

DE INVLOED VAN DE MATERNALE GASWISSELING  
OP FOETALE ADEMBEWEGINGEN

**Colofon:**

Omslag-ontwerp / Ardy Zandvliet

Vormgeving en productie / Marcel Zandvliet

Druk / Ten Brink Meppel b.v.

Binder / Spiegelenberg, Zoetermeer

# **De invloed van de maternale gaswisseling op foetale adembewegingen**

een real-time echografisch onderzoek bij de mens

## **THE EFFECT OF MATERNAL GASEOUS EXCHANGE ON FETAL BREATHING MOVEMENTS**

a real-time ultrasonic study in man

WITH A SUMMARY IN ENGLISH

### **PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van de graad van doctor in de  
geneeskunde  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op gezag van de rector magnificus  
prof. dr. J. Sperna Weiland  
en volgens besluit van het college van dekanen.  
De openbare verdediging zal plaatsvinden op  
vrijdag 13 juni 1980 des namiddags  
te 3.00 uur

door

**HARRY KOOP VAN WEERING**

geboren te Groningen

1980

PROMOTOR : PROF. DR. J. W. WLADIMIROFF  
CO-REFERENTEN : PROF. DR. IR. N. BOM  
PROF. DR. H. C. S. WALLENBURG

## Voorwoord

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd op de afdeling verloskunde-gynaecologie (Hoofd: prof. dr. A. C. Drogendijk) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam onder leiding van prof. dr. J. W. Wladimiroff. Zonder zijn enthousiaste en stimulerende begeleiding zou dit proefschrift nimmer zijn voltooid.

Prof. dr. ir. N. Bom en prof. dr. H. C. S. Wallenburg dank ik voor de waardevolle kritiek, die zij als co-referenten op het gepresenteerde manuscript leverden.

Veel dank ben ik verschuldigd aan Elly Roodenburg, die aanvankelijk in het kader van haar keuzepacticum en later als studenten-assistente met veel geduld een groot gedeelte van de tijdrovende registraties verrichtte.

Vanaf het begin van het onderzoek werd veel steun en belangstelling onderhouden van de afdeling experimentele echocardiografie. De contacten, die hieruit voortvloeiden waren van grote waarde bij de uitvoering van het onderzoek. Cees Ligtvoet dank ik bovendien voor de adviezen bij het schrijven van de basisprincipes van het ultrageluidsonderzoek.

Prof. R. van Strik en drs. H. J. A. Schouten van de afdeling Biostatistica ben ik erkentelijk voor de adviezen bij de opzet en de bewerking van het onderzoek.

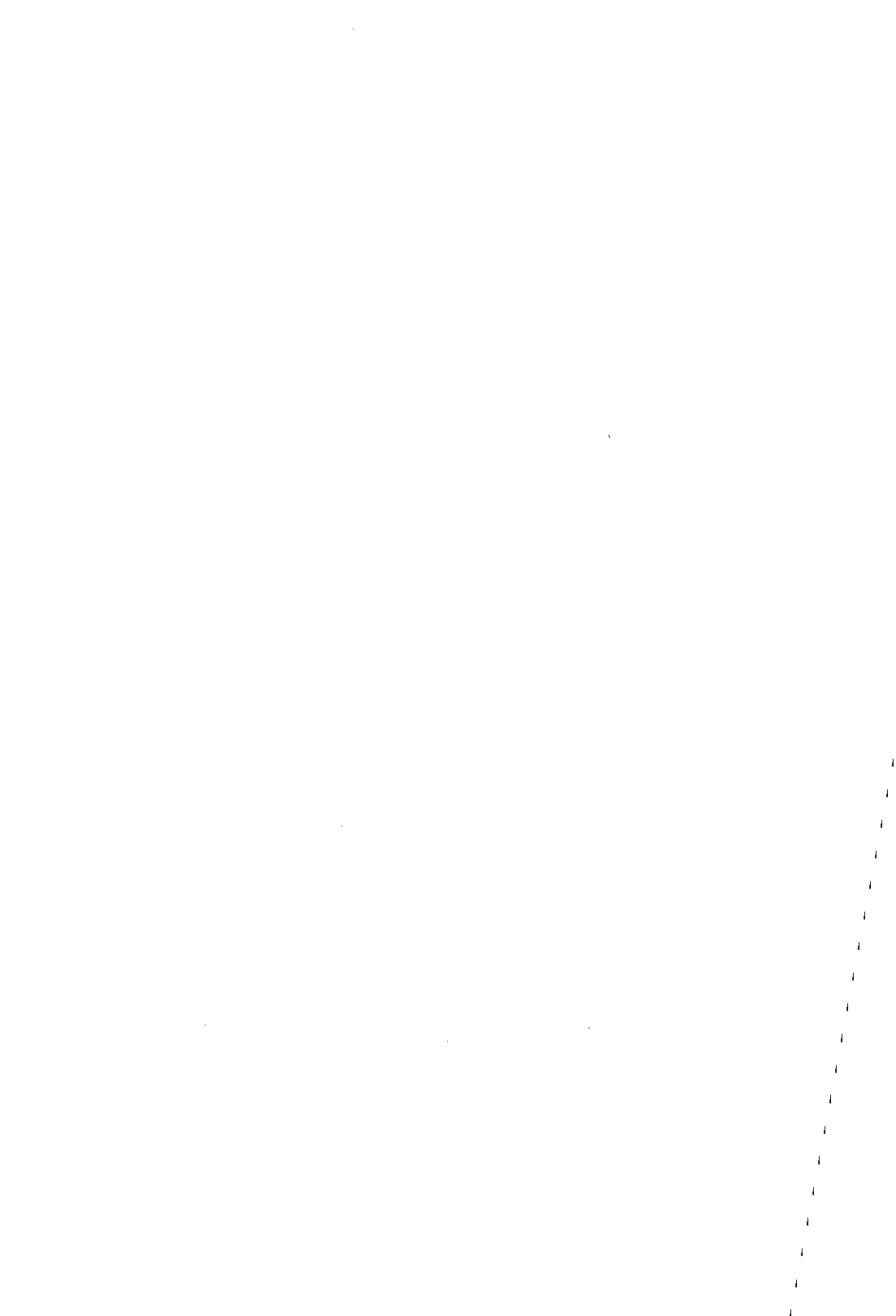
John Bovenlander ontwierp de computerprogramma's die vereist waren voor de bewerking van de opgeslagen gegevens.

De verloskundigen mevr. J. Laar-van Sabben en mevr. C. Stoffels-den Boer hebben veel steun verleend bij de praktische uitvoering van het onderzoek.

Het uittypen van het manuscript werd door Delia en Inge Tiwow in hun toch al niet al te ruim bemeten vrije tijd op vlotte en accurate wijze verzorgd.

De collega's en verpleegkundigen dank ik voor de belangstelling en medewerking bij het tot stand komen van dit onderzoek.

De prikkel, die uitging van jouw ongenoegen, Monique, over de vele avonden die ik *niet* aan het schrijven van dit proefschrift besteedde, bleek noodzakelijk om de resterende vrije tijd hiertoe *wel* op te offeren.



# *Inhoudsopgave*

## **Hoofdstuk 1**

### **INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

## **Hoofdstuk 2**

### **BASISPRINCIPES VAN HET ULTRAGELUIDSONDERZOEK**

- 2.1 De scantechniek
- 2.2 De weergave van echo-informatie
- 2.3 De resolutie
  - 2.3.1 Axiale resolutie
  - 2.3.2 Laterale resolutie
- 2.4 Real-time ultrageluidssystemen
  - 2.4.1 Mechanische scanning
    - 2.4.1.1 Mirror principe
    - 2.4.1.2 Mechanische sector scanning
  - 2.4.2 Electronische scanning
    - 2.4.2.1 Phased-array sector scanning
    - 2.4.2.2 Linear-array of multiscan principe

## **Hoofdstuk 3**

### **OBSERVATIE, DOCUMENTATIE EN EVALUATIE VAN FOETALE ADEMBEWEGINGEN, EEN LITERATUUROVERZICHT**

- 3.1 Dierexperimenteel onderzoek
  - 3.1.1 Directe waarnemingen van foetale adembewegingen
  - 3.1.2 Tracer studies
- 3.2 Onderzoek bij de mens
  - 3.2.1 De registratie van bewegingen van de moederlijke buikwand
  - 3.2.2 Tracer studies
  - 3.2.3 Onderzoek met behulp van ultrageluid
    - 3.2.3.1 De A-mode techniek
    - 3.2.3.2 De Doppler-techniek
    - 3.2.3.3 Real-time ultrageluid
- 3.3 Beschouwing

## Hoofdstuk 4

### OPZET VAN HET EIGEN ONDERZOEK

- 4.1 Het patiëntenmateriaal
  - 4.1.1 De ongestoorde zwangerschap
  - 4.1.2 De gestoorde zwangerschap
    - 4.1.2.1 Foetale groeivertraging
    - 4.1.2.2 Hypertensie
    - 4.1.2.3 Glucosetolerantie
    - 4.1.2.4 Bespreking
- 4.2 Omschrijving van de omstandigheden waaronder het onderzoek heeft plaatsgevonden
- 4.3 Observatie, documentatie en evaluatie van de foetale adembewegingen
- 4.4 Beïnvloeding van de maternale gaswisseling
  - 4.4.1 De ongestoorde zwangerschap
    - 4.4.1.1 De maternale hypocapnie
    - 4.4.1.2 De maternale hypercapnie
    - 4.4.1.3 De maternale hyperoxie
  - 4.4.2 De gestoorde zwangerschap
    - 4.4.2.1 De maternale hypercapnie
    - 4.4.2.2 De maternale hypercapnie en hyperoxie
  - 4.4.3 De controle van het zuur-base evenwicht
- 4.5 Bespreking

## Hoofdstuk 5

### DE INVLOED VAN DE MATERNALE GASWISSELING OP FOETALE ADEMBEWEGINGEN IN DE ONGESTOORDE ZWANGERSCHAP

- 5.1 De maternale hypocapnie
  - 5.1.1 Bespreking
- 5.2 De maternale hypercapnie
  - 5.2.1 Bespreking
- 5.3 De maternale hyperoxie
  - 5.3.1 Bespreking
- 5.4 Slotbeschouwing



## Hoofdstuk 6

### DE INVLOED VAN DE MATERNALE GASWISSELING OP ADEMBEWEGINGEN VAN DE IN GROEI ACHTERGEBLEVEN FOETUS

- 6.1 De maternale hypercapnie
  - 6.1.1 Bespreking
- 6.2 De maternale hyperoxie
  - 6.2.1 Bespreking
- 6.3 De gecombineerde maternale hyperoxie en hypercapnie
  - 6.3.1 Bespreking
- 6.4 De zwangeren, bij wie gedurende het gehele onderzoek geen foetale adembewegingen zijn waargenomen
  - 6.4.1 Bespreking
- 6.5 Slotbeschouwing

APPENDIX

SAMENVATTING

SUMMARY

LITERATUURLIJST

CURRICULUM VITAE



### *Inleiding en vraagstelling*

Foetale adembewegingen werden reeds in 1815 door Béclard in het dier-experiment en in 1888 door Ahlfeld bij de mens waargenomen. Terwijl Béclard de bewegingen rechtstreeks na openen van de buik van het proefdier door de intacte uterus waarnam, maakte Ahlfeld gebruik van het registreren van ritmische bewegingen van de moederlijke buikwand met behulp van een kymograaf.

Op vele wijzen werd in de daarop volgende jaren getracht het voorkomen en de aard van dergelijke bewegingen te onderzoeken. Men meende, dat foetale adembewegingen werden veroorzaakt door invloeden van het acute experiment of slechts optraden onder asfyctische omstandigheden. Dawes e.a. (1970) en Merlet e.a. (1970) toonden in het chronisch schapenexperiment aan dat foetale adembewegingen ook onder fysiologische omstandigheden voorkomen.

In 1971 werden door Boddy en Robinson voor het eerst met behulp van een gated A-mode ultrageluidstechniek foetale adembewegingen bij de humane foetus waargenomen. De beperkingen, die aan deze methode kleefden, maakten de waarde ervan voor het bestuderen van foetale adembewegingen gering (Farman e.a. 1975).

Een geheel nieuwe wending in de visualisatie van foetale adembewegingen is de invoering van real-time ultrageluidssystemen, waarmee het mogelijk is foetale bewegingen binnen hun anatomisch verband te bestuderen. Uit dier-experimenteel onderzoek was komen vast te staan, dat veranderingen in de maternale gaswisseling van invloed waren op de foetale ademactiviteit. Maternale hypercapnie veroorzaakte een toename, maternale hypoxie daarentegen een afname van de foetale ademactiviteit (Boddy e.a. 1974, Martin e.a. 1975).

Bij de humane foetus was onderzoek naar de invloed van gaswisselingswijzigingen bij de moeder op de foetale ademactiviteit in de ongestoorde graviditeit eveneens verricht, met overigens uiteenlopende bevindingen als gevolg van de wisselende onderzoekprocedures (Boddy en Mantell 1973; Marsal 1977).

Tot nog toe is geen onderzoek bekend naar de invloed van maternale gaswisselingswijzigingen op de foetale ademactiviteit bij de in groei achtergebleven

humane foetus. Uit vergelijkend onderzoek naar de incidentie van foetale adembewegingen tussen de ongestoorde en de door foetale groeivertraging gecompliceerde zwangerschap is naar voren gekomen, dat in het laatste geval de foetale ademincidentie op een significant lager niveau is gelegen (Boddy 1976; Martin e.a. 1977).

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek is bedoeld om gegevens te verkrijgen over de beïnvloeding van de ademactiviteit bij de normale en de in groei achtergebleven humane foetus.

De vraagstelling van het onderzoek kan als volgt worden geformuleerd:

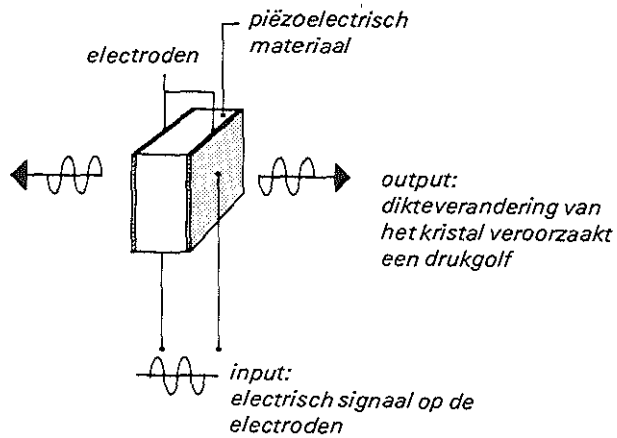
Heeft wijziging van de maternale gaswisseling veranderingen in de foetale ademactiviteit tot gevolg en zo ja, verschillen deze veranderingen bij de in groei achtergebleven foetus met die bij de zich normaal ontwikkelende foetus. Voor de beantwoording van deze vraagstelling werd als variabele de incidentie van foetale adembewegingen over een gestandaardiseerde tijdsperiode beoordeeld.

### *Basisprincipes van het ultrageluidsonderzoek*

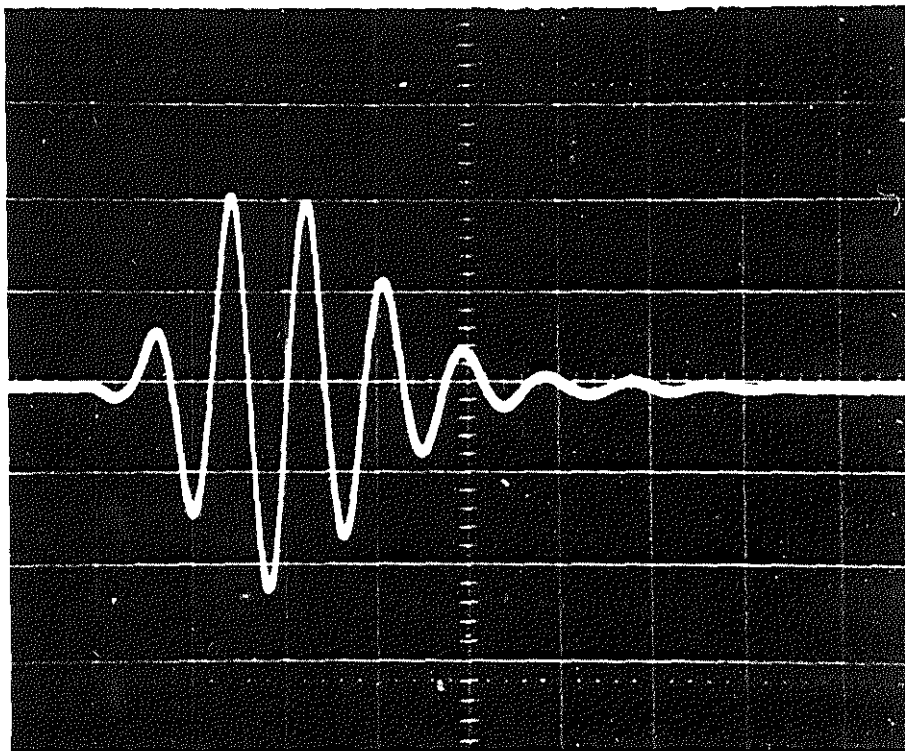
Geluid met een frequentie boven 20 KHz wordt ultrageluid genoemd. Voor het klinisch ultrageluidsonderzoek wordt gebruik gemaakt van frequenties tussen 1 en 10 MHz. Deze geluidsgolven worden opgewekt met behulp van een piëzo-electrisch kristal (Figuur 2.1). Dit kristal is aan twee zijden bedekt met elektroden. Tussen de elektroden wordt een wisselend elektrisch veld aangebracht, zodat een wisselende dikte-verandering van het piëzo-electrisch materiaal ontstaat. Deze veranderingen veroorzaken aan het oppervlak van het materiaal drukvariaties, die naar beide zijden als geluidsgolven worden voortgeplant. Eén van beide geluidsgolven wordt gebruikt voor het onderzoek, de andere wordt gedempt met behulp van zogenaamd backing-materiaal. Wanneer een geluidsgolf het piëzo-electrisch kristal treft, zal dit wederom in dikte veranderen, hetgeen een elektrische spanning tussen beide elektroden tot gevolg heeft. Op deze wijze worden weerkaatste geluidsgolven omgezet in elektrische signalen. Het geheel van piëzo-electrisch kristal, elektroden, backing-materiaal en behuizing wordt transducer genoemd. De geluidsgolven, die de transducer uitzendt, planten zich in het lichaam voort als drukgolven. De transducer zendt een beperkt aantal perioden van deze drukgolven uit. Op deze wijze wordt een golfpakket gevormd, dat ultrageluidspuls wordt genoemd. In Figuur 2.2 is een ultrageluidspuls weergegeven.

Verschillen in akoestische impedantie (dit is het produkt van de voortplantingssnelheid van geluidsgolven in een medium en de dichtheid van dat medium) tussen structuren, die door de geluidspuls worden getroffen, zijn verantwoordelijk voor de wijze waarop het ultrageluid wordt teruggekaast.

De sterkte van de echo wordt bepaald door het verschil in akoestische impedantie op het grensvlak van twee media en de afstand, die de geluidsbundel aflegt. Bij grote verschillen in akoestische impedantie zal een sterke echo worden verkregen. Het uiteindelijke beeld, dat met ultrageluidstechnieken wordt verkregen is het resultaat van de „scan” die tijdens het onderzoek is gebruikt en de „mode” waarin de echo-informatie is weergegeven.



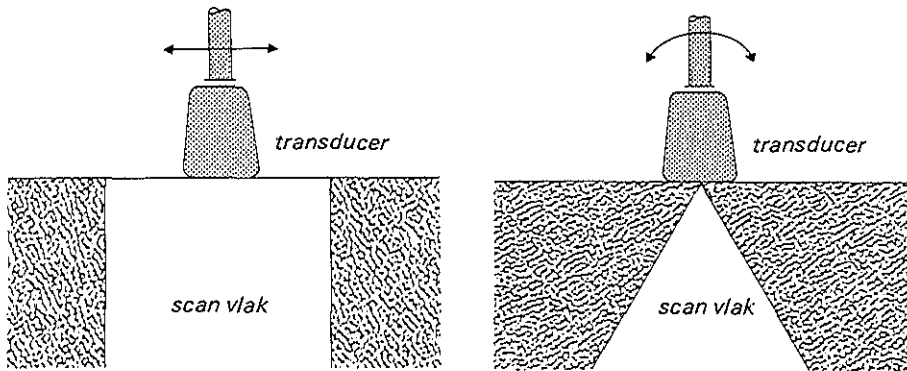
Figuur 2.1 Het piëzo-electrisch effect. Het electrisch signaal tussen de beide electroden veroorzaakt een drukgolf, die zich naar links en rechts voortplant.



Figuur 2.2 Ultraluidspuls, bestaande uit een aantal drukgolven.

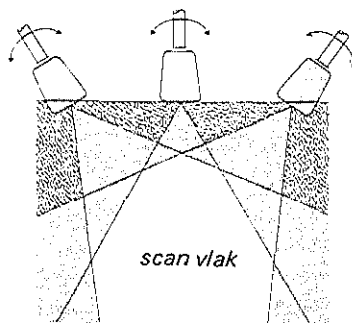
## 2.1 De scantechniek

Onder een „scan” wordt verstaan, de wijze waarop de transducer tijdens het onderzoek wordt gehanteerd. Wanneer de transducer langs een rechte lijn wordt voortbewogen, zodanig dat de hoek van de transducer ten opzichte van het scanvlak constant blijft, wordt gesproken van een lineaire-scan (Figuur 2.3). Wanneer de hoek van de transducer wordt gevarieerd, zodanig dat de positie van de transducer ten opzichte van het scanvlak niet verandert, wordt een sector-scan verkregen (Figuur 2.4). Combinatie van bovengenoemde transducerposities resulteert in een beeldopbouw volgens een compound-scan (Figuur 2.5).



Figuur 2.3 Lineaire-scan. De transducer tast het scanvlak af met een lineaire beweging.

Figuur 2.4 Sector-scan. De transducer tast het scanvlak af met een sectorbeweging.



Figuur 2.5 Compound-scan. De transducer tast het scanvlak af vanuit meerdere posities.

## 2.2 De weergave van echo-informatie

Onder een „mode” wordt verstaan, de manier waarop de echo-informatie op de weergave-apparatuur, in het algemeen een oscilloscoop, wordt gepresenteerd. De drie belangrijkste mode's zijn (Figuur 2.6):

### A-mode (Amplitude modulation):

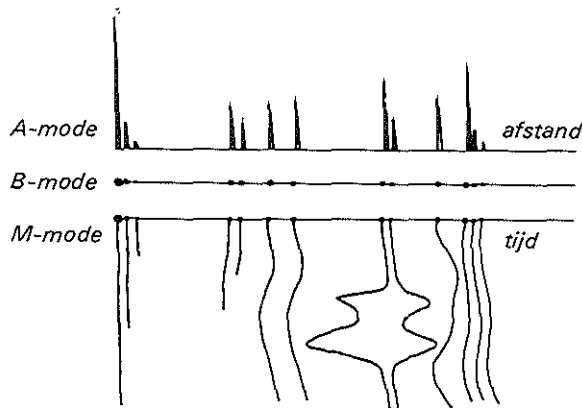
De echo-informatie wordt op de verticale afbuiging van de oscilloscoop geplaatst. De afstanden tussen deze echo's in horizontale richting zijn evenredig met de afstanden tussen de structuren, die deze echo's hebben veroorzaakt. Sterke echo's komen overeen met hoge pieken, zwakke echo's met lage pieken.

### B-mode (Brightness modulation):

De echo-informatie wordt op een lijn weergegeven als punten, die in helderheid variëren. Sterke echo's komen overeen met heldere punten, zwakke echo's corresponderen met lichtzwakke punten. De afstanden tussen de punten zijn evenredig met de afstanden tussen de structuren, die voor de echo's verantwoordelijk zijn.

### M-mode (Motion modulation):

De echo's worden overeenkomstig de afstand langs de x-as in B-mode weergegeven. Tegelijkertijd wordt langs de y-as de dimensie tijd uitgezet. De echo's van bewegende structuren zullen van positie veranderen. Op deze wijze kunnen structuren die zich bewegen in de voortplantingsrichting van de ultrageluidsbundel, van stilstaande structuren worden onderscheiden.



Figuur 2.6 Echo-informatie, weergegeven in A-mode, B-mode en M-mode.

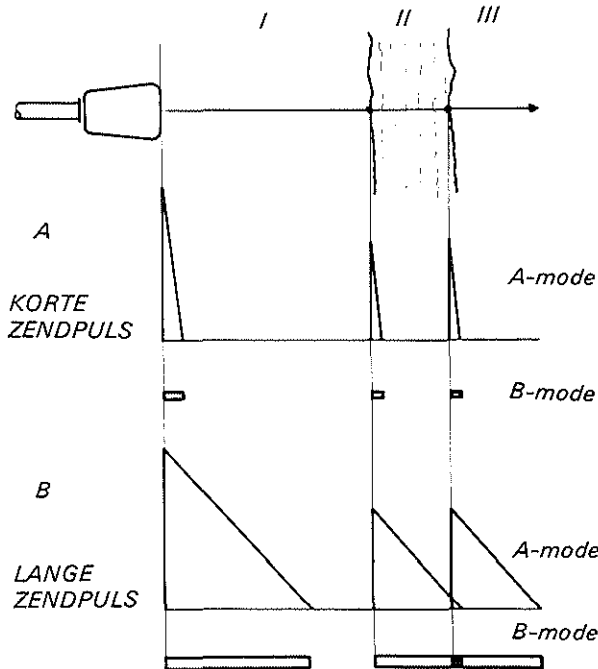


## 2.3 De resolutie

Onder resolutie of het scheidend vermogen van een systeem wordt verstaan, de mogelijkheid twee naast elkaar liggende punt-reflectoren gescheiden van elkaar waar te nemen. In de praktijk dient met twee vormen van resolutie rekening te worden gehouden, de axiale en de laterale resolutie.

### 2.3.1 Axiale resolutie

De axiale resolutie is het vermogen van een systeem twee reflectoren, die achter elkaar liggen in de voortplantingsrichting van de geluidsbundel gescheiden van elkaar weer te geven (Figuur 2.7). De axiale resolutie wordt beïnvloed door de lengte van de uitgezonden ultrageluidspuls. Een korte ultrageluidspuls in zenden en ontvangst leidt tot een goede axiale resolutie.

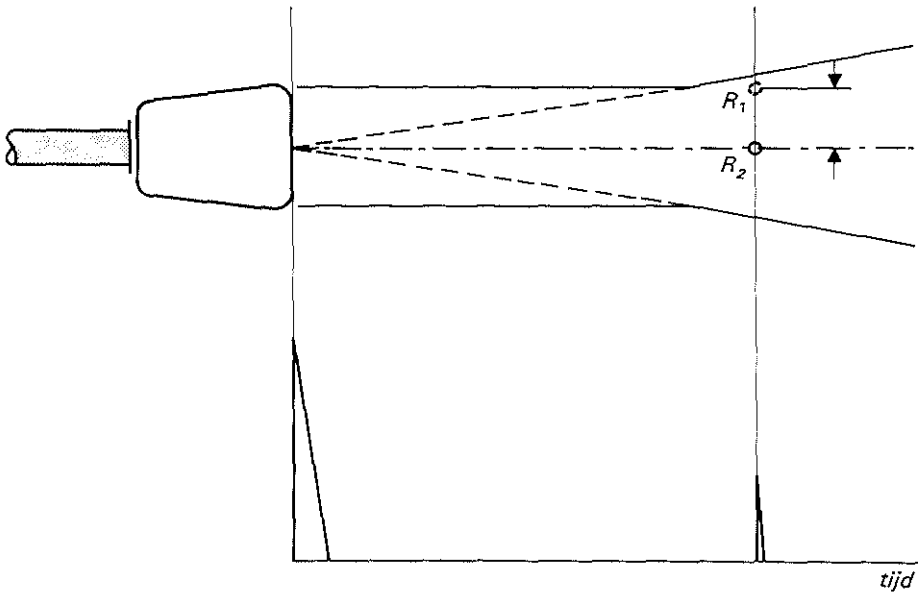


Figuur 2.7 Axiale resolutie. Bij een korte zendpuls zijn de overgangen van media, I, II en III gescheiden waar te nemen. Bij een lange zendpuls is dit niet het geval.

### 2.3.2 Laterale resolutie

De laterale resolutie is het vermogen van een systeem twee punten die op

gelijke afstand van de transducer liggen, gescheiden van elkaar weer te geven. De geluidsbundel, die door de transducer wordt uitgezonden, is te verdelen in het nabije veld en het verre veld. In het nabije veld heeft de geluidsbundel de breedte van het piëzo-electrisch kristal, na een bepaald punt begint de bundel uit te waaiëren (verre veld). Alle structuren, die binnen de geluidsbundel liggen, veroorzaken een echo, die wordt afgebeeld. Figuur 2.8 toont twee reflectoren  $R_1$  en  $R_2$ , die zich beide binnen de bundel bevinden. De echo's van deze twee punten worden over elkaar afgebeeld. Bij afwezigheid van  $R_1$  zal  $R_2$  nog steeds een echo geven. Op deze wijze ontstaat onzekerheid over de exacte positie van de reflector hetgeen tot beeldvertekening aanleiding geeft. De laterale resolutie is in het algemeen slechter dan de axiale resolutie. De overgang van nabije veld naar verre veld wordt sterk bepaald door de vorm van de transducer en de gebruikte frequentie.



Figuur 2.8 Laterale resolutie. De reflectoren  $R_1$  en  $R_2$  vallen binnen de geluidsbundel en worden op dezelfde plaats afgebeeld. Door de beperkte laterale resolutie in dit voorbeeld kunnen de reflectoren niet afzonderlijk worden gezien.

## 2.4 Real-time ultrageluidssystemen

Teneinde bewegende structuren in hun anatomisch verband te kunnen bestuderen is het noodzakelijk een twee-dimensionaal beeld op te bouwen met een

voldoende hoge beeldherhalingsfrequentie.

