

TRANSCUTANE FOETALE P_o₂ METING

Over de ontwikkeling van een meettechniek

TRANSCUTANEOUS MEASUREMENT OF FETAL P_o₂

Development of a measuring technique

With a summary in English

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

VRIJDAG 21 OKTOBER 1977

DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

DIRK BENJAMIN VAN 'T HOF

geboren te Tiel

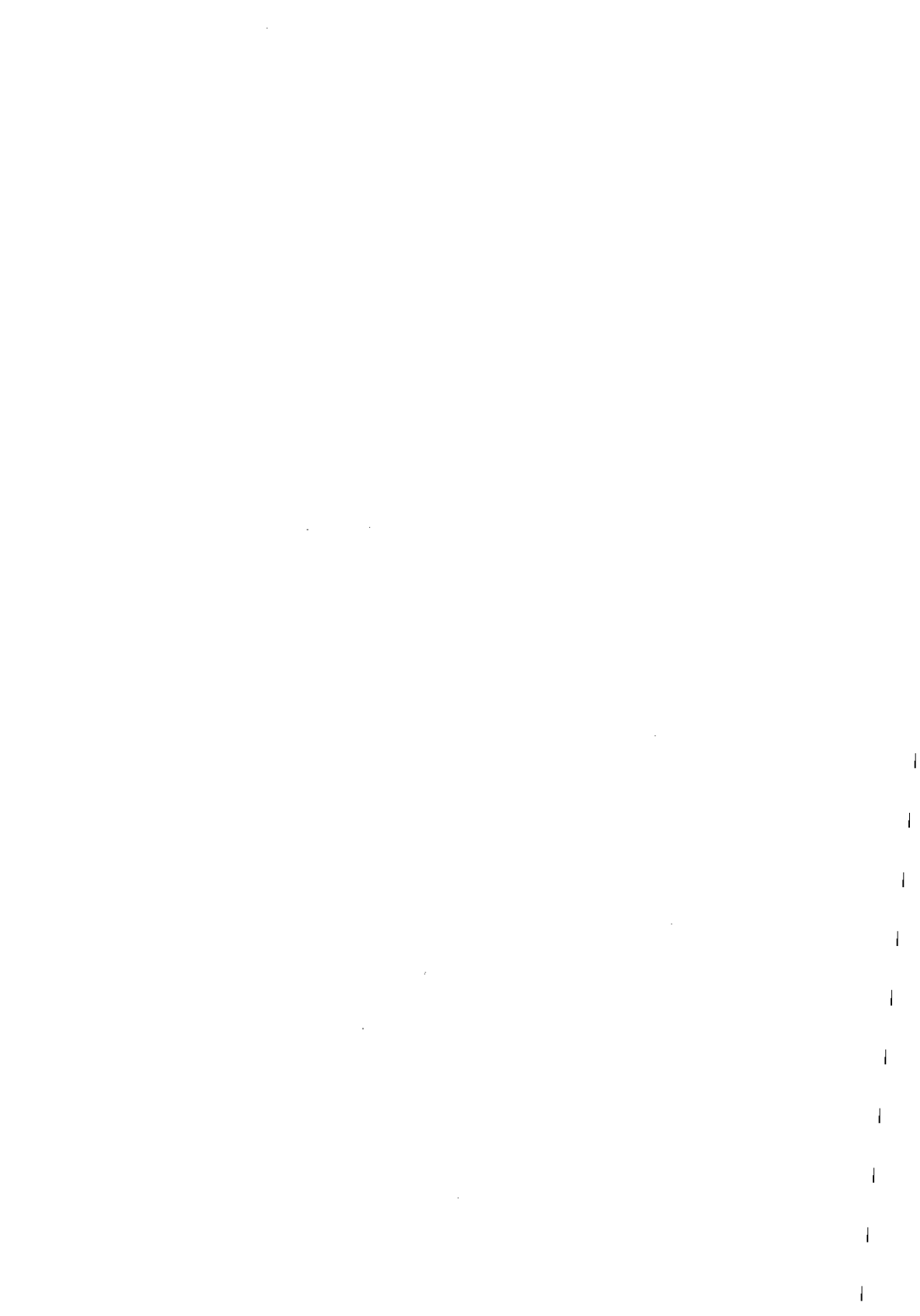
1977

grafische verzorging:

dauids decor alblasserdam

PROMOTOR : PROF. DR. A.C. DROGENDIJK JR.
CO-PROMOTOR : DR. J.W. WLADIMIROFF
CO-REFERENTEN : PROF. DR. A. VERSPRILLE
: PROF. DR. H.K.A. VISSER

Aan mijn ouders
Aan Ellen
Jean en Robert



VOORWOORD

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd aan de afdeling medische elektronica van het Sophia Kinderziekenhuis en Zuingelingenkliniek (Hoofd: Prof. Dr. H.K.A. Visser) in nauwe samenwerking met de afdeling Obstetrie en Gynaecologie (Hoofd: Prof. Dr. A.C. Drogendijk jr.) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Prof. Dr. A.C. Drogendijk jr. en Dr. J.W. Wladimiroff, dank ik oprecht voor hun inzet, kritische begeleiding en waardevolle adviezen.

Prof. Dr. H.K.A. Visser ben ik erkentelijk voor de gegeven mogelijkheid om in zijn kliniek het onderzoek te verrichten, zijn belangstelling en het mede beoordelen van het manuscript.

Prof. Dr. A. Versprille dank ik eveneens voor de beoordeling van het manuscript.

Dr. H.C.S. Wallenburg ben ik erkentelijk voor de waardevolle adviezen bij de opzet en voor zijn hulp, samen met Milena Voslarova, bij het uitvoeren van de dierexperimenten.

De samenwerking met Kees Jansen, medisch electronicus, was zeer bijzonder. Zonder zijn inzet en kennis was dit proefschrift niet tot stand gekomen.

Wim Rietveld, instrumentmaker, vervaardigde met een grote nauwkeurigheid en enthousiasme de benodigde onderdelen.

Heyo Graatsma, apotheker van het S.K.Z., stelde de vele elektrolytoplossingen samen. Zijn belangstelling nam recht evenredig toe met de zuurgraad van het elektrolyt.

Frans van der Mark, van de afdeling Fysiologie 1 van de Erasmus Universiteit, dank ik voor de adviezen op elektronisch gebied.

Kees Kruithof van de Centrale Research Werkplaatsen van het AZR-Dijkzigt, verleende op plezierige wijze zijn medewerking aan dit onderzoek.

Dr. D.L. Westbroek en zijn medewerkers dank ik voor de mogelijkheid om in het Wetenschappelijk Laboratorium voor Chirurgie de schaapexperimenten te verrichten.

Dr. F. Vuzevski, patholoog - anatoom van het AZR-Dijkzigt, beoordeelde de preparaten en Dr. J.A.J. Spaas, patholoog-anatoom van het Zuiderziekenhuis, vervaardigde de foto's van deze preparaten.

De tekeningen en foto's werden gemaakt door de Audio-Visuele Dienst van het Sophia Kinderziekenhuis en Zuigelingenkliniek.

Mevr. A. v.d. Sman typte met veel geduld en op nauwkeurige wijze het manuscript.

Alle collega's uit het AZR-Dijkzigt en het Zuiderziekenhuis dank ik voor hun belangstelling en voor de medewerking bij het verkrijgen van de extra tijd die nodig was om dit onderzoek te verrichten.

INHOUDSOPGAVE

Hoofdstuk 1

INLEIDING EN VRAAGSTELLING	13
----------------------------------	----

Hoofdstuk 2

DE POLAROGRAFISCHE ZUURSTOFSPANNINGMETING .	14
2.1. Historisch overzicht van de polarografische zuurstofspanningmeting	14
2.2. Principe van de polarografische zuurstofspanningmeting	15
2.3. Elektrochemische grondslagen	16
2.4. Het polarogram	19
2.5. De elektrode-eigenschappen	21

Hoofdstuk 3

HET TRANSCUTAAN METEN VAN DE ARTERIËLE ZUURSTOFSPANNING	27
3.1. Inleiding	27
3.2. De huidfactoren	28
3.2.1. De opbouw van de foetale hoofdhuid	28
3.2.2. De fysiologie van het foetale huidvaatnet	31
3.2.3. De effecten van de hyperthermie	32
3.3. De zuurstofgradiënt door de huid	33

Hoofdstuk 4

DE EIGEN ZUURSTOFELEKTRODE EN DE ELEKTRONISCHE MEETAPPARATUUR	36
---	----

4.1.	De elektrische en mechanische veiligheid	36
4.2.	De constructie van de elektrode	36
4.3.	De elektrode-eigenschappen	42
4.3.1.	De samenstelling van de elektrode	42
4.3.2.	De diffusiestroom	43
4.3.3.	De responsietijd	44
4.3.4.	De stabiliteit	44
4.3.5.	Het berekende zuurstofverbruik	44
4.3.6.	De reproduceerbaarheid	45
4.4.	De elektronische meetapparatuur	46
4.4.1.	De elektronische schakeling voor het aanleggen van de polarisatiespanning en het meten van de depolarisatiestroomsterkte	46
4.4.2.	De temperatuurregeling van de elektrode met beveiligingssysteem	48

Hoofdstuk 5

DE METINGEN IN VITRO	51
5.1. De meetopstelling in vitro en het ijken van de elektrode	51
5.1.1. Het ijken van de elektrodetemperatuur	53
5.2. De kathodediameter	54
5.3. Membraan en responsietijd	55
5.3.1. De responsietijdmetingen	55
5.4. Elektrolyt en stabiliteit	59
5.4.1. De samenstelling van het elektrolyt	59
5.4.2. Het volume van het elektrolyt	61

Hoofdstuk 6

DE FIXATIE VAN DE ELEKTRODE	63
6.1. De plaktechniek	63
6.2. De vacuümtechniek	64
6.2.1. De constructie van de zuigring	65

6.2.2. De praktische bruikbaarheid van de zuigring	66
6.2.3. De huidreactie	68

Hoofdstuk 7

HET DIEREXPERIMENT	69
7.1. Inleiding	69
7.2. Uitvoering van de schaapexperimenten	70
7.2.1. De chirurgische procedure	70
7.2.2. De registratie	70
7.2.3. Experiment 1	71
7.2.4. Experiment 2	73
7.3. Histologisch onderzoek naar de huidreactie	75
7.4. Discussie	82
Samenvatting	86
Summary	89
Literatuurlijst	92

HOOFDSTUK 1

Inleiding en vraagstelling

De meest ernstige dreiging voor de foetus tijdens de baring is een zuurstoftekort, ontstaan door een vermindering van de placenta-doorbloeding (infarcering van de placenta, weeënstoornissen), danwel door een compressie van de navelstreng.

Vroege detectie van zuurstoftekort is dan ook belangrijk. Tot op zekere hoogte is dit mogelijk door continue registratie van de foetale hartfrequentie in relatie tot de intra-uteriene druk. Deze methode is echter indirect. Bovendien hangt niet elke verandering van de hartfrequentie samen met een foetale hypoxemie. Een directe methode is de bepaling tijdens de baring van de foetale bloedgaswaarden met behulp van het micro-bloedonderzoek. Deze methode is echter invasief en geeft slechts momentaan een indruk over de foetale conditie. Een belangrijke aanvulling in de diagnostiek van de foetale hypoxemie zou een continue registratie van de arteriële zuurstofspanning kunnen zijn. Een niet-invasieve en daarom aantrekkelijke methode is het transcutaan meten van de zuurstofspanning, waarbij de transcutane zuurstofelektrode op de huid van het voorliggende deel van de foetus wordt geplaatst.

Bij de start van dit onderzoek was men reeds enkele jaren bezig met de ontwikkeling van een transcutane zuurstofelektrode (Eberhard e.a., 1972, 1973, 1975; Huch e.a., 1972, 1973, 1974).

Er was echter nog geen transcutane zuurstofelektrode beschikbaar voor klinische toepassing, met name niet voor adequate metingen durante partu. Voor dit toepassingsgebied moet de elektrode aan specifieke eisen voldoen: beperkte afmeting en gewicht, goede stabiliteit, snelle responsie op veranderingen van de arteriële zuurstofspanning en een goede, eenvoudige fixatietechniek.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en de constructie van een transcutane zuurstofelektrode voor continue registratie tijdens de baring.

Tevens wordt verslag gedaan van in vitro en vivo verrichte experimenten met deze elektrode.

HOOFDSTUK 2

De polarografische zuurstofspanningmeting

2.1. Historisch overzicht van de polarografische zuurstofspanningmeting.

In 1897 onderzocht Danneel, werkend in het Nernst laboratorium te Göttingen, voor het eerst de elektrolysis van zuurstof aan een platina elektrode. Hij toonde aan dat in water opgeloste zuurstof door elektrolysis wordt omgezet in OH^- ionen. Bovendien liet hij zien dat bij een specifieke spanning de door deze reactie ontstane stroom evenredig is met de concentratie van de opgeloste zuurstof.

Heyrovsky (1923/1924), legde de grondslag van de polarografie. Hij analyseerde met behulp van een druppelende kwikelektrode zowel kwantitatief als kwalitatief elektro-reduceerbare en elektro-oxydeerbare substanties in oplossing, door bestudering van de karakteristieken van de verkregen stroomspanningscurven. Hierbij bleek dat de in oplossing aanwezige zuurstof, als makkelijk reduceerbare stof, een reductiestroom veroorzaakte, die de reductie van andere substanties kon maskeren. Daarom werd zuurstof vóór de analyse uit de oplossing verwijderd. Later wendde Heyrovsky (1924) de druppelende kwikelektrode aan ter bepaling van zuurstof in een zoutoplossing. Bij een geschikte elektrische spanning ontstond er een stroom die evenredig was aan de zuurstofspanning in de oplossing.

Baumberger en Müller (1935) pasten voor het eerst de druppelende kwikelektrode praktisch toe ter bepaling van het zuurstofgehalte in bodemmonsters. Het gebruik van druppelend kwik als elektrode heeft technische voordelen:

- een regelmatige vernieuwing van het elektrode-oppervlak en daarom geen accumulatie van verontreiniging.
- een glad en regelmatig oppervlak.
- een andere, storende, elektrodereactie, de vorming van waterstof,

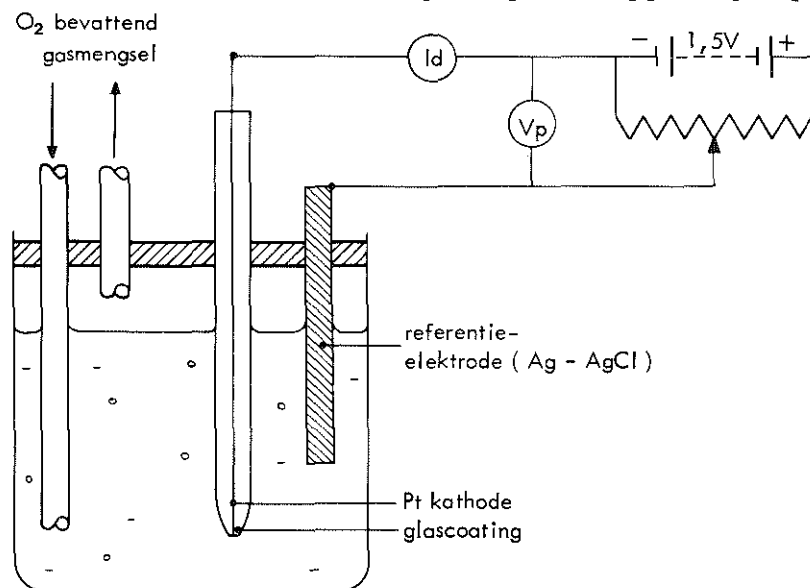
vindt bij de kwikelektrode slechts plaats bij een relatief hoge elektrische spanning.

Wegens voor de hand liggende bezwaren, zoals onhandigheid in gebruik en toxiciteit van het kwik, heeft deze elektrode nauwelijks enige toepassing verkregen voor het meten van de zuurstofspanning in biologische milieus. Davies en Brink beschreven in 1942 een micro-platina elektrode voor metingen in dierlijk weefsel.

2.2. Principe van de polarografische zuurstofspanningmeting.

In figuur 2.1. is een eenvoudige meetopstelling geschetst.

Een platina draad, ingesmolten in glas en zodanig afgeschuurd dat er een oppervlak ontstaat gelijk aan de doorsnede van de draad, wordt tezamen met een referentie-elektrode (zilver-zilverchloride of kwik-kwikchloride) in een vloeistof met daarin opgeloste zuurstof geplaatst. Als nu de platina draad (kathode) een negatieve spanning wordt opgedrongen ten opzichte van de referentie-elektrode (anode), dan zal door reductie van zuurstof aan het platina oppervlak een meetbare depolarisatiestroom (I_d) gaan lopen. De opgedrongen span-



Figuur 2.1. Meetopstelling om de depolarisatiestroom te meten, die ontstaat door reductie van de opgeloste zuurstof aan het platina oppervlak (Davies, 1962).

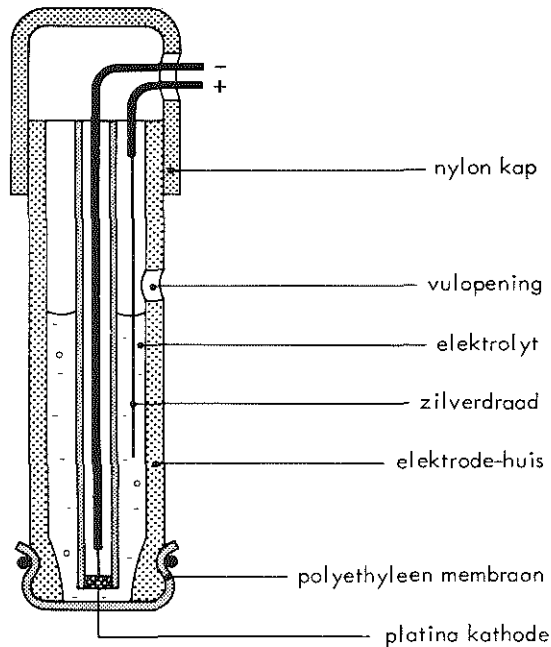
ning (polarisatiespanning = V_p) is te regelen met een regelbare spanningsbron (0 - 1500 mV).

Het meten van de zuurstofspanning met de platina kathode in biologische milieus heeft het nadeel dat er verontreinigingen optreden van het platina oppervlak, waardoor dit niet meer gedefinieerd is. Hierdoor ontstaat een instabiliteit van de elektrode.

Clark (1956) construeerde daarom een zuurstofelektrode, waarbij hij zowel de platina kathode als de referentie-elektrode (Ag-AgCl), geplaatst in een elektrolyt oplossing, afschermd van het te onderzoeken milieu door een voor gassen doorgankelijk polyethyleen membraan. (figuur 2.2.).

2.3. Elektrochemische grondslagen

In het algemeen geldt dat bij de aanwezigheid van een redoxstelsel de elektrodepotentiaal (platina elektrode ten opzichte van een refe-



Figuur 2.2. Schematische weergave van de zuurstofelektrode volgens Clark (Clark, 1956).

rentie-elektrode) afhankelijk is van het redoxevenwicht. Dit evenwicht wordt weergegeven met de volgende vergelijking:



waarin Ox de geoxydeerde vorm, Red de gereduceerde vorm van de redoxstof is en $n e$ het aantal elektronen nodig voor de reductie van één molecuul. Deze elektrodepotentiaal kan, wanneer de samenstelling van de oplossing bekend is, berekend worden met de volgende vergelijking (afgeleid van de vergelijking van Nernst):

$$E = E^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{Ox}]}{[\text{Red}]} \quad (2)$$

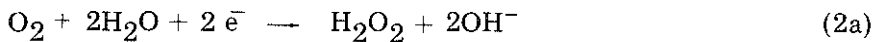
waarin E° de normaalredoxpotentiaal van de in de oplossing aanwezige stoffen, R de gasconstante in Joule, T de temperatuur in graden Kelvin, n de valentie van het betrokken ion, F de lading van één gram-equivalent (de Faraday constante), ln de natuurlijke logaritme, [Ox] de concentratie van de geoxideerde vorm en [Red] de concentratie van de gereduceerde vorm van de redoxstof in oplossing weergeeft.

De normaalredoxpotentiaal is het potentiaalverschil tussen twee elektroden waarvan de ene in het beschouwde reductie-oxydatie-mengsel steekt (50% gereduceerd - 50% geoxydeerd) en de andere in een oplossing van 1 N waterstof ionen, die verzadigd is met waterstofgas van 1 atmosfeer. Als voorwaarde geldt hierbij dat de loopsnelheden van de kat- en anionen zo goed mogelijk gelijk worden gehouden (diffusiepotentiaal = 0) door tussenschakeling van een elektrolytoplossing.

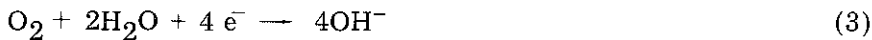
Gemeten wordt het verschil in potentiaal tussen twee elektroden, een platina elektrode en een referentie-elektrode (Ag-AgCl). Als de potentiaal aan de referentie-elektrode bij benadering constant is, dan zal de door de reductie van zuurstof aan de platina elektrode ontstane depolarisatiestroom alleen afhangen van de zuurstofreductie. Een constante potentiaal aan de referentie-elektrode kan worden verkregen door hiervoor een zogenaamde normaalelektrode te gebruiken. Bij een normaalelektrode is het betrokken metaal (Ag) geplaatst in een oplossing van een onveranderlijke ionenconcentratie. Een constante ionenconcentratie kan het best bereikt worden door een ver-

zadigde AgCl-oplossing te gebruiken. Gezien de geringe oplosbaarheid van zilverchloride met als gevolg een slecht geleidingsvermogen van de oplossing voegt men een elektrolyt (KCl) toe. Daar de oplosbaarheid van zilverchloride echter weer afhankelijk is van de kaliumchlorideconcentratie moet deze laatste een afgesproken waarde hebben. Bij gebruik van een 1 N KCl-oplossing spreekt men van een 1 normaal Ag-AgCl elektrode.

De reductie van zuurstof aan de platina elektrode, in een basisch milieu, verloopt in twee stappen (Kolthoff en Lingane, 1952; Kolthoff en Jordan, 1952; Conelly, 1957):



De totale reactie is:



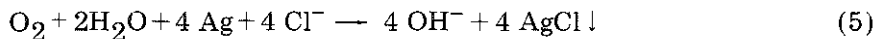
Deze reactie is irreversibel.

Aan een platina kathode is het aantal Faraday, dat per molecuul gereduceerde O_2 nodig is, gelegen tussen de 2 en de 4, zodat de elektrodereactie gedeeltelijk slechts tot H_2O_2 verloopt (Delahay, 1950). Dit is afhankelijk van de aangelegde polarisatiespanning, hoe groter deze is des te minder zal de reactie via H_2O_2 verlopen.

Aan de anode, de referentie-elektrode, vindt de volgende reactie plaats:



De totale kathode-anode-reactie in een basisch milieu is:



In een zuur milieu verloopt de reactie anders:



In neutraal milieu kunnen beide reacties (3,6) optreden.

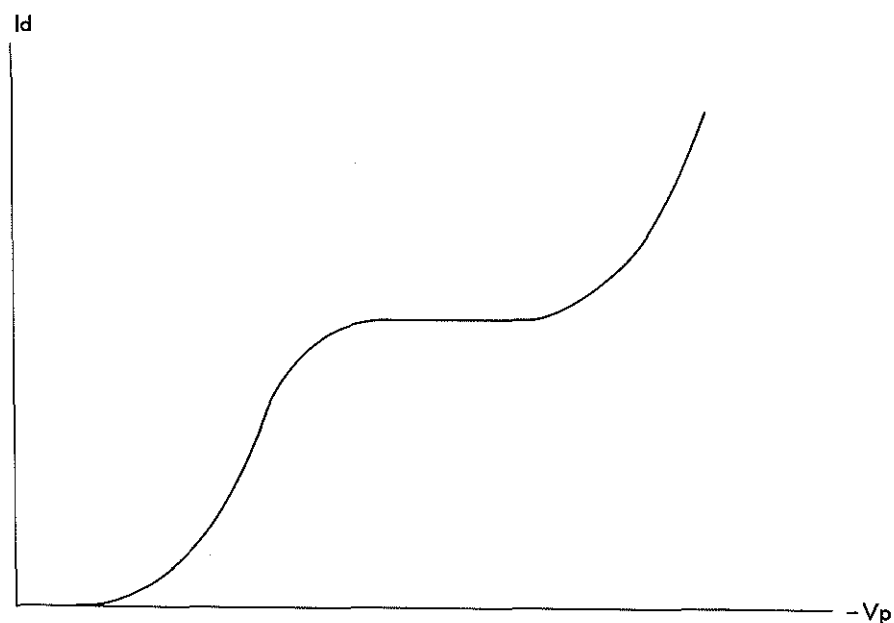
Voor de reductie van zuurstof aan de platina kathode is de aanwezigheid van platina-oxiden noodzakelijk. In zuur milieu wordt deze

oxidefilm langzaam opgelost, in alkalisch milieu daarentegen niet (Lingane, 1961; Sawyer en Interrante, 1961). Tevens wordt de geleidbaarheid van het elektrolyt in een zuur milieu steeds minder, zodat de weerstand van de cel zal toenemen. In een basisch milieu wordt de KCl geleidelijk vervangen door KOH, waarbij het elektrolyt goed geleidend blijft. Het nadeel van een basisch milieu is dat de cel langzaam uitdroogt (reactie 2a). Het uitdrogen kan ook optreden zonder dat een elektrodereactie plaats vindt, doordat de gebruikte membranen voor waterdamp doorgankelijk zijn.

