

**ELECTROSTIMULATIE VAN HET TERMINALE ILEUM
MET BEHULP VAN EEN KOOLVEZELELECTRODE
EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK**

**ELECTROSTIMULATION OF THE TERMINAL ILEUM
BY MEANS OF A CARBON FIBRE ELECTRODE
AN EXPERIMENTAL STUDY**

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. M.W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 3 JULI 1985 TE 14.00 UUR

DOOR

ADRIANUS JOHANNES MARIA STARRENBURG

GEBOREN TE LEIDSCHENDAM

BEGELEIDINGSCOMMISSIE

PROMOTOREN : PROF. DR. D.L. WESTBROEK
PROF. DR. G. VAN DEN BRINK

OVERIGE LEDEN : PROF. DR. H. VAN HOUTEN
PROF. DR. P.J. KLOPPER

Aan hen die een stoma dragen

INHOUD

Voorwoord	pag. 11
Hoofdstuk 1: Inleiding.	
1.1 Motivatie	pag. 13
1.2 Het "continente" ileostoma	pag. 14
1.3 Ontwerp voor een nieuw "sphincter"systeem	pag. 16
1.4 Doelstelling	pag. 20
Hoofdstuk 2: Anatomie en fysiologie.	
2.1 Anatomie	pag. 22
2.2 Electriche verschijnselen	pag. 23
2.3 Electriche patronen	pag. 24
2.4 Intraluminale druk	pag. 25
2.5 Plexus myentericus	pag. 26
2.6 Autonome invloeden	pag. 28
2.7 Hormonen en neurotransmitters	pag. 29
Hoofdstuk 3: De koolvezelelectrode. Eigen onderzoek.	
3.1 Inleiding	pag. 31
3.2 Constructie koolvezelelectrode	pag. 36
3.2.1 Materiaal en methode	pag. 36
3.2.2 Resultaat	pag. 37
3.3 Testen koolvezelelectrode	pag. 38
Methode en proefopstelling	pag. 38
3.3.1 In vitro	pag. 38
3.3.1.1 Bepaling oppervlak	pag. 38
3.3.1.2 Ruis	pag. 41
3.3.1.3 Vervorming	pag. 41
3.3.1.4 Electrostimulatie	pag. 43
3.3.1.5 Stabiliteit	pag. 45
3.3.2 In vivo	pag. 46
3.4 Resultaten	pag. 47
3.4.1 In vitro	pag. 47

3.4.1.1	Bepaling oppervlak	pag. 47
3.4.1.2	Ruis	pag. 47
3.4.1.3	Vervorming	pag. 47
3.4.1.4	Electrostimulatie	pag. 49
3.4.1.5	Stabiliteit	pag. 52
3.4.2	In vivo	pag. 53
3.5	Discussie	pag. 55
3.6	Conclusies	pag. 58
Hoofdstuk 4: Electromyografie van het ileum. Eigen onderzoek.		
4.1	Inleiding	pag. 59
4.2	Materiaal en methode	pag. 59
4.3	Resultaten	pag. 61
4.3.1	Afleiding EMG	pag. 61
4.3.2	Relatie druk - duur actiepotentialen	pag. 61
4.3.3	Relatie druk - amplitude	pag. 62
4.3.4	Relatie druk - product duur en amplitude	pag. 63
4.4	Discussie	pag. 63
4.5	Conclusie	pag. 65
Hoofdstuk 5: Elektrische stimulatie van het ileum m.b.v. koolvezelelektroden. Eigen onderzoek.		
5.1	Inleiding	pag. 66
5.2	Materiaal en methode	pag. 71
5.2.1	Proefdier	pag. 71
5.2.2	Anaesthesie	pag. 72
5.2.3	Opstelling	pag. 72
5.2.4	Implantatie elektroden	pag. 72
5.2.5	Electromyografie	pag. 74
5.2.6	Drukmeting	pag. 75
5.2.7	Elektrische stimulatie	pag. 75
5.2.8	Fotografie	pag. 80
5.3	Resultaten	pag. 80
5.3.1	De basale reactie	pag. 80

5.3.2	Reproduceerbaarheid	pag. 82
5.3.2.1	Bij één proefdier	pag. 82
5.3.2.2	Bij acht proefdieren	pag. 83
5.3.3	Effect ganglionblokkade	pag. 89
5.3.4	Effect stroomsterkte	pag. 91
5.3.5	Effect frequentie	pag. 95
5.3.6	Latente periode	pag. 99
5.3.7	Drukpatroon	pag. 101
5.3.8	Nacontracties	pag. 104
5.3.9	Effect onderlinge afstand elektroden	pag. 106
5.3.10	Effect onderbreken stimulatie	pag. 109
5.3.11	Langdurige stimulatie	pag. 110
5.3.12	Simultaanstimulatie	pag. 113
5.3.13	Invaginatie	pag. 116
5.4	Discussie	pag. 119
5.5	Samenvatting van de conclusies	pag. 126

Hoofdstuk 6: Electrische stimulatie gedurende langere termijn. Chronische experimenten. Eigen onderzoek.

6.1	Inleiding	pag. 128
6.2	Materiaal en methode	pag. 128
6.3	Resultaten	pag. 130
6.4	Discussie	pag. 132
6.5	Conclusie	pag. 133

Hoofdstuk 7: Nabeschuwing

pag. 134

Samenvatting

pag. 138

Summary

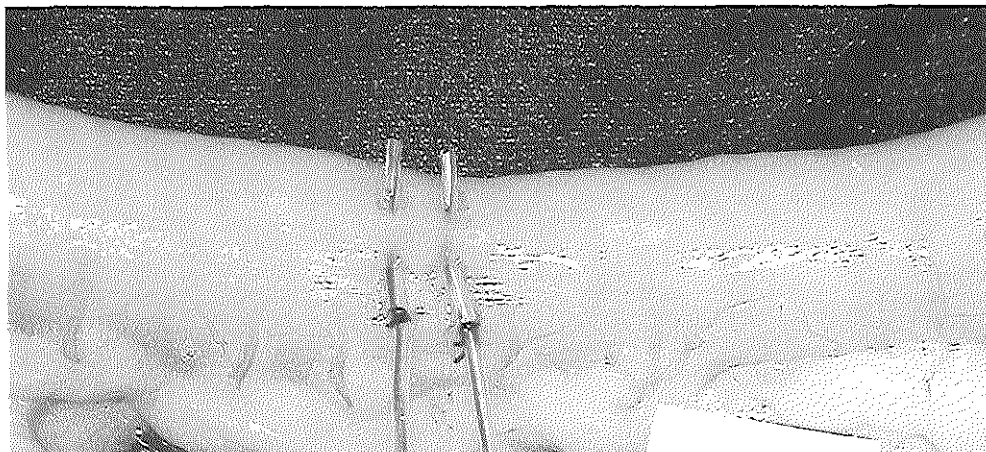
pag. 141

Literatuur

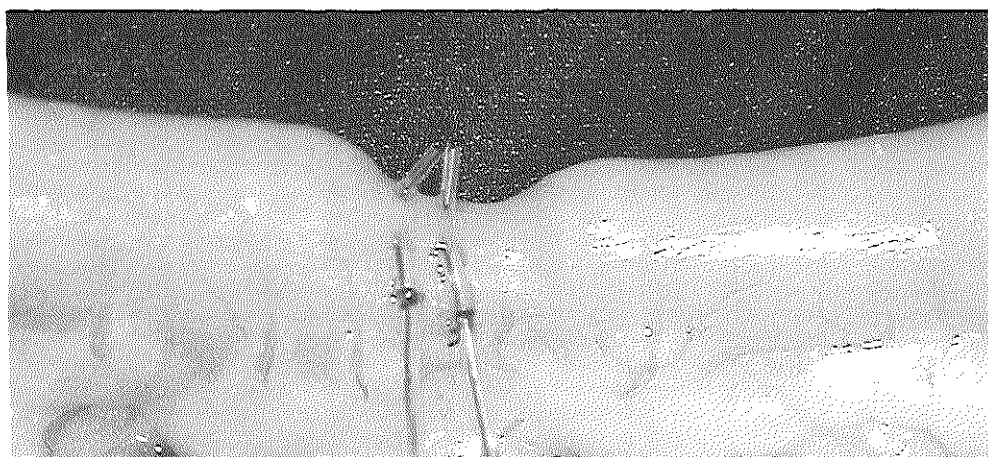
pag. 144

Curriculum vitae

pag. 158



Het terminale ileum vóór de aanvang van elektrische stimulatie met koolvezelelectroden.



Het terminale ileum tijdens elektrische stimulatie.
Stimulatieparameters: 4 mA, 1 ms, 10/s.

VOORWOORD

Dit proefschrift werd bewerkt binnen de afdeling algemene heekunde van het St. Hippolytus Ziekenhuis te Delft (toenmalig hoofd: Dr. W.M. Oosterwijk) en de afdeling algemene heekunde van het R.K. Ziekenhuis Maria-stichting te Haarlem.

De biologische experimenten werden uitgevoerd in het Laboratorium voor Chirurgie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Bij het verschijnen van dit proefschrift gaat mijn dank uit naar de vele mensen, die aan de totstandkoming hebben bijgedragen:

Dr. W.M. Oosterwijk (Leyenburg Ziekenhuis 't-Gravenhage), mijn opleider, voor zijn onverbiddelijk inspirerende invloed.

Dr. W.B.J. Jansen en N.J.M. Persyn (Delft) voor hun morele en financiële steun.

Prof.Dr. D.L. Westbroek, voor de geboden gastvrijheid in het Laboratorium voor Chirurgie en de vele hulp bij het reviseren van het manuscript.

Prof.Dr. G. van den Brink voor zijn bereidwillige medewerking en de vele constructieve kritiek op de verschillende delen van dit onderzoek.

Prof.Dr. H. van Houten en en Prof.Dr. P.J. Klopper (Amsterdam) voor hun bereidwilligheid zitting te nemen in de promotiecommissie.

Prof. R. van Strik, voor zijn adviezen ten aanzien van de bewerking en presentatie van de onderzoekresultaten.

Dr. J. Lindeman (Delft) en Dr. H. de Jager (Haarlem) voor de hulp bij het vervaardigen van de histologische coupes en de beoordeling ervan.

Het personeel van het Laboratorium voor Chirurgie, voor de onmisbare hulp bij dit onderzoek. Met name dank aan de heer J. Kasbergen, mevrouw J. Dortland-de Kam en de heer E. Ridderhof, met wie ik buitengewoon plezierig heb samengewerkt.

De heer G.C. Burger (Oegstgeest), voor zijn zeer grote bijdrage aan dit onderzoek in de vorm van de vele assistenties bij de diverse proefnemingen, alsmede het ontwerp en de constructie van alle, speciaal voor dit onderzoek ontwikkelde apparatuur.

Dr. J. Grashuis, Dr. E.J. van der Schee en Dr. A.J.P.M. Smout, voor hun suggesties bij het opzetten van dit onderzoek.

Fam. J.C.M. Beijersbergen (Heerlen), voor de ruime mate van gastvrijheid geboden bij het schrijven van dit proefschrift.

Ellis Remmerswaal-de Greef (Leyenburg Ziekenhuis 's-Gravenhage), voor het vele typewerk en de correcties van dit manuscript, uitgevoerd op een tekstverwerker.

Mevrouw C.A. Spierenburg-Nederpelt, voor de correcties van de tekst van het proefschrift.

F.I.O. Ter Bruggen Hugenholtz (Haarlem), voor de kritische beoordeling van het manuscript.

Tenslotte mijn vrouw Lonneke, voor de vele daadwerkelijke hulp bij het onderzoek en het met engelengeduld doorstaan van de vele en langdurige beproevingen, die het bewerken van een proefschrift in een perifere praktijk met zich brengt.

HOOFDSTUK 1 INLEIDING

1.1 Motivatie

In Nederland leven naar schatting 3000 mensen met een ileostoma (Nederlandse Vereniging van Stomapatiënten - 1983). Per jaar worden ongeveer 250 stoma's aangelegd (SMR - 1983). Deze ileostoma's worden aangelegd in het kader van de behandeling van maligne of inflammatoire aandoeningen van de dikke darm. De operatieve verwijdering van het gehele colon en rectum, waarna het ileum eindstandig blijvend in de voorste buikwand wordt geïmplant, kan noodzakelijk zijn in het kader van de behandeling van colitis ulcerosa, Morbus Crohn en polyposis coli (Kock et al. - 1981).

Alhoewel deze tot een ileostoma leidende operatie vaak een levensreddende ingreep betekent, is het stoma zelf een bron van vele problemen. De voortdurende uitvloed van vloeibaar faecaal materiaal uit het ileostoma veroorzaakt een complete incontinentie en dwingt de bezitter van het stoma tot het dragen van uitwendig aangebrachte opvangapparatuur. Als regel gebeurt dit door het aanbrengen van een speciaal voor dit doel in de handel gebracht opvangzakje rond het stoma. Ondanks de vele verbeteringen in de opvangapparatuur blijven er problemen bestaan rond het ileostoma: ongewilde lekkage langs het opvangsysteem met verspreiding van een faecale lucht, flatulentie, onfris geur op basis van bepaalde voedingsmiddelen en het zichtbaar zijn van gevulde zakjes onder de kleding. Meer dan de helft van de ileostomiedragers heeft tenminste éénmaal te maken gehad met huidirritatie door gebruikte plakmiddelen (Mayberry en Rhodes - 1978). Op grond van het stoma kunnen zich problemen voordoen in de beroepssfeer en het sociale leven is vaak beperkt (Fussel - 1976). De aanwezigheid van een ileostoma behoeft op zich geen belemmering te vormen voor een huwelijk; niettemin treden op basis van het ileostoma huwelijksproblemen op en de helft van de ileostomiedragers heeft hinder van het stoma bij seksuele activiteit (Burnham et al. - 1977).

Het is dan ook begrijpelijk, dat stomapatiënten verenigd zijn in "De Nederlandse Vereniging van Stomapatiënten" ("Harry Bacon Club"). Naast voorlichting biedt de vereniging ook veel praktische hulp bij het oplossen van stomaproblematiek door o.a. speciaal voor dit doel opgeleide stomatherapeuten.

1.2 Het continente ileostoma

Teneinde de problemen rond het ileostoma te verminderen, hebben diverse onderzoekers gepoogd een oplossing te vinden voor het incontinentieprobleem door het stoma op een of andere wijze afsluitbaar te maken, vaak in combinatie met het aanleggen van een intra-abdominaal gelegen faecaal reservoir geconstrueerd uit het terminale ileum.

Pioniersarbeid op dit terrein is verricht door Kock (1969), die een isoperistaltisch reservoir construeerde. De uitgang werd verzorgd door een schuin door de buikwand geleide ileumlis, om zodoende de uitvloed van faecaal materiaal te blokkeren. Een betere afsluiting van het reservoir werd later gevonden in het gedeeltelijk invagineren van de afvoerende lis in het reservoir, de zogenaamde "nipple valve" (Kock - 1973). Aanvankelijk bestonden er grote problemen ten aanzien van de stabiliteit van dit klepmechanisme, zodat door het terugglijden van de invaginatie er wederom een volledige incontinentie ontstond. In de loop der jaren werden diverse verbeteringen aan de stabiliteit van het geïnvagineerde darmdeel tot stand gebracht, waardoor dit probleem grotendeels kon worden vermeden (Kock et al. - 1981, Dozois et al. - 1980, Bokey et al. - 1978). De operatie volgens Kock is inmiddels uitgevoerd bij honderden patiënten (Abkovbiantz et al. - 1975, Roberts - 1979, Schrock - 1979, Dozois et al. - 1980, Kock et al. - 1981). Weliswaar wordt bij ruim 90% van de patiënten continentie bereikt, doch dit gaat gepaard met 25% reoperaties in verband met vroeg-postoperatieve complicaties zoals ileus, wonddehiscentie, fistels, necrose van het invaginaat e.d. Bovendien worden in 45% van de gevallen revisie-operaties uitgevoerd aan de "nipple valve". Wel is duidelijk, dat het aantal reoperaties afneemt naarmate de ervaring met de operatie toeneemt (Dozois et al. - 1980, Kock et al. - 1981, Cranley - 1983).

Naast de "nipple valve" zijn ook andere methoden onderzocht om in combinatie met een intra-abdominaal reservoir, de afvoerende darmlis te sluiten: een magneetdeksel op het ileostoma (Sandeil et al. - 1978), een balloncatheter onder spanning in het ileostoma (Beahrs et al. - 1981), een vrij spiertransplantaat afkomstig van de darmwand, aangebracht rond de afvoerende lis (Bruch et al. - 1980), een siliconenrubber netwerk rond de afvoerende lis (Mihranian - 1981) en een aorta-varkensklep in het lumen van de afvoerende lis aangebracht (Fendel en Fazio - 1981).

Het merendeel van deze technieken verkeert nog in een experimenteel stadium of wordt slechts op zeer beperkte schaal klinisch toegepast.

Van de technieken die geen gebruik maken van een intra-abdominaal reservoir is de magneetsluiting van Feustel en Henning (1975) nog het meest klinisch toegepast. Het probleem bij deze operatie is het hoge percentage wondinfecties (50%), waarbij de subcutaan ingebrachte magneet wederom verwijderd moet worden. Bovendien wordt slechts in 50% van de gevallen een bevredigende continentie bereikt (Feustel en Henning - 1975, Schelller - 1978, Stock et al. - 1978).

Voorts is beschreven een afsluitende invaginatie van het terminale ileum zonder reservoir (Papachristou - 1981) en een afsluiting door een ballon-catheter in het lumen van het terminale ileum, eveneens zonder reservoir (Pemberton et al. - 1981).

Een andere techniek ter oplossing van het incontinentieprobleem na een totale proctocolectomie in het kader van de behandeling van colitis ulcerosa en polyposis coli is die, waarbij geen ileostoma in de voorste buikwand wordt aangelegd. Na de proctocolectomie wordt het ileum in de anus geanastomoseerd met het anoderm, nadat met behoud van het laatste deel van het rectum, alleen het slijmvlies uit de rectumrest is verwijderd. Hierbij kan een goede continentie worden bereikt. Ter vermindering van de defaecatiefrequentie is het wel wenselijk dat een intra-abdominaal reservoir wordt aangelegd (Ravitch - 1948, Martin et al. - 1977, Fonkalsrud - 1980, Parks - 1980, Goligher - 1983, Taylor - 1984). Patiënten met de ziekte van Crohn komen in principe niet in aanmerking voor deze operatie.

Concluderend kan gezegd worden, dat -afgezien van de ileo-anale techniek- de operatie volgens Kock tot op heden het meest succesvol is en ook klinisch het meest is toegepast. Niettemin kunnen de volgende bezwaren tegen deze operatie worden geopperd:

- De operatie vereist zeer veel ervaring en kan niet zonder meer door iedere chirurg worden uitgevoerd.
- Bij beperkte ervaring is het aantal complicaties en mislukkingen hoog.
- Bij mislukkingen kan een groot deel van de dunne darm (50 cm voor de aanleg van het reservoir en de "nipple valve") zodanig gevaar lopen, dat het verwijderd moet worden.
- Bij mislukking moet het stoma, dat in het niveau van de huid ligt, opnieuw als een ileostoma prominens worden gereconstrueerd.

- De operatie is niet geschikt voor patiënten met M. Crohn in verband met het gevaar dat door aantasting van het reservoir door deze aandoening een groot deel van het ileum verloren kan gaan.
- Het optreden van een afsluiting van de darm is in het algemeen een reden voor chirurgisch ingrijpen. Bij het continent maken van een ileostoma wordt nu juist een volledige obstructie aangebracht. Dit leidt o.a. tot het optreden van de zogenaamde "pouchitis" in het aangelegde ileumreservoir op grond van veranderingen in de bacteriële flora.
- Van de zijde van de patiënt worden meermalen per dag manipulaties met een catheter in het stoma verlangd, teneinde het reservoir te ledigen.

1.3 Ontwerp voor een nieuw "sphincter"systeem

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van een onderzoek om op een andere wijze tot afsluiting van het terminale ileum te komen. Het continent maken van een ileostoma betekent het volledig afsluiten van de ileostomie op tijden dat dit wenselijk is. Dit zou theoretisch mogelijk zijn, wanneer oraal van het ileostoma in de darmwand een nieuw sluitspieraapparaat kan worden gevormd, dat op gezette tijden uitgeschakeld kan worden voor de noodzakelijke "defaecatie".

Een theoretisch ontwerp voor zo'n "sphincter"systeem wordt weergegeven in fig. 1. De basis van het ontwerp wordt gevormd door de intrinsieke darm-musculatuur zelf, met name de circulaire spierlaag ter plaatse. Deze spierlaag zal in een voortdurende staat van contractie moeten worden gebracht door middel van elektrische pulsen, die via een in de darmwand geïmplan-teerde electrode overgebracht worden. De elektrische pulsen zouden gele-verd kunnen worden door een implanteerbare miniatuur elektrische stimu-lator. De sterkte van de spiercontractie van de circulaire darmmusculatuur zou mogelijk geregeld kunnen worden door variatie van de stimulatiepara-meters, bijvoorbeeld stroomsterkte en/of stimulusfrequentie. Dit zou bete-kenen dat de contractiekracht van de "sphincter" aangepast zou kunnen worden aan de omstandigheden; gedurende perioden met lage intraluminale drukken zou bijvoorbeeld een geringere afsluitingskracht nodig zijn dan in perioden met hoge intraluminale drukken. Een aanpasbare "sphincter" heeft het voordeel zich te kunnen richten naar de drukken in het oraal hiervan gelegen darmgedeelte, zodat enerzijds een betere afsluiting kan worden verkregen, anderzijds zo zuinig mogelijk met elektrische energie wordt

omgesprongen. In het concept wordt de informatie omtrent de intraluminale druk oraal van de "sphincter" verkregen uit het electromyogram (EMG) van de darmwand, dat via de geïmplanteerde meetelectroden naar de stimulator wordt gekoppeld. Dit houdt in dat het EMG informatie zal moeten bevatten omtrent de contractiekracht van de darmmusculatuur, waardoor indirect informatie wordt verstrekt over de intraluminale druk die oraal van de "sphincter" heerst. Eventueel zou deze informatie op meer plaatsen kunnen worden verkregen door gebruik te maken van meer meetelectroden (in het concept twee elektroden). Indien een bruikbare correlatie kan worden aangetoond tussen het EMG en de intraluminale druk, kan deze informatie opgeslagen worden in het geheugen van een verwerkingseenheid, die op zijn beurt via de stimulator de contractiekracht van de sphincter geheel automatisch zou kunnen sturen. Deze verwerkingseenheid zou eveneens moeten kunnen beschikken over informatie omtrent de afsluitingsdruk van de "sluitspier". Deze zou op gelijksoortige wijze kunnen worden verkregen door het meten van het EMG ter plaatse van de te vormen sphincter, hetgeen zal moeten geschieden (via de elektrode waarover de elektrische stimulatie plaatsvindt) in het interval tussen de elektrische pulsen. De relatie tussen EMG, sphincterdruk en stimulusparameters dient vastgesteld te worden en eveneens in het geheugen van de verwerkingseenheid opgeslagen te worden.

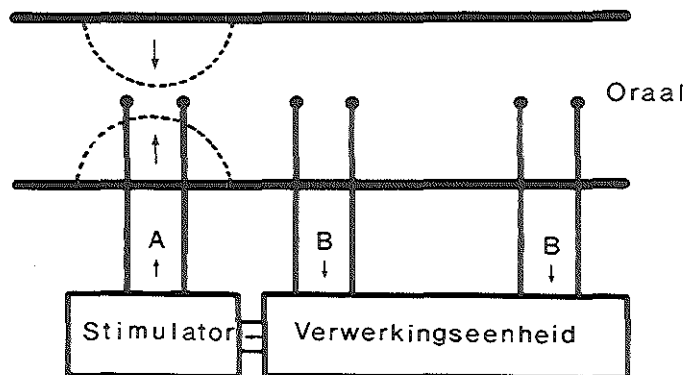


fig. 1
Schematische voorstelling van het "sphincter"concept. A vertegenwoordigt een bipolaire stimulatie-elektrode, B een tweetal bipolaire registratie-electroden. Het EMG van de darm oraal van de te vormen "sphincter" wordt via een verwerkingseenheid gestuurd naar de elektrische stimulator. De door de stimulator geïnduceerde segmentale darmcontractie is weergegeven met een stippellijn.

Op deze wijze zou een volledig automatisch werkend afsluitingssysteem van de darm kunnen functioneren. In de praktijk zou dit betekenen dat enkele elektroden in de darmwand nabij het stoma geïmplanteerd moeten worden, waarna een verbinding tot stand zal moeten worden gebracht met een "darm-pacemaker". Uiteraard zou een dergelijk systeem een aantal malen per dag uitgeschakeld moeten kunnen worden, teneinde "defaecatie" mogelijk te maken.

Bij het bezien van een dergelijke theoretische constructie komen de volgende vragen naar voren:

- a. Welke typen elektroden moeten worden gebruikt als stimulatie- en als meetelektrode?
- b. Bevat het EMG van de darm informatie omtrent contractiesterkte van de darmwand en (indirect) informatie betreffende de in het lumen van de darm heersende druk?
- c. Is de intrinsieke darmmusculatuur van het ileum in zijn normale anatomische positie door middel van elektrische stimulatie in een toestand van segmentele contractie te brengen?
- d. Kan deze contractietoestand voortdurend worden gehandhaafd?
- e. Kan de contractiekracht van de "sphincter" geregeld worden door variatie van de elektrische stimulatie parameters: stroomsterkte, puls-breedte en frequentie?
- f. Is het waarschijnlijk dat hierdoor een afsluiting van het darmlumen optreedt?
- g. Kan de elektrische energie voor de stimulatie geleverd worden door een implanteerbare spanningsbron?

ad. a De keuze van de te gebruiken elektroden vormt het eerste probleem. In het "sphincter"ontwerp is deze elektrode als stimulatie en als registratie-elektrode in gebruik. Immers, de contractiekracht van de te vormen "sphincter" zou moeten worden bepaald aan de hand van het ter plaatse afgeleide EMG. Voorts zal de elektrode geschikt moeten zijn voor bevestiging in de wand van het ileum zonder dat dit tot een perforatie van de wand zal leiden.

Verhoging van de stimulatiedrempel bij langdurige implantatie, zoals gezien wordt bij cardiale stimulatie, zeker in geval van intramurale implantatie van de elektrode, vormt een ander probleem (Overdijk en Dekker - 1968, Fur-

man - 1976). Immers, de ileostomiepatiënt is in het algemeen jong en heeft een gunstige levensprognose gezien het histologisch goedaardige karakter van de onderliggende ziekte. De chronische stimulatierempel zal bij voorkeur laag moeten blijven om het aantal wisselingen van "darmpacemaker" te beperken. Bovendien is een deel van de elektrische energie nodig voor het laten functioneren van de besturingseenheid, die in het concept van de "sphincter" is opgenomen. Een geschikte electrode is niet zonder meer beschikbaar en zal speciaal voor dit doel gemaakt moeten worden (zie hoofdstuk 3).

ad. b Het electromyogram van de darm is opgebouwd uit langzaam fluctuerende potentialen, de elektrische controle-activiteit: de ECA (ook wel "slow waves" genaamd), waarop gesuperponeerd actiepotentialen ("spikes"), die de contractie van de spierwand representeren. In het menselijk duodenum gaan drukgolven in 97% van de gevallen gepaard met "spiking" (Øigaard - 1976). Tevens blijkt er een correlatie te bestaan tussen de duur van de actiepotentialen en de duur en amplitude van de drukgolven, bij geassocieerde druk actiepotentialaalconplexen. De correlatiecoëfficiënt van de combinatie amplitudo van de drukgolf en duur van het actiepotentialaalconplex in het EMG is echter 0.58, zodat de correlatie slechts partiëel is (Øigaard - 1976). Het is de vraag of hiermee een sphinctersysteem gestuurd zal kunnen worden.

ad. c De literatuur op dit punt is bijzonder schaars. János et al. (1969) verrichtten een experiment bij honden onder algemene anaesthesie, waarin de dunne en dikke darm elektrisch werden gestimuleerd met behulp van cardiale elektroden die aan de buitenzijde van de darm waren vastgehecht. Er werden contracties vastgesteld waarvan de mate en uitbreiding *à vue* werden beoordeeld. Verdere documentatie van deze contracties werd niet verricht.

ad. d In het algemeen kan gesteld worden dat de gladde musculatuur beter in staat is tot het uitvoeren van langdurige contracties dan de dwarsgestreepte variant. Men bedenke bijvoorbeeld dat bij de mens de gladde sphincter ani internus voortdurend in een toestand van submaximale contractie verkeert (Schuster - 1975). Scriabine en Peklak (1970) bleken in een experimenteel onderzoek in staat om de spierwand van het ileum van

een cavia in een orgaanbad gedurende één uur in een toestand van gefaseerde contractie te houden bij acceptabele stimulatieparameters.

ad. e Uit het onderzoek van Járos et al. (1969) blijkt, dat opvoeren van de stimulatiefrequentie een toename te zien geeft van de breedte van de contractiezone in de dunne darm. Deze bedroeg maximaal 2 cm bij een frequentie van 60/s. De rheobase bedroeg 4V en de chronaxie ongeveer 1 ms.

ad. f De druk, gemeten binnen het menselijk anale sphincterapparaat, gemeten met "open tip" catheters, ligt in de orde van grootte van 30-40 mmHg (Hill et al. - 1960, Scharli en Kiesewetter - 1970, Holschneider -1974, Meunier et al. - 1976). De druk van de dunne darm varieert van enkele mmHg in rust tot waarden in de orde van grootte van 30 mmHg tijdens voedselpassage (Thompson et al. - 1980). De hoogste drukken worden geregistreerd tijdens fase 3 van het interdigestieve migrerende myo-electrische complex (IMMC, zie hoofdstuk 2), dat slechts gezien wordt in nuchtere situaties: maximaal 60-70 mmHg gedurende een aantal minuten (Thompson et al. - 1980). Bij röntgencinematografisch onderzoek van de dunne darm met contrastmiddel in de darm bedraagt de met een intraluminale drukopnemer gemeten ontledigingsdruk van een darmsegment 20-25 mmHg (Drewes - 1972). Het lijkt aannemelijk dat een afsluitingsdruk van 30-40 mmHg in een te construeren sphinctersysteem in de dunne darm voor afsluiting zal kunnen zorgen. De dunne darm is in ieder geval in staat om deze druk en hogere drukken te genereren, zij het slechts voor een korte periode.

ad. g. In het geschetste "sphincter"ontwerp wordt de elektrische stimulatie verzorgd door een implanteerbare stimulator. De spanningsbron hierin moet in staat zijn de benodigde spanning voor de stimulatie te leveren bij een acceptabele levensduur. Moderne cardiale pacemakers kunnen stroom leveren tot 10 mA en spanning tot 15 V (Barold et al. - 1981). Het is de vraag of darmstimulatie binnen deze grenzen tot contractie van de circulaire spierlaag zal leiden (zie hoofdstuk 5).

1.4 Doelstelling

Het is duidelijk dat het antwoord op de gestelde vragen slechts in beperkte mate gegeven kan worden. Nader experimenteel onderzoek is derhalve wenselijk, teneinde te bestuderen of er mogelijkheden zijn om delen van het geformuleerde "sphincter"concept in de praktijk te realiseren. Als proefdier

wordt de hond gebruikt, onder meer vanwege de overeenkomsten in de darmfysiologie tussen hond en mens en de mogelijkheden om implanteerbare darmstimulatoren te kunnen toepassen (zie hoofdstuk 5). In het eigen onderzoek betreffende elektrische stimulatie van het terminale ileum van de hond worden de volgende vragen gesteld:

1. Welke elektroden kunnen gebruikt worden en hoe kunnen deze geconstrueerd worden?
2. Bevat het EMG van de darm oraal van de te vormen "sphincter" informatie omtrent de in het lumen van de darm heersende druk?
3. Is het terminale ileum door elektrische stimulatie tot een segmentale contractie te brengen c.q. segmentale drukverhoging op te wekken?
4. Wat is de invloed van de stroomsterkte en stimulatiefrequentie op de contractie?
5. Is een zone met duidelijke intraluminale drukverhoging door elektrische stimulatie gedurende langere tijd te handhaven?
6. Treedt onder invloed van elektrische stimulatie in een chronisch experiment vermindering op van faecale uitvloed uit een Roux-Y ileostoma (fig. 49)?
7. Kan in een chronisch experiment hypertrofie van de darmmusculatuur c.q. vorming van een "sphincter" worden vastgesteld?

HOOFDSTUK 2 ANATOMIE EN FYSIOLOGIE

2.1 Anatomie

Aan het ileum van de hond kunnen de volgende lagen onderscheiden worden (Krölling en Grau - 1960, Grau en Walter - 1967, Adam et al. - 1970):

- mucosa
- muscularis mucosae, welke bestaat uit een binnenste circulaire en een buitenste longitudinale laag
- submucosa, waarin zich de plexus myentericus van Meissner bevindt
- circulaire spierlaag
- plexus myentericus van Auerbach
- longitudinale spierlaag
- serosa

In de circulaire spierlaag bestaat een speciale verbinding tussen de afzonderlijke spiercellen: de nexus. Dit is een elektronenmicroscopisch uit vijf lagen bestaande verbinding die mogelijk een rol speelt bij de voortgeleiding van actiepotentialen (Barr et al. - 1968). Voortgeleiding van de elektrische controle-activiteit (ECA) vindt ook plaats in spierweefsel, waarin de nexus niet aanwezig is (Zelcer en Daniel - 1978), zoals bijvoorbeeld de longitudinale spierlaag van de dunne darm (Henderson et al. - 1971).

Buiten de nexus komen ook andere cel"verbindingen" voor:

- de intermediaire "verbinding"
Deze komt voornamelijk voor in de longitudinale spierlaag en bestaat uit een intercellulaire ruimte met een uniforme breedte. Het aangrenzende cytoplasma toont een verdichting (Henderson et al. - 1971).
- de interdigitaire "verbinding"
Deze wordt gevormd door lange uitstulpingen van de celmembraan die de naburige cel zeer dicht naderen (Zelcer - 1978).

De functie van bovengenoemde "verbindingen" is niet met zekerheid bekend (Henderson et al. - 1971).

Over de tijdsrelatie tussen de contracties van de longitudinale en circulaire spierlaag lopen de meningen uiteen. Beide spierlagen contraheren na elkaar en zijn mogelijk reciproque geïnnerveerd (Kottegoda - 1969, Yokoyama en Ozaki - 1980), doch beide spierlagen kunnen ook gelijktijdig contraheren

(Bortoff et al. - 1972). Yokoyama en North (1983) toonden aan, dat bij lage intraluminaire druk de beide spierlagen niet synchroon werken; bij een druk hoger dan 2,2 mmHg verlopen de contracties wel synchroon.

2.2 Electrische verschijnselen in de dunne darm

Van de gladde spierlagen van de dunne darm kunnen twee typen electrische potentialen afgeleid worden:

- Electrische Controle-Activiteit (ECA)

Andere namen hiervoor zijn: BER (basale electrische ritme), "pacesetter potentials" of "slow waves".

De ECA is een cyclisch optredende, langzame fluctuatie in de membraan potentiaal van de gladde spiercellen. Deze activiteit is voortdurend aanwezig, ook wanneer de spierlagen niet contraheren (Bass et al. - 1961, Bass en Wiley - 1965).

De ECA wordt mogelijk gegenereerd door de cellen in de longitudinale spierlaag en wordt passief verspreid in de circulaire spierlaag (Bortoff en Sachs - 1970, El-Sharkawy en Daniel - 1975); voortgeleiding vindt plaats via de longitudinale spierlaag langs de gehele omtrek van de darm (Bass et al. - 1961). De ECA levert waarschijnlijk een bijdrage in de coördinatie van de intestinale contracties (Bass en Wiley - 1965).

Op dwarsdoorsnede van de darm vertoont de ECA overal een gelijke fase (Szurszewski - 1982). De frequentie van de ECA is niet in de gehele dunne darm gelijk. De hoogste frequentie wordt gevonden in het duodenum (hond: 18/min., mens: 11/min.) en neemt in het verdere verloop van de darm plateau- of geleidelijk af, tot in het ileum de laagste frequentie is bereikt (hond: 13/min., mens: 8/min.) (Diamant en Bortoff - 1969, Davenport - 1973, Szurszewski - 1982).

Het mechanisme, verantwoordelijk voor deze frequentiegradiënt, is nog niet geheel opgehelderd. De meest aanvaardbare hypothese is, dat het myogene electrische systeem van de darm vergeleken kan worden met een serie gekoppelde relaxatie-oscillatoren (Nelsen en Becker - 1968, Sarna en Daniel - 1975). De oscillator in het duodenum bezit de hoogste, die in het ileum de laagste intrinsieke frequentie. Iedere oscillator in de keten is gekoppeld aan de naburige aboraal gelegen oscillator, die een lagere intrinsieke frequentie heeft. Bij een sterke onderlinge koppeling zal deze lagere

frequentie worden opgetrokken tot het hogere niveau van de oraal gelegen oscillator. Bij zwakke koppeling zal dit slechts ten dele het geval zijn (Szurszewski - 1982). Bij doorsnijding van de darm wordt de koppeling verbroken en daalt de frequentie van de ECA in het aborale deel tot de intrinsieke frequentie van dat bewuste darmgedeelte (Code en Szurszewski - 1970, Papasova et al. - 1977, Szurszewski - 1982). Door elektrische stimulatie van het aboraal van de doorsnijding gelegen darmgedeelte in een frequentie hoger dan de intrinsieke frequentie kan het niveau van vóór de doorsnijding weer worden bereikt (Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel - 1975, Papasova et al. - 1977). In de intacte darm kan de natuurlijke frequentie in het duodenum door elektrische stimulatie slechts beperkt worden verhoogd, terwijl dit in het ileum niet meer mogelijk is (Sarna en Daniel - 1975).

- Actiepotentialen ("spikes")

Dit zijn series van snelle de- en repolarisaties die contracties van de spierlagen van de darm induceren (Bass en Wiley - 1965, Szurszewski - 1982). Ze zijn gesuperponeerd op de ECA, die op zich geen contracties veroorzaakt. De actiepotentialen hebben een vaste relatie met de ECA (Bass en Wiley - 1965, Sancholuz et al. - 1975, Szurszewski - 1982), zodat de maximale contractiefrequentie bepaald wordt door de frequentie van de ECA in het betreffende darmsegment. In het ileum van de hond is de maximale contractiefrequentie derhalve $\pm 13/\text{min}$.

De actiepotentialen ontstaan waarschijnlijk in de circulaire spierlaag en worden, in tegenstelling tot de ECA, in vivo slechts over enkele mm's voortgeleid (Bass en Wiley - 1965); de duur en amplitude van het actiepotentiaal-complex vertonen een beperkte relatie met de intraluminale druk (Øigaard - 1976).

2.3 Elektrische patronen

- Interdigestief

Het interdigestieve migrerende myo-electrische complex (IMMC) is een specifiek patroon van myo-electrische activiteit in de maag en de dunne darm voor het eerst door Szurszewski (1969) bij nuchtere honden beschreven. Het betreft een cyclisch terugkerend gebeuren waarbij een band van actiepotentialen, startend in de maag, zich als een manchete aboraal verplaatst

(met een snelheid van 1-10 cm/min.) over de gehele dunne darm tot in het ileum. Hierna start in de maag een nieuw complex, hetgeen zich herhaalt zolang de hond geen voedsel gebruikt (Fleckenstein - 1978).

Marlett en Code (1975) onderscheiden aan dit patroon 4 fasen:

- Fase 1: gekenmerkt door de afwezigheid van actiepotentialen.
- Fase 2: willekeurige actiepotentiaalactiviteit in tenminste 10% van de ECA.
- Fase 3: gekenmerkt door een segmentale start van grote actiepotentialen in iedere ECA-periode, als een manchet van de maag lopend naar het coecum.
- Fase 4: snelle afname van het aantal actiepotentialen tot in minder dan 10% van de ECA.

De totale cyclus neemt bij de hond ongeveer 80-100 minuten in beslag (Szurszewski - 1969, Carlson et al. - 1972, Marlett en Code - 1975, Itoh et al. - 1981). De meest karakteristieke fase 3 duurt 3-8 minuten (Szurszewski - 1969, Marlett en Code - 1975, Itoh et al. - 1982). Fase 3 gaat gepaard met propulsie van de darminhoud (Summers et al. - 1976), zodat de dunne darm op deze wijze "schoongeveegd" wordt ("interdigestive housekeeper": Szurszewski - 1969). Ook bij de mens is het bestaan van het IMMC aangetoond (Fleckenstein - 1978) en vertoont sterke gelijkenis met dat van de hond.

- Digestief

Het IMMC-patroon verdwijnt bij de hond en de mens kort na voedselopname om plaats te maken voor een niet gefaseerd, irregulier patroon van actiepotentialen (Code en Marlett - 1975, Fleckenstein - 1978, Fleckenstein en Øigaard - 1978, De Wever et al. - 1978). Dit blijft aanwezig tot $\pm$ 3-18 uur na de voedselopname, afhankelijk van de hoeveelheid en soort voedsel (De Wever et al. - 1978). Tijdens de digestieve fase vindt weinig of geen propulsie plaats (Summers et al. - 1976). Het einde van de digestieve fase wordt gekenmerkt door het verschijnen van fase 3 van het IMMC, gevolgd door fase 4 (De Wever et al. - 1978).

2.4 Intraluminale druk

Intraluminale drukvariaties reflecteren contracties van de darmwand en veranderingen van de intra-abdominale druk. Drukgolven, veroorzaakt door contracties, kunnen verdeeld worden in monofasische en complexe typen

(Øigaard -1976). In tegenstelling tot de monofasische, vertoont de complexe drukgolf een persisterende drukverhoging met hierop gesuperponeerd monofasische drukgolven. Veel onderzoek is gedaan naar de relatie tussen de typen drukgolven en de corresponderende beweging van de darminhoud. Gezien de grote verschillen in methodiek (drukmeting via met lucht of water gevulde balloncatheters van verschillende diameter, "open tip" catheters, druktransducers, "radiopill") bestaan er grote variaties in de gemeten drukken. In het algemeen vertegenwoordigen de monofasische drukpatronen segmentale contracties, waarbij een pendelende beweging van de darminhoud plaatvindt. Echter ook enige propulsie werd hierbij beschreven (Ramorino en Colagrande - 1964, Friedman et al. - 1965, Øigaard en Dorph - 1974). De complexe drukgolven zijn vaker geassocieerd met enige voortstuwing van de darminhoud (Ramorino en Colagrande - 1964, Øigaard en Dorph - 1974, Øigaard - 1976).

