<sup>26 27</sup>

Bij een snelle diagnose kan de huisarts een patiënt met een hoog risico ook in aanmerking laten komen voor een meer technologische behandeling met behulp van de ballondilatatie en coronaire trombolysie, de fibrinolytische therapie met streptokinase of urokinase. Omdat bij deze laatste therapeutische ingreep ernstige bloedingen kunnen optreden, wordt sinds 1984 van het veelbelovende trombolyticum 'Tissue Type Plasminogen Activator' (TPA) gebruik gemaakt, waarvan binnenkort humaan recombinant TPA ter beschikking zal komen.<sup>28</sup>

Uit recent fundamenteel wetenschappelijk onderzoek blijkt dat het hart niet alleen de zuigpomp van Harvey (1628) is. Het hart wordt nu tevens als een endocrien orgaan gezien met de atriale natriuretische factor als hormoon. Dit hormoon wordt bij dilatatie van het rechter atrium (decompensatio cordis) afgescheiden.<sup>29</sup> Voorts is gebleken dat het hormoon een rol speelt bij de regulatie van de bloeddruk en de diurese.

Deze vinding zal voor de huisarts vooralsnog niet direct consequenties hebben voor de preventie en behandeling van hartaandoeningen, maar wel voor het denken over het hart: pomp én klier.

## Vragen

Vele aandoeningen zijn te beschouwen als de resultante van genetische, milieu- en psychosociale factoren, die in wisselende mate een rol spelen. Zo is de atopische constitutie en bronchiale hyperreactiviteit in belangrijke mate genetisch bepaald. Deze dispositie uit zich

in een reactie op de in het milieu voorkomende stoffen al of niet met ziekteverschijnselen. Deze respons is te vergelijken met de invloed van het psycho-neuro-endocriene systeem (het limbische systeem, hypothalamus en hypofyse) op het hart en de bloedvaten. Langs deze weg kunnen cognitieve processen tot gelding komen en kunnen we van een cardiovasculaire reactiviteit spreken.

Moeten we nu het infarct met klinische verschijnselen als hyperreactiviteit en de stille ischemie en hypertensie zonder klachten als reactiviteit opvatten?

Een andere vraag is of de huisarts hypertensieve patiënten hoe dan ook moet behandelen tot ze normatief zijn geworden, of zich tevreden mag stellen met een significante verlaging van de bloeddruk. Tijdens het elfde wetenschappelijk congres van de International Society of Hypertension bleek dat nog een open vraag te zijn, met name ten aanzien van een intensievere behandeling inclusief de bijwerkingen in relatie tot de vermindering van het aantal hartinfarcten en de sterfte.<sup>29</sup>

## Beschouwing

Wat heeft deze verkenning over constitutie, stress en hart nu voor de huisarts opgeleverd?

- Anamnese, stethoscoop en bloeddrukmeter blijven de belangrijkste instrumenten voor het handelen van de huisarts.

- Constitutie in de zin van gestel, erfelijke aanleg en leefgewoonten is een moeilijk hanteerbaar begrip, te meer omdat hartaandoeningen een resultante zijn van genetische, milieu- en psychosociale factoren.

- Het is evident dat een niet-rokende huisarts overtuigender en geloofwaardiger kan interveniëren dan een rokende huisarts. Voorts blijkt uit Brits en Amerikaans onderzoek dat 'een simpel advies van de huisarts om te stoppen met roken een significante uitwerking heeft op een uiteindelijk stoppen met roken'.<sup>30</sup>

- Uit epidemiologisch onderzoek is bekend dat de sterfte aan coronaire hartziekten in Groenland en Japan het laagst is in de geïndustrialiseerde wereld. De hoge visconsumptie in deze landen zou dit fenomeen kunnen verklaren. De longitudinale Zutphen Studie heeft uit een oogpunt van preventie geleid tot de aanbeveling een à twee keer per week vis te gebruiken.<sup>31</sup>

- Het zonder meer adviseren van een lafhartige voeding verdient hartgrondig te worden heroverwogen. Behoort een

patiënt tot de gevoeligen of ongevoeligen voor zout, waarschijnlijk bepaald door het al of niet voorkomen van genetisch bepaalde membraamdefecten? Deze vraag is van belang, omdat de zout-bloeddruk-hypothese nog controversieel is<sup>32</sup> en er steeds meer aanwijzingen komen dat een farmacotherapeutische behandeling van patiënten met een milde hypertensie geen of nauwelijks een vermindering oplevert van het aantal hartinfarcten en de totale sterfte in de populatie.<sup>33</sup> Ten aanzien van de circa 1.500.000 volwassenen in Nederland met een diastolische bloeddruk van 90-105 mm Hg<sup>34</sup> zou overwogen kunnen worden niet meer het zoutarme dieet te adviseren, maar een calcium- en magnesiumrijk dieet.<sup>35 36</sup> Deze strategie zou kunnen leiden tot een grotere compliantie, een kostenbesparing en een geringere medicalisering.