Deze systemen worden real-time systemen genoemd. De echo-informatie wordt weergegeven in B-mode.

Bij real-time systemen kan gebruik worden gemaakt van mechanische en elektronische scanning, waarbij de geluidsbundel dus snel het te onderzoeken vlak aftast.

#### 2.4.1 Mechanische scanning

Hierbij wordt de ultrageluid-transducer langs mechanische weg ten opzichte van het te onderzoeken object bewogen.

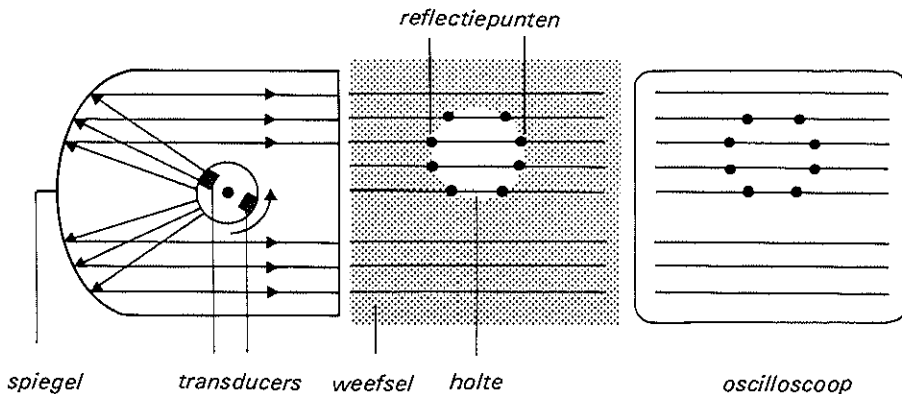
##### 2.4.1.1 Mirror principe

De geluidsbundels van twee draaiende transducers worden weerkaatst tegen een parabolische spiegel (Figuur 2.9). De spiegel en transducers zijn geplaatst in een behuizing gevuld met vloeistof.

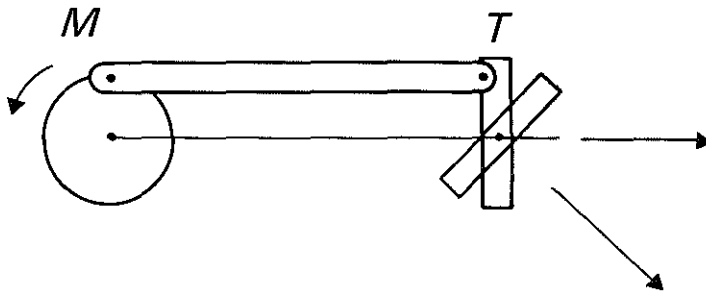
De spiegel is zodanig gevormd, dat een serie parallelle geluidsbundels wordt uitgezonden en terugontvangen.

##### 2.4.1.2 Mechanische sectorscanning

De geluidsbundel wordt langs mechanische weg van richting veranderd. Hiertoe wordt de transducer door een motor zodanig heen en weer bewogen dat na ontvangst van de teruggekaatste geluidsgolven een beeld wordt gevormd, opgebouwd uit een aantal lijnen, die samen de vorm hebben van een sector (Figuur 2.10).



Figuur 2.9 Schematische voorstelling van het mirror scansysteem. Twee ronddraaiende transducers tasten een vlak af.



Figuur 2.10 Schematische voorstelling van een mechanische sectorscanner. De motor (M) varieert de hoek die de transducer (T) in het scanvlak maakt.

## 2.4.2 Electronische scanning

Hierbij wordt de richting van de ultrageluidsbundel langs electronische weg ten opzichte van het te onderzoeken object gevarieerd.

### 2.4.2.1 Phased-array sectorscanning

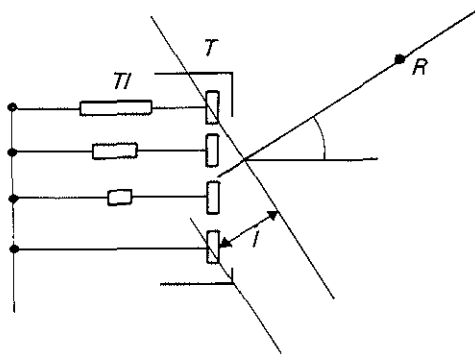
De transducer van een phased-array systeem bestaat uit een groot aantal kleine, akoestische elementen op een rij. Alle elementen worden gelijktijdig gebruikt om een bundel te vormen. Deze bundel wordt langs electronische weg afgebogen, zodat evenals bij de mechanische sectorscanner een sectorvormig beeld wordt bereikt. De richting van de bundel wordt bepaald door achter elk element van de transducer tijdvertragingen te introduceren in zenden en ontvangst, die de verschillen in weglengte compenseren tussen een reflector en de individuele elementen van de transducer. Door deze tijdvertragingen te variëren kan de richting van de bundel worden veranderd. In Figuur 2.11 is dit schematisch weergegeven.

### 2.4.2.2 Linear-array of multiscan principe

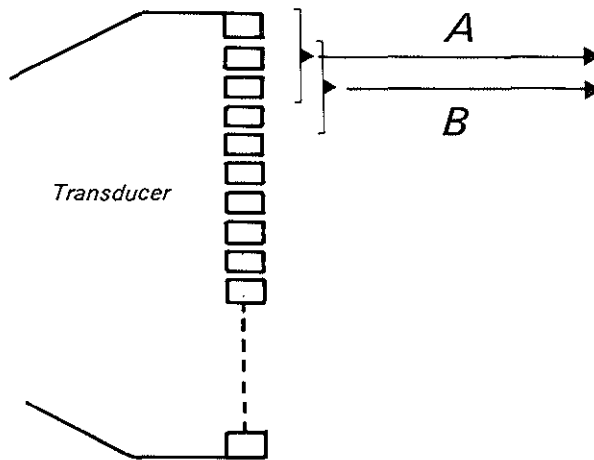
De multiscan techniek werd voor het eerst door Bom en medewerkers (Bom, e.a. 1971) ontwikkeld op het Thoraxcentrum van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. De transducer van een linear-array systeem bestaat uit een groot aantal, op een rij geplaatste akoestische elementen. Voor elke scan wordt één element of een combinatie van elementen gebruikt voor het uitzenden en ontvangen van ultrageluidspulsen.

Voor elke lijn wordt één element of een combinatie van elementen zowel in zenden als ontvangst gebruikt. Voor een naastliggende lijn wordt een naastliggende combinatie van elementen gebruikt. In Figuur 2.12 is dit schematisch weergegeven. Lijn A wordt opgebouwd met 3 elementen van de multi-

element transducer (T), lijn B wordt opgebouwd uit 2 elementen van lijn A en één nieuw aangrenzend element. Op deze wijze wordt een beeld opgebouwd bestaande uit een aantal horizontale lijnen, zodat een rechthoekig beeld ontstaat.



Figuur 2.11 Schematische voorstelling van een phased-array scanner. Het verschil in weglengte tussen reflector R en de individuele elementen van de transducer T worden met tijdvertragingen (Tl) achter elk element gecompenseerd. Het bovenste element zal vanuit R als eerste een echo ontvangen en daarom bevindt zich achter dit element de langste vertraging. Deze vertragingen zijn kleiner naarmate de elementen verder van R verwijderd zijn.



Figuur 2.12 Schematische voorstelling van het linear-array systeem. Voor elke lijn wordt een combinatie van elementen van de multi-element transducer gebruikt.

#### 2.4.2.2 a. *Tijd-afhankelijke versterking*

De sterkte van de echo's loopt sterk uiteen. Vooral de demping van ultrageluid door weefsel speelt hierbij een belangrijke rol. De demping is sterker naarmate de gebruikte frequentie hoger ligt. Door de demping zijn echo's van diepliggende structuren zwakker dan van structuren die vlak bij de transducer liggen.

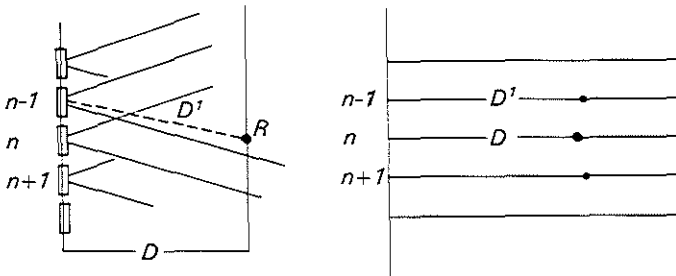
Een optimale weergave van de echo's kan slechts worden bereikt, indien de spreiding in de echosterkte niet al te groot is. Daarom moet de echo-informatie eerst worden bewerkt voordat weergave kan plaatsvinden. Deze voorbewerking wordt tijd-afhankelijke versterking genoemd. Met dit correctiemechanisme kunnen zwakke echo's meer worden versterkt dan sterke echo's.

#### 2.4.2.2 b. *Scheidend vermogen*

Zoals eerder in dit hoofdstuk werd besproken (zie hoofdstuk 2.3), vertoont elk beeld vervorming, teweegebracht door de beperkte laterale resolutie. De bundelbreedte van de afzonderlijke elementen van de transducer vertoont een bepaalde vorm, afhankelijk van de frequentie van de uitgezonden geluidspuls en de vorm van het element. Figuur 2.13 laat schematisch zien hoe deze vervorming ontstaat in het beeld van een linear-array systeem. Een puntvormige reflector (R) vóór element  $n$  wordt niet slechts door element  $n$  gezien, doch ook door elementen  $n-1$  en  $n+1$ . Daarom wordt reflector R niet alleen op lijn  $n$  afgebeeld, maar ook op de lijnen  $n-1$  en  $n+1$ . Omdat de afstand  $D'$  van element  $n-1$  en  $n+1$  tot R groter is dan de afstand  $D$  van element  $n$  tot R, ontstaat een enigszins gekromde banaanvormige weergave van reflector R. Laterale resolutie van ultrageluidssystemen kan worden verbeterd door de ultrageluidsgolf te focuseren. De eerste pogingen om de bundelbreedte te beperken bestonden uit technieken, waarbij gebruik werd gemaakt van vaste brandpunten. Hierbij werden gebogen transducers of akoestische lenzen gebruikt. Het brandpunt ligt hier op een vaste afstand van de transducer. Een goede laterale resolutie wordt op deze wijze slechts verkregen in de directe omgeving van het brandpunt. Buiten dat gebied gedragen transducers met een vast brandpunt zich als ongefocuseerde systemen. Bij de toepassing van diagnostisch ultrageluid in de geneeskunde wordt een gebied bekeken, dat over een grotere afstand is gelegen dan de omgeving van het brandpunt.

Teneinde de resolutieproblemen, die hiermede samenhangen te verbeteren, werd door de groep van Bom te Rotterdam een systeem ontwikkeld, waarbij gebruik werd gemaakt van een continu variërend brandpunt. Daarbij wordt een variabel brandpunt verkregen door voor elke lijn een combinatie van

elementen te gebruiken met bij de brandpunten passende vertragingen (Ligvoet e.a. 1979).



Figuur 2.13 Vervorming door beperkte laterale resolutie in een linear-array systeem.

$D$  is de afstand tussen de reflector ( $R$ ) en de elementen  $n+1$ ,  $n$  en  $n-1$ .

#### 2.4.2.2c. Het principe van het dynamisch focuseren.

Een variërend brandpunt wordt op de volgende wijze verkregen: het ontvangstgebied van elke verkregen scan wordt verdeeld in zes achter elkaar gelegen zones (Figuur 2.14). Kort na het uitzenden van de ultrageluidsgolf wordt deze gefocuseerd in de eerste zone van structuren, die op korte afstand van de transducer zijn gelegen. Wanneer de geluidsgolf de volgende zone binnenkomt, schakelt het systeem over op de volgende zone, enzovoort. Op deze wijze kan een smalle ultrageluidsbundel over de gehele scandiepte worden verkregen (Figuur. 2.15). Voor elke scan van de linear-array transducer wordt een combinatie van  $n$  elementen gebruikt. De volgende scan wordt samengesteld uit een nieuw sub-array, dat  $n - 1$  elementen van de vorige scan bevat en één nieuw element (Figuur 2.16).

Op deze wijze wordt een dynamisch gefocuseerd beeld opgebouwd, door elke lijn te focuseren met de  $n$  elementen.

#### 2.4.2.2.d Fociscan

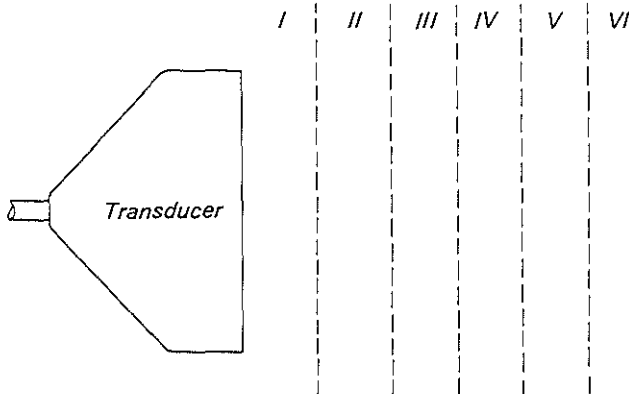
Het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, werd uitgevoerd met behulp van de Fociscan (Organon Teknika).

Dit apparaat is uitgerust met een linear-array transducer en een dynamisch focuseringssysteem.

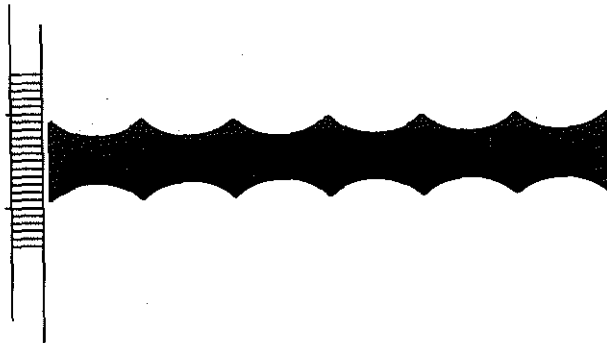
In de Fociscan wordt elke scan gevormd door 12 elementen. De eerste scan wordt gevormd door element 1 tot 12, de tweede door element 2 tot 13 enz. De multi-element transducer bevat 51 elementen, zodat een beeld wordt opgebouwd bestaande uit 40 scans. Elk element heeft een breedte van 2.05

mm, zodat de afstand tussen twee scans ongeveer 2 mm bedraagt. Bij een scandiepte van 16 cm resulteert dit in een scanvlak van  $8 \times 16$  cm.

Weergave vindt plaats via een video-converter, waarbij het aantal lijnen wordt verdubbeld door middel van een elektronische interpolatie techniek. Het echobeeld wordt door de converter zodanig afgebeeld op een televisiescherm dat de verschillen in echo-amplitudo zich als helderheidsverschillen manifesteren. Deze wijze van weergave wordt grey-scale genoemd.

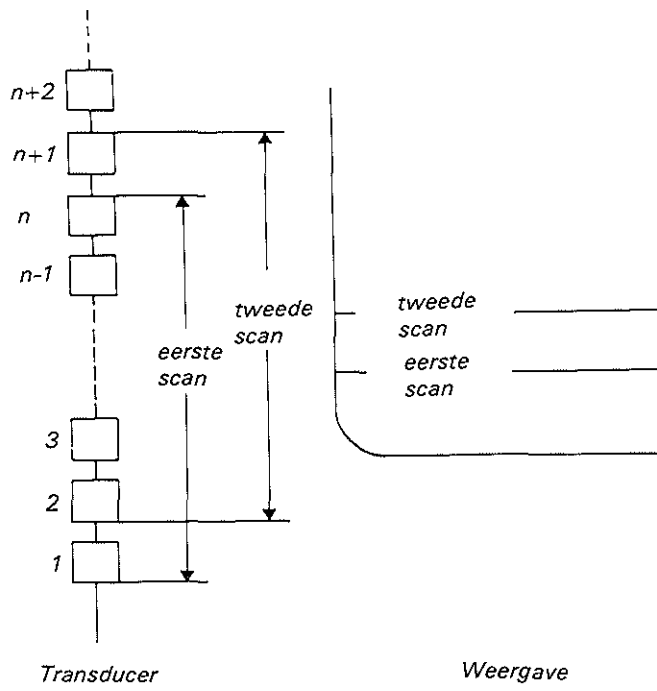


Figuur 2.14 Multi-element transducer met zes opeenvolgende focuszones. Gedurende de ontvangstperiode schakelt het systeem die focuszone in, waar op dat moment de echo's van afkomstig zijn.



Figuur 2.15 Bundelvorm van een dynamisch gefocuseerde transducer. De typische visnetvorm van deze bundel wordt veroorzaakt door tijdens ontvangst het brandpunt te variëren.





Figuur 2.16 Beeldopbouw van een linear-array systeem met dynamische focussering. Een lijn wordt gemaakt met n akoestische elementen. Door steeds n-1 elementen van de vorige scan en één nieuw element te gebruiken wordt een tweedimensionaal linear-array beeld verkregen.



## HOOFDSTUK 3

# *Observatie, documentatie en evaluatie van foetale adembewegingen, een literatuuroverzicht*

In dit hoofdstuk zal eerst worden ingegaan op dierexperimentele gegevens betreffende het vóórkomen van foetale adembewegingen en vervolgens op onderzoeken bij de humane foetus.

### 3.1 Dierexperimenteel onderzoek

De onderzoeken, zoals die zijn verricht op dierexperimenteel niveau, zijn van directe of indirecte aard. De directe onderzoeken omvatten het acute experiment, waarbij de waarneming plaatsvindt tijdens de chirurgische ingreep onder algehele of lokale anaesthesie en het chronisch experiment, dat wil zeggen de waarneming geschiedt pas nadat zoveel mogelijk het effect van de ingreep is verdwenen. In het chronisch experiment wordt als latentietijd tussen de ingreep en de waarneming bij voorkeur twee tot drie dagen aangehouden. Het indirecte onderzoek houdt in dat men tracht stoffen, die intra-amnietisch zijn ingebracht, via röntgenonderzoek of naderhand bij obductie in de foetale longen aan te tonen (tracer studies).

#### 3.1.1 Directe waarnemingen van foetale adembewegingen

De eerste dierexperimentele onderzoeken naar foetale adembewegingen werden beschreven door Béclard (1815). Hij nam bij honden en katten bij geopende uterus, doch intacte vochtblaas, ritmische bewegingen van foetale thorax en abdomen waar.

Preyer (1882) beschreef ritmische thoraxbewegingen bij marmotten, waarbij hij meende dat deze een reactie waren op manipuleren aan de uterus.

In 1936 beschreven Rosenfeld en Snijder acute experimenten, uitgevoerd bij het konijn. Nadat de buik was geopend, werd de uterus, die gesloten bleef, in een fysiologische zoutoplossing met een temperatuur van 39 - 40°C gedompeld. Op grond van de veranderingen die zij in de maternale gaswisseling teweeg brachten, concludeerden zij dat zuurstofgebrek een afname van de foetale ademincidentie tot gevolg had. Barcroft en Barron (1936) kwamen bij

schapenonderzoekingen, welke waren uitgevoerd onder omstandigheden die vergelijkbaar waren met die bij de experimenten van Snijder en Rosenfeld, tot andere bevindingen. Voor de 50e zwangerschapsdag zagen zij regelmatig adembewegingen optreden, doch na de 50e dag werden alleen adembewegingen waargenomen na navelstrengcompressie. Zij concludeerden hieruit dat na de 50e dag fysiologische adembewegingen konden worden onderdrukt en slechts onder asfytische omstandigheden konden worden opgewekt. De fysiologische onderdrukking zou in verband staan met de voltooiing van de ontwikkeling van het ademcentrum. Bonar e.a. (1938) concludeerden uit experimenten op honden, dat foetale adembewegingen zeer waarschijnlijk onder fysiologische omstandigheden voorkwamen. Bovendien veronderstelden zij dat adembewegingen een vloeistofstroom van vruchtwater in de foetale luchtwegen tot gevolg had. Dezelfde onderzoekers waren de eersten die foetale adembewegingen grafisch vastlegden.

Eveneens in 1938 publiceerden Windle e.a. onderzoekingen, verricht bij katten in een gevorderd stadium van de graviditeit, bij welke d.m.v. partiële decerebratie de pijngewaarwording was uitgeschakeld. Hiertoe werden de arteriae carotes en de arteriae basilares onderbonden. De foetus werd vervolgens met intacte navelstrengcirculatie buiten de uterus in een fysiologische zoutoplossing gebracht en geobserveerd. Zij namen in dit acute experiment, waarvan zij meenden dat fysiologische omstandigheden werden nagebootst, ritmische adembewegingen waar en veronderstelden dat deze werden veroorzaakt door hypoxie, die naar hun opvatting aan het eind van de zwangerschap als fysiologisch moest worden beschouwd. Deze veronderstelling kon niet worden bevestigd, aangezien geen bloedgasbepalingen konden worden verricht.

Becker e.a. (1964) voerden een onderzoek uit bij marmotten en ratten. Wanneer bij een ongeopende uterushoorn, omspoeld met een fysiologische zoutoplossing op lichaamstemperatuur, de vaatvoorziening werd afgeklemd en aldus bij de foetus asfyxie werd geïnduceerd, zagen zij adembewegingen optreden, in tegenstelling tot bij de foetus in die uterushoorn, waar de vaatvoorziening intact werd gelaten. De conclusie zou dan ook kunnen zijn dat foetale adembewegingen alleen onder asfytische omstandigheden zouden voorkomen. Terecht stelden zij, dat de resultaten op basis van het acute karakter van het experiment onder enig voorbehoud moesten worden beoordeeld. In 1970 toonden Dawes e.a. alsmede Merlet e.a., onafhankelijk van elkaar, in het chronisch schapenexperiment onomstotelijk aan, dat foetale adembewegingen onder fysiologische omstandigheden voorkwamen. In deze onderzoekingen vond de operatie van het moederschaap onder epidurale anaesthesie plaats. De foetus werd daarbij in utero gelaten. Nadat de uterus

was geopend, werden drukcatheters in de foetale arteria carotis, trachea en oesophagus ingevoerd en een electro-magnetische flowmeter in de trachea geplaatst. Tevens werd in de amnionholte een opentip drukcatheter achtergelaten, om eventuele uteruscontracties te kunnen vastleggen. Op deze wijze konden drukmetingen in de arteria carotis, alsmede druk- en flowmetingen in foetale trachea en oesophagus tot enkele weken na de operatie worden verricht. Bij de experimenten van Dawes e.a. (1970) werden bovendien het electrocorticogram, alsmede oogbewegingen via elektroden in de orbita geregistreerd. Observaties tijdens deze onderzoeken uitgevoerd, vormen de basis voor de huidige kennis op het gebied van foetale adembewegingen. Dawes e.a. (1970) beschreven in hun chronisch experiment op basis van druk en vloeistofstroomveranderingen, twee typen van adembewegingen. Het eerste type was gekenmerkt door in episoden optredende, snelle irregulaire adembewegingen, die in ongeveer de helft van de registratietijd aanwezig waren, afgewisseld met perioden van apnoe. Deze adempatronen traden alleen op wanneer de foetus een zogenaamde REM-slaap vertoonde. (REM = rapid eye movement), gepaard gaande met een laag voltage activiteit op het electrocorticogram. Het tweede type omvatte diepe inspiratiepogingen (gaspings) met een frequentie van 2 tot 4 per minuut. Deze traden sporadisch op, d.w.z. slechts in 5 % van de registratietijd. Hierbij werden geen specifieke patronen op het electrocorticogram waargenomen. Beide ademtypen gingen niet met veranderingen in bloedgaswaarden gepaard. Opvallend was, dat de snelle irregulaire adembewegingen, die gekoppeld waren aan REM-slaap, pas vele dagen na de operatieve ingreep aan het moederschaap werden waargenomen. Deze adembewegingen konden worden onderdrukt door algehele anaesthesie, sedering, manipulaties, temperatuurveranderingen, hypoxie en verminderde navelstrengcirculatie. Dawes e.a. (1970) concludeerden uit deze experimenten dat in tegenstelling tot mededelingen van vóór 1970, foetale adembewegingen wel degelijk onder fysiologische omstandigheden konden optreden. De bevindingen van Merlet e.a. (1970) wezen eveneens op het bestaan van adembewegingen onder fysiologische omstandigheden. Vergelijkbare onderzoeken werden verricht door Maloney e.a. (1975), waarbij in het chronisch schapenexperiment EMG-veranderingen, afgeleid van het foetale diafragma, werden vergeleken met drukveranderingen in de trachea. Tijdens diafragma-activiteit werd een daling in de tracheadruk gezien. De gevonden waarnemingen bleken goed te correleren met die verkregen door Dawes e.a. (1970).

### 3.1.2 Tracer studies

Verschillende stoffen zijn toegepast, teneinde te onderzoeken of foetale

adembewegingen in utero voorkomen. Enerzijds werden stoffen, zoals oost-indische inkt en zetmeel intra-amniotisch ingebracht, welke dan naderhand bij obductie al of niet in de foetale longen konden worden teruggevonden.

Anderzijds schiepen röntgencontrastmiddelen en fluorescerende stoffen de mogelijkheid het voorkomen van foetale adembewegingen in utero bij intact laten van de zwangerschap te onderzoeken. Snijder en Rosenfeld (1937a) meenden het bestaan van foetale adembewegingen bij ratten aannemelijk te kunnen maken door oost-indische inkt in de amnionholte te brengen. Vervolgens werd de uterus in een fysiologische zoutoplossing gebracht, zodat door de transparante uteruswand heen de foetus konden worden geobserveerd. Bij obductie werden in de foetale longen koolstofpartikelletjes alleen bij die foetus gevonden, waarbij adembewegingen waren waargenomen. King en Becker (1964) maakten gebruik van zetmeel, dat zij naderhand bij obductie in de foetale longen terugvonden. Zij meenden dat het aanwezig zijn van zetmeel in de foetale longen veroorzaakt werd door vruchtwateraspiratie, als gevolg van hypoxie, tijdens het experiment ontstaan. Dawes e.a. (1972) konden aannemelijk maken, dat de waarde van deze tracer studies sterk in twijfel moest worden getrokken. Zij toonden aan, dat bij foetale lammeren de vloeistofstroom in de trachea niet meer bedroeg dan 1 - 5 ml per adembeweging en dat deze hoeveelheid niet voldoende was om de dode ruimte in de hogere luchtwegen op te vullen. Het aanwezig zijn van een kleurstof in de foetale long moet volgens hen dan ook worden gezien als een gevolg van vruchtwateraspiratie en kan niet als bewijs dienen, dat foetale adembewegingen in utero hebben plaatsgevonden. Windle e.a. (1939) maakten met behulp van de contraststof thoriumdioxide röntgenologisch de foetale longen zichtbaar. Foetale adembewegingen traden alleen op, wanneer bij het moederdier hypoxie of hypercapnie was bewerkstelligd. Zij concludeerden dan ook, dat foetale adembewegingen alleen onder asfyctische omstandigheden voorkwamen.

Reifferscheid (1941) maakte onder doorlichting de longen van foetale marmotten zichtbaar na inbrengen van fluorescerende stoffen in de amnionholte. Op deze wijze nam hij veranderingen in de vorm van de longen als teken van adembewegingen waar.

### 3.2 Onderzoek bij de mens

Het onderzoek naar adembewegingen bij de humane foetus valt op te splitsen in onderzoek naar bewegingen van de moederlijke buikwand, tracer studies en onderzoek met behulp van ultrageluid.

### 3.2.1 De registratie van bewegingen van de moederlijke buikwand

Ahlfeld (1888) registreerde ritmische bewegingen van de moederlijke buikwand in het gebied van de navel. Voor het registreren gebruikte hij een kymograaf. Hij meende dat de waargenomen bewegingen werden veroorzaakt door foetale adembewegingen. Reifferscheid (1911) bevestigde de bevindingen van Ahlfeld en publiceerde in 1911 curves, die eveneens waren verkregen met behulp van een kymograaf, waarbij behalve intra-uteriene foetale adembewegingen, ook maternale adembewegingen en pulsaties van de arteria carotis waren geregistreerd. Snijder en Rosenfeld (1937b)) observeerden eveneens bewegingen van de moederlijke buikwand en legden deze vast met behulp van filmopnamen. Timor-Tritsch e.a. (1977) maakten voor hun documentatie gebruik van een tocodynamometer. Zij plaatsten twee druktransducers op de moederlijke buikwand: één ter hoogte van de foetale thorax en één ter hoogte van het foetale abdomen. De plaatsing van deze transducers werd bepaald door de palpatoir vastgestelde ligging van de foetus. Zij onderscheidden drie typen van foetale adembewegingen (Timor-Tritsch e.a. 1978):

- a. onregelmatige bewegingen met een variatie van meer dan 20 ademcycli per minuut en optredend wanneer de foetus in een actieve toestand verkeerde,
- b. regelmatige bewegingen met een variatie van minder dan 20 ademcycli per minuut, in rust voorkomend,
- c. snelle bewegingen met toegenomen amplitudo, eveneens in rust, lijkend op hikbewegingen.

De beperking van deze methode wordt gevormd door interferentie van signalen, afkomstig van de moederlijke buikwand zelf en van kindsbewegingen. Deze methode heeft dan ook geen navolging gevonden.

### 3.2.2 Tracer studies

Bij de mens zijn tracer studies wegens het invasieve karakter veel minder toegepast dan in het dierexperiment.

Davis en Potter (1946) brachten voorafgaand aan een hysterectomie of een sectio caesarea, Thorotrast in de amnionholte. In de jonge zwangerschap werd dit contrastmateriaal naderhand steeds in de foetale luchtwegen aangetroffen, in de verder gevorderde zwangerschap was dat slechts in de helft der onderzochte foetus het geval. Zij concludeerden dat verdunningsfactoren hierbij waarschijnlijk een rol speelden en dat foetale adembewegingen in de jonge zwangerschap reeds aanwezig waren. Het probleem bij het interpre-

teren van deze resultaten wordt gevormd door de mogelijkheid dat tijdens de operatie een passagère asfyxie is opgetreden met als gevolg foetale aspiratie. Dergelijke studies tonen aan dat vruchtwater de alveoli kan bereiken, doch geenszins dat dit ook onder fysiologische omstandigheden gebeurt. Bovendien bieden deze onderzoeken geen mogelijkheid tot kwantitatieve beoordeling.