Langdurige telemetrische drukmeting in het jejunum bij de mens geven drukken te zien die maximaal 80 mmHg bedragen in de periode direct voorafgaand aan fase 3 van het IMMC. Het merendeel van de drukverhogingen blijft echter onder 25 mmHg. Een minutenlange durende drukverhoging met persisterende elevatie van de druk, waarbij deze oploopt tot ongeveer 65 mmHg wordt echter alleen gezien in fase 3 van het IMMC. Na de inname van voedsel treedt een periode op met min of meer regelmatige actiepotentialactiviteit, waarbij de drukverhogingen maximaal ongeveer 35 mmHg bedragen. Ongeveer een uur na de maaltijd worden de actiepotentialen schaarser in aantal en daalt de druk naar lagere waarden (Thompson et al. - 1980). Øigaard en Dorph (1974) registreerden drukken in het duodenum van de mens van maximaal 50 mmHg. In dit onderzoek werd echter geen relatie met het IMMC onderzocht.

2.5 Plexus myentericus

De rol van de plexus myentericus van Auerbach en Meissner in relatie tot de motoriek van de gladde darmmusculatuur is slechts ten dele bekend. Wel is duidelijk dat de plexus myentericus veel meer vertegenwoordigt dan alleen een distributiestation voor het sympatische en parasympatische zenuwstelsel. Spontane elektrische activiteit in de plexus duidt op een onafhankelijke functie die andere perifere ganglia van het autonome zenuwstelsel niet bezitten (Wood - 1970, Ohkawa en Prosser - 1972).

Op grond van hun elektrische activiteit kunnen diverse cellen onderscheiden worden:

- Cellen die continu actiepotentialen in pulstreintjes genereren. Deze cellen fungeren als een soort pacemaker. Elektrische activiteit in deze cellen gaat niet gepaard met contracties in de spierlagen. Het is waarschijnlijk dat hierdoor een tonische inhibitie van de motoriek wordt uitgeoefend (Wood - 1970, Ohkawa - 1972).
- Cellen die synaptische "input" ontvangen en mogelijk gekoppeld zijn aan de "pacemaker"cellen.
- Cellen die elektrische activiteit vertonen bij vervorming van de celmembranen. Deze mechanoreceptoren, die zowel in de plexus van Meissner als Auerbach gelegen zijn, zijn verdeeld in twee soorten: het "tonische" type produceert actiepotentialen ook nadat de inwerking van de mechanische stimulus is gestopt, terwijl het "fasische" type alleen tijdens de inwerking elektrische activiteit vertoont (Wood - 1970, Ohkawa en Prosser - 1972). Het is niet waarschijnlijk dat elektrische activiteit in de mechanoreceptoren mechanische activiteit in de darm veroorzaakt (Wood -1970).
- Cellen die enkelvoudige actiepotentialen afgeven. De rol van deze cellen is niet duidelijk. Activiteit van deze cellen gaat niet gepaard met contracties van één van beide spierlagen (Wood - 1970).

Bovengenoemde cellen zijn zowel in de plexus van Meissner als Auerbach aanwezig, zodat beide mogelijk een gelijksoortige functie hebben. De voortgeleiding van stimuli in de plexus van Meissner vindt echter plaats over een kortere afstand dan in de plexus van Auerbach, namelijk respectievelijk 4 en 15 mm. Deze voortgeleiding vindt multidirectioneel plaats, doch met een voorkeur voor de longitudinale richting (Yokoyama et al - 1977 en 1978).

De "inhiberende" werking van de pacemakercellen op de musculatuur wordt mogelijk gemodificeerd door de gekoppelde cellen die gestimuleerd kunnen worden door cholinergische middelen en anderzijds geremd door cholinergische inhibitors (Wood - 1970). Wanneer geen inhibitie plaatsvindt, is de circulaire spierlaag bereid tot contracties die getriggerd worden door de ECA, afkomstig uit de spiercellen van de longitudinale darmmusculatuur (Bortoff en Sachs - 1970, El-Sharkawy en Daniel - 1975).

Op grond van biologische experimenten en mathematische berekeningen

postuleren Bertuzzi et al. (1979) een model van een deel van de plexus myentericus betrokken bij de motoriek van de circulaire spierlaag van de darm. Dit model is weergegeven in fig. 2.

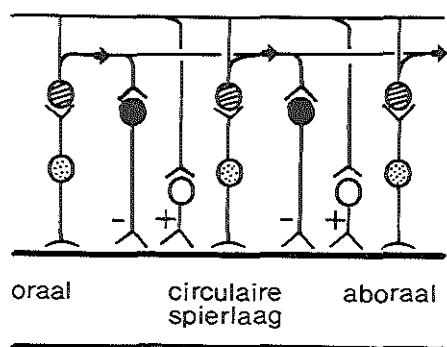


fig. 2
Schematische voorstelling van een deel van de plexus myentericus met verbindingen naar de circulaire spierlaag (naar: A. Bertuzzi-1979).

- = mechanoreceptor
- ▨ = interneuron
- = excitatieneuron
- = inhibitieneuron

2.6 Autonome invloeden

Algemeen wordt aangenomen dat zowel het parasympatische als het sympatische zenuwstelsel invloed kunnen uitoefenen op de motoriek van de darm. De klassieke opvatting is dat de parasympaticus een motoriek bevorderende en de orthosympaticus een motoriek remmende werking bezit. In het algemeen worden beide systemen geacht een regulerende werking op de darmactiviteit te bezitten. In anatomische zin zijn beide systemen niet strikt gescheiden. In de peri-arteriële plexus van de a.mesenterica superior bijvoorbeeld verlopen naast sympatische ook parasympatische vezels. Naast efferente vezels zijn in grotere getale afferente vezels aanwezig.

Electrische stimulatie van de vagusstammen laat een verhoogde motoriek zien in de dunne darm (Harper et al. - 1959, Ormsbee et al. - 1976, Mir et al. - 1978). Ormsbee et al. (1976) stellen bij electrische stimulatie tot een frequentie van 16/s een rebound effect vast. Dit effect verdwijnt bij hogere frequenties.

Indien na vagotomie de centrale vagusstomp wordt gestimuleerd, treedt een relaxatie op van de spierlaag van de darm, met uitzondering van de muscularis mucosae, die juist een contractie laat zien. Dit is een bèta-adrenergisch reflexmechanisme (Tansy et al. - 1979 en 1980).

Vagotomie zou invloed hebben op het IMMC (Ormsbee et al. - 1979), doch hierover heerst geen overeenstemming (Weissbrodt et al. - 1975). Bij aanwezigheid van voedsel in de darm zou het effect van vagotomie het optreden van het nuchtere IMMC zijn (Marik en Code - 1972, Weissbrodt et al. - 1975).

Electrische stimulatie van de peri-arteriële plexus rond de a. mesenterica superior, die hoofdzakelijk sympatische vezels bevat, kan zowel stimulatie als inhibitie van de motoriek te zien geven. In het algemeen treedt bij laagfrequente stimulatie excitatie op in het proximale deel van de dunne darm, terwijl in het ileum een remming van de motoriek optreedt (Kewenter et al. -1970). Bij opvoering van de stimulatiefrequentie, pulsduur of voltage treedt in de gehele dunne darm motorische inhibitie op. Door toediening van guanethidine verdwijnt deze inhibitie. Het ileum vertoont een grotere adrenerge inhibitie dan het proximale deel van de dunne darm (Kewenter et al. - 1970).

2.7 Hormonen en neurotransmitters

Tal van biologisch actieve chemische substanties (o.a. peptiden) blijken een rol te kunnen spelen bij het beïnvloeden van de darmmotoriek. Veel van deze peptiden komen zowel in de darm als in het centraal zenuwstelsel voor.

Wienbeck en Erckenbrecht (1982) geven het volgende overzicht:

- Gastrine

Gastrine wordt voornamelijk geproduceerd door de G-cellen van het antrum van de maag, maar ook in cellen van de dunne darm. Gastrine heeft een stimulerende werking op de dunne darm motoriek. Mogelijk heeft het een functie bij het veranderen van het IMMC-patroon in het digestieve patroon.

- Cholecystokinine (CCK)

CCK-activiteit kan aangetoond worden in de hersenen, de darm en het perifere zenuwstelsel. In de darm bevinden zich de CCK-bevattende cellen in het proximale gedeelte. CCK stimuleert de darmmotoriek.

- Secretine

Secretine komt voor in de S-cellen van het duodenum en jejunum en bezit een inhiberende werking op de darmmotoriek.

- Vaso-actief intestinaal polypeptide (VIP)

VIP is in grote mate aanwezig in alle lagen van de darmwand. Het heeft een inhiberende werking op de motoriek van de dunne darm.

- Motiline

Motiline komt voornamelijk voor in het duodenum en het jejunum; het heeft een stimulerende werking op de motoriek van de dunne darm.

- Gastrisch inhiberend polypeptide (GIP)

GIP komt voornamelijk voor in de K-cellen van de dunne darm en heeft een inhiberende werking op de motoriek van de dunne darm.

- Enteroglucagon

Het niet-pancreatische glucagon komt voor in het terminale ileum en heeft een inhiberende werking op de darmmotoriek. Tevens induceert het een verandering van het elektrische darmpatroon tijdens vasten (IMMC), waarbij het digestieve patroon ontstaat.

- Somatostatine

Komt voornamelijk voor in de D-cellen van het antrum en duodenum. Het werkt inhiberend op de darmmotoriek door remming op het vrijkomen van andere gastro-intestinale hormonen.

- Neurotensine

Komt voor in de N-cellen van de gehele darm, maar in hoge concentratie in de mucosa van het ileum. Het heeft een stimulerende werking op de motoriek.

- Bombesine

Komt voor in de zenuwvezels in de mucosa en submucosa van de darm. Dit peptide induceert het vrijkomen van o.a. gastrine.

- Substantie P

Dit komt voor in de spierlaag van de darm en speelt een rol als neurotransmittor in synapsen. Het induceert een intense contractie-activiteit in de gladde spieren van het darmstelsel. Dit effect verloopt via activering van afferente nervi of interneurons.

- Enkephalines

Deze stoffen spelen een rol als neurotransmittor of -modulator, o.a. in de tractus digestivus. Ze hebben een inhiberende werking op de motoriek van de dunne darm.

Gegevens van alle bovengenoemde stoffen zijn voornamelijk afkomstig uit dierexperimenteel onderzoek.

HOOFDSTUK 3 DE KOOLVEZELELECTRODE (EIGEN ONDERZOEK)

3.1. Inleiding

In het idee om door elektrische stimulatie van de darm een "sfincter"-functie tot stand te brengen is een belangrijke plaats weggelegd voor de elektrode. In de geschetste opstelling wordt de elektrode als stimulatie- en als meetelektrode gebruikt, onder andere om de contractiegraad van de te vormen "sfincter" vast te kunnen stellen.

Platina of een legering van platina en iridium is het meest gebruikte materiaal voor stimulatie-elektroden. Klinisch wordt op grote schaal hartstimulatie toegepast via platina-iridium endocardiale elektroden; in de loop der jaren heeft dit materiaal zijn bruikbaarheid bewezen.

Alhoewel platina een inert materiaal is, blijkt dat het niettemin aangetast kan worden. Dit hangt onder meer samen met de stroomdichtheid, die tijdens de stimulatie bereikt wordt.

Bij het overschrijden van een bepaalde stroomdichtheid treedt di-atomaire gasvorming op rond de elektrode, waarbij tot dan toe reversibele processen rond de electrodepunt irreversibel worden (Bergveldt - 1976). Bernstein et al. (1977) adviseren om bij platina-elektroden geen hogere stroomdichtheid dan 1 mA/mm² te gebruiken, omdat platina boven deze grens ernstig aangetast kan worden. Echter ook bij lagere stroomdichtheden is er sprake van lichte corrosie, zowel in gebruik als cardiale elektrode (Hládky et al. - 1975) als in experimenteel hersenstimulatie-onderzoek (Bernstein et al. - 1977). In stroomvoerende toestand wordt de elektrode méér aangetast dan in passieve toestand (Bernstein et al. - 1977). Geïmplantéerd in het lichaam van mens of dier treedt rond alle stimulatie-elektroden een weefselreactie op, die de elektrode enigszins afschermt van het te stimuleren weefsel. De mate waarin deze weefselreactie optreedt, wordt onder meer bepaald door de aard van het elektrodemateriaal, het al of niet stroomvoerend zijn van de elektrode en de mechanische interactie tussen de rigide electrodepunt en het contractiele weefsel.

Uit de pacemakerliteratuur is bekend dat de zogenaamde stimulatiedrempel bij chronische implantatie in enkele weken stijgt met 200-300% (Jaros et al. - 1967, Overdijk en Dekker - 1968, Furman - 1975, Wahlberg et al. - 1977, Vijayanagar et al. - 1978, Starr et al. - 1981). Dit houdt in dat een twee tot drie keer sterkere puls gebruikt moet worden om contractie van het hart te bereiken dan bij de implantatie het geval was. Concreet betekent dit

onder andere een snellere uitputting van de spanningsbron met als gevolg de noodzaak tot het frequenter wisselen van pacemaker.

De verhoging van de stimulatiedrempel berust mogelijk op het feit dat de electrode door de omringende bindweefsellaag "functioneel" in diameter toeneemt, waardoor de stroomdichtheid per mm² electrode daalt en het excitatie-effect minder snel wordt bereikt (Barold et al. - 1981). Naast de dikte van de bindweefsellaag spelen mogelijk ook nog andere factoren een rol, zoals bijvoorbeeld een relatieve onprikkelbaarheid van het weefsel grenzend aan de bindweefsellaag door producten afkomstig van de electrode in stroomvoerende toestand (Weidlich et al. - 1980).

In de hartstimulatie wordt dezelfde platina-electrode ook gebruikt voor het meten van het QRS-complex voor "on demand"-gebruik. De sterkte van dit signaal ligt in de orde van grootte van 10 mV (Barold et al. - 1981).

De ruis van de platina-electroden, die ongeveer 100 μ V bedraagt (Flasterstein - 1966; piek-piekwaarde), is ten opzichte van dit sterke signaal relatief gering. Het EMG van de darm vertegenwoordigt echter een aanzienlijk zwakker signaal. Dit ligt in de orde van grootte van 1 mV bij intramurale, bipolaire afleiding (Fleckenstein en Øigaard - 1976; ingangsimpedantieverstrekker 50 MOhm. Het electrode-oppervlak wordt niet vermeld). De ruis van een platina-electrode maakt derhalve 10% uit van het te registreren signaal, hetgeen details in het EMG van de darm zou kunnen maskeren.

Intramuraal in de darm geïmplanteerde elektroden van platina draad zouden verder door hun starheid meer weefselreactie door de interactie met de voortdurend contraherende spierlaag kunnen veroorzaken. Overdijk en Dekker (1968) vonden voor elektroden die in het myocard geïmplantéerd waren hogere chronische stimulatiedrempels dan bij transveneus ingebrachte elektroden, hetgeen mogelijk een gevolg is van de interactie tussen de starre electrode en de spierlaag van het hart.

Eén der beste meetelektroden is de zilver-zilverchloride electrode (Ag-AgCl electrode). Deze electrode bestaat uit een zilverdraad waarop electrochemisch een dun laagje zilverchloride is aangebracht; zonder dit laagje verliest de electrode zijn gunstige eigenschappen (Geddes - 1972). Het ruisniveau ligt onder de 10 μ V en het electrode materiaal levert nauwelijks vervorming op van het te registreren signaal (Geddes - 1972). Door het dunne

laagje zilverchloride is de electrode echter kwetsbaar. Verder is onzeker hoe het gedrag van deze electrode tijdens de elektrische stimulatie zal zijn. Aantasting van de zilverchloridelaag zou de electrode als meetelectrode onbruikbaar maken (Geddes - 1972). Bovendien is de weefselreactie van zilverelectroden zonder zilverchloridelaagje aanzienlijk (Geddes - 1972, Weidlich et al. - 1980). Voorts bestaat ook hier weer het nadeel van een starre electrode in een musculair orgaan.

Naast de genoemde materialen is op zeer beperkte schaal koolstof in gebruik als electrodemateriaal. Uit de literatuurgegevens blijkt, dat diverse soorten koolstof worden gebruikt. Aanvankelijk werd koolstof in staafjes, zoals aanwezig in batterijen, gebruikt (Nikander - 1972). De graad van verontreiniging van dit type koolstof maakt het echter minder geschikt voor implantatiedoeleinden. Zuivere koolstof kan worden verkregen door de zogenaamde pyrrholytische fabricage. Hierbij wordt een bepaalde stof (die niet bij ieder fabricaat dezelfde is) in diverse stadia verhit om uiteindelijk in een inerte atmosfeer bij zeer hoge temperatuur te grafitiseren. De mechanische, elektrische en chemische eigenschappen van dit koolstof worden bepaald door het type grondstof, dat wordt gebruikt en de wijze van verhitting, waarbij de uiteindelijk bereikte maximale temperatuur een rol speelt (Morgan - 1975). Het pyrrholytische koolstof is derhalve een heterogeen product.

Gebruikt als electrode bestaat de meeste ervaring met het zogenaamde "glassy carbon". Dit is een pyrrholytisch koolstofproduct met het uiterlijk van zwart glas. Een nadeel van "glassy carbon" is, dat voor de fabricage van een electrode uit dit materiaal forse mechanische bewerkingen nodig zijn, zodat het oppervlak van een electrode verontreinigd kan worden door metaalresten afkomstig van het gebruikte gereedschap (Kingma - 1977).

Gibbons en Peckham (1972) verrichtten een in vitro onderzoek naar het gedrag van "glassy carbon" onder anodale en cathodale omstandigheden: onder cathodale omstandigheden waren er geen tekenen van aantasting; de anode bleek wel aangetast te kunnen worden.

Glassy carbon werd door Kingma (1977) in vitro getest als materiaal voor meet- en stimulatie-electroden; voor beide doeleinden werd het materiaal geschikt bevonden, doch er werden geen in vivo tests uitgevoerd.

Bernstein et al. (1977) gebruikte "low temperature isotropic carbon" als electrodemateriaal in in vivo stimulatie-experimenten van de cortex cerebri

van de kat, waarbij uitgebreide necrose van de cortex bleek op te treden als reactie op dit materiaal (of andere delen van de electrode!).

Interessant zijn de bevindingen van Weidlich et al. (1980) in experimenten waarin verschillende electrodematerialen, geïmplanteerd in skeletmusculatuur van katten, werden getest; geactiveerd (= opgeruwd) koolstof ("glassy carbon") bleek verreweg de geringste bindweefselreactie rond de electrodetip te veroorzaken. In experimenten met honden, waarbij deze elektroden trans-veneus in het hart werden gebracht (Richter et al. - 1981), lieten de geactiveerde koolstofelektroden een aanzienlijk lagere chronische prikkelingsdrempel zien in vergelijking met conventionele platina-electroden. Deze lagere chronische drempel werd inmiddels ook waargenomen bij implantaties in de mens.

Een ander pyrrholytisch koolstofproduct is koolvezel. Het materiaal is verwant aan "glassy carbon". De uiterlijke verschijningsvorm is die van zwart glasvezel.

Koolstofvezels kunnen worden gefabriceerd door verhitting van polyacrylonitrilvezels (PAN-vezels) in een inerte atmosfeer tot temperaturen van ver boven 2000° C (Morgan - 1975, Courtaulds Ltd.). Het resultaat is een zeer dunne vezel van puur koolstof, die flexibel is in verband met de uiterst geringe dikte van ongeveer acht μm (Grafil^R). De vezels zijn bijzonder licht in gewicht en vertonen een hoge treksterkte. Er worden verschillende soorten koolvezels gefabriceerd met onderling verschillende eigenschappen; één en ander houdt onder andere verband met de graad van grafitisatie die tijdens het productieproces wordt bereikt. De verschillende soorten worden weergegeven in tabel 1, ontleend aan de "data sheets" van Courtaulds Ltd. (Engeland). Het suffix -S betekent dat de vezels fabriekswege zijn bedekt met een dun laagje epoxyhars ter verbetering van de hanteerbaarheid van de vezels. Het materiaal is in gebruik ter versterking van kunstharsconstructies. Koolvezels worden geleverd in bundels van ongeveer 10.000 parallelle vezels.

Koolvezels zijn in staat elektrische stroom te geleiden. Gegevens over de longitudinale en transversale weerstand van Grafilvezels treft men aan in tabel 2.

Jenkins et al. (1977) gebruikten koolvezel (Grafil^R) als substituuut voor de achillespees bij schapen; uit dit in vivo experiment bleken de goede mecha-

nische eigenschappen van het materiaal, evenals het feit dat het materiaal goed door het lichaam werd geaccepteerd.

1	Material		Specific Gravity	Ultimate Tensile Strength	Young's Modulus	Specific Ultimate Tensile Strength	Specific Young's Modulus
	Units			GPa	GPa	GPa	GPa
	GRAFIL A-S		1.5	1.5	110	1.00	74
	GRAFIL XA-S		1.5	1.9	125	1.27	83
	GRAFIL HT-S		1.5	1.9	130	1.27	87
	GRAFIL HM-S		1.6	1.5	190	0.94	119

2	Property	Fibre	Units
	Longitudinal Electrical Resistivity	13	$\mu \Omega \text{ m}$
	Transverse Electrical Resistivity	approx 10	$\mu \Omega \text{ m}$
	Longitudinal Coefficient of Thermal Expansion	-1.0	$10^{-6}/\text{K}$
	Transverse Coefficient of Thermal Expansion	+17	$10^{-6}/\text{K}$
	Longitudinal Thermal Conductivity	105	W/m K
	Transverse Thermal Conductivity	—	W/m K
	Specific Heat Capacity	710	J/kg K

tabel 1 en 2

Gegevens betreffende de mechanische en elektrische eigenschappen van koolvezel (Grafil[®]), ontleend aan de "data sheets" van de fabrikant Courtaulds, Engeland.

Armstrong-James en Millar (1979) en Fox et al. (1980) beschreven het gebruik van koolvezel als micro-electrode, waarbij zij concludeerden dat één enkele koolvezel op basis van onder andere een gunstige signaal-ruis verhouding, zeer geschikt is als meetelectrode en tevens bruikbaar als stimulatie-electrode.

Takaiwa et al. (1981) beschreef het gebruik van koolvezelvilt (PAN-koolvezels) als materiaal voor een meetelectrode. Het ruisniveau (piek-piekwaarde) varieerde van 5-20 μV . De electrode-impedantie was, nagenoeg constant, ongeveer 900 Ohm in het frequentiegebied van 0,1-10.000 Hz. Deze resultaten deden niet onder voor die van de zilver-zilverchloride electrode.

Op grond van de gunstige eigenschappen van "glassy carbon" als stimulatie-electrode (Gibbons en Peckham - 1972) en de geringe weefselreactie van koolvezels bij implantatie (Jenkins et al. - 1977) werd, mede gezien de flexibiliteit van koolvezels, besloten Grafil type A te beproeven als materiaal voor elektroden bestemd voor implantatie in de darmwand (Starrenburg en Burger - 1982). Het vermoeden bestond, dat het materiaal ook als meetelektrode zou kunnen fungeren en voorts dat koolvezel, zijnde een flexibel niet-metaal, in gebruik als stimulatie-electrode minder chronische drempelstijging zou kunnen vertonen dan platina-electroden.

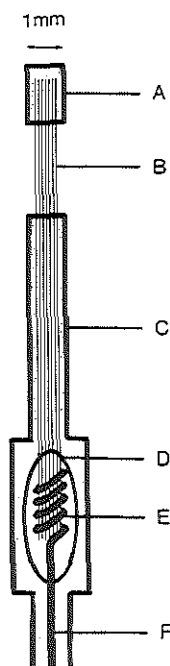
3.2 Constructie van de koolvezelelectrode

3.2.1 Materiaal en methode

Het eerder genoemde Grafil A werd gebruikt als materiaal voor de elektrode. Na het nodige experimenteren werd de volgende constructiewijze gevolgd: Allereerst dienen de koolvezels, zeker indien deze epoxy-gecoat zijn, zorgvuldig gereinigd te worden, bij voorkeur met methylethylketon in ultrasone reinigungsapparatuur. De bundel van 10.000 vezels wordt vervolgens gesplitst in kleinere bundeltjes van $\pm 600-800$ vezels. De lengte van de bundeltjes moet zodanig worden gekozen, dat van één bundeltje twee elektroden kunnen worden gemaakt. Dit biedt de beste garantie dat beide elektroden ongeveer evenveel koolvezels bevatten. Om, in verband met de electrostimulatie, de weerstand van deze bundeltjes niet te hoog te laten oplopen, kan slechts een beperkte lengte worden gebruikt; voor bovenstaande elektrode is dit ongeveer 6 cm (totale weerstand $\pm 100-150$ Ohm). Dit betekent dat een verbinding tot stand moet worden gebracht tussen koolvezels enerzijds en conventioneel draad anderzijds. Voor deze elektrode werd een achtaderig, Teflon-gecoat koperdraad gebruikt (Fa. Habia).

De Teflonisolatie wordt thermisch verwijderd over een afstand van 1 cm, waarna vervolgens het kale koperdraad over een afstand van ongeveer 5 mm om het bundeltje koolvezels wordt gewikkeld.

Hierna wordt de elektrische verbinding gezekerd door in twee lagen aangebracht vloeibaar zilvercement (Fa. Rijssen, Delft) op het omwikkelde deel van de koolvezels. Deze "elektrode" moet vervolgens omhuld worden door een isolerende laag, met uitzondering van dat gedeelte van de koolvezels dat als stimulerend oppervlak moet fungeren. Dit kan geschieden door de



"electrode" in een siliconenrubber "tubing" (Dow Corning) te schuiven. Op de plaats van de zilverlas dient de omhulling verwijd te zijn, teneinde ruimte te geven aan de trekontlasting en afdichting die later rond de las aangebracht wordt.

Hierna wordt de zilverlas afgedekt met twee componenten epoxyhars Araldite-D (Ciba-Geigy). Vervolgens wordt rond de koolvezels siliconenrubber type A (Dow Corning) gespoten tot aan het stimulerend oppervlak van de electrode. Tot slot wordt een siliconenrubber eindstopje om de koolvezels aangebracht.

fig. 3

Schematische weergave van een koolvezelelectrode.

- A = siliconenrubber eindstopje
- B = stimulerend oppervlak gevormd door onbedekte koolvezels
- C = siliconenrubber omhulling
- D = epoxyhars isolatie en trekontlasting
- E = verzilverde verbinding
- F = conventioneel draad

3.2.2 Resultaat

De aldus geconstrueerde electrode is weergegeven in fig. 3. Het niet door siliconenrubber bedekte deel B vormt het stimulerend oppervlak van de electrode. Het deel B is zeer flexibel.

De electrode is dus ontworpen voor intramurale implantatie in de dunne wand van het ileum van de hond op een wijze zoals afgebeeld in fig. 4 (zie ook hoofdstuk 5).

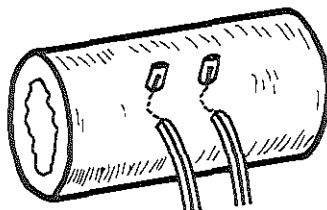


fig. 4

Wijze van implantatie van een bipolaire koolvezelelectrode in de wand van de dunne darm. Het gestippelde deel van de electrode verloopt in de wand van de darm.

3.3 Testen koolvezelelectrode. Methode en proefopstelling

3.3.1 In vitro

3.3.1.1 Bepaling van het stimulerend oppervlak

Inleiding

Het oppervlak van de stimulatie-electroden wordt in het algemeen berekend aan de hand van de afmeting van het niet geïsoleerde deel van de elektrode, welke het geometrische oppervlak vormt. Het effectief stimulerend oppervlak is dat deel van het geometrische oppervlak waar de daadwerkelijke overdracht van elektrische lading plaatsvindt en kan zowel groter als kleiner zijn dan het geometrisch bepaalde oppervlak.

Op grond van adsorptieproeven met waterstof is aangetoond dat, voor glad gepolijst platina, het effectief stimulerend oppervlak een factor 1,5 groter uitvalt dan het geometrisch berekende oppervlak (Brummer en Turner - 1977, Brummer - 1982).

De bepaling van het geometrische oppervlak van een koolvezelelectrode, opgebouwd uit talloze koolstofcilindertjes, is een praktisch onmogelijke opgave. Dit zou namelijk inhouden dat alle vezels geteld moeten worden, daarbij aangenomen dat alle koolstofcilindertjes exact dezelfde diameter hebben. Bovendien is de bijdrage aan het stimulerend oppervlak van de centraal in de bundel gelegen vezels onduidelijk.

Methode

Om deze problemen te vermijden, werd een methode ontwikkeld om het effectief stimulerend oppervlak te bepalen, gebaseerd op de polarisatiespanning voordat electrolysis optreedt.

Wanneer een kleine, constante spanning over een paar inerte elektroden in een NaCl-oplossing wordt aangelegd, zal er een korte stroompuls verlopen en zal waterstof gevormd worden aan de cathode en chloor aan de anode. Deze gasen vormen een voltaïsche cel: $\text{Cl}_2 | \text{NaCl} | \text{H}_2$, die de stroom zal tegenwerken. De electromotorische kracht van deze cel kan berekend worden met behulp van de volgende formule (Kohlrausch - 1962):

$$E = (E_{\text{OCl}_2} - E_{\text{OH}_2}) - \frac{RT}{F} \ln \frac{a_{\text{Na}} \cdot a_{\text{Cl}}}{\sqrt{P_{\text{Cl}_2} P_{\text{H}_2}}}$$

Wanneer de buitendruk gelijk is aan 1 atmosfeer, dan is $P_{\text{Cl}_2} = P_{\text{H}_2}$ = maximaal 1. Omdat $E_{\text{OCl}_2} = 1,358$ Volt en $E_{\text{OH}_2} = 0,000$ V (per definitie), kan de formule gereduceerd worden tot:

$$E = 1,358 - 2 \cdot 0,05914 \log. a_{\text{NaCl}}$$

Voor een verdunde oplossing komt de activiteit (a) van de NaCl-ionen ongeveer overeen met de concentratie. Voor de gebruikelijke fysiologische zoutoplossing is $C_{\text{NaCl}} = 0,154$ mol/l. Derhalve zal electrolyse niet optreden indien een voltage kleiner dan 1,45 V wordt toegepast (bij 25° C).

Aangenomen wordt dat geen electrolyse zal optreden wanneer een constante spanningspuls van 600 mV (dus ruim onder de waarde 1,45 V) wordt gebruikt. Na de vorming van de voltaïsche cel zal er geen stroom meer lopen. Dit is echter niet geheel juist, daar een kleine hoeveelheid gas zal oplossen en zich door diffusie van de electrode zal verwijderen, waardoor een zeer kleine stroom zal blijven lopen om dit effect te compenseren. Wanneer de stroompuls wordt geïntegreerd over een tijd die lang genoeg is om de stroom naar een zeer laag, praktisch constant niveau te laten dalen, zal de lading evenredig zijn met het effectief stimulerend oppervlak van de electrode. Experimenteel werd bevestigd dat de lading: $Q_t = \int_0^t I_t dt$ evenredig is met het oppervlak van de kleinste electrode, indien voor de andere electrode een zeer groot oppervlak wordt gekozen. Als grote electrode (anode) werd een bundel koolvezels van 10.000 stuks met een lengte van 1 meter gebruikt.

Om deze methode in de praktijk te kunnen gebruiken, werd een apparaat* geconstrueerd dat een constante spanningspuls aflevert van 600 mV aan de grote koolvezelelectrode (anode) enerzijds en aan de testelectrode (cathode) anderzijds. De stroompuls die verkregen wordt, wordt vervolgens geïntegreerd over een periode van 20 seconden. De waarde van deze integratie kan in arbitraire eenheden op een digitale display worden uitgelezen. IJking vindt plaats door gebruik te maken van een vijftal platina-iridium 10% elektroden met een bekend geometrisch oppervlak van 100, 75, 50, 25 en 12,5 mm² (zie fig. 5). Met behulp van de 100 mm²-platina electrode wordt de digitale display ingesteld op 100. Vervolgens worden de overige elektroden gemeten. Hiervan kan na 40 seconden (20 seconden integratietijd) de waarde van het oppervlak in mm² worden afgelezen. De ijking wordt als juist beschouwd, indien de oppervlakken van de grotere elektroden (50 mm² en 75

* ontwerp en constructie: G.C. Burger

mm²) niet meer dan 5% afwijkt van de bekende geometrische oppervlakken; bij de kleinere elektroden wordt 10% afwijking als acceptabel beschouwd. Gedurende de bepalingen dient de temperatuur constant gehouden te worden, daar de meting temperatuurgevoelig is. Daar de ijking plaatsvindt met platina elektroden, is de methode zeer geschikt voor de oppervlaktbepaling van platina elektroden. In theorie lijkt de methode echter geschikt voor alle inerte elektroden; in dit verband wordt koolvezel als inert materiaal beschouwd.

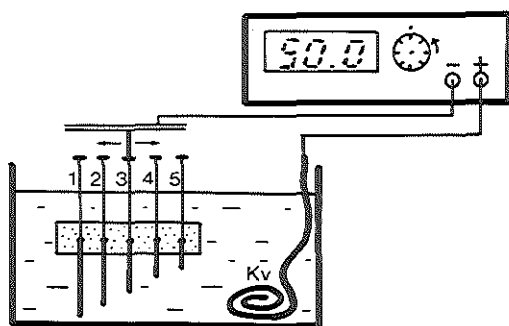


fig. 5

Meetopstelling bij de bepaling van het stimulerend oppervlak van koolvezelelektroden. Met behulp van een vijftal platina-iridium 10% elektroden (1-5) met oppervlakken van 100, 75, 50, 25 en 12,5 mm² wordt het oppervlaktbepalingsapparaat (rechtsboven) geijkt. Hierna worden de ijkelektroden verwijderd en vervangen door de te meten koolvezelelektrode. Na 40 seconden kan het stimulerend oppervlak in mm² worden uitgelezen op de digitale display. Als grote anode fungeert een bundel koolvezels van 10.000 stuks met een lengte van 1 meter (Kv). De meting geschiedt in NaCl 0.9% bij kamertemperatuur.

De oppervlaktbepaling van de koolvezelelektroden vindt op dezelfde wijze plaats; na ijking van de apparatuur met de reeks platina elektroden worden deze verwijderd en wordt de onbekende koolvezelelektrode op de plaats van de ijkelektroden aangesloten (1-5). Na 40 seconden wordt het oppervlak in mm² uitgelezen. Het is van belang, dat de meting onder trillingsvrije omstandigheden geschiedt, daar beweging van de koolvezelelektrode in de vloeistof een hogere waarde te zien geeft.

3.3.1.2 Ruis

Inleiding

Alvorens een onbekend materiaal te gebruiken voor een electrode die bio-electrische signalen moet opnemen, is het wenselijk om het ruisgedrag van de electrode te kennen. De interpretatie kan immers bemoeilijkt worden, wanneer de ruis percentueel een groot deel vormt van het verkregen signaal (Flasterstein - 1966).

Als registratie-electroden worden, onder meer vanwege het gunstige ruisgedrag, vaak zilver-zilverchloride elektroden toegepast (Ag-AgCl-electroden). Het gunstige ruisgedrag en de stabiliteit ontleent de electrode aan het zilverchloridelagje, dat op de zilverelectrode is aangebracht (Geddes - 1972).

Methode

Teneinde het ruisgedrag van koolvezelelectroden te testen, werden vergelijkende metingen met bipolaire Ag-AgCl-electroden uitgevoerd in NaCl 0,9% bij kamertemperatuur. Er werden bipolaire koolvezelelectroden gebruikt met een oppervlak van 20 mm² (bepaald op de beschreven wijze in 3.3.3.1) en Ag-AgCl-electroden, eveneens met een (geometrisch bepaald) oppervlak van 20 mm². De Ag-AgCl-electroden werden twee uur voor de start van het experiment geprepareerd en gechlloreerd met 500 mA.sec.cm² (Geddes - 1972). Deze tijd werd benut als stabiliseringsperiode in de NaCl-oplossing. De koolvezelelectroden werden vijf minuten voor de start van het experiment in het bad geplaatst na ultrasone hydratatie.

Allereerst werd het ruisniveau van de Ag-AgCl-electroden bepaald. Beide elektroden werden verbonden met de ingangen van een Hewlett Packard bio-medische versterker, type 8811A (ingangsimpedantie 50 MOhm) die op zijn beurt verbonden was met een Siemens Mingograph 81 "ink jet"-schrijver. De bandbreedte van de versterker werd ingesteld op een frequentiegebied van 0,15-100 Hz. Vervolgens werden de koolvezelelectroden op gelijke wijze getest.

3.5.1.3 Vervorming

Inleiding

Een andere eis die aan de registratie-electrode wordt gesteld, is het onver-

vormd weergeven van het op te nemen signaal. Vervorming van het bio-electrisch signaal is een complexe zaak, waarbij de ingangsimpedantie van de gebruikte versterker een rol speelt, alsmede de electrode-impedantie, die afhankelijk is van het oppervlak en de te registreren frequentie. Behoudens deze factoren speelt ook mogelijk de aard van het electrodemateriaal een rol (Geddes - 1972).

Moeilijkheden kunnen worden vermeden door het gebruik van versterkers met een ingangsimpedantie, die hoger is dan die van het electrodesysteem (Geddes - 1972).

Methode

Om eventuele vervorming door het electrodemateriaal zelf op het spoor te komen, werd een test uitgevoerd waarbij een blok golf van 10 mA, 5 ms. pulsbreedte en een frequentie van 10/s in een physiologische zoutoplossing werd gestuurd; deze blok golf werd opgevangen door een paar Ag-AgCl- en een paar koolvezelelectroden. De electrodeparen hadden een oppervlak van respectievelijk 20 mm² (geometrisch) en 25 mm² (electrochemisch).

De meetopstelling is weergegeven in fig. 6. Met deze signalen werden de volledig differentiële ingangen (ingangsimpedantie 2 MOhm) van een Tektronix 405 oscilloscoop gevoed, zodat de spanning over de Ag-AgCl-electroden werd weergegeven op het bovenste kanaal en de spanning over de koolvezelelectroden op het onderste kanaal.

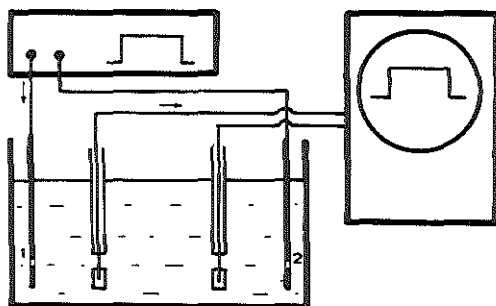


fig. 6

Meetopstelling ten tijde van de vervormingsmeting van een op te nemen signaal. Een constante stroompuls wordt via twee platina-iridium 10% elektroden (1 en 2) in een NaCl 0.9% oplossing gestuurd. Dit signaal wordt opgevangen door de tussengeplaatste koolvezelelectroden en naar een oscilloscoop gevoerd. De test wordt herhaald met Ag-AgCl elektroden.

3.3.1.4 Electrostimulatie

Inleiding

Doel van dit deel van het onderzoek was na te gaan bij welke stroomsterkten di-atomaire gasvorming aan de elektroden zou optreden bij een gefixeerde pulsduur en frequentie (Bergveld - 1976). Een vergelijking met platina-iridium elektroden (endocardiale elektroden) werd gemaakt in verband met de gedachte, dat dit proces aan de platina cathode sneller zou kunnen optreden dan aan de koolvezelcathode; platina wordt immers gebruikt als catalysator bij de vorming van waterstof (waterstofelektrode).

Een ander aspect vormt de polarisatie van de elektrode. Dit is het verschil van de anode- en cathodepotentiaal in rusttoestand en in stroomvoerende toestand (Kohlrausch - 1962). Aan de potentiaal in stroomvoerende toestand kunnen twee delen onderscheiden worden (Lewin et al. - 1967) (fig. 7). Bij het inschakelen van de stroom treedt een op de oscilloscoop slecht zichtbare, zeer snelle potentiaalstijging op, welke gebaseerd is op de spanningsverhoging over de nagenoeg Ohmse weerstand van de elektroden en het elektrolyt tussen de elektroden (Dymond - 1976). Hierna vindt, onder invloed van processen die de ladingsoverdracht verzorgen over de grenslaag elektrode-elektrolyt, een graduele afbuiging van de spanningskromme plaats. Deze electrochemische processen vertegenwoordigen een resistieve component, die uit meerdere afzonderlijke componenten bestaat en een capacitatieve component (:de dubbellaag). Uit het oogpunt van efficiënte stimulatie treedt het minste energieverlies op bij capacitatieve ladingsoverdracht (Dymond - 1976). Aan het eind van de puls treedt normaliter een geleidelijke daling op van de spanning, doordat de concentratie van ionen rond de elektrode geleidelijk de concentratie van het elektrolyt bereikt (Bergveld - 1976, Dymond - 1976).

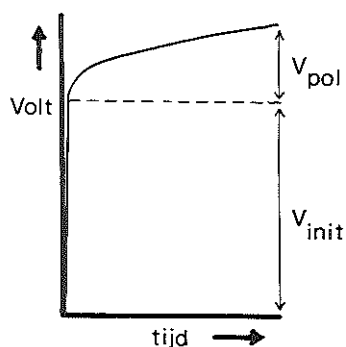


fig. 7
Schematische voorstelling van een polarisatiekromme bij constante stroomstimulatie. De scherpe stijging van de spanning na het inschakelen van de stroom vormt de initiële spanningssprong. De tijdens de graduele afbuiging van de kromme opgebouwde spanning vormt de polarisatiespanning i.e.z. (V_{pol}).

In dit verband moet worden vermeld dat de constante stroomstimulator in dit onderzoek gebruikt, de elektroden aan het eind van de puls kortsluit, zodat op de oscilloscoop dit verschijnsel niet te zien is.

De snelle initiële spanningssprong is rechtevenredig met de stroomsterkte en in een bepaalde proefopstelling met elektroden van bepaalde weerstand constant. De hierna volgende graduele kromming wordt bepaald onder andere door de aard van het electrodemateriaal, de stroomsterkte per oppervlak elektrode en de pulsduur. De resistieve component van de polarisatie werkt de ladingsoverdracht van elektrode naar weefsel tegen (Kohlrausch - 1962, Dymond - 1976, Barold et al. - 1981). Vooral bij kleine elektrode-oppervlakken (hoge stroomdichtheid) kan de polarisatie-impedantie grote waarden bereiken (Barold et al. - 1981). Daar de stroomdichtheid per oppervlak elektrode bij gebruik van kleine elektroden toeneemt, kan niettemin toch een netto besparing aan stimulatie-energie worden bereikt (Barold et al. - 1981).

Voor de praktijk betekent dit, dat een elektrode met een lage polarisatiespanning en een voornamelijk capacitatieve ladingsoverdracht wenselijk is. Door zijn vezelstructuur vormt de koolvezelelektrode een poreus oppervlak, hetgeen mogelijk een gunstige invloed heeft op de polarisatie van de elektrode (Amundson et al. - 1979).

