

Perifeer arterieel obstructief vaatlijden in de huisartspraktijk: een verborgen ziektebeeld?

H. E. J. H. STOFFERS, V. KAISER, Th. G. J. LEMMENS EN J. A. KNOTTNERUS

In tegenstelling tot de cardiale en cerebrale manifestaties van atherosclerose, heeft perifeer arterieel obstructief vaatlijden tot nu toe weinig aandacht gekregen van de Nederlandse huisartsgeneeskunde. In dit artikel wordt de huidige stand van kennis op het gebied van epidemiologie, diagnostiek, beloop en interventiemogelijkheden met betrekking tot perifeer vaatlijden gepresenteerd. Hieruit blijkt dat die kennis een aantal belangrijke lacunes vertoont.

Inleiding

Perifeer arterieel obstructief vaatlijden in de onderste extremiteiten (hier verder 'perifeer vaatlijden' te noemen) is de meest voorkomende perifere vasculaire aandoening bij de ouder wordende mens. Atherosclerose in de beenarteriën kan tot meer of minder ernstige ischemische verschijnselen aan de benen leiden. De Nederlandse huisartsgeneeskundige wetenschap heeft tot nu toe weinig aandacht besteed aan deze manifestatie van atherosclerose, dit in tegenstelling tot de aandacht voor andere hart- en vaatziekten.¹

In deze literatuurbeschouwing geven wij een overzicht van wat bekend is over de prevalentie, de diagnostiek, het beloop, de prognose en de therapie van perifeer vaatlijden, voor zover dit relevant is voor de huisartspraktijk. Hierbij zal de nadruk liggen op de diagnostiek.

Prevalentiecijfers

Hoeveel patiënten in de huisartspraktijk lijden aan perifeer vaatlijden? Om deze vraag te beantwoorden dient men te beschikken over prevalentiecijfers die verzameld zijn in de huisartspraktijk of in de algemene populatie.

De beschikbare cijfers komen uit drie

soorten onderzoek. Allereerst zijn er onderzoeken waarbij huisartsen de bekende gevallen van claudicatio intermittens registreerden.^{2,3} Daarnaast zijn er populatiestudies die verricht zijn met behulp van de Rose-vragenlijst, een gevalideerde vragenlijst die bedoeld is om mensen met claudicatieklachten op te sporen.⁴⁻⁸ Tenslotte zijn er populatiestudies waarbij niet-invasieve testmethoden zijn gebruikt, zodat ook patiënten met asymptomatisch perifeer vaatlijden konden worden opgespoord.^{8,9} De resultaten van deze onderzoeken zijn samengevat in de tabellen 1 en 2.

Deze cijfers zijn onderling niet helemaal te vergelijken: de noemers van de epidemiologische breuk zijn niet gelijk. Niettemin is het verschil zo groot, dat het vermoeden rijst dat de huisarts veel patiënten met perifeer vaatlijden niet kent. Dat zullen vooral asymptomatische (of atypische) patiënten zijn, maar waarschijnlijk is ook een deel van de patiënten mét (claudicatie)klachten niet bekend bij de huisarts. Verder suggereren de cijfers uit tabel 2 dat het verschil in prevalentie tussen mannen en vrou-

wen in de algemene bevolking niet zo groot is als men tot nu toe heeft aangenomen. Mogelijk verloopt de ziekte bij vrouwen vaker benigne.

Klinische diagnostiek

De huisarts probeert tijdens het consult de klachten van de patiënt en de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek te ordenen tot een beeld dat kan passen bij perifeer vaatlijden of bij een ander been-syndroom (bijvoorbeeld: artrose, veneuze insufficiëntie, phlebitis, perifere neuropathie, spinalisstenose van Verbiest, myalgie).¹⁰⁻¹⁴

Claudicatio intermittens is een typisch symptoom voor perifeer vaatlijden: de patiënt klaagt over het optreden van pijn in een been (meestal de kuit) tijdens het lopen. De pijn verdwijnt snel door stil te staan en treedt opnieuw op als men weer verder loopt (trias van Warren). De pijn treedt eerder op als men sneller of heuvelopwaarts loopt, of als men een zware last draagt. De patiënt heeft geen last van pijn als hij zit of staat. Deze 'typische' klachten zijn opgenomen in de reeds genoemde Rose-vragenlijst. Daarnaast kan een eenzijdig koude-gevoel in de voet bij perifeer vaatlijden passen.