Abramovich (1970) bracht via amniocentese radioactieve goudpartikeltjes in het vruchtwater, maar kon deze naderhand nauwelijks in de foetale luchtwegen terugvinden.

Duenhoelter e.a. (1973) daarentegen, konden radioactief chroom<sup>51</sup>, gelabeld aan moederlijke erythrocyten intra-amnietisch ingebracht, wel degelijk in de foetale longen aantonen. De discrepantie tussen de bevindingen van Abramovich enerzijds en Duenhoelter e.a. anderzijds, kunnen mogelijk worden verklaard door het verschil in partikelgrootte, waarbij de erythrocyten in de alveoli worden vastgehouden, terwijl de kleinere goudpartikeltjes tijdens de ademhaling niet alleen in, maar ook weer uit de alveoli kunnen worden verslept.

### 3.2.3 Onderzoek met behulp van ultrageluid

De grootste bijdrage tot de huidige kennis van adembewegingen bij de humane foetus is geleverd door onderzoek met behulp van ultrageluid.

In dit hoofdstuk zullen achtereenvolgens worden besproken: de observatie, documentatie en evaluatie van adembewegingen met behulp van de A-mode, de Doppler- en de Real-time ultrageluidstechniek.

#### 3.2.3.1 De A-mode techniek

Het observeren van foetale adembewegingen met behulp van de A-mode techniek werd voor het eerst bedreven door Boddy en Robinson (1971). Daarbij werd eerst door middel van palpatie of B-mode techniek de ligging van het kind vastgesteld en vervolgens het niveau van de foetale thorax via localisatie van de foetale hartactie met behulp van A-mode of Doppler-techniek bepaald. Met behulp van een zogenaamd „denkbeeldig” venster of gated A-mode techniek, waarbij via een elektronische schakeling alleen echo's van de voorste foetale thoraxwand worden afgebeeld, konden thoraxbewegingen op papier worden gedocumenteerd.

In navolging van Boddy en Robinson (1971) werd deze techniek ook door andere onderzoekers toegepast, met name door Meire e.a. (1975), Farman en Thomas (1975), Mantell (1976) en Tremewan e.a. (1976).

Het documenteren van foetale adembewegingen op hierboven beschreven



wijze brengt een aantal beperkingen met zich mee, veroorzaakt door artefacten die inherent zijn aan deze methode (Marsal 1977):

- a. signalen, afkomstig van de foetale thorax kunnen worden beïnvloed door bewegingen van omliggende structuren, zoals moederlijke ademhaling, foetale hartactie en foetale beweging,
- b. fysische beperking, zoals een beperkte axiale en vooral laterale resolutie,
- c. fouten en beperkingen tengevolge van de weergavetechniek, zoals verkeerde transducerpositie en onjuist gebruik van de tijd-afhankelijke versterking, zodat echo's van dieper gelegen structuren meer worden versterkt, dan die afkomstig van oppervlakkige structuren. Het gevolg is, dat signalen van de bewegende foetale thorax worden overschaduwd.

Verscheidene pogingen zijn ondernomen om de specifieke signalen afkomstig van de thorax te versterken en de aspecifieke te elimineren. Marsal e.a. (1977) ontwikkelden apparatuur, waarmee gelijktijdig de proximale en distale thoraxwand kon worden geregistreerd. Hiertoe maakten zij gebruik van twee transducers, die afwisselend een impuls uitzonden. De verschillen tussen de bewegingen van de twee geselecteerde echo's werden omgezet in elektrische signalen en op papier gedocumenteerd. Mantell (1976) beschreef de techniek waarbij met behulp van één transducer twee tegenover elkaar gelegen punten van de foetale voorste- en achterste thoraxwand of van beide laterale thoraxwanden echografisch door middel van een zogenaamde gating-techniek werden gelocaliseerd. Vervolgens werden met behulp van echovolgers de bewegingen van de thoraxwanden grafisch weergegeven. In voorachterwaartse richting werd de voorste thoraxwand over 2 tot 3 mm en de achterste wand over 3 tot 4½ mm verplaatst. In dwarse richting werd een verandering van de thoraxdiameter van 4 tot 8 mm waargenomen. Op abdominaal niveau bleek, in tegenstelling tot de achterste buikwand, die relatief gefixeerd bleef, de voorste buikwand zich over een afstand van 4 tot 7 mm te verplaatsen. Op grond van de waarneming, dat de voorste buikwand een grotere verplaatsing vertoonde dan de thorax, veronderstelde Mantell, dat het diafragma een centrale rol speelde in het geheel van de foetale adem-beweging. Voor nader onderzoek plaatste hij één transducer ter hoogte van de foetale thorax en een tweede ter hoogte van het foetale abdomen. Het viel daarbij op, dat tijdens foetale adembewegingen de foetale thorax en het abdomen tegenovergestelde bewegingen maakten.

### 3.2.3.2 De Doppler-techniek

Het principe van de Doppler-techniek berust op een frequentieverandering

van een uitgezonden ultrageluidsgolf, wanneer deze wordt teruggekaatst tegen een bewegende reflector. Deze frequentieverandering wordt via een omzetting in een elektrisch signaal hoorbaar gemaakt.

Volgens Wilds (1978) is Bishop (1966) waarschijnlijk de eerste onderzoeker geweest, die met behulp van deze techniek, overigens onbewust, foetale adembewegingen heeft waargenomen. Bishop beschreef vijf typen geluiden, waarvan hij de herkomst meende te kunnen verklaren en een restgroep, die hij niet duidelijk kon rubriceren. Naast geluiden, opgewekt door het foetale hart, de grote foetale vaten, de navelstrengcirculatie, de placenta en de bloedstroom in de maternale grote vaten werden tevens geluiden met een wisselende en lage frequentie gehoord, die volgens Bishop door bewegingen van foetale extremiteiten zouden zijn bepaald. Een deel van deze geluiden was waarschijnlijk opgewekt door foetale adembewegingen. Boyce e.a. (1976) waren de eersten die de continue Doppler-techniek bij het onderzoek naar foetale adembewegingen introduceerden. De oorsprong van deze Doppler-signalen werd door Gough en Poore (1977) in het dierexperiment aannemelijk gemaakt. Bij foetale lammeren, die met intact laten van de navelstrengcirculatie buiten de uterus in fysiologisch zout waren gedompeld, werden Doppler-transducers in de oesophagus en de vena cava inferior ingebracht. Zij toonden aan dat de Doppler-signalen door stroomveranderingen in de vena cava inferior en zeer ten dele door vloeistofstroomveranderingen in de trachea werden veroorzaakt. Tijdens inspiratie trad een toename van de bloedstroom in de vena cava inferior op. Deze stroomversnelling werd als een toenemend geruis waargenomen. Dat de richting en plaats van de transducer van belang zijn voor de interpretatie van de signalen bleek uit het onderzoek van Goodman uit Oxford en Mantell uit Auckland (1978). Goodman vergeleek de door hem opgevangen geluiden met die van Mantell daar het hem was opgevallen dat er een duidelijk verschil bestond tussen de zogenaamde Oxford- en Auckland-geluiden. Bij gelijktijdige registratie bleek, dat het „Oxford-geluid” iets eerder dan het „Auckland-geluid” optrad en dat bovendien bij inspiratie het „Auckland-geluid” zachter werd, in tegenstelling tot het „Oxford-geluid”. De verklaring lag in het verschil in richting van de uitgezonden Doppler-ultrageluidsgolven. Het „Oxford-sigitaal” werd verkregen doordat de transducer gericht werd op het dorsale deel van de thorax, lateraal van de foetale wervelkolom (vena cava inferior gebied), terwijl het „Auckland-sigitaal” werd verkregen door de transducer te richten op de ventrale zijde van de foetus (vena umbilicalis gebied).

McHugh (1978) maakte gebruik van de gepulste Doppler-techniek, omdat volgens hem hier het voordeel bestaat, dat Doppler-activiteit op elk gewenst niveau kan worden uitgelecteerd. Zo kan het Doppler-sigitaal, afkomstig

van bewegingen van de foetale thorax of buikwand worden waargenomen en de bewegingssnelheid van structuren op een vooraf ingestelde afstand van de transducer worden gemeten.

### 3.2.3.3 *Real-time ultrageluid*

Foetale adembewegingen, met behulp van real-time apparatuur zichtbaar gemaakt, kunnen op verschillende wijzen worden bestudeerd. Van het tweedimensionale real-time beeld kan allereerst de samenstelling van de adembeweging worden omschreven. Een meer kwantitatieve evaluatie is mogelijk via registratie van foetale adembewegingen volgens het M-mode en time-distance principe of via documentatie van deze bewegingen op magnetische band met behulp van een drukknoopstelsel.

#### A. Beschrijving van de samenstelling van de adembeweging van het tweedimensionale beeld.

Toepassing van real-time ultrageluid voor kwalitatieve bestudering van foetale adembewegingen werd voor het eerst beschreven door Marsal e.a. (1976). Zij maakten gebruik van apparatuur die werkte volgens het zogenaamd mirrorprincipe (Vidoson). Hiermede werd een weergave verkregen met een beeldfrequentie van slechts 16 beelden per seconde en een beeldopbouw van 140 lijnen. Door deze lage beeldsnelheid ontstond een nog lang niet optimale weergave van foetale adembewegingen. Een jaar later beschreef Marsal (1977) in zijn proefschrift met meer moderne linear-array apparatuur (ADR), de kwalitatieve aspecten van foetale adembewegingen, zowel in longitudinale als in transversale doorsneden van de foetale thorax en bovenbuik waargenomen. Hij zag in de longitudinale doorsnede van de foetus bij het begin van de ademcyclus (inspiratie) de thorax retraheren met een maximale amplitudo in het caudale deel. De buikwand van de foetus bewoog gelijktijdig naar buiten met een maximale amplitudo in het epigastrium. Na het bereiken van de maximale excursie werd de uitgangssituatie weer aangenomen (expiratie). Tijdens apnoe bevonden thorax en abdomen zich dan ook in de expiratiepositie. Marsal (1977) bestudeerde eveneens in een longitudinale doorsnede het gebied van het diafragma, dat met behulp van real-time ultrageluid echter als zodanig niet zichtbaar kon worden gemaakt, in tegenstelling tot het grensvlak tussen foetale lever en darmen, dat in locatie overeenkomt met het diafragma. Tijdens inspiratie werd een verplaatsing van dit grensvlak in caudale richting waargenomen. In de transversale doorsnede was de inspiratie gekenmerkt door een concentrische retractive van de foetale thorax met een maximum op het niveau van het foetale

hart en een expansie van het foetale abdomen met een maximum op navelhoogte. Bots (1977) deed, eveneens met behulp van linear-array apparatuur (Organon Teknika), kwalitatieve waarnemingen van foetale adembewegingen, welke hij als volgt beschreef:

In een longitudinale doorsnede treedt vanuit de ruststand een intrekking van de gehele foetale thorax op, in het bijzonder in het caudolaterale en sternale gedeelte daarvan, een toename van de kyphose van de thoracale wervelkolom en een uitzetting van het abdomen. Hierna wordt de ruststand weer ingenomen. Vormveranderingen en rusttijd vormen een cyclus. De cycli volgen elkaar op, al of niet gescheiden door langere perioden van onbeweeglijkheid van de foetale romp. Bots meende dat de door hem beschreven vormveranderingen het gevolg waren van een contractie van het diafragma; een dergelijke contractie resulteerde in een naar binnen gerichte beweging van de foetale romp ter hoogte van de aanhechtingsplaats van het diafragma. Dit zou leiden tot een afname van de intra-thoracale druk en een toename van de intra-abdominale druk. Tengevolge van de minimale compliance van de met vloeistof gevulde foetale longen zou een afname van de intra-thoracale druk resulteren in een samentrekking van de gehele thorax, hetgeen tevens een toename zou inhouden van de kyphose van de thoracale wervelkolom. De inspiratie van de foetus bestaat uit een thoraxbeweging die gelijk is op een expiratiebeweging van de volwassene.

B. Evaluatie van op magnetische band of papier gedocumenteerde adembewegingen.

Voor documentatie en evaluatie van foetale adembewegingen staan drie verschillende methodieken ter beschikking. Deze zullen achtereenvolgens worden besproken, waarbij de wijze waarop de verschillende onderzoekers deze methodieken toepasten, nader zal worden belicht.

#### M-mode registratietechniek

Onderzoekingen met linear-array real-time apparatuur met mogelijkheid tot M-mode registratie werden voor het eerst beschreven door Bots (1976) en later door Wladimiroff e.a. (1976). Door beiden werd gebruik gemaakt van een linear-array transducer met 20 elementen, met behulp waarvan een tweedimensionaal beeld werd verkregen met een beeldsnelheid van 50 beelden per seconde (Organon Teknika). Beeldweergave vond plaats via een line-converter op een televisiescherm. Uiteindelijk werd een beeld opgebouwd, bestaande uit 157 lijnen. Met behulp van een schakelaar kon naar keuze een lijn

worden geselecteerd en de informatie in M-mode worden weergegeven. De transducer werd zowel in longitudinale als transversale richting op de buik van de zwangere vrouw geplaatst ter hoogte van het foetale hart. Foetale adembewegingen konden worden gedocumenteerd, nadat een lijn was geselecteerd op dat niveau van de foetale thorax, waar maximale adembewegingen werden waargenomen. Deze adembewegingen werden volgens de M-mode techniek op een recorder, die lichtgevoelig papier bevatte, uitgeschreven. Bots onderscheidde naast normale adembewegingen met een mediane duur van 0.6 seconde en een frequentiespreiding van 20 tot 150 per minuut, korte sporadisch voorkomende bewegingen, ook wel singultus foetalis genoemd, met een mediane duur van 0.25 seconde en een frequentiespreiding van 8 tot 40 per minuut. Als parameter berekende hij tevens het percentage van de tijd waarin adembewegingen voorkwamen en in een latere publicatie (Bots e.a. 1978) berekende hij de verhouding tussen de duur van de adembeweging en de duur van de ademcyclus (ratio active movement - cycle duration).

Wladimiroff (1977) berekende volgens de bovenbeschreven methode de incidentie van foetale adembewegingen, gedefinieerd als het aantal adembewegingen per tijdseenheid. Tevens onderzocht hij de ademintervalvariabiliteit in normale zwangerschappen. Hij beschreef in een latere publicatie (Wladimiroff 1978) adempatronen, variërend van zeer regelmatig (minimale variabiliteit) tot zeer onregelmatig (uitgesproken variabiliteit). Tot slot werd de duur van de adembeweging zelf berekend. Deze varieerde van 0.2 tot 1.1 seconde.

#### Time-distance registratietechniek van geselecteerde echo's.

Marsal (1977) beschreef waarnemingen van foetale adembewegingen met behulp van een time-distance recorder. Hierbij worden op een lijn, geselecteerd uit een totaal beeld van 60 lijnen, twee echo's van respectievelijk de proximale en distale thoraxwand door twee indicatorimpulsen gemarkeerd. De afstand tussen deze twee echo's wordt elektronisch gemeten en rechtstreeks op een recorder weergegeven (Marsal e.a. 1978, Lindström e.a. 1977). Op basis van deze time-distance registratie onderscheidde Marsal in de normale zwangerschap drie typen van foetale ademhaling:

- a. vloeiende golfbewegingen van thorax en abdomen. Dit type werd het meest frequent waargenomen,
- b. in sommige gevallen werd een verlengde inspiratieperiode gezien, waarbij de snelheid van de adembeweging geringer was dan in het eerste type; het

leek alsof tijdens de inspiratie een grotere weerstand moest worden overwonnen,

c. sporadisch werd in de inspiratiefase een korte onderbreking waargenomen. De amplitudo was vaak groter dan in het eerste type. Expiratie bestond hier uit een continue beweging.

Naast deze drie typen zag Marsal bij enkele patiënten zogenaamde foetale hikkbewegingen optreden. Deze snelle bewegingen kwamen in perioden van 3 tot 5 minuten met een frequentie van 10 tot 20 per minuut voor.

Gennser en Hathorn (1979) berekenden met behulp van de time-distance techniek de variatie in amplitudo per ademcyclus (cycle-to-cycle variation in breathing amplitude).

### De drukknopmethodiek

Hier wordt uitgegaan van een systeem waarbij elke foetale adembeweging op het tweedimensionale beeld waargenomen, door het indrukken van een knop als een elektrisch signaal aan een magnetische band wordt aangeboden. De tweedimensionale beelden worden of rechtstreeks of vanaf een videoband beoordeeld. Naderhand kan de band voor computerbewerking worden afgedraaid. Patrick e.a. (1978) berekenden via deze methode de incidentie van foetale adembewegingen en de gemiddelde frequentie per uur (hourly respiratory rate). Door de videoband vertraagd terug te spelen deden zij een poging op het beeldscherm de verplaatsing van thorax- en buikwand te meten: bij een inspiratie bewoog de voorste thoraxwand over een afstand van 2 tot 5 mm naar binnen en de voorste foetale buikwand 3 tot 8 mm naar buiten.

Hikbewegingen waren gekenmerkt door snelle en diepe heen en weer gaande bewegingen van deze structuren met een amplitudo van 5 tot 10 mm. Roberts e.a. (1979) namen de waargenomen adembewegingen niet eerst op videoband op, doch boden deze rechtstreeks met behulp van het drukknopsysteem aan een magnetische band aan. Zij berekenden naast de foetale ademincidentie tevens de instantane ademfrequentie door het tijdsinterval tussen twee opeenvolgende adembewegingen te bepalen. Tijdsintervallen van 6 seconden of meer werden niet in de beoordeling betrokken.

Trudinger e.a. (1979 a) maakten daarentegen weer gebruik van de tussenstap via video-opnamen. Zij berekenden het percentage van de tijd waarin foetale adembewegingen aanwezig waren (fetal breathing index). Tevens werd uit alle intervallen tussen twee opeenvolgende ademcycli het gemiddelde interval berekend (mean breathing interval). Teneinde de variabiliteit in adembewegingen weer te geven berekenden zij de variatiecoëfficiënt van de

intervallen tussen twee adembewegingen. Andere onderzoekers die met behulp van deze methodiek uitsluitend de ademincidentie berekenden, waren Wladimiroff e.a. (1977 a, 1977 b, 1978 a, 1978 b), Lewis e.a. (1978), Platt e.a. (1978), van Weering e.a. (1979) en Wittmann e.a. (1979). Marsal (1978) ging in zijn beoordeling niet verder dan het aangeven of adembewegingen al dan niet aanwezig waren. Uitgaande van een observatieperiode van 30 minuten onderscheidde hij met betrekking tot het voorkomen van adembewegingen vier tijdsperioden: 0 tot 5, 6 tot 10, 11 tot 20 en 21 tot 30 minuten. Manning en Platt (1979), uitgaande van een gelijksoortig beoordelingsstelsel, stelden dat over een observatieperiode van 30 minuten adembewegingen aanwezig waren, wanneer deze tenminste gedurende 30 seconden continu werden waargenomen.

### 3.3 Beschouwing

De ultrageluidstechniek kan wegens het niet invasieve karakter als de methode bij uitstek voor de bestudering van foetale adembewegingen bij de mens worden beschouwd. Een belangrijk nadeel van de A-mode benadering is, dat de foetale adembewegingen als zodanig niet kunnen worden gezien of gehoord. Interpretatie van foetale adembewegingen, met deze methode geregistreerd, werd vaak bemoeilijkt door interferentie van echo's, afkomstig van niet specifieke bewegingen, zoals maternale adembewegingen en foetale lichaamsbewegingen. Het gebruik van Doppler-technieken voor het waarnemen van foetale adembewegingen is door verscheidene onderzoekers, zoals Boyce e.a. (1976), Gough en Poore (1977), McHugh e.a. (1978) en Goodman en Mantell (1978) gepropageerd. Het voordeel boven de real-time techniek is, dat Doppler-apparatuur relatief goedkoop en eenvoudig hanteerbaar is. Als nadelen worden genoemd de hogere ultrageluidsintensiteit en het feit dat de registratie van foetale adembewegingen voor de 30e zwangerschapsweek nauwelijks mogelijk is (Gough en Poore 1977). Duidelijke aanwijzingen voor een nadelig biologisch effect van Doppler-ultrageluid zijn er echter tot nog toe niet (Ulrich, 1974; A.I.U.M. Report, 1976 en Abdulla, 1978). De mogelijkheid tot zichtbaar maken van foetale adembewegingen met behulp van real-time ultrageluid heeft als onmiskenbare voordelen:

- a. snelle oriëntatie en daardoor snelle identificatie van de te onderzoeken structuren,
- b. snelle differentiatie tussen foetale adem- en lichaamsbewegingen,
- c. betere beoordeling van de foetale ademincidentie.

Fox en Hohler (1977) vergeleken de resultaten, verkregen door onderzoek met de A-mode techniek met die, verkregen door middel van real-time ultrageluid. Zij namen met de laatste onderzoekmethode in gemiddeld 95 % van de tijd een bevredigende registratie waar, tegenover slechts gemiddeld 66 % bij de A-mode techniek. Dit percentage was nog lager, namelijk 22 %, wanneer de zwangerschap minder dan 28 weken bedroeg. Gennser en Marsal (1979) noemen een aantal voorwaarden waaraan bij real-time onderzoek van foetale adembewegingen moet worden voldaan:

- a. de foetus moet zo volledig mogelijk worden gevisualiseerd, zodat met zekerheid kan worden beoordeeld of foetale adembewegingen aanwezig zijn of niet. Een doorsnede moet worden verkregen van dat gedeelte van de foetus waar maximale excursies optreden,
- b. het is essentieel dat tijdens de registratie van foetale adembewegingen de foetus continu kan worden geobserveerd, opdat andere foetale bewegingen kunnen worden herkend en uit de registratie kunnen worden geëlimineerd,
- c. er moet naar worden gestreefd „on-line” de verplaatsing van de foetale thoraxwanden te meten,
- d. om de invloed van niet-specifieke bewegingen te beperken is het zinvol, wanneer de apparatuur daartoe de mogelijkheid biedt, simultaan metingen op twee tegenovergestelde punten van de foetale thorax of bovenbuik te verrichten en deze informatie te kunnen documenteren.

Aan de eerste voorwaarde kan met de huidige beeldkwaliteit van real-time apparatuur zonder problemen worden voldaan.

Wat betreft de tweede voorwaarde, is dat nochtans niet het geval. Tijdens M-mode registratie van foetale adembewegingen (Bots e.a., 1976; Wladimiroff e.a. 1976) kan niet worden teruggeschakeld naar het tweedimensionale beeld; een simultane beoordeling van het tweedimensionale beeld en de M-mode registratie is derhalve niet mogelijk. Dit heeft tot gevolg dat de stand en richting van de transducer regelmatig moeten worden bijgesteld, hetgeen onderbreking van de registratie betekent. Verder kunnen ritmische bewegingen van de foetale thorax, veroorzaakt door moederlijke ademhaling in de richting, evenwijdig aan het vlak van de scan, signalen opleveren die worden geïdentificeerd als foetale adembewegingen (Marsal, 1978).

Aan de onder c en d genoemde voorwaarden kan met behulp van de time-distance recorder beschreven door Marsal e.a. (1978) redelijk worden voldaan. Verplaatsing van de foetale thoraxwanden kan met deze techniek „on-line” over een langere periode kwantitatief worden beoordeeld. Adembewegingen, geregistreerd met behulp van de M-mode techniek of time-



distance recorder kunnen goed worden onderscheiden van andere bewegingen. Tevens kan met deze technieken nauwkeurige informatie over de tijdsintervallen tussen opeenvolgende adembewegingen worden verkregen. Het is duidelijk, dat de intervalberekeningen, zoals verricht door Patrick e.a. (1978), Roberts e.a. (1979) en Trudinger e.a. (1979 a) van adembewegingen, waargenomen op het tweedimensionale beeld en gedocumenteerd op magnetische band, als gevolg van de wisselende reactietijd van de onderzoekers ernstig in nauwkeurigheid tekort schiet (Wilds, 1978). Daar ten tijde van de uitvoering van het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, nog niet aan de laatste drie voorwaarden, zoals door Gennser en Marsal (1979) werden beschreven, kon worden voldaan, werd voor een wijze van documentatie van foetale adembewegingen gekozen, waaraan alleen incidentieberekeningen konden worden verricht. Op deze methodiek zal in hoofdstuk 4 nader worden ingegaan.



### *Opzet van het eigen onderzoek*

In de inleiding van dit proefschrift werd de vraag gesteld of veranderingen in de maternale gaswisseling van invloed zouden kunnen zijn op adembewegingen bij de humane foetus. In het eigen onderzoek werd eerst in de ongestoorde zwangerschap het effect van maternale hypocapnie, hypercapnie en hyperoxie op de foetale ademincidentie nagegaan. Vervolgens werd bij foetale onderontwikkeling de invloed van maternale hypercapnie en hyperoxie op de foetale ademincidentie onderzocht.

#### 4.1 Het patiëntenmateriaal

Bij alle zwangeren die in het onderzoek werden betrokken, vonden de prenatale controles en de bevalling op de afdeling verloskunde — gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam plaats. In totaal werden 87 vrouwen, behorende tot het zogenaamde kaukasische ras, onderzocht. De medewerking aan dit onderzoek was geheel vrijwillig. Bij 76 van de 87 vrouwen was de registratie van foetale adembewegingen technisch ongestoord verlopen. Er werd géén onderscheid gemaakt tussen primi- en multi-graviditeit. Deze onderzoeksgroep kan niet worden beschouwd als een aselechte steekproef uit een duidelijk omschreven populatie van zwangere vrouwen. Wel kan worden gesteld dat bij de totstandkoming van deze groep slechts selectie is toegepast op een aantal duidelijk omschreven criteria, zoals de technische volwaardigheid van de verkregen registraties en het al of niet gestoord zijn van de zwangerschap. De leeftijd van de zwangeren varieerde van 21 tot 42 jaar (gemiddeld 27 jaar), de zwangerschapsduur varieerde van 28 tot 41 weken (gemiddeld 37 weken). Elke zwangere werd één keer gedurende haar graviditeit onderzocht. Alle registraties werden binnen drie weken voor de bevalling verricht.

Bij alle zwangeren moest zekerheid over de zwangerschapsduur bestaan op grond van:

- a. een zekere datum van de laatste menstruatie,
- b. een regelmatige cyclus,

- c. geen discrepantie tussen de fundusstand, gevonden bij het eerste verloskundig onderzoek en de zwangerschapsduur,
- d. bevestiging van de berekende zwangerschapsduur op basis van twee echografische metingen van de distantia biparietalis (D.B.P.) voor de 28e week.

#### **4.1.1 De ongestoorde zwangerschap**

Bij 50 zwangeren verliep de zwangerschap geheel ongestoord, daar zij voldeden aan de volgende criteria:

- a. er mocht geen sprake zijn van een positieve of negatieve discrepantie of hypertensie.
- b. de geboorte van een levend en normaal kind met een geboortegewicht tussen de 10e en 90e percentiel volgens de gewichtscurven van Kloosterman, gecorrigeerd op pariteit en geslacht van het kind (Kloosterman 1970).

#### **4.1.2 De gestoorde zwangerschap**

Bij 26 zwangeren bestond op basis van klinisch en echografisch onderzoek het vermoeden op een foetale groeivertraging. Deze groeivertraging werd na de geboorte van het kind steeds bevestigd. Bij geen van de zwangeren bestond hypertensie of een stoornis in de glucosetolerantie.

##### *4.1.2.1 Foetale groeivertraging*

###### **A. Klinisch onderzoek**

Klinisch werd een foetale groeivertraging vermoed, wanneer een negatieve discrepantie van twee weken of meer werd waargenomen tussen de palpatoir vastgestelde en de bij de zwangerschapsduur verwachte fundushoogte.

###### **B. Echografisch onderzoek**

Een foetale groeivertraging werd op basis van echografisch onderzoek vermoed, wanneer de waarden van het foetale thoraxoppervlak (F.T.O.) onder de 5e percentiel van de referentiecurve volgens Bloemsma waren gelegen (Bloemsma, 1978).

###### **C. Onderzoek na de geboorte:**

Foetale groeivertraging werd bevestigd, wanneer het geboortegewicht beneden de 10e percentiel volgens de gewichtscurven van Kloosterman lag (Kloosterman, 1970). Binnen deze groep werd nog onderscheid gemaakt tussen verminderde foetale groei (geboortegewicht tussen de 5e en 10e percentiel) en sterk verminderde groei (geboortegewicht beneden de 5e percentiel).

#### 4.1.2.2 *Hypertensie*

Hypertensie werd gedefinieerd als een diastolische bloeddruk van 95 mm Hg of hoger, in zittende houding gemeten met een tijdsinterval van 24 uur. Als diastolische bloeddruk werd gerekend het punt, waarop de vaattonen duidelijk zachter werden.

#### 4.1.2.3 *Glucosetolerantie*

Voor de beoordeling van de glucosetolerantie na orale belasting met 50 gram glucose werden de criteria aangehouden, die door van Riet e.a. (1974) zijn opgesteld.

Een G.T.T. werd normaal genoemd op grond van het voldoen aan al de volgende criteria:

- a. nuchtere bloedsuikerwaarde lager dan 5.7 mmol per liter,
- b. maximale bloedsuikerwaarde lager dan 9 mmol per liter,
- c. het maximum treedt niet later op dan na 60 minuten,
- d. na het maximum een daling tot onder 6.7 mmol per liter na 2 uur of tot onder 5.6 mmol per liter na 3 uur.

#### 4.1.2.4 *Bespreking*

Het is niet ongevoerd, dat tijdens foetale groeivertraging de toename van de foetale D.B.P. over een langere periode een normale trend vertoont.