2.4. Het polarogram.

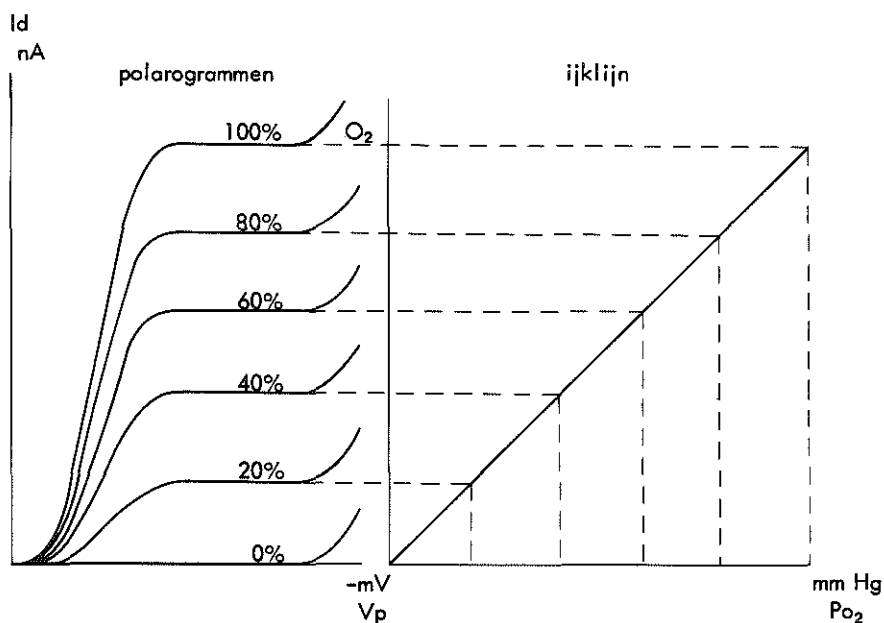
Onder een polarogram wordt verstaan de in een curve weergegeven stroomspanningsrelatie bij een elektrochemisch oxydatie- of reductieproces. De vorm van de curve geeft informatie over de aard en concentratie van de bij de reactie betrokken redoxstof.

De in figuur 2.3. weergegeven karakteristieke vorm van het polaro-



Figuur 2.3. De relatie tussen de stroom I_d en de negatieve spanning V_p , opgedrongen aan een platina kathode ten opzichte van een zilver-zilverchloride elektrode, in een oplossing waarin een reduceerbare stof aanwezig is.

gram laat zich goed verklaren uit wat er gebeurt als men een oplopende spanning aanlegt op de elektroden welke zich in een zuurstof bevattende elektrolytoplossing bevinden en de daarbij optredende stroom noteert. Voor het op gang komen van het reductieproces is een bepaalde concentratie zuurstof noodzakelijk. In de eerste stijgfase van het polarogram is de concentratie zuurstof voldoende, want hier wordt de stroom beperkt door de aangelegde spanning. Wanneer het elektronenaanbod aan de kathode voldoende wordt opgevoerd, dan wordt de voor de reactie nodige hoeveelheid zuurstof de beperkende factor, daar alle zuurstof aan het kathode-oppervlak gereduceerd wordt. Verder opvoeren van de spanning veroorzaakt niet of nauwelijks een toenemen van de elektronenstroom. Dit gedeelte van het polarogram wordt aangeduid als het plateau. Na de plateau-fase leidt verder opvoeren van de spanning opnieuw tot een snelle stijging van de stroom. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat er aan de kathode een andere elektrochemische reactie op gang komt, namelijk vorming van waterstof uit de altijd aanwezige H^+ ionen.



Figuur 2.4. Lineair verband tussen de zuurstofspanning P_{O_2} en de verkregen stroom (I_d), afgeleid van geïdealiseerde polarogrammen voor verschillende zuurstofconcentraties.

Zoals uit het voorafgaande duidelijk blijkt, is de hoogte van het plateau afhankelijk van de zuurstofconcentratie. Als men een zelfde spanning kiest die past bij alle plateaufasen voor uiteenlopende zuurstofconcentraties, dan bestaat er een lineair verband tussen de zuurstofspanning in de te onderzoeken vloeistof en de bij de meting verkregen stroomsterkte (figuur 2.4.).

2.5. De elektrode-eigenschappen

Voor het construeren van een elektrode, bedoeld voor een speciaal toepassingsgebied, is het belangrijk terdege te letten op aard en onderling verband van de elektrode-eigenschappen.

Berkenbosch (1975) geeft een duidelijke beschrijving van de elektrode-eigenschappen, die gelden voor het meten van de zuurstofspanning met behulp van een met een membraan bedekte elektrode (Clark-cel) en van het onderling verband van die eigenschappen. In onderstaande beschrijving volgen wij deze auteur.

Het zuurstoftransport

Bij lineaire diffusie in een richting loodrecht op het platina oppervlak van een Clarkcel met een te verwaarlozen dikte van de elektrolytlaag, zal volgens de eerste wet van Fick het zuurstoftransport (q) naar de platina kathode gelijk zijn aan:

$$q = aD_m \frac{C_1 - C_2}{x} \quad (1)$$

In deze vergelijking is q de hoeveelheid zuurstof die per tijdseenheid wordt getransporteerd, a de grootte van het kathode-oppervlak, D_m de diffusiecoëfficiënt van het membraan, $C_1 - C_2$ het zuurstofconcentratieverschil over het membraan en x de dikte van het membraan.

De diffusiestroom

De diffusiestroom (I_d) wordt bereikt in de plateaufase van het polarogram als de zuurstofconcentratie aan het platina oppervlak gelijk aan nul is ($C_2 = 0$). Volgens de wet van Henry is de concentratie van een gas in een vloeistof recht evenredig met de partiële gasspanning. De evenredigheidsconstante wordt de oplosbaarheidscoëfficiënt genoemd. De wet van Henry geldt ook voor kunststofmembranen, zodat de

zuurstofconcentratie (C_1) in het membraan aan het oppervlak recht-evenredig is met de partiële zuurstofspanning:

$$C_1 = \alpha_m P_{O_2} \quad (2)$$

waarin α_m de oplosbaarheidscoëfficiënt van zuurstof in het membraan is.

Als $C_2 = 0$, geeft substitutie van (1) en (2):

$$q = aD_m \alpha_m \frac{P_{O_2}}{x} \quad (3)$$

waarin $D_m \alpha_m$ de gasdoorlaatbaarheid van het membraan is, ofwel de permeabiliteit (P_m).

De diffusiestroom die wordt gemeten is met de volgende vergelijking weer te geven:

$$I_d = nFq \quad (4)$$

waarin n voorstelt het aantal elektronen nodig om 1 molecuul zuurstof te reduceren ($n = 4$), en F het getal van Faraday ($F = 96500$ Ampère-seconden). Substitutie van (3) en (4) geeft tenslotte:

$$I_d = nFa \frac{P_m}{x} P_{O_2} \quad (5)$$

Per elektrode is $a \frac{P_m}{x}$ constant, daar zowel de grootte van het kathode-oppervlak als de dikte en de permeabiliteit van het membraan vast bepaald zijn.

De gevoeligheid

Onder de gevoeligheid (S) van de elektrode wordt verstaan de grootte van de gemeten diffusiestroom betrokken op de zuurstofspanning in het onderzochte milieu:

$$S = \frac{I_d}{P_{O_2}} \quad (6)$$

Zoals uit (5) en (6) blijkt, is de gevoeligheid dus recht evenredig met

de grootte van het kathode-oppervlak en de permeabiliteit van het membraan en omgekeerd evenredig met de dikte van het membraan.

Het zuurstofverbruik

Het zuurstofverbruik van de elektrode is gelijk aan de per tijdseenheid naar de kathode getransporteerde hoeveelheid zuurstof (q). Uit (4) volgt:

$$q = \frac{I_d}{nF} \quad (7)$$

Het zuurstofverbruik is dus recht evenredig met de diffusiestroom en daardoor recht evenredig met de grootte van het kathode-oppervlak en de permeabiliteit van het membraan en omgekeerd evenredig met de dikte van het membraan.

De responsietijd

Onder de responsietijd van de elektrode wordt verstaan de tijd die nodig is om bij een acute verandering van de zuurstofspanning een diffusiestroom te verkrijgen die een bepaald gedeelte van de eindwaarde bedraagt. Dit aangeven van de nieuwe spanning is een benaderingsproces dat langzamer verloopt naarmate de eindwaarde dichtert wordt benaderd. In de praktijk wordt daarom voor de responsietijd meestal gekozen de tijd, die verstrijkt totdat b.v. 90 % of 95 % van de eindwaarde is bereikt. De responsietijd is recht evenredig met het kwadraat van de membraandikte en omgekeerd evenredig met de diffusiecoëfficiënt van het membraan:

$$t_{95\%} = 0.373 \frac{x^2}{D_m} \quad (8)$$

De invloed van de temperatuur

De oplosbaarheidscoëfficiënt en de diffusiecoëfficiënt, dus ook de permeabiliteit van het membraan, zijn afhankelijk van de temperatuur. Bij verhoging van de temperatuur nemen zij alle toe. Dit betekent dat dan de gevoeligheid van de elektrode toeneemt en de res-

ponsietijd afneemt. De gevoeligheid kan, afhankelijk van het gebruikte membraan, 2-6 % per graad C. veranderen.

De stroomafhankelijkheid

Bij het meten van de zuurstofspanning in een vloeistof treedt er door het zuurstofverbruik van de elektrode in de onmiddellijke omgeving van het membraan een vermindering van het zuurstofgehalte op. Dit betekent dat zich langs het membraan een grenslaag vormt, die een extra diffusieweerstand geeft, waardoor de te meten diffusiestroom vermindert. De dikte van deze grenslaag wordt bepaald door de snelheid waarmee de vloeistof langs de elektrode stroomt. Hoe groter de snelheid van de vloeistof, des te dunner de grenslaag die een extra diffusieweerstand vormt. Dit betekent dat de met de elektrode gemeten zuurstofspanning dichter de werkelijke zuurstofspanning van de vloeistof benadert naarmate de vloeistof sneller langs de elektrode stroomt. Om de bij een bepaalde zuurstofspanning gemeten diffusiestroom in geval van een vloeistofmilieu minder dan bijvoorbeeld 5% te laten afwijken, ten opzichte van die gemeten in een gasmilieu, is er een minimale stroomsterkte van de vloeistof vereist:

$$V_{\text{minimaal}} = \text{constante} \frac{P_m^2}{x^2} d \quad (9)$$

Hierin is d de diameter van de kathode. De constante is onder andere afhankelijk van de vorm van de elektrode en van de viscositeit en de diffusiecoëfficiënt van de vloeistof.

De stabiliteit

Onder de stabiliteit van de elektrode wordt verstaan de mate waarin, onder constante meetomstandigheden, de gemeten waarde gelijk blijft. Het verloop (drift) van deze meetwaarde wordt aangegeven in de procentuele afwijking per tijdseenheid van de uitgangswaarde. De stabiliteit moet dus bestudeerd worden onder het constant houden van de meetomstandigheden als zuurstofconcentratie, temperatuur, convectie en druk. De stabiliteit is afhankelijk van dié factoren die de diffusiestroom bepalen. Inherent aan de Clarkcel zal het kathode-

oppervlak gedefinieerd en de potentiaal van de referentie-elektrode constant zijn.

De stabiliteit van de elektrode wordt echter wel bedreigd door de mogelijkheid dat de eigenschappen van het membraan veranderen of de elektrolytvoorraad teveel afneemt. Verontreiniging van het membraan zal de permeabiliteit beïnvloeden en daardoor een verlaging van de diffusiestroom geven. Het medium tussen kathode en membraan mag niet uitdrogen, daar voor de reductie van zuurstof aan het kathode-oppervlak water vereist is. Uitdroging veroorzaakt tevens een volumevermindering, zodat de diffusie-afstand tussen membraan en kathode-oppervlak niet constant blijft. Bovendien ontstaat door de volumevermindering een verlaging van de membraanspanning, die de permeabiliteit van het membraan kan beïnvloeden. Uitdroging van het elektrolyt kan, behalve door het waterverbruik in de elektrode, ook optreden door verdamping. Gezien de relatief grote doorlaatbaarheid van het membraan voor waterdamp zal waterverlies door verdamping vooral optreden als gemeten wordt in een niet waterig milieu of een droog gas. Het is te begrijpen dat het probleem van het waterverlies zich voornamelijk voordoet wanneer de elektrolytvoorraad klein is en wanneer de mogelijkheid om de voorraad aan te vullen ontbreekt.

De reststroom

Onder de reststroom wordt de stroom verstaan die nog gemeten wordt wanneer de zuurstofspanning in het meetmilieu gelijk aan nul is. Volgens het polarografisch meetprincipe is de diffusiestroom recht evenredig met de aanwezige zuurstofspanning. De ijklijn (figuur 2.4.) is dus recht en moet in principe door het nulpunt gaan. In feite wordt, wanneer de zuurstofspanning in het meetmilieu gelijk aan nul is, altijd nog een zeer kleine diffusiestroom gemeten, de zogenaamde reststroom. Dit betekent dat de elektrische weerstand (impedantie) van de elektrode niet oneindig groot is. Hoe groter de reststroom hoe kleiner de elektrische impedantie, en des te minder fraai lineair is het verband tussen de bestaande P_{O_2} en de gemeten depolarisatie stroomsterkte. De reststroom heeft dus direct met de meetnauwkeurigheid te maken. Hoe groter de reststroom is des te onnauwkeuriger wordt de meting.

Een te hoge reststroom kan veroorzaakt worden door verontreiniging van het kathode- of anode-oppervlak en door verontreiniging van het elektrolyt. Bij het meten in een zuurstofvrij milieu mag de verkregen diffusiestroom niet te vlug als een reststroom worden beschouwd, daar het enige tijd kan duren voordat het elektrolyt geheel vrij van zuurstof is.

HOOFDSTUK 3

Het transcutaan meten van de arteriële zuurstofspanning.

3.1. Inleiding.

Diffusie van zuurstof door de huid in situ werd voor het eerst door Gerlach in 1851 beschreven. Shaw e.a., (1929) toonden aan dat de temperatuur aan het huidoppervlak de voornaamste factor is die de snelheid van de zuurstofopname en de koolzuuruitscheiding (de "huidademhaling") beïnvloedt. Opname van zuurstof door de huid werd zelfs nog waargenomen bij een zuurstofconcentratie in de lucht van minder dan 0,5 % . Passage van zuurstof vanuit de huid naar buiten toe kon niet worden aangetoond (Shaw en Messer, 1931). Toch is het mogelijk om aan het intacte huidoppervlak bij de mens de arteriële zuurstofspanning te meten. Hiervoor is echter een *hyperemie* van de huid noodzakelijk. Baumberger en Goodfriend (1951) lieten een proefpersoon een vinger in een afgesloten buis met een verwarmde elektrolytoplossing (45° C.) houden. Na een equilibratietijd van 15-60 minuten was de zuurstofspanning in de oplossing gelijk aan de arteriële zuurstofspanning van de proefpersoon. Genoemde onderzoekers berekenden de hoeveelheid zuurstof die door de huid naar buiten toe diffundeerde op: $2 \cdot 10^{-6}$ ml O₂ per minuut per 1 cm² huidoppervlak voor een drukgradiënt van 1 mmHg. De polarografische zuurstofspanningmeting werd verricht met een druppelende kwikelektrode en een calomel referentie-elektrode. Rooth e.a., (1957) bevestigden deze resultaten van Baumberger en Goodfriend, zij maakten gebruik van een platina kathode met een zilver-zilverchloride referentie-elektrode.

Evans en Naylor (1966/67, 1967, 1967) bestudeerden met een zuurstofelektrode de zuurstofspanning in de menselijke dermis, de zuurstof toevoer naar het huidoppervlak en de zuurstofgradiënt door de epidermis. Aan het oppervlak van de door de elektrode afgedekte huid konden zij slechts een zuurstofspanning meten van enkele mmHg

(minder dan 3.5 mmHg). Deze waarde veranderde niet bij het inademen van 100% O₂. Door de huid ter plaatse van de elektrode hyperemisch te maken met behulp van een vasodilaterende stof (een nicotinezuurderivaat) werd een hogere zuurstofspanning verkregen: bij het inademen van 21% O₂ een Po₂ van 30 mmHg, bij 100% O₂ een Po₂ van 350 mmHg.

Huch e.a., (1969) beschreven voor het eerst een methode om polarografisch de zuurstofspanning te meten aan het door de elektrode afgedekte huidoppervlak van de gezonde neonat. Op de niet hyperemische hoofdhuid verkregen zij een Po₂ waarde van gemiddeld 36.8 mmHg (\pm SD 9.4). Bij een vasodilatatie met een nicotinezuurderivaat werd transcutaan een gemiddelde Po₂ waarde van 67.7 mmHg (\pm SD 7.1), gemeten bij een gemiddelde arteriële Po₂ van 67.8 mmHg (\pm SD 8.4).

Eberhard e.a., (1972) en Huch e.a., (1972) beschreven een andere methode om de noodzakelijke constante hyperthermie van de huid te verkrijgen, namelijk door verwarming van de huid met behulp van een in de elektrode ingebouwd verwarmingselement. Door de temperatuursverhoging ontstaat er een vasodilatatie van het subepidermale capillaire netwerk met als gevolg een 'arterialisatie'. Het cutane zuurstofaanbod wordt hierdoor zó rijk, dat door diffusie van zuurstof door de avasculaire epidermis aan het huidoppervlak een zuurstofspanning ontstaat die de arteriële zuurstofspanning benadert.

3.2. De huidfactoren.

Voor de transcutane meetmethode is kennis van de bouw en de functie van het huidvaatbed van belang. Voor ons doel, meten durante partu bij de foetus, is inzicht nodig in de bouw van de foetale behaarde hoofdhuid in de zevende zwangerschapsmaand en later.

3.2.1. De opbouw van de foetale hoofdhuid.

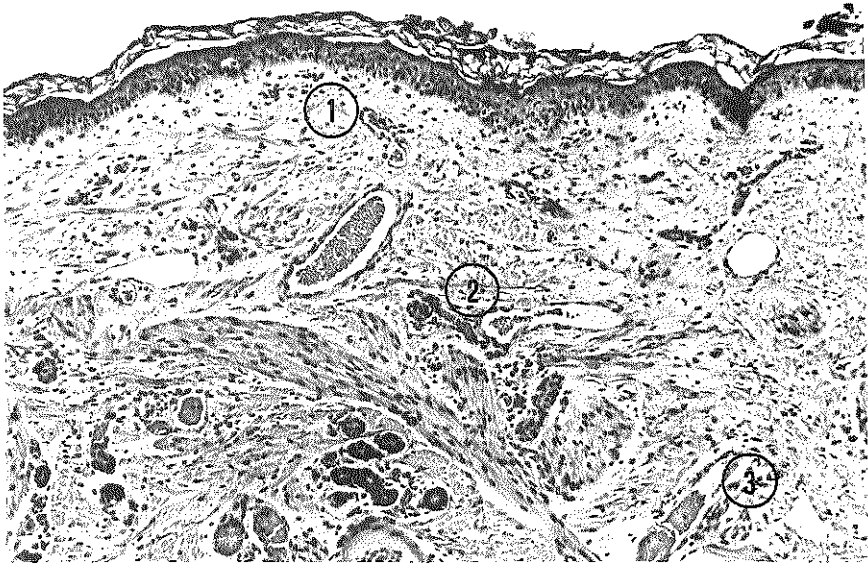
De huid is opgebouwd uit twee lagen: de epidermis (de buitenste laag) en de dermis (de binnenste laag). De epidermis ontstaat uit het ectodermale weefsel en de dermis uit het onderliggende mesenchymale weefsel. De adnexa (de haren, zweet- en talgklieren) ontwikkelen zich uit ingroeïend ectodermaal weefsel (Ryan, 1973). Rond de à terme datum bestaat de foetale behaarde hoofdhuid uit een epidermis die

enkele cellagen dik is (ongeveer 50μ) en een veel dikkere dermis (ongeveer 750μ). De epidermis heeft nog geen papillaire structuur zoals bij de volwassen huid (figuur 3.1.). De huidpapillen ontwikkelen zich enkele maanden na de geboorte.

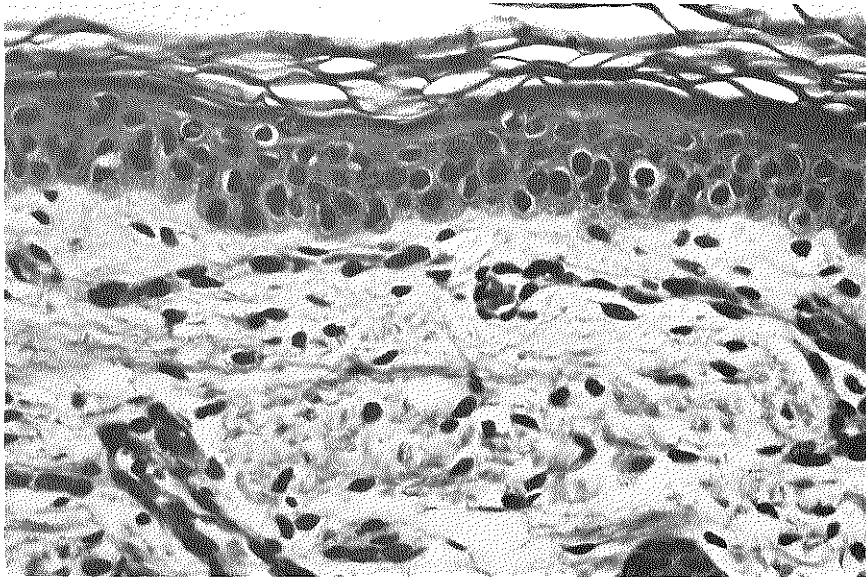
In de zevende maand van het intra-uteriene leven zijn er een drietal op verschillende diepte gelegen, onderling verbonden, capillaire netwerken in de huid aanwezig: vlak onder de epidermis, midden dermaal (rond de zweet- en de talgklieren) en diep dermaal (rond de haarwortels). Het diep dermale capillaire netwerk is verbonden met de subcutane bloedvaten. Door toename van de huiddikte, vergroting van het huidoppervlak en verdere ingroei van de haarfollikels ontstaat er vooral diep dermaal een 'strekking' van het capillaire netwerk tot naar het huidoppervlak gerichte wijde bogen (arcades). De diep dermale capillairen veranderen vervolgens in arteriolen en venulen, die zich uiteindelijk, maar pas na de geboorte, tot arteriën en venen ontwikkelen. Vlak onder de epidermis is er bij de foetus nog geen gedifferentieerd vaatpatroon. De voor de volwassen huid typische lusvorm van het subepidermale vaatnet ontstaat pas na de geboorte (Ryan 1973).



Figuur 3.1. De opbouw van de foetale behaarde hoofdhuid van een voldragen foetus.



Figuur 3.2. De vaatnetwerken (subepidermaal (1), midden dermaal (2) en diep dermaal (3)) in de behaarde hoofdhuid van een voldragen foetus.



Figuur 3.3. De epidermis (enkele cellagen dik) en het ongedifferentieerde supepidermale capillaire netwerk van de foetale hoofdhuid.

In de volwassen huid zijn vele arterioveneuze anastomosen aanwezig. Deze arterioveneuze shunts functioneren ten behoeve van de regulatie van bloeddruk en lichaamstemperatuur (Montagna en Parakkal, 1974). Bij de foetus zijn nog geen vaten in de dermis aanwezig, die als arterioveneuze shunts kunnen worden aangemerkt. Er is slechts een dicht geweven capillair netwerk, met diep dermaal zich ontwikkelende arteriolen en venulen (figuur 3.2. en figuur 3.3.).

3.2.2. De fysiologie van het foetale huidvaatnet.

Over de invloed van een centrale hypoxemie op de circulatie bij de foetus is weinig bekend. Bij de volwassen mens en bij de neonaat veroorzaakt een arteriële hypoxemie een perifere vasoconstrictie, die een eventuele meting van de arteriële zuurstofspanning nadelig kan beïnvloeden. In hoeverre deze perifere vasoconstrictoire reactie op hypoxemie bij de neonaat even sterk is als bij de volwassene werd, zover wij weten, nooit onderzocht. Wel is bekend dat de neonatus veel minder dan de volwassene in staat is tot vasoconstrictie in de huid als middel tot temperatuurregulatie (Ryan, 1973). Dit zou kunnen samenhangen met de situatie voor de geboorte, het zweven in een waterbad van ongeveer 37° C. die de ontwikkeling van dit regulatiemechanisme, tot wat na de geboorte nodig is, mogelijk uitstelt. Iets dergelijks kan zeker niet worden gezegd ten aanzien van de huidcirculatie als instrument voor regulatiemechanisme bij hypoxemie. De "Sauerstoff-Sparschaltung" theorie van Saling (1966) over centralisatie van de foetale circulatie als reactie op hypoxemie met o.a. vasoconstrictie in de huid bij de mens is weliswaar niet experimenteel aangetoond, maar wordt door klinische waarneming, de zogenaamde bleke asfyxie, sterk gesteund. Men moet bij de foetus zeker rekening houden met de mogelijkheid van vasoconstrictie van het huidvaatbed bij een arteriële hypoxemie met als gevolg een ook relatief lage waarde voor de transcutaan gemeten zuurstofspanning. Mogelijk gaan een tweetal factoren dit voor de meting ongunstige effect van een eventuele vasoconstrictie tegen. In de eerste plaats maakt de sterke verwarming van het vaatbed ter plaatse van de elektrode wellicht aldaar een vasoconstrictie als reactie op hypoxemie onmogelijk. In de tweede plaats wordt meestal aan de hoofdhuid gemeten en in dit huidgedeelte reageert het vaatbed, althans bij de volwassenen en in het kader van de temperatuurregulatie,

veel minder sterk dan de lichaamshuid (Froese en Burton, 1957).

3.2.3. *De effecten van de hyperthermie.*

De actieve hyperthermie van de huid ter plaatse van de elektrode, noodzakelijk voor een vasodilatatie van de huidvaten, veroorzaakt een aantal neveneffecten. Het bedoelde hoofdeffect en de neveneffecten werden reeds uitvoerig door Eberhard (1976) en Huch e.a., (1973) voor de neonat en de volwassene beschreven.