Het lichamelijk onderzoek bij patiënten die op grond van hun klachtenpatroon verdacht worden van perifeer vaatlijden, kan meer of minder uitvoerig zijn. In de eerste kolom van tabel 3 zijn de meest gangbare fysisch-diagnostische mogelijkheden opgesomd.

Tabel 1 Prevalentie van perifeer vaatlijden.

Soort studie	Prevalentie
Registratie van bij de huisarts bekende gevallen van claudicatio intermittens ^{2,3}	0.3-0.7% van de totale praktijkpopulatie
Populatiestudies met de Rose-vragenlijst m.b.t. claudicatio intermittens ⁵⁻⁸	1.8-1.9% in de leeftijdsgroep van ≥ 30 jaar
Populatiestudies met niet-invasieve tests (ook asymptomatische patiënten) ⁸	11.7% in een populatie van 38-82-jarigen

Tabel 2 Prevalentie van perifeer vaatlijden onder bejaarden.

Soort studie	Prevalentie %			
	M/V	65-69 jr	70-74 jr	75+ jr
Registratie van bij de huisarts bekende gevallen van claudicatio intermittens ³	M	5.4		9.6
	V	1.5		3.6
Populatiestudie met niet-invasieve tests (ook asymptomatische patiënten) ⁸	M	12	19	23
	V	12	12.5	21.5

Vakgroep huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

H.E.J.H. Stoffers, huisarts-onderzoeker; V. Kaiser, huisarts-onderzoeker; Th.G.J. Lemmens, huisarts, wetenschappelijk medewerker; Prof. dr. J.A. Knottnerus, arts-epidemioloog, hoogleraar huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: H.E.J.H. Stoffers.

Palpatie van de perifere pulsaties en auscultatie van de arteria femoralis kunnen bovendien ook na inspanning worden uitgevoerd.^{15 16} Verder kan men het functioneren van de perifere circulatie testen door middel van de de hef-hangproeven volgens Ratschow-Bürger, de visueel-flush-methode¹⁷⁻¹⁹ en het bepalen van de maximale pijnloze loopafstand.

Wat is de diagnostische betekenis van een 'typisch' klachtenpatroon en 'klassieke' bevindingen bij lichamelijk onderzoek? Voordat er niet-invasieve testmethoden beschikbaar waren, was er al enig onderzoek verricht naar de betekenis van de perifere pulsaties.²⁰⁻²² Uit die

studies blijkt dat een afwezige arteria dorsalis pedis (ADP) vaak niet op perifeer vaatlijden duidt. Een afwezige arteria tibialis posterior (ATP) daarentegen duidt wel vaak op perifeer vaatlijden, en dat verband neemt toe met de leeftijd. De interdokter-variabiliteit in het vaststellen van afwezige perifere pulsaties is groot.^{21 22}

Sinds er niet-invasieve onderzoekstechnieken bestaan om perifeer vaatlijden vast te stellen, is het mogelijk om in grotere onderzoekspopulaties klachten en fysisch-diagnostische bevindingen te vergelijken met de resultaten van niet-invasief onderzoek. De niet-invasieve tests fungeren dan als standaarddia-

gnosticum. Uit tabel 3, waarin de resultaten van twee studies in de algemene populatie zijn samengevat,^{9 23} valt op te maken dat over een aantal fysisch-diagnostische verrichtingen geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Verder mag geconcludeerd worden dat het met de wel onderzochte procedures niet mogelijk is om met een hoge mate van zekerheid de diagnose 'perifeer vaatlijden' te stellen. Het is wel mogelijk om met een hoge mate van zekerheid te stellen dat iemand *niet* aan perifeer vaatlijden lijdt.

Met het afnemen van een klassieke anamnese (lees: Rose-vragenlijst) worden de asymptomatische en de atypische patiënten (per definitie) gemist. Mogelijk is de betekenis van de anamnese te vergroten door te informeren naar minder typische klachten of sensaties en door het stellen van meer differentieel-diagnostische vragen. En misschien is er voor de 'asymptomatische' fase van de ziekte toch een klachten- en bevindingenpatroon vast te stellen.