Dierexperimenteel onderzoek bij foetale lammeren heeft uitgewezen, dat bij placentaire insufficiëntie een herdistributie van het beschikbare zuurstof met preferentie voor het foetale cerebrum optreedt (Assali en Brinkman, 1973). Deze bevindingen worden ondersteund door Johnson e.a. (1979), die eveneens bij het foetale lam met behulp van microsphere technieken onder hypoxische omstandigheden een toename van de cerebrale bloedtoevoer waarnamen. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de echografische bevinding dat bij placentaire insufficiëntie de foetale schedel later in groei achterblijft dan de foetale thorax. De echografische meting van het foetale thoraxoppervlak is een betere parameter voor de vroege detectie van foetale onderontwikkeling dan de echografische meting van de foetale D.B.P. (Bloemsma 1978).

## 4.2 **Omschrijving van de omstandigheden waaronder het onderzoek heeft plaatsgevonden**

Foetale adembewegingen kunnen door verschillende variabelen worden beïnvloed.

vloed. Patrick e.a. (1978) en Roberts e.a. (1979) onderzochten de incidentie van foetale adembewegingen bij de mens over een periode van 24 uur in het laatste trimester van de zwangerschap. Patrick e.a. (1978) zagen in de namiddag een hogere ademincidentie dan in de ochtend en een uitgesproken toename in de ademincidentie tussen 1 en 7 uur 's ochtends. Tevens werd door deze onderzoekers een toename in de ademincidentie gedurende de eerste 2 uur volgend op elke maaltijd waargenomen. Deze toename was duidelijk gecorreleerd aan de stijging van de moederlijke postprandiale glucosespiegel. Natale e.a. (1978) vonden dat de maximale foetale ademincidentie gemiddeld 105 minuten na maternale orale glucosetoediening optrad. Lewis e.a. (1978) namen een soortgelijke relatie tussen moederlijke glucosespiegel en foetale ademincidentie waar. Binnen 1 uur na toediening van 50 gram glucose-oraal steeg de incidentie van foetale adembewegingen met een factor 5. Roberts e.a. (1979) namen eveneens een duidelijk dag- en nachtritme in de ademincidentie waar. De incidentie was het laagst laat in de avond en vroeg in de ochtend, het hoogst in het begin van de avond. Na de lunch en avondmaaltijd zagen zij, evenals Patrick e.a. (1978), een stijging in de ademincidentie optreden.

Andere belangrijke variabelen zijn de pijnstillers en kalmerende middelen.

Moederlijke toediening van 20 mgr diazepam i.m. lijdt tot een aanzienlijke afname van de foetale ademincidentie (Boddy, 1977), toediening van 50-100 mgr pethidine i.m. heeft een volledige apnoe tot gevolg (Boddy en Dawes, 1975; Gennser e.a., 1977).

Roken van slechts één sigaret resulteert reeds in een significante afname van de foetale ademincidentie (Manning e.a., 1975). Deze daling zou indirect in verband staan met de stijging van de nicotinespiegel in het moederlijke plasma (Gennser e.a., 1975; Manning en Feyerabend, 1976).

Lichamelijke inspanning van de moeder leidt in beginsel tot een zeer kortdurende afname en vervolgens tot een uitgesproken vermeerdering van de foetale ademactiviteit (Marsal, 1977).

Toediening van 0.5 mgr atropine aan de moeder resulteert in een significante afname van de incidentie van foetale adembewegingen (Roodenburg e.a., 1979).

Om eventuele beïnvloeding door genoemde fenomenen in het eigen onderzoek uit te sluiten, moest bij de uitvoering van het onderzoek aan de volgende voorwaarden worden voldaan: foetale adembewegingen werden alleen bestudeerd na de eerste twee uur volgend op ontbijt of lunch, d.w.z. tussen 10.00 en 12.00 uur of tussen 14.00 en 16.00 uur. Vanaf een periode van 12 uur vóór het begin van het onderzoek mochten geen medicijnen worden gebruikt, met name geen pijnstillers of kalmerende middelen. Evenmin

mocht de zwangere gedurende die tijd roken, lichamelijke inspanning diende vanaf één uur voorafgaande aan het onderzoek tot een minimum beperkt te blijven.

### **4.3 Observatie, documentatie en evaluatie van de foetale adem-bewegingen**

Het onderzoek werd verricht met de zwangere in halfzittende houding.

De transducer van de real-time scanner (Fociscan) werd na aanbrengen van een contactmedium (oleum arachidis) op de buik van de zwangere geplaatst, waarna de positie van de foetus werd bepaald. Vervolgens werd een transversale doorsnede van de foetus ter hoogte van de bovenbuik verkregen. De keuze van deze doorsnede werd door twee factoren bepaald. De eerste factor was dat tijdens het inspiratoire gedeelte van een foetale adembeweging de uitzetting van de foetale bovenbuik groter is dan de intrekking van de foetale thorax. De tweede factor was de mogelijkheid om foetale adembewegingen ook tijdens een foetale lichaamsbeweging te kunnen blijven observeren. In het longitudinale vlak van de foetus zal elke lichaamsbeweging tot een gedeeltelijk of een geheel verdwijnen van het onderzoekvlak leiden en dus een opnieuw instellen van de juiste transducerpositie betekenen (Roberts e.a., 1979). Foetale adembewegingen, waargenomen met de Fociscan, werden op een simultaan draaiende magnetische band (Philips analog seven) vastgelegd. Hierbij werd gebruik gemaakt van een drukknopsysteem waarmee, zoals in hoofdstuk 3.2.3.3 beschreven, een elektrische impuls aan de magnetische band kan worden aangeboden. Elke impuls komt overeen met een waargenomen adembeweging, met dien verstande dat het begin van expiratie als referentiemoment werd gekozen. De magnetische band werd vervolgens aan de Centrale Research Werkplaats van de Erasmus Universiteit voor evaluatie aangeboden. Bij elke registratie werd de ademincidentie, dat wil zeggen het aantal adembewegingen per tijdseenheid, berekend.

Er werd geen onderscheid gemaakt tussen verschillende typen adembewegingen, zoals hikkbewegingen.

De registratie van foetale adembewegingen in het totale patiëntenmateriaal werd door twee onderzoekers verricht. Om na te gaan in hoeverre sprake was van een intra- en interobservervariatie werden video-opnamen gemaakt van foetale adembewegingen bij drie willekeurige zwangeren. De opnametijd bedroeg steeds 20 minuten. Elke bandopname werd door beide onderzoekers in een willekeurige volgorde drie keer beoordeeld met een tussentijd van ten-

minste een uur en de waargenomen foetale adembewegingen via de eerder beschreven procedure op een magnetische band opgenomen. Tabel 4.1 geeft voor iedere onderzoeker de foetale ademincidentie over vier perioden van 5 minuten per bandopname alsmede de gemiddelde waarden met standaarddeviatie over alle drie opnamen aan.

In een tijdsinterval van 5 minuten vertoont de foetus een aantal adembewegingen die de beoordelaar wel of niet waarneemt.

Op statistische gronden is te verwachten dat de variantie van het aantal waargenomen adembewegingen  $M$  ongeveer evenredig is met  $M$ . De uit drie metingen berekende standaarddeviatie  $SD$  van  $M$  is dus ongeveer evenredig met  $\sqrt{M}$ , hetgeen ook blijkt uit tabel 4.1.

In formule wordt dit:  $SD = C\sqrt{M}$ , waarbij  $C$  een vermenigvuldigingsfactor is, die hetzelfde is voor elke  $M$ . Bij elke  $M$  berekenen we  $\widehat{C} = SD/\sqrt{M}$ , met een gemiddelde  $\bar{C} = 0,27$ , zodat  $SD$  ongeveer gelijk zal zijn aan  $\widehat{SD} = \bar{C}\sqrt{M}$ . Deze  $\widehat{SD}$  geeft een nauwkeuriger beeld dan de afzonderlijke  $SD$ .

De getallen in tabel 4.2 werden met deze formule berekend. Zij geven een juiste indruk van de variatie binnen een beoordelaar. De variatie tussen beoordelaars zal nauwelijks anders zijn. Geconcludeerd kan worden dat zowel wat betreft de intra- als de interobservervariatie van een goede reproduceerbaarheid van de gevonden ademincidenties kan worden gesproken.

## 4.4 Beïnvloeding van de maternale gaswisseling

De invloed van de maternale gaswisseling op foetale adembewegingen werd enerzijds aan de hand van wijzigingen van de maternale koolzuurspanning, anderzijds aan de hand van wijzigingen van de maternale zuurstofspanning bestudeerd. Deze veranderingen betroffen maternale hypocapnie, hypercapnie en hyperoxie.

In de ongestoorde zwangerschap werd iedere zwangere aan één van deze vormen van gewijzigde gaswisseling onderworpen. In de gestoorde zwangerschap werd deels alleen het effect van de maternale hypercapnie, deels het effect van maternale hypercapnie en hyperoxie onderzocht.

Veranderingen in de maternale gaswisseling werden door bepaling van het zuur-base evenwicht vastgelegd.

### 4.4.1 De ongestoorde zwangerschap

In alle drie onderzochte groepen ging aan de verandering van de maternale gaswisseling een controleperiode van 15 minuten vooraf. De fase van gaswisselingswijziging werd in de groep van maternale hypocapnie wederom



Tabel 4.1 Resultaten van drie metingen van de foetale ademincidentie (a, b en c) bij drie verschillende zwangere, verricht door twee onderzoekers.

M = gemiddelde van a, b en c

SD = standaarddeviatie

$\widehat{C} = SD/\sqrt{M}$

$\widehat{SD} = \widehat{C}\sqrt{M}$

		Zwangere 1				Zwangere 2				Zwangere 3			
Onderzoeker I	a	254	245	226	190	7	3	48	73	165	147	181	141
	b	262	251	229	189	8	4	51	69	159	141	178	138
	c	260	254	232	196	7	3	49	71	162	146	184	146
	M	258.7	250.0	229.0	191.6	7.3	3.3	49.3	71.0	162.0	144.7	181.0	141.7
	SD	4.2	4.6	3.0	3.8	0.6	0.6	1.5	2.0	3.0	3.2	3.0	4.0
	$\widehat{C}$	0.26	0.29	0.20	0.27	0.22	0.32	0.21	0.24	0.24	0.27	0.22	0.33
	$\widehat{SD}$	4.3	4.3	4.1	3.7	0.7	0.5	1.9	2.3	3.4	3.2	3.6	3.2
	a	246	241	222	187	7	2	51	76	169	144	178	135
	b	252	248	228	180	7	3	47	79	164	139	170	137
	c	254	244	220	184	8	3	49	80	161	147	176	143
Onderzoeker II	M	250.7	244.3	223.3	183.7	7.3	2.7	49.0	78.3	164.7	143.3	174.7	138.3
	SD	4.2	3.5	4.2	3.5	0.6	0.6	2.0	2.1	4.0	4.0	4.2	4.2
	$\widehat{C}$	0.26	0.22	0.28	0.26	0.22	0.36	0.29	0.24	0.31	0.33	0.32	0.35
	$\widehat{SD}$	4.3	4.2	4.0	3.7	0.7	0.4	1.9	2.4	3.5	3.2	3.6	3.2

Tabel 4.2 De intra-observervariatie, weergegeven als de standaarddeviatie (SD), behorend bij het aantal waargenomen adembewegingen (M).

M	$\widehat{SD}$
5	0.6
10	0.8
20	1.2
50	1.9
100	2.7
150	3.3
200	3.8
250	4.3
300	4.7

gevolgd door een controleperiode van 15 minuten, in de groep van maternale hypercapnie en hyperoxie bedroeg deze periode 10 minuten.

#### 4.4.1.1 De maternale hypocapnie

De zwangere werd verzocht gedurende 5 minuten in rustig tempo diep te zuchten (hyperventilatie).

Van hypocapnie werd gesproken, indien de maternale  $pCO_2$  minimaal met 10 % was gedaald.

De beweging van de maternale buikwand, gepaard gaande met het hyperventileren, maakte een betrouwbare waarneming van het optreden van foetale adembewegingen onmogelijk. Foetale adembewegingen werden daarom alleen tijdens beide controleperioden geregistreerd.

#### 4.4.1.2 De maternale hypercapnie

Via een plastic gelaatzmasker werd gedurende een periode van 5 minuten een mengsel van 7 % koolzuur in kamerlucht met een stroomsnelheid van 0.5 liter per minuut aan de zwangere toegediend. Een hypercapnie werd gedefinieerd als een situatie waarbij een stijging van de maternale  $pCO_2$  van tenminste 10 % was opgetreden.

Documentatie van foetale adembewegingen vond hier niet alleen tijdens de beide controleperioden, maar ook tijdens de inhalatie van het koolzuurmengsel plaats.

#### 4.4.1.3 De maternale hyperoxie

Een mengsel van 80 % zuurstof in kamerlucht werd met een stroomsnelheid

van 6 liter per minuut via een plastic gelaatsmasker gedurende een periode van 10 minuten aan de zwangere toegevoerd. Ook in deze groep werd niet alleen in beide controleperioden, maar ook tijdens inhalatie van het zuurstofmengsel het voorkomen van foetale adembewegingen gedocumenteerd.

#### 4.4.2 De gestoorde zwangerschap

##### 4.4.2.1 *De maternale hypercapnie*

De onderzoekprocedure is identiek aan die beschreven in hoofdstuk 4.4.1.2.

##### 4.4.2.2 *De maternale hypercapnie en hyperoxie*

In dit gedeelte van het onderzoek werd bij iedere zwangere de gaswisseling achtereenvolgens op drie verschillende wijzen beïnvloed.

Na een controleperiode van 15 minuten werd allereerst een mengsel van 7 % koolzuur in kamerlucht over een periode van 5 minuten aan de zwangere toegevoerd. Na een daarop aansluitende tweede controleperiode van 10 minuten werd een mengsel van 80 % zuurstof in kamerlucht gedurende een periode van 10 minuten door de zwangere ingeademd. Het onderzoek werd voortgezet met een daarop aansluitende periode van 5 minuten, waarin een combinatie van eerder genoemde koolzuur- en zuurstofmengsels werd toegediend. Het onderzoek werd afgesloten met een derde controleperiode van 10 minuten.

Vlak vóór en na de bovengenoemde veranderingen in de maternale gaswisseling werd steeds het zuur-base evenwicht bepaald.

#### 4.4.3 De controle van het zuur-base evenwicht

Onmiddellijk vóór en na elke beïnvloeding van de maternale gaswisseling werd uit het capillaire bloed van de zwangeren de pH,  $p\text{CO}_2$  en het Base Excess met behulp van de methode volgens Astrup bepaald. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een Radiometer Copenhagen. De meetnauwkeurigheid hiervan bedroeg  $\pm 0.005$  pH eenheden. IJking van deze pH meter vond plaats met een lage standaardbuffer (pH 6.841 bij 37 °C) en een hoge standaardbuffer (pH 7.383 bij 37 °C).

Uit het eerste bloedmonster werd de actuele pH bepaald, vervolgens vond equilibratie van de overige twee bloedmonsters plaats met twee koolzuur-zuurstofmengsels van bekende respectievelijke lage en hoge  $p\text{CO}_2$ . Deze bloedmonsters zijn dan volledig met zuurstof verzadigd. De pH-waarden werden vervolgens in het normogram van Siggaard-Anderson (1962) verwerkt voor bepaling van de  $p\text{CO}_2$  en het Base Excess.

## 4.5 Bespreking

Bij de keuze van de stimulusduur werden afhankelijk van de aard van de stimulus de volgende overwegingen betrokken:

ter verkrijging van maternale hypocapnie diende de duur van hyperventilatie enerzijds zo lang te zijn, dat de beoogde daling in de koolzuurspanning, zoals beschreven in hoofdstuk 4.4.1.1, werd verkregen, anderzijds toch niet zo lang te duren, dat deze als onaangenaam door de zwangere zou worden ervaren.

Bij hyperventilatie, langer durend dan ongeveer 5 minuten kunnen namelijk als neveneffecten duizelingen en paraesthesieën optreden. Na 5 minuten hyperventileren werd steeds een voldoende daling in de koolzuurspanning bereikt, zodat deze periode als stimulusduur werd gekozen.

In de literatuur wordt door verschillende auteurs aangegeven dat de ademincidentie bij de in groei achtergebleven foetus significant lager is dan in de normale zwangerschap (zie hoofdstuk 6.1.1). Het is om deze reden, dat van een hyperventilatieproef bij deze groep werd afgezien.

Voor het verkrijgen van maternale hypercapnie golden de volgende overwegingen:

bij toediening van koolzuurgas langer dan 5 minuten kan als neveneffect hyperventilatie optreden, tengevolge waarvan de aanvankelijke stijging in koolzuurspanning zal worden teniet gedaan (Dawes 1973).

Hypercapnie, zich uitend in een stijging van de koolzuurspanning volgens de criteria, beschreven in hoofdstuk 4.4.1.2 werd echter steeds bereikt binnen 5 minuten na het begin van de stimulus, zodat ook hier een periode van 5 minuten als stimulusduur werd gekozen.

Voor het bewerkstelligen van maternale hyperoxie werd voor een zuurstofconcentratie van 80 % gekozen bij een toedieningsduur van 10 minuten. Deze keuze was gebaseerd op waarnemingen van Boddy e.a. (1974) in het chronisch schapenexperiment, dat onder toediening aan het schaap van een 50 % zuurstofmengsel met een flow van 4 liter per minuut een meer dan 100 % stijging van de maternale  $pO_2$  en een foetale  $pO_2$  stijging van 25 % na ongeveer 6 minuten werd bereikt.

Bij de 15 beschreven zwangeren, die in het eigen onderzoek het zuurstofmengsel kregen toegediend, werden overigens geen  $pO_2$  metingen verricht, omdat enerzijds geen apparatuur beschikbaar was, waarmee de maternale  $pO_2$  transcutaan kon worden bepaald en anderzijds het verrichten van meerdere arteriepuncties per zwangere niet verantwoord werd geacht.

## HOOFDSTUK 5

### *De invloed van de maternale gaswisseling op foetale adembewegingen in de ongestoorde zwangerschap*

In dit hoofdstuk zal worden ingegaan op de resultaten van het onderzoek naar de invloed van de maternale gaswisseling op de foetale ademincidentie in de ongestoorde zwangerschap. Bij deze bespreking zal de in hoofdstuk 4.4.1 gegeven indeling van groepen worden aangehouden. Binnen elke groep is de totale registratieduur in aansluitende perioden van 5 minuten onderverdeeld. De tijdsduur van 5 minuten is bepaald door het gegeven, dat enerzijds deze tijdsperiode voldoende kort moet zijn om eventuele veranderingen in de foetale ademincidentie te kunnen onderkennen, anderzijds dat deze periode voldoende lang is om statistische bewerking van de geregistreerde gegevens mogelijk te maken.

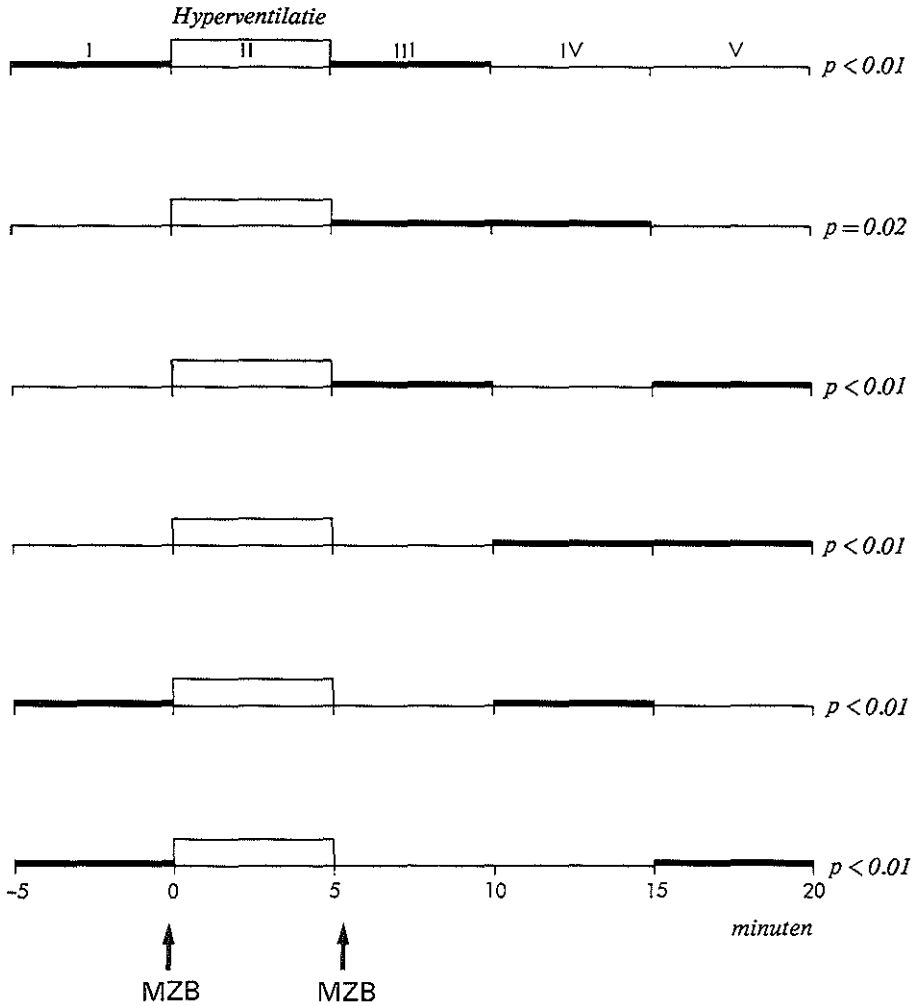
Op basis van deze onderverdeling werd van de 15 minuten durende controleperiode, voorafgaande aan de toediening van een stimulus, alleen de laatste 5 minuten als uitgangsniveau voor het verdere gedrag van de foetale adembewegingen in beschouwing genomen. Deze fase wordt steeds als periode I weergegeven en gevolgd door periode II, waarin de stimulatie plaats vond. Het begin van periode II wordt als tijdstip 0 beschouwd. De controlefase na beëindiging van de stimulatie bestaat uit meerdere perioden van 5 minuten, die worden aangeduid als periode III, IV, enzovoorts.

Wegens het verre van normaal zijn van de verdeling van de ademincidentie tussen de verschillende zwangeren is van berekening van een gemiddelde waarde afgezien. Bij de statistische bewerking van de resultaten werd de rangtekentoets van Wilcoxon toegepast.

Bij beoordeling van een individuele zwangere zal alleen dan van een toename of afname van de foetale ademincidentie worden gesproken, wanneer het verschil in incidentie tussen twee perioden 20 of meer adembewegingen bedraagt. Deze ondergrens is arbitrair vastgesteld.

## 5.1 De maternale hypocapnie

In totaal vond bij 20 zwangeren hyperventilatie over een tijdsperiode van 5 minuten plaats. De zwangerschapsduur varieerde van 35 tot 41 weken (gemiddeld 37 weken).



Figuur 5.1

Grafische weergave van de registratieperiodes, die bij het onderzoek naar de invloed van maternale hyperventilatie op de foetale ademincidentie zijn betrokken. De horizontale balken geven aan welke perioden met elkaar worden vergeleken. De pijlen geven aan op welke tijdstippen het maternale zuur-base evenwicht (MZB) werd bepaald.

Figuur 5.1 geeft die registratieperioden weer, die bij de bewerking van het materiaal zijn betrokken. Daarbij is steeds met horizontale balken weergegeven voor welke twee perioden de foetale ademincidentie met elkaar wordt vergeleken. De resultaten van de statistische toetsing kunnen uit de bijbehorende p-waarden worden afgelezen.

Zoals in hoofdstuk 4.4.1.1 reeds is uiteengezet, was tijdens periode II wegens hyperventilatie van de moeder registratie van foetale adembewegingen technisch niet mogelijk. De registratietijd na beëindiging van hyperventilatie bedroeg 15 minuten en is weergegeven door de perioden III, IV en V.

In Figuur 5.2 is de foetale ademincidentie in perioden I, III, IV en V weergegeven (appendix: tabel I).

In periode III treedt, vergeleken met periode I een significante afname in de foetale ademincidentie op ( $p < 0.01$ ). In deze periode wordt bij 15 van de 20 zwangeren een foetale ademincidentie van minder dan 20 adembewegingen gezien, in periode IV is dit bij 10 en in periode V bij nog slechts 7 zwangeren het geval. Deze terugkeer van foetale ademactiviteit is, wanneer periode III met IV en perioden III en IV met V worden vergeleken, statistisch significant (respectievelijk  $p = 0.02$  en  $p < 0.01$ ). De ademincidentie in perioden IV en V is echter nog steeds significant lager dan in periode I ( $p < 0.01$ ).

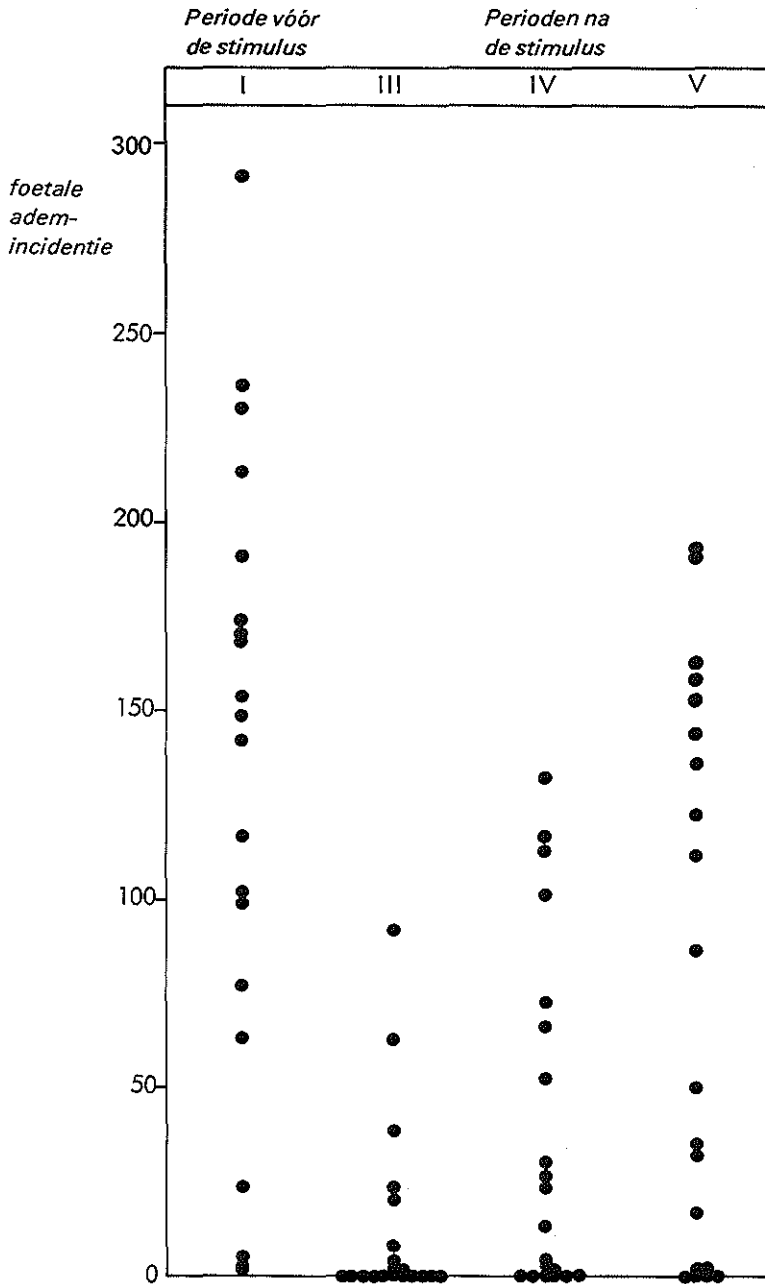
De maternale zuur-base status voor en na hyperventilatie (tabel 5.1) laat een meer dan 10 % daling van de gemiddelde  $p\text{CO}_2$  van 4.9 kPa naar 3.7 kPa zien. De gemiddelde pH stijgt van 7.41 naar 7.49, het gemiddelde Base Excess is nagenoeg onveranderd.

Daar in periode II geen registratie van foetale adembewegingen heeft plaatsgevonden en het effect van de maternale hyperventilatie op het foetale adempatroon in periode III nog duidelijk waarneembaar was, is in Figuur 5.3 het verschil in foetale ademincidentie tussen perioden I en III tegen het verschil in maternale  $p\text{CO}_2$  voor iedere zwangere uitgezet. Uit deze figuur blijkt, dat er geen enkele samenhang tussen de afname in foetale ademincidentie en de maternale  $p\text{CO}_2$  daling aantoonbaar is.