Door plaatselijke verhoging van de huidtemperatuur ontstaat er in het huidvaatnetwerk een vasodilatatie en daardoor een toename van de bloeddorstroming (Greenfield, 1963; Montagna en Parakkal, 1974). Deze toename van de bloeddorstroming heeft waarschijnlijk een nuttig beschermend effect, doordat de toegediende warmte snel afgevoerd kan worden om het onderliggende weefsel tegen verbranding te beschermen. Voor de meeste lichaamsdelen, uitgezonderd de handpalmen, de voetzolen en het gezicht, geeft een temperatuursverhoging tot 45° C. een maximale bloeddorstroming van de huidvaten (Hertzman, 1961).

Door verhoging van de temperatuur neemt de permeabiliteit van de huid voor zuurstof toe. Ook de zuurstofconsumptie van de huid neemt toe. Deze stijging van het verbruik is echter minder dan de vergroting van de toevoer als gevolg van de vasodilatatie (Linhart en Prevovsky, 1962). De temperatuurverhoging heeft ook een invloed op de arteriele zuurstofspanning. Bij een constante pH en binnen de fysiologische spreiding van de hemoglobine zuurstofverzadigingsgraad zal een verhoging van de temperatuur met 1° C. de zuurstofspanning met circa 5 % doen toenemen (Bradley e.a., 1956; Gleichmann en Lübbers, 1960).

Op grond van hun ervaringen stellen Huch e.a., (1973) dat deze effecten bij een elektrodetemperatuur van 45° C. en daardoor een temperatuur van 43° C. ter plaatse van het subepidermale capillaire netwerk tot gevolg hebben dat de transcutaan gemeten P_{O_2} bij de neonat 10-15 % boven de arteriële P_{O_2} ligt. Bij de volwassene zal de transcutane waarde beter de arteriële waarde benaderen omdat de verschillende effecten van de temperatuursverhoging en de dikkere epidermis elkaar nagenoeg opheffen.

Als nadelig effect kan door de noodzakelijke langdurige hyperthermie

een beschadiging van de huid ontstaan. De toegepaste hoge elektrode-temperatuur bevindt zich dicht bij het toelaatbare maximum. Uit eigen ervaring is gebleken, dat een elektrodetemperatuur van 47°C . in korte tijd op de onderarm van een volwassen proefpersoon blaarvorming veroorzaakt, met name ter plaatse van het centrum van de elektrode. Dieper in de huid zal een beschadiging van de vaatwand kunnen optreden met als gevolg oedeemvorming. De weerstand in het subepidermale capillaire netwerk zal daardoor toenemen met als gevolg een vermindering van de bloeddorstrooming. In de volwassen huid heeft dit een opengaan van de dieper gelegen arterioveneuze shunts tot gevolg. In de foetale huid ontbreekt, zoals reeds beschreven, het anatomisch substraat voor deze hemodynamische reactie, zodat oedeem minder makkelijk tot een ischemie zal leiden. Wel verandert het oedeem de dikte van de oppervlakkige laag, wat de zuurstofdiffusie nadelig moet beïnvloeden.

3.3. De zuurstofgradiënt door de huid

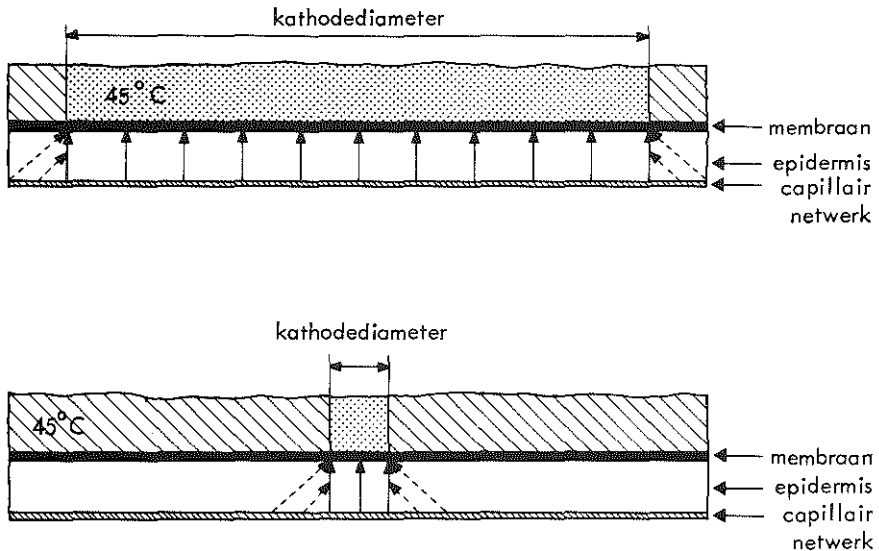
De transcutane zuurstofelektrode meet de zuurstofspanning aan het door de elektrode afgedekte huidoppervlak, dus de zuurstofspanning in de grenslaag tussen het membraan van de elektrode en de epidermis. In hoeverre deze de zuurstofspanning in het subepidermale capillaire netwerk zal benaderen hangt af van het zuurstofverbruik in de epidermis en van de grootte van het spanningsverval dat ontstaat door het zuurstofverbruik van de elektrode zelf.

Het zuurstofverbruik van de epidermis ten opzichte van het aanbod is bij de toegepaste hyperemie niet groot. Hierdoor zal het zuurstofverbruik van de epidermis de zuurstofspanning aan het huidoppervlak ten opzichte van de intravasculaire zuurstofspanning maar weinig verlagen. Verlaging van het zuurstofverbruik door de huidcellen zou mogelijk zijn door afkoeling, maar de hierdoor opgeroepen vasoconstrictie zou door verlaging van de zuurstoftoevoer dit effect meer dan tenietdoen. Een vermindering van het zuurstofverbruik van de huid is dus niet te realiseren.

Wat betreft het zuurstofverbruik van de elektrode zelf zou men kunnen overwegen de invloed hiervan te reduceren door de zuurstoftoevoer naar de kathode nog op andere wijze dan door hyperthermie te verruimen. Hoe groter het voor zuurstofdiffusie beschikbare opper-

vlak, des te kleiner spanningsverschil is nodig om een zelfde hoeveelheid zuurstof te transporteren. Vergroting van kathode-oppervlak betekent wel een evenredige vergroting van het aan de toevoer deelnemend diffusie-oppervlak, maar tegelijk een evenredige toeneming van het zuurstofverbruik door de elektrode, zodat hier niets mee wordt gewonnen. Juist door verkleining van het kathode-oppervlak valt winst te boeken; zo wordt namelijk een gunstig gebruik gemaakt van het zogenaamde randeffect bij het transport vanuit de huid naar de kathode.

Hoe kleiner het kathode-oppervlak, des te groter het aandeel van het huidgebied dat niet onder de kathode ligt in het voor het elektrode zuurstofverbruik benodigde transport. Een verkleining van het kathode-oppervlak vergroot dus de verhouding tussen het toevoerende oppervlak (het huidoppervlak dat aan de toevoer van zuurstof deelneemt) en het verbruikende oppervlak (kathode). Als gevolg hiervan zal de zuurstofspanning aan het huidoppervlak onder de kathode beter de zuurstof in het subepidermale capillaire netwerk benaderen naarmate de kathodediameter kleiner is. (figuur 3.4.).



Figuur 3.4. Schematische weergave van de zuurstofdiffusie naar de kathode met een groot en een klein oppervlak. Bij de grote kathode is de radiaire diffusie ten opzichte van de lineaire diffusie kwantitatief te verwaarlozen, bij de kleine kathode niet.

De vraag dient nog gesteld te worden in hoeverre de zuurstofspanning aan het huidoppervlak overal gelijk is, gezien de plaatselijke variaties in de huidstructuur, zoals verschil in dikte van de epidermis en de onderlinge afstand van de capillairen in het vaatbed. De volwassen huid heeft, zoals reeds beschreven, een papillaire structuur van de epidermis, waardoor de dikte plaatselijk zal variëren. Het subepidermale capillaire netwerk volgt de basale epitheel laag met lusvormige uitlopers tussen de papillen. De dichtheid van het capillaire vaatbed varieert nogal per lichaamsdeel. Een capillaire lus voorziet gemiddeld $0.04 - 0.27 \text{ mm}^2$ huidoppervlak van bloed. De onderlinge afstand van de capillaire lussen varieert tussen de 50 en 100μ (Ryan, 1973). Bij het transcutaan meten van de zuurstofspanning aan het oppervlak van de volwassen huid is daarom een kathodediameter van minimaal 100μ nodig om er zeker van te zijn, dat zich onder het kathodeoppervlak één capillaire lus bevindt.

In de foetale huid zal de dikte van de epidermis veel minder variëren door het ontbreken van papillen. Onder de epidermis bevindt zich een dicht geweven capillair netwerk waarin de onderlinge afstand van de capillairen kleiner is dan in de volwassen huid, naar schatting 50μ . Bij de foetus zal dus in principe met een kleiner kathodeoppervlak kunnen worden volstaan.

HOOFDSTUK 4

De eigen zuurstofelektrode en de elektronische meetapparatuur.

De transcutane zuurstofelektrode moet voor het beoogde toepassingsgebied aan de volgende voorwaarden voldoen: elektrisch en mechanisch veilig werken, specifiek gevormd en uitgevoerd zijn en over optimale karakteristieke elektrode-eigenschappen beschikken.

4.1. De elektrische en mechanische veiligheid.

Het elektrisch circuit dient beveiligd te zijn tegen het optreden van aardstromen volgens de eisen van het Nederlands Normalisatie-Instituut (NEN 3134). Dit is gerealiseerd door gebruik te maken van een optische koppeling tussen de elektrode en de stroomversterker. De elektrische stroom die door de verwarmingsspoel loopt is meervoudig van het meetelement geïsoleerd.

De temperatuur van de elektrode dient bewaakt te worden, zowel om verbranding van de huid, als om een door de temperatuur geïnduceerde verandering van de meetwaarde onmogelijk te maken. De regeling van de temperatuur geschiedt via een speciaal elektrisch circuit dat ontsporing van de temperatuur onmogelijk maakt.

De elektrode mag geen laesies kunnen veroorzaken bij de foetus of bij de vrouw in partu. Door het vermijden van scherpe kanten aan de elektrode en het kiezen van een enigszins plastisch omhullingsmateriaal is dit te voorkomen.

4.2. De constructie van de elektrode.

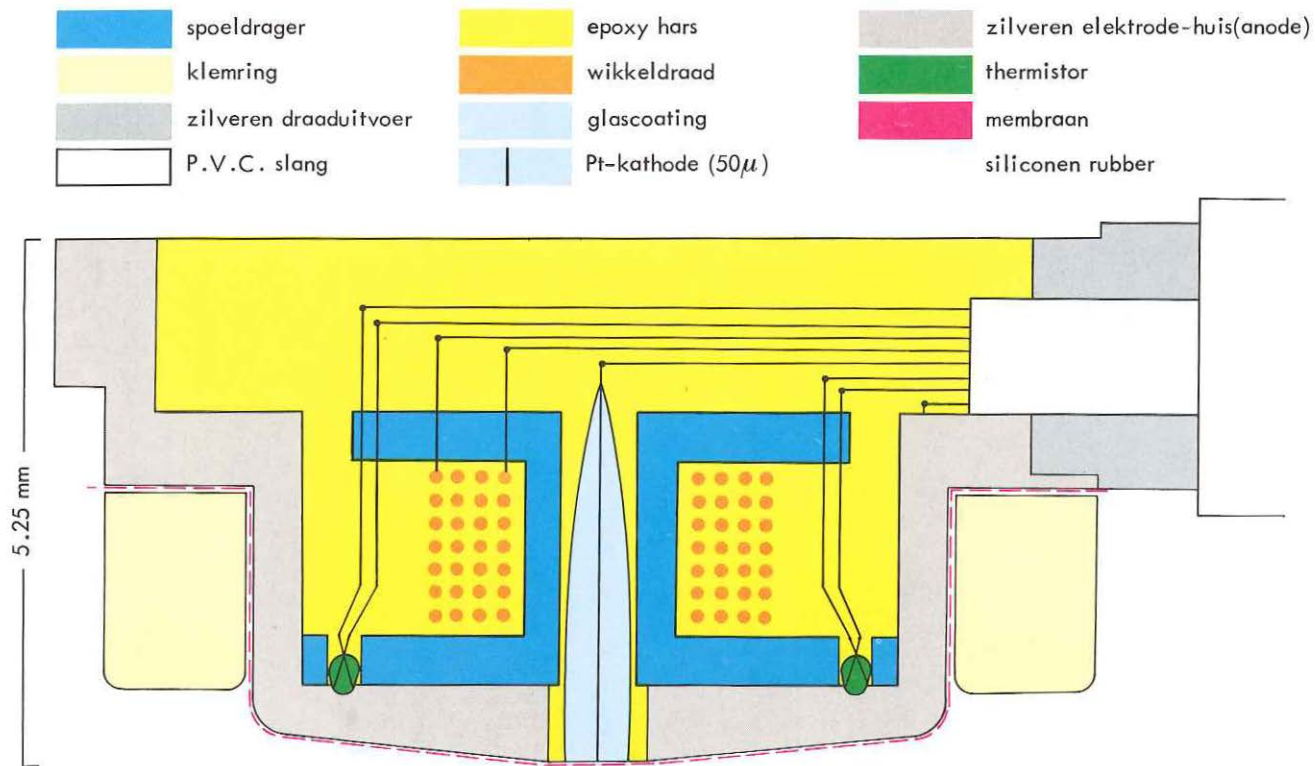
Er is naar gestreefd een schijfvormige elektrode te construeren met een beperkt gewicht. De uitwendige diameter werd bepaald door de grootte van de zuigring, welke later besproken zal worden in hoofdstuk 6. Een radiale draaduitvoer is te verkiezen boven een axiale draaduitvoer om de kans dat de elektrode van de huid wordt afgeschoven

te verminderen. Deze draaduitvoer zal stevig moeten zijn. Een hoge kwaliteit van de aansluitdraden is vereist om draadbreek te voorkomen, vooral op de overgang van de elektrode en de kabel. Aansluitdraden met een meervoudige kernopbouw zullen de kans op draadbreek verminderen. Voor klinisch gebruik is een goede hanteerbaarheid en een eenvoudige, makkelijk reproduceerbare membraanfixatie noodzakelijk. Daarbij moet de elektrode gesteriliseerd kunnen worden. De schijfvormige elektrode is 11.0 mm breed, 5.25 mm hoog en weegt 1.8 g (figuur 4.1, 4.2 en 4.3).

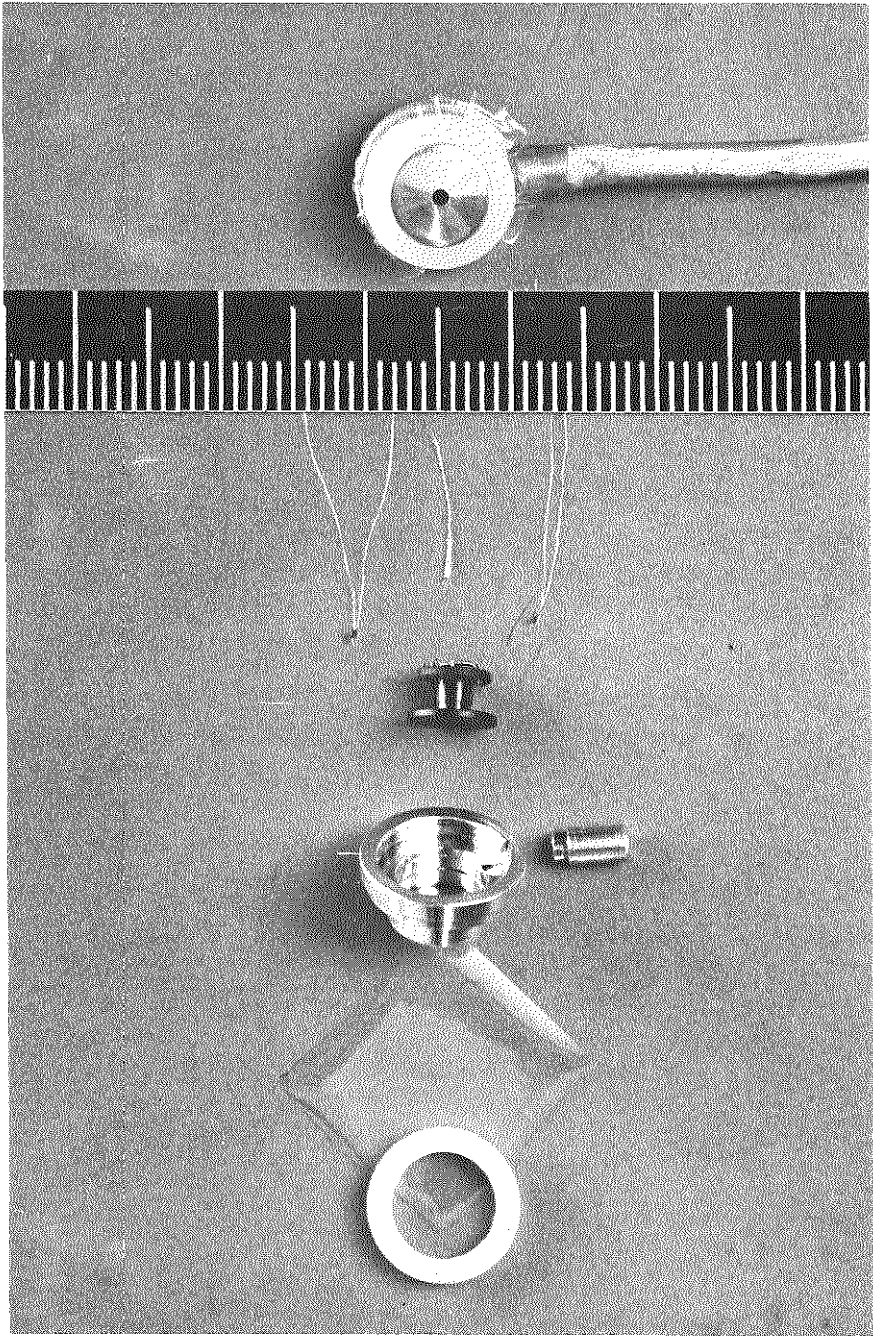
Het uitwendige van de elektrode bestaat uit een dunwandig zilveren huis, dat als anode én als warmtegeleider dienst doet. Het zilver als uitstekende warmtegeleider, geeft een goede overdracht van de door het verwarmingselement geproduceerde warmte naar de huid. Het zilveren huis verleent de elektrode bovendien stevigheid. De aansluitdraden verlopen via een zilveren buisje dat radiaal in het huis is vast gesoldeerd. Op deze manier is een stevige draaduitvoer verkregen. De meezijde van het elektrodehuis wordt sferisch gepolijst, waardoor het membraan goed tegen het elektrode-oppervlak kan aanliggen. Het zilver is redelijk slijtvast, wat gunstig is voor de gekozen vorm van membraanfixatie.

Het membraan (polypropyleen, $12,5 \mu$) wordt met een kunststof (Delrin[®], polyoxymethyleen) klemring gefixeerd. De klemring is 2 mm hoog, de uitwendige diameter 10 mm en de inwendige diameter 7 mm. Het binnenste van de ring is over de eerste helft conisch uitgeruimd, waardoor het membraan beter in de juiste positie wordt geleid. De conische vorm van het inwendige van de klemring voorkomt plooivorming, wat kans op beschadiging van het membraan vermindert. De sferische vorm van de meezijde van het elektrodehuis draagt bij tot het verkrijgen van een optimaal contact tussen het membraan en de huid ter plaatse van de kathode.

De hechting van kunstharsen aan het zilver, zeker over een behoorlijk oppervlak, is adequaat. Dit voorkomt het optreden van hinderlijke kruipsporen voor vocht, die galvanische lekstromen kunnen veroorzaken. In het inwendige van de elektrode bevindt zich een spoeldrager van epoxy hars (Ciba). Deze spoeldrager is bewikkeld met een dubbel geïsoleerde koperen wikkeldraad van 0.05 mm tot een weerstand van 20 Ohm. In de onderrand van de spoeldrager zijn twee



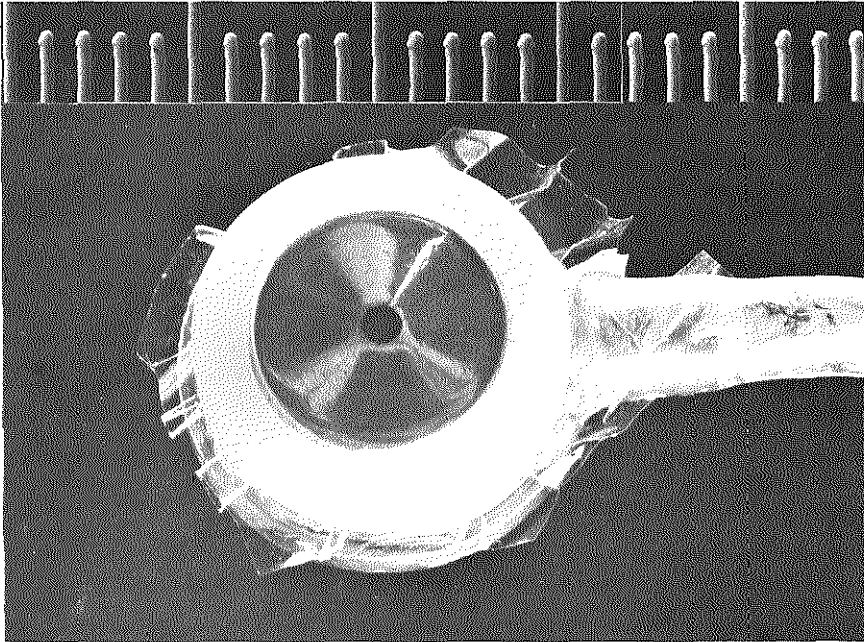
Figuur 4.1. Doorsnede van de elektrode.



Figuur 4.2. Foto van de elektrode en de onderdelen.

gatjes geboord van 0.35 mm in doorsnede, waarin twee thermistors (ITT) worden gemonteerd en wel zó dat de onderzijde van de thermistors in aanraking is met het zilver. Om te voorkomen dat het elektrische circuit van de thermistors in contact komt met het zilver, dat de anodepotentiaal voert, worden deze vooraf voorzien van een glascoating. In het midden van de spoeldrager is een ruimte (diameter 0.8 mm) waarin de kathode gemonteerd wordt.

De kathode, een platina draad van 50μ , is over de gehele lengte voorzien van een glascoating. Deze coating wordt gerealiseerd met platina insmeltglas. Dit insmeltglas heeft een uitzettingscoëfficiënt overeenkomend met die van het platina. De glascoating is zó lang dat deze boven de spoeldrager uitsteekt, dit om de elektrische weerstand ten opzichte van andere elektrode-componenten zo hoog mogelijk te maken. De glascoating wordt geëetst met een 2% waterige oplossing van fluorwaterstof om een enigszins ruw oppervlak te verkrijgen. De kathode kan daarna gefixeerd worden met behulp van epoxy hars precies in het midden van de spoeldrager en wel zó, dat aan de onderzijde van het elektrodehuis nog ongeveer een 0.5 mm uitsteekt. Dit uit-



Figuur 4.3. Foto van de elektrode.

stekende gedeelte wordt later weggeschuurd en vervolgens tezamen met het zilveren anode-oppervlak sferisch gepolijst. De fixatie van de geëtste glascoating van de kathode aan de binnenrand van de spoeldrager (epoxy hars) met epoxy hars voorkomt het indringen van vocht, zodat geen galvanische lekstromen kunnen ontstaan.

De glascoating van de platina kathodedraad is noodzakelijk om een gedefinieerd kathode-oppervlak te verkrijgen. Het kathode-oppervlak is wel sferisch gepolijst, maar de straal van dit bolsegment is zó groot, dat voor de praktijk het kathode-oppervlak als vlak verondersteld mag worden ($\pi \cdot 0,025^2 = 0,196 \cdot 10^{-2} \text{ mm}^2$).

In de bovenrand van de spoeldrager zijn veertien gaatjes (doorsnede 0.25 mm) geboord, die dienen voor de draaddoorvoer van de thermistors en de wikkeldraad én om een achttal koperen soldeerpunten aan te brengen. Deze soldeerpunten dienen als trekontlasters voor de aansluitdraden. Wanneer de spoel met de spoeldrager, de thermistors en de kathode geplaatst zijn in het zilveren elektrodehuis, worden de aansluitdraden aan de trekontlasters gesoldeerd. Hierna wordt de elektrode afgegoten met epoxy hars. Het harden van de epoxy hars gebeurt bij een temperatuur van 45° C. Dit om te voorkomen dat door verschil in uitzettingscoëfficiënt van de gebruikte materialen bij het opwarmen van de elektrode in bedrijf een lek zou kunnen ontstaan.

De beperkte maat en de licht sferische vorm van het meetoppervlak dragen bij tot een optimaal contact met de huid. Het kathode-oppervlak is het verst uitstekende punt waar overheen het membraan strak ligt uitgespannen, zodat de dikte van de elektrolytlaag te verwaarlozen is.

De afstand tussen kathode en membraan is dus vast en minimaal. De aansluitkabel, 150 cm lang, heeft als mantel P.V.C. slang (Portex, medische kwaliteit, pyrogeenvrij, uitwendige diameter 3.0 mm, inwendige diameter 2.0 mm). In deze P.V.C. slang bevinden zich de acht aansluitdraden. Voor deze aansluitdraden is gebruik gemaakt van teflon geïsoleerd HABIA miniatuu draad. De kathodedraad heeft een eigen afscherming in de vorm van Filotex miniatuur co-axiaal kabel. De gehele aansluitkabel is opgevuld met siliconen rubber (Dow Corning), zodat er een vaste onderlinge positie van de draden ontstaat.