Risicofactoren

De risicofactoren voor perifeer vaatlijden komen ongeveer overeen met de risicofactoren voor de andere hart- en vaatziekten. Naast een hogere leeftijd zijn van belang: roken, hypertensie, verlaagde glucosetolerantie, hyperlipidemie, de aanwezigheid van andere hart- of vaatziekten en een cardiaal of vasculair belaste familie-anamnese.^{6 9 24-29}

Doppler-ultrageluid

Met de 'Doppler-stethoscoop' – een handzaam apparaat dat ultrageluid uitzendt en weer opvangt – en een tensiometer kan men systolische drukken meten.^{30 31} De op deze wijze gemeten tensie komt goed overeen met de intraarterieel gemeten tensie.³³ Een vaatstenose veroorzaakt een drukverval distaal van de stenose. Indien er proximaal van de enkel een stenose aanwezig is, zal de tensie aan de enkel verlaagd zijn. Met de Doppler-ultrageluidmethode kan men de systolische tensie aan de enkel en aan de arm vaststellen. De enkel-armindex (EA-index) is het quotiënt van de tensie aan de enkel (ATP of ADP) en die aan de arm (arteria radialis).

Bij gezonde mensen varieert de gemiddelde waarde van de EA-index tussen 100 en 120 procent.^{17 33-37} Van patiënten met claudicatiëklachten wordt gemiddeld een EA-index van 50-80 pro-

Tabel 3 Klinische diagnostiek versus niet-invasieve test bij perifeer vaatlijden.

Klinische diagnostiek	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	VW+ (%)	VW- (%)
Glaudicatiëklachten (Rose) ^{9/23}	19/9	99/99	72/54	88/89
Huidskleur: roodheid, cyanose				
Trofische stoornissen	geen onderzoeksgegevens			
Huidtemperatuurverschil li/re				
Zwakke/afwezige pulsaties: AF ²³	13	98	47	90
AP	geen onderzoeksgegevens			
ATP ²³	71	91	49	96
ADP ²³	50	73	18	93
Souffle arteria femoralis ²³	20	96	37	91
Claudicatie en/of enige polsafwijking ^{9/23}	52/78	95/85	63/40	92/97
Claudicatie én enige polsafwijking ^{9/23}	36/5	99.6/99.6	88/60	88/90

VW+: voorspellende waarde van de positieve testuitslag. VW-: voorspellende waarde van de negatieve testuitslag. AF: arteria femoralis. AP: arteria poplitea. ATP: arteria tibialis posterior. ADP: arteria dorsalis pedis.⁶ Enige polsafwijking⁹: verlaagde of afwezige AF, ATP, ADP en/of souffle AF. Als standaarddiagnostica werden respectievelijk gehanteerd: Doppler EA-Index <90%⁹ en plethysmografie en diverse ultrageluidstechnieken.²³ Populatiegegevens: m/v, 60 jr., n=666⁹ en m/v, 38-82 jr., n=575.²³

Tabel 4 Interpretatie van de waarden van de Enkel-Arm-index.^{17 33 38-42}

Waarde EA-index	Interpretatie
>100%	Bijna altijd gezonde vaten. Een ernstige stenose of occlusie is uitgesloten.
<90% (Buth 1978:<85%)	Bijna altijd is er een meer of minder ernstige stenose aanwezig.
50-90%	In het algemeen is er sprake van claudicatio intermittens (Fontaine II). Een min of meer ernstige stenose of een enkelvoudige occlusie is aanwezig.
<50%	In het algemeen is er sprake van rustpijn en/of nachtelijke pijn en/of trofische stoornissen (Fontaine III). Er kunnen multiple occlusies aanwezig zijn.

cent gemeld.³³⁻³⁷ Er is een sterk verband tussen enerzijds EA-index en anderzijds klinisch stadium c.q. angiografische bevindingen. In tabel 4 is aangegeven hoe de waarden van de EA-index geïnterpreteerd kunnen worden.^{17 33 38-44} Uit de tabel kan men aflezen dat er met behulp van de Doppler-methode geen scherpe grenzen te trekken zijn tussen geen, enige en ernstige vaatafwijkingen. Wel is duidelijk dat een EA-index >100 procent betekent dat men geen perifeer vaatlijden heeft en dat een EA-index <90 procent vrijwel zeker duidt op perifeer vaatlijden.