- Patiënten met een belaste familie-anamnese verdienen aandacht als zich prodromi aandienen: zweten, verlies van libido, somberheid, angst en vermoeidheid, en als deze verschijnselen vergezeld gaan van een type-A-gedrag, roken, overgewicht en ingrijpende levensveranderingen. Vroegtijdige herkenning hiervan kan leiden tot een adequate behandeling en geruststelling door de huisarts. Mogelijk wordt hiermee tevens 'de psychische stress van een ziekenhuisverwijzing' onder ernstiger omstandigheden vermeden.<sup>2</sup>

- Stress en hartaandoeningen zijn in het jongste verleden in verband gebracht met de zogenaamde 'managersziekte'. Hoewel het hartinfarct in deze groep van mensen relatief het belangrijkste is, 'omdat ze verder zo gezond zijn', vertonen hun ondergeschikten in absolute zin een hogere incidentie en sterfte.<sup>37</sup> Bij stress als determinant van gezondheid en ziekte dient zowel de balans tussen belasting en belastbaarheid als de afwezigheid van werkbelasting in de overwegingen te worden betrokken.

- De farmacotherapeutische behandeling van hartpatiënten houdt in dat de huisarts een weg moet vinden tussen tweehonderd middelen van ongeveer 40 verschillende firma's.<sup>38</sup> Bij keuze hieruit kan het onder andere van belang zijn gebruik te maken van het gegeven dat hartaanvallen een clustering te zien geven om 9 uur 's morgens. Voorts kan uit het oogpunt van compliantie, kostenbesparing en voorkomen van medicalisering worden overwogen de voorkeur te geven aan voedingsadviezen die minder belastend zijn dan een zoutarm dieet.

## Slot

Wie de relatie tussen constitutie, stress en hart nagaat, komt terecht bij de patiënt met een angina pectoris, hartinfarct of acute hartdood en zijn huisarts. De taal van patiënt en huisarts biedt aan beiden een labyrint van wegen, waarin zij de weg vinden of kwijtraken. Voor de patiënt met een hartinfarct gelden de woorden van de Engelse dichter: 'The more you think of dying, the better you will live'. De huisarts met een warm hart kan de patiënt wellicht helpen, vóór het zo ver komt. Het lijkt er althans nu op dat het hartinfarct niet meer een onontkoombaar lot van velen is op de weg naar levensverlenging.

- <sup>1</sup> Bernlef J. De taal van het hart. Lochem: De Tijdstroom, 1974.
- <sup>2</sup> Hamer JPM, Lie KI. Het onderzoek van hart en bloedvaten. In: Bremer GJ, Hoekstra GR, red. Anamnese en onderzoek in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1986.
- <sup>3</sup> Falger PRJ. Biografische analyse en hartinfarct op middelbare leeftijd. Ned Tijdschr Psychol 1987; 42: 11-20.
- <sup>4</sup> Appels A, red. Psychologische risicofactoren voor het hartinfarct. Alphen a/d Rijn, Brussel: Stafleu, 1983.
- <sup>5</sup> Lindeboom GA. Inleiding tot de geschiedenis der geneeskunde. 2e dr. Haarlem: Bohn, 1971.
- <sup>6</sup> Van Es JC, De Melker RA, Goosmann FCL. Kenmerken van de huisarts II Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1983.
- <sup>7</sup> Friedman M, Rosenman RH. Type A behaviour and your heart. New York: Knopf, 1974.
- <sup>8</sup> Crisp AH, Queenan M, D'Souza MF. Myocardial infarction and the emotional climate. Lancet 1984; i: 616-9.
- <sup>9</sup> Batrop RW, Lazarus L, Luckhurst E, et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. Lancet 1977; i: 834-6.
- <sup>10</sup> Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, et al. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. JAMA 1983; 250:

374-7.