Door bewegen van de kabel kunnen de daarin gelegen draden t.o.v. elkaar verschuiven. Dit gaat gepaard met capaciteitsveranderingen die hinderlijke artefacten in het meetsignaal kunnen veroorzaken. Daarom moet de mogelijkheid tot onderling verschuiven van de draden tot een minimum beperkt worden.

Voor de aansluiting met de elektronische meetapparatuur wordt gebruik gemaakt van een gemodificeerde Tiny Tim connector (Amphenol).

4.3. De elektrode-eigenschappen

In verband met de beoogde toepassing bij de foetus in het tijdperk van de baring werd bij de constructie van de elektrode gestreefd naar de volgende karakteristieke eigenschappen:

- een responsietijd ($t_{95\%}$) van minder dan 10 seconden. Dit is nodig om, wat betreft de foetale zuurstofvoorziening, de veranderingen in de foetale hartfrequentie tijdens en na een uteruscontractie te kunnen beoordelen.
- een goede stabiliteit over een langere periode, namelijk een verloop (drift) van de ijkwaarde van minder dan 10 % over een meetperiode van 24 uur.
- een minimaal eigen zuurstofverbruik ten behoeve van een zo groot mogelijke gevoeligheid voor veranderingen in de te meten zuurstofspanning.

4.3.1. De samenstelling van de elektrode

<i>Kathode</i>	: platina draad, 50 μ in doorsnede.
<i>Anode</i>	: zilver-zilverchloride referentie-elektrode.
<i>Verwarmingssysteem</i>	: weerstand van de wikkeldraad: 20 Ohm. weerstand van de thermistor: 10.000 Ohm bij 20° C.
<i>Membraan</i>	: polypropyleen, 12.5 μ dik (Bexphane).
<i>Elektrolyt</i>	: een gebufferde hygroscopische elektrolyt-oplossing (pH 11.5) met de volgende samenstelling: 3.10 mol/l KCl 1.10 mol/l NaOH 1.03 mol/l Na ₂ HPO ₄

4.3.2. De diffusiestroom

Bij een polarisatiespanning van -600 mV en een elektrodetempera-
tuur van 45° C. is bij het meten van de P_{O_2} in lucht (verzadigd met
waterdamp van 44° C.) de depolarisatiestroom:

$$I_d = 1,95 \text{ nA}$$

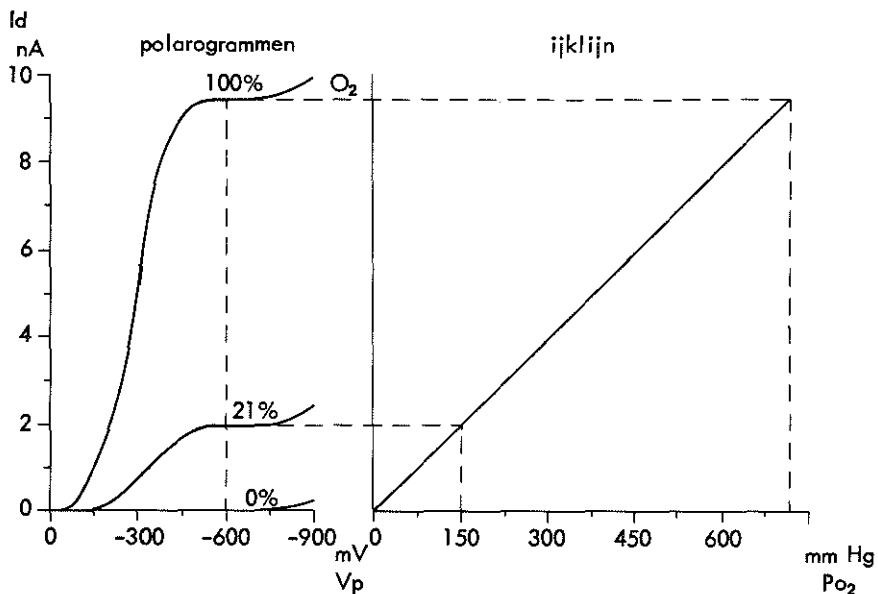
$$I_d \text{ per mmHg } O_2 = 1,3 \cdot 10^{-2} \text{ nA/mmHg}$$

$$I_d \text{ per mmHg } O_2 \text{ en mm}^2 \text{ kathode-oppervlak} = 6,6 \text{ nA/mmHg. mm}^2 \text{ kathode}$$

In een zuurstofvrij milieu (100 % stikstof) wordt een stroom gemeten:

$$I_O < 0.01 \text{ nA}$$

De plateauafase in het polarogram voor verschillende zuurstofconcentraties ontstaat bij een kathodepotentiaal van -500 tot -700 mV ten opzichte van de zilver-zilverchloride referentie-elektrode. De ijklijn is lineair tussen 0 en 100 % O_2 (figuur 4.4.).



Figuur 4.4. Polarogrammen met ijklijn voor verschillende zuurstofconcentraties in gasfase bij een temperatuur van 44° C.

4.3.3. De responsietijd

De responsietijd ($t_{95\%}$) van de elektrode is 6 seconden (figuur 4.5.).

4.3.4. De stabiliteit

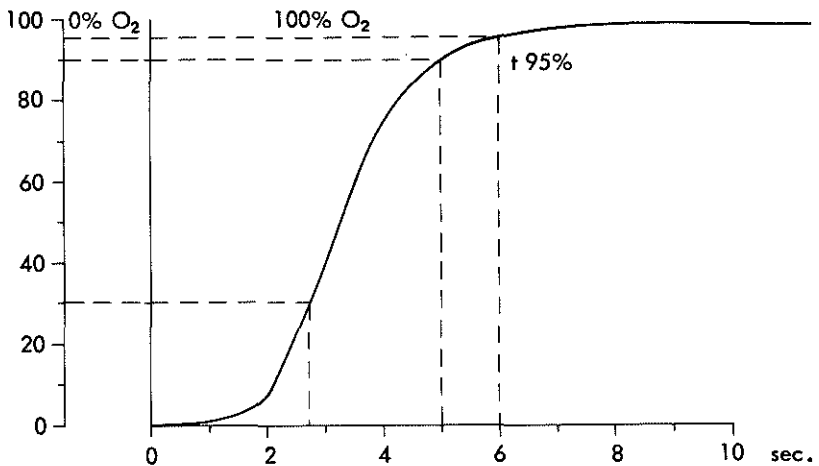
Na een stabilisatieperiode van 30 minuten is er een verloop van de ijkwaarde (drift) van minder dan 5% in 48 uur (figuur 4.6.).

4.3.5. Het berekende zuurstofverbruik

Het eigen verbruik van de elektrode (q) in een bepaalde tijd is als volgt te berekenen:

$$q = \frac{I_d}{4F} \text{ mol O}_2 / \text{sec}$$

$$\frac{i(t)}{i(t=\infty)} (\%)$$



Figuur 4.5. De responsietijd van de elektrode bij een acute zuurstofconcentratieverandering van 0 naar 100% verzadigd met waterdamp bij een temperatuur van $44^\circ C$.

Bij het meten van de P_{O_2} in lucht is het eigen verbruik:

$$q = \frac{1,95 \cdot 10^{-9} \text{ A}}{4 \cdot 96500 \text{ A.sec.}} = 0,51 \cdot 10^{-14} \text{ mol O}_2 / \text{sec}$$

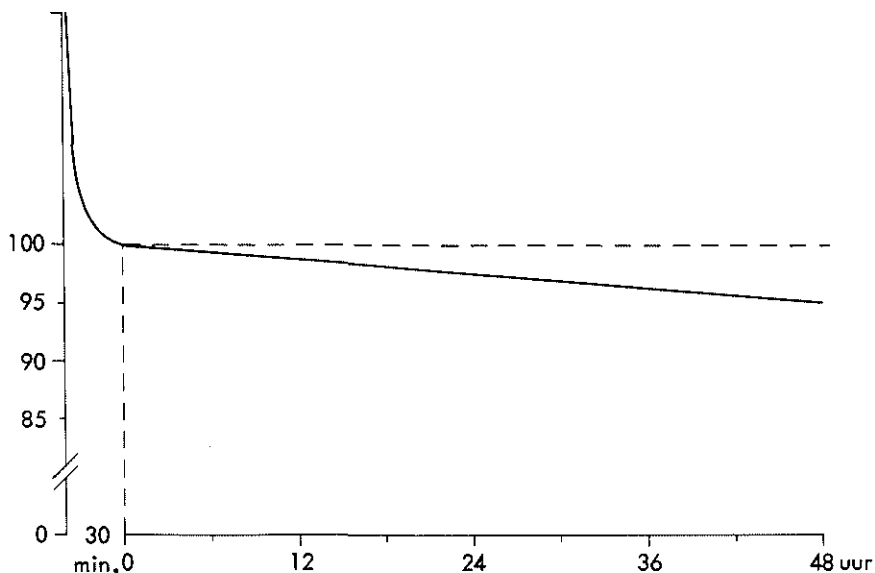
$$q \text{ per mmHg O}_2 = 0,34 \cdot 10^{-16} \text{ mol O}_2 / \text{sec.mmHg}$$

$$q \text{ per mmHg O}_2 \text{ en mm}^2 \text{ kathode-oppervlak} = 1,73 \cdot 10^{-14} \text{ mol O}_2 / \text{sec.mmHg.mm}^2 \text{ kathode}$$

4.3.6. De reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de gemeten diffusiestroom (I_d), onder dezelfde meetomstandigheden, nadat de elektrode voor vernieuwing van het elektrolyt en het membraan uit elkaar genomen en opnieuw in elkaar gezet is, bedraagt 5%. Dit geldt ook na sterilisatie van de elektrode.

% verloop
(drift)



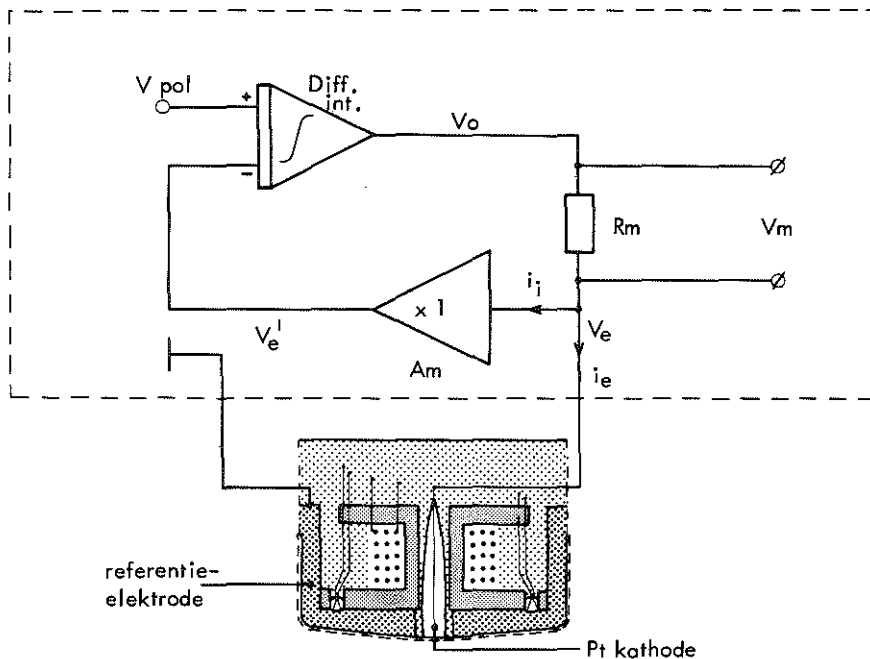
Figuur 4.6. De stabiliteit van de elektrode in lucht verzadigd met waterdamp bij 44°C .

4.4. De elektronische meetapparatuur

4.4.1. De elektronische schakeling voor het aanleggen van de polarisatiespanning en het meten van de depolarisatiestroomsterkte

Het functionele blokschema van de elektronische schakeling is weergegeven in figuur 4.7. Bij deze schakeling blijft de elektrodepotentiaal V_e gelijk aan de aangelegde polarisatiespanning V_{pol} onafhankelijk van de depolarisatiestroomsterkte i_e . Deze spanningsfixatie ("Voltage Clamp") wordt verkregen door middel van een differentiële integrator in een terugkoppelschakeling ("closed loop") met de stroomversterker A_m .

Een belangrijke voorwaarde hierbij is dat de ingangsstroomsterkte van de meetversterker i_i verwaarloosbaar is ten opzichte van de depolarisatiestroomsterkte i_e .



Figuur 4.7. Functioneel blokschema van de elektronische schakeling voor het aanleggen van de polarisatiespanning en het meten van de depolarisatiestroomsterkte.

Voor de differentiële integrator geldt:

$$V_o = \frac{1}{T} \int^t (V_{pol} - V_e') dt$$

waarin T de tijdconstante is.

Voor de meetversterker geldt dat de elektrodepotential V_e gelijk is aan de uitgangsspanning van de meetversterker V_e' :

$$V_e = V_e'$$

Een aangelegde, constante, polarisatiespanning (V_{pol}) veroorzaakt een voortdurende veranderde spanning aan de uitgang van de differentiële integrator (V_o). Deze spanningsverandering blijft voortduren zolang $V_{pol} \neq V_e'$.

Veronderstellen we nu dat de stroomsterkte van de elektrode nul is ($i_e = 0$), dan zal de elektrodepotential gelijk zijn aan de spanning aan de uitgang van de differentiële integrator en is er geen spanningsverlies V_m over de meetweerstand R_m .

Als $i_e = 0$, dan geldt dus dat $V_{pol} = V_o = V_e$.

Een stabiele toestand is bereikt als de polarisatiespanning min de uitgangsspanning van de meetversterker gelijk is aan nul ($V_{pol} - V_e' = 0$), de elektrodepotential V_e wordt dan gefixeerd op de waarde van de polarisatiespanning. De tijd waarin deze toestand wordt bereikt, de zogenaamde "responsietijd" wordt bepaald door de tijdconstante T van de integrator.

Veronderstellen we nu een situatie waarin de stroomsterkte van de elektrode ongelijk is aan nul ($i_e \neq 0$); ook nu "streeft" de schakeling naar een stabiele toestand door de elektrodepotential V_e gefixeerd te houden op de waarde van de polarisatiespanning V_{pol} ($V_{pol} - V_e' = 0$). Hetgeen betekent dat, als de stroomsterkte van de elektrode ongelijk aan nul is, de uitgangsspanning van de integrator V_o niet gelijk aan de elektrodepotential V_e is.

Bij $i_e \neq 0$, is dus $V_{pol} = V_e \neq V_o$.

De spanning V_m , het Ohmse spanningsverlies over de meetweerstand R_m , is recht evenredig met de stroomsterkte van de elektrode i_e en fungeert als uitgangsspanning van de schakeling ($i_e \times R_m$). Een toename van de elektrodestroomsterkte veroorzaakt een toename van het spanningsverlies over de meetweerstand.

Hierdoor zal de elektrodespanning afnemen. Deze afname wordt "waargenomen" door de meetversterker, waardoor aan de ingang van de integrator een spanningsverschil ontstaat ($V_{\text{pol}} - V_e \neq 0$). Dit resulteert in een onmiddellijke verhoging van de uitgangsspanning van de integrator V_o , zodanig dat de elektrodepotentiaal weer gelijk wordt aan de polarisatiespanning ($V_e = V_{\text{pol}}$).

De spanningstoename aan de uitgang van de schakeling blijft daardoor recht evenredig met de toename van de stroomsterkte in de elektrode.

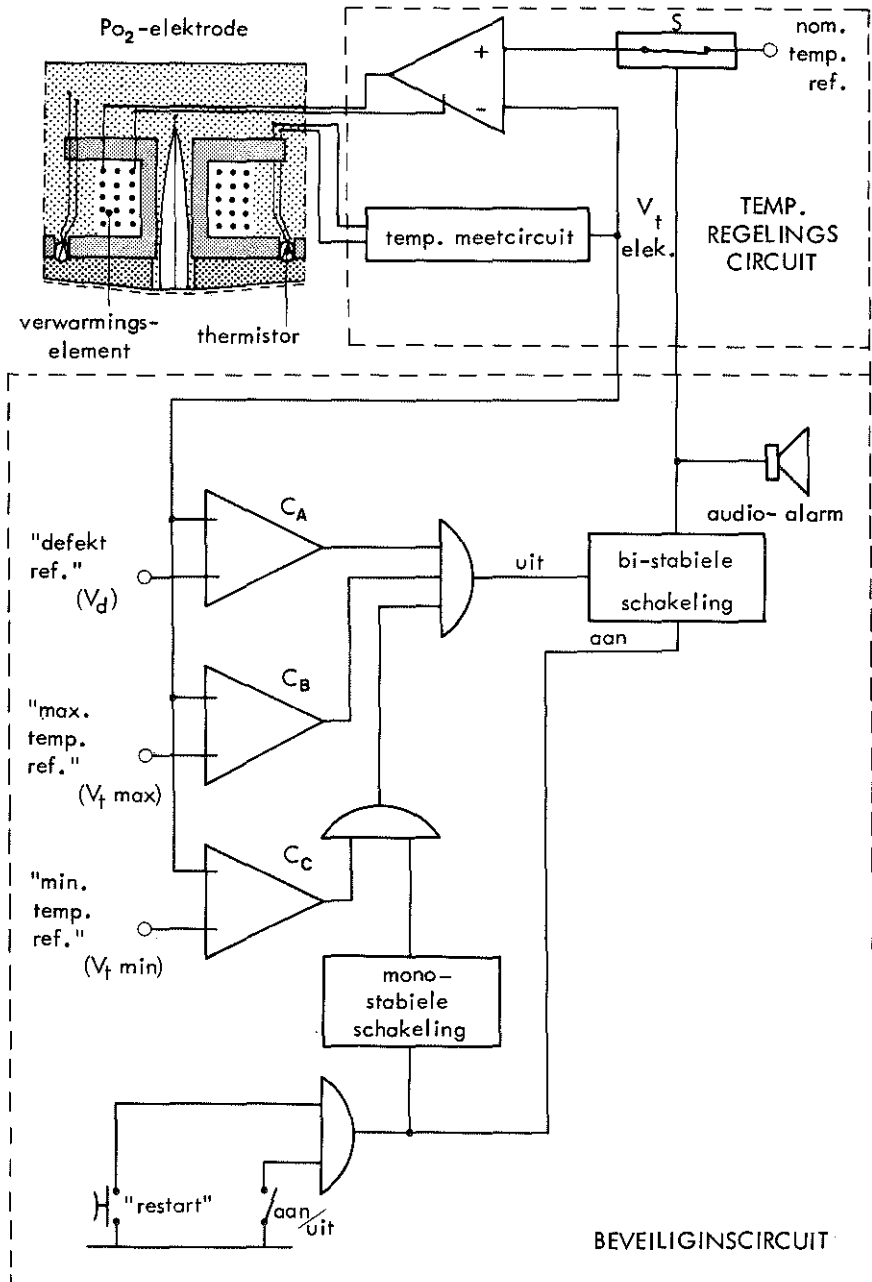
4.4.2. De temperatuurregeling van de elektrode met beveiligingssysteem

De elektrode wordt op de gewenste temperatuur gehouden door een gelijkstroom-regelsysteem waarin een thermistor is opgenomen. Het verwarmingselement is met epoxy hars ingegoten in de kern van de elektrode. De warmte wordt aan de huid overgedragen via de zilveren anodeplaat. In deze plaat is een miniatuur thermistor ingebouwd die gekoppeld is aan een elektronisch temperatuur-meetcircuit (figuur 4.8.).

De in het thermistor-meetcircuit verkregen spanning $V_{t \text{ elek}}$ is representatief voor de temperatuur van de elektrode. Deze analoge spanning wordt gebruikt voor het regelen van de stroom voor de gewenste temperatuur en voor de bewaking tegen over- en onderverhitting. De temperatuurregeling vindt plaats via een differentiële energieversterker. Als de temperatuur in de elektrode de gestelde boven- of ondergrens te buiten gaat, komt het beveiligings- en alarmcircuit in werking ter voorkoming van over- of onderverhitting (figuur 4.8.). Het circuit komt ook in werking bij eventuele defekten van de thermistor.

De temperatuurregeling

Het gelijkstroom-regelsysteem houdt de elektrode op een constante temperatuur. De nominale temperatuur is instelbaar als analoge spanning, de zogenaamde temperatuur-referentiespanning. De werkelijke temperatuur is beschikbaar als analoge spanning $V_{t \text{ elek}}$. Afwijkingen van de gemeten temperatuur ten opzichte van de ingestelde temperatuur worden door de differentiële energieversterker waargeno-



Figuur 4.8. Functioneel blokschema van het temperatuurregelingscircuit van de elektrode met beveiligingssysteem.

men en automatisch gecorrigeerd. De verwarming kan worden uitgeschakeld via de schakelaar S. Deze schakelaar wordt bestuurd door de bi-stabiele schakeling van het temperatuurbeveiligingscircuit.

Beveiliging tegen oververhitting

Zodra de elektrodetemperatuur de maximale grenswaarde bereikt, wordt dit door de comparator C_B waargenomen ($V_{t \text{ elek}} > V_{t \text{ max}}$). Deze doet dan de stroom in het verwarmingselement via de bi-stabiele schakeling en de schakelaar S wegvallen. Hierbij wordt tevens een audio-alarm gegeven. Pas na een "restart" door indrukken van de desbetreffende drukschakelaar komt het verwarmingssysteem opnieuw in werking.

Beveiliging tegen ondertemperatuur

Een elektrodetemperatuur lager dan de minimale grenswaarde wordt door de comparator C_C waargenomen ($V_{t \text{ elek}} < V_{t \text{ min}}$), wat eveneens resulteert in het stroomloos worden van het verwarmingselement. Ook hierbij wordt een audio-alarm gegeven.

In de opwarmfase direct na het inschakelen van het apparaat of na een "restart" blijft de comparator C_C via een mono-stabiele schakeling gedurende 10 seconden uitgeschakeld. Dit geeft het verwarmingselement gelegenheid de elektrode op werktemperatuur te brengen.

Beveiliging tegen defekten in de thermistor

Bij een eventueel defekt van de thermistor is zijn spanning ($V_{t \text{ elek}}$) lager dan behoort bij normale werktemperatuur van de elektrode, namelijk beneden 1 Volt. Dit wordt waargenomen door de comparator C_A ($V_{t \text{ elek}} < 1 \text{ Volt}$) waardoor het verwarmingselement stroomloos wordt en audio-alarm wordt gegeven.

HOOFDSTUK 5

De metingen in vitro

Om een elektrode samen te stellen die voldoet aan de gestelde eisen van een minimaal eigen zuurstofverbruik, een responsietijd ($t_{95\%}$) van kleiner dan 10 seconden en een verloop van de ijkwaarde van minder dan 10 % over 24 uur, is een juiste keuze van kathodedia-meter, membraansoort en - dikte en elektrolytsamenstelling essentieel. Ten behoeve van een goede materiaalkeuze en de juiste combinatie van deze materialen als onderdelen van de elektrode werden een aantal metingen in vitro verricht.

Op basis van de uitkomsten van deze metingen is de elektrode geconstrueerd, zoals in hoofdstuk 4 beschreven.

5.1. De meetopstelling in vitro en het ijken van de elektrode

Na het aanbrengen van een elektrolyt en een membraan wordt de elektrode via de connector met de elektronische meetapparatuur verbonden (figuur 5.1.).

De elektronische meetapparatuur is verbonden met een digitale voltmeter en een recorder om de gemeten waarden te registreren. De meetapparatuur, zonder dat de elektrode is aangesloten, wordt ingeschakeld en op nul geregeld. De nulpositie kan worden ingesteld met een nulpunts-onderdrukkingsschakeling (offset). Met behulp van een potentiometer wordt de polarisatiespanning (V_{pol}) ingesteld; deze heeft een bereik van 0 tot - 1500 mV.

Voordat de elektrode geijkt kan worden volgt eerst een stabilisatieperiode van 30 minuten met lucht (21 % O_2), verzadigd met waterdamp van 44° C. De temperatuur van 44° C. is gekozen om de meting onder in vivo omstandigheden, waarbij de elektrode de huid plaatselijk verwarmt tot 44° C., zoveel mogelijk na te bootsen. De meetopstelling in vitro is geschetst in figuur 5.2.

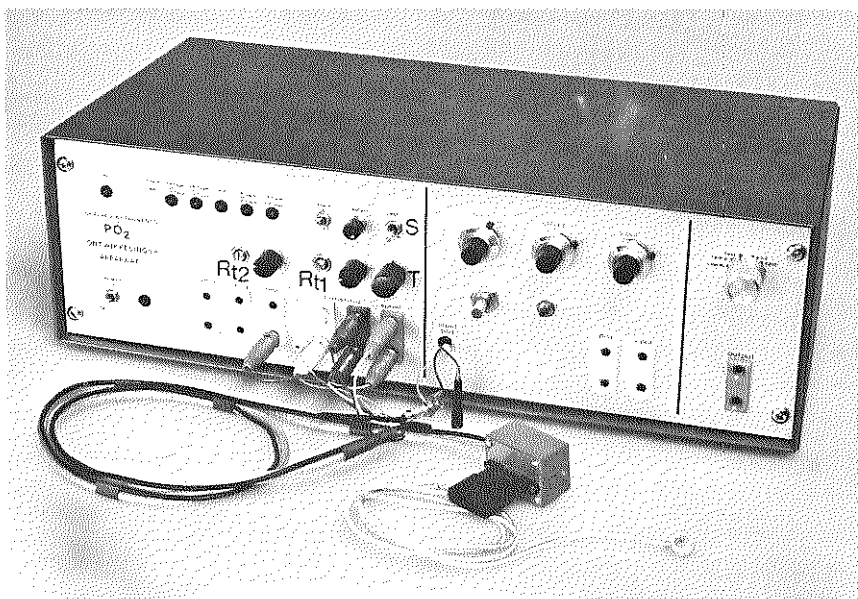
Om het gasmengsel met bekende zuurstofconcentratie op de gewenste temperatuur te houden, wordt gebruik gemaakt van een waterbad

met een temperatuur van 44^o C. De thermostaat met pomp zorgt er voor dat het gehele waterbad op de juiste temperatuur blijft. In het bad zijn een tweetal perspex equilibratiepotjes geplaatst, die gevuld zijn met gedestilleerd water. Het gasmengsel wordt onder geringe overdruk door deze potjes gevoerd om met waterdamp verzadigd te worden. De zuurstofspanning van het gasmengsel kan als volgt worden berekend:

$$P_{O_2} = (P_B - P_{H_2O \text{ 44}^o \text{ C.}}) \frac{\% O_2}{100}$$

waarin P_B de barometerstand is (in mmHg) en P_{H_2O} de waterdampspanning (in mmHg) bij een relatieve vochtigheidsgraad van 100 % . Bij een temperatuur van 44^o C. bedraagt de verzadigde waterdampspanning 68 mmHg.