De sensitiviteit en de specificiteit van de Doppler-methode zijn onderzocht bij patiënten die verwezen waren naar de chirurg. Hierbij geëerde angiografie als standaarddiagnosticum. In het algemeen koos men een EA-index van 100 procent als afkappunt tussen 'geen perifeer vaatlijden' en 'wel perifeer vaatlijden', maar sommige auteurs hanteerden een specifiek afkappunt (95 procent of zelfs 85 procent). Tabel 5 geeft een samenvatting.^{17 40 41}

Uit deze gegevens mogen we concluderen dat de Doppler-methode een hoge validiteit bezit voor het stellen van de diagnose perifeer vaatlijden. Indien dergelijk onderzoek in een huisartsgeeneeskundige patiëntenpopulatie zou worden uitgevoerd, zouden een lagere sensitiviteit en een hogere specificiteit verwacht mogen worden; in de huisartspraktijk zijn immers de zieken minder ziek (meer fout-negatieven) en de gezonden minder 'verdacht' (minder fout-positieven) dan bij de specialist.⁴³

Hoewel de validiteit van het instrument goed lijkt, zijn de gegevens over de reproduceerbaarheid van de Doppler-ultrageluidmethode minder eenduidig.^{9 17 35 39 41 42} Niet iedere auteur besteedt aandacht aan intra-onderzoeker-variabiliteit, interonderzoeker-variabiliteit en aan de beperkingen van de methode. Carter vond dat het absolute verschil in EA-index bij één patiënt, tussen één bepaalde meting en het gemiddelde van een groot aantal metingen op één dag, maximaal 9 procent bedroeg. Het absolute verschil in EA-index tussen twee metingen bij één patiënt bij wie een tweede meting plaats-

vond binnen een maand na de eerste meting, bij gelijkgebleven klinische toestand, bedroeg gemiddeld 6 procent en maximaal 16 procent.^{17 42} Carter concludeert, evenals andere auteurs, dat de bepaling van de EA-index in rust reproduceerbaar is.^{9 39 42} In tegenstelling tot Carter melden Smith and Buth dat de variabiliteit toeneemt met de ernst van perifeer vaatlijden.^{35 42}

De Doppler-ultrageluidmethode is niet bruikbaar bij patiënten met niet-samendrukbare vaten, zoals bij mediasclerose, een toestand die bij sommige diabeten aanwezig kan zijn.¹⁷

Samenvattend kunnen we concluderen dat de bepaling van de EA-index met behulp van de Doppler-ultrageluidmethode, mits in geoefende handen, gewaardeerd kan worden als een handzame, voldoende reproduceerbare en valide methode om perifeer vaatlijden en de ernst daarvan bij individuele patiënten

te objectiveren. Het is een methode waarmee de huisarts het effect van adviezen en medicatie zou kunnen volgen. Het besluit tot verwijzing naar de chirurg zou er beter mee gedocumenteerd kunnen worden (vergelijk tabel 4).

De bepaling van de EA-index is tevens een methode die door de huisarts gebruikt zou kunnen worden om patiënten met risicofactoren voor hart- en vaatziekten te screenen op de aanwezigheid van perifeer vaatlijden. Tenslotte kan de Doppler-methode fungeren als standaarddiagnosticum in populatie- en eerstelijnsstudies op het gebied van perifeer vaatlijden.^{34 39 42}

Beloop en prognose

De bekende stadium-indeling volgens Fontaine kan de indruk wekken dat de vier klinische stadia onvermijdelijk op elkaar volgen. In een recent literatuuroverzicht wordt de volgende samenvat-

Summary

Stoffers HEJH, Kaiser V, Lemmens ThGJ, Knottnerus JA. Peripheral arterial occlusive vasculopathy in general practice: a hidden disease? Huisarts Wet 1988; 31: 202-6.