Methode

Electrostimulatie werd gesimuleerd in een NaCl 0.9% oplossing bij kamertemperatuur. Er werd gebruik gemaakt van een voor dit onderzoek gebouwde constante stroomstimulator* (inwendige weerstand 10^{11} Ohm, ontlading van de elektroden aan het eind van iedere puls), die pulsen van variabele stroomsterkte, duur 5 ms en een frequentie van 10/s afleverde aan een platina-iridium 10% elektrode (cathode) en een zeer grote koolvezelelektrode (anode). De grote anode ($\pm 0.25 \text{ m}^2$) werd gebruikt om invloed van de anode te minimaliseren (Dymond - 1976).

Voor de test werden de elektroden zorgvuldig ultrasoon gereinigd in een oplossing van 95% ethanol en 5% methanol. De spanningskrommen werden gevisualiseerd op een Tektronix 405 oscilloscoop. De oscilloscoop werd gebruikt in een "single sweep" modus, zodat de voltagekrommen, corresponderend met de oplopende stroomsterkten, boven elkaar werden geprojecteerd

* ontwerp en constructie: G.C. Burger

op de foto, die van het beeldscherm werd genomen. Dezelfde serie pulsen werd afgeleverd aan een koolvezelelektrode. De platina-iridium 10% elektrode bezat een geometrisch oppervlak van 20 mm², terwijl de koolvezelelektrode 25 mm² groot was.

3.3.1.5 Stabiliteit

Inleiding

In de kortdurende in vitro stimulatie-experimenten, zoals hierboven beschreven zijn, leverde de stabiliteit van de koolstofvezel type A geen problemen op. Het was echter de vraag of de stabiliteit op langere termijn, zowel onder anodale als cathodale omstandigheden, voldoende zou zijn. Immers, "glassy carbon" blijkt zich als cathode inert te gedragen, doch als anode is het gevoelig voor "corroderende" invloeden (Gibbons en Peckham - 1972).

Teneinde te beoordelen of koolstofvezels ook een dergelijke anodale gevoeligheid zouden bezitten, werden de volgende tests uitgevoerd.

Methode

- Test 1

Eén paar koolvezelelektroden werd in een bad met NaCl 0,9% geplaatst en aangesloten op een continue gelijkstroom van 3 mA/mm² (elektrode-oppervlakken 24 en 26 mm²).

- Test 2

Teneinde het anodale gedrag onder meer normale omstandigheden te beproeven, werd in vitro stimulatie uitgevoerd op één paar koolvezelelektroden met oppervlakken van respectievelijk 34 mm² en 33 mm². De elektrode met het stimulerend oppervlak van 34 mm² deed dienst als anode. Er werd gestimuleerd met 3 mA, 1 ms. en 4/s. De stimulatie vond plaats in 500 ml fysiologische zoutoplossing bij kamertemperatuur.

- Test 3

De alternerende stimulatievorm, waarbij beurtelings de anode en cathode worden omgepoold, werd toegepast op één paar koolvezelelektroden met respectievelijke oppervlakken van 50 en 51 mm². De stimulusparameters waren 4 mA, 1 ms. en 4/s. Gedurende 45 dagen werd alternerende stimulatie uitgevoerd in een fysiologische zoutoplossing bij kamertemperatuur.

3.3.2 Testen van de koolvezelelectrode in vivo

Inleiding

Een goede biocompatibiliteit is een vereiste voor materialen bedoeld voor lange termijn implantaties. Van "glassy carbon" is bekend dat het slechts weinig lichaamsreactie teweegbrengt (Mooney et al. - 1974, Kenner et al. - 1975). Wat betreft de bindweefselreactie rond in skeletspieren van de kat geïmplanteerde stimulatie-electroden, tonen recente onderzoeken van Weidlich et al. (1980) en Richter et al. (1981) aan, dat er een duidelijke superioriteit bestaat van "geactiveerde" koolstofelectroden ten opzichte van conventionele platina-electroden. Bij implantatie als peessubstituut in schapen en konijnen (Jenkins et al. - 1977) bleken koolstofvezels een goede biocompatibiliteit te vertonen. Over de weefselreactie rond koolvezels die gebruikt worden in electrostimulatie-experimenten in het dierlijk lichaam, zijn geen gegevens bekend.

Bij de implantatie van koolvezelelectroden, zoals die voor dit experiment werden geconstrueerd, bestaat niet alleen onzekerheid omtrent de reacties van koolvezels zelf, maar ook omtrent andere delen van de electrode. Immers, het zwakke punt in de constructie van de electrode wordt gevormd door de verbinding tussen koolvezels en conventioneel draad.

Uiteindelijk werd gebruik gemaakt van de zilver-epoxyhars verbinding (BD 8667), zoals deze bij de constructie van de koolvezelelectrode werd beschreven (zie 3.2.1).

Methode

Om één en ander te testen werden enkele implantatie-experimenten uitgevoerd op Beagles en bastaardhonden. Aanvankelijk werden alleen passieve elektroden geïmplantéerd; later werden de elektroden gekoppeld aan verschillende typen, speciaal voor dit doel ontworpen en gebouwde implanterbare electrostimulatoren* (zie fig. 48).

Hieronder volgt een overzicht van de verschillende experimenten:

Hond	Duur implantatie	Implantaat	Stimulatiewijze
B5710	28 dagen	3 paar elektroden	geen
B699	21 dagen	1 paar elektroden + stimulator	3,4 mA, 1,5 ms., 5/s.

* ontwerp: G.C. Burger

constructie: G.C. Burger en A.J.M. Starrenburg

RH244	21 dagen	1 paar electroden + stimulator	3,6 mA, 1,5 ms., 5/s.
RH246	21 dagen	1 paar electroden + stimulator	alt. 3,5 mA, 1,7 ms., 5/s.
RH247	42 dagen	1 paar electroden + stimulator	alt. 3,5 mA, 1,7 ms., 5/s.
BD8667	44 dagen	2 paar electroden + 2 stimulatoren	alt. 2,4 mA, 1,8 ms., 3/s.

3.4 Resultaten

3.4.1 In vitro

3.4.1.1 Bepaling oppervlak

De grootte van het stimulerend oppervlak van koolvezelelectroden wordt bepaald door het aantal koolvezels per electrode en de lengte van het ongeïsoleerde deel. In de experimenten werden door elkaar electroden gebruikt, waarvan het oppervlak varieëerde tussen 18-50 mm² per electrode. Indien de electroden paarsgewijs worden gemaakt, kan het onderlinge verschil in oppervlak vaak binnen de 10% gehouden worden. Electroden van één bepaald oppervlak kunnen het best gemaakt worden door, alvorens het eindstopje aan te brengen, eerst de oppervlakte van de kale vezels te meten en naar verhouding in te korten. Hierna wordt het eindstopje aangebracht (fig. 2).

3.4.1.2 Ruis

De resultaten van de ruistest zijn onder elkaar weergegeven in fig. 8. De bovenste registratie geeft de ruis weer van de Ag-AgCl-electroden, de middelste de ruis van de koolvezelelectroden en geheel onder de eigen ruis van de versterker.

Zowel voor de Ag-AgCl-electrode als de koolvezelelectroden blijft het ruisniveau (piek-piekwaarde) binnen de 10 μ V, waarvan een belangrijk deel nog wordt veroorzaakt door de versterker.

3.4.1.3 Vervorming

De blok golf, zoals die werd geregistreerd, is weergegeven in fig. 9. In het

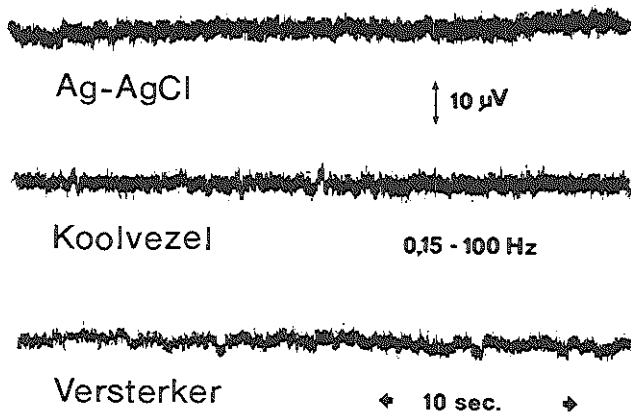


fig. 8

Resultaten van ruismeting van Ag-AgCl en koolvezelelectroden. De meting geschiedt in NaCl 0.9%. De metingen vonden ná elkaar plaats.

- bovenste kanaal:
ruisniveau van een Ag-AgCl electrode
- middelste kanaal:
ruisniveau van een koolvezelelectrode
- onderste kanaal:
ruisniveau van de versterker

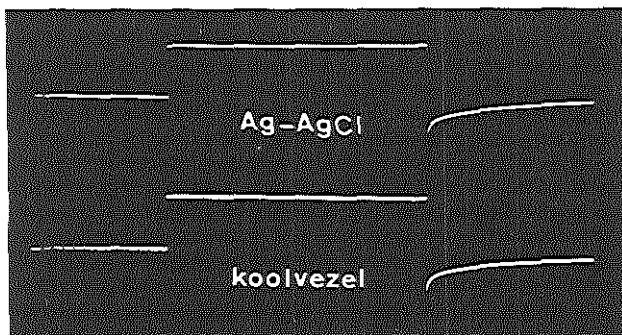


fig. 9

Resultaten van de vervormingstest. Vervorming van een constante stroompuls (10 mA, 5 ms, 10/s) opgevangen door een bipolaire Ag-AgCl en koolvezelelectrode in een NaCl 0.9% oplossing.

bovenste deel is de blokgolf van de Ag-AgCl-electroden te zien en in het onderste deel die van de koolvezelelectrode.

Beide electrodetypen vertonen een accurate weergave van de blokgolf.

3.4.1.4 Electrostimulatie

Gasvorming

Het moment waarop di-atomair gas wordt gevormd aan het electrode-oppervlak, is aan de polarisatiekromme te zien. Wanneer de curve een horizontaal verloop krijgt, treedt deze gasvorming op (Bergveld - 1976). In fig. 10 is dit schematisch weergegeven. Ook met het blote oog zijn dan gasbelletjes zichtbaar aan het oppervlak van de electrode.

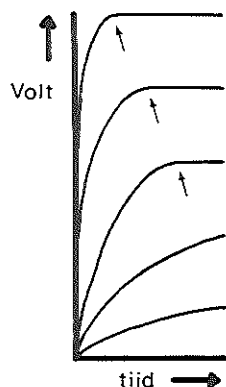


fig. 10
Schematische weergave van polarisatiekrommen bij oplopende stroomsterkte en constante stroomstimulatie. Di-atomaire gasvorming treedt op rond de punt van de electrode, wanneer de curve een horizontaal verloop aanneemt (zie pijltjes).

In fig. 11 zijn de spanningskrommen te zien voor een platina-iridium 10% electrode bij oplopende stroomsterkten. De kromme krijgt een vlak verloop bij 20 mA. De stroomdichtheid bedraagt hierbij 1 mA/mm² (pulsduur 5 ms., frequentie 10/s.). Voor de koolvezelelectrode in fig. 12 is dit eveneens 20 mA. De stroomdichtheid hier is 0.8 mA/mm².

Voor vijf andere platina-iridium 10% electroden bedroegen deze waarden bij dezelfde pulsduur en frequentie: 0.9, 0.9, 1.2, 1.0 en 1.0 mA/mm² (gemiddeld 1.0 mA). Voor vijf andere koolvezelelectroden bedroegen deze waarden 0.9, 1.1, 1.0, 0.8 en 0.8 mA (gemiddeld 0.9 mA).

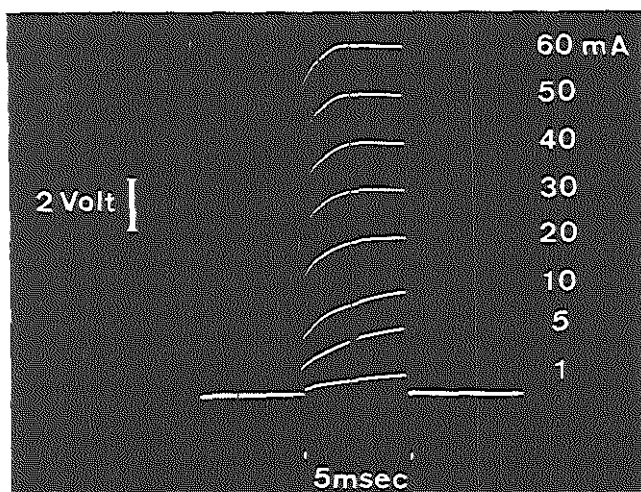


fig. 11
Polarisatiekrommen van een platina-iridium 10% electrode, geometrisch bepaald stimulerend oppervlak van 20 mm², bij oplopende stroomsterkte per puls. Stimulatiefrequentie: 10/s. Pulsduur: 5 ms. Di-atomaire gasvorming treedt op bij een puls van 20 mA.

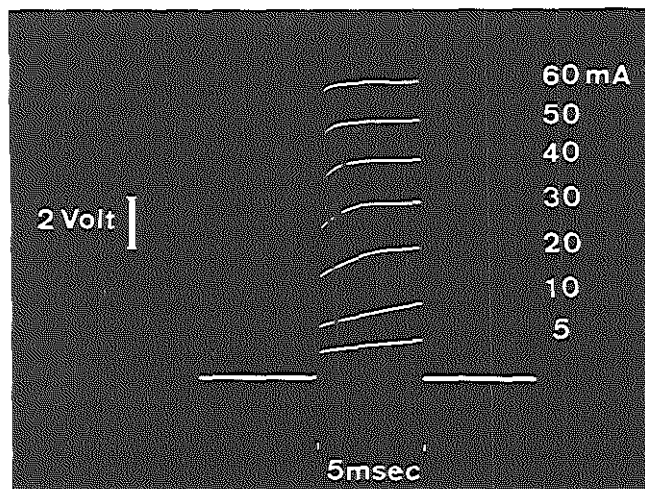


fig. 12
Polarisatiekrommen van een koolvezelelectrode, electrochemisch bepaald stimulerend oppervlak 25 mm², bij oplopende stroomsterkte per puls. Stimulatiefrequentie: 10/s. Pulsduur: 5 ms. Di-atomaire gasvorming treedt op bij een puls van 20 mA.

Polarisatie

De polarisatiespanning (V_{pol}) als aangegeven in fig. 7 (Lewin et al. - 1967) voor de platina-iridium 10% electrode en de koolvezelelectrode is weergegeven in fig. 13.

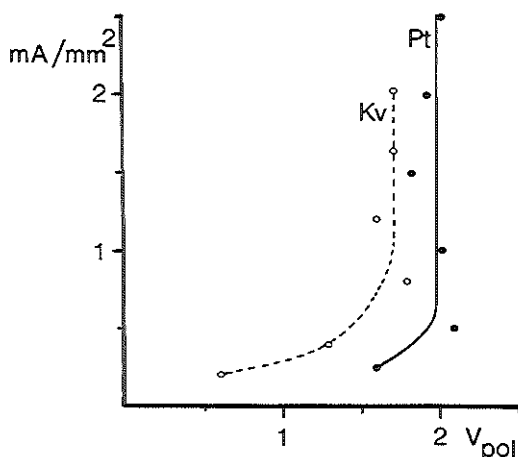


fig. 13

Polarisatiespanning (V_{pol}) van platina-iridium 10% en koolvezelelectroden bij oplopende stroomdichtheid, berekend uit de gegevens in fig. 11 en 12. Bij een stroomdichtheid van ongeveer 1 mA/mm² krijgen de curven een parallel verloop (bij een pulsduur van 5 ms en een frequentie van 10/s). Boven deze grens vindt onder de gegeven omstandigheden di-atomaire gasvorming plaats aan de elektroden.

Vanaf een stroomdichtheid van ± 1 mA/mm² verlopen de polarisatiespanningen voor beide elektroden parallel. In dit traject vindt bij de gegeven pulsduur en frequentie di-atomaire gasvorming plaats aan de elektroden. Beneden deze grens bestaat een verschil in polarisatiespanning, vooral bij lage stroomdichtheid. De koolvezelelectrode vertoont een lagere polarisatiespanning. De polarisatiekrommen van koolvezelelectroden verlopen ook vlakker dan die van de platina-iridium 10% elektroden (fig. 11 en 12), hetgeen kan duiden op een grotere capacitatieve component in de ladingsoverdracht; het oppervlak van de elektroden is echter niet gelijk.

3.4.1.5 Stabiliteit

- Test 1

Vrijwel direct na het inschakelen van de gelijkstroom trad sterke gasvorming op rond beide elektroden. Na een verblijf van ongeveer 10 minuten in NaCl 0.9% trad een breuk op in alle vezels van de anode. De cathode bleef macroscopisch normaal.

- Test 2

Na 28 dagen van voortdurende, gepulste stimulatie bleken alle vezels van de anode te zijn gebroken. De cathode leek macroscopisch geheel intact. Ook bij lichtmicroscopisch onderzoek waren er geen aantastingsverschijnselen te zien. In fig. 14 en fig. 15 zijn respectievelijk de vezels van de gebruikte cathode en ongestimuleerde koolvezels afgebeeld.

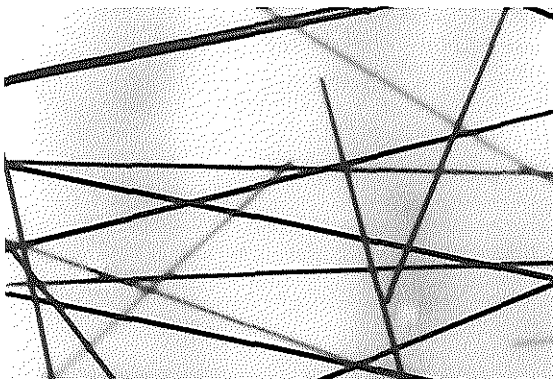


fig. 14
Lichtmicroscopisch beeld van delen van een koolvezelcathode na 6 weken in vitro stimulatie in NaCl 0.9%. Stimulerend oppervlak: 33 mm². Stimulatieparameters: 3 mA, 1 ms, 4/s.

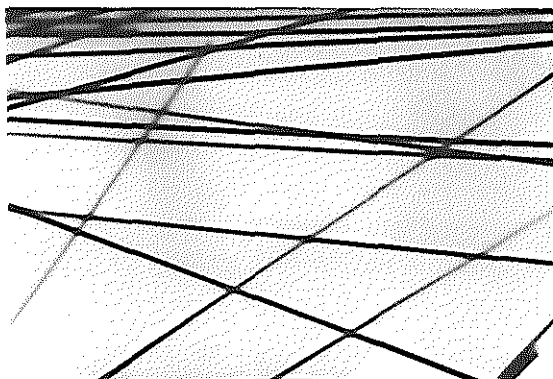


fig. 15
Lichtmicroscopische afbeelding van niet gestimuleerde koolvezels. De dikte van de vezels bedraagt ongeveer acht micrometer.

- Test 3

De alternerende stimulatievorm bleek de aantasting van de anode te kunnen beperken. Aan het eind van de stimulatieperiode (45 dagen) bleken geen van beide electroden macroscopische veranderingen te vertonen. Onder het lichtmicroscop (zie fig. 16) toonden de vezels evenmin aantastingsverschijnselen, terwijl beide electroden gedurende de stimulatieperiode toch beurtelings als cathode en anode dienst hadden gedaan.

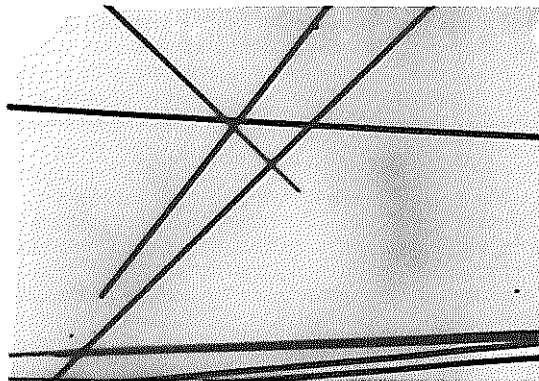


fig. 16

Lichtmicroscopisch beeld van koolvezels die gedurende 6 weken aan continue alternerend gepulste stimulatie onderworpen zijn geweest in NaCl 0.9%. Stimulerend oppervlak: 50 mm². Stimulatieparameters: 4 mA, 1 ms, 4/s.

3.4.2 In vivo.

De implantatie-experimenten in de honden B5710, B699, RH244 en RH246 mislukten.

Bij de proefdieren RH247 en BD8667 bleven de stimulatoren naar behoren functioneren en trad geen breuk in de electroden op. Eén van de in totaal zes electrodelassen vertoonde enige corrosieverschijnselen. De overige lassen hadden macroscopisch een normaal aspect.

In verband met de harde consistentie van koolvezels konden histologische coupes van de darmwand pas gemaakt worden na het verwijderen van de vezels.

In fig. 17 is het histologisch beeld te zien van een deel van de circulaire spierlaag van het terminale ileum met centraal een grillig gevormde spleet (K). De spleet is gelegen in de circulaire spierlaag en bevat nog enkele resten van koolvezels. Rond deze spleet, waarin de koolvezels zich bevonden hebben, is reactief weefsel zichtbaar, dat een enigszins oedemateuze indruk maakt en naast verspreide lymphocyten vrij veel eosinophile leucocyten bevat. De dikte van het reactieve weefsel varieert van 100-300 μ m. Koolvezels die deel uitmaakten van de uit de spleet (K) verwijderde elec-

trode (alternerende stimulatie gedurende 28 dagen, totale implantatietijd 44 dagen) worden getoond in fig. 18. Bij lichtmicroscopisch onderzoek worden geen duidelijke aantastingsverschijnselen waargenomen.

fig. 17

Lichtmicroscopische afbeelding van de weefselreactie rond een koolvezelelectrode na een implantatietermijn van 6 weken in de wand van het ileum. Gedurende 28 dagen werd continue alternerend gepulste elektrische stimulatie uitgevoerd. In de circulaire spierlaag bevindt zich een grillig gevormde spleet (K), waarin zich de koolvezelelectrode heeft bevonden. In verband met het snijden van de coupes werd deze verwijderd. De dikte van de reactieve weefsellaag rond de electrode varieert van 100-300 μm . Haematoxylineosine kleuring.

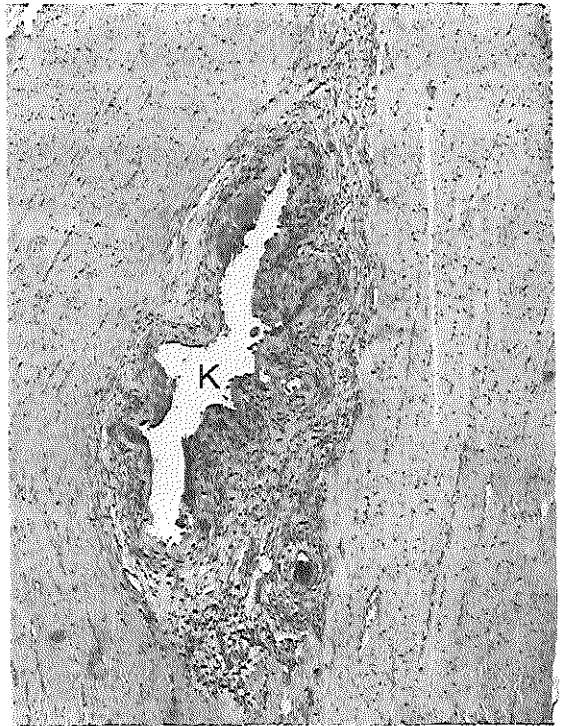
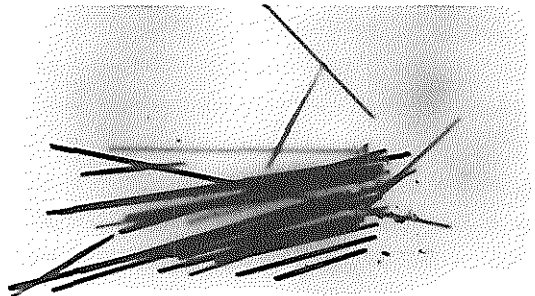


fig. 18

Lichtmicroscopisch beeld van koolvezels afkomstig uit de spleet K (zie fig. 17). Oppervlak van de electrode: 20 mm^2 . Stimulatieparameters: alternerende stimulatie, 2,4 mA, 1,8 ms, 3/s.



3.5 Discussie

Koolstof, een niet-metaal, blijkt een interessant electrodemateriaal te zijn. Tot op heden bestaat de meeste ervaring met "glassy carbon", een glasachtige koolstofvariant. De biocompatibiliteit van dit materiaal is zonder meer goed te noemen (Gibbons en Peckham - 1972, Mooney et al. - 1974, Kenner et al. - 1975). Daar het materiaal behoort tot het grafiet met lage weerstand, behoort conductie van elektrische stroom tot de mogelijkheden. Hierdoor wordt in principe de mogelijkheid geschapen dit koolstof te gebruiken als electrodemateriaal. De ervaring hiermee is echter tot op heden nog betrekkelijk gering te noemen. In vitro studies laten zien, dat het "glassy carbon" goede eigenschappen heeft om het als stimulatie- en meet-electrode te gebruiken (Kingma - 1977). Niettemin is voorzichtigheid geboden bij electrostimulatie met dit materiaal onder anodale omstandigheden. In vitro en in vivo onderzoek toont aan dat de anode aangetast kan worden, terwijl de cathode een inert gedrag vertoont (Gibbons en Peckham - 1972).

Het gunstige gedrag van het materiaal als cathode gebruikt, wordt bevestigd door het onderzoek van Weidlich et al. (1981), waarin het "glassy carbon" met betrekking tot de weefselreactie en de chronische stimulatie-drempel superieur bleek te zijn aan conventionele platina-electroden (cardiaal pacemakerexperiment).

Koolvezel is eveneens een pyrrholytisch koolstofproduct. De eigenschappen van de vezel worden onder meer bepaald door de mate van grafitisatie en de grondstof, waaruit koolvezel wordt gefabriceerd (Morgan - 1975). De Fa. Courtaulds gebruikt hiervoor het polyacrylonitril. Men zij er derhalve op bedacht, dat koolvezels een heterogeen product vormen.

In bio-medisch opzicht zijn de koolvezels interessant. Dier-experimenteel onderzoek heeft aangetoond, dat de vezels mogelijk als substituuat voor pezen en kruisbanden zijn te gebruiken (Jenkins et al. - 1977). Uit dit onderzoek is tevens gebleken dat het materiaal een goede biocompatibiliteit bezit. Alhoewel de koolvezels een behoorlijke mate van flexibiliteit bezitten, is de vervormbaarheid begrensd.

De ervaring met koolvezels als electrodemateriaal is beperkt. Armstrong-James en Millar (1979) en Fox et al. (1980) ontwierpen een micro-electrode op basis van één enkele koolstofvezel. Wat betreft de registratie-eigenschappen doet deze micro-electrode niet onder voor de veel gebruikte platina gecoate Tungsten-in-glas micro-electrode. De piek-piekwaarde van de

ruis ligt onder het niveau van 10 μ V in een frequentiegebied van 10 Hz-10 kHz (Fox, Armstrong-James en Millar - 1980). Deze micro-electrode lijkt tevens geschikt te zijn voor electrostimulatie van axonen en afzonderlijke cellen.

Ervaring met koolvezels gebruikt in een "macro-electrode" zijn eveneens beperkt. Takaiwa et al. (1981) gebruikte koolvezelvlit als meetelectrode en tegelijkertijd als drukopnemer in de urethra. Er wordt geen melding gemaakt van gebruik als stimulatie-electrode.

In het eigen onderzoek is het mogelijk gebleken met behulp van deze vezels een electrode te construeren, die door zijn flexibiliteit geschikt lijkt voor implantatie in organen die tijdens hun functioneren aan vervorming onderhevig zijn. Tot dusver bestaat er uitsluitend enige ervaring met de implantatie in de wand van het ileum van de hond; de langste implantatieduur bedroeg 44 dagen. Bij explantatie vertoonde géén van de koolvezelelectroden macroscopisch tekenen van vezelbreuk. Of koolvezelelectroden intact zullen blijven in sneller contraherende skeletmúsculatuur, is de vraag. De, in het kader van dit onderzoek, verrichte in vitro experimenten suggereren de bruikbaarheid van koolvezels als registratie-electroden.

Wat betreft vervorming van een op te nemen signaal, doet de koolvezelelectrode niet onder voor de Ag-AgCl electrode. Het ruisniveau is bijzonder gunstig met piek-piek waarden kleiner dan 10 μ V in een frequentiegebied van 0,15-100 Hz. Deze bevindingen komen overeen met die van Fox, Armstrong-James en Millar (1980) en Takaiwa et al. (1981). Het voordeel ten opzichte van de Ag-AgCl-electroden, die eveneens een dergelijk gunstig ruisniveau bezitten, is dat er geen chloreringsproces noodzakelijk is. Voorts kan de koolvezelelectrode, na een korte bevochtigingsperiode, direct worden gebruikt, terwijl voor de stabilisatie van Ag-AgCl elektroden een langere periode wenselijk is (Geddes - 1972). Koolvezelelectroden kunnen meerdere malen worden gebruikt (eigen ervaring), terwijl Ag-AgCl elektroden opnieuw moeten worden geprepareerd en bovendien soms tekenen kunnen vertonen van instabiliteit, een verschijnsel dat bij de koolvezelelectroden nimmer werd waargenomen. In de praktijk konden via koolvezelelectroden zonder veel problemen fraaie EMG's uit de wand van het ileum worden verkregen.

De in vitro verrichte electrostimulatie-experimenten vormen een aanwijzing voor de bruikbaarheid van Courtaulds' vezel A als stimulatie-electrode. Wat betreft de gasvormingsdrempel werden geen opvallende verschillen met

platina-iridium 10% elektroden vastgesteld. Gebruikt als cathode bleken de koolvezels stabiel zonder aantastingsverschijnselen. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Gibbons en Peckham (1972) voor "glassy carbon" elektroden. In gebruik als anode kunnen de koolvezels wel aangeast worden en dienen maatregelen getroffen te worden om dit schadelijke effect te beperken. In dit opzicht kan gedacht worden aan een bifasische of alternerende stimulatie.

De koolvezelelectrode lijkt een lagere polarisatiespanning te vertonen in vergelijking met de platina-iridium 10% elektrode, gemeten bij dezelfde stroomdichtheid per mm² elektrode. In hoeverre het materiaal zelf, dan wel het poreuze karakter van de elektrode hierbij een rol speelt, is niet duidelijk. In het algemeen vertonen poreuze elektroden een lagere polarisatie-impedantie dan massieve elektroden (Amundson et al. - 1979, Barold et al. - 1981), hetgeen naast een efficiëntere ladingsoverdracht bij stimulatie tevens een geringer verlies van een te meten signaal kan betekenen (Amundson et al. - 1979, Fischler - 1979, Hirshorn et al. - 1981). In het eigen onderzoek werd de polarisatiespanning echter niet bij grote aantallen elektroden onderzocht.

In "acute" in vivo experimenten zijn koolvezelelectroden talloze malen in gebruik geweest als bipolaire stimulatie-elektroden, zowel monofasisch als alternerend gestimuleerd (zie hoofdstuk 5). In deze enkele uren durende experimenten gedroegen de koolvezelelectroden zich als betrouwbare stimulatie-elektroden. De ervaring met koolvezelelectroden die langere tijd in vivo in gebruik zijn als stimulatie-elektroden, is beperkt gebleven tot enkele elektroden die maximaal gedurende 28 dagen aan electrostimulatie waren onderworpen. Histologisch onderzoek van de implantatieplaats in de darm laat geringe ontstekingsverschijnselen en enige bindweefselvorming rond de elektroden zien. De dikte van de reactieve weefsellaag varieerde van 100-300 μm . Weidlich et al. (1980) vonden een gemiddelde waarde van 325 μm voor platina-elektroden en 25-50 μm voor de "geactiveerde" "glassy carbon" elektroden. Het is niet ondenkbaar dat de weefselreactie rond de koolvezelelectrode ongunstig is beïnvloed door producten uit de las tussen koolvezels en koperdraad.

3.6 Conclusies

1. De koolvezelelectrode is geschikt als stimulatie-electrode. Koolvezel als cathode gebruikt vertoont geen aantastingsverschijnselen. In gebruik als anode is voorzichtigheid geboden in verband met mogelijke aantasting van het materiaal.
2. De koolvezelelectrode wordt goed door het lichaam verdragen en veroorzaakt weinig weefselreactie.
3. Door zijn flexibiliteit is de koolvezelelectrode geschikt voor implantatie in de wand van de darm.
4. De koolvezelelectrode is geschikt als meetelektrode. De vervorming is te verwaarlozen, het ruisniveau ligt onder de 10 μV en de elektrode vertoont een goede stabiliteit.
5. De las tussen koolvezels en conventioneel draad in de ontwikkelde elektrode is voor verbetering vatbaar (bijv. edelmetaal).

HOOFDSTUK 4 ELECTROMYOGRAFIE (EIGEN ONDERZOEK)

4.1 Inleiding

In verschillende studies is aangetoond, dat het actiepotentiaal-complex een bepaalde relatie vertoont met de mate van contractie van de circulaire spierlaag van de dunne darm en de intraluminale druk ter plaatse (Bass et al. - 1961, Bass en Wiley - 1965, Øigaard en Dorph - 1974). Het onderwerp van dit deel van het onderzoek wordt gevormd door de relatie tussen het actiepotentiaal-complex enerzijds en de door de mechanische activiteit van de darm opgewekte drukken anderzijds, en met name de vraag of er een dussdanige relatie bestaat, dat het actiepotentiaalcomplex, als representant van de in het darmlumen heersende druk, gebruikt kan worden voor het sturen van een elektrische stimulator.

Hoewel unipolaire afleiding van het EMG van de darm tot de mogelijkheden behoort, werd gekozen voor de bipolaire afleidingsmethode, daar op deze wijze minder kans bestaat op artefacten door bijvoorbeeld het electrocardiogram (Øigaard - 1976) en spierwerking (v.d. Schee - 1984). In verband met het feit, dat de elektrische controle-activiteit (ECA) longitudinaal over de gehele omtrek van de darm wordt voortgeleid en op dwarsdoorsnede overal een gelijke fase vertoont (Bass et al. - 1961), verdient het aanbeveling de ECA af te leiden op twee punten in de lengte-as van de darm, zodat er een faseverschil aanwezig is en derhalve een potentiaalverschil.

De andere component van het EMG, het actiepotentiaal-complex, kan zowel in transversale als in longitudinale afleidingen worden geregistreerd. Hierbij is de positie van de elektroden van minder belang dan de onderlinge afstand. Øigaard en Dorph (1974) stelden een afstand van 5 mm als optimale onderlinge afstand vast. Bij deze afstand vertoonde het actiepotentiaalcomplex de grootste amplitude (=het maximale verschil tussen positieve en negatieve uitslag).

4.2 Materiaal en methode

De registratie van het EMG geschiedde met behulp van twee in de darmwand geïmplanteerde koolvezelelektroden. De elektroden werden op onderlinge afstand van 5 mm in de lengte-as van de darm bevestigd. De elektroden werden verbonden met een Hewlett-Packard bio-medische versterker, type 8811A (ingangsimpedantie 50 MOhm, parallel met 470 pF)). De bandbreedte

werd ingesteld op 0.15-30 Hz. De versterker was verbonden met een Siemens Mingograph 81 schrijver met inktspuiter. De papiersnelheid bedroeg 5 mm/s.

Een praktisch probleem bij het relateren van het EMG aan de intraluminale druk werd gevormd door het feit, dat in de gebruikte proefopstelling de plaatsen van de EMG-afleiding en de drukregistratie niet altijd correspondeerden. Immers, de elektroden waren op een vaste plaats in de darmwand bevestigd, terwijl de drukcatheters zich vrij in het darmlumen bevonden. Bij verandering van de lengte van de darm, zoals die bij contracties van de longitudinale en circulaire spierlaag kan optreden (Wood en Perkins - 1970), kunnen de openingen van de drukcatheters verschuiven ten opzichte van de plaats waar de EMG-afleiding plaatsvindt. In verband hiermee was het niet verantwoord om aselechte steekproeven te nemen, doch moesten EMG en corresponderende drukwaarde opgezocht worden in die gedeelten van de registraties, waar de openingen van de druklijnen zich onder de EMG-afleidingsplaats bevonden.

De criteria voor het opzoeken van deze plaatsen waren:

- Het tijdsverschil tussen het begin van het actiepotentiaal-complex en het begin van de drukcurve mocht maximaal 1 seconde bedragen.
- Ieder actiepotentiaal-complex diende vergezeld te zijn van een druk groter dan 0 mmHg.
- Bij ECA's zonder actiepotentialen diende geen drukverhoging zichtbaar te zijn.

Op bovenbeschreven wijze werden bij een tweetal proefdieren 183 actiepotentiaal-complexen in drie subgroepen met bijbehorende maximale drukwaarden uitgezocht.

De volgende relaties werden onderzocht:

- Het verband tussen de duur van het actiepotentiaalcomplex (seconden) en de maximale waarde van de drukverhoging (mmHg).
- Het verband tussen de amplitude van het actiepotentiaalcomplex (mV) en de maximale waarde van de drukverhoging (mmHg).
- Het verband tussen het product van de amplitude (mV) en de duur van het actiepotentiaalcomplex (s.), uitgedrukt in mV.s. enerzijds en de maximale waarde van de drukverhoging (mmHg) anderzijds.

4.3 Resultaten

4.3.1 Afleiding EMG

In fig. 19 is een EMG met bijbehorende drukcurve weergegeven, dat via een bipolaire afleiding met koolvezelelectroden werd verkregen uit de wand van het terminale ileum.

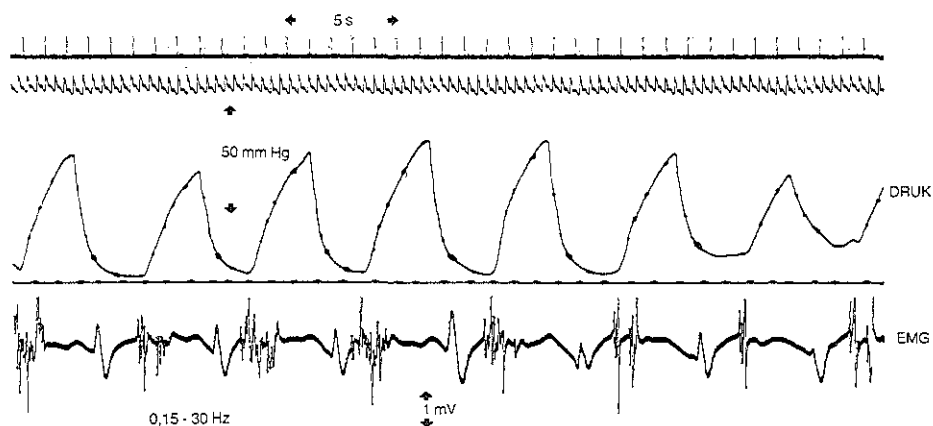


fig. 19

Drukregistratie (boven) met bijbehorend EMG (onder), verkregen tijdens een in vivo experiment via een bipolaire koolvezelelectrode. De onderlinge afstand van de elektroden bedroeg 5 mm. In het EMG vertoont iedere ECA-periode actiepotentiaalactiviteit. Filtering: 0,15-30 Hz.

4.3.2 Relatie druk - duur actiepotentiaalcomplex

De correlatiecoëfficiënten voor de drie verschillende subgroepen, waaruit het totaal van 183 waarnemingen was opgebouwd, bedroegen 0,87, 0,53 en 0,51. Van groter belang is echter de spreiding van de diverse waarden, gezien het feit dat de bruikbaarheid voor het sturen van een darmstimulator door deze parameter moet worden aangetoond. In fig. 20 wordt de spreidingsgrafiek met drukintervallen van 10 mmHg weergegeven. Hieruit blijkt dat de spreiding van de waarden aanzienlijk is. De verschillende drukwaarden (0-10, 10-20 mmHg etc.) kunnen niet van elkaar onderscheiden worden door de duur van het actiepotentiaalcomplex als parameter te nemen.

Hoogstens zou gezegd kunnen worden, dat de actiepotentiaalcomplexen met een duur langer dan ± 2 s. in ieder geval een intraluminale druk van meer dan 40 mmHg vertegenwoordigen en dat een duur korter dan 1 s. een druk lager dan 40 mmHg suggereert.

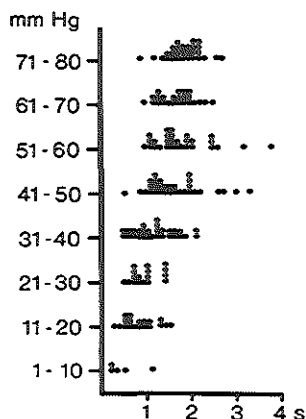


fig. 20
Relatie tussen de intraluminale druk-maxima (mmHg) en de duur van het actiepotentiaalcomplex (s). De drukschaal is verdeeld in arbitrair ingedeelde groepen van 10 mmHg. n=183.

4.3.3 Relatie intraluminale druk - amplitude actiepotentiaalcomplex

Bij dezelfde 183 waarnemingen werd de relatie nagegaan tussen de amplitude en de intraluminale druk. Dit is grafisch uitgezet in fig. 21. Voor de verschillende subgroepen werden correlatiecoëfficiënten verkregen van 0,67, 0,24 en 0,10. Hieruit blijkt dat er zo weinig correlatie bestaat tussen beide voornoemde parameters, dat de amplitude van het actiepotentiaalcomplex niet bruikbaar is om een stimulator van informatie te voorzien betreffende de intraluminale druk.

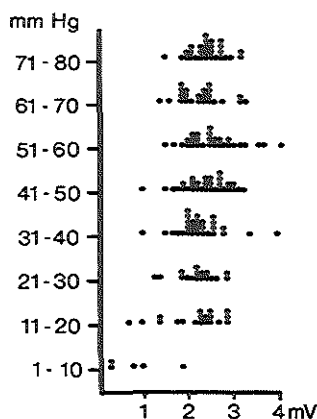


fig. 21
Relatie tussen de intraluminale druk-maxima (mmHg), onderverdeeld in groepen van 10 mmHg, en de amplitude van het bijbehorende actiepotentiaalcomplex (mV). n=183.

4.3.4 Relatie druk-product duur en amplitude van het actiepotentiaalcomplex

De voornoemde 183 waarnemingen werden wederom gebruikt om de relatie tussen het product van de duur en amplitude van het actiepotentiaalcomplex (mV.s.) enerzijds en de intraluminaaldruk anderzijds na te gaan. De correlatiecoëfficiënten van de subgroepen waren 0,87, 0,52 en 0,39.

In fig. 22 is het resultaat van deze waarnemingen weergegeven, waarbij ook hier wederom een grote spreiding zichtbaar is. De verschillende drukwaarden kunnen onvoldoende van elkaar onderscheiden worden door de parameter mV.s. Hoogstens zou opgemerkt kunnen worden, dat een waarde hoger dan 4,5 mV.s. een intraluminale druk van meer dan 40 mmHg vertegenwoordigt en een waarde kleiner dan 2,5 mV.s. een druk van minder dan 40 mmHg.