- <sup>11</sup> Anonymous. Emotion and immunity [Editorial]. Lancet 1985; ii: 133-4.
- <sup>12</sup> Van Rood YR, Van Rood JJ. Stress en immuniteit: het belang van multidisciplinair onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd 1986; 130: 432-4.
- <sup>13</sup> McAvoy BR. Death after bereavement. Br Med J 1986; 293: 835-6.
- <sup>14</sup> Hunter R, MacAlpine D, eds. W. Harvey. De motu cordis, 1628 quoted in three hundred years of psychiatry 1538-1860. Londen: Oxford University Press, 1963.
- <sup>15</sup> Young M, Benjamin B, Wallis C. The mortality of widowers. Lancet 1963; ii: 454-6.
- <sup>16</sup> Parkes CM, Benjamin B, Fitzgerald RG. Broken heart: a statistical study of increased mortality among widowers. Brit Med J 1969; i: 740-3.
- <sup>17</sup> Meyler FL. De betekenis van gedrag en persoonlijkheid voor het ontstaan van hartaandoeningen. Ned Tijdschr Geneeskd 1982; 126: 1414-5.
- <sup>18</sup> Blumenthal JA, Williams RB, Kong Y, et al. Type A behaviour pattern and coronary atherosclerosis. Circulation 1978; 58: 634-9.
- <sup>19</sup> Feinleib M. Genetics and familial aggregation of blood pressure. In: Onesti G, Klimt CR, eds. Hypertension. Determinants, complications and intervention. New York: Grune and Stratton, 1979.
- <sup>20</sup> Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. Alcohol, tobacco and hypertension. Hypertension 1982; suppl III, 5: 143-50.
- <sup>21</sup> Kannel WB, Dawber TR. Hypertensive cardiovascular disease: The Framingham study. In: Onesti G, Kim KE, Meijer JH, eds. Hypertension: mechanisms and management. New York: Grune and Stratton, 1973.
- <sup>22</sup> Joossens JV. De preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Hartbulletin 1980; 11: 121-4.
- <sup>23</sup> Henry JP, Stephens PM. Stress, health and the social environment. Berlin: Springer, 1977.
- <sup>24</sup> Jenkins CD, Hurst MW, Rose RM, et al. Biomedical and psychosocial predictors of essential hypertension in air-traffic controllers. In: Spiegelberger CD, Sarason IG, Defares B, eds. Stress and anxiety,

Vol. 9. Washington, etc.: Hemisphere Publications, 1985.

- <sup>25</sup> Kolata G. Heart attacks at 9:00 a.m. Science 1986; 233: 417-8.
- <sup>26</sup> Kalsbeek F, Kok JF, Van Marle PH. Materia medica selecta. 2e dr. Amsterdam: Elsevier, 1978.
- <sup>27</sup> Centraal Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad. Farmacotherapeutisch Kompas 1986. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1986.
- <sup>28</sup> Haanen C. Hematologie. In: Anonymus. Toekomstverkenningen op medisch gebied. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1985.
- <sup>29</sup> Van Zwieten PA. Congres van de International Society of Hypertension; Heidelberg 1986. Hartbulletin 1986, 17: 183-4.
- <sup>30</sup> Anonymus. Roken welbeschouwd. 2e dr. 's-Gravenhage: Stichting Volksgezondheid en Roken, 1985.
- <sup>31</sup> Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Conlander C. Fishconsumption and 20-years mortality from coronary heart disease. N Eng J Med 1985; 312: 1205-9.
- <sup>32</sup> Van Binsbergen JJ. Zoutconsumptie en bloeddruk in een huisartspraktijk [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1987.
- <sup>33</sup> Medical Research Council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291: 97-104.
- <sup>34</sup> Gezondheidsraad. Advies inzake hypertensie. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1983.
- <sup>35</sup> Bezilan JM, Villar J, Pineda O, et al. Reduction of bloodpressure with calcium supplementation in young adults. JAMA 1983; 249: 1161-5.
- <sup>36</sup> Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, et al. Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium deficient diets and microcirculatory changes in situ. Science 1984; 223: 1315-7.
- <sup>37</sup> De Jong GA. Ongelijkheid in gezondheid en gezondheidszorg; verklaringen en toekomstverwachtingen. Tijdschr Soc Geneeskd 1980; 58(suppl): 178-83.
- <sup>38</sup> Meyler FL. Geneesmiddelen op zoek naar ziekten, ziekten op zoek naar geneesmiddelen. Natuur en Techniek 1984; 52: 252-67.