### 5.1.1. Bespreking

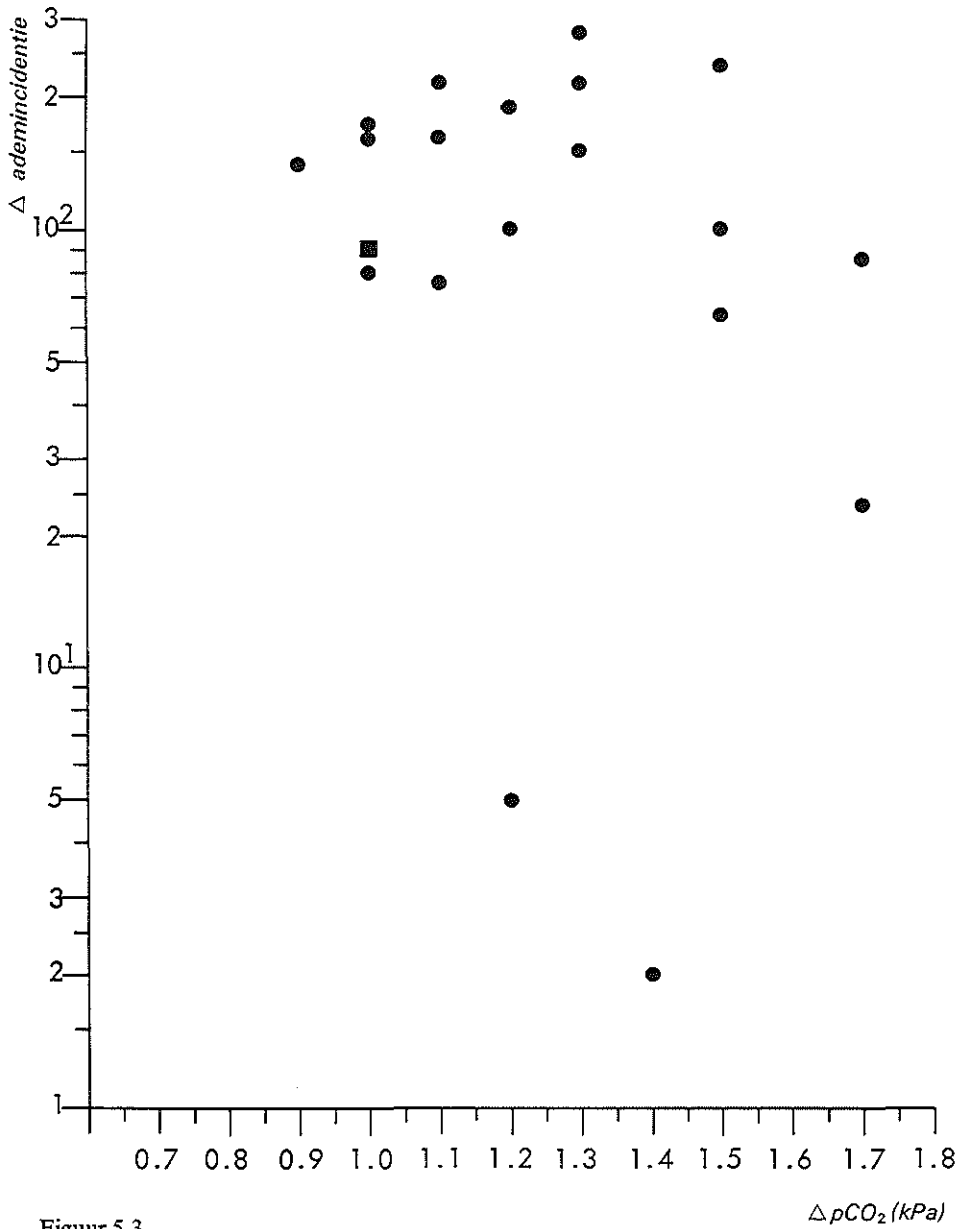
Uit de beschreven resultaten blijkt, dat maternale hyperventilatie bij de humane foetus een afname van de ademincidentie teweeg brengt, mits uiteraard in de periode voorafgaande aan de stimulus van een zodanige ademactiviteit sprake is, dat een afname kan worden waargenomen.

Bij drie zwangeren (no. 3, 4 en 20) was de incidentie in periode I, 5 adembewegingen of lager. Bij één van deze zwangeren (no. 3) werd in periode III ten



Figuur 5.2  
Puntendiagram van de foetale ademincidentie vóór en na hyperventilatie.





Figuur 5.3

Maternale hyperventilatie.

Samenhang tussen de verandering in foetale ademincidentie en de verandering in maternale  $pCO_2$  bij vergelijking tussen perioden I en III.

- = afname van de incidentie
- = toename van de incidentie

Tabel 5.1 Het maternale zuur-base evenwicht per zwangere vóór en na hyperventilatie

no.	pH		pCO <sub>2</sub> (kPa)		BE (mmol/l)	
	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus
1	7.44	7.49	4.8	3.7	-2	-1.5
2	7.39	7.47	4.8	3.9	-2	-2
3	7.44	7.54	4.7	3.7	0	1
4	7.42	7.50	5.0	3.6	-2	-1.5
5	7.43	7.53	4.7	3.7	-1	0
6	7.46	7.54	4.5	3.5	-0.5	0
7	7.42	7.51	5.0	3.5	-2	-2
8	7.36	7.44	5.0	3.7	-2	-2
9	7.43	7.53	4.8	3.3	0	0
10	7.41	7.53	4.8	3.6	-2	-2
11	7.41	7.52	5.0	3.5	0	0
12	7.43	7.49	5.3	3.6	-2	-1
13	7.42	7.48	5.6	4.4	-0.5	0
14	7.40	7.45	5.0	4.0	-2	-1
15	7.44	7.52	5.2	3.5	-2	-2
16	7.39	7.47	5.0	3.7	-1	-1
17	7.43	7.52	4.9	3.6	0	+1
18	7.38	7.45	5.2	4.1	-1	-1
19	7.36	7.43	5.0	3.9	0	+0.5
20	7.42	7.49	5.3	4.1	0	0
$\bar{x}$	7.41	7.49	4.9	3.7	-0.5	-0.5
spreiding	7.36-7.46	7.43-7.54	4.5-5.6	3.3-4.4	-2→0	-2→+1

opzichte van periode I zelfs een toename van de foetale ademincidentie gezien. Een afdoende verklaring voor deze bevinding is niet mogelijk, daar ten eerste de ademincidentie in periode II niet bekend is, ten tweede dat de maternale  $p\text{CO}_2$  aan het eind van periode III niet ter beschikking staat.

Uit het gegeven, dat de foetale ademincidentie ook in periode V nog significant lager is dan die in periode I, kan worden opgemaakt, dat de beschreven invloed van maternale hyperventilatie op de foetale ademactiviteit tenminste 15 minuten na het beëindigen van de stimulus aanhoudt. Op basis van het geleidelijk terugkeren van de ademactiviteit in perioden IV en V lijkt het echter wel waarschijnlijk, dat 20 tot 25 minuten na het beëindigen van de maternale hyperventilatie het beschreven effect geheel zal zijn verdwenen. Het ontbreken van enige samenhang tussen de mate van afname van de foetale ademincidentie in periode III en de hoogte van het maternale  $p\text{CO}_2$  verval (Figuur 5.3) maakt het bestaan van een „alles of niets” effect van deze vorm van maternale gaswisselingswijziging op de foetale ademactiviteit zeer aannemelijk.

Uit de literatuur blijkt, dat de invloed van hypocapnie op foetale adembewegingen zowel dierexperimenteel als bij de mens nog weinig is onderzocht.

Snijder en Rosenfeld (1937c) namen bij het konijn een afname van de foetale ademactiviteit tijdens maternale hyperventilatie waar. Dit effect hield ongeveer 10 tot 20 minuten na het beëindigen van de stimulus aan. Boddy (1976) beschreef in het acute schapenexperiment spontaan optredende maternale hyperventilatie, waarbij een afname van de foetale ademactiviteit van gemiddeld 15 % werd waargenomen.

De invloed van maternale hyperventilatie op adembewegingen van de humane foetus is tot voor kort alleen met de A-mode techniek onderzocht. Boddy en Mantell (1973) vermelden een afname van de foetale ademactiviteit. Er werd geen mededeling gedaan over de duur van de hyperventilatie, evenmin werd het optreden van maternale hypocapnie biochemisch nagegaan. Marsal (1977) nam bij 10 ongestoorde zwangerschappen tijdens maternale hyperventilatie eerst een kortdurende stijging en vervolgens een daling van de foetale ademincidentie tot beneden het uitgangsniveau waar. Dit effect zette zich tot 20 à 25 minuten na het stoppen van de stimulus voort. Het is niet ondenkbaar, dat de kortdurende initiële toename van de foetale ademactiviteit berust op een onjuiste interpretatie van de weergave in A-mode tengevolge van artefacten, die tijdens het hyperventileren van de moeder werden opgewekt.

Weeënactiviteit, die tot ontsluiting leidt, zal in het algemeen met maternale hyperventilatie gepaard gaan. Wittmann e.a. (1979) namen met behulp van real-time ultrageluidsapparatuur tijdens de ontsluitingsfase een afname van

de foetale ademincidentie waar, doch relateerden deze bevinding niet aan het optreden van maternale hyperventilatie. Dezelfde onderzoekers vonden geen verband tussen veranderingen in de foetale ademincidentie in de ontsluitingsfase en de Apgarscore of navelstreng pH. Lewis en Boylan (1979) kwamen tot soortgelijke bevindingen. Het is dus op het moment nog niet duidelijk, in hoeverre maternale hyperventilatie tijdens weeënactiviteit verantwoordelijk is voor de afname in foetale ademactiviteit gedurende de baring.

## 5.2 De maternale hypercapnie

Bij het onderzoek naar de invloed van maternale hypercapnie op de foetale ademincidentie waren in totaal 15 zwangeren betrokken. De zwangerschapsduur varieerde van 33 tot 40 weken (gemiddeld 37 weken). Er werden in totaal 4 registratieperioden onderscheiden. (Figuur 5.4).

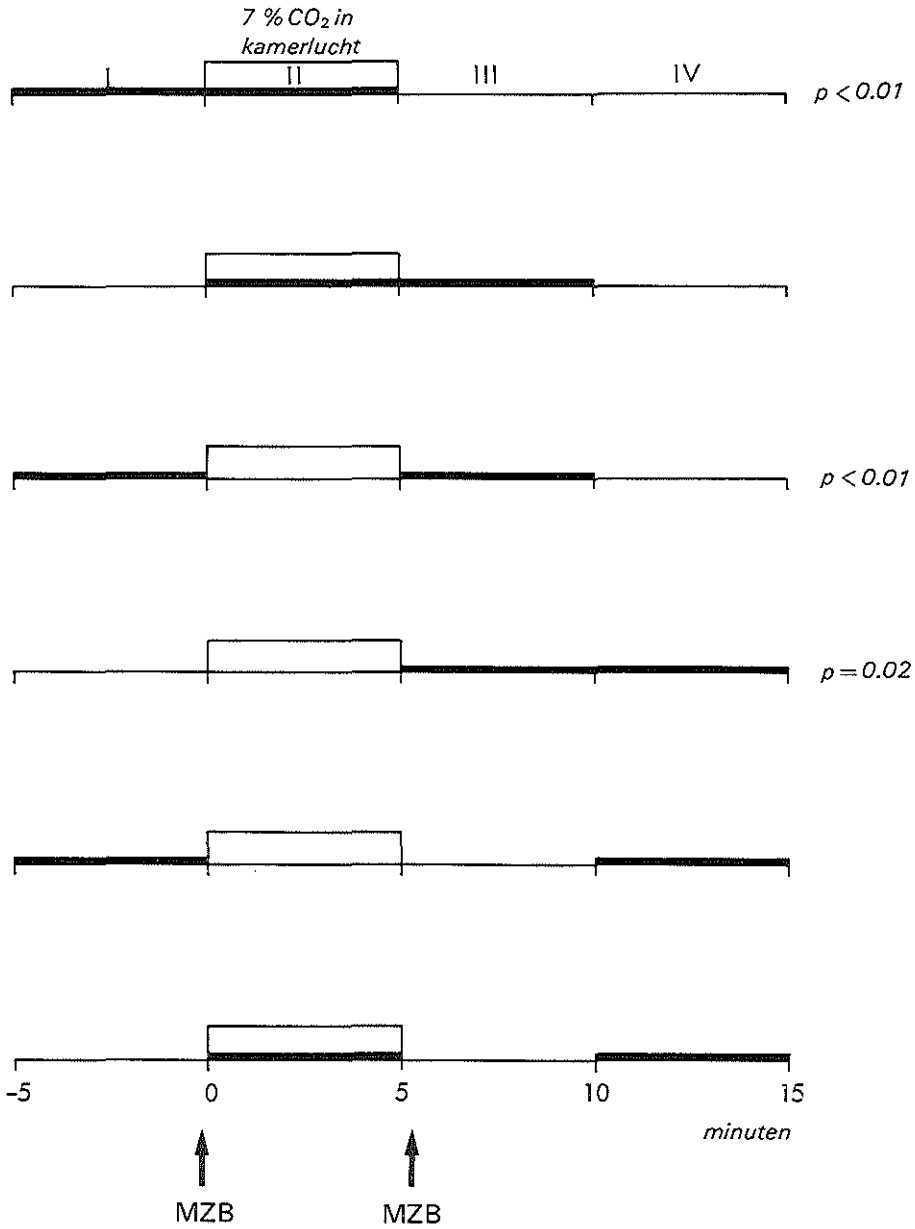
Na controleperiode I kreeg de zwangere tijdens periode II een mengsel van 7 % koolzuur in kamerlucht toegediend. De registratietijd na beëindiging van de stimulusperiode bedroeg 10 minuten en is weergegeven door perioden III en IV.

In Figuur 5.5 wordt de foetale ademincidentie in perioden I, II, III en IV weergegeven (appendix: tabel II).

In periode II treedt in vergelijking met periode I een significante stijging in foetale ademincidentie op ( $p < 0.01$ ). Deze toename zet zich in periode III voort, en is, vergeleken met periode II, niet significant. In periode IV treedt ten opzichte van periode III een significante daling in foetale ademincidentie op ( $p = 0.02$ ). De ademincidentie in periode IV is niet significant verschillend van die in perioden I en II.

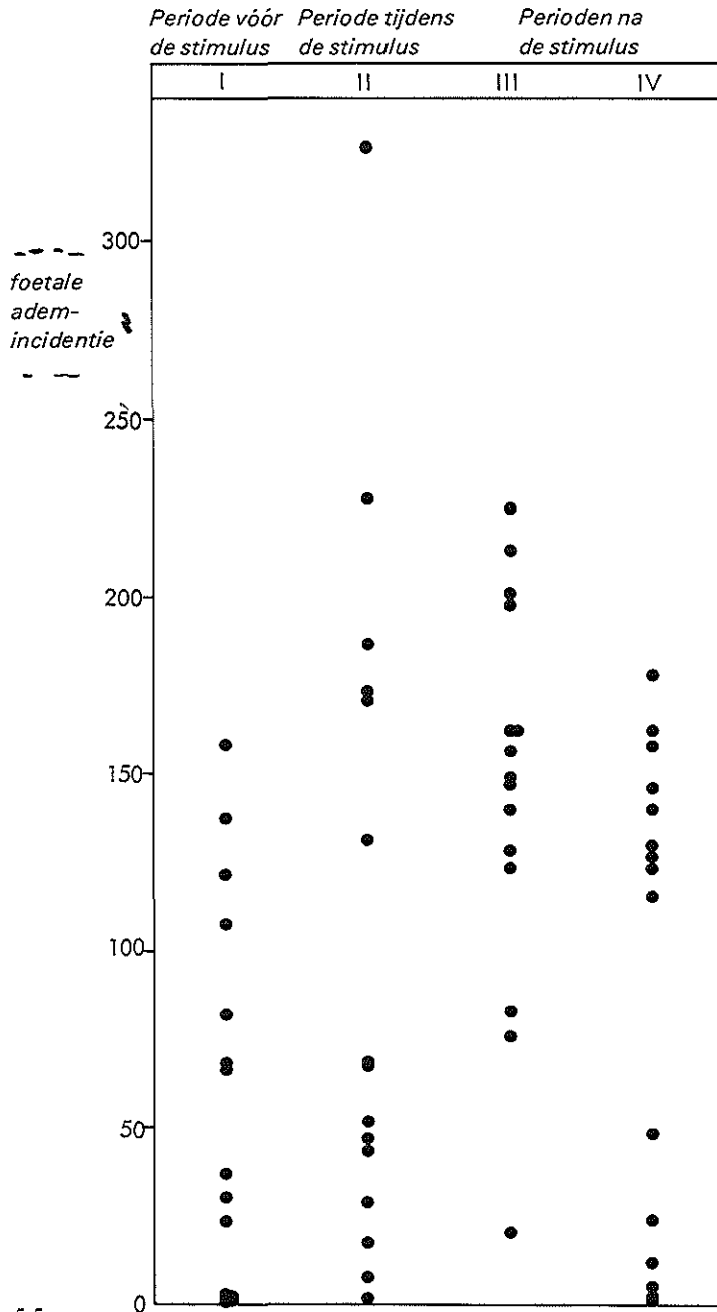
De maternale zuur-base status voor en na inademing van 7 % koolzuur in kamerlucht (tabel 5.2) toont een meer dan 10 % stijging van de gemiddelde  $p\text{CO}_2$  van 5.2 kPa naar 6.2 kPa. De gemiddelde pH daalt van 7.42 naar 7.35. Het gemiddelde Base Excess is nagenoeg ongewijzigd.

Figuur 5.6 geeft het verschil in foetale ademincidentie tussen perioden I en II, uitgezet tegen het verschil in maternale  $p\text{CO}_2$  voor iedere zwangere weer. Hier blijkt, dat een relatie tussen de toename in foetale ademincidentie en de maternale  $p\text{CO}_2$  stijging geheel ontbreekt.

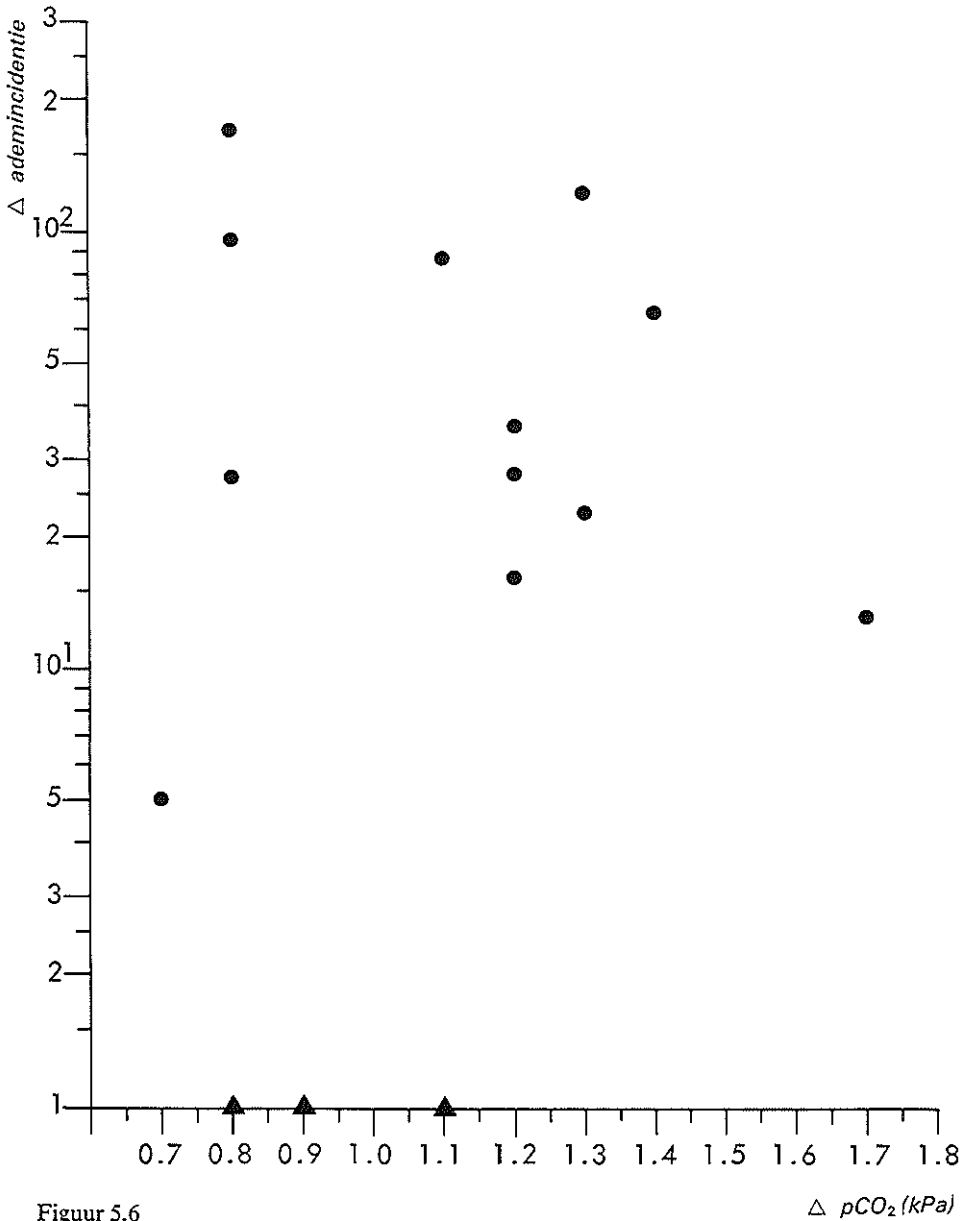


Figuur 5.4

Grafische weergave van de registratieperioden, die bij het onderzoek naar de invloed van maternale toediening van koolzuur op de foetale ademincidentie zijn betrokken. De horizontale balken geven aan welke perioden met elkaar worden vergeleken. MZB = maternaal zuur-base evenwicht.



Figuur 5.5  
Puntendiagram van de foetale ademincidentie vóór, tijdens en na toediening van het koolzuurmengsel.



Figuur 5.6

Maternale hypercapnie.

Samenhang tussen de verandering in foetale ademincidentie en de verandering in maternale  $pCO_2$  bij vergelijking tussen perioden I en II.

● = toename van de incidentie

▲ = geen verandering van de ademincidentie

Tabel 5.2 Het maternale zuur-base evenwicht per zwangere vóór en na toediening van het koolzuurmengsel

no.	pH		pCO <sub>2</sub> (kPa)		BE (mmol/l)	
	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus
1	7.40	7.34	4.9	6.2	-0.5	-0.5
2	7.42	7.37	4.8	5.6	-0.5	0
3	7.42	7.36	4.8	6.5	0	0
4	7.39	7.35	4.9	6.1	0	0
5	7.42	7.36	4.9	5.8	-0.5	0.5
6	7.40	7.35	5.0	5.8	-0.5	-1
7	7.40	7.33	5.0	6.2	0	0
8	7.43	7.34	5.0	6.4	-0.5	0
9	7.41	7.34	4.8	6.1	0	0
10	7.46	7.37	5.3	6.5	0	0.5
11	7.37	7.33	5.3	6.1	+1	0.5
12	7.45	7.37	5.0	6.1	+0.5	0
13	7.41	7.34	6.0	6.8	0	0
14	7.41	7.36	5.3	6.0	-0.5	0
15	7.45	7.37	5.6	6.6	-0.5	-0.5
$\bar{x}$	7.42	7.35	5.2	6.2	0	0
spreiding	7.37-7.46	7.33-7.37	4.8-6.0	5.6-6.8	-0.5→+1	-1→+0.5

### 5.2.1 Bespreking

Uit de gevonden resultaten blijkt, dat toediening van een 7 % koolzuurmengsel aan de moeder een significante toename van de foetale ademincidentie



tot gevolg heeft. Deze toename van de foetale ademactiviteit is bij het merendeel der zwangeren reeds 5 minuten na het begin van de stimulus waarneembaar, doch bij enkele zwangeren (no. 3, 5, 14 en 15) treedt de stijging pas op nadat de stimulus is beëindigd. Alleen bij zwangeren no. 2 en 7 wordt gedurende de gehele onderzoeksperiode geen toename gezien. Het maximale effect van maternale hypercapnie op de foetale ademactiviteit treedt dus niet alleen tijdens, maar ook vlak na de stimulus nog op. Dit laatste zou wijzen op een persisteren van het stimulerend effect van hypercapnie op de foetale ademactiviteit, daar immers mag worden aangenomen, dat na beëindigen van de koolzuurtoediening de maternale c.q. foetale  $p\text{CO}_2$  zeer snel zal dalen. Tien minuten na beëindiging van de koolzuurtoediening is echter dit effect verdwenen. Een samenhang tussen de mate van toename van de ademincidentie in periode II en de hoogte van het maternale  $p\text{CO}_2$  verval (Figuur 5.6) is niet aanwezig, zodat een „alles of niets” effect van maternale hypercapnie op de foetale ademactiviteit aannemelijk lijkt.

In de literatuur blijkt zowel in het dierexperiment als bij de humane foetus het effect van hypercapnie op de ademactiviteit nagegaan te zijn. De bevindingen zijn in tabel 5.3 weergegeven. In de meeste onderzoeken werd, evenals in het onze, een toename van de foetale ademincidentie waargenomen.

In die onderzoeken, waarbij de samenstelling van het toegediende koolzuurmengsel is vermeld, varieerde deze van 4 tot 10 % en de flow van 0.5 tot 10 liter per minuut. De duur van de toediening van de stimulus varieerde, voor zover vermeld, van 5 tot 60 minuten in het dierexperiment en van 1 tot 20 minuten in het echografisch onderzoek. In een eerder door ons verricht onderzoek (Wladimiroff e.a., 1977a) met een tamelijk hoge koolzuurconcentratie van 10 % werden reeds 3 tot 4 minuten volgend op het begin van de toediening duidelijke tekenen van compensatoire hyperventilatie waargenomen. Het nadeel van deze compensatoire hyperventilatie is dat enerzijds de  $p\text{O}_2$  zal stijgen en anderzijds de beoogde hypercapnie nauwelijks of niet zal worden bereikt. Bij een concentratie van 7 % koolzuur zoals in het huidige onderzoek werd toegepast, trad gedurende de stimulusduur van 5 minuten geen maternale hyperventilatie op. Er werd bij iedere zwangere een meer dan 10 % stijging van de  $p\text{CO}_2$  gemeten. In ons onderzoek werd om in hoofdstuk 4.5 beschreven reden niet de maternale  $p\text{O}_2$  bepaald. In het onderzoek van Martin e.a. (1975) bij de Rhesus aap, waarbij nagenoeg analoog aan ons onderzoek over een periode van 5 minuten een 6 % koolzuurmengsel werd toegediend, werd echter geen verandering van de maternale  $p\text{O}_2$  gezien. Dit geeft steun aan de veronderstelling, dat ook in ons eigen onderzoek de maternale  $p\text{O}_2$  ongewijzigd bleef.

Boddy e.a. (1974) trachtten het probleem van de compensatoire hyperventilatie te ondervangen door in het chronisch schapenexperiment aan het koolzuurmengsel een licht verlaagde zuurstofconcentratie (18 % O<sub>2</sub>) toe te voegen. Ondanks deze maatregel werd toch een toename van de maternale pO<sub>2</sub> van gemiddeld 97 naar 105 millimeter Hg. en een toename van de foetale pO<sub>2</sub> van gemiddeld 21 naar 25 millimeter Hg. gemeten. In het onderzoek van Ritchie en Lakhani (1978) bij de mens en Bowes e.a. (1979) bij het schaap werd over een periode van respectievelijk 20 en 30 minuten een koolzuurmengsel (respectievelijk 5 en 8 %) aan de moeder toegediend. Dat gedurende genoemde lange stimulatieperioden compensatoire hyperventilatie moet zijn opgetreden, wordt duidelijk uit het schapenexperiment van Bowes e.a. waar na 10 minuten stimulatie de maternale pCO<sub>2</sub> een plateau bereikt en ongeveer 5 minuten later de foetale ademincidentie, na een eerst waargenomen toename, een duidelijke daling gedurende de overige onderzoeksperiode vertoont. Helaas werd door Ritchie en Lakhani in hun onderzoek slechts bij 3 van de 57 onderzochte zwangeren maternale bloedgaswaarden bepaald.

Op grond van de sterk wisselende wijzen, waarop in de verschillende onderzoeken getracht is hypercapnie te bewerkstelligen, is het duidelijk, dat de verschillende resultaten nauwelijks met elkaar kunnen worden vergeleken. Slechts indien redelijkerwijs is aan te nemen, dat tengevolge van de stimulus uitsluitend een stijging van de pCO<sub>2</sub> is bereikt, zonder gelijktijdige veranderingen van de pO<sub>2</sub>, mag een dergelijk onderzoek als representatief voor het bestuderen van bovengenoemde fenomenen worden beschouwd.

Snijder en Rosenfeld (1937 c) beschreven bij het konijn na toediening van een koolzuurmengsel over een niet vermelde periode, een sterke toename van de maternale ademfrequentie. Ongetwijfeld moet hier van compensatoire maternale hyperventilatie sprake zijn geweest, hetgeen het nagenoeg steeds onveranderd blijven van de foetale ademincidentie tijdens koolzuurtoediening zou kunnen verklaren. In het onderzoek van Gennser en Marsal (1979) werd geen gasmengsel met een bekende koolzuurconcentratie toegevoerd, maar ademde de zwangere gedurende slechts 1 minuut in een plastic zak met een inhoud van 1 liter. Een maternale hypercapnie werd hier nooit bereikt, daar de maximale pCO<sub>2</sub> stijging slechts 1 tot 2 millimeter Hg. bedroeg. Bij de 19 onderzochte zwangeren werd geen significante stijging van de foetale ademincidentie gezien. Samengevat komt uit de literatuurgegevens en het eigen onderzoek naar voren, dat voor een optimale beoordeling van het effect van maternale hypercapnie op de foetale ademactiviteit toediening van een 5 tot 7 % koolzuurmengsel over een tijdsduur van 5 minuten het meest aangewezen lijkt.

**Tabel 5.3 Literatuurgegevens betreffende onderzoek naar de invloed van maternale hypercapnie op de foetale ademactiviteit**

	Dierexperimenteel onderzoek					Echografisch onderzoek bij de humane foetus			
	Snijder en Rosenfeld (1937c)	Boddy e.a. (1974)	Martin e.a. (1975)	Bowese.a. (1979)	Boddy en Mantell (1973) A-mode	Wladimiroff e.a. (1977a) real-time	Ritchie en Lakhani (1978) real-time	Gennser en Marsal (1979) real-time	van Weering (dit proefschrift) real-time
Samenstelling CO <sub>2</sub> mengsel	7½% CO <sub>2</sub>	4-6% CO <sub>2</sub> en 18% O <sub>2</sub>	6% CO <sub>2</sub>	8% CO <sub>2</sub>	onbekend	10% CO <sub>2</sub>	5% CO <sub>2</sub>	onbekend	7% CO <sub>2</sub>
Flow	onbekend	4 L/min.	onbekend	onbekend	onbekend	0,5 L/min.	10 L/min.	onbekend	0,5 L/min.
Duur toediening	onbekend	60 min.	5 min.	30 min.	onbekend	4-7 min.	20 min.	1 min.	5 min.
Foetale adem-incidentie	→	↑	↑	↑	↑	↑	↑	→	↑
Maternaal zuur-base evenwicht verricht	neen	ja	ja	ja	neen	ja	neen	ja	ja

## 5.3 De maternale hyperoxie

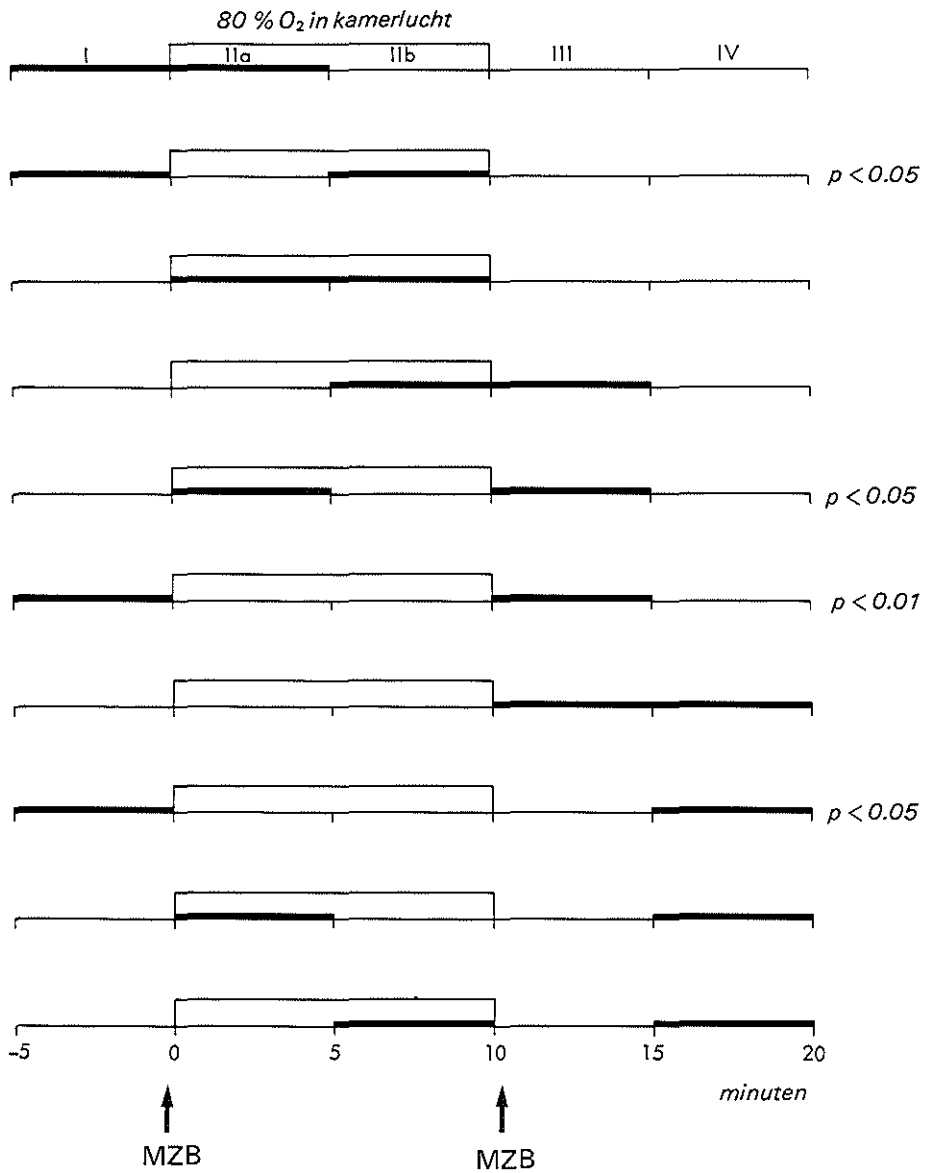
In dit gedeelte van het onderzoek waren 15 zwangeren betrokken. De zwangerschapsduur varieerde van 34 tot 38 weken (gemiddeld 37 weken). Aan iedere zwangere werd een mengsel van 80 % zuurstof in kamerlucht over een periode van 10 minuten toegediend.

Uit de figuren 5.7 en 5.8 blijkt, dat, vergeleken met periode I in de eerste 5 minuten van de toediening van het zuurstofmengsel (periode II a) nagenoeg geen verandering, echter gedurende de tweede 5 minuten van deze stimulatieperiode (periode II b) een significante toename van de ademincidentie optreedt ( $p < 0.05$ ). Binnen de stimulatiefase is er geen sprake van een duidelijke verandering in de foetale ademincidentie. Onmiddellijk na beëindiging van de zuurstoftoediening aan de zwangere zet de toename zich nog in geringe mate voort, met als resultaat dat de ademincidentie in deze periode III significant groter is dan die in periode II a ( $p < 0.05$ ). De ademincidentie in periode IV is niet duidelijk verschillend van die tijdens en vlak na de zuurstoftoediening (periodes II a, II b en III), echter nog wel significant hoger dan in de controleperiode I ( $p < 0.05$ ). In tabel III (appendix) is de incidentie van de foetale adembewegingen per zwangere in samenhang met de zuurstoftoediening weergegeven.

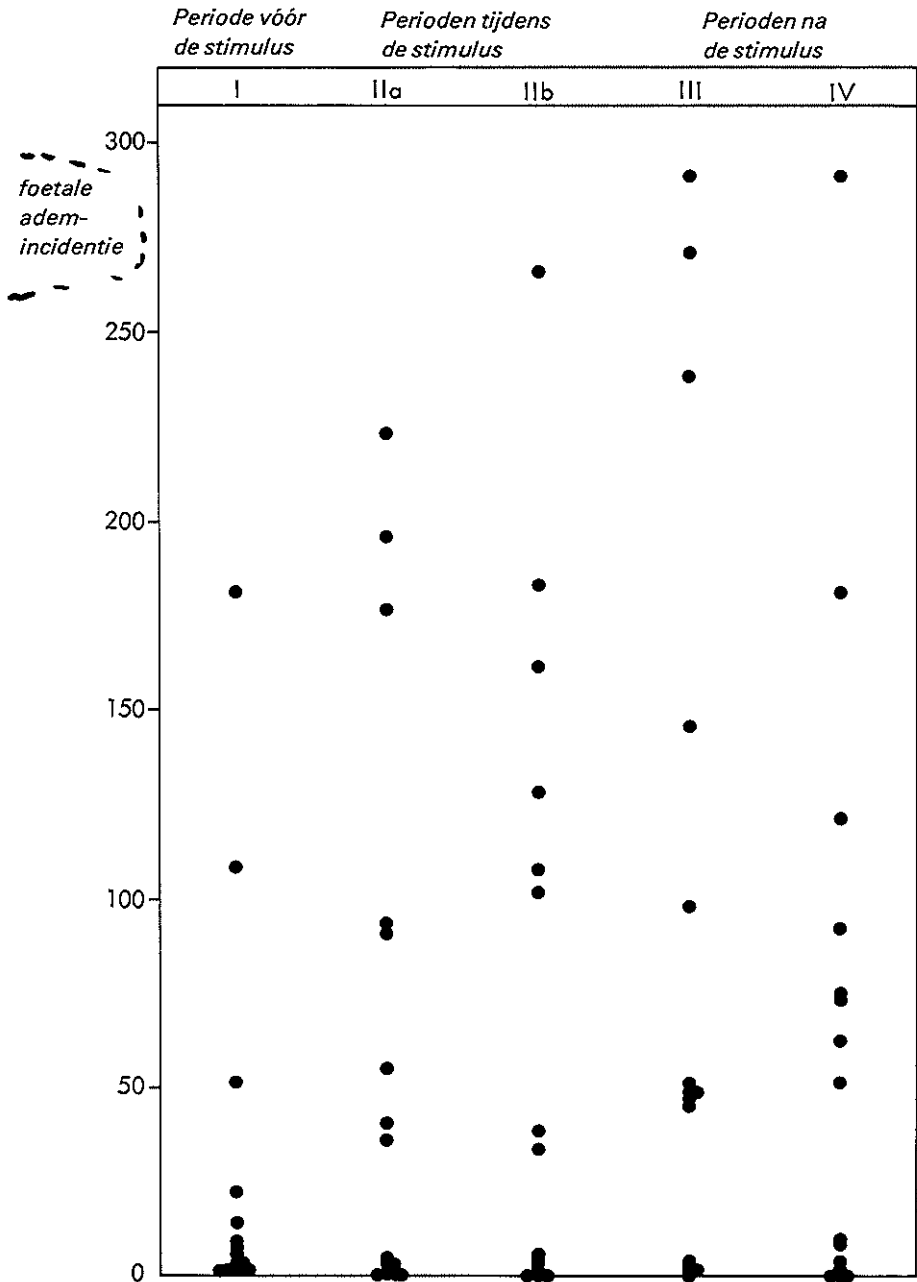
De maternale zuur-base status vlak voor en na de zuurstoftoediening laat nagenoeg geen veranderingen in pH,  $p\text{CO}_2$  en Base Excess zien (tabel 5.4).

### 5.3.1 Bespreking

Uit de gevonden resultaten blijkt, dat toediening van 80 % zuurstof aan de moeder gedurende 10 minuten een significante toename van de foetale ademactiviteit gedurende de tweede helft van de stimulusperiode veroorzaakt. Uit het gegeven, dat de foetale ademincidentie in periode III significant hoger is dan in periode II a en in periode IV nog beduidend hoger is dan in periode I volgt, dat het effect van maternale toediening van het zuurstofmengsel op de foetale ademactiviteit tenminste 10 minuten na het stoppen van de stimulus aanhoudt. De resultaten van de weinige andere onderzoeken naar de invloed van maternale hyperoxie op de foetale ademactiviteit (tabel 5.5) blijken niet met de onze overeen te komen. Vergelijking is alleen mogelijk met de onderzoeken van Boddy e.a. (1974) en Ritchie en Lakhani (1979), daar hier het toegevoerde zuurstofpercentage en in het onderzoek van Boddy e.a. tevens de flow is vermeld. Hoewel een maternale  $p\text{O}_2$  stijging van meer dan 100 % en in het dierexperiment van Boddy een foetale  $p\text{O}_2$  toename



Figuur 5.7  
 Grafische weergave van de registratieperioden, die bij het onderzoek naar de invloed van maternale toediening van zuurstof op de foetale ademincidentie zijn betrokken.  
 MZB = maternaal zuur-base evenwicht.



Figuur 5.8  
 Puntendiagram van de foetale ademincidentie vóór, tijdens en na toediening van het zuurstofmengsel.

**Tabel 5.4 Het maternale zuur-base evenwicht per zwangere vóór en na toediening van het zuurstofmengsel**

no.	pH		pCO <sub>2</sub> (kPa)		BE (mmol/l)	
	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus
1	7.40	7.40	4.9	5.1	0	0
2	7.36	7.37	5.3	5.5	-1.5	-1
3	7.40	7.40	5.4	5.3	-1	-1
4	7.42	7.40	5.0	5.2	1	0
5	7.41	7.40	4.7	4.8	0	0
6	7.37	7.39	4.9	4.9	0	0
7	7.39	7.38	5.3	5.4	0.5	0.5
8	7.45	7.45	5.8	6.0	-1	-1
9	7.40	7.42	5.6	5.8	-1	-1
10	7.38	7.35	5.3	5.4	-2	-1
11	7.41	7.42	5.2	5.0	0	0
12	7.40	7.41	4.9	4.8	-1	-1
13	7.40	7.39	5.4	5.6	0	0
14	7.37	7.40	5.1	5.2	-2	-1
15	7.42	7.42	4.8	4.9	0	0
$\bar{x}$	7.40	7.40	5.2	5.3	-0.5	-0.5
spreiding	7.36-7.45	7.35-7.45	4.7-5.8	4.7-6.0	-2→+0.5	-1→+0.5

van ongeveer 25 % werd bereikt, werd geen verandering in de foetale ademincidentie gezien.

In ons onderzoek werden om in hoofdstuk 4.5 genoemde reden geen maternale  $pO_2$  bepalingen verricht. Op basis van de hoeveelheid zuurstof die aan onze zwangeren werd aangeboden en de zoëven vermelde moederlijke en foetale  $pO_2$  toename bij een toevoer van 50 % zuurstof met een flow van 4 liter per minuut in het onderzoek van Boddy e.a., mag worden verondersteld, dat in ons eigen onderzoek eveneens van een duidelijke maternale en foetale  $pO_2$  toename sprake is geweest.

De verklaring voor het gegeven, dat alleen in ons onderzoek een toename van de foetale ademactiviteit op maternale zuurstoftoediening wordt gezien, zou kunnen zijn, dat een uitgesproken grotere hoeveelheid zuurstof per tijds-eenheid aan de zwangere is toegediend. Dit zou inhouden, dat de foetale ademactiviteit wordt gestimuleerd, wanneer de foetale  $pO_2$  stijging een bepaalde drempelwaarde overschrijdt. Hiertegen pleiten echter de bevindingen van van Wering e.a. (1979) in een onderzoek naar transcutane zuurstofmeting durante partu bij de mens. Zij constateerden, dat tijdens toediening van 100 % zuurstof aan de moeder boven een bepaald matернаal  $pO_2$  niveau geen stijging van de foetale  $pO_2$  meer optrad. Dit  $pO_2$  niveau werd reeds bereikt bij een flow van 2 liter zuurstof per minuut. Anderzijds komt uit het onderzoek van Huch e.a. (1977) en het eerder genoemde onderzoek van van Wering e.a. (1979) naar voren, dat tijdens toediening van zuurstof aan de moeder de maternale  $pO_2$  direct en de foetale  $pO_2$  pas met een vertraging van 5 tot 10 minuten een maximale waarde bereikt.

Na stoppen van de zuurstoftoevoer aan de moeder is de maternale  $pO_2$  na enkele minuten en de foetale  $pO_2$  pas na 5 tot 10 minuten op het uitgangsniveau terug.

Ook in het foetale lam bereikte de arteriële  $pO_2$  pas 6 minuten na het begin van zuurstoftoediening een maximale waarde (Boddy e.a. 1974).

Deze bevindingen maken het zeer aannemelijk dat de vertraagde reactie van de foetale ademactiviteit op maternale hyperoxie, zoals in het eigen onderzoek werd beschreven, uitsluitend berust op een verhoging van de foetale  $pO_2$ . Een extra ondersteuning voor deze bevinding is het gegeven, dat de maternale  $pCO_2$  in het eigen onderzoek tijdens zuurstoftoevoer aan de moeder ongewijzigd bleef, hetgeen dan ongetwijfeld ook geldt voor de foetale  $pCO_2$ .

Samenvattend werd in het eigen onderzoek bij toediening van 80 % zuurstof gedurende 10 minuten met een flow van 6 liter per minuut in de tweede helft van de stimulusperiode een significante toename van de foetale ademactiviteit gezien, die na het stoppen van de stimulus nog enige tijd aanhield. Op grond



van bovengenoemde overwegingen mag worden aangenomen, dat dit effect berust op een verhoging van de foetale pO<sub>2</sub>.

Tabel 5.5 Literatuurgegevens betreffende onderzoek naar de invloed van maternale hyperoxie op de foetale ademactiviteit

	Dierexperimenteel onderzoek		Echografisch onderzoek bij de humane foetus	
	Boddy e.a. (1974)	Marsal (1977) A-mode	Ritchie en Lakhani (1979) real-time	van Weering (dit proefschrift) real-time
Samenstelling O <sub>2</sub> mengsel	50 % O <sub>2</sub>	niet constant	50 %	80 %
Flow	4 L/min.	onbekend	onbekend	6 L/min.
Duur toediening	60 min.	5 min.	15 min.	10 min.
Foetale adem-incidentie	→	→ en ↓	→	↑
Maternaal zuur-base evenwicht verricht	ja	ja	ja	ja

## 5.4 Slotbeschouwing

De vraag of veranderingen in de maternale gaswisseling in de ongestoorde graviditeit van invloed zijn op de foetale ademactiviteit kan op grond van de resultaten uit het eigen onderzoek bevestigend worden beantwoord. Zowel via veranderingen in de maternale  $p\text{CO}_2$ , alsook via wijzigingen in de maternale  $p\text{O}_2$  kon de foetale ademincidentie in het laatste zwangerschapstrimester worden beïnvloed.

Verlaging van de maternale  $p\text{CO}_2$  gaf een duidelijke afname, verhoging van de maternale  $p\text{CO}_2$  een duidelijke toename van de foetale ademincidentie te zien. Verhoging van de maternale  $p\text{O}_2$  deed de foetale ademincidentie eveneens toenemen. Een aanwijzing voor een hoofdzakelijk centrale regulatie van de foetale ademactiviteit wordt verkregen uit de onderzoeken van Dawes en Mott (1959). Deze onderzoekers zagen bij het pasgeboren lam, waarbij de nervus carotis was doorgesneden en vervolgens een hypoxie was geïnduceerd, een afname in plaats van een toename in de ademincidentie optreden. Boddy e.a. (1974), die een zelfde reactie op hypoxie in het intacte foetale lam waarnamen, suggereerden dat bij de foetus de chemoreceptoren in de arteria carotis nog niet actief zijn. Een verdere ondersteuning voor een centraal regulatiemechanisme vormt de waarneming dat na doorsnijden van de nervus vagus en de nervus carotis bij het foetale lam, de normale ademactiviteit niet wordt beïnvloed (Boddy e.a. 1974). De vraag of een wijziging in de maternale gaswisseling te allen tijde direct aan de waargenomen verandering van de foetale ademactiviteit gerelateerd is, kan niet zomaar bevestigend worden beantwoord. Dunnihoo en Quilligan (1973) toonden bij het schaap aan, dat hypercapnie een vasodilatatie teweeg kan brengen. Boddy (1976) meende dan ook, dat een stijging van de foetale ademincidentie onder invloed van maternale hypercapnie zou kunnen berusten op een toename van het zuurstofaanbod aan het foetale cerebrum. Op deze wijze zou de door ons waargenomen toename van de foetale ademincidentie onder invloed van maternale hyperoxie als een reactie op een verhoogd zuurstofaanbod aan het foetale cerebrum kunnen worden gezien. Het directe effect van hypocapnie op de foetale ademactiviteit zou kunnen worden betwijfeld naar aanleiding van het onderzoek van Leduc (1972), die bij het konijn aanwijzingen meende te hebben verkregen, dat maternale hypocapnie placentaire vasoconstrictie en daardoor verminderde foetale oxygenatie tot gevolg heeft.

Lumley e.a. (1969) hebben echter bij de mens tijdens de baring geen daling van de  $p\text{O}_2$  onder invloed van maternale hyperventilatie kunnen waarnemen.

Tot slot was zowel bij maternale hyperventilatie en koolzuurtoediening als bij zuurstoftoediening van een zekere persistentie van het waargenomen effect

op de foetale ademactiviteit sprake. Dit is begrijpelijk, wanneer men aanneemt, dat er een zekere latentietijd zal bestaan tussen veranderingen in de zuur-base verhouding in moeder en kind enerzijds en het activerend of dempend effect op de foetale ademactiviteit anderzijds. Bij zuurstoftoediening is tevens sprake van een latentie tussen moederlijke en foetale  $pO_2$  toeneming en afname. (Huch e.a. 1977; van Wering e.a. 1979). Dit is voor de moederlijke en foetale  $pCO_2$  geenszins het geval (Boddy e.a. 1974).



### *De invloed van de maternale gaswisseling op adembewegingen van de in groei achtergebleven foetus.*

In dit hoofdstuk zullen de resultaten worden besproken van het onderzoek naar de invloed van hypercapnie en hyperoxie op de adembewegingen van de in groei achtergebleven foetus.

De opzet van dit gedeelte van het onderzoek werd reeds in hoofdstuk 4.1.2 uiteengezet. In totaal werden 26 zwangeren met foetale onderontwikkeling bestudeerd.

In tabel 6.1 worden de meest relevante gegevens betreffende de onderzochte zwangeren vermeld. De gemiddelde zwangerschapsduur bedroeg 34 weken (spreiding 28-41 weken), de gemiddelde tijdsduur tussen het onderzoek en de partus bedroeg 8 dagen (spreiding 1-21 dagen). Veertien pasgeborenen hadden een geboortegewicht tussen de 5e en 10e percentiel en 12 hadden een geboortegewicht beneden de 5e percentiel volgens de gewichtscurven van Kloosterman (1970).

Voor de bewerking van de resultaten werd, evenals in hoofdstuk 5, de registratietijd verdeeld in aansluitende perioden van 5 minuten (Figuur 6.1 en 6.2). Perioden I en II geven respectievelijk de laatste 5 minuten vóór en de fase tijdens de toediening van het mengsel van 7 % koolzuur in kamerlucht aan de 26 zwangeren weer (Figuur 6.1). De daarop volgende controlefase van 10 minuten werd in respectievelijk perioden III en IV opgesplitst. Aan 17 van de 26 zwangeren (no. 10-26; tabel 6.1) werd aansluitend aan deze laatste controlefase een mengsel van 80 % zuurstof in kamerlucht gedurende 10 minuten toegevoerd (Figuur 6.2). Deze stimulatieperiode werd, evenals in het onderzoek in de normale zwangerschap (Hoofdstuk 5), opgesplitst in twee perioden van 5 minuten: perioden Va en Vb. Tot slot werd aan dezelfde 17 zwangeren in periode VI aan het zuurstofmengsel het eerdergenoemde koolzuurmengsel toegevoegd, gevolgd door een laatste controleperiode van 10 minuten, verdeeld in perioden VII en VIII. Statistische bewerking vond wederom met behulp van de rangtekentoets van Wilcoxon plaats. Ook in dit hoofdstuk zal bij de beoordeling van een individuele zwangere alleen dan van een toename of afname van de foetale ademincidentie worden gesproken,

**Tabel 6.1 Gegevens, betreffende de 26 zwangeren met foetale groeivertraging**

no.	Zwangerschapsduur tijdens onderzoek (weken)	Tijdsinterval tussen onderzoek en partus (dagen)	Geslacht	Geboortegewicht (gram)	Percentiel
1	37	4	V	2190	5-10
2	32	4	M	1130	< 5
3	36	6	M	1400	< 5
4	32	20	M	1830	5-10
5	34	1	V	1160	< 5
6	36	15	V	2250	< 5
7	41	1	M	2640	< 5
8	38	7	V	2640	5-10
9	36	20	M	2820	5-10
10	33	14	M	1890	5-10
11	31	21	M	1610	5-10
12	32	19	V	1680	5-10
13	35	1	M	1910	5-10
14	34	8	V	1700	5-10
15	30	11	M	1120	< 5
16	33	9	M	1630	5-10
17	34	1	M	1600	5-10
18	32	1	M	1170	< 5
19	32	4	V	700	< 5
20	32	3	V	1300	5-10
21	36	6	V	1690	< 5
22	28	1	M	800	< 5
23	36	12	V	2420	5-10
24	32	5	V	1270	5-10
25	28	3	M	700	< 5
26	34	9	M	1860	< 5

wanneer het verschil in incidentie tussen twee perioden 20 of meer adembewegingen bedraagt.

## 6.1 De maternale hypercapnie

In Figuur 6.1 zijn de vier perioden, waarin de incidentie van de foetale adembewegingen werd berekend, weergegeven. De horizontale balken geven aan voor welke twee perioden de foetale ademincidentie met elkaar werd vergeleken. Tijdstip 0 valt samen met het begin van het toedienen van het koolzuurmengsel. In Figuur 6.3 is voor elke periode de foetale ademincidentie weergegeven.

In periode I wordt bij 19 van de 26 zwangeren (73 %) een zeer lage foetale ademincidentie, dit wil zeggen minder dan 10 adembewegingen, waargenomen (appendix: tabel IV).

Wanneer periode II wordt vergeleken met periode I valt geen significante verandering in de ademincidentie waar te nemen: de incidentie is 7 maal toegenomen, 3 maal afgenomen en 16 maal gelijk gebleven. Bij vergelijking van perioden II en III is de verandering in ademincidentie geheel identiek aan die tussen perioden I en II. Bij beschouwing van perioden I en III is echter van een significante toename van de foetale ademincidentie sprake ( $p < 0.05$ ). Vergelijking van respectievelijk perioden I, II en III met periode IV levert geen veranderingen op.

Bij onderverdeling van de groeivertraagde kinderen in geboortegewicht onder de 5e en tussen de 5e en 10e percentiel blijkt in de laatste groep bij vergelijking van perioden I en III een significante toename in de foetale ademincidentie te zijn opgetreden ( $p < 0.02$ ). De eerste groep werd te klein geacht voor toetsing.

Tabel 6.2 geeft de individuele maternale zuur-base waarden weer. Er treedt een meer dan 10 % stijging van de gemiddelde  $p\text{CO}_2$  van 5.1 kPa naar 5.9 kPa op. De gemiddelde pH neemt af van 7.41 naar 7.36. Het Base Excess blijft nagenoeg onveranderd.

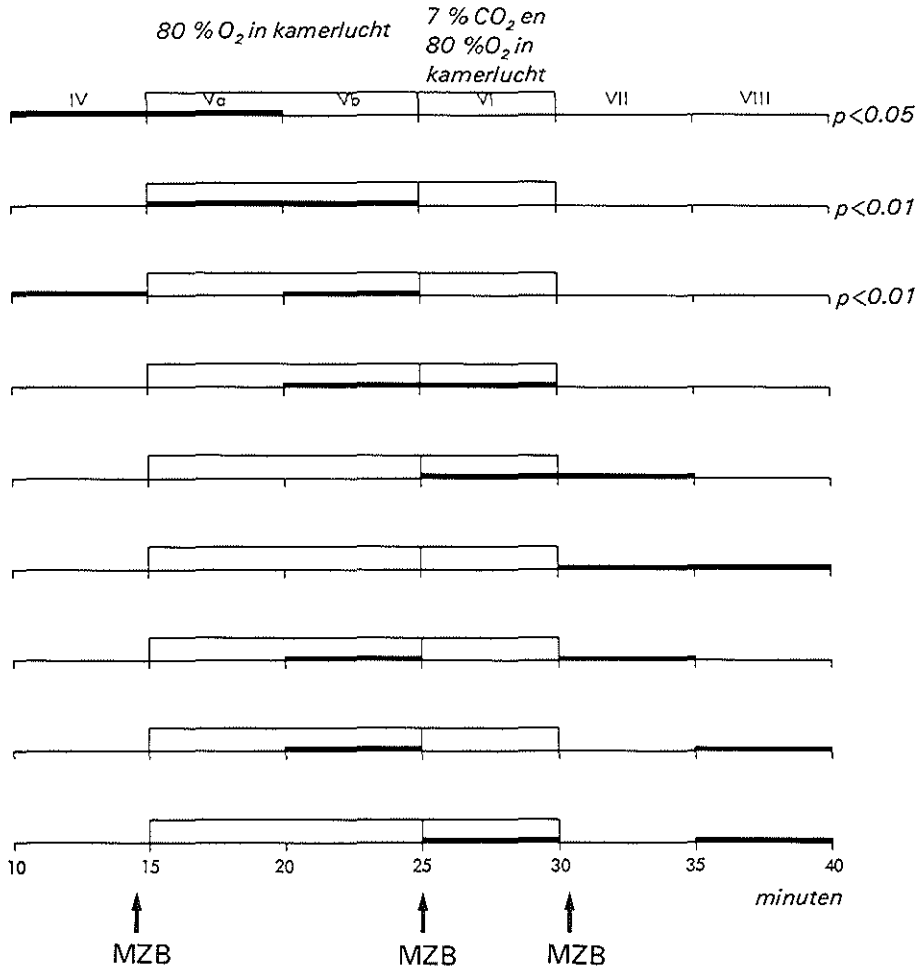
### 6.1.1 Bespreking

Bij vergelijking van de foetale ademincidentie tussen de in Figuur 6.1 vermelde perioden blijkt, dat toediening van 7 % koolzuur aan de moeder bij de gehele groep van in groei achtergebleven foetus een significante toename in de ademactiviteit teweeg brengt. Dit geldt met name voor de gewichtsgroep tussen de 5e en 10e percentiel. Bij vergelijking van deze gegevens met die





verkregen tijdens maternale hypercapnie in de ongestoorde zwangerschap (Figuur 5.5) lijkt bij de in groei achtergebleven foetus een zekere vertraging in reactie op de koolzuurprikkel op te treden. Deze verschillen blijken bij statistische beoordeling (twee-steekproeven-toets van Wilcoxon) echter niet significant te zijn.



Figuur 6.2 Grafische weergave van de registratieperioden, die bij het onderzoek naar de invloed van maternale toediening van het gecombineerde koolzuur-zuurstofmengsel op de foetale ademincidentie zijn betrokken.

MZB = maternaal zuur-base evenwicht.



In de literatuur blijkt onderzoek naar het effect van maternale hypercapnie op de ademincidentie bij de groeivertraagde foetus geheel te ontbreken.

Wanneer de ademincidentie in periode I in beschouwing wordt genomen, blijkt deze laag te zijn. Er is echter geen aanleiding om te spreken van een verminderde ademactiviteit bij de groeivertraagde foetus, daar in de ongestoorde zwangerschap, met name in de controleperiode vóór maternale zuurstoetodiening (Figuur 5.8) van een gelijksoortige lage ademactiviteit sprake is.

Velen hebben de ademactiviteit van de in groei achtergebleven humane foetus in vergelijking met de ongestoorde graviditeit onderzocht. Daarbij werd uitgegaan van een geboortegewicht onder de 10e percentiel.

Bij een onderzoekperiode van ongeveer 30 minuten werd in het merendeel der onderzoeken een significant lagere ademincidentie waargenomen (Boddy en Dawes, 1975; Martin e.a. 1977; Manning, 1977; Platt e.a. 1978; Roberts e.a. 1978; Trudinger e.a. 1979 b en Gennser en Marsal, 1979). Bots e.a. (1978), die echter als selectie criterium een geboortegewicht beneden de 25e percentiel aanhielden, zagen deze eerder beschreven vermindering in de foetale ademincidentie niet.

De pathofysiologische achtergrond van de verminderde ademincidentie bij de in groei achtergebleven foetus is vooralsnog onduidelijk. Er bestaan echter aanwijzingen, dat de in groei achtergebleven foetus een chronische lichte hypoxie vertoont, zoals blijkt uit het onderzoek van Creazy e.a. (1972), die een 10 tot 15 % lagere arteriële  $pO_2$  zonder een significante toename van de  $pCO_2$  beschreven bij het in groei vertraagde foetale lam. Dat onder invloed van hypoxie de foetale ademactiviteit afneemt of zelfs verdwijnt, werd door Boddy e.a. (1974) in het schapenexperiment en door Martin e.a. (1975) bij de Rhesus aap aangetoond. Een verlaging van de foetale  $pO_2$  met 8 millimeter Hg. bleek reeds voldoende om een foetale apnoe te veroorzaken. Manning en Platt (1979) deden indirect een soortgelijke waarneming bij de humane foetus. Bij een zwangere met sikkelcelanaemie, die in een crisis verkeerde, werd bij een maternale  $pO_2$  onder 40 millimeter Hg. bij herhaling géén en boven 60 millimeter Hg. foetale ademactiviteit in 23 tot 80 % van de onderzoektijd gezien.

In het eigen onderzoek komen de in de literatuur vermelde verschillen in foetale ademincidentie niet naar voren, doch er dient wel te worden gerealiseerd, dat een onderzoekperiode van 5 minuten aan de korte kant is om een betrouwbare indruk over de foetale ademincidentie te krijgen.

Tabel 6.2 Het maternale zuur-base evenwicht per zwangere vóór en na toediening van het koolzuurmengsel

no.	pH		pCO <sub>2</sub> (kPa)		BE (mmol/l)	
	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus	voor de stimulus	na de stimulus
1	7.43	7.38	4.8	6.1	-0.5	-0.5
2	7.45	7.39	4.9	5.6	0	0
3	7.45	7.38	5.3	6.5	0	-0.5
4	7.41	7.37	6.0	6.6	0	0
5	7.40	7.35	5.3	6.1	0	0
6	7.42	7.37	5.6	6.5	-0.5	-1
7	7.42	7.38	5.0	6.0	0	-0.5
8	7.40	7.35	4.9	6.1	-1	-1
9	7.41	7.35	4.8	5.7	0	0
10	7.38	7.33	5.0	6.2	-1	-0.5
11	7.41	7.36	5.3	6.5	0	0
12	7.43	7.38	5.0	6.0	-0.5	0
13	7.42	7.35	4.8	6.4	-1	-0.5
14	7.39	7.33	4.7	5.7	0	0.5
15	7.40	7.35	4.8	5.9	0	0
16	7.37	7.33	4.9	5.9	-0.5	-0.5
17	7.45	7.39	5.1	6.1	0	0
18	7.41	7.33	5.3	6.4	0	0
19	7.41	7.35	4.9	5.4	-1	-0.5
20	7.42	7.34	5.0	6.1	-1	-1
21	7.39	7.33	5.4	6.3	0	-0.5
22	7.42	7.36	5.1	6.4	0	0
23	7.42	7.37	4.9	5.9	-0.5	-1

24	7.41	7.35	4.8	5.8	0	-0.5
25	7.39	7.33	5.4	6.3	0	0
26	7.43	7.38	5.1	6.2	-0.5	0
$\bar{x}$	7.41	7.36	5.1	5.9	-0.5	-0.5
spreiding	7.38-7.45	7.33-7.39	4.7-5.6	5.7-6.6	-1→0	-1→+0.5

## 6.2 De maternale hyperoxie (zwangeren no 10-26)

Het zuurstofmengsel werd toegediend in perioden Va en Vb (Figuur 6.2). Periode IV werd als controleperiode voorafgaande aan de toediening van het mengsel beschouwd. In Figuur 6.4 is de incidentie van foetale adembewegingen per periode weergegeven. (appendix: tabel V). De eerste 5 minuten van de zuurstoftoediening (periode Va) is, vergeleken met periode IV, door een significante toename van de foetale ademincidentie gekenmerkt ( $p < 0.05$ ). Deze toename zet zich in periode Vb nog in sterkere mate verder voort. Er bestaat dan ook een uitgesproken hogere foetale ademincidentie in periode Vb vergeleken met periode IV ( $p < 0.01$ ).

Wanneer de gewichtsgroepen tussen de 5e en de 10e en onder de 5e percentiel met elkaar worden vergeleken, blijkt in de laatste iets frequenter een toename van de foetale ademincidentie op te treden. Dit geldt voornamelijk bij vergelijking van de perioden Va en Vb, alsmede IV en Vb. Het aantal malen, dat de ademincidentie afneemt is in beide gewichtsgroepen voor alle drie perioden gelijk (appendix: tabel V).

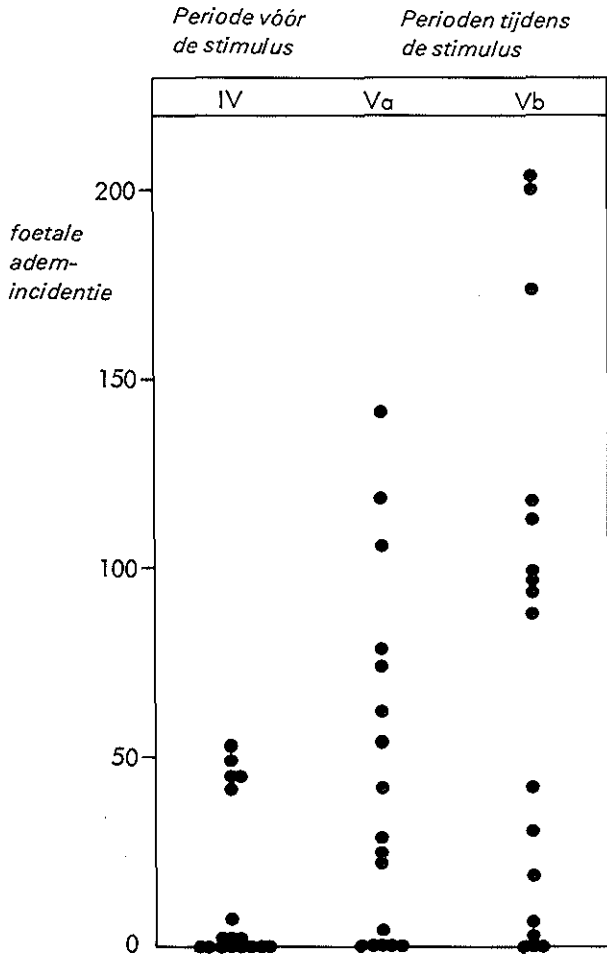
Het maternale zuur-base evenwicht (tabel 6.3) vlak voor en na de zuurstoftoediening (15 en 25 minuten na het begin van de toediening van het koolzuurmengsel), is onveranderd gebleven: de gemiddelde pH bedraagt 7.40, de gemiddelde  $p\text{CO}_2$  5.1 kPa en het gemiddelde Base Excess  $-0.5$  mmol per liter.

Tabel 6.3 Het maternale zuur-base evenwicht per zwangere vóór (tijdstip 15) en na (tijdstip 25) toediening van het zuurstofmengsel en na (tijdstip 30) toediening van het gecombineerde koolzuur-zuurstofmengsel

no.	pH			pCO <sub>2</sub> (kPa)			
	15	25	30	15	25	30	15
1	7.37	7.38	7.33	5.3	5.2	6.4	-0.5
2	7.39	7.40	7.34	5.2	5.2	6.3	0
3	7.40	7.40	7.35	5.3	5.4	6.2	0
4	7.38	7.39	7.33	5.2	5.0	5.9	0
5	7.41	7.40	7.34	5.1	5.0	6.0	0.5
6	7.44	7.42	7.37	4.8	4.7	5.7	0.5
7	7.37	7.36	7.33	5.4	5.6	6.0	0
8	7.35	7.37	7.33	4.9	4.9	6.0	0
9	7.36	7.36	7.32	4.8	4.7	5.8	0
10	7.42	7.43	7.37	5.2	5.3	5.9	-1
11	7.40	7.41	7.33	5.4	5.3	6.6	0.5
12	7.41	7.41	7.32	5.3	5.4	6.3	-0.5
13	7.38	7.38	7.33	4.9	4.8	5.5	0
14	7.43	7.42	7.34	4.8	4.8	5.5	0
15	7.42	7.43	7.38	5.3	5.4	6.1	0
16	7.40	7.38	7.32	5.1	5.1	5.9	-0.5
17	7.38	7.37	7.32	4.8	4.8	5.6	+0.5
$\bar{x}$	7.40	7.40	7.34	5.1	5.1	6.0	-0.5
spreiding	7.35-7.44	7.36-7.43	7.32-7.38	4.8-5.4	4.7-5.6	5.5-6.6	-1→+ 0,5

BE (mmol/l)

25	30
-1	-1
0	0
-0.5	-1
0	-0.5
0	0
0	0
0	0
-0.5	-0.5
0	-0.5
-1	-0.5
0	0
-0.5	-1
-0.5	0
0	-0.5
0	0
-0.5	-0.5
0	0
-0.5	-0.5
0	0
-0.5	-0.5
-0.5	-0.5
-1→0	-1→0



Figuur 6.4 Puntendiagram van de foetale ademincidentie vóór en tijdens de toediening van het zuurstofmengsel.

### 6.2.1 Bespreking

Bij toediening aan de moeder van een mengsel van 80 % zuurstof gedurende 10 minuten blijkt de foetale ademincidentie een significante toename te vertonen. Deze stijging treedt reeds in het eerste deel van de stimulusperiode op en zet zich in het tweede deel nog voort.

Wanneer de verandering in ademincidentie gedurende de gehele stimulusperiode wordt vergeleken met die in de ongestoorde zwangerschap (Figuur 5.8), dan blijkt er geen significant verschil te bestaan (twee-steekproeven-toets van Wilcoxon).

Na onderverdeling van de zwangeren op grond van het geboortegewicht in twee groepen, lijkt in de groep van de sterk verminderde groei (geboortegewicht onder de 5e percentiel) iets vaker een toename van de ademincidentie op te treden dan in de groep van de verminderde groei (geboortegewicht tussen de 5e en 10e percentiel). Het geringe aantal zwangeren per genoemde subgroep laat echter geen conclusies toe.

Hoe lang het effect van zuurstoftoediening op de foetale ademactiviteit zou hebben voortgeduurd, is niet bekend, aangezien in het kader van de opzet van dit gedeelte van het onderzoek na periode Vb geen controleperiode volgde. Op grond van de bevindingen in de ongestoorde graviditeit is het echter aannemelijk, dat het effect op de foetale ademactiviteit nog enige tijd na het stoppen van de stimulus zal aanhouden.

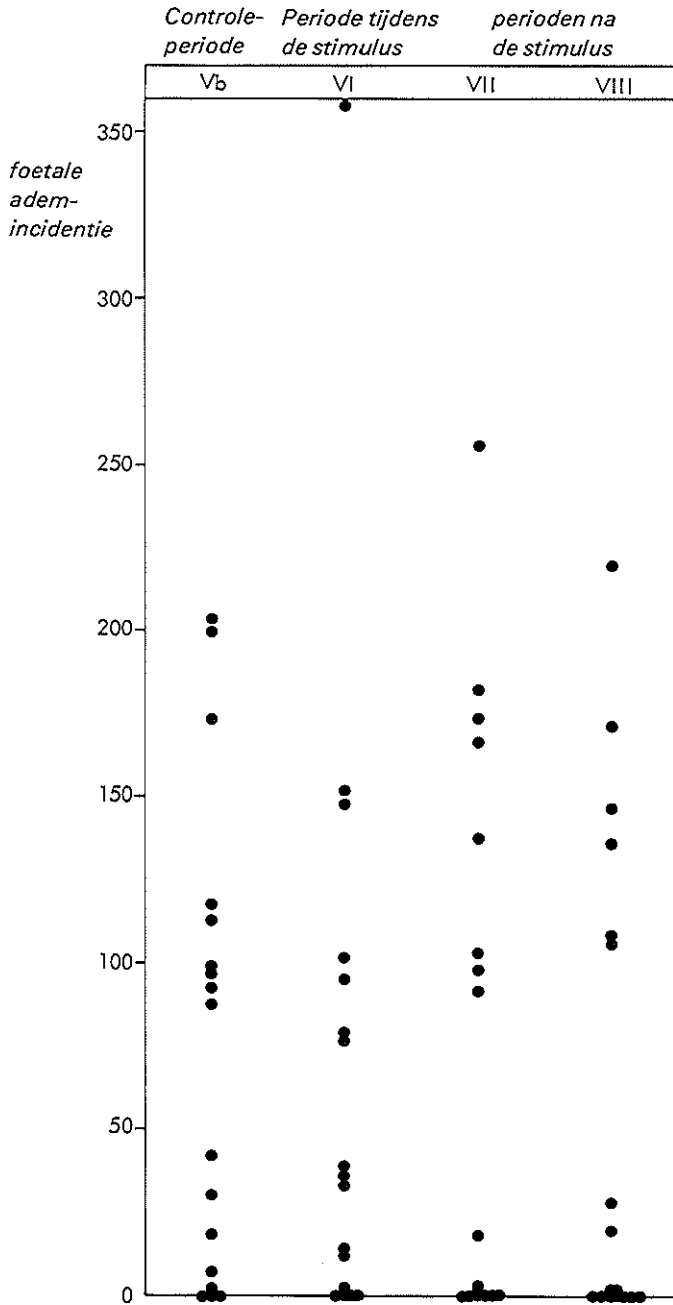
Evenals bij de invloed van hypercapnie blijken ook hier literatuurgegevens over de invloed van maternale hyperoxie op de ademincidentie bij de in groei vertraagde foetus geheel te ontbreken.

## 6.3 De gecombineerde maternale hyperoxie en hypercapnie (zwangeren no 10-26)

De gelijktijdige toediening van het zuurstof en het koolzuurmengsel vond plaats in periode VI (Figuur 6.2). In Figuur 6.5 is de foetale ademincidentie per periode aangegeven. Periode Vb gold als controleperiode voorafgaande aan maternale inhalatie van het eerder genoemde gasmengsel (appendix: tabel VI).

In periode VI vindt, vergeleken met periode Vb, geen significante verandering van de foetale ademincidentie plaats: 6 maal was deze lager, 4 maal hoger en 7 maal onveranderd. Vergelijking van periode VI en controleperiode VII laat evenmin significante veranderingen in de foetale ademincidentie zien: 6 maal gaat de incidentie omhoog, 5 maal gaat deze omlaag en 6 maal treedt geen





Figuur 6.5 Puntendiagram van de foetale ademincidentie vóór, tijdens en na toediening van het gecombineerde koolzuur-zuurstofmengsel.

verandering op. Nagenoeg hetzelfde beeld wordt gezien wanneer de twee controleperioden VII en VIII met elkaar worden vergeleken.

Tot slot werd periode Vb met respectievelijk perioden VII en VIII en periode VI met periode VIII vergeleken met overeenkomstige bevindingen.

Bij onderverdeling van de groeivertraagde kinderen in geboortegewicht onder de 5e en tussen de 5e en 10e percentiel werden evenmin veranderingen in foetale ademincidentie tussen de vier perioden gezien.

Het maternale zuur-base evenwicht vlak voor en na gelijktijdige toediening van het zuurstof en koolzuurmengsel (tijdstip 25 en 30; tabel 6.3) laat een meer dan 10 % stijging van de gemiddelde  $p\text{CO}_2$  van 5.1 kPa naar 6.0 kPa zien. De gemiddelde pH daalt van 7.40 naar 7.34. Het Base Excess is ongewijzigd gebleven.

### 6.3.1 Bespreking

Uit dit gedeelte van het onderzoek blijkt, dat onder invloed van toediening aan de moeder van een mengsel van 7 % koolzuur gecombineerd met een mengsel van 80 % zuurstof gedurende 5 minuten, de reeds toegenomen foetale ademincidentie geen significante veranderingen ondergaat.

Het is zeer aannemelijk, dat het uitblijven van een duidelijke verhoging van de foetale ademincidentie onder invloed van toediening van het gecombineerde koolzuur-zuurstofmengsel berust op het verschijnsel, dat de stimulus werd toegediend in een situatie, waarin de foetale ademactiviteit reeds door toediening van zuurstof alleen was geactiveerd.

In de literatuur kon geen onderzoek, vergelijkbaar met het onze worden teruggevonden.

## 6.4 De zwangeren, bij wie gedurende het gehele onderzoek geen foetale adembewegingen zijn waargenomen

Uit tabel IV, V en VI (appendix) kan worden afgelezen, dat bij drie zwangeren gedurende het gehele onderzoek geen foetale adembewegingen werden gezien. Het betrof de zwangeren no. 10, 20 en 25 (tabel 6.1).

Zwangere no. 10.

Deze 26-jarige Gravida III, Para II werd bij een zwangerschapsduur van 32 weken opgenomen in verband met een matig progressieve groeiachterstand, welke zowel klinisch als echografisch was vastgesteld. Er bestond geen hypertensie of diabetes mellitus. De eerste twee zwangerschappen waren geheel

ongestoord verlopen. Tijdens de huidige opname bleek het foetale hartfrequentiepatroon, door middel van uitwendige cardiotocografie vastgelegd, en de oestrioluitscheiding in de moederlijke 24-uurs urine bij herhaling op een goede foetale toestand te wijzen. De invloed van de moederlijke gaswisseling op de foetale ademhaling werd bij een zwangerschapsduur van 33 weken onderzocht. Wegens de voortgaande groeivertraging werd bij 35 weken een sectio caesarea verricht, waarbij een dysmature zoon van 1890 gram werd geboren. De Apgar score bedroeg 7 na 1 minuut en 10 na 5 minuten. Er bestonden geen congenitale afwijkingen. De placenta woog 250 gram en was macroscopisch voor ongeveer 10 % geïnfarceerd.

#### Zwangere no. 20.

Het betrof hier een 26-jarige Gravida III, Para II, die bij een zwangerschapsduur van 28 weken, op basis van klinisch en echografisch waargenomen foetale groeiachterstand, in onze kliniek werd opgenomen. Er bestond geen hypertensie of diabetes mellitus. De nierfuncties waren normaal. De eerste zwangerschap was geëindigd in een abortus incompletus, de tweede zwangerschap eindigde in een intra-uteriene vruchtdood wegens ernstige placentaire insufficiëntie bij een zwangerschapsduur van 38 weken. In de huidige graviditeit werd bij 32 weken de invloed van de moederlijke gaswisseling op de foetale adembewegingen onderzocht. Drie dagen later werd wegens herhaalde late deceleraties in het foetale hartfrequentiepatroon een sectio caesarea uitgevoerd. Een dochter werd geboren met een gewicht van slechts 1300 gram en een Apgar score van 4 na 1 minuut en 7 na 5 minuten.

Er waren geen zichtbare congenitale afwijkingen. De pH in het navelstrengbloed bedroeg 7.09, de pCO<sub>2</sub> 5.6 kPa en het Base Excess-12mmol per liter. De placenta woog 280 gram en was macroscopisch voor ongeveer 40 % geïnfarceerd.

#### Zwangere no. 25.

Deze 25-jarige Gravida II, Para I werd wegens een ernstige groeiachterstand bij een zwangerschapsduur van 26 weken opgenomen. Er werden verder geen afwijkingen gevonden, met name bestond er geen hypertensie. De eerste zwangerschap was in de 30e week ten gevolge van een partiële solutio placentae in een intra-uteriene vruchtdood geëindigd. In de huidige graviditeit vertoonde het foetale hartfrequentiepatroon bij 28 weken een strak beeld. Tijdens het onderzoek naar de invloed van de moederlijke gaswisseling op de foetale ademhaling werden geen adembewegingen gezien. Drie dagen later waren geen foetale harttonen meer aantoonbaar. Met behulp van 15 methyl prostaglandine F<sub>2a</sub> i.m. werd de baring ingeleid. Een gemacereerd jongetje

van 700 gram, zonder congenitale afwijkingen, werd geboren. De placenta, die 180 gram woog, toonde tekenen van een gedeeltelijke loslating en was macroscopisch voor meer dan 50 % geïnfarceerd.

#### **6.4.1 Bespreking**

Bij zwangere no. 10 werd op grond van een vermeende foetale groeistilstand de zwangerschap getermineerd op een moment, dat de foetus in een goede conditie verkeerde, zoals bleek uit een ongestoord cardiogram en een goede Apgarscore bij de geboorte.

Bij zwangere no. 20 werd een sectio caesarea verricht, omdat veranderingen op het cardiogram (late deceleraties) foetale nood deden vermoeden. De lage Apgarscore en de foetale acidose bevestigden deze vermoedens.

Bij zwangere no. 25 bestond reeds bij het eerste cardiografische onderzoek een zo sterke verdenking op ernstige foetale nood, dat werd afgezien van behandeling. Enkele dagen later bleek de foetus te zijn overleden. De afwezigheid van ademactiviteit en het geheel ontbreken van enige reactie op de toegediende stimuli bij de in groei achtergebleven foetus is dus mogelijk een aanwijzing voor een verminderde foetale conditie, echter over de reproduceerbaarheid van een dergelijk reactiepatroon is niets bekend.

Om deze reden, alsmede de gecompliceerdheid van het onderzoek, lijkt de klinische toepassing van bestudering van het reactiepatroon van de foetale ademactiviteit op veranderingen in de maternale gaswisseling niet gerechtvaardigd.

### **6.5 Slotbeschouwing**

In dit hoofdstuk werd de invloed van maternale gaswisselingswijzigingen op de foetale ademincidentie van de in groei achtergebleven foetus onderzocht.

Een significante toename van de foetale ademincidentie onder invloed van maternale hypercapnie, zoals werd gezien bij de normale graviditeit, werd ook bij de in hoofdstuk 6 besproken zwangeren waargenomen. Toediening van zuurstof aan de moeder gaf bij de zwangeren met foetale groeivertraging een even uitgesproken toename van de foetale ademactiviteit als in de normale zwangerschap het geval was.

Concluderend kan worden gesteld, dat, vergeleken met de resultaten, verkregen bij de zich normaal ontwikkelende foetus (hoofdstuk 5) geen verschillend reactiepatroon van de ademactiviteit op veranderingen van de maternale gaswisseling bij de in groei achtergebleven foetus aanwijsbaar is.

# *Appendix*

Tabellen, behorende bij hoofdstuk 5 en 6

Tabel I

De incidentie van foetale adembewegingen per zwangere vóór en na hyper-ventilatie

no.	periode voor de stimulus		perioden na de stimulus	
	I	III	IV	V
1	213	7	117	163
2	142	0	4	17
3	2	92	23	2
4	3	1	0	0
5	117	39	73	123
6	170	0	66	153
7	99	0	0	0
8	291	23	133	191
9	63	0	1	0
10	102	0	0	50
11	230	0	0	192
12	149	63	52	86
13	191	4	113	145
14	168	0	101	35
15	24	0	1	0
16	236	20	30	111
17	154	0	13	159
18	77	1	26	32
19	174	0	0	136
20	5	0	0	1

Tabel II

De incidentie van foetale adembewegingen per zwangere vóór, tijdens en na toediening van het koolzuurmengsel

	periode voor de stimulus	periode tijdens de stimulus	perioden na de stimulus	
no.	I	II	III	IV
1	2	44	140	158
2	68	68	83	0
3	4	17	129	179
4	1	29	76	130
5	67	67	162	140
6	158	326	201	146
7	30	46	20	24
8	122	187	225	127
9	108	228	214	116
10	138	173	162	124
11	37	132	147	5
12	83	171	124	11
13	24	51	149	162
14	3	8	157	1
15	1	1	198	49

Tabel III

De incidentie van foetale adembewegingen per zwangere vóór, tijdens en na toediening van het zuurstofmengsel

no.	periode voor de stimulus	perioden tijdens de stimulus		perioden na de stimulus	
	I	IIa	IIb	III	IV
1	9	224	102	49	52
2	1	0	0	1	0
3	109	196	267	292	182
4	2	0	0	0	0
5	1	40	162	51	8
6	51	55	108	271	292
7	1	0	0	3	0
8	2	37	7	48	93
9	14	91	128	146	75
10	1	3	39	99	3
11	7	1	6	4	10
12	1	0	1	1	1
13	181	177	183	239	122
14	22	1	34	45	63
15	6	93	3	49	74



Tabel IV

De incidentie van foetale adembewegingen per zwangere vóór, tijdens en na toediening van het koolzuurmengsel

no.	periode voor de stimulus	periode tijdens de stimulus	perioden na de stimulus		percentiel
	I	II	III	IV	
1	25	0	68	106	5-10
2	6	0	28	28	< 5
3	56	27	140	85	< 5
4	0	0	0	0	5-10
5	0	0	0	0	< 5
6	238	155	267	110	< 5
7	193	307	85	236	< 5
8	1	46	67	100	5-10
9	109	111	124	206	5-10
10	0	0	0	0	5-10
11	0	44	0	0	5-10
12	13	30	11	1	5-10
13	1	1	0	0	5-10
14	7	140	121	45	5-10
15	1	25	0	49	< 5
16	1	100	92	0	5-10
17	2	128	122	1	5-10
18	1	3	2	1	< 5
19	3	0	2	6	< 5
20	0	0	0	0	5-10
21	1	1	4	45	< 5
22	1	3	0	0	< 5
23	67	80	105	52	5-10
24	6	22	126	41	5-10
25	0	0	0	0	< 5
26	2	1	0	0	< 5

Tabel V

De incidentie van foetale adembewegingen per zwangere vóór en tijdens de toediening van zuurstofmengsel

no.	periode voor de stimulus		perioden tijdens de stimulus		percentiel
	IV	Va	Vb		
10	0	0	0		5-10
11	0	21	7		5-10
12	1	29	96		5-10
13	0	142	204		5-10
14	45	24	42		5-10
15	49	62	200		< 5
16	0	42	99		5-10
17	1	0	1		5-10
18	1	79	93		< 5
19	6	74	113		< 5
20	0	0	0		5-10
21	45	0	30		< 5
22	0	54	88		< 5
23	52	119	173		5-10
24	41	4	19		5-10
25	0	0	0		< 5
26	0	106	118		< 5

Tabel VI

De incidentie van foetale adembewegingen per zwangere vóór, tijdens en na toediening van het gecombineerde koolzuur-zuurstofmengsel

	controle- periode	periode tijdens de stimulus	perioden na de stimulus	percentiel	
no.	Vb	VI	VII	VIII	
10	0	0	0	0	5-10
11	7	1	0	1	5-10
12	96	359	256	147	5-10
13	204	102	19	28	5-10
14	42	148	104	109	5-10
15	200	78	167	137	< 5
16	99	151	182	171	5-10
17	1	36	0	1	5-10
18	93	79	173	220	< 5
19	113	13	2	20	< 5
20	0	0	0	0	5-10
21	30	12	99	0	< 5
22	88	37	1	0	< 5
23	173	95	138	106	5-10
24	19	33	92	0	5-10
25	0	0	0	0	< 5
26	118	0	0	0	< 5

# *Samenvatting*

## Hoofdstuk 1

Sinds de invoering van real-time ultrageluidssystemen is het mogelijk foetale adembewegingen bij de mens op een non-invasieve wijze en binnen hun anatomisch verband te bestuderen.

De invloed van maternale gaswisselingswijzigingen op de foetale ademactiviteit is zowel in het dierexperiment als bij de mens bestudeerd, doch uitsluitend in de ongestoorde zwangerschap, terwijl tengevolge van de wisselende onderzoekprocedures uiteenlopende resultaten worden vermeld.

In het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, werd nagegaan of wijzigingen in de maternale gaswisseling veranderingen in de foetale ademactiviteit tot gevolg hebben en zo ja, in hoeverre deze veranderingen bij de in groei achtergebleven foetus verschillen met die in de normale zwangerschap.

## Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk wordt het principe van het ultrageluidsonderzoek uiteengezet. Achtereenvolgens worden de conventionele en de real-time systemen besproken.

Voor het eigen onderzoek werd gebruik gemaakt van real-time apparatuur, gebaseerd op het linear-array of multiscan principe, waarbij een dynamische focussing werd toegepast (Fociscan, Organon Teknika). Het principe van deze techniek wordt besproken.

## Hoofdstuk 3

In een literatuuroverzicht worden de verschillende wijzen van observeren van foetale adembewegingen eerst in het dierexperiment en daarna bij de humane foetus beschreven.

Vervolgens wordt dieper ingegaan op het onderzoek naar foetale adembewegingen met behulp van ultrageluid, waarbij de voordelen van het gebruik van real-time systemen ten opzichte van de A-mode en de Doppler-techniek worden uiteengezet. Deze zijn een snelle oriëntatie en identificatie, een snelle dif-

ferentiatie tussen foetale adem- en lichaamsbewegingen en een betere beoordeling van de foetale ademincidentie.

De verschillende wijzen van documenteren en evalueren van foetale adembewegingen, zoals de M-mode, de time-distance en de drukknopmethodiek worden besproken. De M-mode en de time-distance methodiek hebben als onmiskenbaar voordeel, dat on-line kan worden geregistreerd en bovendien wisselingen in amplitudo en duur van de adembewegingen nauwkeurig kunnen worden gemeten. Een nadeel van de M-mode methodiek is evenwel, dat de foetus tijdens het registreren niet continu kan worden geobserveerd.

Voor de drukknopmethodiek, die deze nadelen niet bezit, geldt als beperking, dat hiermee slechts de incidentie van de adembewegingen kan worden gedocumenteerd.

#### Hoofdstuk 4

De criteria voor de selectie van de zwangeren wordt besproken. De ongestoorde zwangerschap en de foetale groeivertraging worden gedefinieerd. Vervolgens worden de omstandigheden, waaronder het onderzoek heeft plaatsgevonden beschreven, alsmede de wijze van observatie, documentatie en evaluatie van foetale adembewegingen. De intra-observervariatie blijkt 2.7 adembewegingen te bedragen bij een gemiddeld aantal waargenomen adembewegingen van 100 en 4.7 bij een aantal van 300.

De wijze waarop de maternale gaswisseling wordt gewijzigd, wordt besproken.