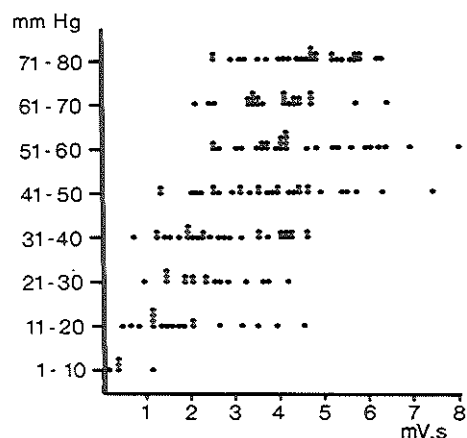


fig. 22
Relatie tussen het product van de duur van het actiepotentiaalcomplex (s) en de amplitude (mV), uitgedrukt in mV.s enerzijds en de intraluminale drukmaxima, onderverdeeld in groepen van 10 mmHg, anderzijds. n=183.

4.4 Discussie

Betrekkelijk weinig onderzoekers hebben zich beziggehouden met de relatie tussen kenmerken van het actiepotentiaalcomplex en de intraluminale druk, gemeten op de afleidingsplaats van het EMG. Øigaard en Dorph (1974, 1976) verrichtten een uitvoerig onderzoek naar deze relaties in het duodenum van de mens. De beste correlatie werd gevonden tussen de duur van het actiepotentiaalcomplex en de corresponderende druk; de correlatiecoëfficiënt bereikte echter geen hogere waarde dan 0,58, hetgeen overeenkomt met de gemiddelde waarde van 0,64 in het eigen onderzoek. De correlatiecoëfficiënt van amplitude en druk bereikte slechts een waarde van 0,11. Uit eigen onderzoek werd hiervoor een waarde verkregen van gemiddeld 0,34.

Het probleem is, dat de intraluminale druk slechts een indirecte representant is van de contractiekracht van de spierlaag van de darm. Bass en Wiley (1965) toonden aan dat er een rechtlijnig verband bestaat tussen contractiekracht en het aantal actiepotentialen in het EMG. Door dit onderzoek wordt gesuggereerd, dat het aantal actiepotentialen per actiepotentiaalcomplex een betere maat vormt voor de contractiekracht en voor de opgewekte druk. Telling van de actiepotentialen is echter niet eenvoudig, terwijl men bovendien de moeilijkheid ondervindt, dat met behulp van uitwendige elektroden de som van de potentiaalverschillen in de onderliggende spierlaag geregistreerd wordt. Wanneer de contracties van de spiercellen in het registratiegebied zich in gelijke fase voltrekken zal er sommatie optreden, zodat de amplitude van het actiepotentiaalcomplex op enigerlei wijze in de berekening moet worden betrokken.

Een andere relatie is die tussen het aantal actiepotentialen en de in de spier ontwikkelde spanning. Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen isometrische en isotone condities. In het onderzoek van Bülbring (1955) en Burnstock et al. (1963) lijkt een positief verband te bestaan tussen de spanning in een spierstrip en het aantal actiepotentialen bij isometrische contracties. Onduidelijker is deze relatie voor isotone contracties. Uit de skeletspierfysiologie is bekend dat het geïntegreerde EMG een rechtlijnig verband toont met de onder isometrische condities ontwikkelde spanning. Dit verband zou ook gelden voor isotone condities, mits de snelheid van beweging constant is (Lippold - 1952, Bigland en Lippold - 1954).

Uitgaande van een evenredig verband tussen het EMG in geïntegreerde vorm en de ontwikkelde spanning in de spierlaag, kan gesteld worden dat men in de vorm van het geïntegreerde EMG een maat heeft voor de spierspanning. De wet van Laplace voor een cylinder luidt: $P = T/R$: de druk binnen de cylinder is het quotiënt van de in de wand van de cylinder heersende spanning en de straal van de cylinder. Indien men zou kunnen beschikken over de straal van de darm en een maat voor de spanning in de darmwand, zou men op non-invasieve wijze de in het lumen heersende druk kunnen berekenen.

4.5 Conclusie

Het is duidelijk dat de intraluminale druk zich niet zonder meer laat afleiden uit het EMG van de darm. De in dit onderzoek bestudeerde parameters: de duur, de amplitude en het product van de duur en de amplitude van het actiepotentiaalcomplex, zijn geen van alle geschikt om een darmstimulator te voorzien van voldoende gegevens betreffende de intraluminale druk.

HOOFDSTUK 5

ELECTROSTIMULATIE VAN HET ILEUM MET BEHULP VAN KOOLVEZEL- ELECTRODEN (EIGEN ONDERZOEK)

5.1 Inleiding

Electrische stimulatie van de dunne darm bij proefdieren of mensen wordt in de literatuur beschreven in het kader van experimenten met de volgende doelstellingen:

- a) Het bevorderen van "peristaltiek" in de postoperatieve fase.
- b) Het bevorderen van de resorptie in de dunne darm.
- c) Het beïnvloeden van de frequentie en de fase van de ECA.
- d) Het veroorzaken van contracties van de dunne darm.

ad a)

Met het doel de postoperatieve periode van darmparalyse te bekorten, verrichtten een aantal onderzoekers experimenten waarin electrische stimulatie van maag (Bilgutay et al. - 1963, Quast et al. - 1965) of duodenum en jejunum (Bach-Nielsen et al. - 1966) werd uitgevoerd door middel van een uni- of bipolaire stimulatie-electrode, aangebracht in het eind van een maagsonde. Er werd gestimuleerd met rechthoekige pulsen, pulsduur 5-10 ms. en een frequentie van 50/s. (in pulstreinen met een duur van 5 s., toegepast met intervallen van 1-5 minuten) (Bilgutay et al. - 1963). De pulssterkte varieëde van 1-10 V. Hoewel Bilgutay et al. (1963) een duidelijke bekorting van de postoperatieve ileusfase vaststelden en Bach-Nielsen et al. (1966) een licht versnelde passage van contrastmedium in de dunne darm, werd dit effect door andere auteurs niet bevestigd (Moran en Nabseth - 1965, Quast et al. - 1965).

ad b)

Blijkens onderzoek van Collin et al. (1979) lijkt het mogelijk de resorptie van glucose en natrium vanuit een geïsoleerde jejunumlis te verhogen door het toedienen van electrische stimuli aan het aborale deel van deze lis. Er werd gestimuleerd met 4 mA, 50 ms. en 0,27/s. (de eigen frequentie van de ECA bedroeg 0,22/s.). De eigen frequentie van de ECA werd door de hogere frequentie van de stimulatie opgetrokken tot de 0,27/s. en bleef op

dit niveau tijdens de duur van de stimulatie. Tevens bleef er een vaste faserelatie ("phase lock") met de stimuli bestaan. Vanuit het stimulatiepunt werd de ECA zowel in orale als in aborale richting voortgeleid. De frequentie van de contracties nam toe, hetgeen mogelijk het verschijnsel van de verhoogde resorptie verklaart. Bij honden waarbij het aborale deel van de dunne darm en het gehele colon was verwijderd, werd door deze methode van "backward pacing" een verhoogde resorptie van water, glucose en kalium vastgesteld (Gladen en Kelly - 1980). Tijdens backward pacing van een geïsoleerde jejunumlis werd vloeistof tegen de natuurlijke richting in getransporteerd, doch vaste stof liet een wisselende transportrichting zien (zowel in orale als aborale richting). Het mechanisme van dit laatste fenomeen waarbij vaste stof tegen de contractiegradiënt van de darm in werd vervoerd, is niet duidelijk (Sarr et al. -1981).

ad c)

Het is mogelijk om door middel van elektrische stimuli de frequentie van de ECA van de darm, die het hoogst is in het duodenum en naar aboraal afneemt, te beïnvloeden. Als stimulatiefrequentie wordt een frequentie gekozen die boven de natuurlijke frequentie ligt, met een door de plaats van de stimulatie bepaald maximum.

Deze maximaal haalbare frequentie is voor het duodenum het hoogst en neemt af in het verdere verloop van de dunne darm (Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel - 1975). Door elektrische stimulatie is de natuurlijke frequentie van de ECA nabij de pylorus met ongeveer 30% te verhogen (Sarna en Daniel - 1975), terwijl de frequentie van het terminale ileum niet meer te verhogen is. Wel treedt ook in het ileum een "phase lock" van de ECA met de stimuli op (Sarna en Daniel - 1975). Bij doorsnijding van het midden van het duodenum wordt de rest van de darm geïsoleerd van de natuurlijke "pacemaker" en daalt de frequentie van de ECA aboraal van de doorsnijding met maximaal ongeveer 10-30% in het duodenum, terwijl de verschillen in het ileum slechts minimaal zijn (Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel - 1975, Papasova et al. -1977). Deze lagere frequentie kan door middel van elektrische stimulatie wederom verhoogd worden tot het natuurlijke niveau of daarboven. Sarna (1975) bootste dit gebeuren na in een computermodel en stelde vast dat het geheel paste bij een keten van passief gekoppelde relaxatie-oscillatoren, een theorie van Nelsen en Becker (1968).

ad d)

Járos et al. (1969) verrichtten een experiment bij honden onder algemene anaesthesie, waarin dunne en dikke darm werden gestimuleerd met behulp van cardiale elektroden, die uitwendig op de darm waren vastgehecht. Er werd gestimuleerd met constante voltagepulsen van 10-50 V, pulsduren van 0,5-30 ms. en frequenties variërend van 10-100/s. Er werden circulaire contracties gezien, waarvan de sterkte en de uitbreiding à vue werden beoordeeld. Bij gebruik van frequenties boven de 50/s. werd geen toename van de constrictie-uitbreiding meer gezien, zodat een frequentiegebied van 20-50/s. werd aanbevolen voor doeleinden als "peristaltiek" bevordering. Met dit onderzoek werd gesuggereerd dat het mogelijk is bij honden in narcose door elektrische stimulatie contracties in de dunne en dikke darm op te wekken.

De literatuur betreffende electrostimulatie van de dunne darm in vitro kan als volgt ingedeeld worden:

- a) Stimulatie van intacte delen van de dunne darm in een orgaanbad.
- b) Stimulatie van spierstrips uit de wand van de dunne darm.
- c) Stimulatie van preparaten, bestaande uit een deel van de plexus myentericus verbonden met delen van de spierwand.

ad a)

In het merendeel van deze experimenten vindt elektrische stimulatie plaats door middel van co-axiale transmurale stimulatie. Hierbij bevindt zich een langgerekte elektrode in het lumen van de darm, terwijl de andere elektrode zich buiten de darm bevindt (Paton - 1955, Perkins - 1971, Tsuchiya -1975, Kajitsuka - 1979). Verder zijn posities aan de beide uiteinden van het darmsegment in gebruik: de zogenaamde longitudinale veldstimulatie (Bennet en Stockley - 1973/ 1974). Meestal wordt gebruik gemaakt van constant voltage stimulatie met relatief hoge spanningen, tot 100 V toe (Bennet en Stockley -1974, Tsuchiya - 1975). Echter ook lagere spanningen zijn in gebruik, variërend van 5-50 V (Paton - 1955, Scriabine en Peklak - 1970). De gebruikte stimulusduur varieert van 0,1 ms.-100 ms., terwijl frequenties wisselen van 0,1-50/s. (Scriabine en Peklak - 1970, Bennet en Stockley - 1973).

Het zal duidelijk zijn, dat door al deze variaties uit deze experimenten geen

uniform beeld verkregen wordt van de mechanische reacties van darmsegmenten op elektrische stimulatie. Wel is duidelijk dat darmsegmenten in vitro tot contractie kunnen worden gebracht, zij het vaak met hoge spanningspulsen. Scriabine en Peklak (1970) slaagden er echter in om met behulp van 3-5 V pulsen, pulsduur 1 ms. en een frequentie van 0,1/s., gedurende 1 uur gefaseerde contracties in de lengte-as van een dunne darmsegment te registreren. Voor het verkrijgen van contracties in de circulaire spierlaag zouden echter spanningen groter dan 10 V nodig zijn (Tsuchiya - 1975).

ad b)

In plaats van een segment van de darm, kan ook een spierstrip worden gebruikt. De strips bestaan uit de volle dikte van de wand, doch de wijze van snijden, longitudinaal of transversaal, bepaalt of contracties van de longitudinale dan wel van de circulaire spierlaag worden geregistreerd. De preparaten bevatten niet alleen spierweefsel, doch ook delen van de plexus myentericus. Het is mogelijk in dergelijke stripjes contracties op te wekken door middel van transmurale stimulatie. De stimulusparameters zijn te vergelijken met die van de transmurale stimulatie van darmsegmenten. Aan de mechanische reacties kunnen een "tonische" en een "fasische" component onderscheiden worden (Kajitsuka - 1979). De stimulatiethrshoud voor een "fasische" reactie in de longitudinale strip ligt bij 8 V, terwijl dit voor de circulaire strip slechts 1 V is. Een stimulus van tenminste 17 V veroorzaakt naast de "fasische" reactie ook een "tonische" component in de lengtestrip; voor de circulaire strip was dit 10 V. De "fasische" reacties kunnen selectief worden geblokkeerd met Verapamil, de "tonische" met natriumnitropruside. Het is niet duidelijk of er twee typen gladde spiercellen bestaan, dan wel één type dat op twee manieren geactiveerd kan worden (Kajitsuka - 1979).

Anurag et al. (1977) voerden elektrische veldstimulatie uit op longitudinale en circulaire spierstrips van het duodenum (van de kat en het stinkdier). Zij gebruikten pulstreinen van 50-70 V, 0,5 ms. en 10/s. In de longitudinale strips werden contracties waargenomen, terwijl in de circulaire strips een ontspanning optrad; Atropine deed de contracties verdwijnen. De ontspanning van de circulaire spierlaag verdween na toepassing van tetrodotoxine, doch werd niet aangetast door antagonisten van het adrenergisch en cholinergisch systeem. Hij concludeerde, dat de longitudinale spier werd

gedomineerd door een excitatoir cholinergisch systeem, terwijl de circulaire spierlaag werd gedomineerd door een niet-adrenergisch en niet-cholinergisch inhiberend systeem.

ad c)

Interessant zijn in het kader van het onderhavige onderzoek, de experimenten waarin preparaten worden gebruikt bestaande uit een deel van de plexus myentericus van Auerbach en de spierlaag van de darm. Ozaki (1979) verrichtte een onderzoek naar het gedrag van L-vormige spierstrips, afkomstig van diverse delen van de (konijnen) dunne darm, waarbij delen van de plexus van Auerbach werden gestimuleerd. Door de L-vorm van de strips konden zowel reacties in de circulaire als de longitudinale spierlaag worden geregistreerd, wanneer het netwerk van de plexus myentericus op verschillende plaatsen werd gestimuleerd. Er werd gebruik gemaakt van unipolaire constante spanningsstimulatie, een vaste pulsduur van 0,1 ms. en frequenties van 0,5-100/s.

Hieronder volgt een resumé van zijn bevindingen:

- Herhaalde stimulatie van een bepaald deel van een ganglion geeft in het algemeen een excitatoir effect te zien op zowel de longitudinale als de circulaire spierlaag. Soms worden mengvormen van excitatie en inhibitie gezien. Een enkele maal werd alleen een inhiberend effect gezien, ofwel aan de circulaire strip ofwel aan de longitudinale strip. Het excitatoire effect werd voornamelijk gezien in de oraal georiënteerde strips, het inhiberend effect voornamelijk in de aboraal van de stimulatieplaats gelegen strips. Klaarblijkelijk bestaat er in de plexus een systeem van ascenderende excitatie en descenderende inhibitie.
- Bij een gefixeerde stimulussterkte van 15 V werd bij 2/s. een excitatie van de orale longitudinale strip gezien. In de orale circulaire strip verscheen dit effect bij 5/s. Bij toename van de stimulatiefrequentie werd tevens een toename van de contracties gezien. Het maximale effect in dit verband werd bereikt bij 40-50/s.
- Er werd een "latente" periode gezien tussen het toedienen van de stimulus en het optreden van de contracties. Bij een stimulatiefrequentie van 5/s. bedroeg deze 25 s., om bij het opvoeren van de frequentie tot 50/s. af te nemen tot 5 s. Deze waarden golden voor de circulaire strips. Voor de longitudinale strips waren deze waarden kleiner, namelijk respectievelijk 13 en 3 s.

- Bij fixatie van de frequentie op 10/s en opvoeren van het voltage per puls trad het excitatie-effect op bij 0,8-2,5 en 1,5-3,5 V voor respectievelijk de longitudinale en circulaire spierlaag. Het maximale effect voor beide spierlagen werd bereikt bij 10-15 V.
- Bij stimulatie op verschillende punten van het netwerk van de plexus werden verschillende reacties verkregen in de zin van excitatie en/of inhibitie van beide spierlagen, of van één van beide spierlagen; soms werd geen van bovengenoemde reacties verkregen.
- Atropine liet het excitatie-effect op de longitudinale spierlaag verdwijnen, terwijl dit voor de circulaire spierlaag slechts gedeeltelijk gold. Tevens trad potentiëring op van het inhiberende effect in de aborale longitudinale strips. Hexamethonium deed het excitatie-effect in de orale longitudinale strips verdwijnen, doch niet in de circulaire strips. Tetradotoxine liet het excitatie-effect in beide spierlagen verdwijnen.
- Middelen die het adrenergisch systeem blokkeren, zoals guanethidine, bretylium, dibenamine en propranolol, hadden geen invloed op de inhiberende reacties.
- De contractiedrempel voor acetylcholine in de circulaire spierlaag was 10-20 keer zo hoog dan in de longitudinale.

Uit bovenstaande bevindingen lijkt de conclusie gerechtvaardigd, dat in de dunne darm van het konijn een systeem bestaat van ascenderende excitatie en descenderende inhibitie, waarbij de longitudinale spierlaag een lagere excitatiedrempel vertoont dan de circulaire spierlaag, hetgeen een bevestiging lijkt van de "law of intestine" van Bayliss en Starling (1899).

5.2 Materiaal en methode

5.2.1 Proefdier

Om de volgende redenen werd de hond als proefdier gekozen:

- Uit de literatuurgegevens blijkt dat bij experimenten waarin in vivo elektrische stimulatie van de darm wordt uitgevoerd, de hond het meest gebruikt wordt (Járos et al. - 1969, Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel - 1975, Papasova et al. - 1977, Collin et al. - 1979, Gladen en Kelly - 1980, Sarr et al. - 1981), hetgeen vergelijkbaarheid van de gegevens mogelijk maakt.

- De grootte van de hond laat implantatie toe van koolvezelelectroden en kleine electrostimulatoren.
- De hond kan gedurende een aantal weken een ileostoma verdragen.

In totaal werd tijdens het experiment gebruik gemaakt van 16 honden (bastards en Beagles), in gewicht variërend van 8-20 kg.

Bij 10 honden werden acute experimenten uitgevoerd. Bij de overige 6 proefdieren werden koolvezelelectroden en elektrische stimulatoren geïmplanteerd in het kader van chronische experimenten.

5.2.2 Anaesthesie

Als praemedicatie werd 5 mg Thalamonal i.m. toegediend. Atropine werd uit de praemedicatie weggelaten. Inleiding vond plaats met Pentothal (20 mg/kg) i.v. De algemene anaesthesie werd gehandhaafd met een mengsel van lachgas en zuurstof in een verhouding 2:1, aangevuld met 1% Ethrane. Als pijnbestrijding werden kleine doses Fentanyl^R gebruikt, variërend van 0,05-0,35 mg i.v. per experiment.

5.2.3 Opstelling

Met de hond in een toestand van algemene anaesthesie werd een mediane laparotomie uitgevoerd. De laatste ileumlis werd buiten de buikholte gebracht en gefixeerd met gazen. Electroden en drukcatheters werden op een afstand van 20 cm oraal van de overgang van de dunne darm naar de dikke darm in het ileum aangebracht. Verwarming van de geëxposeerde ileumlis geschiedde met een lamp. De darm werd regelmatig bevochtigd met fysiologische zoutoplossing. Uitdroging werd verder tegengegaan door de darm af te dekken met een doorzichtige folie.

5.2.4 Implantatie elektroden

De volgorde van handelingen bij het aanbrengen van de koolvezelelectroden wordt weergegeven in fig. 23. Een holle naald met een uitwendige diameter van 1 mm wordt aan het stompe uiteinde voorzien van een dunner naalddeel, dat gedeeltelijk in de grotere naald wordt geschoven en vastgezet. Vervolgens wordt een poly-ethyleen buisje (i.v.catheter), eveneens met een diameter van 1 mm, zodanig geprepareerd dat één zijde op het smallere deel van de naald kan worden geschoven, zonder dat dit leidt tot een toename van de uitwendige diameter (=naalddikte). Het andere uiteinde van dit

ongeveer 5 cm lange buisje wordt thermisch verwijdd over een afstand van 3 mm. Hierin dient het eindstopje van de koolvezelelectrode (uitwendige diameter 1 mm) enigszins klemmend te passen. Hiermee is het gehele implantatie-instrumentarium gereed.

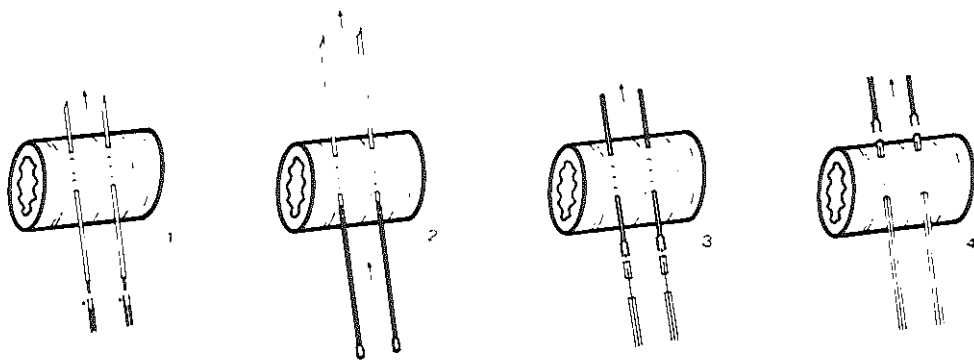


fig. 23

Wijze van implantatie van koolvezelelectroden in de wand van de darm.

- 1: het door de darmwand steken (zonder door het lumen te gaan) van 2 geprepareerde injectienaalden
- 2: het opschuiven van 2 plastic buisjes op het smallere einde van deze injectienaalden
- 3: het doorschuiven van de plastic buisjes door de darmwand en het koppelen van de koolvezelelectroden aan deze buisjes
- 4: het doortrekken van de buisjes met de eraan gekoppelde elektroden door de darmwand; hierna worden de buisjes van de elektrode losgekoppeld en zijn de elektroden in situ

De naald met het buisje wordt, met de schuine zijde parallel aan het oppervlak van de darm, door de serosa en de longitudinale spierlaag gestoken, en vervolgens enige mm's tussen de longitudinale en circulaire spierlaag opgeschoven en wederom naar buiten geleid. Hierna wordt de naald met het buisje door de wand getrokken tot halverwege de lengte van het buisje en wordt de naald losgekoppeld. Met behulp van een pincet wordt het eindstopje van de elektrode vervolgens in het uiteinde van het buisje geklemd en wordt de elektrode in situ getrokken, waarna het buisje verwijderd wordt.

Door de vorm van de elektrode is deze al vrij goed verankerd; eventueel kan deze verankering met een hechting nog verbeterd worden.

5.2.5 Electromyografie

Het EMG van het ileum werd op twee plaatsen afgeleid. Afleiding vond oraal van de stimulatie-electrode plaats, via koolvezelelectroden in een bipolaire configuratie; de onderlinge afstand tussen de elektroden bedroeg 5 mm. Het electrochemisch gemeten oppervlak varieerde van 18-50 mm². Het signaal werd gevoerd naar een Hewlett-Packard biomedische versterker (type 8811A, ingangsimpedantie 50 MOhm). De bandbreedte van de versterker werd ingesteld op 0,15-30/s. (frequentie ECA $\pm$ 10/min., corresponderend met 0,17/s.). Het versterkingssignaal werd gevisualiseerd op een 8-kanalige Siemens Mingograph 81 schrijver. De gebruikte opstelling is weergegeven in fig. 24. Opgaande deflectie vertegenwoordigt een positieve spanning.

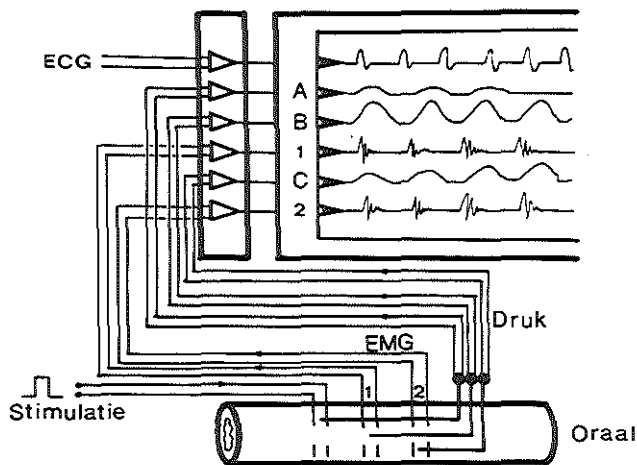


fig. 24

Schematische weergave van de volledige proefopstelling: constante stroomstimulatie via een bipolaire koolvezelelectrode; 2-kanals EMG-afleiding via bipolaire koolvezelelectroden oraal van de stimulatieplaats (1 en 2); 3-kanals intraluminale drukmeting met "open tip" catheters (A, B en C).

In deze opstelling correspondeert EMG 1 met drukregistratie B en EMG 2 met drukregistratie C. Afleiding van het EMG en de intraluminale druk vindt plaats over een traject enkele cm's oraal van de implantatieplaats van de stimulatie-electrode.

5.2.6 Drukmeting

Tijdens de "acute" experimenten vond meting plaats van de intraluminale druk van de darm onder en oraal van de implantatieplaats van de stimulatie-electrode. Hiervoor werden drie "open tip" catheters gebruikt met een inwendige diameter van 0,9 mm. De catheters werden zodanig met elkaar verbonden, dat de openingen meestal op een onderlinge afstand van 5-10 mm gelegen waren. Dit bundeltje catheters werd op een afstand van 10 cm oraal van de stimulatieplaats via een steekopening in het lumen geschoven en zodanig gepositioneerd, dat drukcatheter A onder de stimulatie-electrode gelegen was of juist oraal ervan. De drukcatheters B en C waren meer oraal gepositioneerd. In deze opstelling correspondeerden de drukken B en C met respectievelijk EMG 1 en 2 (zie fig. 24). Er werden echter experimenten uitgevoerd, waarbij enigszins andere posities van de drukcatheters en EMG-afleidingen werden gebruikt; deze zullen bij de betreffende experimenten worden vermeld. De drukcatheters werden aangesloten op drie druktransducers (Nycotron AE 840), die op dezelfde hoogte als de ileumlis werden geplaatst. Hierna werd het nulpunt in de drukregistratie bepaald door de druktransducers open te stellen aan de atmosferische druk.

Tijdens de drukmeting werden de catheters continu doorstroomd met ± 3 ml NaCl 0,9% per uur met behulp van C.F.S. intra flow systemen. De druktransducers werden aangesloten op een Hewlett Packard biomedische versterker, type 8805A/B en verbonden met de 8-kanalige Siemens schrijver.

Tijdens de experimenten werd de positie van de drukcatheters gecontroleerd en zonodig bijgesteld in verband met het feit dat door lengteveranderingen van de darm tijdens het experiment een tendens bestond tot verplaatsing.

De gebruikte opstelling van de drukmeting is weergegeven in fig. 24.

De drukwaarden werden uitgedrukt in mmHg en niet in Pascal volgens de SI-norm, omdat bij de gebruikte apparatuur slechts ijking in mmHg mogelijk was (133, 322 Pascal = 1 mmHg)

5.2.7 Elektrische stimulatie

Electrische stimulatie-experimenten van de darm bij een levend proefdier wordt gewoonlijk bipolair uitgevoerd (Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel -1975, Collin et al. - 1979, Gladen en Kelly - 1980, Sarr et al. -1981). In dat geval verloopt de stroom tussen twee op korte afstand van elkaar gesitueerde elektroden, waardoor de kans minder groot is dat andere delen

van de darm worden meegestimuleerd. Bovendien wordt in het "sphincter"concept de stimulatie-electrode ook als meetelektrode gebruikt. De bipolaire configuratie dient beide doeleinden.

Electrische stimulatie geschiedde via een bipolaire koolvezelelektrode. De onderlinge afstand hierbij bedroeg 5 mm. Het stimulerend oppervlak van de elektroden werd gevormd door koolvezels die over een afstand van 3-3,5 mm niet geïsoleerd waren. De stimulatie-oppervlakken werden electrochemisch bepaald en varieerden van 18-50 mm² (zie hoofdstuk 3, 3.3.1.1.).

Bij stimulatie waarin de spanning van de puls constant wordt gehouden, wordt de stroom bepaald door de totale impedantie van het elektrode-weefselcircuit; de stroom is dus niet precies bekend. Indien deze stroom echter een bepaalde waarde overschrijdt, zal er di-atomaire gas gevormd worden, dat ontwijkt uit de grenslaag, bijvoorbeeld H₂ aan de cathode. Dit is een situatie die tijdens stimulatie vermeden dient te worden (Bergveld - 1976). Deze gasvorming wordt bepaald door de stroom per tijdseenheid en het oppervlak van de stimulatie-electrode. Met de stroomsterkte per puls, de pulsbreedte en de stimulatiefrequentie zal ook de gasvorming sneller optreden. Dit is ook het geval wanneer het stimulerend oppervlak van de elektrode kleiner wordt (Bergveld - 1976).

Het moment, waarop gasvorming aan de elektrode optreedt, is zichtbaar te maken met een oscilloscoop. De polarisatiekromme (bij constante stroomstimulatie) vertoont op dat moment een horizontaal verloop (Bergveld - 1976). Op deze wijze kan de electrische lading, die voor een bepaalde elektrode de di-atomaire gasdrempel vormt, worden bepaald.

In een stimulatie-onderzoek waarin stroomsterkte en frequentie tevoren niet precies bekend zijn, verdient het aanbeveling gebruik te maken van een constante stroomstimulatie.

De pulsen werden geleverd door een eigen gebouwde constante stroomgenerator*, welke gestuurd werd door een Ahrend van Gogh functiegenerator. De constante stroombron registreerde de maximale spanning tijdens de puls; de maximale registreerbare spanning bedroeg 15 V, de inwendige weerstand 10¹¹ Ohm.

Er werd gestimuleerd met wisselende stroomsterkten en frequenties. In alle experimenten was de pulsbreedte 1 ms. Immers, uit het oogpunt van ener-

* ontwerp en constructie: G.C. Burger

giebesparing (Furman et al. - 1975) en beperking van de polarisatie van de electrode (Barold et al. - 1981) is het van belang de pulsduur kort te kiezen. Voorts bedroeg in het onderzoek van Járos et al. (1969), waarin de darm tot contractie werd gebracht, de chronaxie ± 1 ms (stimulatiefrequentie 30/s.).

In alle beschreven experimenten werd de zogenaamde alternierende stimulatiewijze gebruikt. De achtergrond hiervan is als volgt:

Aan het eind van een monofasische constante stroompuls daalt de spanning geleidelijk. De restpolarisatie rond de electrode (ionenconcentratie) normaliseert zich op basis van diffusie, totdat de oplossingsconcentratie is bereikt. De snelheid waarmee dit gebeurt, is niet voor alle ionen gelijk. Bij het opvoeren van de stimulatiefrequentie kan deze restpolarisatie een oorzaak vormen voor het optreden van di-atomaire gasvorming (Bergveld - 1976).

Een manier om dit te beperken is het direct in aansluiting op de stimulatiepuls toedienen van een puls met tegengestelde lading: de bifasische puls.

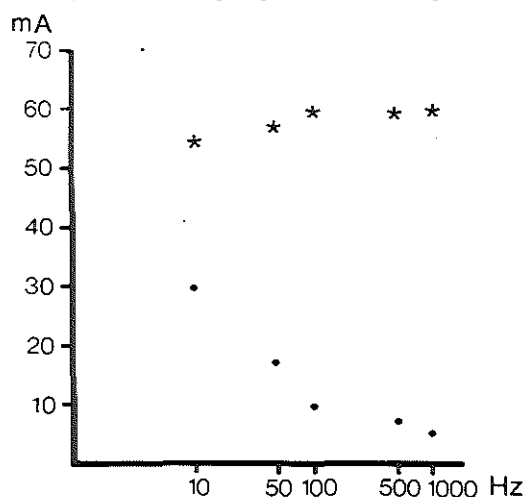


fig. 25

De relatie tussen de stroomsterkte per puls (verticaal) en de stimulatiefrequentie (horizontaal) en het moment waarop di-atomaire gasvorming optreedt aan de electrode bij alternierende (*) en monofasische (•) stimulatie. In dit eigen onderzoek werd het moment van di-atomaire gasvorming bepaald door waarneming van gasbelletjes rond de electrodepunt en het afvlakken van de polarisatiekromme op de oscilloscoop. Electrode: koolvezelelectrode. Stimulerend oppervlak: 41 mm². Pulsduur 5 ms.

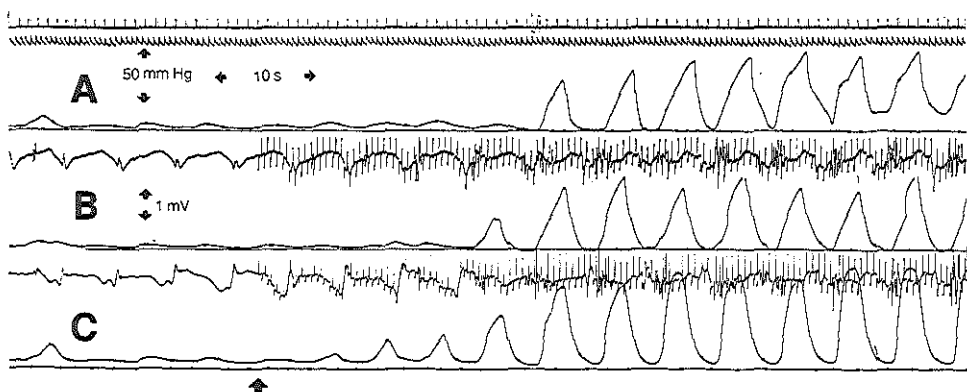


fig. 26.1

De basale reactie van de intraluminale druk en verandering in het EMG tijdens elektrische stimulatie van het terminale ileum van de hond. Proefdier RH265.

De positie van de drukcatheters A, B en C is weergegeven in een afzonderlijke afbeelding. Hierin geven de pijltjes de plaats van de stimulatie-electrode aan. De onderlinge afstand van de drukcatheters bedraagt 10 mm.

Stimulatieparameters: alternerende stimulatie, 4 mA, 1 ms en 3/s.

Markering van de drukregistratie: 50 mmHg. Markering van de tijdregistratie: 10 seconden. Markering van het EMG: 1 mV.

Het begin en het eind van de elektrische stimulatie is aangegeven met pijlen.

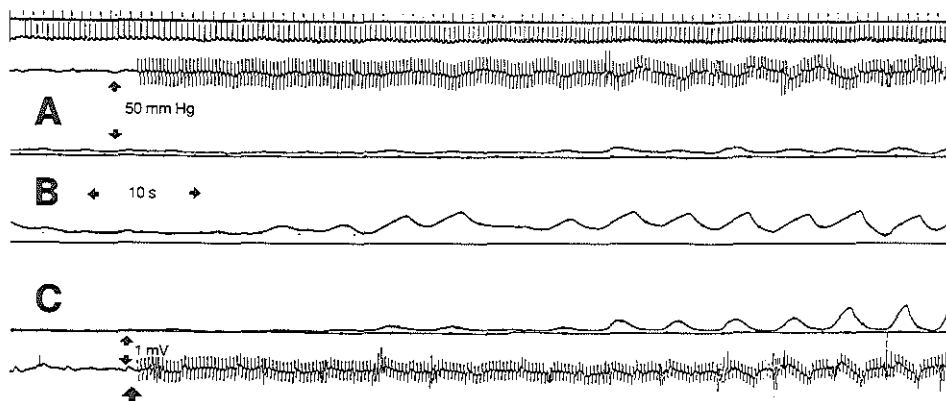


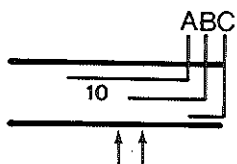
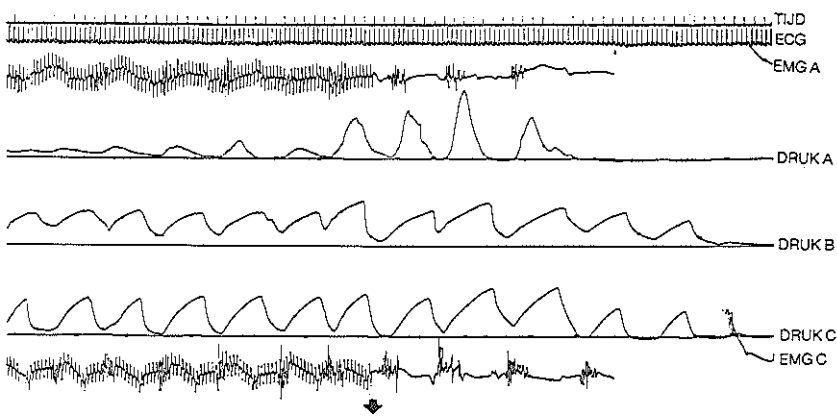
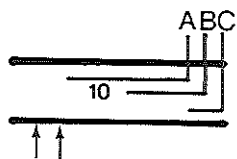
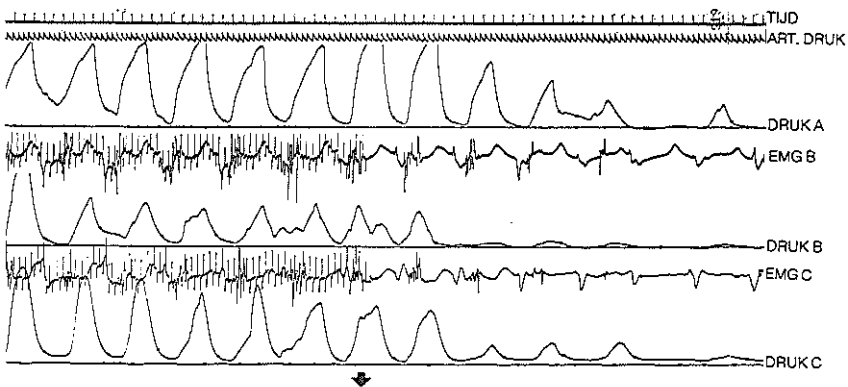
fig. 26.2

De basale reactie van de intraluminale druk en de verandering in het EMG tijdens elektrische stimulatie van het ileum van de hond. Proefdier RH155.

De positie van de drukcatheters, anders dan in fig. 26.1, is weergegeven in de afzonderlijke afbeelding. Hierin geven de pijltjes de positie van de stimulatie-electrode aan. De onderlinge afstand van de drukcatheters bedraagt 10 mm.

Stimulatieparameters: alternerende stimulatie, 3 mA, 1 ms, 5/s.

Markering van de drukregistratie: 50 mmHg. Markering van de tijdregistratie: 10 seconden. Markering van het EMG: 1 mV. Het begin (↗) en het eind (↘) van de elektrische stimulatie is met pijlen weergegeven.



Hierdoor wordt de restpolarisatie rond de electrode sneller opgeheven (Dymond - 1976), Brummer en Turner - 1977). Door bifasische stimulatie wordt ook het electrodemateriaal minder snel aangetast (Brummer en Turner - 1977).

Een vorm van stimulatie, waarbij de tegengestelde puls niet onmiddellijk aansluit op de stimulatiepuls, is de zogenaamde altemnerende stimulatie, waarbij van anode en cathode wordt gewisseld. De electrode die bij de eerste puls de cathode vormt, wordt bij de volgende puls anode enz. Deze altemnerende stimulatievorm verhoogt de grens waarbij di-atomaire gasvorming door stijging van de stimulatiefrequentie plaatsvindt. Hierdoor wordt het mogelijk hoge stroomdichtheden per mm² en hoge frequenties te combineren. Het verschil in gasvorming tussen monofasische en altemnerende stimulatie (eigen onderzoek) wordt weergegeven in fig. 25. Uit het eigen onderzoek met de koolvezelelectrode is voorts gebleken dat de aantasting van koolvezels gebruikt als anode door deze stimulatievorm wordt tegengegaan (zie hoofdstuk 3).

Stimulatie werd uitgevoerd in perioden van 1-3 minuten. Tussen de stimulatieperioden werd een pauze van in het algemeen enkele minuten in acht genomen om de darm tot rust te laten komen. In de stimulatieperioden werden de stimuli continu toegediend.

5.2.8 Fotografie

Als hulpmiddel bij de beoordeling van de darmcontouren werden met een 200 mm lens dia-opnamen gemaakt van de darm. Aan de hand van de foto's die vóór, tijdens en na de stimulatieperiode werden gemaakt in dezelfde positie en met dezelfde vergroting, konden stimulatie-effecten nader worden bekeken.

5.3 Resultaten

5.3.1 De basale reactie

In fig. 26.1 en 26.2 zijn twee registraties weergegeven van druk- en electromyografische verschijnselen die optreden bij in vivo electrostimulatie van het terminale ileum van de hond, respectievelijk proefdier RH265 en RH155. In fig. 26.1 liggen de drukcatheters alle oraal van de stimulatie-electrode, zoals weergegeven in de bijbehorende afbeelding. Onder drukregistratie A

is het EMG B geprojecteerd en onder druk B EMG C. Voor druk A is geen EMG beschikbaar. De afstand tussen de openingen van de drukcatheters bedraagt 10 mm. Als stimulusparameters werden gebruikt: alternerende stimulatie, 4 mA, 1 ms., 3/s. De pulsen zijn zichtbaar, gesuperponeerd op het EMG.

Bij het bestuderen van deze registratie vallen een aantal zaken op:

- Voor de aanvang van de stimulatie is de druk in A, B en C laag.
- Er bestaat een "latente periode" tussen de start van de stimulatie en het optreden van drukverhoging.
- Voor de kanalen A, B en C zijn de latente perioden verschillend: kanaal C vertoont de snelste en A de langzaamste starttijd.
- De latente periode is vrij lang, namelijk tot enkele tientallen seconden.
- De drukverhoging tijdens de stimulatiefase is niet constant, doch duidelijk gefaseerd.
- Tussen de drukpieken daalt de druk vaak tot nul.
- De drukpieken lopen synchroon met de ECA.
- De drukpieken zijn vergezeld van een actiepotentiaal in het EMG.
- Na de latente periode treedt aanvankelijk een getrapte drukverhoging op, die later min of meer constant blijft.
- Na het beëindigen van de stimulatie komt er geen abrupt einde aan de drukverhoging, maar duurt het ruim een halve minuut tot de druk weer gedaald is tot de rustwaarde.
- De drukmaxima ten tijde van de stimulatie zijn aanzienlijk, namelijk tot 100 mmHg.