Study of the literature on peripheral arterial occlusive disease ('peripheral vascular disease') leaves open a number of questions that are of interest to GPs also. For instance, data on the prevalence of the various stages of peripheral vascular disease among the general population suggest that there are many asymptomatic patients. Presumably, there are also many patients - with or without symptoms - of whom the GP is not aware. These are some of the causes of the lack of knowledge of the natural course and the prognosis.

Conceivably, early diagnosis resulting in early conservative treatment may lead to reduced progression or even to regression of the atherosclerotic process, to stabilization or improvement of symptoms and to decrease of cardio- and cerebrovascular morbidity and mortality.

It is questionable to what extent the GP is capable of making an early diagnosis of 'peripheral vascular disease' as long as his main criteria are a 'typical' history (i.e. claudication) and 'classical' physical diagnostic findings (i.e. weakened peripheral pulses, a femoral bruit, trophic disorders). In the future determination of the ankle-to-arm systolic pressure index (AA-Index) using a Doppler ultrasound stethoscope may become a useful complement to the current clinical diagnostics in general prac-

tice. A (repeated) AA-Index <90-100% might then be a reason to give the patient specific advice regarding smoking and walking. The results of research of efficacious drugs are encouraging but not as yet sufficiently precise to justify giving GPs concrete advice on therapy.

Members of the department of general practice of the University of Limburg in Maastricht are currently investigating certain aspects of peripheral arterial occlusive disease. In a cross-sectional study, the prevalences of the various stages of peripheral vascular disease are determined and the GPs' facilities for the clinical diagnosis are evaluated. Subsequently, a longitudinal study will be made of the 'natural' course as well as of the course in case of treatment with a platelet aggregation inhibitor. All the patients enrolled in this study are advised by their GPs to stop smoking and to go for regular walks.

The standard diagnostic criterion in these studies will be the determination of the AA-Index using a Doppler ultrasound stethoscope. For this reason an investigation is also under way of the reproducibility of the AA-Index as carried out by the GPs and their assistants in the 20 one-man and group practices participating in the study.

Keywords Family practice; Ultrasonics; Vascular diseases.

Correspondence H.E.J.H. Stoffers, Department of General Practice, University of Limburg, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands.

Tabel 5 Sensitiviteit en specificiteit van de Doppler-ultrageluidmethode.

Afkappunt EA-index	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
100% ^{17 38}	95-97	98-100
90% ^{17 38}	90-91	100
85% ⁴¹	99	100

ting gegeven. Een groot aantal patiënten met perifeer vaatlijden is niet bekend. Van elke 100 bekende patiënten met claudicatiëklachten zouden er circa 25 ernstiger klachten krijgen en uiteindelijk 3 tot 5 een amputatie ondergaan. Ook zouden in deze groep binnen vijf jaar bij 20-30 patiënten niet-fatale en bij 30 patiënten fatale cardio- en cerebrovasculaire complicaties optreden. Hierbij wordt aangetekend, dat deze uitspraken gebaseerd zijn op kleine, zelden geheel bevredigende follow-up studies.⁴⁴

Dit overzicht geeft steun aan het vermoeden, dat er veel onbekende patiënten met perifeer vaatlijden zijn. Anderen rapporteerden reeds dat perifeer vaatlijden een prognostisch ongunstige factor is voor het optreden van overige hart- of vaatziekten.^{6 24 25 45} Dit geldt mogelijk ook voor asymptomatische patiënten en mensen met een aantal risicofactoren voor perifeer vaatlijden.²⁹

Therapie

Ondanks de onduidelijkheden die er nog bestaan op het gebied van het beloop en de prognose van perifeer vaatlijden, lijken er meer mogelijkheden te komen om de progressie van de ziekte een halt toe te roepen. Voor de huisarts is met name de conservatieve therapie van belang.^{46 47}

Voor patiënten met claudicatiëklachten lijkt zich een algemene gedragslijn af te tekenen: stoppen met roken en het doen van wandel oefeningen. Het effect van beide maatregelen is afdoende aangetoond.⁴⁸⁻⁵¹ Ook het houden van een cholesterolarm dieet lijkt bij te dragen aan de regressie of verminderde progressie van het atherosclerotisch proces.^{52 53}

Veel wordt verwacht van studies naar het effect van behandeling met plaatjesaggregatieremmende middelen bij symptomatische patiënten.⁵⁴ Onder andere wordt onderzoek gedaan naar de effectiviteit van acetylsalicylzuur en dipyridamol.⁵⁵ Of deze conservatieve interventies ook en mogelijk zelfs meer effectief zijn in het beginstadium van de ziekte, is nog onzeker.