Het ijken van de elektrode vindt plaats met een drietal verschillende gasmengsels: stikstof (0 % O₂), lucht (21 % O₂) en zuivere zuurstof (100 % O₂). Het ijken met stikstof is van belang om de grootte van de

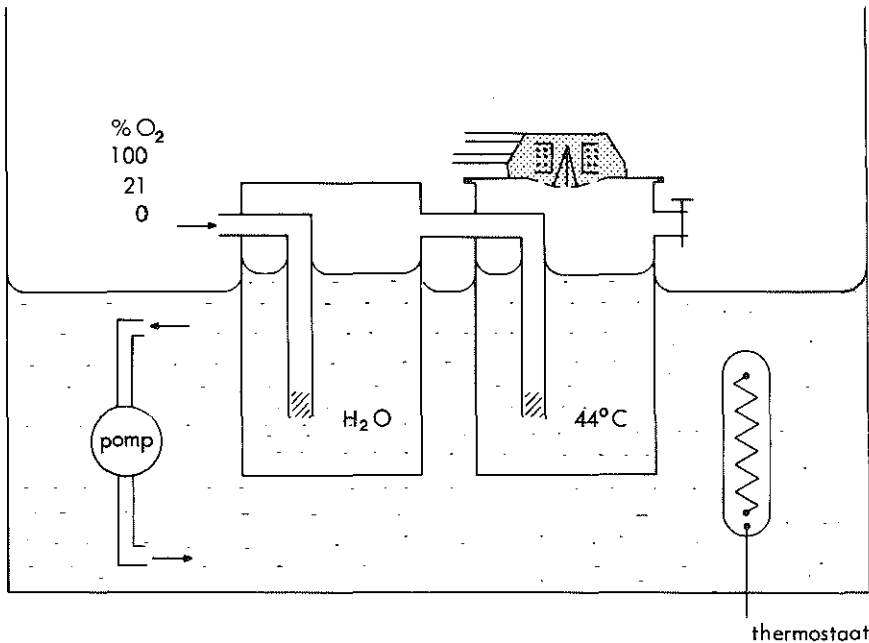


Figuur 5.1. De elektronische meetapparatuur met de elektrode.

reststroom vast te stellen. De juiste versterking van de verkregen diffusiestroom kan worden ingesteld met een 10slags-instelpotentiometer (gain). Bij de juiste polarisatiespanning, behorend bij de plateau-fase van het polarogram, en bij een minimale reststroom zal door de drie verkregen ijkpunten een rechte lijn getrokken kunnen worden, wat bewijst dat het verband tussen de gemeten diffusiestroomsterkte en de onderzochte zuurstofspanning lineair is.

5.1.1. Het ijken van de elektrodetemperatuur

De temperatuur van de elektrode kan geijkt worden door de elektrode onder te dompelen in een vloeistof van 45°C . De hierdoor verkregen thermistorspanning wordt als temperatuurreferentiespanning aangenomen. De temperatuurreferentiespanning kan worden ingesteld met behulp van de regelbare weerstand R_{t_1} , nadat de schakelaar S in de stand "test" is gezet, waarbij het temperatuurreguleringsysteem is uitgeschakeld (figuur 5.1.). In de elektrode (anodeplaat) is nog een tweede thermistor gemonteerd (figuur 4.1.), die na geijkt te zijn de



Figuur 5.2. Schets van de meetopstelling in vitro.

elektrodetemperatuur tijdens demeting kan registreren. Bovendien kan met behulp van deze tweede thermistor, met gebruikmaking van de schakelaar T en de regelbare weerstand R_{t_2} , een andere werkt temperatuur (temperatuurreferentiespanning) worden ingesteld (figuur 5.1.). Daartoe moet deze thermistor voor die bepaalde temperatuur eenmalig voorgeijkt zijn.

5.2. De kathodediameter

Platina draad als kathodemateriaal is gekozen vanwege de mogelijkheid om deze te voorzien van een glascoating met platina-insmeltglas. De coating zorgt er voor dat het aan de reactie deelnemend platina oppervlak constant blijft: gedefinieerd kathode oppervlak.

Om aan de gestelde eis van een minimaal zuurstofverbruik te voldoen, is een zo klein mogelijk kathode oppervlak van belang. Het zuurstofverbruik van de elektrode is immers recht evenredig met de grootte van het kathode oppervlak (hoofdstuk 2.5.). Voor de *kathodediameter* geldt zelfs dat het verband met het zuurstofverbruik *kwadratisch* is.

Een zeer kleine kathodediameter is wel gunstig voor het zuurstofgebruik maar heeft ook zijn bezwaren. In de eerste plaats is er een constructie-technische moeilijkheid. Een platina draad kleiner dan 15μ geeft bij de bewerking - zoals het solderen - grote moeilijkheden, met name vanwege de relatieve weekheid van dit edelmetaal. Dit probleem kan voor een deel ondervangen worden door gebruik te maken van een speciale legering van platina met iridium, die de draad steviger maakt.

Een ander bezwaar van een zeer kleine kathodediameter is de daaraan inherente relatief lage gevoeligheid van de elektrode. Hoe kleiner het kathode oppervlak des te kleiner is immers de te meten diffusiestroom en dus ook de gevoeligheid. Een kathodediameter kleiner dan 15μ geeft een ongunstige signaal-ruisverhouding, zodat het verkregen meetsignaal relatief sterk gestoord wordt. Dit geldt zeker voor het beoogde toepassingsgebied: de bij de foetus te meten zuurstofspanning is relatief laag, kleiner dan 30 mmHg, zodat een kleine diffusiestroom wordt verkregen.

Als derde en laatste bezwaar voor het kiezen van een al te kleine

kathodediameter is te noemen het locale verschil in de zuurstofspanning in de huid, die het gevolg is van de onderlinge afstand van de capillairen in het subepidermale capillaire netwerk.

Rekening houdend met de genoemde bezwaren is als compromis gekozen voor een kathodediameter van 50μ . Bij deze diameter is de signaal-ruisverhouding acceptabel en het zuurstofverbruik voldoende beperkt. Bij een kleinere kathodediameter bleek bij proeven in vitro de signaal-ruisverhouding te ongunstig. Voor een kathode met 50μ diameter kan zuiver platina worden gebruikt. Bij proeven in vivo op de onderarm van de volwassene konden bij verplaatsen van de elektrode geen locale verschillen in de transcutane zuurstofspanning worden gemeten. De kathode is dus zelfs voor meten op een huid met papillen niet te smal.

5.3. Membraan en responsietijd

Zoals in hoofdstuk 4.3. gesteld moet een zuurstofelektrode voor het meten van de foetale zuurstofspanning durante partu een korte responsietijd hebben.

Dit betekent dat het bedekkende membraan dun moet zijn en vervaardigd moet zijn van een materiaal met een hoge diffusiecoëfficiënt voor zuurstof. Verder moet het membraan sterk zijn, hetgeen betekent, dat het een hoge weerstand moet bezitten tegen mechanische belasting in alle richtingen én goed bestand moet zijn tegen een temperatuur van omstreeks 45°C . Bovendien is het noodzakelijk voor klinisch gebruik dat het membraan bestand is tegen de invloed van gassterilisatie (ethyleenoxide bij 55°C).

Tenslotte is het nog belangrijk, dat het membraan als standaardproduct in de handel verkrijgbaar is.

Op basis van deze eisen werden membranen van teflon en polypropyleen gekozen voor onderzoek van de responsietijd.

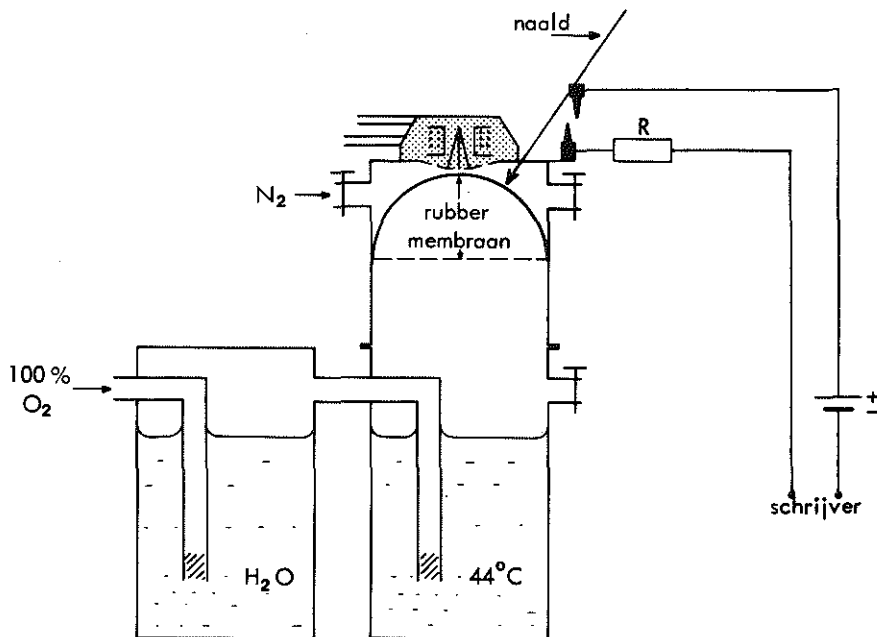
5.3.1. De responsietijdmetingen

Zoals in hoofdstuk 2.5. beschreven is de responsietijd, de tijd die nodig is om bij een acute verandering van de zuurstofspanning een diffusiestroom te verkrijgen die een bepaald gedeelte van de eindwaarde bedraagt (b.v. $t_{95\%}$).

Bij het meten van de responsietijd is het belangrijk op welke wijze de acute wijziging in de aangeboden zuurstofspanning wordt geëffectueerd. De voor het wijzigen zelf benodigde tijd maakt deel uit van de gemeten responsietijd. Meestal voert men bij het meten van de responsietijd de wijziging van zuurstofspanning uit door de elektrode met de hand vanuit een stikstofmilieu naar lucht of zuivere zuurstof te verplaatsen. De hierdoor veroorzaakte latentietijd van de milieuwijziging is wel klein, maar introduceert toch een niet geheel te verwaarlozen onnauwkeurigheid in de meting.

Om deze latentietijd klein en zo constant mogelijk te houden werd door ons een speciale meetopstelling geconstrueerd (fig. 5.3.).

De essentie van deze meetopstelling is, dat niet de elektrode acut naar een ander milieu wordt verplaatst, maar dat het milieu acut en volkomen wordt gewijzigd. De elektrode steekt in een equilibratiepotje dat in twee gescheiden ruimten is verdeeld door een rekbaar



Figuur 5.3. Schets van de meetopstelling voor de bepaling van de responsietijd.

voor zuurstof relatief ondoorgankelijk rubbermembraan. Met waterdamp verzadigde stikstof van 44° C. wordt door de bovenste ruimte langs de elektrode geleid zodat 0 mmHg gemeten wordt. Door de onderste ruimte wordt met waterdamp verzadigde zuurstof of lucht van 44° C. geleid. Op een bepaald moment wordt de *stikstoftoevoer* en de *zuurstofafvoer* van het potje afgesloten.

Als gevolg daarvan doet de zuurstof (of lucht) in de onderste ruimte het rubbermembraan opbollen tot vlak onder de elektrode, die door het ontbreken van zuurstof 0 mmHg blijft aanwijzen. Nu wordt het membraan met een naald doorgeprikt zodat de elektrode acuut met de zuurstof (of lucht) in contact komt. De priknaald is verbonden met een schakelaar die is opgenomen in een meetcircuit. De prikbeweging met de naald maakt in het meetcircuit een contact dat als tijdsignaal in de registratie van de gemeten zuurstofspanning verschijnt. Dit signaal geeft het beginpunt voor de berekening van de responsietijd.

De volgende in de handel verkrijgbare membranen werden onderzocht, waarvan verwacht werd dat ze in aanmerking zouden kunnen komen ten aanzien van de gestelde eisen:

Teflon, FEP (DuPont) : dikte 25μ

Teflon, PTFE (Dilectrix) : dikte 12μ

Polypropyleen, Bexphane P : dikte 12.5μ ; 16.5μ ; 19μ ; 25.5μ .

(BIP)

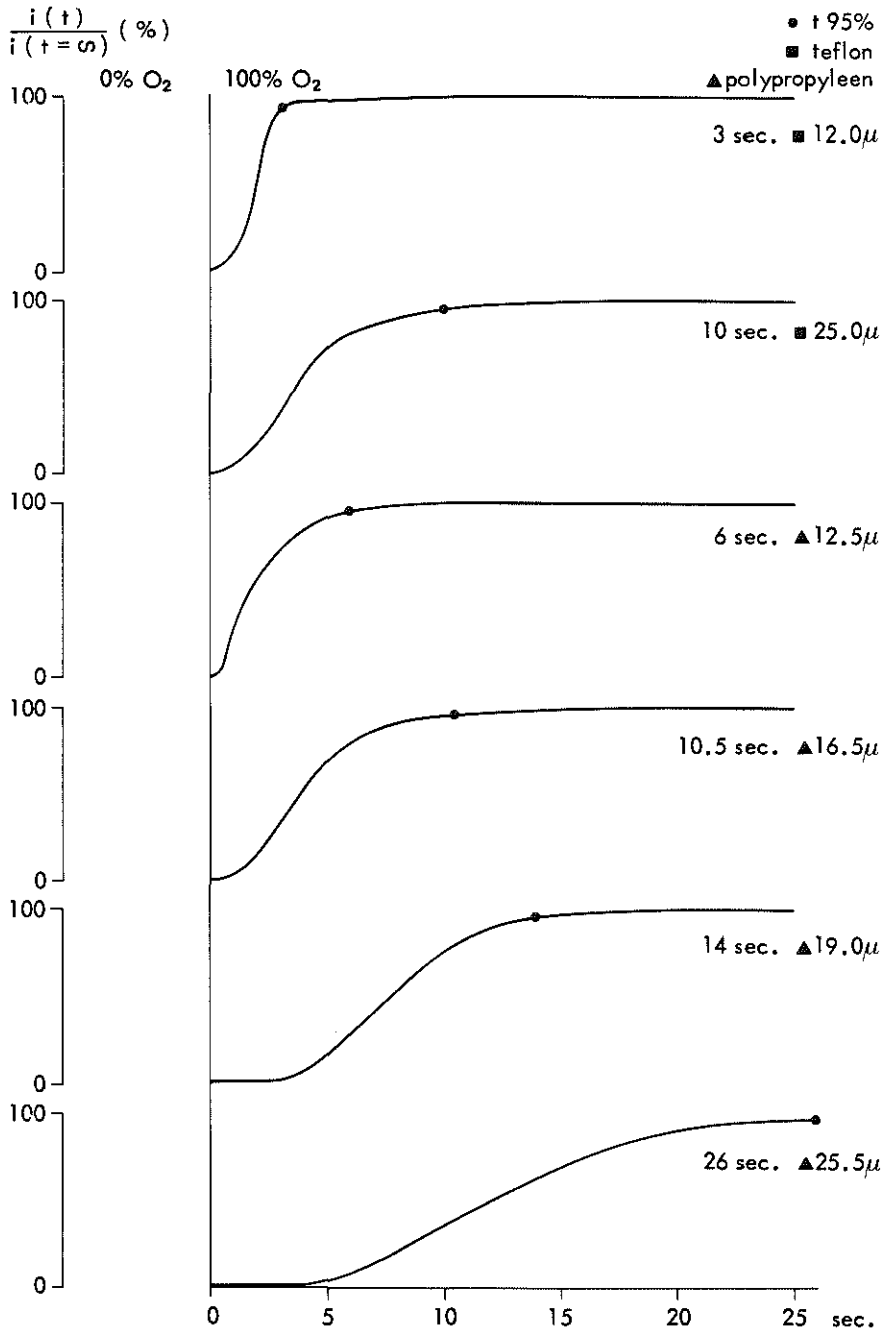
In figuur 5.4. zijn de metingen, verricht met deze membranen, geschetst.

Alleen het 12μ teflon PTFE-membraan en het 12.5μ polypropyleen membraan gaven een responsietijd ($t_{95\%}$) kleiner dan 10 seconden.

Gekozen is voor het polypropyleen membraan 12.5μ gezien de uitstekende eigenschappen daarvan. Het is namelijk een biaxiaal georiënteerd membraan dat een goede mechanische stabiliteit bezit, die niet beïnvloed wordt door temperatuursverandering in het gebied van -75° C. tot 80° C.

Bovendien is het membraan zeer ongevoelig voor rek en relatief ondoorgankelijk voor waterdamp. Al deze eigenschappen komen de stabiliteit van de elektrode zeer ten goede.

Teflon komt vooral niet in aanmerking omdat het mede door ontbre-



Figuur 5.4. Responsietijdmetingen van de elektrode met teflon en polypropyleen membranen.

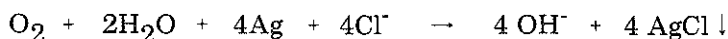
ken van biaxiale oriëntatie rekgevoelig is en dus mechanisch van mindere kwaliteit dan dit polypropyleen.

5.4. Elektrolyt en stabiliteit

Voor een goede stabiliteit van de elektrode is het noodzakelijk de samenstelling én het volume van het elektrolyt zo constant mogelijk te houden.

5.4.1. De samenstelling van het elektrolyt

De gemeten diffusiestroom is immers alleen dan uitsluitend van de aanwezige zuurstofspanning afhankelijk als de potentiaal van de halfcel (Ag-AgCl) constant blijft. Dit is te bereiken door het betrokken metaal (Ag) te plaatsen in een oplossing van een onveranderlijke ionenconcentratie. Deze onveranderlijkheid kan het best worden verkregen door als oplossing een verzadigde oplossing (AgCl) te gebruiken. Daar de oplosbaarheid van het AgCl afhankelijk is van de KCl concentratie moet deze een afgesproken waarde hebben. Bij een toenemende KCl concentratie zal de weerstand van de cel afnemen, (hoofdstuk 2.3.). Gebruikelijk is om de chlorideconcentratie zoveel mogelijk constant te houden met een verzadigde KCl oplossing. Dit ondervangt ook het bezwaar, dat eventueel waterverlies door verdamping zal leiden tot een toename van de KCl concentratie zoals het geval is bij een onverzadigde oplossing. Uit de totale anode-kathode-reaktie:



volgt dat bij de reductie van zuurstof zowel water, zilver als chloride worden verbruikt. Weliswaar is dit verbruik minimaal. Als gedurende een *jaar* een continue diffusiestroom loopt van $2 \cdot 10^{-9}$ Ampère wordt in totaal $64 \cdot 10^{-3}$ coulomb getransporteerd en voor de elektrochemische reaktie 0.006 mg water, 0.07 mg zilver en 0.02 mg chloride verbruikt. Ook bij een klein elektrolyt volume, in ons geval ongeveer 100 nl. zijn dit relatief kleine hoeveelheden.

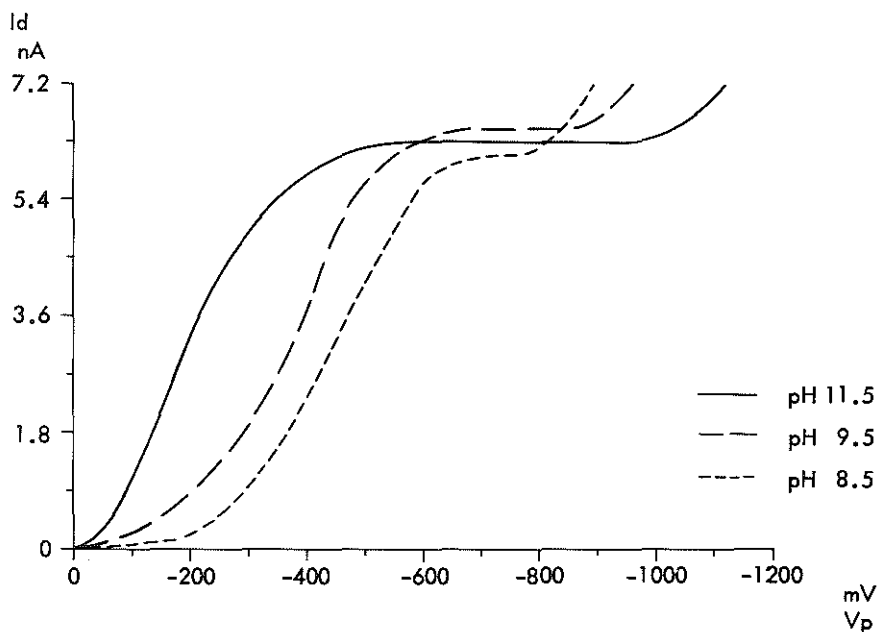
Kolthoff en Lingane (1952) beschreven de invloed die de pH van het elektrolyt heeft op de vorm van het polarogram. Hoe hoger de zuurgraad, des te langer de plateaufase en des te beter verloopt het pla-

teau horizontaal. Een hoge pH komt de nauwkeurigheid van de meting en de stabiliteit van de elektrode ten goede. Om technische redenen kan de pH van het elektrolyt niet veel hoger dan 12 gekozen worden, omdat anders het membraan en ander materiaal van de elektrode door etsing wordt aangetast. Daarbij is het constant houden van de pH belangrijk gezien het feit dat bij de reductie van zuurstof OH^- ionen worden geproduceerd, waardoor de pH zal verschuiven. Een konstante pH zal men verkrijgen door een buffer aan het elektrolyt toe te voegen. Als buffer is geschikt een oplossing van Na_2HPO_4 en $NaOH$ die bij equimolaire verhouding een pH van ongeveer 11 heeft. Als basis-elektrolyt voor ons onderzoek werd gebruik gemaakt van een elektrolyt, met een pH 11.2 van de volgende samenstelling (Hahn, e.a., 1975):

0.033 mol/l Na_2HPO_4

0.035 mol/l $NaOH$

0.100 mol/l KCl



Figuur 5.5. De invloed van de pH van het elektrolyt op het polarogram.

Om na te gaan bij welke pH onze elektrode de beste plateaufase in het polarogram zou geven werden polarogrammen gemaakt met een elektrodevulling met verschillende pH waarden. De pH werd gewijzigd door de concentratie NaOH in het elektrolyt te veranderen. In figuur 5.5. zijn een drietal polarogrammen weergegeven, gemaakt met een $50\ \mu$ Pt-kathode, $31.5\ \mu$ polypropyleen membraan en een pH van het elektrolyt van respectievelijk 9.5, 10.5 en 11.5. De metingen werden verricht bij een zuurstofconcentratie van 100 % in gasfase verzadigd in waterdamp van 44° C. Het elektrolyt met een pH van 11.5 laat de fraaiste plateaufase zien.

5.4.2. Het volume van het elektrolyt

Niet alleen de samenstelling, ook het volume van het elektrolyt in de elektrode moet zo constant mogelijk blijven. Anders verandert de afstand tussen membraan en kathode en de spanning van het membraan. Beide factoren zijn zeer ongunstig voor de stabiliteit van de elektrode (hoofdstuk 2.5.). Volledig uitdrogen maakt de reductie van zuurstof zelfs onmogelijk daar water voor de elektrochemische reactie in een basisch milieu noodzakelijk is. Meer dan door het chemisch verbruik zal het elektrolytvolume dreigen af te nemen door verdamping van het water. Dit als gevolg van de relatief grote doorlaatbaarheid van de membranen voor waterdamp, de kleine watervoorraad en het onvermijdelijke temperatuurval tussen de tot 45° C. verwarmde elektrode en het milieu. Bij in vitro-metingen blijkt dat zelfs bij een milieu van 44° C. verzadigd met waterdamp het elektrolyt uitdroogt, zij het langzaam.

Verschillende methoden zijn bedacht om het uitdrogen van het elektrolyt in de elektrode tegen te gaan. Barendrecht (1965) legde een blaadje sigarettenpapier tussen het membraan en de kathode, Huch e.a., (1974) een velletje cellofaan. De stabiliteit van de elektrode verbeterde hierdoor slechts matig. Een duidelijk nadeel was de verlenging van de responsietijd. Een principieel andere methode om het probleem van het waterverlies op te lossen is het toevoegen van een waternasthoudende stof aan het elektrolyt. Huch e.a., (1973) gebruikten hiervoor agarose. Wij testten hiertoe het agar-agar en het hydroxyethylcellulose. Hiermee werd wel het waterverlies beperkt, zoals bleek uit het toenemen van de elektrodestabiliteit, maar nog lang niet vol-

doende (een verloop van 15-20 % van de ijkwaarde in 24 uur). Bovendien had de relatief hoge viscositeit van het elektrolyt, door deze stoffen veroorzaakt, een licht nadelige invloed op de responsietijd. Tenslotte hebben wij onderzocht het effect op de elektrodestabiliteit van hygroscopische stoffen. Voor ons doel kwamen alleen in aanmerking hygroscopische stoffen die zich ten aanzien van de elektrochemische reactie in de elektrode inert zouden gedragen. Een aantal polyalcoholen voldoen aan deze voorwaarde. Onderzocht werden ethyleenglycol, propyleenglycol en glycerol, die in deze volgorde toenemend visceus zijn. Al deze polyalcoholen gaven met het elektrolyt (pH 11.5) een goede plateaufase in het polarogram, maar alleen het glycerol bleek de elektrode de gewenste stabiliteit te kunnen verlenen. Glycerol, blootgesteld aan de lucht, zal water opnemen of afstaan tot een concentratie is bereikt die in evenwicht is met de aanwezige waterdampspanning in de lucht. Als glycerol als dunne film aanwezig is wordt binnen enkele minuten dit evenwicht bereikt. Glycerol heeft een hoge viscositeit, hetgeen de responsietijd van de elektrode nadelig beïnvloedt. De viscositeit kan verlaagd worden door water toe te voegen, waar het glycerol volledig mengbaar mee is. Een oplossing met 12.5 % H_2O geeft ongeveer een viervoudige afname van de viscositeit. Daarbij is de invloed van de temperatuur op de viscositeit van het glycerol groot. Een temperatuursverhoging van $20^{\circ} C.$ naar $40^{\circ} C.$ geeft een vijfvoudige afname van de viscositeit (Miner en Dalton 1953). Het glycerol met 12.5 % H_2O is in evenwicht met de buitenlucht ($20 - 100^{\circ} C.$) bij een relatieve vochtigheidsgraad van 40 %.