In fig. 26.2 (RH 155) zijn de drukcatheters anders gepositioneerd. Druk B bevindt zich onder de stimulatie-electrode, druk A ligt 10 mm aboraal hiervan en druk C ligt op 10 mm oraal van de stimulatie-electrode. De stimulatieparameters zijn: alternerend 3 mA, 1 ms., 5/s. Bij het bezien van registratie 26.2 valt op:

- Kanaal A bevat weinig drukverhoging tijdens de stimulatie.
- Kanalen B en C vertonen een gefaseerde drukverhoging tijdens stimulatie.
- Na het beëindigen van de stimulatie, treedt kortdurend een hogere druk op dan die ten tijde van de stimulatie: een rebound effect.

5.3.2 Reproduceerbaarheid

5.3.2.1 Bij één proefdier

Teneinde aannemelijk te maken dat de geregisteerde drukverhogingen het gevolg waren van de toegediende elektrische pulsen, werd bij hetzelfde proefdier (B5710) achtmaal een stimulatie uitgevoerd met 4 mA, 1 ms. en 5/s. De opstelling van de drukcatheters is weergegeven in fig. 28.

Methode drubbewerking

Teneinde één en ander grafisch te kunnen weergeven met een mogelijkheid tot beoordeling van de spreiding van de drukmaxima, werd de volgende procedure gevolgd. In een tijdsbestek van 30 s., direct voorafgaand aan de start van de electrostimulatie, werden de maxima van de drukfluctuaties bepaald. Aangezien de frequentie van de ECA in het terminale ileum van de hond in de testomstandigheden gewoonlijk 10-12 per minuut bedroeg, kunnen in 30 s. 5 à 6 drukmaxima worden verkregen (indien de drukregistratie geen fluctuaties vertoonde, werd vijfmaal de waarde van deze constante druk gekozen). Op gelijksoortige wijze werden gedurende een periode van 30-60 s. na de start van de stimulatie, de de drukmaxima tijdens stimulatie bepaald. Om zoveel mogelijk buiten de latente periode te blijven werd pas 30 s. na de aanvang van de stimulatie met de bepaling gestart. Na het beëindigen van de stimulatie werden na 60 s. eveneens gedurende een periode van 30 s. de (eventuele) drukmaxima bepaald (fig. 27). Alle metingen werden in mmHg uitgedrukt en de aldus verkregen waarden werden per drukkanaal uitgezet.

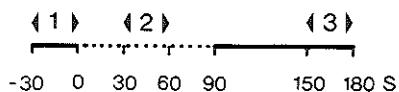


fig. 27

Methode van bewerking van de intraluminale drukwaarden:

- periode 1: bemonstering van de drukmaxima vóór het begin van de stimulatie
 - periode 2: bemonstering ten tijde van de stimulatie
 - periode 3: bemonstering na stoppen van de stimulatie
- Doorlopende telling in seconden. 0 geeft de start van de stimulatie aan. De periode voorafgaand aan de stimulatie wordt aangegeven met het teken -.

Resultaat

Het resultaat van 5 achtereenvolgende stimulaties (1-5) en 3 stimulaties 45 minuten na het einde van de vijfde stimulatie (6-8) verricht, alle met dezelfde stimulusparameters, is afgebeeld in fig. 28 (A_1 t/m C_3), waarin de verkregen drukmaxima van vóór, tijdens en na de stimulatie per drukkanaal onder elkaar zijn uitgezet. In de periode van 45 min. tussen het eind van stimulatie 5 en het begin van stimulatie 6, werden 5 andere stimulaties uitgevoerd met dezelfde stimulatieparameters, doch monofasisch gestimuleerd (niet afgebeeld).

In kanaal A, aboraal van de stimulatie-electrode, worden nauwelijks drukverhogingen gezien.

In kanaal B wordt tijdens de stimulatie wel een drukverhoging waargenomen, met uitzondering van de stimulaties die na 45 minuten werden verricht, hetgeen waarschijnlijk te maken heeft met "vermoeidheid" van de darm.

Aan de orale zijde van de stimulatie-electrode is in kanaal C bij alle stimulaties een duidelijke drukverhoging te constateren.

Conclusie

Bij de stimulaties 1 t/m 5 wordt een opvallende drukverhoging tijdens stimulatie gezien in de kanalen B en C. In kanaal A, aboraal van de stimulatie-electrode, wordt geen drukverhoging gezien. Bij de stimulaties 6 t/m 8 is alleen in kanaal C tijdens stimulatie drukverhoging te zien. Afname van de respons is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat in de tussenliggende tijd 5 andere stimulaties werden uitgevoerd. Er treedt in geen van de drukregistraties tijdens stimulatie een overlapping op van drukmaxima gemeten voor en na de stimulatie.

5.3.2.2 Bij acht proefdieren

Methode

De reproduceerbaarheid werd ook beproefd bij verschillende proefdieren. Hiertoe werden bij 8 proefdieren met overeenkomstige, zij het niet identieke stimulatie-omstandigheden (zie fig. 29) op de eerder vermelde wijze, de drukmaxima vóór, tijdens en na de stimulatie bepaald.

fig. 28A₁-C₃

Reproduceerbaarheid van drukverhoging tijdens elektrische stimulatie bij één proefdier.

Proefdier B5710.

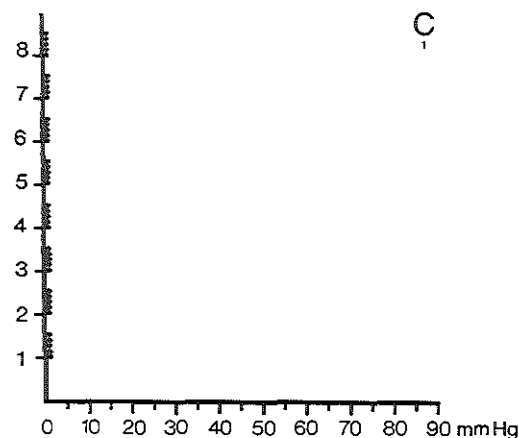
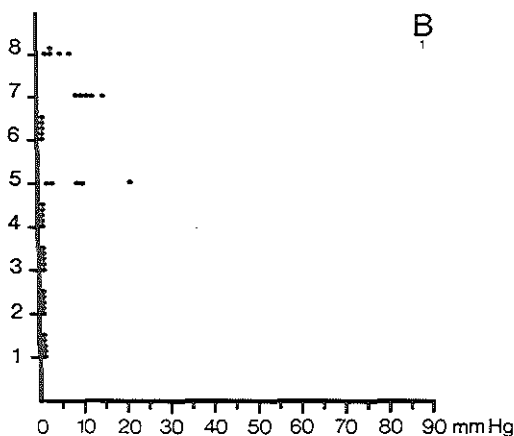
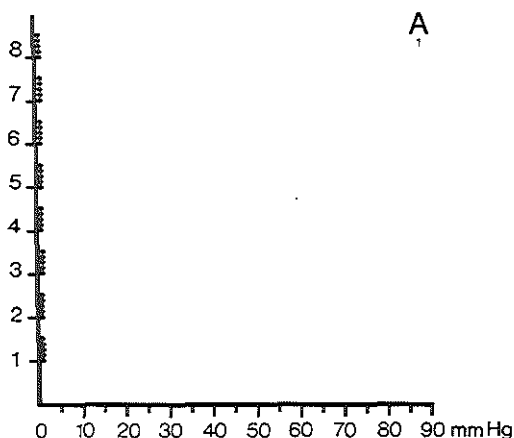
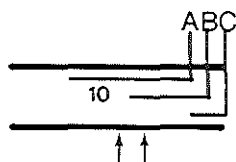
Dezelfde stimulatie wordt 8 keer herhaald (1-8). Stimulaties 6-8 werden 45 minuten na stimulaties 1-5 uitgevoerd. Stimulatieparameters: 4 mA, 1 ms, 5/s.

De positie van de drukcateters wordt in een afzonderlijke afbeelding weergegeven.

De pijltjes geven de positie van de stimulatie-electrode aan. Onderlinge afstand van de drukcateters: 10 mm.

De kleine cijfers onder de aanduiding A, B en C corresponderen met de periode vóór, tijdens en na de stimulatie, als in fig. 27.

De bemonstering van de drukmaxima werd uitgevoerd als in fig. 27.



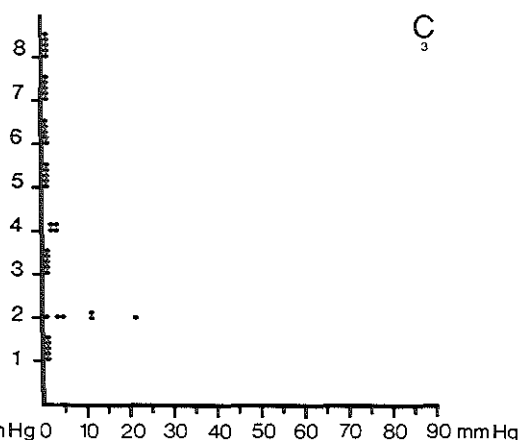
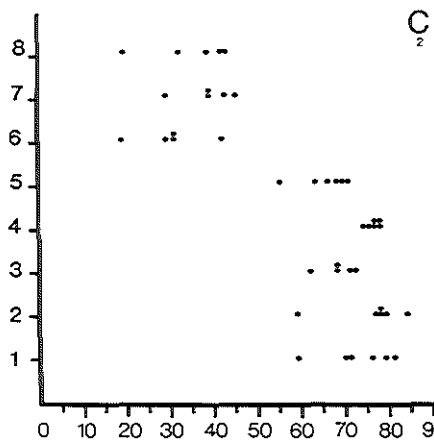
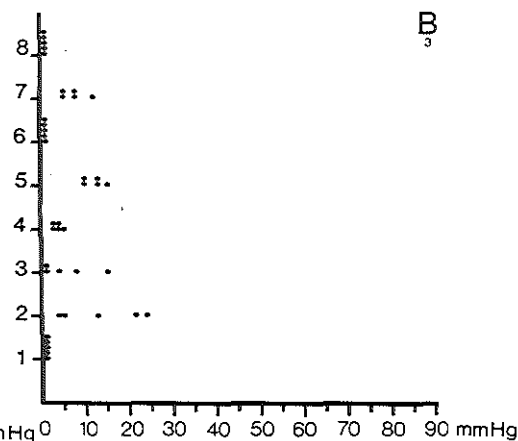
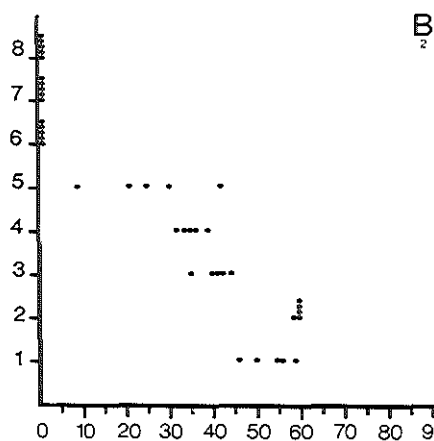
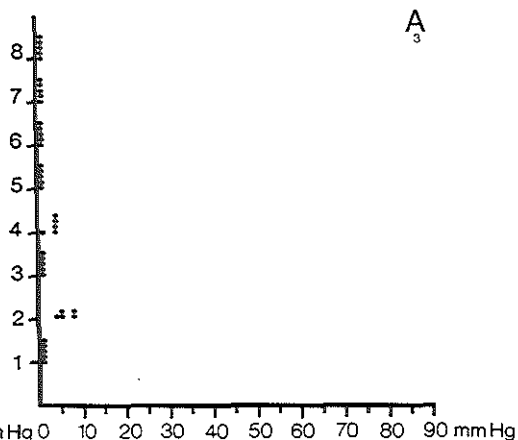
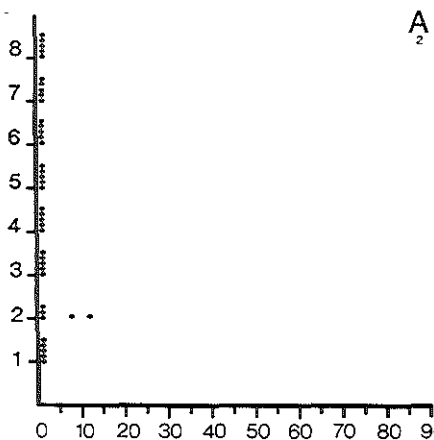


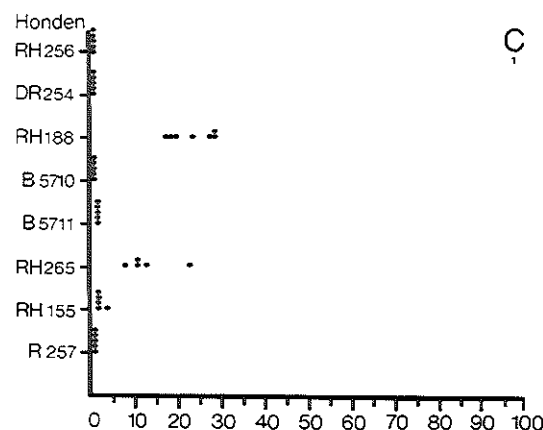
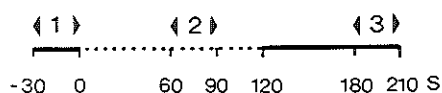
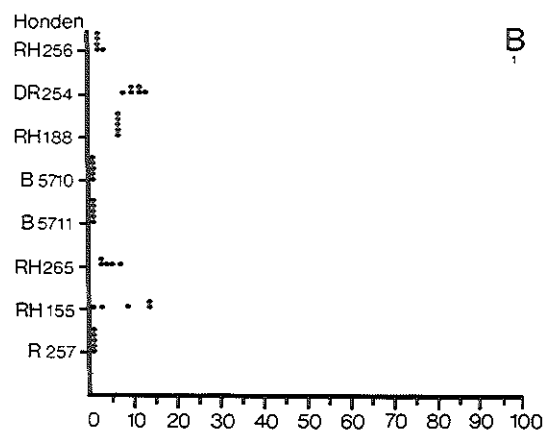
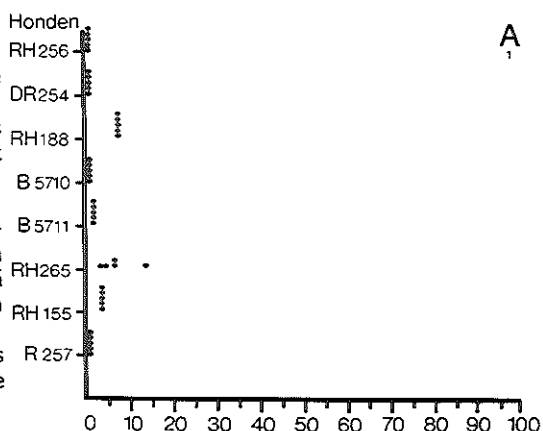
fig. 29 A₁-C₃

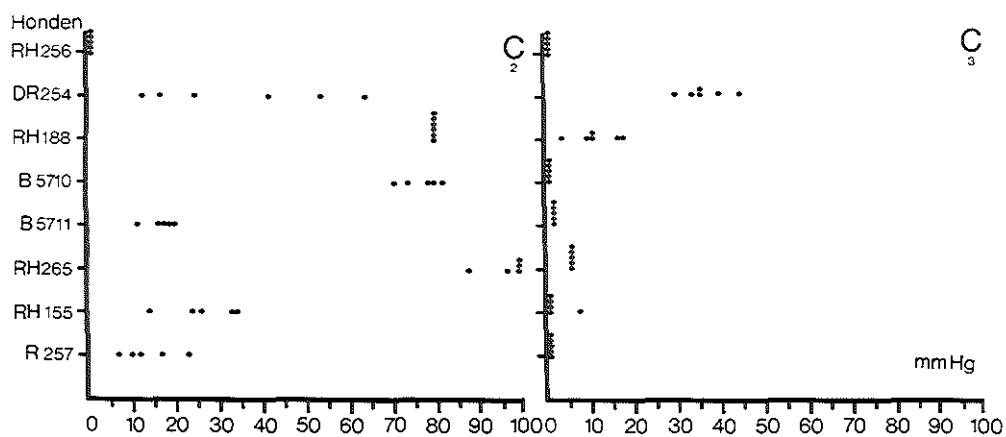
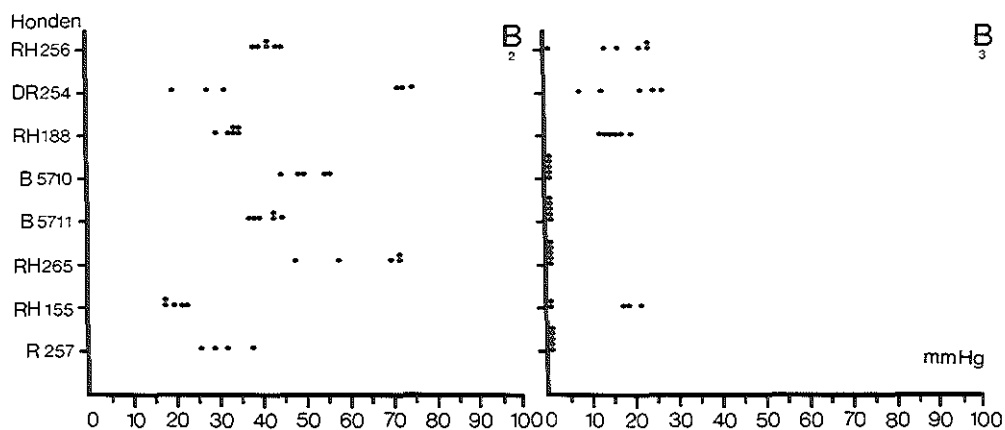
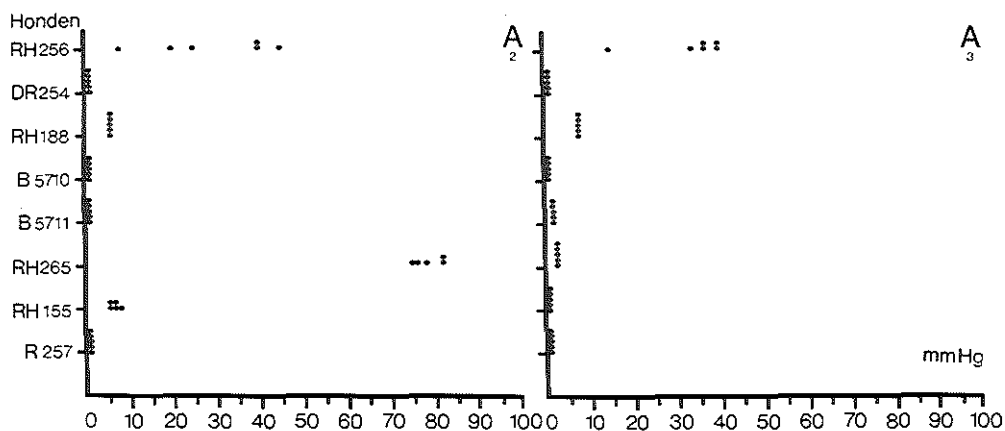
Reproduceerbaarheid van drukverhoging tijdens elektrische stimulatie bij 8 verschillende proefdieren.

De opstelling van de drukcatheters en de stimulatieparameters zijn niet bij alle proefdieren gelijk (zie fig. 29).

De kleine cijfers onder de aanduiding A, B en C corresponderen met de periode vóór, tijdens en ná de stimulatie zoals aangegeven in fig. 27.

De wijze van drukbemonstering is aangegeven in een afzonderlijke afbeelding.





De stimulatieparameters zijn niet bij ieder proefdier identiek en de opstelling van de drukcatheters varieert van 15 mm aboraal tot 30 mm oraal van de stimulatie-electrode. Daar het echter gaat om het aantonen van drukverhoging tijdens de stimulatie, is in dit verband het kanaal waarin deze verschijnt van minder belang. In verband met de lange latente perioden in sommige experimenten moet vermeld worden dat de drukmaxima in een periode van 60-90 seconden na het begin van de stimulatie werden bepaald.

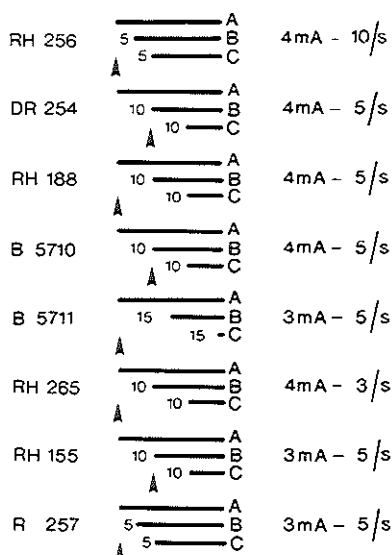


fig. 29

Opstelling van drukcatheters en stimulatieparameters bij 8 verschillende proefdieren in het kader van reproduceerbaarheid van verhoging van de intraluminale drukmaxima tijdens elektrische stimulatie. De getallen bij de drukcatheters geven de onderlinge afstand van de openingen aan in mm. Het symbool $\blacktriangle$ geeft de hartlijn van de bipolaire stimulatie-electrode aan ten opzichte van de openingen van de drukcatheters. De rechter kolom geeft de verschillende stimulatieparameters weer. De bij deze opstellingen behorende drukmaxima zijn weergegeven in fig. 29 A₁-C₃.

Resultaat

De resultaten zijn weergegeven in fig. 29 (A₁ t/m C₃). In de kanalen B en C wordt aannemelijk gemaakt dat tijdens stimulatie een drukverhoging optreedt. De grotere spreiding van de drukken houdt verband met het feit dat er enig verschil bestaat in stimulusparameters, positie van de drukcatheters en het feit dat het 8 verschillende proefdieren betreft. Ook hier is het weer opvallend dat er in kanaal A, waarvan de opening van de drukcatheter bij alle proefdieren ofwel onder ofwel aboraal van de stimulatie-electrode gelegen was, ten tijde van de stimulatie weinig tot geen drukverhoging valt waar te nemen, met uitzondering van RH 265.

Conclusie

In kanalen B en C tijdens de stimulatie is bij alle proefdieren een opvallende drukverhoging aanwezig. Voor alle proefdieren geldt dat tenminste in één kanaal tijdens de stimulatie er geen overlapping van drukmaxima vóór, tijdens en ná de stimulatie optreedt.

Opvallende drukverhoging tijdens elektrische stimulatie is bij 8 proefdieren reproduceerbaar.

5.3.3 Effect van ganglionblokkade

Inleiding

De wijze waarop de drukverhoging in het lumen van de darm door elektrische stimulatie tot stand komt, is van belang voor de positie van de stimulatie-electrode. Immers, het effect kan tot stand komen door stimulatie van elementen in de plexus myentericus of door rechtstreekse stimulatie van de circulaire spierlaag van de darm. De stimulatie-electrode zou zich in het ideale geval zo dicht mogelijk in de buurt van het te stimuleren weefsel moeten bevinden.

Materiaal en methode

Het effect van het blokkeren van de autonome ganglia in de plexus myentericus werd bij één proefdier (RH265) nagegaan door intraveneuze toediening van 50 mg Arfonad^R (Collins - 1976). Vóór de toediening van Arfonad^R werd een proefstimulatie uitgevoerd met 4 mA, 3/s.; 10 minuten na de toediening werd dezelfde elektrische stimulatie herhaald. De opstelling van de drukcatheters is weergegeven in fig. 30. Ter hoogte van de drukcatheters B en C werd bovendien het EMG van de darmwand afgeleid.

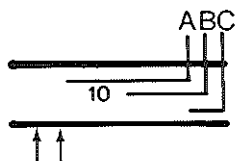


fig. 30

Opstelling van de drukcatheters en de stimulatie-electrode tijdens Arfonad^R-toediening. De EMG-electroden zijn niet afgebeeld.

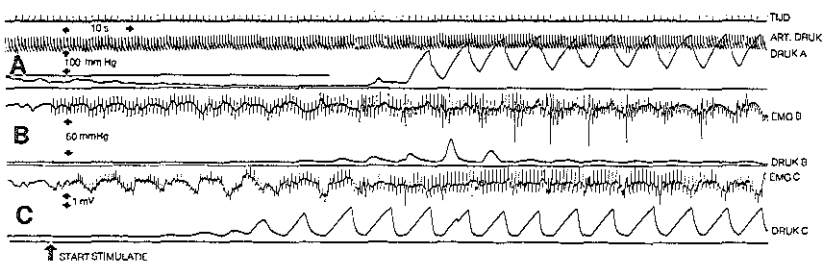


fig. 30.1

Registratie van drukverhoging tijdens elektrische stimulatie vóór toediening van Arfonad^R. Proefdier RH265. Stimulatieparameters: alternerende stimulatie, 4 mA, 1 ms, 3/s.

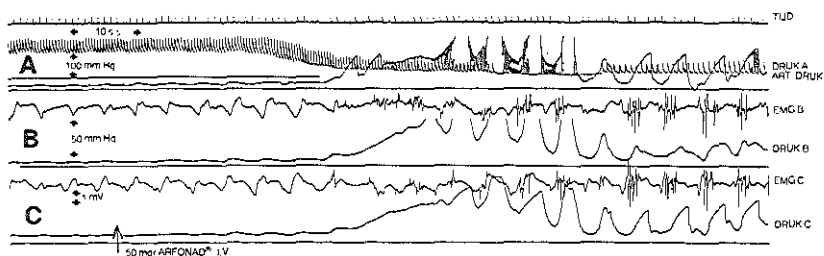


fig. 30.2

Drukreacties na toediening van 50 mg Arfonad^R i.v. Onder de tijdschrijver is de arteriële bloeddruk weergegeven (ijk: 100 mmHg). Het moment van Arfonad^R-toediening is gemerkt met een pijl.

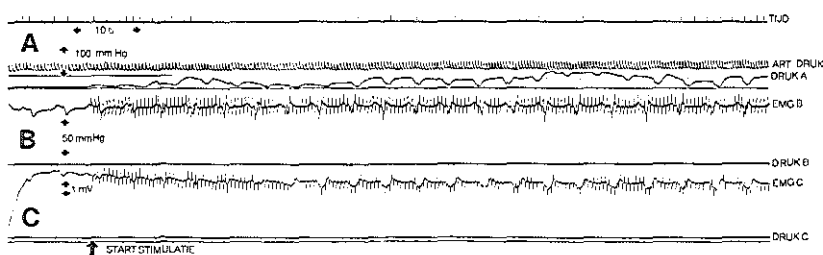


fig. 30.3

Drukregistratie 10 minuten na toediening van Arfonad^R. Dezelfde elektrische stimulatie als in fig. 30.1 werd herhaald. Alleen in kanaal A wordt een gefaseerde drukverhoging zichtbaar.

Resultaat

De reactie vóór toediening van Arfonad^R is zichtbaar in fig. 30.1. Na een latente periode treedt een duidelijke verhoging op van de drukmaxima in kanaal A en C. Na toediening van Arfonad^R trad snel een scherpe bloed-drukdaling op en tevens ontstond er een heftige mechanische activiteit in de darmwand met het optreden van hoge intraluminale drukmaxima (fig. 30.2). Na 7 minuten was de rust weergekeerd en vertoonden de drukregistraties vlakke lijnen. Vervolgens werd wederom stimulatie uitgevoerd met 4 mA, 1 ms. en 3/s. Dit resulteerde alleen in een geringe drukverhoging in kanaal A, onder de stimulatie-electrode; de drukregistraties B en C vertoonden geen activiteit (fig. 30.3).

Conclusie

Het door elektrische stimulatie veroorzaakte patroon van drukverhoging in het lumen van de darm, komt tot stand via stimulatie van elementen in de plexus myentericus. Ook na het blokkeren van de autonome ganglia blijft het opwekken van drukverhoging in de darm mogelijk, echter uitsluitend op de plaats waar de stimulatie-electrode zich bevindt, zij het dat het bereikte drukmaximum aanzienlijk lager is dan vóór de ganglionblokkade. Het is niet zeker of dit effect berust op directe stimulatie van de circulaire spierlaag zelf.

Voor de plaats van de stimulatie-electrode betekent dit, dat deze liefst tussen de longitudinale en circulaire spierlaag, in de laag van de plexus myentericus van Auerbach, zou moeten worden geïmplantéerd.

5.3.4 Effect van de stroomsterkte

Methode 1

Om de invloed van het opvoeren van de stroomsterkte per puls op de drukken te bestuderen bij gelijkblijvende pulsduur en frequentie, werden bij één proefdier (RH155) aan een bipolaire koolvezelelectrode met een ongeïsoleerd deel van 3,5 mm lengte en een onderlinge afstand van 5 mm, pulsen toegevoerd van 2, 3, 4 en 5 mA. De frequentie bedroeg 3/s. De drukmaxima werden gedurende 1 minuut bepaald, startend 1 minuut na het begin van de stimulatie. De proefopstelling wordt weergegeven in fig. 31.

fig. 31

Effect van het opvoeren van de stroomsterkte per puls, bij gelijkblijvende pulsduur en frequentie op de drukmaxima tijdens elektrische stimulatie. Proefdier RH155.

Stroomsterkten: 2, 3, 4 en 5 mA.

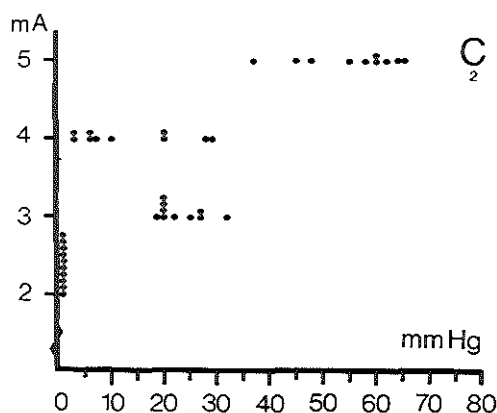
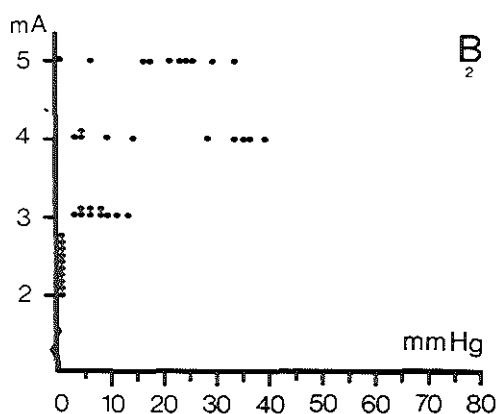
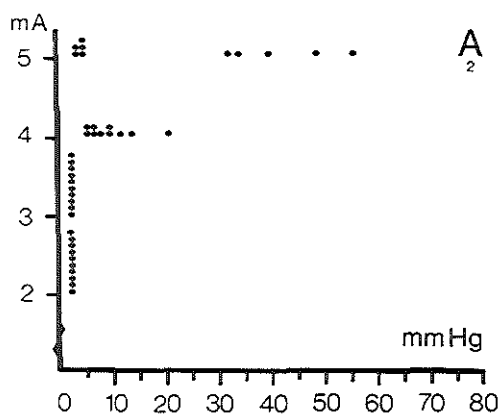
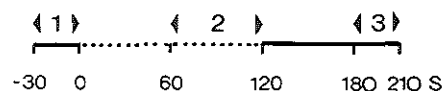
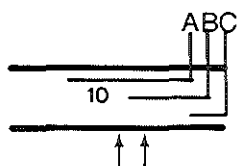
Pulsduur 1 ms.

Frequentie: 3/s.

Alleen de drukmaxima tijdens de stimulatie worden gegeven. De drukmaxima vóór en ná de stimulatie waren alle kleiner dan 5 mmHg.

De opstelling van de drukcateters is weergegeven in een afzonderlijke afbeelding.

In verband met de lange latente periode werden de drukmaxima later bemonsterd, zoals in bijbehorende afbeelding is weergegeven.



Resultaat 1

In fig. 31 zijn tevens de resultaten voor de verschillende drukkanalen afgebeeld. Er is een verband zichtbaar tussen de stroomsterkte per puls en de druk in kanaal A, B en C. De spreiding van de drukken valt ruim uit. Wat opvalt is dat in kanaal A, gelegen op 10 mm aboraal van de stimulatie-electrode, bij stroomsterkten van 4 en 5 mA wél drukverhoging waarneembaar is, hetgeen suggereert dat de contractiezône zich bij een toename van de stroomsterkte uitbreidt naar de aborale zijde van de stimulatie-electrode en/of dat de darm langer wordt en hierdoor kanaal A onder de stimulatie-electrode komt te liggen.

Methode 2

Bij een ander proefdier (RH257) werd, bij een kleinere onderlinge afstand van de stimulatie-electroden (2 mm) dan bij methode 1 (waar deze afstand 5 mm bedroeg) het effect van stimuli van respectievelijk 1,2 en 3 mA gemeten (pulsduur 1 ms., frequentie 3/s.). Niet bij alle stimulaties kon drukverhoging worden aangetoond; slechts bij 3 mA werd drukverhoging gezien. Dit houdt verband het met feit dat drukverhoging bij zwakke contracties met "open tip" catheters niet goed kan worden gemeten (Øigaard - 1976).

In verband met deze zwakkere contracties werd de contractiegraad gemeten aan de hand van foto's, vóór en tijdens de stimulatie genomen.

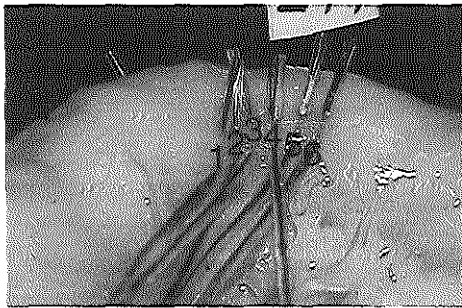
Als "vast punt" werd de uittreedplaats van de koolvezelelectrode uit de darmwand genomen c.q. het begin van het siliconenrubber eindstopje van de electrode. De afstand tussen de contour van de darm en de uittreedplaats werd verticaal gemeten met behulp van een schuifmaat aan de hand van foto's op driemaal ware grootte.

Metingen vonden plaats bij de zes geïmplanteerde elektroden (stimulatie geschiedde via elektroden 1 en 2). Het verschil in de afstanden (zie pijltjes fig. 32) vóór en tijdens de stimulatie werd uitgezet in fig. 33. De afstand werd slechts voor de helft van de darm gemeten, daar de andere contour schuil gaat achter het mesenteriale vet. In werkelijkheid zijn de waarden ongeveer twee keer zo hoog.

Resultaat 2

In fig. 33 is bij electrode 4 (4 mm oraal van de stimulatie-electrode) een duidelijk effect van het opvoeren van de stroomsterkte op de contractiegraad van de darm te zien.

VÓÓR STIMULATIE



TIJDENS STIMULATIE

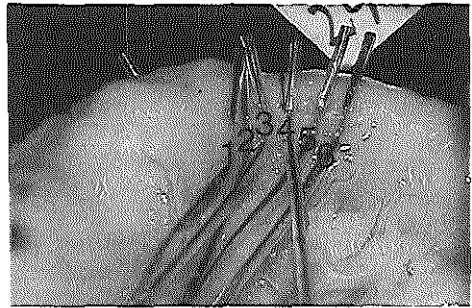


fig. 32

Het effect van de toename van de stroomsterkte per puls op de contractiegraad van het ileum aan de hand van foto's genomen vóór en tijdens de stimulatie. Proefdier R257.

Op de foto's zijn 6 elektroden (1-6) zichtbaar geïmplantéerd in de darm op onderlinge afstanden van 2 mm. Elektrische stimulatie geschiedt uitsluitend via elektrode 1 en 2 (de onderlinge afstand is derhalve 2 mm en niet 5 mm zoals in andere experimenten).

Stroomsterkten: 1, 2 en 3 mA per puls. Pulsduur: 1 ms. Frequentie: 3/s. Op de afgebeelde foto's werd de stroomsterkte van 3 mA gebruikt.

Op de foto tijdens de stimulatie is een contourversmalling zichtbaar vergeleken met die vóór de stimulatie. De met het pijltje aangegeven afstand werd bij alle 6 elektroden opgemeten vóór en tijdens de stimulatie en in mm verschil uitgezet in fig. 33.

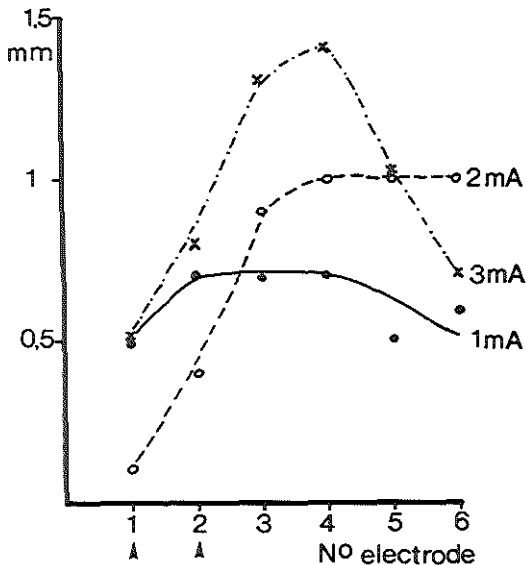


fig. 33

Effect van de stroomsterkte per puls op de contractiegraad. Proefdier: R257 (als in fig. 32). Verticaal: het verschil in darmcontour in mm vóór en tijdens de stimulatie, opgemeten als in fig. 32 (het werkelijke verschil is ongeveer tweemaal zo groot). Horizontaal: het nummer van de elektrode, waarbij de verschilmeting werd uitgevoerd. Stimulatieparameters: 1, 2 en 3 mA, 1 ms en 3/s.

Conclusie

Er is een verband aanwezig tussen stroomsterkte en de intraluminale druk-maxima (contractiegraad) tijdens elektrische stimulatie.

5.3.5 Effect van de frequentie

Inleiding

Omdat in de experimenten in vitro met de koolvezelelectrode gebleken was dat, ondanks het opvoeren van de stimulusfrequentie, de gasdrempel bij alternerende stimulatiewijze een praktisch constante waarde bleef behouden, werd -bij behoefte aan grotere mechanische activiteit- in het algemeen gestreefd naar het opvoeren van de frequentie in plaats van de stroomsterkte per puls.

Methode

Teneinde dit nader te onderzoeken werd gestimuleerd met oplopende puls-frequentie. Bij één proefdier (RH265) werd het frequentiegebied van 1, 2, 3, 4 en 5 Hz onderzocht bij stroomsterkten per puls van 2 en 4 mA. De druk-maxima werden 60-120 seconden na de start van de stimulatie bepaald.

Bij een ander proefdier (RH155) werden in de frequenties 1,5, 10 en 15/s. onderzocht bij een stroomsterkte van 3 mA. Drukbevestiging vond plaats op bovenbeschreven wijze. De onderlinge afstand tussen de openingen van de druklijnen bedroeg 10 mm. Druk-catheter A bevond zich aboraal van de stimulatie-electrode en C lag aan de orale zijde.

Resultaat

De resultaten bij proefdier RH265 zijn weergegeven in fig. 34.1, waarin tevens de drukafleiding wordt afgebeeld. Bij een stroomsterkte van 2 mA per puls wordt in kanaal B en C een verband zichtbaar tussen frequentie en druk. In kanaal A (onder de stimulatie-electrode) is dit verband minder aanwezig.

Deze resultaten verschillen van de bevindingen bij 4 mA (fig. 34.2): er is nu slechts een verband zichtbaar in kanaal A, terwijl na 3/s. in de kanalen B en C in plaats van een verdere stijging, een daling van de druk wordt waargenomen. Verder is het opvallend dat met name in kanaal A reeds bij 2/s. hoge drukken worden waargenomen.

fig. 34.1

Het effect van het opvoeren van de stimulatiefrequentie op de drukmaxima in de darm.

Proefdier RH265.

De opstelling van de drukcateters is weergegeven in de afzonderlijke afbeelding.

Stimulatieparameters:

Alternierende stimulatie.

Stroomsterkte: 2 mA.

Pulsduur: 1 ms.

Frequentie: 1, 2, 3, 4 en 5/s.

Alleen de drukmaxima tijdens de stimulatie worden gegeven. De drukmaxima vóór en ná de stimulatie waren alle kleiner dan 5 mmHg.

De bemonstering van de drukmaxima vond plaats gedurende 60 seconden, zoals in bijbehorende afbeelding is weergegeven.

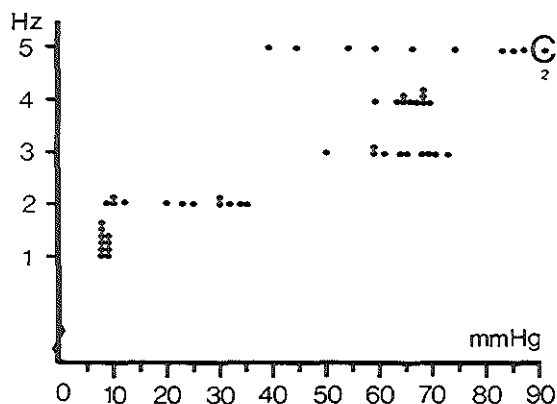
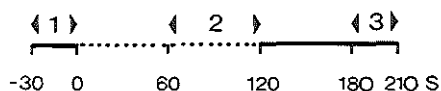
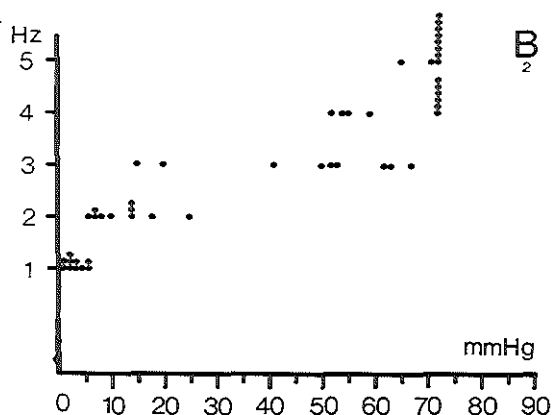
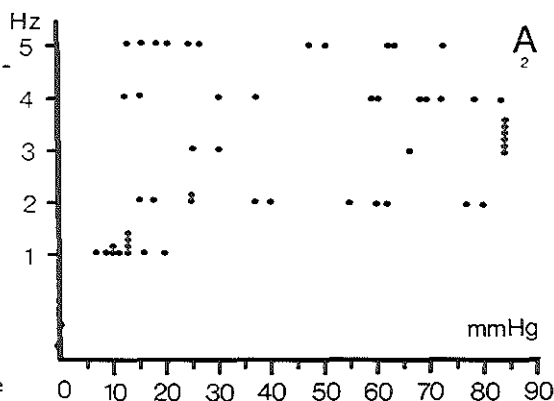
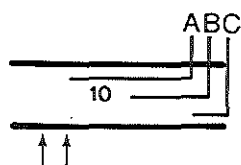


fig. 34.2

Het effect van het opvoeren van de stimulatiefrequentie op de drukmaxima. Proefdier RH 265.

De omstandigheden zijn geheel gelijk aan die in fig. 34.1, met uitzondering van de stroomsterkte, welke 4 mA bedroeg. Frequenties: 1, 2, 3, 4 en 5/s.

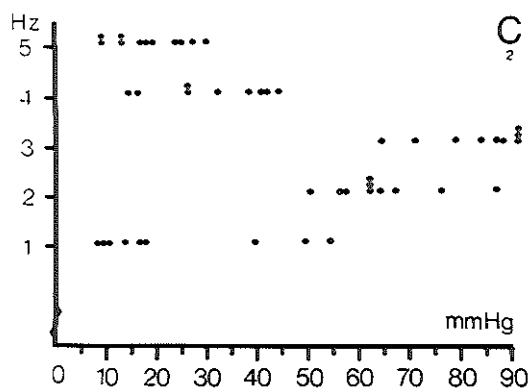
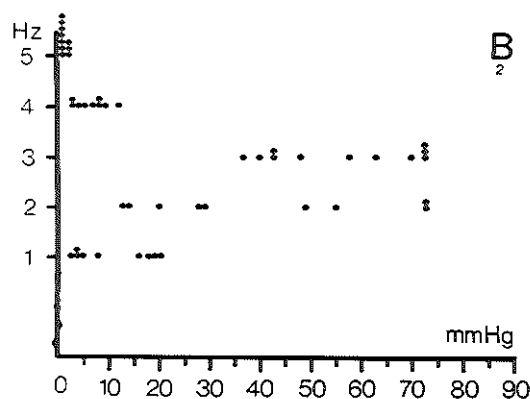
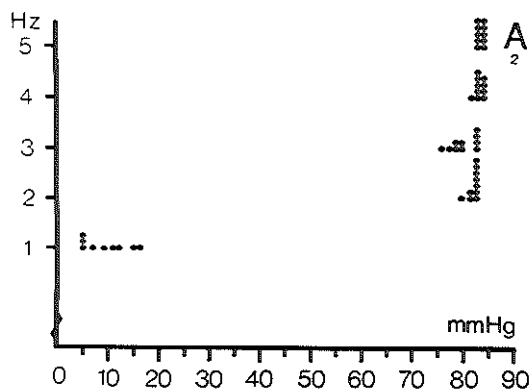


fig. 34.3

Het effect van het opvoeren van de stimulatiefrequentie op de drukmaxima.

Het betreft een ander proefdier dan in fig. 34.1 en 34.2: RH 155.

De opstelling van de drukcateters is gegeven in de afzonderlijke afbeelding.

Stimulatieparameters:

Alternierende stimulatie.

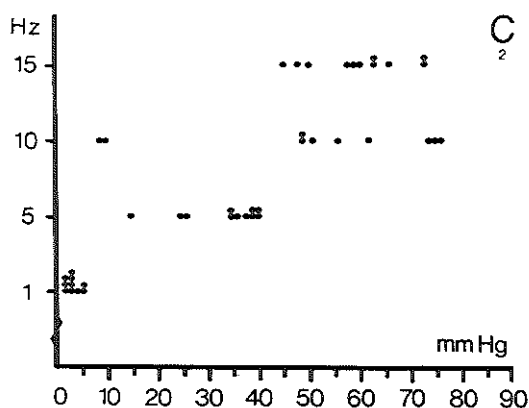
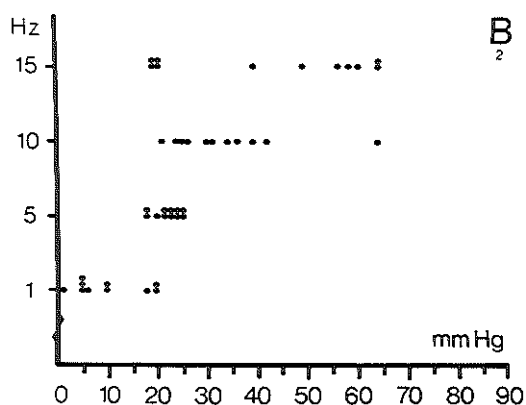
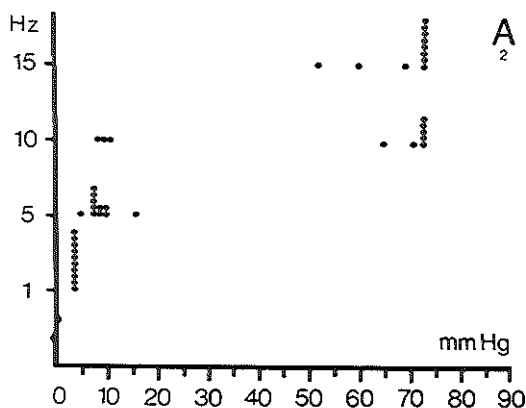
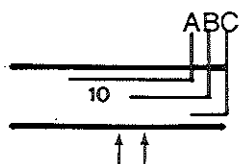
Stroomsterkte: 3 mA.

Pulsduur 1 ms.

Frequenties: 1, 5, 10 en 15/s.

Alleen de drukmaxima ten tijde van de stimulatie worden gegeven. de drukmaxima vóór en ná de stimulatie waren alle kleiner dan 5 mmHg.

De bemonstering is gelijk aan die in fig. 34.1.



De maximale druk bedraagt 83 mmHg, hetgeen verband houdt met het feit dat in deze proefopstelling hogere drukken buiten het bereik van de schrijver vielen; de toppen van de curven werden niet geregistreerd, hetgeen vooral plaatsvond bij frequenties van 4 en 5/s.

Een verklaring voor het bij hogere frequenties dalen van de drukken in kanaal B en C zou kunnen zijn dat bij de zware contracties, die optreden bij pulsen van 4 mA en frequenties van 4 en 5/s., de darm in de contractiezone op mechanische gronden langer wordt (Wood - 1970). Hierdoor zou de bundel drukcatheters, die bij de insteekopening in de darmwand werd vastgehecht, naar oraal kunnen worden verplaatst. Drukcatheeter A zou dan op de plaats van B komen te liggen en B en C zouden zich uit de contractiezone kunnen verplaatsen.

De resultaten bij proefdier RH155 zijn weergegeven in fig. 34.3; ook hier is weer sprake van een verband tussen druk en frequentie. In de kanalen A, B en C treedt weinig verdere drukstijging op na 10/s.

Conclusie

Bij stroomsterkten van 2, 3 en 4 mA is er een verband aanwezig tussen de stimulatiefrequentie (t/m 15/s.) en de bereikte intraluminale drukmaxima tijdens elektrische stimulatie.

5.3.6 De latente periode

Inleiding

Zoals reeds zichtbaar was in fig. 26.1 en 26.2, is de latente periode niet voor alle drukregistraties gelijk. In kanaal C is deze het kortst terwijl, de drukcatheeter het verst van de stimulatie-electrode is gelegen.

Het zou denkbaar zijn dat er in de latente periode wel zwakke contracties op zouden kunnen treden, doch dat deze te zwak zijn om met de gebruikte methode geregistreerd te worden (Øigaard - 1976). In dat geval zou er van een latente periode in engere zin geen sprake zijn.

Verder zou het bestaan van een lange latente periode een probleem kunnen zijn bij het snel verkrijgen van een "sphincter"effect indien dit, na het uitschakelen van de "darmpacemaker", wenselijk zou zijn. In dat geval zou de latente periode zo kort mogelijk moeten zijn.

De volgende vragen werden onderzocht:

- Hoe kan de latente periode worden gedefiniëerd?
- Is er sprake, volgens deze definitie, van een latente periode in zowel de drukregistratie als in de registratie van het EMG?
- Is de latente periode afhankelijk van de gebruikte stimulatieparameters?
- Is de duur van de latente periode bepaald door de plaats ten opzichte van de stimulatie-electrode?

Materiaal en methode

Tussen de start van de stimulatie en het optreden van drukverhoging verloopt een zekere tijd. In dit onderzoek wordt als definitie van deze latente periode aangehouden de tijd die verloopt tussen het begin van de stimulatie en het begin van de drukcurve die gevolgd wordt door tenminste twee drukcurven die een hogere maximale druk vertonen dan de voorafgaande curve (fig. 35). In het geval dat dit criterium niet gebruikt kan worden, wordt als einde van de latente periode het begin van de drukcurve aangehouden waarvan de maximale druk 30% hoger is dan de gemiddelde druk van vijf opeenvolgende drukmaxima, direct voorafgaand aan de stimulatie (arbitraire definitie).

De latente periode, zichtbaar in het EMG, wordt gedefiniëerd als de periode die verloopt tussen de start van de stimulatie en het begin van de ECA-periode, waarin voor het eerst actiepotentialen verschijnen.

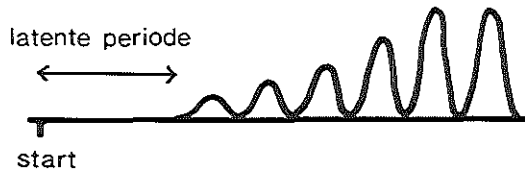


fig. 35

Schematische voorstelling van de definitie van de latente periode. "start" geeft het begin van de elektrische stimulatie aan. De latente periode eindigt bij het begin van de drukperiode, die gevolgd wordt door tenminste 2 drukpieken met ieder een hoger drukmaximum dan de voorafgaande periode.

Het materiaal, waarin dit werd onderzocht bestond uit 84 drukregistraties afkomstig van 6 verschillende proefdieren, waarbij in totaal 31 stimulaties werden uitgevoerd; 8 van de 84 registraties waren onbruikbaar in verband met storing etc. Een goed beoordeelbaar EMG (storing door brom en stimulatie-effect) was slechts beschikbaar in 25 registraties.

Resultaat

Bij 19 van de 25 waarnemingen was de latente periode in het EMG gemiddeld 7,6 s. korter (SD 5,6 s.), in 6 gevallen gemiddeld 3,3 s. langer (SD 1,8 s.).

De latente periode in de drukregistratie vertoont een grote spreiding: variërend van 2-148 s. Aboraal van de stimulatie-electrode is de mediaan 51 s. Onder de electrode 30 s., 5 mm oraal ervan 62 s., 10 mm oraal 28 s. en 20 mm oraal 8 s.: de snelste starttijd wordt dus bereikt op 20 mm oraal van de stimulatieplaats.

Vóór de aanvang van de stimulatie bleek de darm in 52 gevallen in rust, spontane activiteit kwam 32 keer voor. De latente periode voor de darm in rust bedroeg gemiddeld 55,2 s. (SD 39,9 s.), bij spontane activiteit 25,1 s. (SD 22,8 s.).

Tussen de duur van de latente periode in de drukregistratie enerzijds en respectievelijk de stimulatiefrequentie en de lading van de puls per seconde anderzijds, kon geen duidelijk verband worden gevonden (niet afgebeeld).

Conclusie

- Ook in het EMG is een latente periode aanwezig die korter is dan die in de drukregistratie.
- De latente periode in de drukregistratie is gemiddeld korter wanneer de darm voor de aanvang van de stimulatie spontane activiteit vertoont.
- De latente periode in de drukregistratie is het kortst op 20 mm oraal van de plaats van de stimulatie-electrode.
- De latente periode in de drukregistratie kan niet bewust worden verkort door het opvoeren van de stimulatiefrequentie en de lading van de puls.

5.3.7 Drukpatroon

Inleiding

In fig. 26.1 en 26.2 is te zien dat het drukpatroon tijdens elektrische stimulatie niet uniform is. Periodiek verheffen zich de voetpunten van de drukcurve boven de nullijn. Op die momenten blijft er, ondanks de afname van het drukmaximum, een bepaalde restdruk bestaan. Het is duidelijk, dat dit

type drukpatroon voor het scheppen van een "sphincter"functie het meest bruikbaar is. Doel van dit deel van het onderzoek is te bestuderen welke factoren een rol spelen bij het optreden van voornoemd drukpatroon.

Methode

Aan de verhoging van de intraluminale druk tijdens de elektrische stimulatie kunnen twee patronen onderscheiden worden (fig. 36.1 en 36.2):

- Het meest voorkomende patroon is dat van de "fasische" drukverhoging, welke synchroon met de ECA verloopt. De voetpunten van de drukcurven liggen hierbij op de nullijn of hoogstens 10 mmHg erboven (arbitraire definitie).
- Bij de "tonische" drukverhoging liggen per tijdseenheid van 60 s. de voetpunten van tenminste 5 drukperioden meer dan 10 mmHg boven de nullijn; het fasische drukpatroon is hierop gesuperponeerd (arbitraire definitie).

Het materiaal bestond uit de eerder genoemde 84 drukregistraties afkomstig van 6 verschillende proefdieren. 6 drukregistraties bleken niet goed te beoordelen in verband met artefacten.

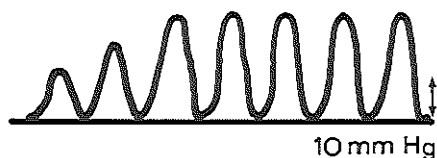


fig. 36.1

Schematische weergave van een fasisch drukpatroon. De voetpunten van alle drukcurven liggen hierbij op de nullijn van de drukregistratie of ten hoogste 10 mmHg daarboven.

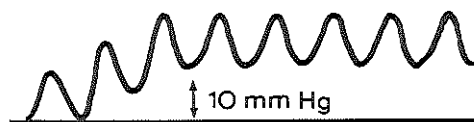


fig. 36.2

Schematische voorstelling van een tonisch drukpatroon. In een tijdsbestek van 60 seconden liggen de voetpunten van minimaal 5 drukcurven meer dan 10 mmHg boven de nullijn van de drukregistratie.

Resultaat

Van de genoemde 78 drukregistraties blijken 23 (29,5%) een tonische component te bevatten. De hierbij gebruikte stroomsterkte varieert van 3-5 mA, de stimulatiefrequentie is in alle gevallen hoger dan 1/s. Bij lagere stroomsterkten en frequenties (althans bij elektroden op een onderlinge afstand van 5 mm en een stimulerend deel van 3-3,5 mm lengte) wordt geen tonische

component gezien. De verdeling van de fasische en tonische drukreacties naar de plaats ten opzichte van de stimulatie-electrode is weergegeven in fig. 36.3.

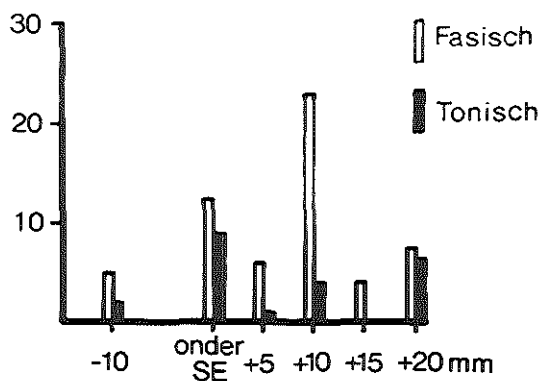


fig. 36.3

Frequentieverdeling van het voorkomen van fasische en tonische drukpatronen ingedeeld naar de plaats waar deze optreden ten opzichte van de implantatieplaats van de stimulatie-electrode.

Verticaal: Het aantal drukpatronen.

Horizontaal: De plaats van de drukcatheter ten opzichte van de stimulatie-electrode. Een orale positie ten opzichte van de stimulatie-electrode wordt aangegeven met +, een aborale met -.

Het betreft dezelfde groep waarnemingen als in sectie 5.3.6.

Opvallend hierbij is dat van de 38 drukregistraties in het gebied 5-15 mm oraal van de stimulatie-electrode er 33 uitsluitend een fasisch karakter hebben. Op 20 mm oraal en onder de stimulatie-electrode komen relatief meer tonische componenten voor.

Stijging van de frequentie of stroomsterkte geeft geen duidelijke verhoging van het aantal tonische componenten te zien (niet afgebeeld).

Wanneer de darm voor het begin van de stimulatie spontane activiteit vertoont, is er in 41% van de gevallen ($n=32$) een tonische component aanwezig; in rust is dit 21% ($n=46$).

Conclusie

Een tonische component in de drukverhoging tijdens elektrische stimulatie komt vaker voor, indien de darm voor het begin van de stimulatie spontane

activiteit vertoont (mogelijk door vermindering van de tonische inhibitie, Wood - 1972).

Fasische reacties komen voornamelijk 5-15 mm oraal van de stimulatie-electrode voor; op andere plaatsen komen relatief meer tonische componenten voor.

Er is geen duidelijke relatie aanwezig tussen het opvoeren van de frequentie of stroomsterkte en het optreden van tonische componenten.

5.3.8 Contracties na het stoppen van de stimulatie

Inleiding

Het doel van dit deel van het onderzoek is het nagaan van de kenmerken van de drukverhoging in het lumen van de darm ook nadat de elektrische stimulatie is gestaakt. Van deze nacontracties zou gebruik gemaakt kunnen worden bij het realiseren van het "sphincter"concept. Dit zou een besparing in de stimulatie-energie kunnen inhouden.

Methode

Na het stoppen van de stimulatie kunnen twee drukpatronen onderscheiden worden (zie fig. 37 en 38):

- Een kortdurende drukverhoging, gevolgd door een geleidelijke daling van de drukmaxima: een rebound effect.
- Een trapvormige, geleidelijke daling.

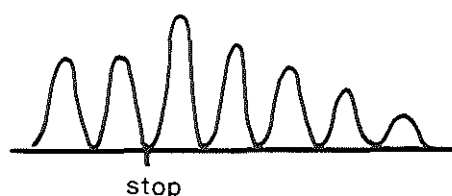


fig. 37
Schematische voorstelling van een rebound effect na het stoppen van de stimulatie. Na het stoppen treedt kortdurend een hoger drukmaximum op dan ten tijde van de stimulatie.

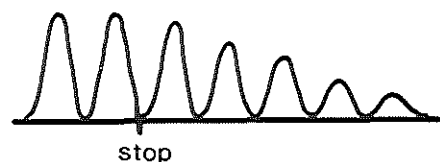


fig. 38
Schematische voorstelling van een geleidelijke, getrapte drukdaling na het stoppen van de stimulatie. Er treedt geen kortdurende drukstijging op.

De duur van deze periode wordt als volgt gedefiniëerd: de tijd die verloopt tussen het stoppen van de stimulatie en het eind van de laatste drukcurve, die nog vooraf wordt gegaan door tenminste twee drukcurven met een hoger drukmaximum (fig. 39).

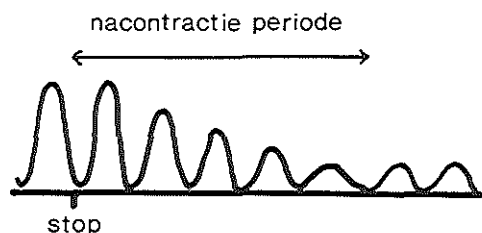


fig. 39
Schematische voorstelling van de nacontractieperiode. Als einde van deze periode wordt het eind van de drukperiode aangehouden die nog voorafgegaan wordt door tenminste 2 drukperioden met een hoger drukmaximum.

Indien dit niet van toepassing is, wordt als eind van de periode het einde van de drukcurve aangehouden, die als maximale waarde het gemiddelde van 5 opeenvolgende drukmaxima vóór het begin van de stimulatie heeft of een lagere waarde.

Het materiaal bestaat uit voornoemde groep van 84 drukregistraties. In 20 registraties kon de periode met nacontracties niet goed beoordeeld worden in verband met voortijdig stoppen van de registratie, flushen van catheters e.d.

Resultaat

De duur van de na-contractieperiode varieerde van 9 tot 120 s.; uitgezet naar plaats ten opzichte van de stimulatie-electrode in s., wordt deze als volgt weergegeven: De mediaan voor 10 mm aboraal van de stimulatie-electrode is 23 s. (n=6), onder de electrode 25 s. (n=16), 5 mm oraal 31 s. (n=7), 10 mm oraal 32 s. (n=19), 15 mm oraal 40 s. (n=4) en 20 mm oraal 41 s. (n=12). De na-contractietijd is het kortst op 10 mm aboraal van de stimulatie-electrode (waar de latente periode het langst was) en het langst 20 mm oraal ervan (waar de latente periode het kortst was).

Het rebound effect was aanwezig in 59% van de onderzochte drukregistraties (n=64), namelijk in 33,5% 10 mm aboraal van de stimulatie-electrode (n=6), in 37,5% onder de electrode (n=16), in 85,7% 5 mm oraal (n=7), in 52,6% 10 mm oraal (n=19), in 100% 15 mm oraal (n=4) en in 41,7% op 20 mm oraal van de stimulatie-electrode (n=12).

Conclusie

In alle onderzochte registraties is er sprake van een periode met nacontracties. De spreiding van de duur van deze periode is aanzienlijk. De nacontractieperiode is het kortst 10 mm aboraal van de stimulatie-electrode en het langst op 20 mm oraal ervan. Eén en ander lijkt het spiegelbeeld van de latente periode resultaten.

Het rebound effect treedt in bijna 60% van de registraties op en komt meer voor bij registraties onder en oraal van de stimulatie-electrode.

5.3.9 Effect onderlinge afstand van de elektroden

Inleiding

Omdat in het "sphincter"concept de stimulatie-electrode tevens als registratie-electrode moest fungeren, werd als standaardafstand tussen de elektroden een afstand van 5 mm aangehouden. Om te bezien of het bij kortere afstanden ook mogelijk zou zijn om de darm tot contractie te brengen, werd het volgende experiment uitgevoerd.

Methode

Het onderzoek werd uitgevoerd bij één proefdier (R257). De op de gebruikelijke wijze aangelegde drukcatheters lieten, op enkele uitzonderingen na, geen drukverhoging zien bij stimulaties van minder dan 3 mA en 3/s., zodat voor de beoordeling van de contracties bestudering van foto's vóór en tijdens de stimulatie noodzakelijk was. De verschillen in afstand tussen de uittreedplaats van de electrode en de contour van de darmwand werden gemeten zoals beschreven in 5.3.4, methode 2.

Hierbij werd als stimulus 2 mA, 1 ms. en 3/s. gebruikt met variatie van de electrode-afstanden (2, 3 en 4 mm); er werd respectievelijk via electrode 1-2, 1-3 en 1-4 gestimuleerd (fig. 32).

Resultaat

In fig. 40 is te zien dat de sterkste contractie gezien wordt bij een electrode-afstand van 2 mm; bij een afstand van 3 en 4 mm is de contractie kleiner. Hieruit blijkt dat stimulatie met een stroomsterkte van 2 mA in staat is om, bij een onderlinge afstand van de stimulatie-electroden van 2 mm, een contractie van de darm te bewerkstelligen.

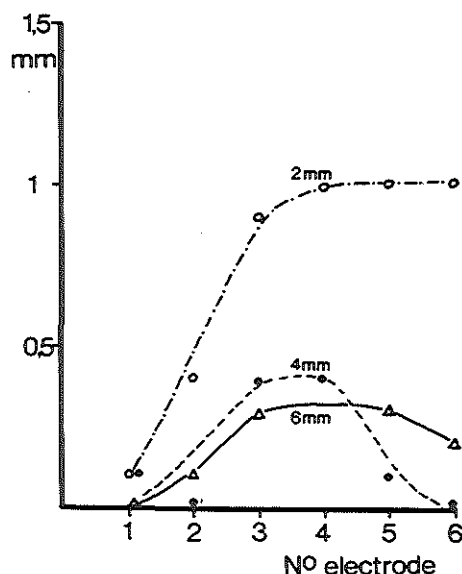
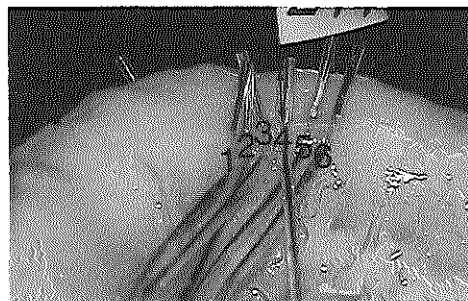


fig. 40

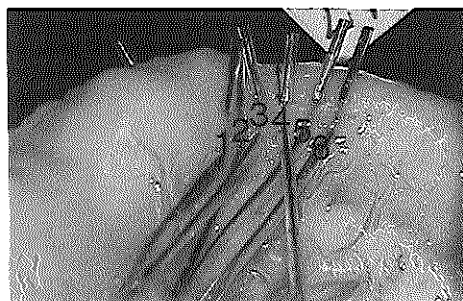
De relatie tussen de onderlinge afstand van de stimulatie-electroden en de contractiegraad van het ileum. Proefdier R257. Stimulatie werd uitgevoerd via elektroden met een onderlinge afstand van 2,4 en 6 mm. De stimulatieparameters waren identiek: 2 mA, 1 ms, 3/s. Verschilmeting van de darmcontour werd uitgevoerd zoals in fig. 32 (zie hieronder).

Verticaal werd het verschil in mm uitgezet, horizontaal het nummer van de electrode, waarbij de betreffende verschilmeting werd gedaan. Stimulatie geschiedde via electrode 1-2, 1-3 en 1-4 (zie hieronder).

fig. 32



VOÛR STIMULATIE



TIJDENS STIMULATIE

fig. 41.1

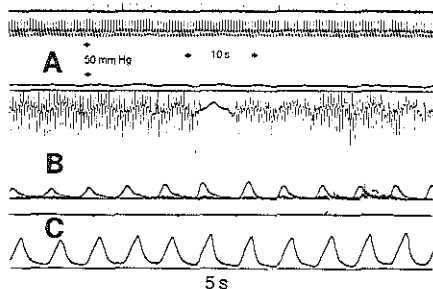
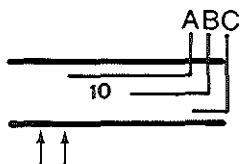


fig. 41.2

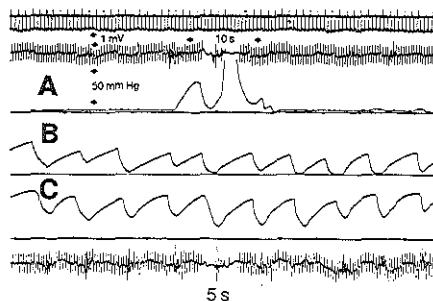
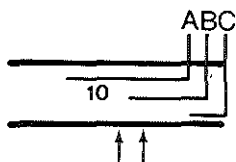
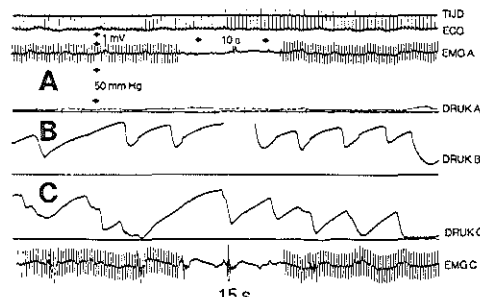
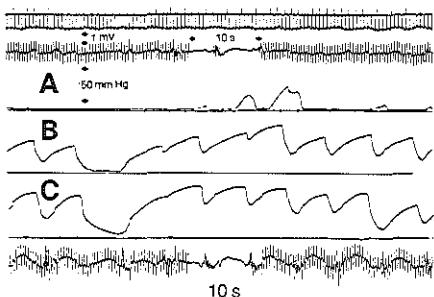
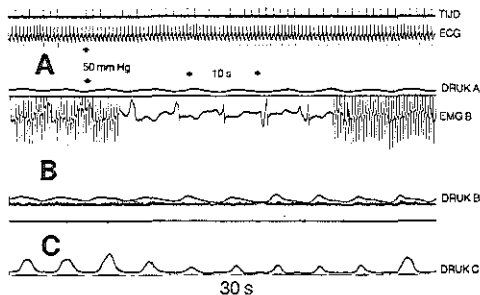
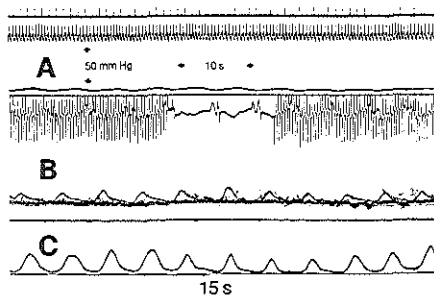


fig. 41.1

Het effect van onderbreking van de elektrische stimulatie op de intraluminale druk. Proefdier RH188. Onderbrekingen: resp. 5, 15 en 30 seconden. Stimulatieparameters: 4 mA, 1 ms, 5/s. De positie van de drukcatheters wordt gegeven in de bijgevoegde afbeelding. In kanaal C is een duidelijke daling van de drukmaxima zichtbaar bij onderbrekingen van 15 en 30 seconden.

fig. 41.2

Het effect van onderbreking van de elektrische stimulatie op de intraluminale druk. Proefdier RH155. Onderbrekingen: resp. 5, 10 en 15 seconden. Stimulatieparameters: 3 mA, 1 ms, 5/s. De positie van de drukcatheters is anders dan die in fig. 41.1. In kanaal B en C treedt geen daling op van de drukmaxima bij onderbreking van de stimulatie gedurende 10 en 15 seconden, doch een drukstijging: een "rebound" effect.



Conclusie

Bij toename van de onderlinge afstand van de stimulatie-electroden neemt, bij gelijke stimulatiersterkte, de graad van darmcontractie af.

5.3.10 Effect van het onderbreken van de stimulatie

Inleiding

In verband met het bestaan van de nacontractieperiode werd nagegaan of, wanneer éénmaal contracties waren opgetreden, de stimulatie kortdurend kon worden onderbroken zonder dat verlaging van de drukmaxima zou optreden.

Materiaal en methode

Dit deel van het onderzoek werd uitgevoerd bij twee verschillende proefdieren (RH188 en RH155). Bij proefdier RH188 werd gestimuleerd met 4 mA, 5/s. en werd de stimulatie onderbroken gedurende respectievelijk 5, 15 en 30 s. Voor proefdier RH155 bedroegen de waarden 3mA, 5/s. en respectievelijk 5, 10 en 15 s.

Resultaat

In fig. 41.1 worden de effecten getoond van onderbrekingen van 5, 15 en 30 s. Bij een onderbreking van 5 s. blijft de hoogte van de drukpieken constant; bij een verlenging naar 15 s. is reeds een lichte daling merkbaar in kanaal C, welke zich nog doorzet indien de stimulatie voor 30 s. wordt onderbroken. Dat echter ook het tegenovergestelde kan geschieden, mag blijken uit fig. 41.2, waarin onderbrekingen van 5, 10 en 15 s. weergegeven worden bij een ander proefdier. Onderbrekingen van 5 s. blijken eveneens van weinig invloed op de druk; onderbrekingen van 10 en 15 s. laten echter geen daling, maar in kanaal B en C zelfs een stijging zien van de druk tijdens de stimulatie-onderbreking.

Conclusie

De elektrische stimulatie kan voor een periode van tenminste 5 s. worden onderbroken zonder nadelige invloed op de drukmaxima.

Door onderbreking van de stimulatie kan soms zelfs een tijdelijke stijging van het drukmaximum worden bereikt.

5.3.11 Langdurige stimulatie in een acuut experiment

Inleiding - 1

Is het ileum van de hond in staat om de door elektrische stimuli geïnduceerde contracties gedurende langere tijd vol te houden?

Voor sphincterdoeleinden zou de opgewekte contractiezone zich 24 uur per dag moeten kunnen handhaven, zodat het zeer wel denkbaar is dat "vermoeidheid" zou kunnen optreden. Het begrip vermoeidheid is een complex verschijnsel. Wat hier ook aan ten grondslag ligt, het resultaat is in alle gevallen gelijk: de musculatuur volgt de elektrische stimuli niet meer. Oorzaken hiervan kunnen gelegen zijn in de gestoorde overdracht van elektrische lading op het te stimuleren weefsel; voorts zou een depletie van chemische transmittersubstanties een rol kunnen spelen en tenslotte zou de oorzaak gelegen kunnen zijn in de spier zelf, door bijvoorbeeld ophoping van metabole producten.

Wat betreft de aard van de elektrische stimulatie, werden reeds maatregelen genomen om overstimulatie zo veel mogelijk te voorkomen: alternierende stimulatie.

Materiaal en methode - 1

Dit experiment werd uitgevoerd bij drie proefdieren. Er werd gebruik gemaakt van een bipolaire koolvezelelectrode. Bij onderstaande proefdieren werd de volgende duurstimulatie uitgevoerd:

- RH155: 2 mA, 2/s., zonder verandering aan de stimulatie
- RH265: 3 mA, 3/s., zonder verandering aan de stimulatie
- RH244: 4 mA, 5/s., bij sterke afname van de bereikte drukmaxima werd tijdens de stimulatie overgeschakeld op een hogere frequentie; de hoogst gebruikte frequentie bedroeg 80/s.

Resultaat - 1

Bij proefdier RH155 kon een toestand met gefaseerd verhoogde druk gedurende 9 min. gehandhaafd worden. Bij proefdier RH265 bedroeg dit 30 min. Bij proefdier RH 244 kon de verhoogde druk worden gehandhaafd door de stimulatiefrequentie bij afname van de drukmaxima te verhogen. Ook bij een frequentie van 80/s. werd een herstel van de drukmaxima gezien. Hogere frequenties werden niet toegepast.

Conclusie - 1

Bij gelijkblijvende stimulatie kan verhoogde intraluminale druk door elektrische stimulatie slechts beperkte tijd worden bereikt, in dit experiment maximaal 30 minuten. Bij opvoeren van de frequentie tijdens de stimulatie kan deze periode worden uitgebreid.

Inleiding - 2

Een methode om de "vermoeidheid" te ondervangen, bleek een stimulatievorm waarbij gebruik werd gemaakt van twee afzonderlijke stimulatie-electroden die tegenover elkaar in de darmwand werden geïmplanteerd (zie fig. 42).

Materiaal en methode - 2

Electrische stimulatie met twee stimulatie-electroden werd uitgevoerd bij één proefdier (B4284). Er werd gestimuleerd met 2 mA, 5/s., zonder iets aan de stimulatie te veranderen. Zodra een afname van de drukmaxima werd gezien, werd overgeschakeld op de tweede stimulatie-electrode enz. (A→B, zie fig. 42).

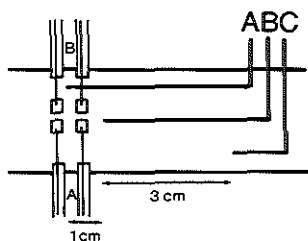
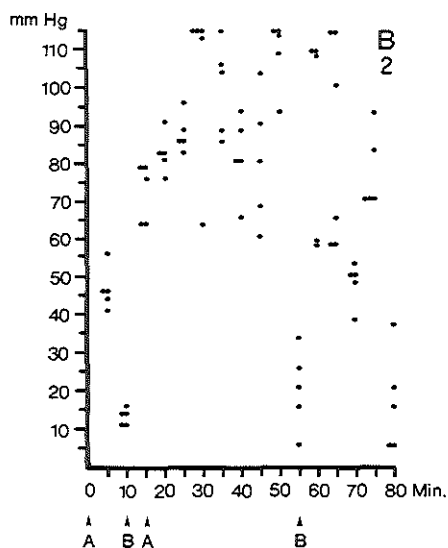
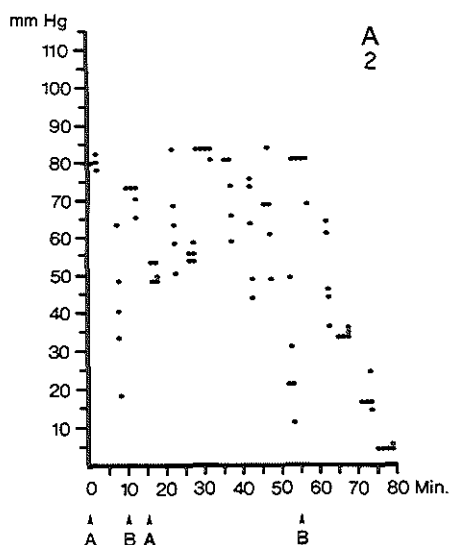


fig. 42

Proefopstelling ten tijde van langdurige stimulatie met wisseling van stimulatie electrode A en B. De positie van de drukcatheters (ABC) zijn rechts van de stimulatie electroden weergegeven. De onderlinge afstand van de openingen van de drukcatheters bedraagt respectievelijk 10 en 30 mm.

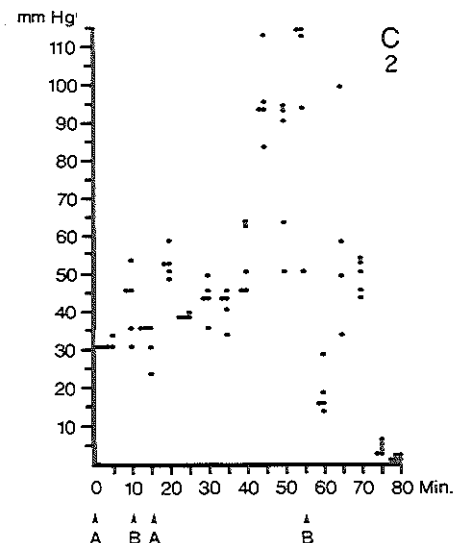
fig. 42 A₂-C₂

Langdurige stimulatie van het ileum in een acuut experiment. Proefdier B4284.

Electrische stimulatie vond plaats via 2 electroden (zie fig. 42). Zodra de drukmaxima tijdens stimulatie via electrode A een daling vertoonden, werd overgeschakeld op stimulatie-electrode B. Hierna trad wederom een stijging op van de drukmaxima. Stimulatieparameters: alternerend, continu, 2 mA, 1 ms, 5/s.

Alleen de drukmaxima tijdens de stimulatie worden gegeven. De drukmaxima vóór de aanvang van de stimulatie waren alle kleiner dan 30 mmHg, de drukmaxima ná de stimulatie waren alle 0 mmHg.

Tijdens de stimulatie vond iedere 5 minuten drukkemonstering plaats gedurende 30 seconden.



Tijdens de stimulatie werd om de 5 min. gedurende 30 s. de hoogte van de opeenvolgende drukmaxima bepaald. De drukmaxima voor het begin van de stimulatie waren alle kleiner dan 30 mmHg. De druk 60 s. na het stoppen van de stimulatie bedroeg 0 mmHg.

Resultaat - 2

De bereikte drukmaxima zijn weergegeven in fig. 42A₂-C₂. Gedurende een periode van 80 min. kon een verhoogde druk worden gehandhaafd door tijdig te wisselen van stimulatie-electrode. De hoogste drukwaarden worden gezien in kanaal B.

Conclusie - 2

Door gebruik te maken van twee stimulatie-electroden in de gebruikte opstelling kan door tijdige wisseling van electrode de tijdsduur met verhoogde drukmaxima sterk worden verlengd. Klaarblijkelijk speelt niet "vermoeidheid" van de spierlaag van de darm een rol bij het verdwijnen van de respons, doch "overstimulatie" of adaptatie van de elementen in de plexus myentericus.

5.3.12 Simultaanstimulatie

Inleiding

Voor een afsluiting van de darm is het noodzakelijk dat een zône met een constant verhoogde druk aanwezig is. De druk tijdens elektrische stimulatie vertoont echter een overwegend "fasisch" karakter, waarbij de druk tussen de drukpieken daalt tot de atmosferische druk. Eén en ander verloopt synchroon met de ECA. In het uitgevoerde onderzoek bleek het niet mogelijk om bewust contracties op te wekken met een overwegend tonisch drukpatroon. In verband hiermee werd een constructie gemaakt waarbij, met gebruikmaking van het fasische drukpatroon, een zône met constant verhoogde druk zou kunnen worden opgewekt.

Methode

Wanneer men stelt dat de voortgeleidingssnelheid van de ECA in het ileum 1 cm/s. bedraagt (Daniel - 1963, Tasaka - 1976, eigen observatie) en de ECA-periode 6 s. duurt, lijkt het aannemelijk dat tussen twee punten in het ileum met een onderlinge afstand van ± 3 cm; een faseverschil in de ECA bestaat van ongeveer 180° ; op die punten bevindt de ECA zich in tegenfase. Op het moment dat op het ene punt een contractiefase aan de gang is, treedt tegelijkertijd op het andere punt een relaxatie op. Wanneer de drukcurven van beide punten over elkaar geprojecteerd worden, worden de dalen van de ene curve "opgevuld" door de pieken van de andere curve, waarbij een basale restdruk zou blijven bestaan.

Voor dit doel is een simultaanstimulatie nodig op twee punten met een onderlinge afstand, welke afhankelijk is van de voortgeleidingssnelheid en de frequentie van de ECA. Simultaanstimulatie op twee punten kan geschieden met behulp van één of twee stimulators. Bij gebruikmaking van slechts één stimulator kunnen beide bipolaire elektroden parallel of in serie geschakeld worden, met als voordeel dat slechts één stimulator gebruikt hoeft te worden. Het nadeel is echter dat de impedanties van de elektroden en het electrodeweefsel-systeem exact gelijk moeten zijn om op beide stimulatieplaatsen identieke stimulatie-omstandigheden te creëren. In geval van parallelstimulatie moet bovendien de stroomsterkte per puls worden verhoogd.

Er werden enkele oriënterende experimenten met in serie- en parallelstimulatie uitgevoerd. Hoewel het gelukte om oraal van beide stimulatie-elektroden segmentale contractiezônes op te wekken, bleek op voornoemde plaatsen steeds een belangrijk verschil in de sterkte van de contracties te bestaan. In verband met deze bevinding werd verder van in serie en parallelstimulatie afgezien.

Simultaanstimulatie werd uitgevoerd met behulp van twee afzonderlijke stimulators.

De opstelling van dit experiment bij proefdier RH247 is afgebeeld in fig. 43. Op electrode 1 werd de constante stroomstimulator (4 mA, 1 ms., 5/s.) aangesloten. Van de op 2 aangesloten constante stroomstimulator waren de stimulusparameters: 3,5 mA, pulsduur 1,7 en 1,8 ms., pulspauze 205 ms. Er werd geen synchronisatie van beide stimulators toegepast.

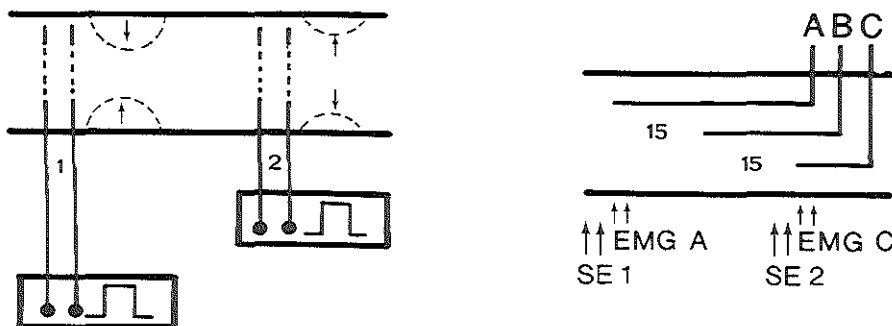


fig. 43

Proefopstelling van elektrische stimulatie met twee afzonderlijke stimulators (links). De onderlinge afstand van de elektroden bedraagt 30 mm (1 en 2). De gestippelde halve cirkeltjes binnen de darmcontour geven de verwachte contractie en relaxatie van de darmwand aan bij een faseverschil van 180° in de ECA. De opstelling van de drukcatheters en elektroden wordt rechts weergegeven.

Resultaat

De afleiding van EMG A en B vóór de stimulatie wordt weergegeven in fig. 44.1, waarin het faseverschil van de ECA de 180° redelijk benadert. De drukcurven tijdens de stimulatie zijn gegeven in fig. 44.2. Het voornoemde faseverschil is ook in de drukcurven zichtbaar.