#### Hoofdstuk 5

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het onderzoek in de ongestoorde zwangerschap vermeld. In totaal hebben 50 zwangeren aan de verschillende delen van het onderzoek deelgenomen. Voor de bewerking van de resultaten werden de registratieperioden in gestandaardiseerde perioden van 5 minuten ingedeeld.

Bij de statistische bewerking van de resultaten werd de rangtekentoets van Wilcoxon toegepast.

Bij 20 zwangeren vond hyperventilatie over een periode van 5 minuten plaats. Maternale hyperventilatie bleek een significante afname van de foetale ademincidentie teweeg te brengen. Deze afname hield tenminste 15 minuten aan. Er werd geen relatie gevonden tussen de mate van afname van de

foetale ademincidentie en de hoogte van het maternale  $p\text{CO}_2$  verval. Bij 15 zwangeren werd gedurende 5 minuten een mengsel van 7 % koolzuur in kamerlucht toegediend. Hierop nam de foetale ademincidentie reeds tijdens de toediening van de stimulus significant toe. Het effect was na 10 minuten verdwenen. Een relatie tussen de toename van de foetale ademincidentie en de hoogte van het maternale  $p\text{CO}_2$  verval werd evenmin gezien.

In de literatuur wordt in een aantal onderzoeken eveneens een stijging van de foetale ademincidentie vermeld, doch bij beschouwing van de gegevens blijkt, dat de verschillende resultaten nauwelijks met elkaar kunnen worden vergeleken tengevolge van de sterk wisselende onderzoekprocedures.

Bij 15 zwangeren werd een mengsel van 80 % zuurstof in kamerlucht gedurende 10 minuten toegediend. Tijdens de tweede helft van de stimulusperiode werd een significante toename van de foetale ademincidentie waargenomen, welk effect tenminste 10 minuten na het stoppen van de stimulus aanhield.

De bevindingen in de literatuur komen niet met de onze overeen. Een duidelijke toename van de foetale ademincidentie onder invloed van maternale hyperoxie werd nooit waargenomen. Het verschil in de gevonden resultaten zou kunnen berusten op toediening van de uitgesproken grotere hoeveelheid zuurstof per tijdseenheid in het eigen onderzoek. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken, dat de wijziging van de foetale ademincidentie onder invloed van maternale gaswisselingwijzigingen waarschijnlijk niet via foetale chemoreceptoractiviteit verloopt, doch berust op een centraal regulerend effect. Een verhoging van de foetale ademincidentie onder invloed van maternale hypercapnie en hyperoxie zou dan ook kunnen berusten op een toename van het zuurstofaanbod aan het cerebrum en wel bij hyperoxie op een directe en bij hypercapnie via cerebrale vasodilatatie op een indirecte wijze.

## Hoofdstuk 6

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het onderzoek in de zwangerschap, gecompliceerd door foetale groeivertraging, besproken. In totaal werd bij 26 zwangeren gedurende 5 minuten het koolzuurmengsel toegediend. Aan 17 van deze 26 zwangeren werd vervolgens gedurende 10 minuten het zuurstofmengsel en aansluitend gedurende 5 minuten aan dit mengsel 7 % koolzuur toegevoegd.

Maternale toediening van koolzuur bleek een significante toename van de foetale ademincidentie te veroorzaken. De mate van toename was niet verschillend van die in de ongestoorde zwangerschap. Toediening van zuurstof veroorzaakte eveneens een significante toename van de foetale

ademincidentie. Hoewel deze toename sneller leek op te treden dan in de normale zwangerschap, was over de gehele stimulusperiode de mate van toename niet verschillend van die in de ongestoorde zwangerschap.

Toediening van het gecombineerde zuurstof-koolzuur mengsel veroorzaakte geen duidelijke veranderingen in de foetale ademactiviteit. Zeer waarschijnlijk berustte dit verschijnsel op het gegeven, dat het koolzuurmengsel werd toegediend in een situatie, waarin de foetale ademactiviteit reeds door toediening van zuurstof was geactiveerd.

Concluderend kan worden gesteld, dat vergeleken met de resultaten, verkregen bij de zich normaal ontwikkelende foetus, geen verschillend reactiepatroon van de ademactiviteit op veranderingen in de maternale gaswisseling bij de in groei achtergebleven foetus aanwijsbaar is.

# *Summary*

## Chapter 1

The introduction of real-time ultrasonic scanners has opened the possibility of carrying-out non-invasive studies of fetal breathing movements in man. The effect of maternal gaseous exchange on fetal breathing activity has been studied in uncomplicated pregnancies both under animal experimental conditions and in man. The results obtained, however, vary with the examination procedure applied.

The questions which led to the present study was two-fold:

- a. do changes in maternal gaseous exchange have any effect on fetal breathing activity;
- b. if so, is there any difference in reaction pattern between the normal and growth-retarded fetus.

## Chapter 2

In this chapter the basic principles of ultrasound and scanning procedures are explained. Conventional and real-time systems are subsequently discussed.

In our own study a two-dimensional dynamically focussed linear-array real-time scanner (Fociscan, Organon Teknika) was used. The features of this device are explained.

## Chapter 3

A literature survey of the different methods of investigating fetal breathing movements under animal experimental conditions and in man is presented. This is followed by a more detailed description of the use of ultra-sound in the study of fetal breathing movements, whereby the advantages of real-time systems versus A-mode and Doppler technique are assessed. These are rapid orientation of the fetus and quick identification of breathing movements, and therefore, easy differentiation between fetal breathing and gross body movement resulting in a more accurate determination of fetal breathing incidence.



The different methods of documenting and evaluating fetal breathing movements, such as the M-mode, time-distance and event marker system are discussed.

The principal advantage of the M-mode and time-distance technique is the possibility of on-line recording and accurate assessment of variations in amplitude and duration of breathing movements. A disadvantage is, however, the inability of continuous observation of the fetus.

The event marker system permits continuous visualization of the fetus, but is limited in that only the incidence of breathing movements can be documented.

## Chapter 4

In this chapter the selection criteria for patients to enter the study are described and a definition of uncomplicated pregnancy and fetal growth retardation is given. The conditions under which the study was carried-out as well as the method of observation, documentation and evaluation of fetal breathing movements are presented. The intra-observer variation is 2.7 breathing movements for a mean number of 100 observed breathing movements and 4.7 for a mean number of 300 observed breathing movements.

The methods of influencing maternal gaseous exchange are discussed.

## Chapter 5

In this chapter the results obtained in uncomplicated pregnancies are presented. A total of 50 patients participated in this part of the study. Standardized recording periods of 5 minutes were introduced for evaluation of the results. Statistical analysis was carried-out by means of the Wilcoxon rank sum test.

Twenty patients were asked to exert mild hyperventilation over a period of 5 minutes. Maternal hyperventilation resulted in a significant drop in fetal breathing incidence, which lasted at least 15 minutes. The size of this drop was not related to the actual fall in maternal  $p\text{CO}_2$ . In 15 patients a plastic mask was attached to the face. A mixture of 7%  $\text{CO}_2$  and room air was subsequently administered over a period of 5 minutes. During inhalation of this mixture a marked increase in fetal breathing incidence was observed; this effect had altogether disappeared after 10 minutes. No relationship between the increase in fetal breathing incidence and actual rise in maternal

pCO<sub>2</sub> was demonstrated. Although several studies in literature mention similar results, no comparison with our data could be made, due to the different procedures adopted.

In a further 15 patients, a mixture of 80 % O<sub>2</sub> in room air was administered over a period of 10 minutes. During the second half of this stimulation period a significant increase in fetal breathing incidence lasting up to at least 10 minutes was noted following the end of the stimulus.

This data is essentially different from that presented in literature, in which a lack of any change in fetal breathing activity during maternal oxygen inhalation has been demonstrated. An explanation for this may be the larger quantity of oxygen given to the mother in our own study. It has been shown from animal experimental work that changes in fetal breathing incidence, as caused by altered maternal gaseous exchange, are probably ultimately determined by a central regulatory mechanism, rather than by chemoreceptor activity. A rise in fetal breathing activity due to maternal hypercapnia and hyperoxia could therefore be the result of increased oxygen supply to the cerebrum. In case of hypercapnia this could be mediated through cerebral vasodilatation.

## Chapter 6

In this chapter, the results obtained in fetal growth retardation are discussed. A mixture of 7 % CO<sub>2</sub> and room air was administered during a 5 minute period to a total of 26 patients. Seventeen of these 26 patients were subsequently submitted to a mixture of 80 % O<sub>2</sub> and room air during a 10 minute period, immediately followed by a mixture of 80 % O<sub>2</sub> and 7 % CO<sub>2</sub> over a 5 minute period.

Maternal administration of CO<sub>2</sub> resulted in a marked increase in fetal breathing incidence which was not essentially different from that seen in normal pregnancy. Also, during maternal oxygen administration an increase in fetal breathing incidence was noted. This increase was similar in strength compared with normal pregnancy, although the onset of the rise occurred slightly earlier.

Administration of a mixture of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> did not result in any significant change in fetal breathing activity. The most likely explanation for this finding is, that the CO<sub>2</sub> mixture was given at the time in which fetal breathing activity was already considerably stimulated by the oxygen administration.

It can, therefore, be concluded that breathing activity in the normal and growth-retarded fetus shows a similar reaction pattern towards alterations in maternal gaseous exchange.

## *Literatuurlijst*

- ABDULLA, U. (1978): The safety of ultrasound. In: De Vlieger, M. (ed): Handbook of clinical ultrasound: p. 113. John Wiley & Sons, New York.
- ABRAMOVICH, D. R. (1970): Fetal factors influencing the volume and composition of liquor amnii. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 77: 865.
- AHLFELD, F. (1888): Uber bisher noch nicht beschriebene intrauterine Bewegungen des Kindes. *Verh. Dtsch. Ges. Gynäk.* 2: 203.
- A.I.U.M. Report. (1976): Biological effects of ultrasonic energy on living mammals. *Ultrasound Med. Biol.* 2: 351.
- ASSALI, N. S., BRINKMAN, C.R. (1973): The role of circulatory buffers in fetal tolerance to stress. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117: 643.
- BARCROFT, J., BARRON, D. H. (1936): The genesis of respiratory movements in the foetus of the sheep. *J. Physiol. (Lond.)* 88: 56.
- BECKER, R. F., KING, J. E., MARSH, R. H., WYRICK, A. D. (1964): Intrauterine respiration in the rat fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 90: 236.
- BÉCLARD, P. A. (1815): Untersuchungen, welche zu beweisen scheinen, dass der Fetus das Schafwasser athmet. *Dtsch. Arch. Physiol.* 1: 154.
- BISHOP, E. H. (1966): Obstetric uses of the ultrasound motion sensor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 96: 863.
- BLOEMSMA, C. A. (1978): Echoscopische meting van de foetale schedelen rompgrootte. Proefschrift, Rotterdam.
- BODDY, K., ROBINSON, J. S. (1971): External method for detection of fetal breathing in utero. *Lancet*, 2: 1231.
- BODDY, K., MANTELL, C. (1973): Human foetal breathing in utero. *J. Physiol. (Lond.)* 231: 105 P.
- BODDY, K., DAWES, G. S., FISHER, R., PINTER, S., ROBINSON, J. S. (1974): Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxaemia and hypercapnia in sheep. *J. Physiol. (Lond.)* 243: 599.
- BODDY, K., DAWES, G. S. (1975): Fetal breathing. *Br. Med. Bull.* 31: 3.
- BODDY, K., (1976): Fetal circulation and breathing movements. In: Beard, R. W., Nathanielsz, P. W. (eds.): *Fetal physiology and medicine*: p. 302. W. B. Saunders Co. London.
- BODDY, K. (1977): The influence of maternal drug administration on human fetal breathing movements in utero. In: Lewis, P. J. (ed.): *The-*

- rapeutic problems in pregnancy: p. 153. M. T. P. Press Ltd. Lancaster.
- BOM, N., LANCÉE, C. T., HONKOOP, J., HUGENHOLTZ, P. G. (1971): Ultrasonic viewer for cross-sectional analysis of moving cardiac structures. *Biomed. Eng.* 6: 500.
- BONAR, B. E., BLUMENFELD, C. M., FENNING, C. (1938): Studies of fetal respiratory movements. I. Historical and present day observation. *Am. J. Dis. Child.* 55: 1.
- BOTS, R. S. G. M., FARMAN, D. J., BROEDERS, G. H. B. (1976): Multiscan echofotography: application to the study of fetal breathing movements. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 6: 271.
- BOTS, R. S. G. M. (1977): Onderzoek van de adembewegingen van de ongeborene met behulp van de Multiscan/M-mode echografie. Proefschrift, Nijmegen.
- BOTS, R. S. G. M., BROEDERS, G. H. B., FARMAN, D. J., HAVERKORN, M. J., STOLTE, L. A. M. (1978): Fetal breathing movements in the normal and growth-retarded human fetus: a Multiscan/M-mode echofotographic study. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 8: 21.
- BOWES, G., ADAMSON, T. M., RITCHIE, B. C., WILKINSON, M., BRODECKY, V., DOWLING, M., MALONEY, J. E. (1979): The influence of maternal carbon dioxide inhalation on the fetal respiratory rhythm generator. Proceedings of the sixth conference on fetal breathing. Paris.
- BOYCE, E. S., DAWES, G. S., GOUGH, J. D., POORE, E. R. (1976): Doppler ultrasound method for detecting human fetal breathing in utero. *Br. Med. J.* 2: 17.
- CREAZY, R. K., BARRETT, C. T., SWIET, M. de, KAHANPÄÄ, K. V., RUDOLPH, A. M. (1972): Experimental intrauterine growth retardation in the sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112: 566.
- DAVIS, M. E., POTTER, E. L. (1946): Intrauterine respiration of the human fetus. *J. A. M. A.* 131: 1194.
- DAWES, G. S., MOTT, J. C. (1959): The increase in oxygen consumption of the lamb after birth. *J. Physiol. (Lond.)* 146: 295.
- DAWES, G. S., FOX, H. E., LEDUC, B. M., LIGGINS, C. G., RICHARDS, R. T. (1970): Respiratory movements and paradoxical sleep in the foetal lamb. *J. Physiol. (Lond.)* 210: 47 P.
- DAWES, G. S., FOX, H. E., LEDUC, B. M., LIGGINS, G. C., RICHARDS, R. T. (1972): Respiratory movements and rapid-eye-movement sleep in the foetal lamb. *J. Physiol. (Lond.)* 220: 119.
- DAWES, G. S. (1973): Breathing and rapid-eye-movement sleep before birth. In: Comline, Cross, Dawes. (eds.): *Foetal and neonatal*

- physiology. Proceedings of the Sir J. Barcroft Centenary Symposium: p. 49. Cambridge University Press.
- DUENHOELTER, J. H., JACK, A., PRITCHARD, F. (1973): Human fetal respiration. *Obstet. Gynecol.* 42: 746.
- DUNNIHOO, D. R., QUILLIGAN, E. J. (1973): Carotic blood flow distribution in the in utero sheep fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116: 648.
- FARMAN, D. J., THOMAS, G. (1975): The use of ultrasound for monitoring foetal breathing movements. *Biomed. Eng.* 10: 172.
- FARMAN, D. J., THOMAS, G., BLACKWELL, R. J. (1975): Errors and artifacts encountered in the monitoring of fetal respiratory movements using ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2: 31.
- FOX, H. E., HOHLER, C. W. (1977): Fetal evaluation by real-time imaging. *Clin. Obstet. Gynecol.* 20: 339.
- GENNSER, G., MARSAL, K., BRANTMARK, B. (1975): Maternal smoking and fetal breathing movements. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123: 861.
- GENNSER, G., MARSAL, K., LINDSTRÖM, K. (1977): Influence of external factors on breathing movements in the human fetus. In: Rooth, G. (ed.): Proceedings of the fifth european congress of perinatal medicine, Uppsala, 1976. *Ultrasonics*, 15: 89.
- GENNSER, G., HATHORN, M. (1979): Analysis of breathing movements in the human fetus. *Lancet*, 1: 1298.
- GENNSER, G., MARSAL, K. (1979): Fetal breathing movements monitored by real-time B-Mode ultrasound. *Contrib. Gynecol. Obstet.* 6: 66.
- GOODMAN, J., MANTELL, C. D. (1978): Two means of measuring fetal breathing movements by the Doppler method. Proceedings of the fifth conference on fetal breathing. Nijmegen.
- GOUGH, J. D., POORE, E. R. (1977): Directional Doppler measurements of foetal breathing. *J. Physiol. (Lond.)* 272: 12 P.
- GOUGH, J. D., POORE, E. R. (1979): A continuous wave Doppler ultrasound method of recording fetal breathing in utero. *Ultrasound Med. Biol.* 5: 249.
- HUCH, A., HUCH, R., SNEIDER, H., ROTH, G. (1977): Continuous transcutaneous monitoring of fetal oxygen tension during labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 84: suppl. 1.
- JOHNSON, G. N., PALAHNIUK, R. J., TWEED, W. A., JONES, M. V., WADE, J. G. (1979): Regional cerebral blood flow changes during severe fetal asphyxia produced by slow partial umbilical cord compression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 48.
- KING, J. E., BECKER, R. F. (1964): Intrauterine respiration in the rat fe-

- tus. III. Aspiration and swallowing of Calcodur blue dye. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 90: 257.
- KLOOSTERMAN, G. J. (1970): On intrauterine growth. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 8: 895.
- LEDUC, B. (1972): The effect of hyperventilation on maternal placental blood flow in pregnant rabbits. *J. Physiol. (Lond.)* 225: 339.
- LEWIS, P. J., TRUDINGER, B. J., MANGEZ, J. (1978): Effect of maternal glucose ingestion on fetal breathing and body movements in late pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 85: 86.
- LEWIS, P., BOYLAN, P. (1979): Fetal breathing: A review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 134: 587.
- LIGTVOET, C. M., RIDDER, J., HAGEMELJER, F., WLADIMIROFF, J. W. (1977): Ultrasound system. In: Novak, Z. (ed.): *Ultrasonics International*. IPC. Science and Technology Press, Guildford, England.
- LINDSTRÖM, K., MARSAL, K., GENNSER, G., BENGTSSON, L., BENTHIN, M., DAHL, P. (1977): Device for measurement of fetal breathing movements. *I. Ultrasound Med. Biol.* 3: 143.
- LUMLEY, L., RENOU, P., NEWMAN, W., WOOD, C. (1969): Hyperventilation in obstetrics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 103: 847.
- Mc. HUGH, R., Mc. DICKEN, W. N., BOW, C. R., ANDERSON, T., BODDY, K. (1978): An ultrasonic pulsed Doppler instrument for monitoring human fetal breathing in utero. *Ultrasound Med. Biol.* 3: 381.
- MALONEY, J. E., ADAMSON, T. M., BRODECKY, A. V., CRANAGE, S., LAMBERT, T. F., RITCHIE, B. S. (1975): Diaphragmatic activity and lung liquid flow in the unanesthetized fetal sheep. *J. Appl. Physiol* 39: 423.
- MANNING, F., WYN PUGH, E., BODDY, K. (1975): Effect of cigarette smoking on fetal breathing movements in normal pregnancies. *Br. Med. J.* 1: 552.
- MANNING, F. A., FEYERABEND, C. (1976): Cigarette smoking and fetal breathing movements. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 83: 262.
- MANNING, F. A. (1977): Fetal breathing movements, as a reflection of fetal status. *Postgrad. Med.* 61: 116.
- MANNING, F. A., PLATT, L. D. (1979): Fetal breathing movements and the abnormal contraction stress test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133: 590.
- MANTELL, C. D. (1976): Breathing movements in the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125: 550.
- MARSAL, K., GENNSER, G., HANSSON, G. A., LINDSTRÖM, K.,

- MAURITZSON, L. (1976): New ultrasonic device for monitoring foetal breathing movements. *Biomed. Eng.* 11: 47.
- MARSAL, K., GENNSER, G., LINDSTRÖM, K. (1976): Real-time ultrasonography for quantified analysis of fetal breathing movements in man. *Lancet*, 2: 718.
- MARSAL, K. (1977): Ultrasonic measurements of fetal breathing movements in man. *Proefschrift, Malmö.*
- MARSAL, K. (1978): Fetal breathing movements: characteristics and clinical significance. *Obstet. Gynecol.* 52: 394.
- MARSAL, K., ULMSTEN, U., LINDSTRÖM, K. (1978): Device for measurement of fetal breathing movements. II. *Ultrasound Med. Biol.* 4: 13.
- MARTIN, C. B., MURATA, Y., PETRIE, R., PARER, J. T. (1974): Respiratory movements in fetal Rhesus monkeys. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 939.
- MARTIN, C. B., MURATA, Y., IKENOUE, T., ETTINGER, B. B. (1975): Effects of alterations of  $pO_2$  and  $pCO_2$  on fetal breathing movements in Rhesus monkeys. *Gynecol. Invest*, 6: 74.
- MARTIN, C. B., MANNING, F. A., PLATT, L. D. (1977): Assessment of fetal breathing by real-time B-scan in the diagnosis of poor fetal growth. In: Salvadori, B., Bacchi Modena, A. (eds.): *Poor intrauterine fetal growth*: p. 265. Parma.
- MEIRE, H. B., FISH, P. J., WHEELER, T. (1975): Ultrasound recording of foetal breathing. *Br. J. Radiol.* 48: 477.
- MERLET, C., HOERTER, J., DEVILLENEUVE, Ch., TCHOBROUTSKY, C. (1970): Mise en évidence de mouvements respiratoires chez le foetus d'agneau in utero au cours du dernier mois de la gestation. *C. R. Acad. Sci. Paris.* 270: 2462.
- NATALE, R., PATRICK, J., RICHARDSON, B. (1978): Effects of human maternal venous plasma glucose concentrations on fetal breathing movements. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132: 36.
- PATRICK, J., NATALE, R., RICHARDSON, B. (1978): Patterns of human fetal breathing activity at 34 to 35 weeks' gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132: 507.
- PLATT, L. D., MANNING, F. A., LEMAY, M., SIPOS, L. (1978): Human fetal breathing: Relationship to fetal condition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132: 514.
- PREYER, W. F. (1885): *Specielle Physiologie des Embryo.* p. 133. Th. Griebens Verlag, Leipzig.
- REIFFERSCHIED, K. (1911): Über intrauterine im Rhythmus der At-

- mung erfolgende Muskelbewegungen des Fötus. Pflügers Arch. ges. Physiol. 140: 1.
- REIFFERSCHIED, W. (1941): Untersuchungen zum Nachweis physiologischer Atembewegungen und Lungenfunctionen beim Foetus. Z. f. Geburtshilfe 122: 316.
- RIET, H. G. van, KAL, J., HASPELS, A. A. (1974): Diabetes en graviditeit. Ned. T. Geneesk. 118: 131.
- RITCHIE, J. W. K., LAKHANI, K. (1978): Fetal breathing movements in normal antenatal patients in response to 5 % CO<sub>2</sub>. Proceedings of the fifth conference on fetal breathing. Nijmegen.
- RITCHIE, J. W. K., LAKHANI, K. (1979): Fetal breathing movements in response to maternal inhalation of 50 % oxygen. Proceedings of the sixth conference on fetal breathing. Paris.
- ROBERTS, A. B., LITTLE, D., COOPER, D., CAMPBELL, S. (1978): Fetal activity in normal and abnormal pregnancies. Proceedings of the fifth conference on fetal breathing. Nijmegen.
- ROBERTS, A. B., LITTLE, D., COOPER, D., CAMPBELL, S. (1979): Normal patterns of fetal activity in the third trimester. Br. J. Obstet. Gynaecol. 86: 4.
- ROODENBURG, P. J., WLADIMIROFF, J. W., WEERING, H. K. van. (1979): Effect of maternal intravenous administration of atropine (0.5 mgr.) on fetal breathing and heart pattern. Contrib. Gynecol. Obstet. 6: 92.
- ROSENFELD, M., SNIJDER, F. F. (1936): Foetal respiration in the rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 33: 576.
- SIGGAARD ANDERSON, O. (1962): The pH-log pCO<sub>2</sub> blood acid-base normogram revised. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14: 598.
- SNIJDER, F. F., ROSENFELD, M. (1937a): Breathing of amniotic fluid as a normal function of fetal respiration. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36: 45.
- SNIJDER, F. F., ROSENFELD, M. (1937b): Intrauterine respiratory movements of the human fetus. J. A. M. A. 108: 1946.
- SNIJDER, F. F., ROSENFELD, M. (1937c): Direct observation of intrauterine respiratory movements of the fetus and the role of carbon dioxide and oxygen in their regulation. Am. J. Physiol. 119: 153.
- TIMOR-TRITSCH, I. E., ZADOR, I., HERTZ, R. H., ROSEN, M. G. (1977): Human fetal respiratory arrhythmia. Am. J. Obstet. Gynecol. 127: 662.
- TIMOR-TRITSCH, I. E., DIERKER, L. J., HERTZ, R. H., CHIK, L., ROSEN, M. G. (1978): Antepartum respiratory movements pat-



- terns of the human fetus at term. Proceedings of the fifth conference on fetal breathing. Nijmegen.
- TREMEWAN, R. N., AICKIN, D. R., TAIT, J. J. (1976): Ultrasonic monitoring of fetal respiratory movement. *Br. Med. J.* 1: 1434.
- TRUDINGER, B. J., LEWIS, P. J., MANGEZ, J., O'CONNOR, E. (1978): Fetal breathing movements in high risk pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 85: 662.
- TRUDINGER, B. J., GORDON, Y. B., GRUDZINSKAS, J. G., HULL, M. G. R., LEWIS, P. J., LOZANA ARRANS, M. E. (1979a): Fetal breathing movements and other tests of fetal wellbeing: a comparative evaluation. *Br. Med. J.* 2: 577.
- TRUDINGER, B. J., LEWIS, P. J., PETIT, B. (1979b): Fetal breathing patterns in intrauterine growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 86: 432.
- ULRICH, W. D. (1974): Ultrasound dosage for nontherapeutic use on human beings. I. E. E. E. Transactions on Biomedical Engineering 21: 48.
- WEERING, H. K. van, WLADIMIROFF, J. W., ROODENBURG, P. J. (1979): Effect of changes in maternal blood gases on fetal breathing movements. *Contrib. Gynecol. Obstet.* 6: 88.
- WERING, J. H. van, TREFFERS, P. E., BLEKER, O. P., BREUR, W., KOPPE, J. G. (1979): Foetale transcutane zuurstofmeting. *Ned. T. Geneesk.* 123: 1640.
- WILDS, P. L. (1978): Observation of intrauterine fetal breathing movements. A review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131: 315.
- WINDLE, W. F., MONNIER, M., STEELE, A. G. (1938): Fetal respiratory movements in the cat. *Physiol. Zoo.* 11: 425.
- WINDLE, W. F., BECKER, R. F., BARTH, E. E., SCHULZ, M. D. (1939): Aspiration of amniotic fluid by the fetus. *Surg. Gynecol. Obstet.* 69: 705.
- WITTMANN, B. K., DAVISON, B. M., LYONS, E., FROHLICH, J., TOWELL, M. E. (1979): Real-time ultrasound observation of fetal activity in labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 86: 278.
- WLADIMIROFF, J. W., LIGTVOET, C. M., SPERMON, J. A. (1976): A combined one and two-dimensional ultrasound system for monitoring fetal breathing movements. *Br. Med. J.* 2: 975.
- WLADIMIROFF, J. W. (1977): Quantitation of fetal breathing movements; normal and poor fetal growth. In: Salvadori, B., Bacchi Modena, A. (eds.): *Poor intrauterine fetal growth*: p. 261. Parma.
- WLADIMIROFF, J. W., WEERING, H. K. van, ROODENBURG, P. J.

- (1977a): The effect of changes in blood gases on fetal breathing movements. In: Beard, R. W., Campbell, S. (eds.): The current status of fetal heart rate monitoring and ultrasound in obstetrics: p. 221. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London.
- WLADIMIROFF, J. W., WEERING, H. K. van, ROODENBURG, P. J., JAHODA, M. G. J. (1977b): Clinical studies of fetal dynamics by two-dimensional real-time ultrasound. In: Kurjak, A. (ed.): Proceedings of the international symposium on recent advances in ultrasound diagnosis: P. 147. Excerpta Medica. Amsterdam.
- WLADIMIROFF, J. W. (1978): Ultrasonic measurement of fetal breathing movements. Proceedings of the third european congress on ultrasonics in medicine. Bologna.
- WLADIMIROFF, J. W., WEERING, H. K. van, ROODENBURG, P. J. (1978a): Fetal respiratory responses to changes in fetal blood gases and maternal drug administration. Proceedings of the international symposium. Gorizia.
- WLADIMIROFF, J. W., WEERING, H. K. van, ROODENBURG, P. J. (1978b): Mütterliche hypo- und hyperkapnie und intrauterine Atembewegungen. In: Kratochwil, A., Reinold, E. (eds): Ultraschalldiagnostik: p. 60. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

## *Curriculum vitae*

De schrijver van dit proefschrift werd op 22 december 1945 te Groningen geboren. Hij behaalde in 1965 het diploma Gymnasium B aan het Willem Lodewijk Gymnasium te Groningen. Hierna studeerde hij geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen, waar hij gedurende twee jaar een studentenassistentenschap bacteriologie verrichtte. In 1972 werd het artsexamen afgelegd.

Hij volbracht zijn militaire diensttijd als reserve eerste-luitenant arts te Apeldoorn. Hierna was hij gedurende één jaar werkzaam op de afdeling gynaecologie-verloskunde (dr. G. J. W. H. Lenters, dr. A. L. Troostwijk en R. H. Heinen) van het ziekenhuis de Weezenlanden te Zwolle.

Op 1 januari 1975 begon hij zijn opleiding tot vrouwenarts in de Rijkskweekschool voor Vroedvrouwen te Rotterdam (Directeur dr. R. H. Gevers), welke opleiding per 1 december 1976 werd voortgezet op de afdeling gynaecologie-verloskunde (Hoofd Prof. dr. A. C. Drogendijk) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Op 1 januari 1980 werd hij als vrouwenarts ingeschreven in het Specialisten Register.

Hij is thans werkzaam als chef de policlinique op de afdeling gynaecologie-verloskunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