De "beste" stabiliteit van de elektrode werd verkregen met glycerine: glycerol met 12.5 % H_2O , verzadigd met het poedermengsel van het elektrolyt (pH 11.5). Deze oplossing heeft de volgende samenstelling:

- 3.10 mol/l KCl
- 1.10 mol/l NaOH
- 1.03 mol/l Na_2HPO_4

Met deze elektrolytsamenstelling werd een verloop waargenomen van de ijkwaarde van kleiner dan 3% over 24 uur (hoofdstuk 4.3.4.).

HOOFDSTUK 6

De fixatie van de elektrode

De fixatie van de transcutane zuurstofelektrode op het voorliggende foetale deel tijdens de baring moet aan verschillende eisen voldoen. De methode van fixatie moet klinisch makkelijk toepasbaar zijn. De foetale huid moet intact blijven. Rond het meetoppervlak van de elektrode is een goede afdichting ten opzichte van de omgeving noodzakelijk, daar anders de meetwaarde beïnvloed kan worden door de zuurstofspanning van de omgeving. De fixatie van de elektrode mag het subepidermale capillaire netwerk in zijn bloeddorstroming niet hinderen.

Er zijn verschillende factoren die de fixatie van de transcutane zuurstofelektrode tijdens de baring minder gemakkelijk maken. Ter plaatse van de elektrode is er een vochtig milieu. Het huidoppervlak is niet geheel vlak maar enigszins bol. Vaak is maar een klein huidgedeelte bereikbaar, afhankelijk van de ontsluiting van de cervix. De behaarde hoofdhuid is meestal de enige bereikbare plaats. Het voorliggende deel beweegt zich in een nauw omsluitend baringskanaal, zodat er een afschuiving dreigt van de elektrode.

Om de elektrode te fixeren zijn er in principe drie methoden bruikbaar: de plaktechniek, de vacuümtechniek en de schroeftechniek. De laatste komt om diverse begrijpbare redenen niet in aanmerking.

6.1. De plaktechniek.

De dubbelzijdige zelfklevende plakringen zoals gebruikt bij andere huidelektroden, kunnen wegens het vochtige milieu niet worden toegepast. Eventueel bruikbaar is speciale weefselijm, bv. Histoacryl[®] (een butylester uit de reeks van de alfa-cyanoacrylzuuresters). Deze methode om de transcutane zuurstofelektrode durante partu op het voorliggende foetale deel te fixeren werd beschreven door Huch e.a., (1974). Deze lijm in monomere vloeibare vorm is als handelsproduct verpakt in een kunststof tube. Een kleine hoeveelheid water, bv.

weefselvocht, verandert de lijm in een zeer korte tijd door polymerisatie in een vaste stof die zich sterk aan weefsel hecht.

Het gebruik van deze weefsellijm heeft toch enkele ernstige bezwaren. De fixatie is vaak zo goed dat verwijderen van de elektrode een beschadiging van de epidermis veroorzaakt. Indien deze stof in contact komt met slijmvlies ontstaat ook een dusdanige hechting, dat de lijm alleen door verscheuring van het onderliggende weefsel verwijderd kan worden.

Het gebruik van weefsellijm heeft ook praktische bezwaren. Om een goede fixatie van de elektrode op het behaarde foetale caput te verkrijgen is het eerst noodzakelijk het desbetreffende huidgedeelte te scheren. Dit moet dan gebeuren, door gebruik te maken van een endoscoop, met een langgesteeld mesje. Bovendien is deze endoscoop nodig om de elektrode op de geschoren huid te kunnen plaatsen en zodoende de vagina en de cervix tegen contact met de lijm te beschermen.

Een ander nadeel van deze fixatiemethode is de mogelijkheid dat er lijm op het membraan van de elektrode komt, waardoor er een verandering in de diffusieconstante ontstaat, met als gevolg een verandering van de ijkwaarde.

Gezien al deze bezwaren is het gebruik van deze weefsellijm om de transcutane zuurstofelektrode durante partu op het foetale voorliggende deel te fixeren niet door ons gekozen.

6.2. De vacuümtechniek.

Huch e.a., (1973) hebben geprobeerd de door hen ontwikkelde transcutane zuurstofelektrode durante partu met behulp van een zuigring op het foetale voorliggende deel te fixeren. Dit lukte niet bevredigend. Daarom werd overgegaan op het gebruik van de beschreven weefsellijm. Waarom deze vacuümtechniek niet voldeed werd niet vermeld. Vermoedelijk waren de axiale draaduitvoer, de grote afmeting en ongeschikte vorm alsmede het niet flexibele materiaal van de zuigring de oorzaken van het falen.

Wij zelf hebben ook getracht het fixatieprobleem door middel van het zuigprincipe op te lossen en zijn er in geslaagd een zuigring te construeren die aan de genoemde fixatie-eisen voldoet. Ook op het

behaarde foetale caput wordt met deze zuigring een goede fixatie van de elektrode verkregen (van 't Hof e.a., 1977). De constructie van de zuigring is aan de constructie van de elektrode voorafgegaan. De vorm en de grootte van de elektrode werd door de zuigring bepaald.

6.2.1. De constructie van de zuigring.

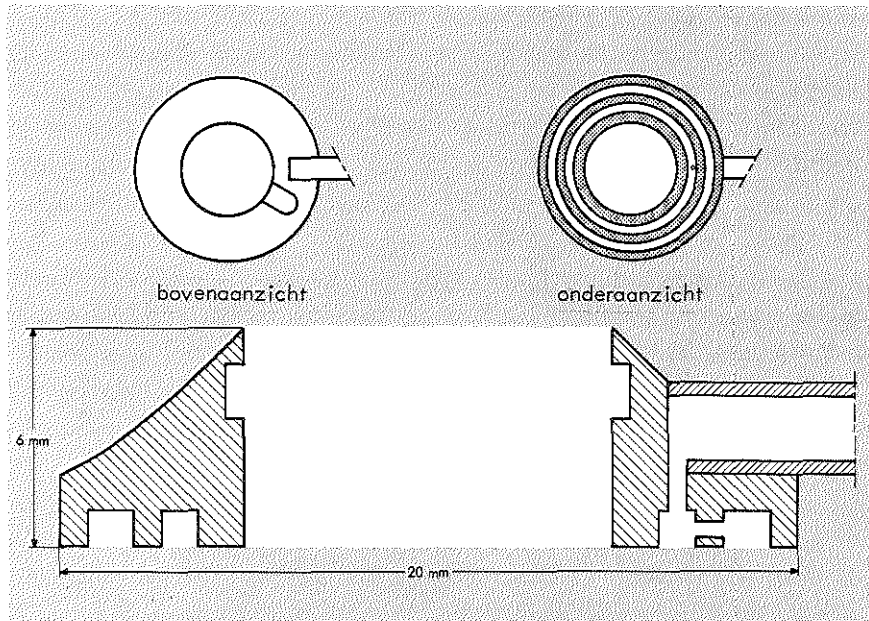
Bij de constructie van de zuigring is als bijkomende eis gesteld dat de zuigring geplaatst moest kunnen worden op het foetale voorliggende deel, op geleide van de toucherende vingers bij een ontsluiting van de cervix van 2 à 3 cm, zonder de foetale hoofdhuid gedeeltelijk te scheren. Gezien de gestelde eis mag de uitwendige diameter van de zuigring de 2 cm niet overschrijden. Om de kans op afschuiven te verminderen is een minimale dikte en een zacht glooiende vorm van de zuigring noodzakelijk. Het te gebruiken materiaal moet inert, stevig, licht en flexibel zijn, zodat het zich enigszins kan modelleren aan de onderlaag waarop de hechting moet worden verkregen. De fixatie vindt plaats door middel van twee centrische vacuumkanaltjes. De afmetingen van deze vacuumkanaltjes zijn zo gekozen dat er twee huidribbels ontstaan die een optimale fixatie in zijdelingse richting geven. Daarbij hebben de twee kanaaltjes nog het voordeel boven één kanaaltje dat een groot zuigoppervlak gecombineerd is met weinig weefselverplaatsing. Dit resulteert in een verminderde kans op compressie of afknikken van het onderliggende vaatnet. Bovendien geeft het een dubbele zekerheid: bij lekken van het buitenste kanaaltje kan het binnenste kanaaltje de elektrode nog op zijn plaats houden. Meer dan twee kanaaltjes zou de zuigring te groot en minder goed hanteerbaar maken. Een grotere afmeting heeft ook het nadeel dat er een verminderde aanpassingsmogelijkheid bestaat ten aanzien van het ronde oppervlak waarop de elektrode gefixeerd wordt.

De zuigring wordt gegoten van een zachte silicone rubber (Dow Corning, 2 componenten silicone rubber) in een roestvrijstalen mal. De silicone rubber slang (Portex, silicone slang medische kwaliteit, 1.8 à 2.5 mm) wordt mede ingegoten. Na een uithardingsperiode van 12 uur bij kamertemperatuur kan de zuigring uit de mal gelicht worden. De hoogte van de zuigring is 6 mm. De uitwendige diameter bedraagt

20 mm, de inwendige diameter 10 mm. In het inwendige van de ring is een uitsparing aanwezig waarin de elektrode zo precies past dat deze voldoende klem zit. Het gewicht van de zuigring is 0.8 g. Het zuigoppervlak bedraagt 0.98 cm^2 , het draagoppervlak 1.37 cm^2 . De diameter van de onderling verbonden vacuümkanaaltjes is verschillend: het buitenste 1.25 mm, het binnenste 1.0 mm. De hoogte is gelijk: 1.0 mm (figuur 6.1 en figuur 6.2).

6.2.2. De praktische bruikbaarheid van de zuigring.

De zuigring met daarin geplaatst een dummy elektrode werd eerst durante partu uitgetest, alvorens besloten werd deze fixatiemethode definitief toe te passen. Bij vijf baringen werd de zuigring getest. Op geleide van de toucherende vingers was het mogelijk de zuigring op de foetale hoofdhuid te plaatsen. Fixatie was mogelijk bij een cervicale ontsluiting van 2 à 3 cm. Het gelukte zelfs de zuigring onder de ontsluitingsrand door op elke voor de toucherende vingers bereikbare plek van het foetale caput te brengen. De duur van de fixatie varieer-

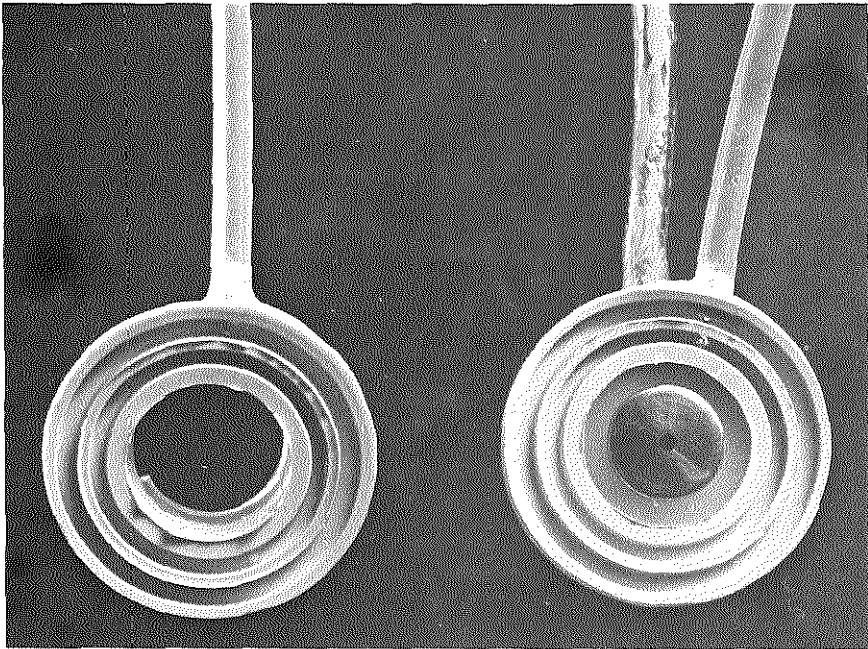


Figuur 6.1. Tekening van de doorsnede, boven- en onderaanzicht van de zuigring.

de in de ontsluitingsperiode van 2-8 uur (afhankelijk van de mate van ontsluiting tijdens het plaatsen van de zuigring), en in de uitdrijvingsperiode van 15-45 min. Het vaginaal toucheren bleek mogelijk zonder dat de zuigring losliet.

De noodzakelijke onderdruk was zeer afhankelijk van de mate van beharing van het foetale caput. Om direct fixatie te verkrijgen was een onderdruk van 300-400 mmHg noodzakelijk. Wanneer eenmaal een goede fixatie verkregen was kon de onderdruk verlaagd worden tot 150-200 mmHg. Beneden de 50 mmHg liet de zuigring los.

Tijdens de baring werken er twee verschillende krachten op de zuigring in, namelijk een aftrekkraft en een afschuifkraft. De aftrekkraft wordt slechts bepaald door het gewicht van de elektrode en de zuigring, mits er niet aan de elektrode wordt getrokken, en is dus gering. De tijdens de baring werkende afschuifkraft zal stellig van veel grotere orde zijn en is afhankelijk van de verschillende factoren die een rol spelen bij het baringsmechanisme. Deze factoren, individueel in hun bijdrage tot afschuiven verschillend, zijn moeilijk te schatten. Om een inzicht te verkrijgen in het nut van de twee vacuumkanaaltjes



Figuur 6.2. Foto van de zuigring met en zonder de elektrode.

(ribbelvorming van de huid) werd de zuigring in twee richtingen belast. Hierbij werd de zuigring, om de situatie durante partu na te bootzen, met een verschillende onderdruk gefixeerd op de behaarde onderarm van een volwassen proefpersoon en belast met een gewicht van 100 gram. Trok het gewicht aan de zuigring evenwijdig aan het zuigoppervlak (afschuifkracht), dan was voor het instandhouden van de fixatie een onderdruk van 300 mmHg nodig. Bij een belasting loodrecht op het zuigoppervlak (aftrekkkracht) was echter een onderdruk van 500 mmHg nodig.

6.2.3. De huidreactie.

Rond en onder de zuigring in situ ontstaat bij een onderdruk van 100-300 mmHg een licht hyperemische zone met een doorsnede van 4 à 5 cm. Na het afnemen van de zuigring zijn er ter plaatse van de vacuumkanaaltjes verdikte huidribbeltjes aanwezig, die niet onmiddellijk verstrijken. Dit berust kennelijk op lokaal oedeem. Deze bevindingen gelden zowel voor de behaarde huid van de volwassene als voor de behaarde hoofdhuid van de pasgeborene. Na enkele uren is er van de hyperemische zone en de huidribbeltjes zowel bij de volwassene als bij de pasgeborene niets meer zichtbaar. Een macroscopisch zichtbare laesie van de epidermis is door ons nooit waargenomen.

Het is te verwachten dat de locale huidveranderingen, veroorzaakt door de zuigring, geen nadelige invloed zullen hebben op het subepidermale capillaire netwerk ter plaatse van de centraal gelegen zuurstofelektrode. De hyperemie zou zelfs als gunstig bijeffect kunnen worden beschouwd. Door de geringe hoogte van de vacuumkanaaltjes (1 mm) kan de cutis maar gedeeltelijk worden aangezogen, zodat een beïnvloeding van het veel dieper gelegen subcutane vaatnetwerk erg onwaarschijnlijk is.

HOOFDSTUK 7

Het dierexperiment

7.1. Inleiding

De klinische betekenis van de transcutane zuurstofelektrode wordt bepaald door de mate waarin de transcutaan gemeten P_{O_2} en de arteriële P_{O_2} met elkaar overeenstemmen. Deze overeenkomst is voor de neonatale periode door verschillende onderzoekers aangetoond (Eberhard 1976; Huch e.a., 1974; Huch en Huch 1975).

Bij de humane foetus is het niet mogelijk om de arteriële (centrale) P_{O_2} te meten. Het is daarom begrijpelijk dat men in het laatste geval op het dierexperiment moet terugvallen. Tevens kan tijdens het dierexperiment de zuurstofspanning worden gevarieerd en met name een foetale hypoxemie worden verwekt. Bovendien kan de hoofdhuid ter plaatse van de gefixeerde verwarmde elektrode na het beëindigen van het experiment histologisch worden onderzocht.

Het foetale lam werd als proefdier gekozen, daar de hoofdhuid, zeker ten aanzien van de dikte van de epidermis, weinig verschil vertoont met die van de humane foetus. Vanwege de met de humane foetus overeenkomende arteriële zuurstofspanning konden metingen verricht worden bij een relatief lage, voor de foetus fysiologische, zuurstofspanning. Daarbij heeft het foetale lam als proefdier nog belangrijke technische en economische voordelen.

In dit hoofdstuk worden twee acute schaapexperimenten besproken. Onder algehele anaesthesie van de ooi werd de transcutane zuurstofelektrode op het gedeeltelijk buiten de uterus gebrachte foetale caput gefixeerd. Ten behoeve van de correlatiemetingen werd in de arteria carotis een catheter gelegd voor het nemen van bloedmonsters. Door concentratieverandering van de zuurstof in het aan het maternale schaap aangeboden gasmengsel werd ook de oxygenatie van het foetale bloed gevarieerd.

7.2. Uitvoering van de schaapexperimenten

7.2.1. De chirurgische procedure

De acute schaapexperimenten werden verricht bij een tweetal schapen met een nagenoeg à terme zwangerschapsduur van respectievelijk 130 en 135 dagen. Röntgenologisch onderzoek toonde bij het tweede schaap een tweelingzwangerschap aan.

De dieren werden vóór de operatie geschoren.

Anaesthesie werd verkregen door intraveneuze toediening via de vena jugularis van 1000 mg Ketamine-hydrochloride en 0.5 mg atropine. Na intubatie werd de narcose gedurende het gehele experiment onderhouden met Enflurane (0.4 - 2.0 volume % in zuurstof) en zonedig Ketamine-hydrochloride intraveneus. De beademing werd verricht met 30 % zuurstof via een Servo-beademingstoestel.

Gedurende het experiment lagen de schapen in rugligging op de operatietafel. Onder asepsis werd via een mediane onderbuiksincisie de gravide uterus à vue gebracht. Bij het tweede schaap (gemelli-zwangerschap) betrof dit alleen de linker uterushoorn. Via een kleine incisie in de uteruswand en het chorioamnion werd de linker foetale voorpoot geluxeerd, om via de arteria brachialis een polyvinyl catheter (uitwendige diameter: 1.67 mm) in de linker arteria carotis op te schuiven. Vervolgens werd de linker voorpoot in de uterus teruggeplaatst. Voor de registratie van het foetale electrocardiogram werden in de foetale thoraxhuid twee huid elektroden gefixeerd, waarna de incisie in de uterus werd gesloten. Ter hoogte van de foetale schedel werd een nieuwe incisie in de uteruswand gemaakt, waardoor de foetale schedel gedeeltelijk werd geluxeerd. Over een oppervlakte van 4 cm² werd de schedel geschoren. De wondranden van de uterus werden vervolgens aan de foetale hoofdhuid gehecht, zodat het geschoren gedeelte van het caput à vue bleef. De abdominale incisie werd gedeeltelijk gesloten en steriel afgedekt. Tenslotte werd in de linker arteria carotis van de ooi een polyvinyl catheter (uitwendige diameter 2.7 mm) ingebracht.

7.2.2. De registratie

Registratie van de transcutaan gemeten zuurstofspanning, de tempe-

ratuur van de elektrode, het foetale en het maternale E.C.G. vond plaats met behulp van een acht-kanalige Elema recorder. De foetale hartfrequentie (F.H.F.) werd afgeleid van de opeenvolgende R-R intervallen in het E.C.G. De gemiddelde F.H.F. werd berekend over een periode van 5 minuten voorafgaande aan het opzuigen van een arterieel bloedmonster. Het opzuigen van de arteriële bloedmonsters geschiedde met steriele gehepariniseerde plastic spuitjes van 1 ml. Direct na het opzuigen van de bloedmonsters volgde analyse met behulp van een Acid-Base O₂ micro Analyzer (Gas Check AVL).

7.2.3. Experiment 1

Na het ijken van de transcutane zuurstofelektrode werd deze geplaatst op het foetale caput. De ijking werd verricht bij lucht (21% O₂ \approx 158 mmHg) en bij stikstof (0% O₂ \approx 0 mmHg). Het verloop van het experiment zal stapsgewijs besproken worden gerekend vanaf het fixatiemoment van de elektrode en is onderverdeeld in een aantal waarnemingen. De beschrijving wordt toegelicht met figuur 7.1. en tabel 7.1.

Waarneming 1: Tien minuten na het plaatsen van de elektrode werd een stabiele transcutaan gemeten Po₂ waarde van 17.0 mmHg verkregen. Vijf minuten later was deze waarde onveranderd, de arteriële Po₂ bedroeg eveneens 17.0 mmHg. De zuur-base waarden waren normaal.

Waarneming 2: Na 25 minuten werd aan het maternale schaap gedurende 15 minuten 100% O₂ toegediend. Dit resulteerde in een steile toename van de transcutaan gemeten Po₂, met een maximale waarde van 27.0 mmHg na 10 minuten. Op dat moment bedroeg de arteriële Po₂ 25.0 mmHg. De foetale zuur-base waarden lieten een lichte respiratoire acidose zien.

Waarneming 3: Na 45 minuten werd de maternale zuurstoftoediening

weer teruggebracht naar de beginwaarde van 30 % O₂. Hierop volgde een abrupte daling van de transcutaan gemeten zuurstofspanning tot 17.0 mmHg. Na 60 minuten werd bij de foetus voor zowel de transcutane als de arteriële Po₂ nog steeds 17.0 mmHg gemeten. De lichte respiratoire acidose bleef bestaan. In het verdere verloop van het experiment werd een geleidelijke daling van de transcutaan gemeten Po₂ waargenomen.

Waarneming 4: Na 90 minuten was de transcutaan gemeten Po₂ 13.0 mmHg en de arteriële Po₂ 11.0 mmHg.

Waarneming 5: Onder deze licht gewijzigde omstandigheden werden de maternale longen opnieuw gedurende 10 minuten geventileerd met 100 % O₂. Dit resulteerde weer in een stijging van de transcutaan gemeten Po₂ tot 23.0 mmHg. Na 108 minuten waren de transcutaan gemeten Po₂ en de arteriële Po₂ respectievelijk 23.0 en 22.0 mmHg.

Waarneming 6: Na 110 minuten werd de maternale beademing gedurende 45 seconden gestopt om een foetale hypoxemie te induceren. Dit had een scherpe daling van de transcutaan gemeten Po₂ tot gevolg met vier minuten later een transcutane en arteriële Po₂ van respectievelijk 18.0 en 16.0 mmHg. Na de beademingsstop van 45 seconden werd de maternale longventilatie met 30 % voortgezet.

Waarneming 7: Na 118 minuten waren de transcutaan gemeten Po₂ en de arteriële Po₂ nog verder gedaald tot respectievelijk 14.0 en 13.5 mmHg. De zuur-base waarden lieten een gecombineerde respiratoire en metabole acidose zien.

In de daarop volgende minuten ontstond een lichte verbetering van de transcutaan gemeten Po₂.

Waarneming 8: Na 147 minuten werd een foetale transcutane Po_2 van 16.0 mmHg en een arteriële Po_2 van 15.8 mmHg gemeten. De foetale acidose was verder toegenomen. De zwangerschap werd nu getermineerd door middel van een Sectio Caesarea. De transcutane zuurstofelektrode werd bij lucht (160 mmHg) en stikstof (0 mmHg) nageijkt.

7.2.4. Experiment 2

Nadat de transcutane zuurstofelektrode op de gebruikelijke wijze was geijkt, kon deze op het foetale caput gefixeerd worden (De ijkwaarde voor lucht bedroeg 155 mmHg). Ter toelichting van de nu volgende beschrijving dienen figuur 7.2 en tabel 7.2.

Waarneming 1: Tien minuten na het plaatsen van de elektrode werd een stabiele transcutaan gemeten Po_2 -waarde verkregen van 19.0 mmHg. Drie minuten later waren de foetale transcutaan gemeten en de arteriële Po_2 respectievelijk 19.0 en 16.0 mmHg. De foetale zuur-base waarden waren normaal.

Waarneming 2: Na 29 minuten was de transcutaan gemeten Po_2 18.0 mmHg en de arteriële Po_2 15.0 mmHg. Er was een lichte metabole acidose ontstaan.

Waarneming 3: De volgende 10 minuten werden de maternale longen geventileerd met 100 % O_2 ; dit resulteerde in een snelle stijging van de transcutane waarde tot 26.0 mmHg. Na 48 minuten was er een fraaie correlatie tussen de transcutaan gemeten Po_2 van 26.0 mmHg en de arteriële Po_2 van 27.0 mmHg. Een verdere daling van de pH werd nu veroorzaakt door een stijging van de Pco_2 .