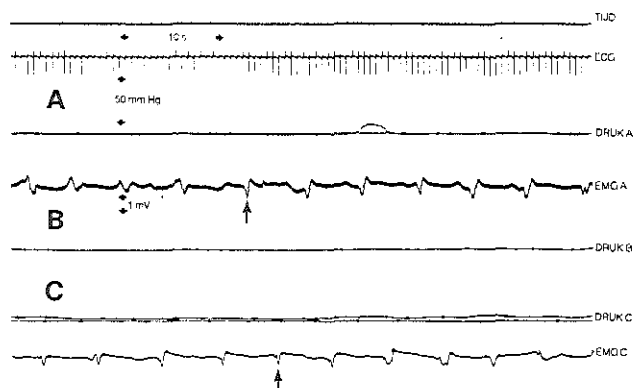


fig. 44.1

Demonstratie van het faseverschil in het EMG bij proefdier RH247. Er vindt géén elektrische stimulatie plaats. De proefopstelling is weergegeven in fig. 43. In EMG A en C wordt een faseverschil van 180° redelijk benaderd (zie pijltjes).

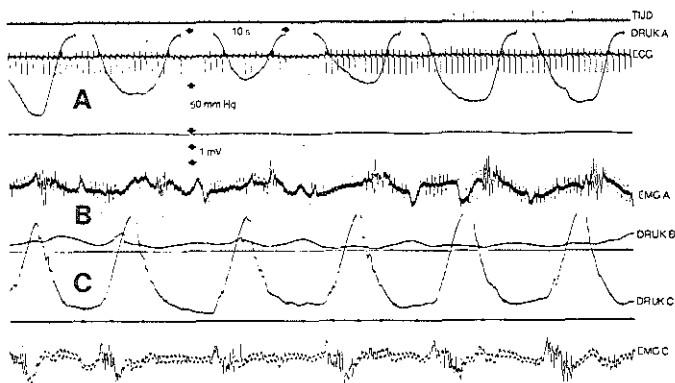


fig. 44.2 Demonstratie van het faseverschil in de drukmaxima tijdens elektrische stimulatie. Het betreft dezelfde situatie en proefdier als in fig. 44.1, doch nu wordt elektrische stimulatie uitgevoerd met 4 mA, 1 ms, 5/s (electrode 1) en 3,5 mA, 1,8 s, 5/s (electrode 2). In kanaal A en C is een faseverschil van ongeveer 180° zichtbaar in de drukmaxima.

Conclusie

Het is in principe mogelijk om door middel van elektrische stimulatie, via twee stimulatoren op twee plaatsen in het terminale ileum met een onderlinge afstand van 30 mm, drukreacties teweeg te brengen, waarvan de fase ongeveer 180° verschilt.

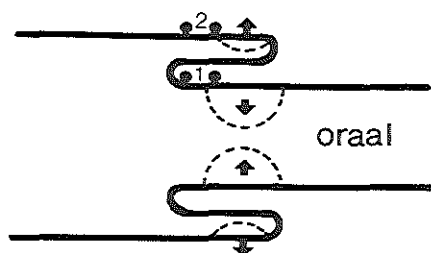
5.3.13 Electrostimulatie na invaginatie van de darm

Inleiding

Gezien het voorgaande zou de volgende theoretische constructie kunnen gelden: wanneer simultaanstimulatie zou worden toegepast op twee plaatsen met een onderlinge afstand van ongeveer 3 cm en er op die plaatsen drukcurven met een faseverschil van 180° gegenereerd zouden worden, zou er over die 3 cm een persisterende verhoogde drukzone kunnen optreden. Gezien de onderlinge afstand van 3 cm zou het geheel echter nog niet als afsluiting kunnen werken. Beide plaatsen van de darm kunnen op dezelfde "hoogte" gebracht worden door de darm zodanig te invagineren dat de beide contractiezones op elkaar komen te liggen (fig. 45). Wanneer in deze positie electrostimulatie zou worden uitgevoerd en op de plaatsen oraal van de stimulatie-electroden in tegenfase contracties zouden optreden, zou een voortdurende zone met verhoogde druk in het invaginaat aanwezig zijn.

fig. 45

Schematische voorstelling van het ileum voorzien van een gedeeltelijke invaginatie over 15 mm. De positie van de beide stimulatie elektroden is aangegeven met 1 en 2. De gebogen stippellijntjes voorzien van pijltjes geven de verwachte contractie en relaxatie aan. Binnen het invaginaat zou op deze wijze een zone met een constant verhoogde druk aanwezig kunnen zijn.



Immers, wanneer het ene gedeelte van de darm zich zou ontspannen, zou het andere deel zich samentrekken.

Een en ander is echter een theoretische constructie met een aantal potentiële moeilijkheden in zich. Invaginatie over ongeveer 15 mm veroorzaakt sterke uitrekking van de "buitenste" darmlaag. Het is de vraag of de darm in deze configuratie nog wel tot contractie te brengen is.

De constructie zou alleen dan opgaan, indien de periode van de ECA (en daarmee de fase) een zeer grote constantheid vertoont. In de praktijk blijkt de duur van de cyclus echter te variëren, waarbij verschillen in duur van ongeveer 10% kunnen optreden (eigen waarneming). Dat één en ander gevolgen zou kunnen hebben voor het op te bouwen drukpatroon in het invaginaat, valt te zien in fig. 46.1 en 46.2.

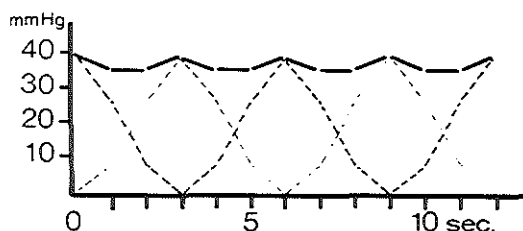


fig. 46.1

Interactie van twee hypothetische drukcurven met beide eenzelfde drukmaximum van 40 mmHg. Beide curven hebben een duur van 6 seconden. Het faseverschil bedraagt 180°. De dik getekende kromme is de resultante van beide drukcurven: een continu verhoogde druk is het resultaat.

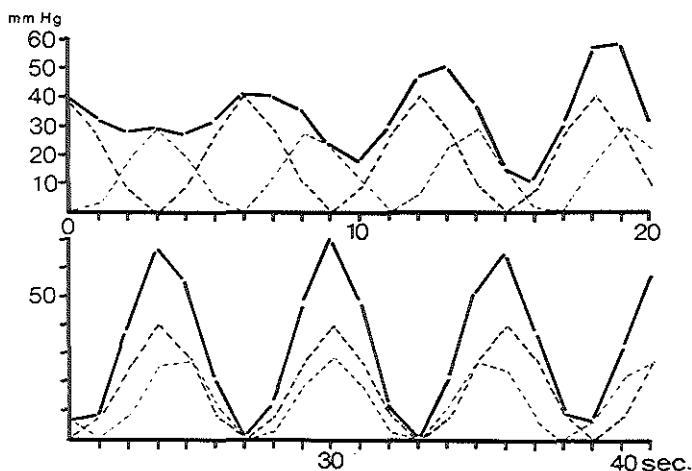


fig. 46.2

Interactie van twee hypothetische drukcurven met een verschillend drukmaximum, respectievelijk 30 en 40 mmHg. De duur van de eerstgenoemde curve is 6 s, die van de laatstgenoemde afwisselend 6 en 5.4 s. Het faseverschil bedraagt 162° . De dik getekende kromme is het resultaat van de interactie tussen beide drukcurven: een grillig drukpatroon is het gevolg.

Hier zijn respectievelijk weergegeven de interferentie van twee hypothetische drukcurven met een piekwaarde van 40 mmHg en een gelijke periodeluur in 180° faseverschil, en de interferentie tussen twee hypothetische drukcurven met piekwaarden van 30 en 40 mmHg. De kromme van 40 mmHg heeft een periode van 6 s.; die van 30 mmHg afwisselend een periode van 6 s. en 5,4 s., met een faseverschil van 162° .

Hieruit blijkt dat bij een constante periode en faseverschil een constant verhoogde druk kan worden verkregen, die ernstig wordt verstoord bij 10% reductie van de periodeluur en het faseverschil.

Methode

Om een en ander in de praktijk te beproeven, werd bij proefdier RH247 een experiment uitgevoerd, waarbij dubbele stimulatie van de darm in een geïn-vagineerde toestand werd toegepast.

Er werden twee separate stimulators gebruikt. De stimulusparameters bedroegen respectievelijk 3,5 mA, 1,7 ms. en 5/s en 4 mA, 1 ms. en 5/s. Alle drukcatheters bevonden zich in het invaginaat.

Resultaat

In fig. 47 is het resultaat te zien van een stimulatie met twee stimulators met het ileum in een geïnvagineerde toestand.

Opvallend is hier de grillige golfvorm van de drukcurve, met name in kanaal A en B, die mogelijk de resultante is van twee niet geheel in tegenfase werkende drukpatronen. In kanaal C doet zich in het verloop van de stimulatie incidenteel een verdubbeling voor van het interval tussen twee opeenvolgende pieken, hetgeen verklaard zou kunnen worden uit fase-interactie van twee verschillende drukcurven. Het is echter duidelijk, dat in deze stimulatie geen regelmatig geëleveerde druk werd bereikt, zoals in de hypothetische interactie werd gezien.

Conclusie

Gebruikmakend van de "fasische" drukreactie tijdens elektrische stimulatie kan via stimulatie met twee stimulators bij de darm in een geïnvagineerde toestand, in beperkte mate een zone met continu verhoogde druk in het invaginaat (kanaal B) worden geschapen.

5.4. Discussie

Electrostimulatie van de dunne darm in zijn normale anatomische positie met tot doel het verkrijgen van segmentale contracties, is een onderwerp dat in de literatuur weinig belangstelling heeft gekregen.

Dat de dunne darm elektrisch te beïnvloeden is, blijkt uit de literatuur betreffende het "pacen" van de ECA. De normaal naar aboraal verlopende contractiegradiënt kan hierdoor in orale richting worden omgebogen (Collin et al. - 1979, Gladen en Kelly - 1980, Sarr et al. - 1981).

De dunne darm kan tevens in mechanische zin worden beïnvloed door middel van elektrische impulsen. Via elektrische stimulatie in vitro kunnen elementen van de plexus myentericus van Auerbach geëxciteerd worden, welke contractie van de spierlaag teweeg kunnen brengen (Tsuchiya - 1975, Anuras et al. - 1977, Kajitsuka - 1979).

Ook in vivo lijkt het mogelijk om zowel bij mensen als bij dieren, via elektroden op of in de darmwand aangebracht, dunne darmcontracties op te wekken (Bilgutay et al. - 1963, Bach-Nielsen et al. - 1966, Járos et al. - 1969). De werkzaamheid van deze "peristaltiek"bevorderende stimulaties

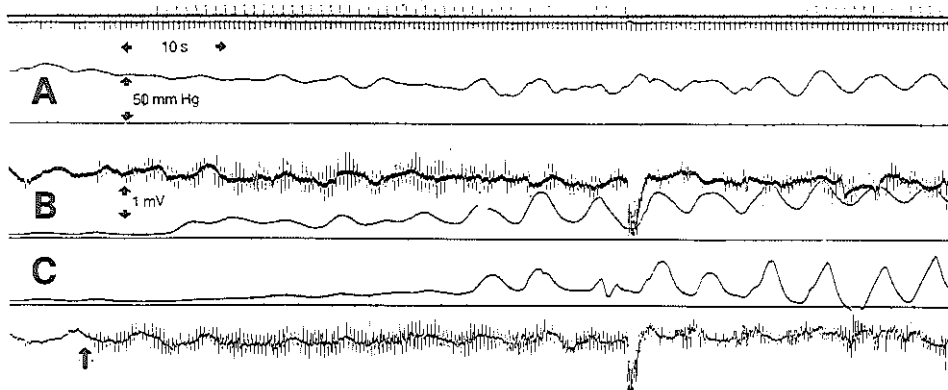
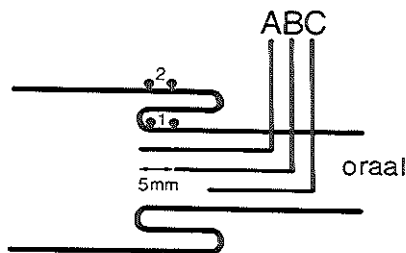


fig. 47

Drukveranderingen in het ileum bij elektrische stimulatie met twee afzonderlijke stimulatoren via koolvezelelectroden op een afstand van 30 mm van elkaar geïmplanteerd. Het ileum is over een afstand van 15 mm geïnvagineerd.

De positie van de stimulatie elektroden (1 en 2) en de positie van de drukcatheters zijn weergegeven in de bijbehorende afbeelding.



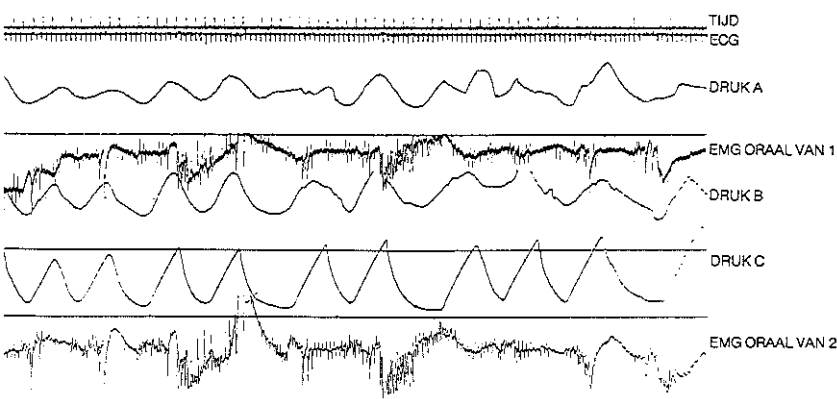
De onderlinge afstand van de drukcatheters bedraagt 5 mm. De elektroden voor het afleiden van het EMG zijn niet afgebeeld.

Stimulatieparameters: alternierende stimulatie, 4 mA, 1 ms, 5/s (electrode 1) en 3,5 mA, 1,8 ms en 5/s (electrode 2); er bestaat geen onderlinge synchronisatie van beide stimulatoren.

De registratie van het EMG 1 werd halverwege de registratie naar boven verschoven om ruimte te bieden voor de drukregistratie in kanaal B.

De start van de stimulatie is met een pijl gemarkeerd.

In kanaal B wordt tijdens elektrische stimulatie een constant verhoogde druk opgebouwd. De drukverhoging in kanaal C heeft nog duidelijk een fasisch karakter.



wordt echter niet algemeen aanvaard (Moran en Nabseth - 1965, Quast et al. - 1965).

Uit het eigen onderzoek is vast komen te staan dat in het terminale ileum van de hond in vivo contracties kunnen worden opgewekt door middel van elektrische stimulatie via een intramuraal geïmplanteerde bipolaire koolvezel-electrode. De reproduceerbaarheid van de drukverhoging in het lumen van de darm nabij de stimulatieplaats ten gevolge van de elektrische stimulatie werd bij diverse proefdieren aangetoond. De plaats waar de segmentale contractie optreedt is niet, zoals in het oorspronkelijke concept werd voorgesteld, direct onder de stimulatie-electrode gelegen, doch in het algemeen een weinig aan de orale zijde van de electrode. Bij de bestudering van gestandariseerde foto's, genomen tijdens stimulatie-experimenten, bleek dit een constant fenomeen. Aan de aborale zijde van de stimulatie-electrode werd vaak een toename van de diameter c.q. een relaxatie van de darm waargenomen. Ook bij de drukregistraties werd in het algemeen de hoogste druk waargenomen bij de drukcatheters die oraal van de stimulatie-electrode gelegen waren. Deze bevindingen stemmen overeen met die van Ozaki (1979), die bij locale stimulatie van de plexus van Auerbach eveneens het verschijnsel van ascenderende excitatie en descenderende inhibitie constateerde.

In het huidige onderzoek werden de contracties geïnduceerd door stroomsterkten, passend bij het vermogen van een implanteerbare spanningsbron. De laagste stroomsterkte waarbij een contractie werd gezien, bedroeg 2 mA bij een pulsduur van 1 ms. en een frequentie van 3/s. Contracties die drukpieken tot 115 mmHg tot gevolg hadden, werden bereikt bij stroom-

sterkten van 4-5 mA (spanning 3-4 V) en een frequentie van maximaal 10/s. Deze waarden zijn aanzienlijk lager dan die van Járos et al. (1969): 10-50 V bij frequenties van 20-50/s. Scriabine en Peklak (1970) zijn de enige auteurs die met spanningspulsen van 3-5 V, 1 ms. en 0,1/s. contractie wisten op te wekken in longitudinale spierstrips van het (cavia)ileum.

Het opvoeren van de stroomsterkte per puls bij gelijkblijvende overige stimulusparameters resulteert in een verhoging van de contractiekracht c.q. de intraluminale druk. Dit geldt voor stroomsterkten onder de 3 mA en mogelijk ook daarboven. Dit is eveneens in overeenstemming met de resultaten van Ozaki (1979).

Een betere methode om bij alternerende stimulatie tot een sterkere contractie te komen, is een verhoging van de stimulatiefrequentie. Een duidelijk verband kon worden vastgesteld tussen de drukmaxima en stimulatiefrequenties tot 15/s.

Járos et al. (1969) en Ozaki (1979) stelden als bovengrens voor de stimulatie 50/s., doch deze grens zal mogelijk slechts gelden voor een monofasische stimulatie en minder voor een alternerende stimulatievorm.

In verband met het reeds grote aantal variabelen werd gekozen voor een vaste pulsduur van 1 ms., hetgeen echter niet betekent dat dit de optimale pulsduur is. Ozaki (1979) maakte gebruik van pulsduren van slechts 0,1 ms.; blijkbaar kunnen ook pulsduren korter dan 1 ms. gebruikt worden.

Een verschijnsel dat ook door Ozaki (1979) werd waargenomen, is dat het na het starten van de stimulatie een zekere tijd duurt, voordat de contractie van de circulaire spierlaag begint.

Deze latente periode is ook aanwezig in het EMG en is meestal korter van duur dan in de drukregistratie. In het algemeen is de latente periode korter wanneer de darm spontane activiteit vertoont. Dit zou kunnen passen bij de opvatting dat de darm in een toestand van tonische inhibitie verkeert. Bij vermindering van deze inhibitie zijn contracties mogelijk (Wood - 1970, Ohkawa en Prosser - 1972). Hierbij past tevens de bevinding in het eigen onderzoek, dat de plaats met de langste latente periode de kortste na-contractietijd heeft en omgekeerd. Mogelijk moet door de elektrische stimulatie een remmende werking op de motoriek overwonnen worden, die na het stoppen van de stimulatie de duur van de na-contractietijd bepaalt. Een mogelijke verklaring van de latente periode zou de bevinding van Ozaki (1979) kunnen zijn, dat de circulaire spierlaag een aanzienlijk lagere gevoe-

ligheid voor acetylcholine bezit dan de longitudinale. Deze tijd zou dan nodig zijn om voldoende transmittersubstantie te vormen.

Opvoeren van de stimulatiefrequentie geeft in het eigen onderzoek geen duidelijke verkorting van de latente periode te zien, zoals beschreven wordt door Ozaki (1979). Uit het onderzoek van Hutchinson (1976) blijkt dat verhoging van de stimulatiefrequentie een verhoogd vrijkomen van acetylcholine te zien geeft; mogelijk dat de verkorting hierdoor optreedt.

In het algemeen treedt na elektrische stimulatie een gefaseerde contractie op. Dit wil zeggen dat er na een contractiefase een relaxatie optreedt, waarbij de druk in de darm daalt tot een rustwaarde. Ook wanneer de druk in de darm tot de rustwaarde gedaald is, is er ter plaatse uitwendig nog steeds een contourversmalling te zien, die blijkbaar niet resulteert in een meetbare drukverhoging in het lumen van de darm, doch wel zichtbaar is op foto's.

Dit contractie-relaxatie fenomeen verloopt synchroon met de ECA. Klaarblijkelijk stuurt het ECA-mechanisme niet alleen de spontane, maar ook de elektrisch geïnduceerde activiteit.

Op gezette tijden worden de fasische contracties vergezeld van een tonische component. Het is niet duidelijk geworden welke factoren een rol spelen bij het optreden van deze tonische component. Evenmin gelukte het bij de gebruikte vorm van electrostimulatie om bewust een tonische contractie op te wekken. Daar beide reacties selectief onderdrukt kunnen worden door respectievelijk natriumnitroprusside en Verapamil, suggereert Kajitsuka (1979) het bestaan van verschillende spiercellen voor tonische en fasische contracties of het bestaan van een verschillend excitatiemechanisme.

In verband met aantasting van koolvezels, gebruikt als anode, en het gunstige effect van alternerende stimulatie op de gasvormingsgrens werden nagenoeg alle stimulaties uitgevoerd met deze vorm van stimulatie. In het begin van het onderzoek werden enkele sessies uitgevoerd met "gewone" unifasische stimulatie, waarbij geen opvallend verschil in reactie met alternerende stimulatie werd waargenomen. In de literatuur vinden nagenoeg alle electrostimulaties van de darm of darmsegmenten plaats via unifasische stroom- of spanningsstimulatie, zodat deze stimulatievorm eveneens mogelijk is. Zeker wanneer hogere frequenties worden gebruikt verdient de alternerende stimulatievorm echter de voorkeur, omdat hierdoor de grens waarbij

di-atomaire gasvorming rond de electrode optreedt, minder snel wordt bereikt.

Het "rebound"verschijnsel na het stoppen van de stimulatie kan duiden op de mogelijkheid dat tijdens de elektrische stimulatie ook inhibitie opgewekt wordt, welke echter geringer is dan de excitatie.

Na de stimulatie treedt een geleidelijke trapsgewijze daling op van de intraluminale druk. De duur van deze periode wordt mogelijk bepaald door de graad van inhibitie, welke op dat moment in de darm aanwezig is.

Hiervan kan gebruik gemaakt worden bij de pulstrein- of intervalstimulatie. De continue pulsstroom kan gedurende korte tijd (5-10 s.) worden onderbroken, zonder dat dit een nadelig effect heeft op de hoogte van de drukpieken. Door het reboundeffect kan zelfs een drukstijging optreden.

In nagenoeg alle experimenten werden de elektroden met een onderlinge afstand van 5 mm in de darmwand geïmplant. Bij een pulsduur van 1 ms. en een frequentie van 5/s. trad een contractie op, indien een stroomsterkte van 1 mA per strekkende mm electrode (stimulerend deel) werd gebruikt. Het kortste stimulatiedeel van de electrode dat gebruikt werd, was 1,5 mm lang; het bleek inderdaad mogelijk met een puls van 1,5 mA contracties te verkrijgen. Wanneer de onderlinge afstand wordt verkleind tot 2 mm, kan met elektroden van 3,5 mm "lengte" met 2 mA en 3/s. een contractie worden verkregen. Het is niet ondenkbaar dat een combinatie van beide bevindingen in de vorm van een bipolaire electrode met een stimulerend deel van bijvoorbeeld 2 mm op een onderlinge afstand van 2 mm, zou kunnen resulteren in benodigde stroomsterkten van kleiner dan 1 mA.

De vraag of de darm door elektrische stimulatie in vivo tot contractie te brengen zou zijn, vormde een deel van de vraagstelling; een ander deel betreft de vraag of de darm, eenmaal in een contractietoestand, dit voor langere tijd kan blijven. In de literatuur komt deze vraag niet aan de orde. Scriabine en Peklak (1970) vermelden een geslaagde gefaseerde contractie in de lengte-as van een ileumpreparaat gedurende één uur. In het eigen onderzoek kon met behulp van deze waarden geen contractie van de circulaire spierlaag worden vastgesteld. Ook bleek het niet zonder meer mogelijk om contracties van het ileum onbepaald te continueren. Stimulaties via één electrodepaar (zonder verandering van de stimulatie) resulteerde in een maximale contractieduur van 30 minuten; meestal was deze periode echter

korter. Indien, na het wegvallen van de contractie ondanks voortdurende van de stimulatie, de stimulatie gedurende een aantal minuten werd gestaakt, bleek het nadien weer mogelijk eenzelfde contractie op te wekken. Wanneer tijdens de stimulatie het bereikte drukmaximum begon af te nemen en op dat moment een hogere stimulatiefrequentie werd toegepast, trad opnieuw een verhoging van de drukpieken op. Een methode om de contractietoestand te handhaven zonder verandering van de stimulatieparameters, bleek het gebruik te zijn van twee paar stimulatie-electroden, die tegenover elkaar in de darm werden bevestigd. Zodra gezien werd dat de contractietoestand begon af te nemen, werd van electrode gewisseld en kon hierdoor de contractie op dezelfde plaats gehandhaafd worden. Op deze wijze kon de contractieduur tot 80 minuten worden verlengd. Of dit gedurende 24 uur volgehouden kon worden, kon tot op heden niet worden vastgesteld. Bovenstaande valt moeilijk te rijmen met de fysische uitputting van de circulaire spierlaag. Mogelijk is er geen sprake van een transmittordepletie in de plexus myentericus, aangezien verhoging van de stimulatiefrequentie een herstel van het effect te zien geeft, mogelijk speelt adaptatie hierbij een rol.

Bij een ECA-periode van 6 s. konden met behulp van dubbele stimulatie op een afstand van 3 cm contracties worden opgewekt, waarvan de fase tegengesteld was. Het is echter de vraag of dit ook gedurende lange tijd succesvol kan worden uitgevoerd, daar de periode van de ECA niet geheel constant is. Bovendien zou men bedacht moeten zijn op de mogelijkheid dat de ECA in dezelfde fase gaat verlopen als de stimulatie, alhoewel dit bij de relatief hoge frequenties en de korte stimulatieperioden in dit onderzoek niet werd gezien. Voor frequentieverhoging van de ECA door de relatief hoog frequente stimulatie is minder te vrezen, zolang er tenminste geen sprake is van een chirurgische ingreep oraal van de stimulatieplaats, waarbij de continuïteit van de darm wordt onderbroken (Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel -1975, Papasova et al. - 1977).

Dubbele stimulatie kan worden uitgevoerd met de darm in geïnvagineerde toestand. Hoewel op theoretische overwegingen bij een faseverschil van 180° een constante drukzone gegenereerd zou kunnen worden, bleek dit in de praktijk slechts beperkt mogelijk. De toestand waarin de verschillende delen van de darmwand zich bevinden na invaginatie verschilt aanzienlijk, daar de buitenlaag sterk wordt uitgerekt, terwijl de binnenlaag wordt gecompri-

meer. Dit heeft mogelijk gevolgen voor het contractievermogen van de betreffende wanddelen.

Al met al is het duidelijk dat de dunne darm door middel van elektrische stimulatie, zoals die in het huidige onderzoek werd toegepast, niet zonder meer tot "sphincter"contracties aan te zetten is.

5.5 Samenvatting van de conclusies

- Het terminale ileum is in zijn normale anatomische positie bij een levend proefdier door elektrische stimulatie tot segmentale contractie te brengen.
- Het effect van opvallende verhoging van de drukmaxima tijdens elektrische stimulatie is bij 8 proefdieren reproduceerbaar.
- Het stimulatie-effect komt tot stand via stimuli die autonome ganglia passeren.
- De benodigde stroomsterkte voor een segmentele contractie bedraagt 1-5 mA per puls.
- De benodigde frequentie voor een segmentele contractie bedraagt 2-15 per seconde.
- Bij het opvoeren van de frequentie neemt de intraluminale druk toe.
- Bij opvoeren van de stroomsterkte neemt de intraluminale druk toe.
- Er bestaat geen duidelijke relatie tussen stimulatiefrequentie en lading van de stimulatie per seconde en de intraluminale druk.
- Tussen de start van de elektrische stimulatie en de mechanische reactie van de darm verloopt een tijdsduur variërend van enkele seconden tot minuten: de latente periode.
- Na het stoppen van de stimulatie treedt een geleidelijke drukdaling op; soms wordt een "rebound effect" zichtbaar.
- De drukreactie tijdens elektrische stimulatie is overwegend "fasisch" van karakter.
- "Tonische" componenten in de drukreactie zijn periodiek aanwezig, doch kunnen in dit onderzoek niet bewust worden opgewekt.
- Vanaf een onderlinge afstand van de bipolaire stimulatie-electrode van 2 mm is een contractie van de darm aantoonbaar.
- De elektrische stimulatie kan gedurende tenminste 5 seconden worden onderbroken zonder verlaging van de bereikte drukmaxima.

- Stimulatie via één electrodepaar resulteert in verhoogde intraluminale druk voor een beperkte tijdsduur.
- Langere contractieduur kan bereikt worden met twee stimulatie-electroden in spiegelbeeld geïmplantéerd en regelmatige wisseling van electrode.
- Door op twee plaatsen met een onderlinge afstand van 30 mm met twee stimulators te stimuleren, kan een drukpatroon met een faseverschil van ongeveer 180° opgewekt worden.
- Met behulp van bovengenoemde stimulatiewijze kan bij de darm in een geïnvagineerde toestand in het invaginaat, door elektrische stimulatie op beperkte schaal een zône met voortdurend verhoogde druk geschapen worden.
- Het is niet aangetoond, dat "sphincter"werking door elektrische stimulatie kan worden gerealiseerd.

HOOFDSTUK 6

ELECTRISCHE STIMULATIE GEDURENDE LANGERE TERMIJN CHRONISCHE EXPERIMENTEN (EIGEN ONDERZOEK)

6.1 Inleiding

Teneinde langduriger stimulatie te kunnen toepassen bij een proefdier zonder de mogelijke nadelen van een narcose, werd een zestal chronische experimenten uitgevoerd. Het betreft dezelfde proefdieren, die reeds ter sprake kwamen in hoofdstuk 3.

Het doel van de experimenten was:

- Het testen van de experimentele koolvezelelectrode.
- Het testen van stimulatie- en controle-apparatuur.
- Het uitvoeren van langdurige elektrische stimulatie van het ileum en bezien of hypertrofie van de spierlaag van de darm zou optreden ten gevolge van de stimulatie.
- Het beproeven van een Roux-Y ileostoma en beoordeling van de stomalekkage in perioden met en zonder elektrische stimulatie.

6.2 Materiaal en methode

Implantatie-experimenten werden uitgevoerd op zes honden (beagles en bas-taards). Voor de experimenten werden miniatuur constante stroom stimulators* gebruikt (fig. 48). De voeding bestond uit vier in serie geschakelde zilveroxyde batterijtjes (1,5 V). De stimulators konden transcutaan in- en uitgeschakeld worden via een ingebouwde magneetschakelaar. De electronica werd ingegoten in de epoxyhars Araldite-D (Ciba-Geigy). Stimulatie geschiedde met pulsen van alternerende polariteit.

Implantatie vond op gebruikelijke wijze plaats bij het proefdier in narcose. De stimulator werd, na implantatie van de koolvezelelectroden, aangebracht onder het peritoneum pariëtale van de voorste buikwand. Hierna werd het ileum 7 cm aboraal van de elektrode doorgenomen en na het aanleggen van een Roux-Y constructie (fig. 49) eindstandig in de voorste buikwand geïmplanteerd met een prominentie van 1 cm. Na een postoperatief herstel van zes dagen werd elektrische stimulatie gestart en periodiek 24 uur onderbroken.

* ontwerp: G.C. Burger

constructie: G.C. Burger en A.J.M. Starrenburg

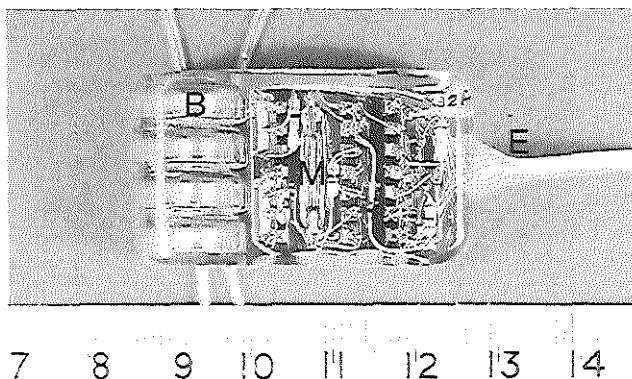


fig. 48

Afbeelding van de implanteerbare miniatuur elektrische stimulator, die voor dit onderzoek werd geconstrueerd.

B = batterijcompartiment

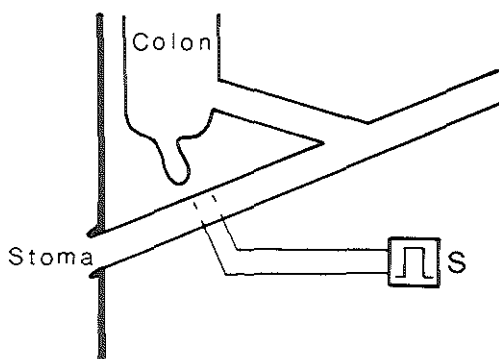
M = magneetschakelaar om transcutaan de stimulator in en uit te schakelen

E = plaats waar de bipolaire koolvezelelectrode met de stimulator is verbonden

De stimulator levert pulsen met alternerend positieve en negatieve polariteit. De stimulator is ingegoten in transparante epoxyhars (Araldite-D, Ciba-Geigy).

fig. 49

Schematische afbeelding van de in implantatie-experiment A gebruikte Roux-Y ileostomie. De implanteerbare stimulator (S) levert pulsen aan een bipolaire koolvezelelectrode 5 cm oraal van het ileostoma geïmplantéerd.



De lekkage via het ileostoma werd beoordeeld op grond van dagelijks gemaakte foto's van de bodemplaat van het hok.

In verband met de mogelijkheid dat electrodebreuk zou kunnen optreden bestond het gevaar dat er in het geheel geen stimulatie van de darm plaats zou kunnen vinden. Ter controle van de stimulatie werd een apparaat*

* ontwerp en constructie: G.C. Burger

ontwikkeld waarmee het mogelijk was pulssterkte, pulsduur, pulspauze en integriteit van het stimulatiecircuit te controleren.

6.3 Resultaten

De eerste vier experimenten mislukten op basis van electrodebreuk en/of defecten aan de stimulatoren. De overige twee experimenten zullen hieronder worden besproken.

Implantatie-experiment A

- Proefdier: RH247
- Proefopstelling: 1 stimulator op Roux-Y ileostoma
(zie fig. 49)
- Stimulator: alternerende, constante stroomstimulator; pulsparameters: 3,5 mA, 1,7 en 1,8 ms, pulspauze 205 ms
- Electroden: 2 koolvezelelectroden met soldeerlas
- Duur: 42 dagen

Het postoperatieve beloop was chirurgisch gezien ongestoord. De stimulator werd, na proefstimulatie tijdens de operatie, op de 7e dag postoperatief ingeschakeld.

Twee weken na de implantatie werd een schema afgewerkt van aan- en uitschakelen van de stimulator. Hierbij werden voornoemde foto's gemaakt om de stomalekkage met en zonder stimulatie te beoordelen. Er leek geen groot verschil te bestaan tussen de dagen dat er wel en niet gestimuleerd werd. Eén en ander werd echter bemoeilijkt door retractie van het ileostoma, waardoor de vrij aanzienlijke stomaproductie terugliep. Opperoffering vond plaats op de 42ste dag. Na het openen van het abdomen werd het oude operatieterrein vrijgelegd. Het aspect van de darm op de implantatieplaats van de koolvezelelectroden was rustig, zij het dat bij één electrode wat meer weefselreactie te zien was dan bij de ander. Oraal van de stimulatie-electroden werd geen contractie gezien, zoals deze wel bij de proefstimulatie ten tijde van de implantatie te zien was geweest. Macroscopisch werden geen verschijnselen gezien van hypertrofie van de darmwand. De stimulator werd verwijderd en volledig intact bevonden. Proefstimulatie vond plaats op de ingegroeide elektroden. Bij 4 mA, 1 ms. en 5/s. werd een spanning van 4 V

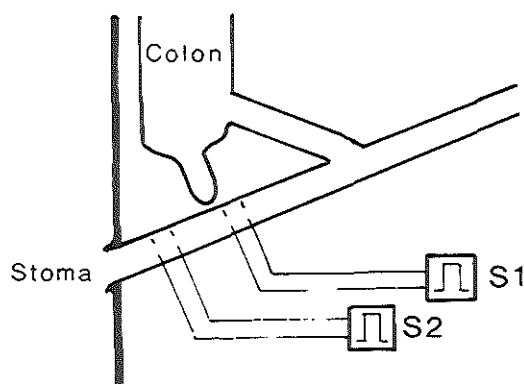
afgelezen. Er werden geen contracties waargenomen (effect van atropine, dat abusievelijk als praemedicatie was toegediend ?; drempelverhoging ?). Bij inspectie van de electrode met de wat meer uitgesproken weefselreactie bleek deze enige corrosieverschijnselen op de soldeerlas te vertonen. Bij histologisch onderzoek van de darm bleek er een duidelijke reactie te bestaan rond de koolvezelelectroden. Rond beide elektroden werd een ontstekingsreactie waargenomen, waarschijnlijk berustend op "lekkage" van de soldeerlas.

Implantatie-experiment B

- Proefdier: BD8667
- Proefopstelling: 2 stimulatoren op Roux-Y ileostoma (zie fig. 50)
- Stimulator 1: alternierende, constante stroomstimulator, 2,4 mA, 1,8 ms, pauze 324 ms
- Stimulator 2: alternierende, constante stroomstimulator, 2,4 mA, 1,8 en 1,7 ms, pauze 338 ms
- Electroden: 2 paar koolvezelelectroden met zilver-epoxyharslas; oppervlak 18-22 mm²
- Duur: 44 dagen

fig. 50

Schematische afbeelding van de in implantatie-experiment B gebruikte Roux-Y ileostomie. In de darmlis, die naar het ileostoma voert, werden twee bipolaire stimulatie-electroden op een onderlinge afstand van 3 cm geïmplant. De stimulatoren zijn aangegeven met S1 en S2.



Het postoperatief beloop was chirurgisch gezien ongestoord. Wekelijkse controles van stimulatoren en elektroden lieten gedurende de gehele tijdsduur van het experiment geen problemen zien. De 7e dag postoperatief werden

beide stimulatoren ingeschakeld en werd een schema van enkele in- en uitschakelingen afgewerkt. Ook ditmaal werden moeilijkheden ondervonden met het stoma; naast irritatieverschijnselen van de huid rond het stoma trad wederom retractie op. Het stoma werd tussentijds opgerekt. Bij het bestuderen van de foto's van de bodemplaten van het hok van het proefdier kon geen duidelijke vermindering van de stomaproductie worden vastgesteld op dagen dat dubbele stimulatie werd toegepast. Bij obductie werden aan de darmwand in de buurt van de elektroden geen bijzonderheden waargenomen; met name leek er macroscopisch geen locale hyperplasie van de spierlaag te bestaan.

Na het verwijderen van de koolvezels uit het preparaat vond histologisch onderzoek plaats (fig. 17). De grillige ruimte waarin de koolvezels gesitueerd waren geweest, bevond zich in de circulaire spierlaag. Rond de elektrode werd een weefselreactie gezien met een dikte variërend van 100-300 μm . Een hypertrofie van de circulaire spierlaag oraal van de stimulatieplaats kon niet worden vastgesteld.

In beide voor genoemde implantatie-experimenten bestond geen mogelijkheid om bij het rondlopende proefdier te documenteren of er op grond van toegepaste elektrische stimuli al dan niet contracties optraden nabij de stimulatie-electroden.

6.4 Discussie

Over chronische stimulatie van de dunne darm met als doel het verkrijgen van segmentale contracties of het scheppen van een "sphincter" zijn in de literatuur geen gegevens bekend. Weliswaar wordt chronische elektrische stimulatie toegepast, doch uitsluitend in het kader van het "pacen" van de ECA (Akwari et al. - 1975, Sarna en Daniel - 1975) of resorptiestudies (Collin et al. - 1979, Gladen en Kelly - 1980).

Bij geen van de genoemde experimenten wordt melding gemaakt van het optreden van segmentale contracties in de dunne darm.

Doel van het eigen onderzoek was het chronisch opwekken van een segmentale contractie in de buurt van de stimulatie-electrode, zodanig dat hierdoor een hypertrofie zou optreden van de circulaire spierlaag van de darm en er een zekere afsluitende werking hierdoor zou optreden.

Bij geen van de twee proefdieren werden bij obductie macroscopisch of microscopisch tekenen van verdikking van de circulaire spierlaag gezien

onder of oraal van de stimulatie-electroden. Dit zou kunnen betekenen, dat er weliswaar chronische stimulatie heeft plaatsgevonden, doch dat dit klaarblijkelijk niet geresulteerd heeft in het optreden van voortdurende contracties in het betreffende segment.

Mogelijk is dit te wijten aan overstimulatie van de plexus myentericus, hoewel de omstandigheden waarin de darm verkeerde tijdens de chronische experimenten, aanzienlijk gunstiger waren dan tijdens de acute stimulaties. Ook zou er sprake kunnen zijn van adaptatie, hetgeen ondervangen zou kunnen worden door gebruik te maken van twee stimulatie-electroden met wisseling van elektrode.

Beoordeling van de faecale uitvloed uit een Roux-Y ileostomie bleek bemoeilijkt te worden door vernauwing van het stoma dat ondanks het prominierend aanleggen bij beide proefdieren optrad. Hierdoor trad na ongeveer twee weken al een spontane vermindering van de stomaproductie op. Bovendien zou voor een nauwkeurige bepaling van de stomaproductie door het proefdier opvangapparatuur rond het stoma gedragen moeten worden, hetgeen praktisch geen haalbare zaak is.

De elektrische stimulatie-effecten zouden beter beoordeelbaar moeten zijn door afleiding van het EMG of diameterbepaling nabij de stimulatie-electrode, zodat de stimulatie tijdig bijgesteld zou kunnen worden. Eén en ander zou kunnen geschieden via telemetrische overdracht van de signalen, in combinatie met een mogelijkheid om transcutaan de elektrische stimulatie te variëren.

6.5 Conclusie

In de voornoemde experimenten werd weliswaar chronische elektrische stimulatie toegepast doch er werd niet aangetoond dat hierdoor chronische contracties werden geïnduceerd. Evenmin kon "sphincter" werking op een Roux-Y ileostoma worden vastgesteld.

In hoeverre zijn er daadwerkelijk mogelijkheden om het in de inleiding gevormde idee over een darmsphincter die gestuurd wordt door het EMG van de darm, in de praktijk gestalte te geven? Naar aanleiding van de resultaten die dit oriënterende onderzoek hebben opgeleverd, volgt hier een nabespreking.

Electrode

Als meetelectrode gebruikt hebben koolvezels zonder meer gunstige eigenschappen. Met name het ruisniveau is bijzonder gering. In dit opzicht is de koolvezel te prefereren boven de platina-iridium 10% electrode.