Over de ontwikkelingen binnen de vaatchirurgie moeten we hier kort zijn. Een belangrijke ontwikkeling van de laatste jaren is de scherpere indicatiestelling voor arteriografie respectievelijk vaatoperatie, dankzij de ontwikkeling van niet-invasieve diagnostische procedures.^{34 36 37 39 42 56-58} Daarnaast zijn te noemen de verbetering van vaatreconstructieve technieken en de

toenemende ervaring met de percutane transluminale angioplastiek.^{59 60}

Beschouwing

Een beschouwing van de literatuur over perifeer arterieel obstructief vaatlijden laat een aantal vragen open, die ook voor de huisarts relevant zijn. Zo suggereren de cijfers over de prevalentie van de diverse stadia van perifeer vaatlijden in de algemene populatie dat er veel asymptomatische patiënten zijn. Ook zijn er vermoedelijk veel lijdende – al dan niet met klachten – onbekend bij de huisarts. Mede daardoor bestaan over het natuurlijk beloop en de prognose nog veel onduidelijkheden. Mogelijk kan vroege diagnostiek, met als consequentie vroegtijdig conservatief ingrijpen, leiden tot vermindering van de progressie of zelfs tot regressie van het atherosclerotisch proces, tot stabilisatie of verbetering van klachten en tot een vermindering van de cardio- en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Het is de vraag in hoeverre de huisarts in staat is tot vroege diagnostiek van perifeer vaatlijden, indien hij blijft uitgaan van een 'typisch' klachtenpatroon (in casu: claudicatie) en 'klassieke' fysisch-diagnostische bevindingen (in casu: verminderde perifere pulsaties, een soufflé in de lies, trofische stoornissen). De bepaling van de EA-index met behulp van de Doppler-ultrageluidmethode vormt in de toekomst wellicht een zinnige aanvulling op de gangbare klinische diagnostiek door de huisarts. Een (herhaalde) EA-index <90-100 procent zou dan een argument kunnen zijn om de patiënt gerichte adviezen te geven ten aanzien van roken en wandelen. Het onderzoek naar effectieve medicamenten stemt hoopvol, maar de resultaten zijn nog niet zodanig uitgekristalliseerd dat al een concreet behandeladvies aan de huisarts gegeven kan worden.

Vanuit de vakgroep huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht, wordt momenteel onderzoek verricht naar enkele aspecten van perifeer arterieel obstructief vaatlijden. In een transversale studie wordt de prevalentie van de diverse vormen van perifeer vaatlijden vastgesteld en worden de klinisch-diagnostische mogelijkheden van de huisarts geëvalueerd. Vervolgens worden in een longitudinaal onderzoek zowel het 'natuurlijk' beloop, als het beloop bij interventie met een trombocyten-aggregatieremmend middel bestudeerd. Alle patiënten die in dit onderzoek worden opgenomen, krijgen

een rookstop- en een wandeladvies van hun huisarts.

Bij deze studies zal de bepaling van de EA-index met behulp van de Doppler-ultrageluidmethode het standaarddiagnosticum zijn. Daarom wordt tevens onderzoek verricht naar de reproduceerbaarheid van de Doppler-ultrageluidmethode zoals die wordt uitgevoerd door de huisartsen en praktijkassistenten van de 20 solo- en groepspraktijken die participeren in het onderzoek.

In de toekomst hopen we hierover te berichten.

¹ Meijman FJ. Register 1972-1986 van Huisarts en Wetenschap. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 1987.

² Lamberts H. Morbidity in general practice. Diagnosis related information from the Monitoring Project. Utrecht: Huisartsenpers, 1984.