Waarneming 4: Na 50 minuten werd weer 30 % O₂ toegediend. Dit veroorzaakte een onmiddellijke daling van de transcutaan gemeten Po₂ tot 20.0 mmHg. Na 58 minuten kreeg de foetus via de arteria carotis catheter 10 cc Na.bicarbonaat (8,4%) toegediend om de metabole conditie te verbeteren. Dit veroorzaakte een kortdurende stijging van de transcutaan gemeten Po₂. Na 64 minuten bedroegen de foetale transcutaan gemeten Po₂ en de arteriële Po₂ respectievelijk 22.0 en 19.0 mmHg. Nadat de transcutane waarde een Po₂ van 23.0 mmHg had bereikt trad weer een daling op.

Waarneming 5: Na 98 minuten was de transcutaan gemeten Po₂ 18.0 mmHg en de arteriële Po₂ 17.4 mmHg. De zuur-base waarden waren normaal.

Waarneming 6: Na 100 minuten werden de maternale longen opnieuw geventileerd met 100 % O₂ gedurende 20 minuten. Er werd weer een snelle stijging waargenomen van de transcutaan gemeten Po₂ tot een maximale waarde van 25.0 mmHg. Na 119 minuten was de transcutaan gemeten Po₂ nog steeds 25.0 mmHg en de arteriële Po₂ 26.7 mmHg.

Waarneming 7: Na 120 minuten werd de maternale zuurstoftoediening van 100 % naar 30% O₂ teruggebracht. Dit ging gepaard met een snelle daling van de transcutaan gemeten Po₂ en de arteriële Po₂ tot respectievelijk 20.0 en 19.6 mmHg.

Waarneming 8: Na 130 minuten werden de maternale longen gedurende 10 minuten geventileerd met 6.25 % O₂ om een foetale hypoxemie te bewerkstelligen. Hierdoor ontstond er een abrupte daling van de transcutaan gemeten Po₂ tot 10.0 mmHg. Zeventien minuten na de aanvang van de maternale ventilatie met 6.25 % O₂ was de transcutaan gemeten Po₂ nog steeds 10.0 mmHg en bedroeg de arteriële

Po₂ 7.0 mmHg. De foetale zuur-base waarden lieten nu een ernstige acidose zien.

Waarneming 9: Onder deze slechte foetale omstandigheden werden de maternale longen opnieuw geventileerd met 100 % O₂. Er ontstond een opmerkelijke stijging van de transcutane Po₂ waarde. Na 161 en 165 minuten waren de transcutaan gemeten Po₂ 28.0 en 32.0 mmHg en de arteriële Po₂ 27.5 en 31.3 mmHg. De hoogst bereikte transcutane waarde was 34.0 mmHg. De foetale acidose nam ondanks de toediening van 100 % O₂ aan de moeder toe. Na 170 minuten werd de maternale zuurstofvoorziening verminderd met 50 %. Dit had een daling van de transcutaan gemeten Po₂ tot gevolg.

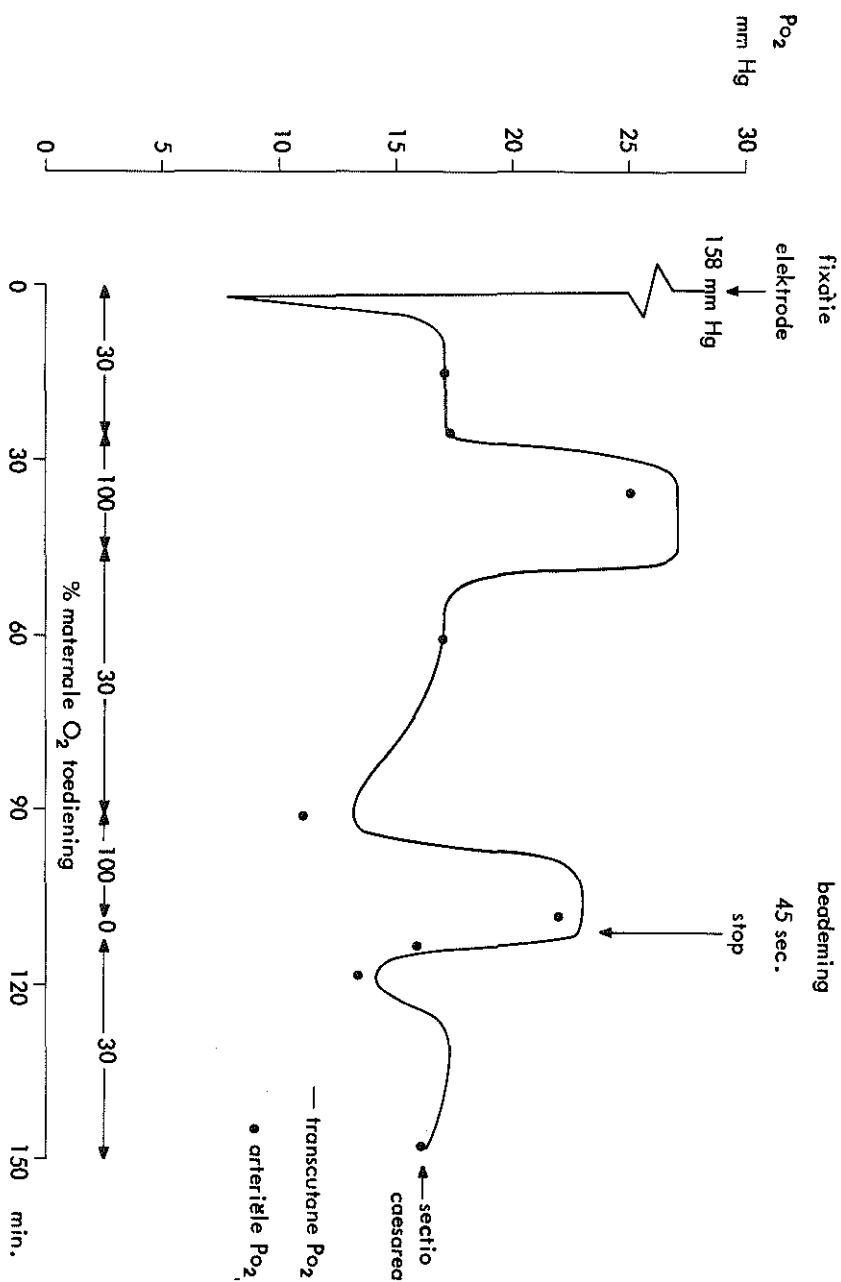
Na 177 minuten werd de zwangerschap getermineerd door middel van een Sectio Caesarea. De elektrode werd op gebruikelijke wijze nageijkt. De ijkwaarde voor lucht bedroeg: 156 mmHg.

7.3. Histologisch onderzoek naar de huidreactie

Om een indruk te verkrijgen van het effect op het weefsel ter plaatse van een langdurig aangehechte verwarmde elektrode werd de hoofdhuid van het foetale lam uit het tweede dierexperiment histologisch onderzocht. De normale hoofdhuid van het foetale lam toont in de gemaakte coupes een epidermis die ongeveer 30 μ dik is. Onder de epidermis bevindt zich een dicht geweven capillair netwerk (figuur 7.3.).

Het microscopisch onderzoek van het huidgedeelte dat ter plaatse van de vacuumkanaaltjes onder de zuigring lag, laat de volgende huidveranderingen zien. De epidermis is niet verdikt maar verheven en toont degeneratieve celveranderingen, cytolyse en plaatselijk leucocytaire infiltratie. In het oppervlakkige cutane bindweefsel is er enig oedeem met sporadisch extravasatie van erythrocyten (figuur 7.4. en 7.5.).

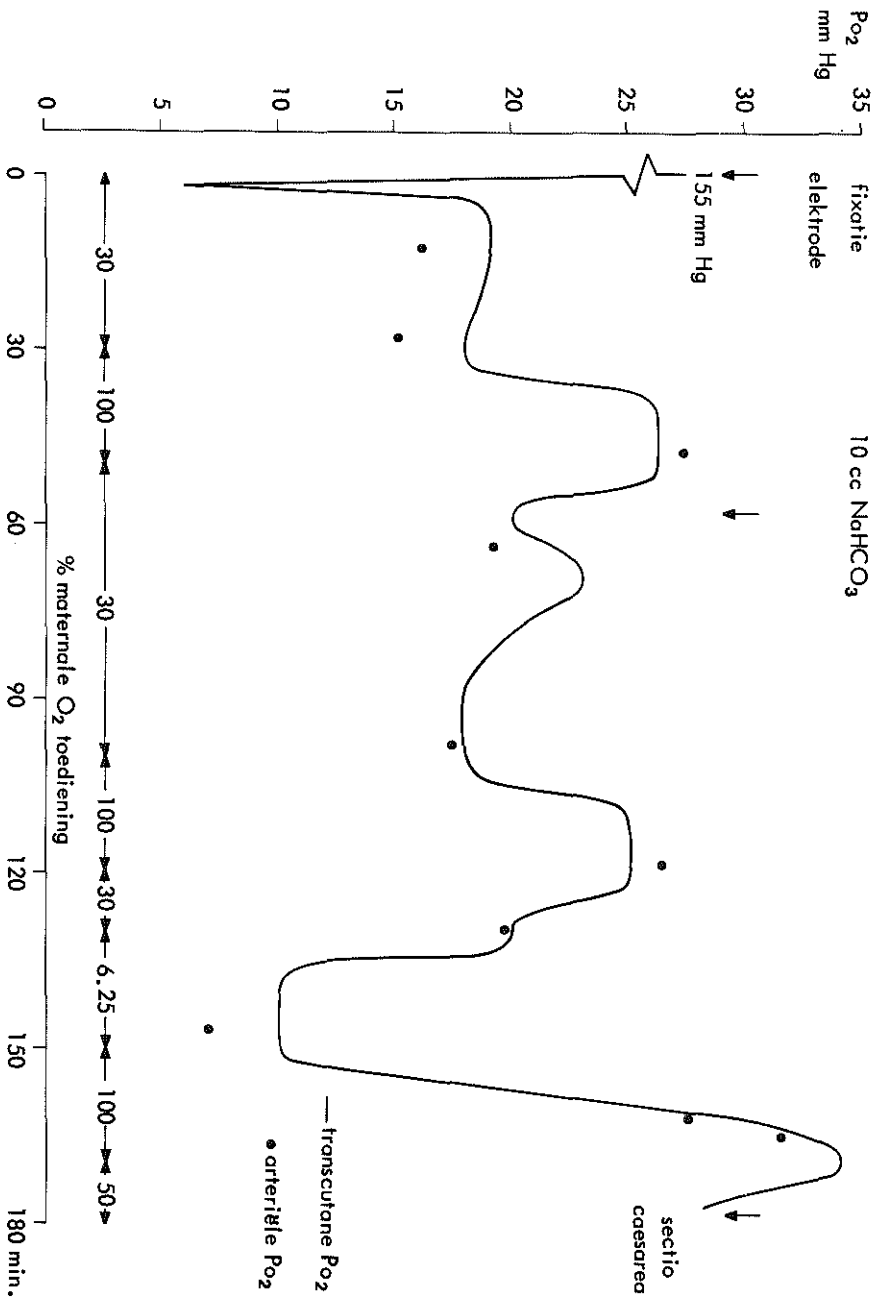
In de epidermis van het huidgedeelte dat onder de verwarmde elektrode lag, zijn nauwelijks degeneratieve celveranderingen zichtbaar. Het oppervlakkige cutane weefsel toont een licht tot matig oedeem met een plaatselijk verschillend sterke extravasatie van erythrocyten (figuur 7.6.).



Figuur 7.1. Registratie van de transcutaan gemeten Po₂ en de arteriële Po₂ bij het foetale lam (experiment 1).

TABEL 7.1.

Waar- neming	O ₂ toediening		Tijdstip afname bloed- monster (min.)	Po ₂ (mmHg)			Zuur-base evenwicht			Gemiddelde F.H.F. (slagen per minuut)
	%O ₂	Tijds- interval (min.)		Mater- naal art.	Foe- taal transc.	Foe- taal art.	pH	Foetaal Pco ₂ (mmHg)	B.E. (mEq/L)	
1	30	0- 25	15	83.0	17.0	17.0	7.38	33.3	- 5.5	208
2	100	26- 45	35	304.0	27.0	25.0	7.23	51.3	- 5.6	196
3	30	46- 60	60	81.0	17.0	17.0	7.23	47.8	- 6.8	243
4	30	61- 90	90	-	13.0	11.0	7.22	51.8	- 6.7	235
5	100	91-110	108	400.0	23.0	22.0	7.22	54.0	- 5.0	232
6	0-30	111-114	114	55.0	17.0	16.0	7.21	56.9	- 5.6	318
7	30	115-118	118	-	14.0	13.5	7.18	49.0	- 10.0	243
8	30	119-147	147	-	16.0	15.8	7.16	44.8	- 11.8	221

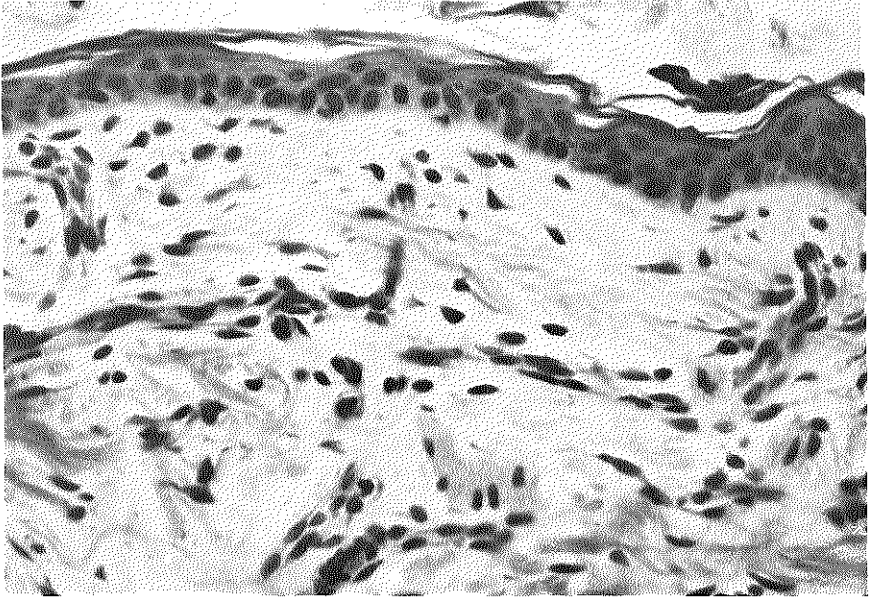


Figuur 7.2.: Registratie van de transcutaan gemeten Po₂ en de arteriële Po₂ bij het foetale lam (experiment 2).

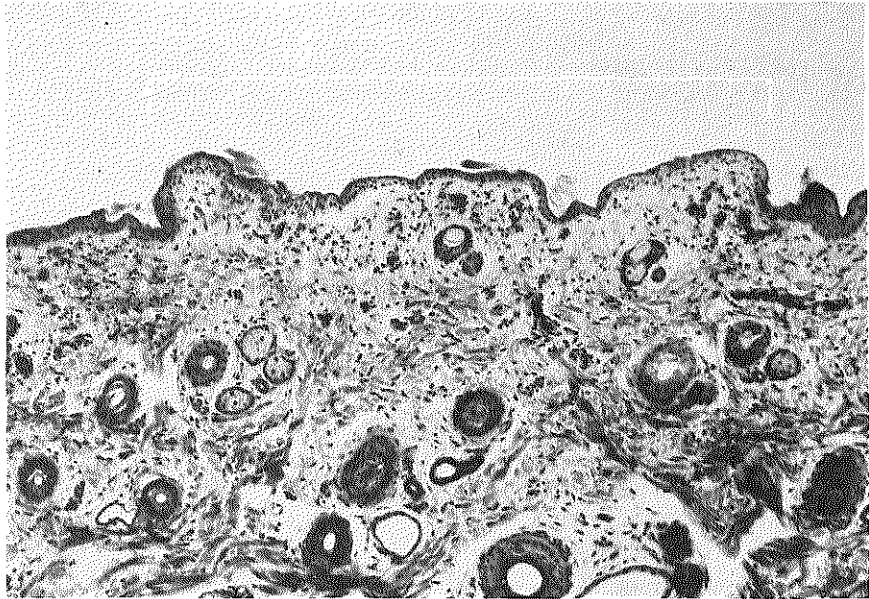
TABEL 7.2.

Waar- neming	O ₂ toediening		Tijdstip afname bloed- monster (min.)	Po ₂ (mmHg)			Zuur-base evenwicht			Gemiddelde F.H.F. (slagen per minuut)
	% O ₂	Tijds- interval (min.)		Mater- naal art.	Foe- taal transc.	Foe- taal art.	pH	Foetaal Pco ₂ (mmHg)	B.E. (mEq/L)	
1	30.0	0- 29	13	87.0	19.0	16.0	7.31	46.0	- 2.8	218
2	30.0	29- 30	30	-	18.0	15.0	7.25	36.5	- 10.3	221
3	100.0	31- 50	48	360.0	26.0	27.0	7.21	53.5	- 5.6	249
4*	30.0	51- 64	64	87.0	22.0	19.0	7.34	48.0	- 0.5	251
5	30.0	65-100	98	-	18.0	17.4	7.34	46.8	- 0.8	252
6	100.0	101-120	119	338.0	25.0	26.7	7.29	52.3	- 1.6	250
7	30.0	121-130	130	93.0	20.0	19.6	7.36	39.2	- 2.3	242
8	6.25	131-150	147	36.0	10.0	7.0	7.06	55.7	- 13.5	362
9	100.0	151-161	161	103.0	28.0	27.5	7.06	39.0	- 18.0	318
	100.0	162-170	165	-	32.0	31.3	6.97	88.0	- 13.8	81
	50.0	171-177	-	-	-	-	-	-	-	55

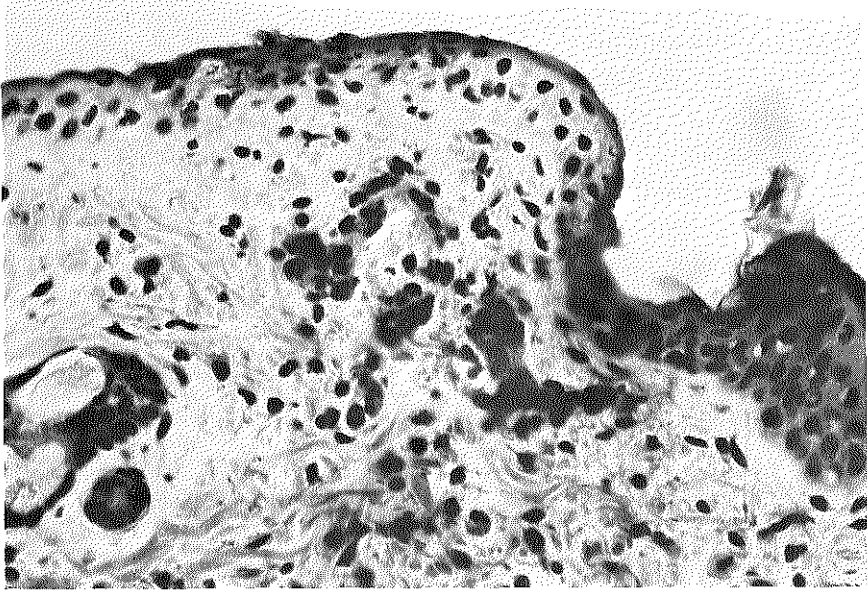
* Na 58 minuten werd aan de foetus 10 cc NaHCO₃ (8.4%) toegediend.



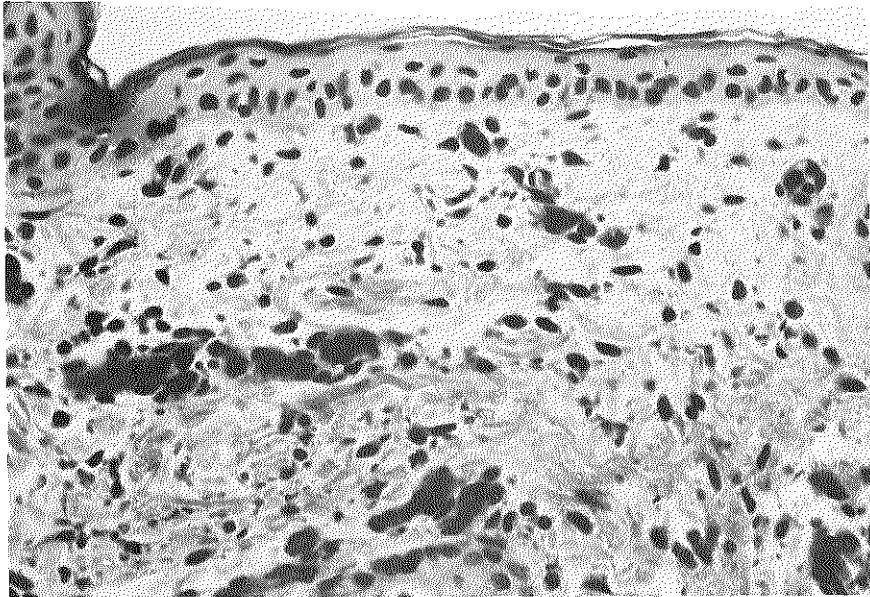
Figuur 7.3. De epidermis en het subepidermale capillaire netwerk van de hoofdhuid van het foetale lam.



Figuur 7.4. Het aangezogen huidgedeelte ter plaatse van één vacuümkanaaltje.



Figuur 7.5. Een detailopname van de invloed van de zuigring op de hoofdhuid van het foetale lam.

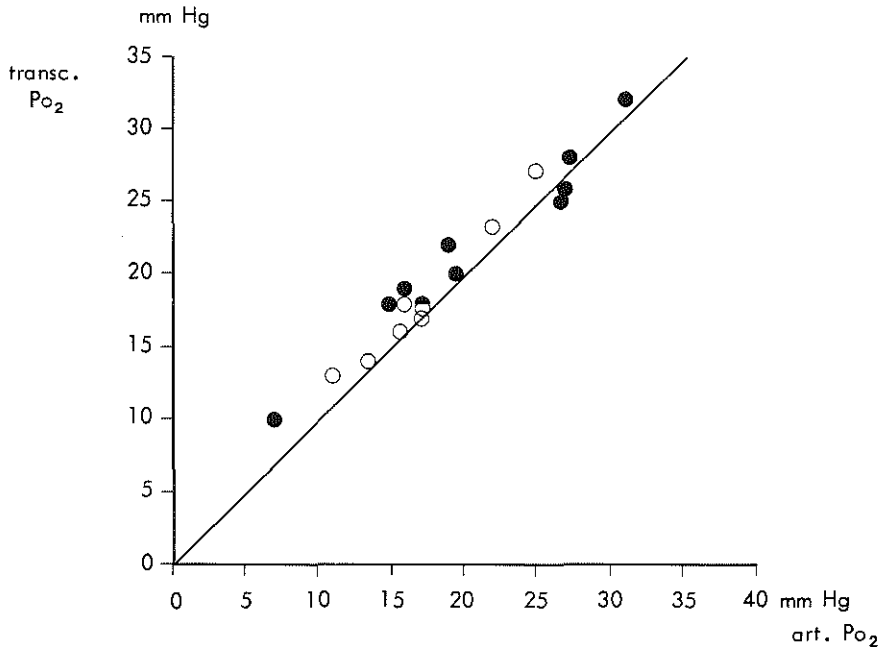


Figuur 7.6. De invloed van de verwarmde elektrode op de hoofdhuid van het foetale lam.

7.4. Discussie

In beide experimenten bleek de foetale transcutaan gemeten P_{O_2} goed overeen te komen met de foetale arteriële P_{O_2} (figuur 7.7.). Het gemiddelde absolute verschil tussen de transcutaan gemeten P_{O_2} en de arteriële P_{O_2} bedroeg slechts 1.1 mmHg met een waardebereik van de verschillen (transcutaan - arterieel) van - 1.7 tot 3.0 mmHg. Het verschil tussen de transcutaan gemeten P_{O_2} en de arteriële P_{O_2} was significant ($p < 0.05$, student t toets), waarbij de transcutane waarde in de meeste gevallen hoger was dan de arteriële waarde. Dit verschil kan verklaard worden door de in hoofdstuk 3.2.3 beschreven effecten van de noodzakelijke hyperthermie.

Er was een goede stabiliteit van de elektrode (geen verloop van de ijkwaarde) In beide experimenten werd, 10 minuten na het plaatsen van de elektrode, een stabiele transcutane waarde verkregen van respectievelijk 17.0 en 19.0 mmHg. Deze tijd is noodzakelijk om een maximale vasodilatatie van het subepidermale capillaire netwerk te verkrijgen.



Figuur 7.7. Scatterdiagram met de 45° lijn van de verkregen meetwaarden uit experiment 1 (o) en experiment 2 (●).

De responsietijd ($t_{95\%}$) van de elektrode bij een acute Po_2 verandering was kort. Een verandering van de zuurstofconcentratie in de maternale longventilatie werd reeds na 1 minuut door de transcutane zuurstofelektrode waargenomen. De $t_{95\%}$ werd gemiddeld na 8 minuten bereikt, dit in vergelijking met de $t_{95\%}$ van 6 seconden in vitro. Dit is gemakkelijk te verklaren, daar het enige tijd duurt voordat een verandering van de zuurstofconcentratie in de maternale longventilatie een verandering van de arteriële Po_2 in de foetale arteria carotis tot gevolg heeft.

Ventilatie van de maternale longen met 100% O_2 deed bij een nageoeg normaal foetaal zuur-base evenwicht, de transcutaan gemeten Po_2 stijgen met 7 tot 10 mmHg (gemiddeld 8.75 mmHg) en de arteriële Po_2 met 8 tot 12 mmHg (gemiddeld 10.1 mmHg).