Gebruikt als stimulatie-electrode is de kwetsbaarheid gebleken van de koolvezel in gebruik als anode. Voor de cathode geldt dit niet. In dit opzicht is de koolvezelelectrode mogelijk inferieur aan de platina-iridium 10% electrode. Klinisch wordt de platina-iridium 10% electrode echter overwegend als cathode gebruikt, terwijl het pacemakerhuis als anode fungeert.

Het poreuze karakter van de koolvezelelectrode is mogelijk van voordeel voor de polarisatie van de electrode, zowel in meet- als stimulatie-omstandigheden. Het onderzoek op dit punt is uiterst beperkt, zodat conclusies prematuur zijn.

Wat betreft de weefselreactie lijkt de dikte van de reactie rond de electrode van 100-300 μm bemoedigend. Immers, de gebruikte stroomsterkten en frequenties bij de darmstimulatie zijn aanzienlijk groter dan bij de stimulatie van het hart gebruikelijk zijn. Bovendien bestaat de mogelijkheid dat er verontreiniging van de stimulatieplaats opgetreden is door producten die afkomstig zijn van de las tussen de koolvezels en de in dit onderzoek gebruikte koperdraad. Een werkelijke beoordeling kan pas plaatsvinden wanneer deze las door bijvoorbeeld edel metaal is vervangen en voor het koperdraad een niet-corrosief metaal wordt gebruikt.

Stijging van de chronische stimulatierempel werd in dit onderzoek niet onderzocht, mede vanwege het niet-professionele karakter van de verbindingslas. Bovendien is het begrip "stimulatierempel" nog moeilijker te hanteren dan bij de cardiale stimulatie, gezien de graduele reactie van de darm op elektrische stimulatie. Een drempelonderzoek stelt andere eisen aan de proefopstelling. Intraluminale druk als indirecte representant van de

contractie is in dit opzicht geen geschikte grootheid. De contracties zouden via rekstrooktransducers of via EMG-registratie (zonder de storende invloed van de stimulatie zelf) vastgelegd moeten worden.

Door zijn flexibiliteit is de koolvezelelectrode geschikt voor implantatie in de darmwand. Voorts bestaat het voordeel dat relatief gemakkelijk een stimulerend oppervlak van enige omvang verkregen kan worden. In deze opzichten biedt de koolvezelelectrode voordelen boven de starre platina-iridium elektrode.

Concluderend kan worden gesteld dat de koolvezelelectrode geschikt lijkt voor het doel waarvoor deze werd ontworpen. Gezien de uiterst beperkte ervaring met deze elektrode, lijken definitieve uitspraken ten opzichte van de platina-iridium elektrode vooralsnog voorbarig.

EMG als besturing voor stimulatie

Is uit het EMG van de darm af te leiden hoe hoog de intraluminale druk is, c.q. is het bruikbaar om hiermee een elektrische stimulator te sturen?

De aanwezigheid van actiepotentialen in het EMG is een teken dat de darm mechanische activiteit vertoont. Het is echter aanzienlijk moeilijker om de graad van deze activiteit aan de hand van het EMG vast te stellen.

Geen van de onderzochte grootheden: de duur van het actiepotentiaalcomplex, de amplitude van het actiepotentiaalcomplex noch het product van voornoemde grootheden, lijkt bruikbaar om de intraluminale druk te voorspellen.

Aangetekend moet worden dat de gebruikte proefopstelling, met drukcateters in het lumen van de darm en meetelektroden geïmplantéerd in de darmwand, voor dit doel minder geschikt is.

Het geïntegreerde EMG zou in dit opzicht mogelijk een betere maat kunnen zijn voor de graad van contractie van de darm (Lippold - 1952, Bigland en Lippold - 1954). Voorts zou de telling van het aantal actiepotentialen een oplossing kunnen bieden (Bass en Wiley - 1965).

De bepaling van de contractiekracht in de te vormen "sphincter" kan -door afleiding van het EMG via de stimulatie-elektrode- niet goed geschieden omdat de contractie niet onder doch een weinig oraal van deze elektrode optreedt. Implantatie van een extra elektrode aldaar zou noodzakelijk zijn.

Verder kan men zich afvragen, of in plaats van het EMG een andere mogelijkheid tot beoordeling van de contracties mogelijk zou zijn. In dit verband

kan gedacht worden aan bepaling van de diameter van de darm, bijvoorbeeld met behulp van een fluxistor (een miniatuur weerstandje, waarvan de waarde beïnvloed kan worden door een magnetisch veld). De diameterbepaling zou gebruikt kunnen worden om de elektrische stimulatie voor de "sphincter" te sturen.

"Sphincter"functie door elektrische stimulatie van de darmwand

Is door elektrische stimulatie van de darmwand een voortdurende contractiezone op te wekken die bruikbaar is als "sphincter"?

In principe is het mogelijk door elektrische stimulatie een segmentale contractie op te wekken in het ileum van de hond, ook in vivo met de darm in zijn normale positie. De druk vertoont echter een patroon dat op zich niet zonder meer geschikt is voor een voortdurende afsluiting van het darm-lumen. De ECA stuurt ook de elektrisch geïnduceerde contracties, zodat de druk synchroon met de ECA telkens daalt tot de nulwaarde. Op die momenten zou lekkage kunnen optreden. Hoewel regelmatig ook tonische componenten in de druk konden worden geregistreerd, bleek het in dit onderzoek niet mogelijk om dit type drukverhoging bewust op te wekken. Een duidelijke relatie met de stimulatiefrequentie en de lading van de stimulatie kon niet worden vastgesteld.

Afgezien van het fasische drukpatroon wordt een ander probleem gevormd door het feit, dat de darm slechts voor een beperkte tijd de elektrische stimulatie met contracties beantwoordt.

Een methode om deze "vermoeidheid" te ondervangen, zou het gebruik van twee elektroden kunnen zijn, die afwisselend als stimulatie-elektrode worden gebruikt. Een andere methodiek zou gevonden kunnen worden in selectieve stimulatie, synchroon met de eigen elektrische controle-activiteit van de darm.

Immers, het lijkt zinnig in plaats van een continue stimulatie, slechts dan stimulatie uit te voeren wanneer de darm "contractiebereid" is. De stimulatiefrequentie is in dat geval dezelfde als de frequentie van de ECA: $\pm 10/\text{minuut}$. De constantheid van de ECA is beperkt; variatie van 10% in tijdsduur is mogelijk. Dit impliceert dat voor een dergelijke stimulatiewijze een "phase lock loop" systeem ontworpen zou moeten worden, waarbij het moment van stimulatie aan de hand van een bijvoorbeeld parallel verlopende zaagtandspanning getriggerd zou kunnen worden.

Op deze wijze zou de darm aanzienlijk minder electrisch worden belast met mogelijk minder snel optreden van "vermoeidheid".

Bij twee lange termijn stimulaties bij een vrij rondlopend proefdier werd bij obductie geen hypertrofie van de darmmusculatuur vastgesteld. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat voortdurende contracties door electrische stimulatie hebben plaatsgevonden. De lekkage via een Roux-Y ileostoma werd niet duidelijk beïnvloed door electrische stimulatie via één of twee stimulators. Pogingen om via dubbele stimulatie op plaatsen met een faseverschil van 180° in de ECA, met de darm in een geïnvagineerde toestand, een zone met continu verhoogde druk te creëren, zijn in dit onderzoek niet erg succesvol gebleken. Mogelijk heeft het ontbreken van een onderlinge stimulatorsynchronisatie hierbij een rol gespeeld. Mogelijk is de uitgangspositie van de darm in geïnvagineerde toestand te ongelijk om in beide wanddelen een gelijke contractie te verkrijgen.

Concluderend kan worden gesteld dat het in dit onderzoek nog niet mogelijk is gebleken het idee van een door het EMG van de darm gestuurde electrisch geïnduceerde darm"sphincter" in de praktijk te verwerkelijken. De darm is weliswaar segmentaal tot contractie te brengen, doch aard en duur van de contracties zijn niet zonder meer geschikt voor het scheppen van een "sphincter"functie. Mogelijk dat verder onderzoek, gecombineerd met een beter begrip van de darmfysiologie, de automatisch gestuurde sluitspier binnen bereik zal brengen.

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden een aantal experimenten beschreven die gericht zijn op het toetsen van de realiseerbaarheid om door elektrische stimulatie van de intrinsieke dunne darmmusculatuur tot een vorm van "sphincter" functie te komen. De klinische toepassing hiervan zou kunnen zijn het "continent" maken van een ileostoma.

In hoofdstuk 1 wordt de problematiek rond het ileostoma geschetst. Een overzicht wordt gegeven van de reeds onderzochte mogelijkheden om continëntie van het stoma te bereiken. Een idee wordt geïntroduceerd om mogelijk op een andere manier tot continëntie van het ileostoma te komen: de intrinsieke darmmusculatuur zou via elektroden in de darmwand door elektrische stimulatie in een toestand van permanente contractie moeten worden gebracht. De sterkte van deze contractie zou moeten worden aangepast aan de heersende omstandigheden. Informatie voor het sturen van de elektrische stimulator zou verkregen moeten worden uit het electromyogram van de darm afgeleid oraal van de te vormen "sphincter".

In hoofdstuk 2 komt in het kort een aantal zaken betreffende anatomie en fysiologie van de dunne darm aan de orde.

Hoofdstuk 3 behandelt de problematiek rond de stimulatie- en meetelektroden. Koolvezel wordt geïntroduceerd als electrodemateriaal en de constructie van een speciaal voor dit doel ontwikkelde, flexibele koolvezel-electrode wordt beschreven. Een aantal tests betreffende oppervlaktebepaling, ruis, vervorming, electrostimulatie, stabiliteit en weefselreactie van de koolvezels komen aan de orde.

Een methode voor de bepaling van het stimulerend oppervlak van de koolvezelelectrode wordt aangegeven. De resultaten van de ruïstest en de vervormingstest van het op te nemen signaal zijn zonder meer gunstig en doen niet onder voor die van een zilver-zilverchloride elektrode. Wat betreft de tendens tot bi-atomaire gasvorming rond de electrodepunt gedurende elektrische stimulatie zijn er geen wezenlijke verschillen tussen beide typen elektroden. Het koolvezelmateriaal als anode gebruikt kan aangetast worden door de electrochemische processen rond de electrodepunt. Als cathode

gebruikt is het materiaal in de geteste omstandigheden volledig stabiel. Koolvezelelectroden combineren gunstige registratie-eigenschappen met goede stimulatie-eigenschappen gebruikt als cathode.

In hoofdstuk 4 komen de electromyografische aspecten van het onderzoek ter sprake. De relatie van delen van het EMG en de intraluminale druk worden onderzocht en beoordeeld als sturingsmogelijkheid voor een darmstimulator.

De duur van het actiepotentiaalcomplex, de amplitude van de actiepotentialen en het product van beide vertonen een beperkte relatie met de intraluminale druk.

De relaties zijn te gering om een darmstimulator te voorzien van gegevens omtrent de druk in het lumen van de darm.

Hoofdstuk 5 vormt het verslag van het eigen onderzoek betreffende de elektrische stimulatie van het terminale ileum van de hond met het proefdier in een toestand van algemene anaesthesie.

In de inleiding komt na de bespreking van de literatuur een aantal details betreffende elektrische stimulatie aan de orde. Na een overzicht van materiaal en gebruikte methoden worden de resultaten behandeld. De basale reactie van het ileum op elektrische stimulatie wordt beschreven. De reactie op toediening van een ganglionblokkerende stof wordt nagegaan.

De invloed van stroomsterkte en stimulatiefrequentie komt aan de orde. Voorts worden onderzocht: de invloed van de positie van de elektroden, het tijdelijk onderbreken van de stimulatie, de langdurige stimulatie in "acute" en implantatie-experimenten, de dubbele stimulatie en stimulatie na invaginatie van de darm.

Door elektrische stimulatie van de darm kan een zone met gefaseerde drukverhoging worden opgewekt, die soms tonische componenten vertoont. Deze drukverhoging kan teniet worden gedaan door toediening van een ganglionblokkerende stof. Verhoging van de stroomsterkte van de stimulatie en/of stimulatiefrequentie levert in het algemeen een verhoging op van de intraluminale drukmaxima. De stimulatie kan kortdurend worden onderbroken zonder dat opvallende verlaging van de drukmaxima optreedt. Bij langdurige stimulatie moeten speciale maatregelen worden getroffen om persisterende intraluminale drukverhoging in stand te houden.

In hoofdstuk 6 worden twee chronische stimulatie-experimenten bij rondlopende proefdieren beschreven. Bij deze dieren is een Roux-Y ileostoma aangelegd. De reactie van de dunne darm op chronische elektrische stimulatie wordt bestudeerd, evenals de invloed van elektrische stimulatie op de uitvloed van het ileostoma.

In deze experimenten kan voldoende sphincterwerking door elektrische stimulatie niet worden vastgesteld.

In hoofdstuk 7 wordt een korte nabeschuiving gegeven. Het in de inleiding naar voren gebrachte idee om in de dunne darm een automatisch gestuurde sphincterfunctie te scheppen, wordt aan de hand van de resultaten van het eigen onderzoek opnieuw besproken.

SUMMARY

In this thesis a number of experiments are described, aimed at testing the feasibility of actualization of a kind of "sphincter"function by means of electrostimulation of the intrinsic musculature of the small intestine. Possible clinical application is to make an ileostoma "continent".

In chapter 1 the problems connected with an ileostoma are outlined. A survey of the already investigated possibilities for actualizing "continence" of the stoma is presented. A concept for another possibility for actualization of continency of the ileostoma is being introduced: electrical stimulation of the intrinsic intestinal musculature into a condition of permanent contraction by means of electrodes implanted in the intestinal wall. The force of this contraction must be adapted to the existing conditions. Information needed to control the electric stimulator should be obtained from the electromyograms of the intestine deducted oral of the "sphincter".

In chapter 2 a number of anatomical and physiological aspects of the small intestine are discussed.

Chapter 3 covers the problems connected with stimulation- and measuring electrodes. The use of carbon fibre as electrode material is introduced and a design of the flexible carbon fibre electrode, which has been specially designed for this investigation, is described. A number of tests regarding surface determination, noise, distortion, electrostimulation, stability and tissue response of the carbon fibre electrodes are discussed.

A method for determining the stimulating surface of the carbon fibre electrodes is offered. The results of the noise test and the distortion test of the signal to be recorded are undoubtedly favourable and are comparable to those of a silver-silverchloride electrode.

There are no fundamental differences between both types of electrodes with regard to predisposition to bi-atomic gas formation around an electrode tip during electrostimulation. When carbon fibre material is used as an anode, it can be affected by the electrochemical processes occurring around the electrode tip. When used as a cathode, the material proved completely stable in the tested conditions.

Carbon fibre electrodes combine favourable registration qualities with prominent stimulatory qualities when used as a cathode.

In chapter 4 the electromyographic aspects of the investigation are discussed. The relation between parts of the EMG and the intraluminal pressure were investigated and assessed as a potential control for an intestinal stimulator.

The duration of the action potential complex, the amplitude of the action potentials and the product of both show a limited relation to the intraluminal pressure.

The relations are not sufficient though, to provide an intestinal stimulator with adequate information regarding the pressure in the lumen of the intestine.

Chapter 5 covers the actual investigation regarding electrostimulation of the terminal ileum of dogs, with the test animals in a condition of general anaesthesia.

After the literature review in the introduction a number of details with regard to electrostimulation are covered. A survey of material and methods used is presented and the results evaluated. The basic response of the ileum to electric stimulation is described. The response to administration of a ganglion blocking agent is investigated. The influence of pulse strength and stimulation frequency is covered. Furthermore the influence of the position of the electrodes, temporary interruption of the stimulation, prolonged stimulation in acute experiments, double stimulation and stimulation after invagination of the intestine are evaluated. By means of electrostimulation of the intestine, an area with phasic pressure increase can be generated which sometimes shows tonic components. This pressure increase can be obliterated by administering a ganglion blocking agent. In general an increase in pulse strength of the stimulation and/or stimulation frequency induces an increase of the intraluminal pressure maxima. In case of prolonged stimulation special precautions are to be taken in order to maintain persistent intraluminal pressure increase.

Chapter 6 covers two chronical stimulation experiments in test animals who walked about freely. In these animals a Roux-Y ileostoma was constructed.

The response of the small intestine to chronic electrostimulation was studied as well as the influence of electrostimulation on the out-flow of the ileostoma.

In these experiments it proved not possible to establish sufficient sphincteraction through electrostimulation.

Chapter 7 is a short assessment. The concept of creating an automatically controlled sphincterfunction in the small intestine, as brought up in the introduction, is reassessed in the light of the results of the investigation.

LITERATUUR

- Abkovbiantz A., Lindenberg K., Robert N. (1975)
Expériences avec l'ileostomie continente.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64, 1484-1490
- Adam W.S., Calhoun M.L., Smith E., Stinson A.W.,
Thomas C.C. (1970)
Microscopic anatomy of the dog.
Springfield, Illinois, U.S.A., 138-141
- Akwari O.E., Kelly K.A., Steinbach J.H., Code C.F.
(1975)
Electric pacing of intact and transected canine small
intestine and its computer model.
Am. J. Physiol. 229 (5), 1188-1197
- Amundson D.C., MacCarter D.J., McArthur W., Moshar-
rafa M. (1979)
Physiological and electrical characteristics of the po-
rous endocardial electrode.
Med. Instrum. 13 (5), 292-294
- Anuras S., Christensen J., Cooke A.R. (1977)
A comparison of intrinsic nerve supplies of two mus-
cular layers of duodenum.
Am. J. Physiol. 233 (1), E28-E31
- Armstrong-James M., Millar J (1979)
Carbon fibre microelectrodes.
J. Neurosc. Meth. 1, 279-287
- Bach-Nielsen P., Baden H., Christensen A.M. (1966)
Controlled radiological evaluation of an intestinal pace-
maker (Peristart).
Scand. J. Gastroent. 1, 138-141
- Barold S., Ong L.S., Heinle R.A. (1981)
Stimulation and sensing thresholds for cardiac pacing:
electrophysiologic and technical aspects.
Prog. Cardiovasc. Dis. 24 (1), 1-24
- Barr L., Berger W., Dewey M.M. (1968)
Electrical transmission at the nexus between smooth
muscle cells.
J. Gen. Physiol. 51, 347-368
- Bass P., Code C., Lambert E.H. (1961)
Motor and electric activity of the duodenum.
Am. J. Physiol. 201, 287-291
- Bass P., Wiley J. (1965)
Electrical and extraluminal contractile-force activity of
the duodenum of the dog.
Am. J. Dig. Dis. 10 (3), 183-200

- Beahrs O.H., Bess M.A., Beart R.W., Pemberton J.H.
(1981)
Indwelling ileostomy valve device.
Am. J. Surg. 141, 111-115
- Bennet A., Stockley H.L. (1973)
Electrically induced contractions of guinea-pig isolated ileum to tetrodotoxin.
Br. J. Pharmacol. 48 (2), 359P-360P
- Bennet A. Stockley H.L. (1974)
Effect of electrode positions on contractions of guinea-pig isolated ileum to electrical stimulation.
Brit. J. Pharmacol. 50, 453P-454P
- Bergveld P. (1976)
Simple test for electrophysiologically tolerable parameters of artificial stimulation.
Med. Biol. Eng. 479-482
- Bernstein J.J., Johnson P.F., Hensch L.L., Hunter G., Dawson W.W. (1977)
Cortical histopathology following stimulation with metallic and carbon electrodes.
Brain Behav. Evol. 14, 126-157
- Bertuzzi A., Mancinelli R., Pescatori M., Salinaris S.
(1979)
An analysis of the peristaltic reflex.
Biol. Cybernetics 35, 205-212
- Bigland B., Lippold O.C.J. (1954)
The relation between force, velocity and integrated electrical activity in human muscles.
J. Physiol. (London) 123, 214-224
- Bilgutay A.M., Wingrover R., Griffen W.O., Bonnabeau R.C., Lillehei Ch. (1963)
Gastrointestinal pacing: a new concept in the treatment of ileus.
Ann. Surg. 158, 338-348
- Bokey L., Fazio V.W. (1978)
New method of constructing an intestinal nipple valve for the continent ileostomy.
Cleveland Clin. Quarterly 45 (2), 231-236
- Bokey L.E., Hayward P.J., Johnson S.E., Pheils M.T.
(1981)
Experiment in the development of a continent ileostomy: a simplified technique without a reservoir in dogs.
Surgery 90 (3), 459-463
- Bortoff A., Sachs F. (1970)
Electrotonic spread of slow waves in circular muscle of small intestine.
Am. J. Physiol. 218 (2), 576-581

- Bortoff A., Ghalib E. (1972)
Temporal relationship between electrical and mechanical activity of longitudinal and circular muscle during intestinal peristalsis.
Am J. Dig. Dis. 4, 317-325
- Bruch H.P., Schmidt E., Greulich M., Kujath P., Galan-diuk S., Romen W., Rothhammer A. (1980)
Continent valve ileostomy.
Eur. Surg. Res. 12, 233-241
- Bruch H.P., Schmidt E., Wolter I. (1980)
Umwandlung zur kontinenten Colostomie durch sekundäre Sphincterplastik.
Chirurg 51, 442-444
- Brunner S.B., Turner M.J. (1977)
Electrochemical considerations for safe electrical stimulation of the nervous system with platinum electrodes.
IEEE Trans. Biomed. Eng. 24 (1), 59-63
- Brunner S.B., Turner M.J. (1977)
Electrical stimulation with Pt electrodes: A method for determination of "real" electrode area.
IEEE Trans. Biomed. Eng. BME 24, 436-439
- Brunner S.B. (1982)
Persoonlijke mededeling.
- Bülbring E. (1955)
Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle.
J. Physiol. 128, 200-221
- Burnham W.R., Lennard-Jones J.E., Brooke B.N. (1977)
Sexual problems among married ileostomists.
Gut 18, 673-677
- Burnstock G., Holman M.E., Prosser C.L. (1963)
Electrophysiology of smooth muscle.
Phys. Review 43, 482-527
- Carlson G.M., Bedi B.S., Code C.F. (1972)
Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myo-electric complex.
Am. J. Physiol. 222 (4), 1027-1030
- Code C.F., Szurszewski J.H. (1970)
The effect of duodenal and mid small bowel transection on the frequency gradient of the pacesetter potential in the canine small intestine.
J. Physiol. (London) 207, 281-289
- Collin J., Kelly K.A., Phillips S.F. (1979)
Absorption from the jejunum is increased by forward and backward pacing.
Br. J. Surg. 66, 489-492

- Collins V.J. (1976)
Principles of Anaesthesiology.
Lea & Febiger, Philadelphia, 737-742
- Cranley B. (1983)
The Kock reservoir ileostomy.
Br. J. Surg. 94-99
- Daniel E.E., Chapman K.M. (1963)
Electrical activity of the gastro-intestinal tract as an
indication of mechanical activity.
Am. J. Dig. Dis. 8, 54-106
- Davenport H.W. (1973)
Physiology of the digestive tract.
Year Book Med. Publ. Inc. Chicago, 3rd edition
- Diamant N.E., Bortoff A. (1969)
Effects of transection on the intestinal slow wave
frequency gradient.
Med. J. Physiol. 216, 734-743
- Dozois R.R., Kelly K.A., Beart R.W., Beahrs O.H. (1980)
Improved results with continent ileostomy.
Ann. Surg. 192 (3), 319-323
- Drewes V.W. (1972)
Small intestinal cinematography correlated to pressure
waves, differential pressure and action potentials.
Am. J. Dig. Dis. 17, 352-355
- Dymond A.M. (1976)
Characteristics of the metal-tissue interface of stimu-
lation electrodes.
IEEE Trans. Biomed. Eng. 23 (4), 274-280
- El-Sharkaway T.Y., Daniel E.E. (1975)
Electrical activity of small intestinal smooth muscle and
its temperature dependence.
Am. J. Physiol. 229 (5), 1268-1276
- Fendel E.H., Fazio V.W. (1981)
Construction of a continent ileostomy using a porcine
aortic valve.
Dis. Colon Rectum 23 (1), 21-23
- Feustel H., Henning G. (1975)
Kontinente Kolostomie durch Magnet-verschluss.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 1063-1064
- Fischler H. (1979)
Polarization properties of small surface-area pacemaker
electrodes. Implications on reliability of sensing and
pacing.
Pace 2, 403-416

- Flasterstein A.H. (1966)
Voltage fluctuations of metal-electrolyte interfaces in electrophysiology.
Med. Biol. Eng. 4, 583-588
- Fleckenstein P., Øigaard A. (1976)
Electrical spike potentials of the small bowel: a comparative study of recordings obtained from intramuscular implanted and intraluminal suction electrodes.
Am. J. Dig. Dis. 21 (11), 916-919
- Fleckenstein P. (1978)
Migrating electrical spike activity in the fasting human small intestine.
Dig. Dis, 23 (9), 769-775
- Fonkalsrud E.W. (1980)
Total colectomy and endorectal ileal pull-through with internal ileal reservoir for ulcerative colitis.
S.G.O. 150, 1-8
- Fox K., Armstrong-James M., Millar J. (1980)
The electrical characteristics of carbon fibre micro-electrodes.
J. Neurosc. Meth. 3, 37-48
- Friedman G., Wolf B.S., Waye J.D., Janowitz H.D. (1965)
Correlation of cineradiographic and intraluminal pressure changes in the human duodenum: an analysis of the functional significance of monophasic waves.
Gastroenterol. 49, 37-49
- Furman S., Garvey J., Hurzeler P. (1975)
Pulse duration variation and electrode size as factors in pacemaker longevity.
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 69 (3), 382-389
- Furman S. (1976)
The present status of cardiac pacing.
S.G.O. 143, 645-659
- Fussel K. (1976)
Common problems of ileostomies and colostomies.
The Pract. 216, 655-660
- Geddes L.A. (1972)
Electrodes and the measurements of bio-electric events.
Wiley-Intersc., New York 11, 120-128, 127-128
- Gibbons D.G., Peckham P.H. (1972)
Vitreous carbon percutaneous electrodes for muscle stimulation.
J. Biomed. Mater. Res. Symp. 3, 155-164
- Gladen H.E., Kelly K.A. (1980)
Enhancing absorption in the canine short bowel by intestinal pacing.
Surg. 88 (2), 281-286

- Goligher J.C. (1983)
Procedures conserving continence in the surgical management of ulcerative colitis.
Surg. Cl. N.Am. 63, 49-59
- Grau H., Walter P. (1967)
Grundriss der Histologie und vergleichende mikroskopischen Anatomie der Häussaugetieren.
Paul Parey (Berlin&Hamburg), 80
- Harper A.A., Kidd C., Scratcherd T. (1959)
Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastrointestinal motility.
J. Physiol. (London) 148, 417-436
- Henderson R.M., Duchon G., Daniel E.E. (1971)
Cell contacts in duodenal smooth muscle layers.
Am. J. Physiol. 221, 564-574
- Hill J.R., Kelley M.L., Schlegel J.F., Code C.F. (1960)
Pressure profile of the rectum and anus in healthy persons.
Dis. Colon Rectum 3, 203-209
- Hládky M., Horn V., Kamaryt P., Cabanova J., Zeman K. (1975)
Tip surface changes in endocardial stimulation electrode visualized by scanning electron microscopy.
Cor Vasa 17 (4), 274-277
- Hirshorn M.S., Holley L.K., Hales J.R., Money D.K., Young F.A., Spector M., Wickham G.G. (1981)
Screening of solid and porous materials for pacemaker electrodes.
Pace 4, 380-390
- Holschneider A.M. (1974)
Electromyographische Untersuchungen der Musculi Sphincter Ani Internus und Externus im Bezug auf die anorectale Manometrie.
Langenbecks Arch. Chir. 333, 303-316
- Hutchinson M., Kosterlitz H.W., Gilbert J.C. (1976)
Effects of physostigmine and electrical stimulation on the acetylcholine content of the guinea-pig ileum.
Eur. J. Pharmacol. 39, 221-235
- Itoh Z., Aizawa I., Sekiguchi T. (1982)
The interdigestive migrating complex and its significance in man.
Cl. Gastroenterol. 11 (3), 497-521
- Jaros G., Marchand P., Milner P., Obel I.W.P. (1967)
A long-term study of threshold values and output characteristics of cardiac pacemakers.
Thorax 22, 63-68

- Járos G.G., Jansen C.R., Loubser J.S. (1969)
Electrostimulation of the small and large bowel in dogs.
S.A. Tijdschr. Geneesk. 43 (19), 565-567
- Jenkins D.H.R., Forster I.W., McKibbin B., Ráliš Z.A
(1977)
Induction of tendon and ligament formation by carbon
implants.
J. Bone Surg. 59 B, 1, 53-57
- Kajitsuka T. (1979)
Phasic and tonic contractions of rabbit intestinal
muscle.
Jap. J. Physiol. 29, 159-172
- Kenner G.H., Williams W.S., Lovell J.E., Eatherly W.P.
(1975)
Two-year biocompatibility study of ORNL graphite.
J. Biomed. Mater. Res. Symp. 6, 67-72
- Kenner G.H., Brown S.D., Pasco W.D., Marshall A.E.,
Lovell J.E. (1975)
Biocompatibility and static fatigue behaviour of glassy
carbon.
J. Biomed. Mater. Res. Symp. 9, 111-120
- Kewenter J., Pahlén P.E., Storm B. (1970)
The effect of periaarterial nerve stimulation on the
jejunal and ileal motility in cat.
Acta Physiol. Scand. 80, 353-359
- Kingma Y.J. (1977)
Measurements on glassy-carbon electrodes in saline.
Med. Biol. Eng. & Comp. 15, 327-332
- Kock N.G. (1969)
Intra-abdominal reservoir in patients with permanent
ileostomy. Preliminary observations on a procedure
resulting in fecal "continence" in five ileostomy
patients.
Arch. Surg. 99, 223-230
- Kock N.G. (1973)
Continent ileostomy.
Prog. Surg. 12, 180-201
- Kock N.G., Myrvold H.E., Nilsson L.O., Philipson B.M.
(1981)
Continent ileostomy. An account of 314 patients.
Acta Chir. Scand. 147, 67-72
- Kohlrausch F. (1962)
Praktische Physik, Band 2.
B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 280-281
- Kottegoda S.R. (1969)
An analysis of possible mechanics involved in the peri-
staltic reflex.
J. Physiol. (London) 200, 678-712

- Krölling O., Grau H. (1960)
Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustieren.
Paul Parey (Berlin&Hamburg), 245-260
- Lewin G., Myers G.H., Parsonnet G., Zucker I.R. (1967)
A non-polarizing electrode for physiological stimulation.
Trans. Amer. Artif. Int. Organs 23, 345-349
- Lippold O.J.C. (1952)
The relation between integrated action potentials in a human muscle and its isometric tension.
J. Physiol. (London) 117, 492-499
- Marik F., Code C.F. (1972)
Vagal control of the interdigestive myo-electric complex.
Physiologist 15, 208
- Marlett J.A., Code C.F. (1975)
The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs.
J. Physiol. (London) 246, 289-309
- Martin L.W., Lecoultre C., Schubert W.K. (1977)
Total colectomy and mucosal proctectomy with preservation of continence in ulcerative colitis.
Ann. Surg. 86, 477
- Mayberry J.F., Rhodes J. (1978)
Aspects of the ileostomy appliance. A survey of the patient's difficulties.
Practice of Med. 220, 958-961
- Meunier P., Mollard P., Jaubert de Beaujeu M. (1976)
Manometric studies of anorectal disorders in infancy and childhood: an investigation of the physiopathology of continence and defecation.
Br. J. Surg. 63, 402-407
- Mihranian M.H., Miller D.R. (1981)
Continent ileostomy in dogs. An experimental study of ileal pouches using a simple prosthetic valve.
J. Surg. Res. 31 (1), 69-76
- Mir S.S., Mason G.R., Ormsbee III H.S. (1977)
Vagal influence on duodenal motor activity.
Am. J. Surg. 135 (1), 97-101
- Mooney V., Hartmann D.B., McNeal D., Benson J. (1974)
The use of pure carbon for permanent percutaneous electrical connector systems.
Arch. Surg. 108, 148-153
- Moran J.M., Nabseth D.C. (1965)
Electrical stimulation of the bowel. A controlled clinical study.
Arch. Surg. 91, 35-37

- Morgan P.E. (1975)
Review of carbon fibres for textiles.
Progress Report Courtaulds Ltd., Coventry, England
- Nederlandse Vereniging van Stomapatiënten (1983)
Persoonlijke mededeling.
- Nelsen T.S., Becker J.C. (1968)
Simulation of the electrical and mechanical gradient of
the small intestine.
Am. J. Physiol. 214, 749-757
- Nikander P.J. (1972)
Carbon electrodes for stimulation of brain tissue in
vitro.
J. Neurochem. 19, 535-537
- Ohkawa H., Prosser C.L. (1972)
Electrical activity in myenteric and submucous plexuses
of intestine.
Am. J. Physiol. 222 (6), 1412-1419
- Øigaard A., Dorph S. (1974)
The relative significance of electrical spike potentials
and intraluminal pressure waves as quantitative indi-
cators of motility.
Am. J. Dig. Dis. 19 (9), 797-803
- Øigaard A., Dorph S. (1974)
Electrode problems in the recording of action potentials
in the human small intestine.
Am. J. Dig. Dis. 19 (12), 1148-1153
- Øigaard A. (1976)
Small intestinal motility. Clinical recording of electrical
spike potentials and intraluminal pressure variations.
Dan. Med. Bull. 23 (1), 5-12
- Ormsbee III H.S., Eisenstatt T.E., Mason G.R. (1976)
Vagal stimulation of canine duodenal motor activity.
Surg. Forum 27 (62), 392-394
- Overdijk A.D., Dekker E. (1968)
Comparison of thresholds in epicardial and endocardial
stimulation of the human heart by chronically implanted
pacemaker electrodes.
Am. Heart J. 77 (2), 172-177
- Ozaki T. (1979)
Effects of stimulation of Auerbach's plexus on both
longitudinal and circular muscles.
Jap. J. Physiol. 29, 195-209
- Papachristou D.N. (1981)
A simplified method of continent ileostomy. Experi-
mental observations.
Am. Surgeon 47 (12), 548-550

- Papasova M., Velkova V., Atanassova E. (1977)
Increase of intestinal slow wave frequency below the transection through electrical stimulation.
Acta Physiol. Pharmacol. Bulgarica, 3 (4), 3-11
- Parks A.G., Nicholls R.J., Belliveau P. (1980)
Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis.
Br. J. Surg. 67, 533-538
- Paton W.D.M. (1955)
The response of the guinea-pig ileum to electrical stimulation by coaxial electrodes.
J. Physiol. 127, 40P-41P
- Pemberton J.H., Kelly K.A., Phillips S.F. (1981)
Achieving ileostomy continence with an indwelling stomal device.
Surgery 90 (2), 336-342
- Perkins W.E. (1971)
Method of studying electrical and mechanical activity of isolated intestine.
J. Appl. Physiol. 30 (5), 768-771
- Quast D.C., Beall A.C., DeBaakey M.E. (1965)
Clinical evaluation of the gastrointestinal pacer.
S.G.O., 35-37
- Ramorino M.L., Colagrande C. (1964)
Intestinal motility. Preliminary studies with telemetering capsules and synchronised fluorocinematography.
Am. J. Dig. Dis. 9, 64-71
- Ravitch M.M. (1948)
Anal ileostomy with sphincter preservation in patients requiring total colectomy for benign conditions.
Surg. 24, 170-175
- Richter G.J., Weidlich E., Rao J.R., v. Sturm F., Elmyvist H., Akerström B., David E., Brandt G. (1981)
Chronic threshold of stimulating electrodes: comparison of activated vitreous carbon with conventional platinum-iridium electrodes in animal tests.
Med. Progr. Technol. 8, 67-76
- Roberts J.W. (1979)
Continent ileostomy.
Surg. Clin. N.Am. 59 (5), 853-862
- Sancholuz A.G., Croley II T.E., Christensen J., Macagno E.O., Glover E.R. (1975)
Phase lock of electrical slow waves and spike bursts in cat duodenum.
Am. J. Physiol. 229 (3), 608-612

- Sandei F., Terranova O., Rebuffat C., Settembrini P.G.,
Fiore D., Bortolozzi F. (1978)
Continent ileostomy: a new technique in the dog.
Dis. Colon Rectum 22 (2), 87-92
- Sarna S.K., Daniel E.E. (1975)
Electrical stimulation of small intestinal control activity.
Gastroent. 69 (3), 660-667
- Sarr M.G., Kelly K.A., Gladen H.E. (1981)
Electrical control of canine jejunal propulsion.
Am. J. Physiol. 3 (5), G 355-360
- Scharli A.F., Kieseewetter W.B. (1970)
Defaecation and continence. Some new concepts.
Dis. Colon Rectum 13 (2), 81-107
- Schee, van der E.J. (1984)
Electrogastrography. Signal analytical aspects and
interpretation.
Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam
- Schellerer W. (1978)
The magnetic ring and the ostomy.
Surg. Ann., 151-173
- Schrock T.R. (1979)
Complications of continent ileostomy.
Am. J. Surg. 138, 162-169
- Schuster M.M. (1975)
The riddle of the sphincters.
Gastroenterol. 69, 249-262
- Scriabine A., Peklak J. (1979)
Electrical stimulation of isolated guinea-pig ileum.
J. Appl. Physiol. 28 (6), 860-862
- Starr D.S., Lawrie G.M., Morris G.C. jr. (1981)
Acute and chronic thresholds of myocardial screw-in
pacemaker electrode.
Ann. Thoracic Surg. 31 (4), 334-338
- Starrenburg A.J.M., Burger G.C. (1982)
Carbon fiber as an electrode material.
IEE Trans. Biomed. Eng., BME-29, 5, 352-355
- Stichting Medische Registratie
Persoonlijke mededeling.
- Stock W., Fiedel U., Müller J. (1978)
Kolostomieversorgung durch den Erlanger Magnet-
verschluss.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (8), 327-328
- Summers R.W., Helm J., Christensen J. (1976)
Intestinal propulsion in the dog. Its relation to food
intake and the migratory electric complex.
Gastroenterol. 70, 753-758

- Szurszewski J.H. (1969)
A migrating electric complex of the canine small intestine.
Am. J. Physiol. 217, 1757-1763
- Szurszewski J.H. (1982)
Editorial. Why pace the pacesetter potential of the small intestine?
Mayo Clin. Proc. 57, 530-531
- Takaiwa M., Shiraiwa Y., Katahira K., Tsukahara S. (1981)
Carbon fibre used as urethral electromyographic electrodes as an urethral sensor.
Prog. Clin. Biol. Res., 179-197
- Tansy M.F., Martin J.S., Landin W.E., Kendall F.M. (1979)
Evidence of reflexive beta-adrenergic motor stimulation on the canine stomach and small intestine.
SGO 148, 905-912
- Tansy M.F., Martin J.S., Landin W.E., Kendall F.M. (1980)
Discrete motor effects of neurohumoral and hormonal stimuli on the canine small intestine.
SGO 150, 827-838
- Tasaka K., Farrar J.T. (1976)
Intraluminal pressure of the small intestine of the unanesthetized dog.
Pflügers Arch. 364 (1), 35-44
- Taylor D.M. (1984)
The endorectal ileal pouch anal anastomosis.
Dis. Colon & Rectum 27, 347-350
- Thompson D.G., Wingate D.L., Archer L., Benson M.J., Green W.J., Hardy R.J. (1980)
Normal patterns of human upper small bowel motor activity recorded by prolonged radiotelemetry.
Gut 21, 500-506
- Trewin E.M. (1980)
Courtaulds Ltd., England. Persoonlijke mededeling.
- Tsuchiya K. (1975)
Electrical and mechanical activities of longitudinal muscle contractions elicited by transmural electric stimulation.
Acta Med. Okayama 29, 249-260
- Vijayanagar R., Bognolo D.A., Eckstein P.F. (1978)
Analysis of acute and chronic thresholds and reliability of permanent transvenous pacing.
J. Florida Med. Ass. 65 (7), 571-573

- Wahlberg I., Edhog O., Lagergren H. (1977)
Myocardial threshold in patients with artificial pace-
makers.
Acta Med. Scand. 201, 337-341
- Weidlich E., Richter G.J., Mund K., v. Sturm F., David
E., Brandt G. (1980)
Threshold measurements using stimulating electrodes of
different materials in the skeletal muscles of cats.
Med. Progr. Technol. 7, 11-19
- Weissbrot N.W., Copeland E.M., Moore E.P., Kearly R.W.,
Johnson L.R. (1975)
Effect of vagotomy on electrical activity of the small
intestine of the dog.
Am. J. Physiol. 228 (2), 650-654
- Wever de, I., Eeckhout C., Vantrappen G., Hellemans J.
(1978)
Disruptive effect of test meals on interdigestive motor
complex in dogs.
Am. J. Physiol. 235 (6), 661-665
- Wienbeck M., Erckenbrecht J. (1982)
The control of gastrointestinal motility by GI hormones.
Cl. Gastroenterol. 11 (3), 523-543
- Wood J.D. (1970)
Electrical activity from single neurons in Auerbach's
plexus.
Am. J. Physiol. 219 (1), 159-169
- Wood J.D., Perkins W.E. (1970)
Mechanical interaction between longitudinal and circular
axes of the small intestine.
Am. J. Physiol. 218, 762-768
- Yokoyama S., Ozaki T., Kajitsuka T. (1977)
Excitation conduction in Meissner's plexus of rabbit
small intestine.
Am. J. Physiol. 1 (2), 109-113
- Yokoyama S., Ozaki T., Kajitsuka T. (1978)
Excitation conduction in Auerbach's plexus of rabbit
small intestine.
Am. J. Physiol. 232 (2) E100-E108
- Yokoyama S., Ozaki T. (1980)
Effects of gut distension on Auerbach's plexus and
intestinal muscle.
Jpn. J. Physiol. 30, 143-160
- Yokoyama S., North R.A. (1983)
Electrical activity of longitudinal and circular muscle
during peristalsis.
Am. J. Physiol. 244, 83-88

Zelcer E., Daniel E.E. (1978)
Electrical coupling in the circular muscles of the dog
jejunum.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 578-580

CURRICULUM VITAE

- 1956 - 1962:
Gymnasium alpha opleiding, St. Aloysius College te 's Gravenhage.
- 1962 - 1970:
Studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden.
In het 1e studiejaar werden tevens de wettelijk verplichte tentamens in biologie, natuurkunde en scheikunde afgelegd.
- 1971 - 1973:
Vervulling van de militaire dienstplicht als reserve eerste luitenant-arts.
- 1973 - 1979:
Opleiding tot chirurg in het St.Hippolytus Ziekenhuis te Delft (Opleider: Dr. W.M. Oosterwijk).
- 1 april 1979:
Registratie als algemeen chirurg.
- 1979 - 1980:
Werkzaam als chef de clinique op de chirurgische afdeling van de Mariastichting te Haarlem.
- 1980 - heden:
Werkzaam als chirurg in de Mariastichting te Haarlem, in associatie met F.I.O. Ter Bruggen Hugenholtz, Dr. R. Bilski en B. Lether.