³ Van den Hoogen HJM, Huygen FJA, Schellekens JWG, Straat JM, Van der Velden HGM, eds. Morbidity figures from general practice. Data from four general practices 1978-1982. Nijmegen: Nijmegen University Department of General Practice, 1985.

⁴ Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1982: 162-5.

⁵ Hughson WG, Mann JJ, Tibbs DJ, et al. Intermittent claudication: factors determining outcome. Br Med J 1978; i: 1377-9.

⁶ Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. Acta Med Scand 1982; 211: 249-56.

⁷ Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham study. Circulation 1970; 56: 875.

⁸ Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 1985; 71: 510-5.

⁹ Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population of 60-year-old men and women. J Chron Dis 1981; 34: 261-9.

¹⁰ Spittel JA. A clinical introduction to vascular disease. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 2nd ed. St. Louis, etc.: Mosby, 1982.

¹¹ Carter SA. Detection of peripheral arterial disease: is the clinical diagnosis adequate? In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 2nd ed. St. Louis, etc.: Mosby, 1982.

¹² Lemmens ThGJ. De patiënt met een perifere arteriële circulatiestoornis. Nieuw Kompas voor de huisarts 1986; IV: 6.1-12.

¹³ Barner HB, Kaiser GC, Willman VL, Rollins Hanlon C. Intermittent claudication with pedal pulses. JAMA 1968; 204: 958-63.

- ¹⁴ Peart WS, Rob Ch. Arterial auscultation. *Lancet* 1960; ii: 219-20.
- ¹⁵ de Weese JA. Pedal pulses disappearing with exercise. A test for intermittent claudication. *N Engl J Med* 1960; 262: 1214-7.
- ¹⁶ Garrison GE, Floyd W, Orgain ES. Exercise in the physical examination of peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 587-93.
- ¹⁷ Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive disease of the lower extremities. *Circulation* 1968; 37: 624-37.
- ¹⁸ Soepen O, Kitslaar PJEHM. Bloeddrukmeting aan de enkel met de 'flush'-methode. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 208-11.
- ¹⁹ Hylkema BS. Diagnostiek van arteriële circulatiestoornissen in de benen door bloeddrukmetingen met behulp van ultrageluid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 733-41.
- ²⁰ Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med* 1968; 278: 264-5.
- ²¹ Ludbrook J, Clarke AM, McKenzie JK. Significance of absent ankle pulse. *Br Med J* 1962; ii: 1724-7.
- ²² Meade TW, Gardner MJ, Cannon P, Richardson PC. Observer variability in recording the peripheral pulses. *Br Heart J* 1968; 30: 661-5.
- ²³ Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al. The sensitivity, specificity and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 516-22.
- ²⁴ Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiological features of intermittent claudication: the Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13-18.
- ²⁵ Jenes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, et al. Fate in intermittent claudication: outcome and risk-factors. *Br Med J* 1986; 293: 1137-41.
- ²⁶ Reid DD, Holland WW, Humerfelt S, Rose G. A cardiovascular survey of British postal workers. *Lancet* 1966; i: 615-8.
- ²⁷ Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. The Framingham study. *JAMA* 1972; 221: 661-6.
- ²⁸ Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk-factors. *Br Med J* 1978; i: 1379-81.
- ²⁹ Widmer LK, Biland L, Delley A, Da Silva A. Zum Stellenwert der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Praxis. *Schweiz Med Wochenschr* 1983; 113: 1924-7.
- ³⁰ Thulesius O. Principles of pressure measurement. In: Bernstein EF, ed. *Noninvasive diagnostic techniques in peripheral vascular disease*. 2nd ed. St. Louis, etc.: Mosby, 1982.
- ³¹ Yao ST, Takaki HS. Noninvasive techniques of measuring lower limb arterial pressures. In: Bernstein EF, ed. *Noninvasive diagnostic techniques in peripheral vascular disease*. 2nd edition. St. Louis, etc.: Mosby, 1982.
- ³² Kazamias TM, Gander MP, Franklin DL, Ross Jr. J. Blood pressure measurement with doppler ultrasonic flowmeter. *J Appl Phys* 1971; 30: 585-8.
- ³³ Thulesius O, Gjöres JA. Use of doppler shift detection for determining peripheral arterial blood pressure. *Angiology* 1971; 22: 594-603.
- ³⁴ Fronek A, Johansen KH, Dilley RB, Bernstein EF. Non-invasive physiologic tests in the diagnosis and characterization of peripheral arterial occlusive disease. *Am J Surg* 1973; 126: 205-14.
- ³⁵ Smith RC, Ferrington C, Ruckley CV. Calf muscle technetium clearance and doppler ankle pressure in patients with intermittent claudication. *Vasa* 1977; 6: 236-243.
- ³⁶ Bernink PJLM. Parameters van de circulatie in de onderste extremiteiten met betrekking tot atherosclerosis obliterans [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1978.
- ³⁷ Kitslaar PJEHM. Doppler-ultrasound-tests in the diagnosis of chronic aorta-iliac obstructions [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1982.
- ³⁸ Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969; 56: 676-9.
- ³⁹ Buth J. Doppler-bloeddrukmeting aan de enkel bij perifeer arterieel vaatlijden: een aanwinst in de vaatchirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119: 388-97.
- ⁴⁰ Hylkema BS. Tussen polspalpatie en aortografie [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1975.
- ⁴¹ Buth J. Het vasculaire laboratorium [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1978.
- ⁴² Carter SA, Hamel ER. Role of pressure measurements in vascular disease. In: Bernstein EF, ed. *Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease*. 2nd ed. St. Louis, etc.: Mosby, 1982.
- ⁴³ Knottnerus JA. Interpretatie van diagnostische gegevens [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1986.
- ⁴⁴ Dormandy JA, Mahir MS. The natural history of peripheral atherosclerotic disease of legs [congres-paper]. London: Department of Vascular Surgery, St James' and St George's Hospitals, 1986.
- ⁴⁵ De Backer JG, Kornitzer M, Sobolski J, Denolin H. Intermittent claudication. Epidemiology and natural history. *Acta Card* 1979; 34: 115-24.
- ⁴⁶ Coffmann JD. Principles of conservative treatment of occlusive arterial disease. *Cardiovasc Clin* 1983; 13: 1-13.
- ⁴⁷ Ritter JM, Dollery M. Therapeutic opportunities in vaso-occlusive disease. *Circulation* 1986; 73: 240-3.
- ⁴⁸ Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982; 69(suppl): S24-6.
- ⁴⁹ Kannel WB. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973; 61-8.
- ⁵⁰ Ekroth R, Dahllöf AG, Gundeval B, Holm J, Schersten T. Physical training of patients with intermittent claudication: indications, methods and results. *Surgery* 1978; 84: 640-3.
- ⁵¹ Hoynck van Papendrecht AAGM, Van Bemmelen SP. De behandeling van patiënten met claudicatio intermittens door loopoefening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1360-4.
- ⁵² Arntzenius AC. Het reversibel zijn van atherosclerotische afwijkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 999-1002.
- ⁵³ Glueck ChJ. Role of risk-factor management in progression and regression of coronary and femoral artery atherosclerosis. *Am J Card* 1986; 57: 35G-41G.
- ⁵⁴ Boobis LH, Bell PRF. Can drugs help patients with lower limb ischaemia? *Br J Surg* 1982; 69(suppl): S17-23.
- ⁵⁵ Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. *Lancet* 1985; i: 415-9.
- ⁵⁶ Bruininckx CMA. Pre- en post-operatieve evaluatie van claudicatio intermittens met behulp van een Doppler-flowmeter [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1976.
- ⁵⁷ Breslau PJ, Jörning PJG, Greep JM. De klinische betekenis van hemodynamisch, niet-invasief onderzoek bij patiënten met arteriële vaatziekten van de benen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 996-8.
- ⁵⁸ Buth J. Niet-invasieve diagnostiek van perifere arteriële aandoeningen: het vaatlaboratorium. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 2343-9.
- ⁵⁹ Breslau PJ, Jörning PJG. De klinische en hemodynamische resultaten van aorto-iliacale reconstructie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1358-60.
- ⁶⁰ van Andel GJ. Percutane transluminale angioplastiek volgens Dotter in Nederland. *Med Contact* 1987; 42: 967-9.