Opmerkelijk genoeg was deze transcutaan gemeten stijging van de arteriële Po_2 bij de foetus sterker dan andere onderzoekers vonden met behulp van een ogenschijnlijk meer directe methode van onderzoek. Khazin e.a., (1971) vonden namelijk bij de menselijke foetus tijdens de baring een gemiddelde stijging van de Po_2 van 4.88 mmHg, wanneer de moeder gedurende 15 minuten zuivere zuurstof ademde. Zij bepaalden polarografisch met een ultramicro-elektrode de zuurstofspanning in capillair bloed van de foetale hoofdhuid, verkregen door middel van een kleine incisie. Staisch e.a., (1976) vonden bij het foetale lam een gemiddelde Po_2 stijging van 7.1 mmHg nadat het moederdier gedurende 20 minuten een gasmengsel met 95% O_2 ademde. De foetale zuurstofspanning werd gemeten middels een in de hoofdhuid (subepidermaal) gestoken weefselektrode. De gemiddelde stijging van de Po_2 in het foetale carotis-bloed bedroeg 8.8 mmHg. De zuurstofspanning van deze bloedmonsters werd bepaald met een Radiometer zuurstofelektrode.

In ons tweede schaapexperiment had, 150 minuten na het plaatsen van de elektrode (waarneming 9), een maternale longventilatie met 100% O_2 een relatief sterke stijging van de transcutaan en arterieel gemeten Po_2 tot gevolg. Een verklaring hiervoor zou een verandering kunnen zijn in de gasuitwisseling in de placenta. De overmaat foetaal CO_2 die naar het moederlijk bloed diffundeert, zal aan de veneuze zijde van de intervillieuze circulatie de affiniteit van de maternale erythrocyten voor O_2 sterk verminderen, zodat bij een lage O_2 - satu-

ratie van het hemoglobine een relatief hoge P_{O_2} in het plasma ontstaat (Bartels 1962, Dawes 1968). Dit komt de zuurstofdiffusie van de moeder naar de foetus ten goede. De relatief hoge P_{CO_2} in het foetale bloed zou oorzaak kunnen zijn van dilatatie van het choriale vaatbed, met als gevolg een toeneming van het foetale placentadebiet, wat eveneens de toevoer van zuurstof naar de foetus bevordert.

In hetzelfde experiment werd tijdens de ernstige foetale hypoxemie (waarneming 8 en 9) achtereenvolgens een tachycardie en een bradycardie waargenomen. De tachycardie is vermoedelijk reflectoir ontstaan door een hypoxische prikkeling van de centrale chemoreceptoren, de daarop volgende bradycardie door een hypercapnische prikkeling van de perifere chemoreceptoren. Ondanks een periode van maternale longventilatie met 100% O_2 was in het verloop van beide experimenten een daling van de foetale P_{O_2} en een lichte verslechtering van het zuur-base evenwicht waarneembaar. Als enige verklaring hiervoor valt een mogelijke invloed van de narcose aan te voeren.

Wat betreft de te verwachten samenhang tussen de oxygenatie-toestand van de foetus en de zuurgraad van bloed moet wel onderscheid worden gemaakt tussen de respiratoire en metabole aspecten van het zuur-base evenwicht.

Dat een acute hypoxemie niet onmiddellijk een meetbare metabole acidose teweeg brengt is te begrijpen. Het zuurstoftekort moet enige tijd duren voordat zich een voldoende overmaat aan metabole componenten heeft gevormd om in het bloed de zuurgraad te doen dalen. Bovendien beschikt de foetus over een aanpassingsmechanisme om zuurstoftekort voor bepaalde delen van het lichaam te voorkomen. Bedoeld wordt een centralisatie van de circulatie, waarbij vitale delen van het lichaam waaronder de hersenen veel bloed toegevoerd krijgen en andere delen zoals de huid, spieren en ingewanden weinig ("Sauerstoff Sparschaltung" Saling, 1966). In deze laatste lichaamsdelen wordt het zuurstoftekort opgevangen door anaeroob stofwisselen met afgifte van veel melkzuur aan het bloed, waardoor er tenslotte een pH-daling ontstaat. Als gevolg hiervan kan in het bloed (carotis), bij een nagenoeg normale P_{O_2} een metabole acidose worden aangetroffen. Los daarvan staat nog dat een eenmaal ontstane metabole acidose na opheffen van het zuurstoftekort altijd nog even zal voortduren,

omdat het elimineren van het opgehoopte melkzuur nu eenmaal tijd kost.

Een respiratoire acidose ontstaat door een belemmering van de eliminatie van koolzuur (hypercapnie). In beide experimenten veroorzaakte de maternale hyperoxemie een foetale hyperoxemie én hypercapnie. Dit is te verklaren door een mogelijke vasoconstrictoire invloed van de foetale hyperoxemie op het chorale vaatbed.

Concluderend kan worden gesteld dat het mogelijk was onder deze proefomstandigheden en met de door ons geconstrueerde transcutable zuurstofelektrode de feitelijke foetale arteriële PO_2 continu te registreren. Bovendien konden ook snelle veranderingen in de arteriële PO_2 adequaat en nauwkeurig worden gevolgd.

Belangrijk is dat ook bij een vermindering van de zuurstoftoevoer naar de foetus een adequate weergave van de carotis PO_2 door meten op de hoofdhuid stand hield. Blijkbaar is er, althans bij het foetale lam en in dit experiment, geen reflectoire invloed van hypoxemie op de circulatie van de hoofdhuid die de meting ongunstig beïnvloedt, of kan een toch optredende reflectoire prikkel tot vasoconstrictie ter plaatse van de door de elektrode verwarmde huid niet tot uiting komen.

Gezien de uitstekende overeenkomst tussen de transcutaan en de arterieel gemeten foetale PO_2 hebben de bij deze schaapexperimenten ontstane huidveranderingen, van de hoofdhuid van het foetale lam, geen duidelijke invloed op de hoogte van de transcutaan gemeten waarde had. Een mogelijke verlenging van de responsietijd, die door de oedeemvorming zou kunnen ontstaan, werd niet waargenomen.

SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt het doel van het onderzoek aangegeven. Continue registratie van de foetale arteriële zuurstofspanning zou een belangrijke aanvulling kunnen betekenen in de diagnostiek van een foetale hypoxemie. Niet invasief en daarom aantrekkelijk is de transcutane meetmethode.

De mogelijkheid om transcutaan met een verwarmde gemodificeerde Clark-zuurstofelektrode de arteriële zuurstofspanning te meten werd beschreven door Eberhard e.a., (1973) en Huch e.a., (1972).

In dit proefschrift wordt de eigen ontwikkeling en constructie van een transcutane zuurstofelektrode voor continue meting van de foetale arteriële zuurstofspanning beschreven.

In *hoofdstuk 2* wordt een kort historisch overzicht gegeven van de polarografische zuurstofspanningmeting en wordt het principe van deze meting uiteengezet.

De eigenschappen van een met een membraan bedekte zuurstofelektrode, zoals de diffusiestroom, de gevoeligheid, het zuurstofverbruik, de responsietijd, de stroomafhankelijkheid, de stabiliteit en de reststroom worden gedefinieerd.

In *hoofdstuk 3* wordt het principe van de transcutane meetmethode besproken.

Voor het transcutaan meten van de foetale arteriële zuurstofspanning is kennis van de bouw en de functie van het huidvatbed van belang, met name van de foetale behaarde hoofdhuid in de zevende zwangerschapsmaand en later. Een factor waarmee rekening gehouden moet worden is de invloed die een centrale hypoxemie op de foetale hoofdhuidcirculatie zou kunnen hebben.

De actieve hyperthermie van de huid ter plaatse van de elektrode, noodzakelijk voor een vasodilatatie van de huidvaten, veroorzaakt

een aantal neveneffecten die tot gevolg hebben dat de transcutaan gemeten zuurstofspanning de arteriële zuurstofspanning zal benaderen.

Volgens Huch e.a., (1973) is een elektrodetemperatuur van 45° C. nodig om een adekwate hyperemie van de huid te verkrijgen.

De mate waarin de te meten zuurstofspanning aan het door de elektrode afgedekte huidoppervlak overeenkomt met de arteriële zuurstofspanning hangt af van het zuurstofverbruik in de epidermis en van het zuurstofverbruik van de elektrode.

Om bij het transcutaan meten steeds zo goed mogelijk de arteriële zuurstofspanning te benaderen is ook de grootte van de kathode van belang. Een *kleine* kathode is een goede oplossing: niet alleen is het zuurstofverbruik van de elektrode zelf daardoor relatief gering, maar ook is dan de toevoer van zuurstof naar de elektrode gunstig dank zij de relatief grote invloed van het randeffect bij de diffusie van zuurstof door de huid. Een laag zuurstofverbruik van de elektrode kan ook bereikt worden door gebruikmaking van een dik en/of voor zuurstof slecht doorgankelijk membraan. Een zeer ongunstig gevolg hiervan zou echter een verlenging van de responsietijd zijn.

In *hoofdstuk 4* worden de elektrode-eigenschappen, de constructie van elektrode en de elektronische meetapparatuur besproken.

Voor het beoogde toepassingsgebied is er naar gestreefd een elektrode te construeren, die elektronisch en mechanisch veilig werkt, specifiek gevormd en uitgevoerd is en over optimale karakteristieke elektrode-eigenschappen beschikt.

De ontwikkelde transcutane zuurstofelektrode bestaat uit een Pt-kathode van 50 μ en een Ag-AgCl referentie-elektrode.

Het verwarmingselement heeft een weerstand van 20 Ohm. Voor het meten en regelen van de elektrodetemperatuur is gebruik gemaakt van een tweetal thermistors met een weerstand van 10.000 Ohm bij 20° C.

Het gebruikte membraan is van polypropyleen met een dikte van 12.5 μ . Als elektrolyt wordt een gebufferde hygrosopische elektrolytoplossing (pH 11.5) gebruikt.

De elektrode heeft de volgende specifieke eigenschappen:

- een diffusiestroom I_d van $1,3 \times 10^{-2}$ nA/mm Hg O_2
- een responsietijd ($t_{95\%}$) van 6 seconden.
- een drift van minder dan 5% over 48 uur.
- een zuurstofverbruik van $0,34 \times 10^{-16}$ mol O_2 /sec.mmHg.
- een reststroom $I_o < 0.001$ nA.
- een reproduceerbaarheid van de gemeten diffusiestroom onder dezelfde meetomstandigheden van minder dan 5%.
- een gewicht van 1.8 g, een uitwendige diameter van 11.0 mm en een hoogte van 5.25 mm.

In *hoofdstuk 5* worden de in vitro uitgevoerde experimenten vermeld, die noodzakelijk waren om tot een juiste keuze en combinatie van de elektrodematerialen te komen om aan de gestelde eisen te voldoen wat betreft eigenschappen van de elektrode, zoals een snelle responsietijd, een laag zuurstofverbruik en een goede stabiliteit. Beschreven wordt de ijkprocedure van de elektrode en het instellen van de vereiste elektrodetemperatuur.

In *hoofdstuk 6* wordt de fixatiemethodiek van de elektrode besproken. Gekozen is voor de vacuümtechniek. Een zuigring is geconstrueerd die het mogelijk maakt om reeds bij een ontsluiting van de cervix van 2 cm de elektrode op de foetale hoofdhuid te fixeren.

In *hoofdstuk 7* zijn een tweetal acute schaapsexperimenten beschreven, die noodzakelijk waren om de overeenkomst aan te tonen tussen de transcutaan te meten zuurstofspanning en de arteriële zuurstofspanning.

Uit deze dierexperimenten bleek dat er een fraaie overeenkomst bestaat tussen de transcutaan gemeten en arteriële zuurstofspanning zowel onder hyper-, normo- en hypoxemische meetomstandigheden. Het absolute gemiddelde verschil bedroeg slechts 1.1 mmHg.

Histologisch onderzoek van de foetale hoofdhuid ter plaatse van de gefixeerde verwarmde elektrode wees uit dat nauwelijks degeneratieve celveranderingen waren opgetreden.

SUMMARY

In *chapter 1* the object of the study is defined. Continuous recording of fetal arterial oxygen tension may be a valuable additional factor in the diagnosis of fetal hypoxaemia. The transcutaneous measuring technique is non-invasive. Eberhard et al., (1972) and Huch et al., (1972) were the first to describe the application of a heated modified Clark oxygen electrode in the measurement of arterial oxygen tension.

In this thesis the development and construction of a self-made transcutaneous oxygen electrode for continuous measurement of fetal arterial oxygen tension is presented.

In *chapter 2* a short historic review of the polarographic measurement of oxygen tension is given and the principle of this particular measurement is explained.

The characteristics of a membrane-covered oxygen electrode like diffusion current, sensitivity, oxygen consumption, response time, flow dependency, stability and zero current are defined.

In *chapter 3* the principle of the transcutaneous measuring technique is discussed. Transcutaneous measurement of fetal arterial oxygen tension requires knowledge of the structure and function of the capillary bed in the fetal scalp especially during the last trimester of pregnancy. A factor which should be taken into account, is the possible influence of central hypoxaemia on scalp circulation.

Active skin hyperthermia under the electrode is necessary in order to achieve vasodilatation of the skin capillaries. Skin hyperthermia will cause a number of side effects resulting in the transcutaneous oxygen tension approaching the arterial oxygen tension.

According to Huch et al., (1973) an electrode temperature of 45° C. is necessary in order to obtain sufficient skin hyperaemia.

The degree of conformity between the transcutaneous and arterial

oxygen tension depends upon the amount of oxygen used up by the epidermis and the electrode itself.

The accuracy of the measurement of transcutaneous oxygen tension also depends on the size of the cathode. A small cathode is preferable as this will result in a low oxygen consumption by the electrode itself and a favourable supply of oxygen to the electrode due to non-linear oxygen diffusion through the skin. A low oxygen consumption by the electrode can also be achieved by applying a thick covering membrane to the electrode. Such a membrane would have a low permeability for oxygen and therefore have an adverse effect on the response time.

In *chapter 4* the characteristics and the construction of the electrode, as well as the electronic measuring device, are described.

The object is the development of an electrode which is safe; of specific shape and which possesses optimal electrode characteristics. The electrode developed in this study consists of a Pt-cathode of 50 μ and an Ag-AgCl reference electrode. The heating element had a 20 Ohm resistance. Two thermistors with a resistance of 10.000 Ohm each at 20^o C. were used for measuring and control of the electrode temperature. The membrane consists of polypropylene of 12.5 μ thickness. The electrolyte is a buffered hygroscopic electrolyte solution (pH 11.5).

The electrode has the following specifications:

- a diffusion current, I_d of $1,3 \cdot 10^{-2}$ nA/mmHg O₂.
- a response time ($t_{95\%}$) of 6 seconds.
- a drift of less than 5% over 48 hours.
- a oxygen consumption of $0,34 \cdot 10^{-16}$ mol O₂/sec.mmHg.
- a zero current $I_0 < 0,001$ nA.
- a reproducibility of the measured diffusion current of less than 5%.
- weight 1.8 gr, external diameter 11.0 mm, height 5.25 mm.

In *chapter 5* the in vitro experiments necessary for an appropriate choice of electrode material especially with regard to a fast response time, a low oxygen consumption and a good stability are presented. The calibration procedure of the electrode and the setting of the correct electrode temperature is described.

In *Chapter 6* the method of application of the electrode by means of a suction ring is discussed. This ring enables one to apply the electrode to the fetal scalp from 2 cms dilatation.

In *chapter 7* two acute sheep experiments are described. These experiments were performed in order to assess the relationship between the transcutaneous and arterial oxygen tension. A close relationship could be demonstrated under normal circumstances as well as under hyperoxaemic and hypoxaemic conditions.

The absolute mean difference between the two measurements was only 1.1 mmHg.

Histological examination of that part of the fetal scalp situated under the electrode demonstrated a virtual absence of any degenerative cell changes.

LITERATUURLIJST

- BARENDRECHT, E. (1965): Membraanampèrometrie. *Chemisch weekblad* 61: p. 555.
- BARTELS, H., MOLL, W., METCALFE, J. (1962): Physiology of gas exchange in the human placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84, 11: p. 1714.
- BAUMBERGER, J.P., MÜLLER, O.H. (1935): Report at Winter Meeting of Western Society of Naturalist, Stanford University.
- BAUMBERGER, J.P., GOODFRIEND, R.B. (1951): Determination of arterial oxygen tension in man by equilibration through intact skin. *Fed.Proc.* 10: p. 10.
- BERKENBOSCH, A. (1975): Analyse van bloedgassen met membraan-bedekte elektroden. In: *Methode van medisch-biologisch onderzoek*. III, p. 179. Universitaire Pers, Leiden.
- BRADLEY, A.F., STUPFEL, M., SEVERINGHAUS, J.W. (1956): Effect of temperature on P_{CO_2} and P_{O_2} of blood in vitro. *J. Appl. Physiol.* 9, 2: p. 201.
- CLARK, L.C., Jr. (1956): Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Trans. Am.Soc.Artificial Internal Organs* 2: p. 41.
- CONNELLY, C.M. (1957): Methods for measuring tissue oxygen tension; Theory and evaluation: The oxygen electrode. *Fed.Proc.* 16: p. 681.
- DANNEEL, H. (1897): Über den durch diffundierende Gase hervorgerufenen Reststrom. *Zeitschrift für Elektrochemie*. 4, 9: p. 227.
- DAVIES, P.W., BRINK, F., Jr. (1942): Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissues. *Rev.Sci.Instr.* 13: p. 524.
- DAVIES, P.W. (1962): The oxygen cathode. In: *Physical Techniques in Biological Research*. Vol. 4, p. 137. Editor: Nanstuk, W.H. Academic Press, New York.
- DAWES, G.S. (1968): The comparative anatomy of the placenta; Oxygen transfer across the placenta. In: *Foetal and Neonatal Physiology*, p. 18; p. 28. Year Book Medical Publishers, INC., Chicago.
- DELAHAY, P. (1950): A polarographic method for the indirect determination of polarization curves for oxygen reduction on various metals, *J. Electrochem. Soc.* 97: p. 198.
- EBERHARD, P., HAMMACHER, K., MINDT, W. (1972): Perkutane Messung des Sauerstoffpartialdruckes. *Methodik und Anwendungen. Proc. "Medizin-Technik 1972"*, Stuttgart 26.
- EBERHARD, P., HAMMACHER, K., MINDT, W. (1973): Methode zur kutanen Messung des Sauerstoffpartialdruckes. *Biomedizinische Technik* 18, 6: p. 212.
- EBERHARD, P., MINDT, W., JANN, F., HAMMACHER, K. (1975): Continuous P_{O_2} monitoring in the neonate by skin electrodes. *Med. & Biol. Engng.* 13, 3: p. 436.
- EBERHARD, P. (1976): Continuous oxygen monitoring of newborns by skin sensors. Methodological aspects. *Proc. Medex 76*, Basel. *Biomedizinische Technik* 21, 6: p. 181.
- EBERHARD, P. (1976): Continuous oxygen monitoring of newborn by skin sensors. Proefschrift, Nijmegen.

- EVANS, N.T.S., NAYLOR, P.F.D. (1966/67): Steady states of oxygen tension in human dermis. *Respir.Physiol.* 2: p. 46.
- EVANS, N.T.S., NAYLOR, P.F.D. (1967): The oxygen tension gradient across human dermis. *Respir.Physiol.* 3: p. 38.
- EVANS, N.T.S., NAYLOR, P.F.D. (1967): The systemic oxygen supply to the surface of the human skin. *Respir.Physiol.* 3: p. 21.
- FROESE, G., BURTON, A.C. (1957): Heat losses from the human head. *J. Appl. Physiol.* 10: p. 235.
- GERLACH, (1851): Über das Hautathmen. *Arch. für Anat., Physiol. Wiss. Med.* p. 431.
- GLEICHMANN, U., LÜBBERS, D.W. (1960): Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. *Pflügers Arch.ges. Physiol.* 271: p. 431.
- GREENFIELD, A.D.M. (1966): The circulation through the skin. In: *Handbook of Physiology. Section Circulation. Vol. 2*, p. 1325. Editors: Hamilton, W.F., Dow, P., American Physiological Society, Washington.
- HAHN, C.E.W., DAVIS, A.H. ALBERY, W.J. (1975): Electrochemical improvement of the performance of Po₂ electrodes. *Resp. Physiol.* 25: p. 109.
- HERTZMAN, A.B. (1961): Effects of heat on the cutaneous blood flow. In: *Advances in Biology of skin. Vol. 2, Blood Vessels and Circulation*, p. 98. Editors: Montagna, W., Ellis, R.A., Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris.
- HEYROVSKY, J., SHIKATA, M. (1923/24): Researches with the dropping mercury cathode. *Rec. trav. Chim. (Pays Bas).* 44: p. 496.
- HEYROVSKY, J. (1924): The processes at the mercury dropping cathode. *Trans. Faraday Soc.* 19: p. 785.
- HOF, D.B. VAN T., JANSEN, T.C., WLADIMIROFF, J.W. (1977): Improved method of attaching Po₂-electrode to fetal scalp. *Arch. Disease in Childhood* 52: p. 249.
- HUCH, A., HUCH, R., LÜBBERS, D.W. (1969): Quantitative polarographische Sauerstoffdruckmessung auf der Kopfhaut des Neugeborenen. *Arch.Gynäk.* 207: p. 443.
- HUCH, A., HUCH, R., MEINZER, K., LÜBBERS, D.W. (1972): Eine schnelle, beheizte Pt-Oberflächenelektrode zur kontinuierlichen Überwachung des Po₂ beim Menschen. *Elektrodenaufbau und -eigenschaften. Proc. "Medizin-Technik 1972"*, Stuttgart.
- HUCH, A., HUCH, R., BUCHHOLZ, R., LÜBBERS, D.W. (1973): Erste Erfahrungen mit kontinuierlicher transkutaner Po₂-Registrierung bei Mutter und Kind sub partu. *Geburtsh.u.Frauenheilk.* 33: p. 856.
- HUCH, R., HUCH, A., LÜBBERS, D.W. (1973): Transcutaneous measurement of blood Po₂ (tc Po₂) - Method and application in perinatal medicine. *J. Perinat. Med.* 1: p. 183.
- HUCH, R., HUCH, A., LÜBBERS, D.W. (1974): Die kontinuierliche Kontrolle des arteriellen Po₂ und ihre Bedeutung für Überwachung von Mutter und Kind. *Biomedizinische Technik.* 19, 3: p. 87.
- HUCH, A., HUCH, R. (1975): Klinische und physiologische Aspekte der transcutanen Sauerstoffdruckmessung in der Perinatalmedizin *Z.Geburtsh.Perinat.* 179:p.235.
- KHAZIN, A.F., HON, E.H., HEHRE, F.W. (1971): Effects of maternal hyperoxia on the fetus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 109, 4: p. 628.
- KOLTHOFF, I.M., LINGANE, J.J. (1952): Oxygen. In: *Polarography*, volume 1, p. 552. 2 nd ed., Interscience, New York.

- KOLTHOFF, I.M., JORDAN, J. (1952): Oxygen induced electroreduction of hydrogyn peroxyde and reduction of oxygen at the rotated gold wire electrode. *J. Am. Chem. Soc.* 74: p. 4801.
- LINGANE, J.J. (1961): Chronopotentiometric study of oxygen reduction at a platinum wire cathode. *J. Electroanal. Chem.* 2: p. 296.
- LINHART, J., PREROVSKY, I. (1962): Oxygen consumption in the foot in man and its changes after body heating. *Clin. Sci.* 23, 1: p. 47.
- MINER, C.S., DALTON, N.N. (1953): In: *Glycerol*. American Chemical Society Monograph Series. Reinhold Publishing Corporation, New York.
- MONTAGNA, W., PARAKKAL, P.F. (1974): Blood supply. In: *The Structure and Function of Skin*, p. 142. Academic Press, New York and London.
- ROOTH, G., SJÖSTEDT, S., GALIGARA, F. (1957): Bloodless determination of arterial oxygen tension by polarography. *Science Tools. The LBK Instrument J.* Vol. 4, 3: p. 37.
- RYAN, T.J. (1973): Structure, pattern, and shape of the blood vessels of the skin. In: *The Physiology and Pathophysiology of the Skin*, p. 577. Editor: Jarrett, A., Academic Press, New York and London.
- SALING, E. (1966): *Das kind im Bereich der Geburtshilfe*. G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- SAWYER, D.T., INTERRANTE, L.V. (1961): Electrochemistry of dissolved gases. II. Reduction of oxygen at platinum, palladium, nickel and other metal electrodes. *J. Electroanal. Chem.* 2: p. 310.
- SHAW, L.A., MESSER, A.C., WEISS, S. (1929): Cutaneous respiration in man. I. Factors affecting the rate of carbon dioxide elimination and oxygen absorption. *Amer. J. Physiol.* 90: p. 107.
- SHAW, L.A., MESSER, A.C. (1931): Cutaneous respiration in man. III. The permeability of the skin to carbon dioxide and oxygen as affected by altering their tension in the air surrounding the skin. *Amer. J. Physiol.* 98: p. 93.
- STAISCH, K.J., NUWAYHID, B., BAUER, R.O., WELSH, L., BRINKMAN, C.R. (1976): Continuous fetal scalp and carotid artery oxygen tension monitoring in the sheep. *Obstet. Gynecol.* 47, 5: p. 587.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 15 september 1944 te Tiel geboren. Hij behaalde in 1963 het eindexamen HBS-B aan de Rijks-HBS te Tiel. Nadat hij in 1969 het doctoraalexamen Geneeskunde had afgelegd aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, volgde hij zijn co-assistentschappen aan de medische faculteit te Rotterdam.

Op 2 juni 1971 deed hij zijn arts-examen.

Hij volbracht zijn diensttijd als reserve eerste-luitenant-arts te Amersfoort en Rotterdam.

Vanaf 1 januari 1974 was hij in opleiding tot vrouwenarts op de afdeling Obstetrie en Gyneacologie (Hoofd: Professor Dr. A.C. Drogendijk jr.) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Momenteel sluit hij zijn opleiding af op de afdeling Obstetrie en Gyneacologie (Hoofd: Dr. F.B. Lammes) van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam.