

DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE
ONDER BEADEMINGSOMSTANDIGHEDEN

**DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE
ONDER BEADEMINGSOMSTANDIGHEDEN**

**THE SHUNT THROUGH THE FORAMEN OVALE DURING
MECHANICAL VENTILATION**

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 21 MEI 1986 OM 15.45 UUR

DOOR

RALPH SPRITZER

geboren te Curaçao

Grafische
verzorging
ROOPECOOR
Alblasserdam

PROMOTIECOMMISSIE

PROMOTOR: PROF.DR. A. VERSPRILLE
OVERIGE LEDEN: PROF.DR. E. HARINCK
PROF.DR. J.R.T.C. ROELANDT
PROF.DR. H.K.A. VISSER

Aan mijn vader

Dit onderzoek werd verricht op het Pathofysiologisch Laboratorium van de afdeling Longziekten van de Erasmus Universiteit Rotterdam.

Het onderzoek werd mogelijk gemaakt door steun van de Sophia Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek.

INHOUDSOPGAVE

I

INLEIDING TOT HET ONDERZOEK	11
I.1. DE FOETALE CIRCULATIE	11
I.2. DE NEONATALE CIRCULATIE	13
I.3. VRAAGSTELLING	14

II

DE SHUNTGROOTTE.....	17
II.1. INLEIDING	17
II.2. HET PRINCIPE VAN DE BEPALING VAN DE SHUNTGROOTTE ..	17
II.3. VERSCHILLENDE VORMEN VAN SHUNTS	19
<i>II.3.1. Definities</i>	<i>19</i>
<i>II.3.2. De cyclische shunt van korte duur</i>	<i>20</i>
<i>II.3.3. De cyclische shunt van lange duur</i>	<i>22</i>
<i>II.3.4. De periodische cyclische shunt van korte duur</i>	<i>24</i>
II.4. DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE.....	25
II.5. HET HEMODYNAMISCHE GEDRAG VAN HET FORAMEN OVALE.....	25
<i>II.5.1. Het geïsoleerde hart</i>	<i>25</i>
<i>II.5.2. Het intacte proefdier</i>	<i>28</i>
II.6. DE STROOMSTERKTE.....	28
II.7. CONCLUSIE.....	30

III

DE LOOPTIJDANALYSE	31
III.1. INLEIDING EN DEFINITIES	31
III.2. VERSCHILLENDE VORMEN VAN SHUNTS	33
<i>III.2.1. De cyclische shunt van lange duur</i>	33
<i>III.2.2. De cyclische shunt van korte duur</i>	36
<i>III.2.3. De periodische cyclische shunt van korte duur</i>	36
III.3. DE STROOMSTERKTE	40
III.4. DE BEPALING VAN DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE ..	40

IV

DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE TIJDENS BEADEMING	45
IV.1. INLEIDING	45
IV.2. METHODEN	45
<i>IV.2.1. Proefdieren</i>	45
<i>IV.2.2. Experimentele omstandigheden</i>	45
<i>IV.2.2.1. Narcose</i>	45
<i>IV.2.2.2. „Milieu interne”</i>	46
<i>IV.2.2.3. Instrumentatie</i>	46
<i>IV.2.2.4. Beademing</i>	47
<i>IV.2.3. Metingen ter bepaling van de conditie van het proefdier</i>	47
<i>IV.2.3.1. E.C.G.</i>	47
<i>IV.2.3.2. Bloeddruk</i>	47
<i>IV.2.3.3. Tracheadruk</i>	48
<i>IV.2.3.4. Bloedgaswaarden</i>	48
<i>IV.2.3.5. Arterio-veneus zuurstofverzadigingsverschil</i>	48
<i>IV.2.4. Indicator dilutiecurven</i>	48
<i>IV.2.5. Controle-onderzoek</i>	49
<i>IV.2.5.1. Duchus arteriosus</i>	49
<i>IV.2.5.2. Obductie</i>	49
<i>IV.2.6. Registratie en verwerking</i>	49
<i>IV.2.7. Onderzoekprotocol</i>	49

IV.3. RESULTATEN.....	50
IV.3.1. De condities van de proefdieren	50
IV.3.2. De looptijden en de passagetijd door de pulmonale circulatie	50
IV.3.3. De shunt door het foramen ovale.....	50
IV.4. DISCUSSIE	58
IV.4.1. De conditie van de proefdieren.....	58
IV.4.2. De passagetijd door de pulmonale circulatie	59
IV.4.3. De shunt door het foramen ovale.....	60
IV.4.4. De hemodynamische effecten van beademing	61
IV.4.5. De shunt en de beademingscyclus.....	63

V

HET EFFECT VAN VERSCHILLENDE BEADEMINGSPATRONEN	67
V.1. INLEIDING	67
V.1.1. Hypothese	67
V.1.2. Theoretische beschouwingen.....	67
V.1.3. Experimentele toetsing.....	71
V.1.4. Een inspiratoire pauze.....	71
V.2. METHODE	72
V.3. RESULTATEN.....	74
V.3.1. De conditie van de proefdieren	74
V.3.2. De shunt door het foramen ovale	75
V.3.3. De looptijdanalyse	80
V.4. DISCUSSIE	86
V.4.1. De conditie van de proefdieren	86
V.4.2. De shunt door het foramen ovale	87
V.4.3. De looptijdanalyse	89
V.5. CONCLUSIE.....	89

VI

CONTRASTECHOCARDIOGRAFIE EN LOOPTIJDANALYSE	91
VI.1. INLEIDING	91
<i>VI.1.1. Vraagstelling</i>	91
<i>VI.1.2. Contrastechocardiografie</i>	91
<i>VI.1.3. Contrastechocardiografie en looptijdanalyse</i>	92
VI.2. METHODE	93
VI.3. RESULTATEN	93
VI.4. DISCUSSIE	96

VII

ALGEMENE DISCUSSIE	99
VII.1. DE SHUNTGROOTTE EN DE LOOPTIJDANALYSE	99
VII.2. DE SHUNT TIJDENS DE BEADEMINGSCYCLUS	100
VII.3. DE SHUNT AAN HET BEGIN VAN DE INSUFFLATIE	101
VII.4. SLOTOPMERKINGEN	102
SAMENVATTING	104
SUMMARY	109
BIJLAGE I	114
BIJLAGE II	116
LITERATUURLIJST	118
NAWOORD	127
CURRICULUM VITAE	128

INLEIDING TOT HET ONDERZOEK

De kennis over de fysiologie van de circulatie door het hart en de grote vaten (centrale circulatie), in de periode voor en na de geboorte is voor een groot deel verkregen uit dierexperimenteel werk van Dawes en medewerkers (1953, 1954, 1955a, 1955b). Deze proeven zijn later met andere meetmethoden bij chronisch geïnstrumenteerde lammen herhaald en bevestigd (Assali et al., 1965; Heymann et al, 1973). In dit hoofdstuk worden die aspecten van de foetale en neonatale circulatie beschreven die van belang zijn voor een goed begrip van de vraagstelling van het eigen onderzoek.

I.1. DE FOETALE CIRCULATIE

De foetale circulatie is zodanig ingericht dat het zuurstofrijke bloed, dat uit de placenta komt, zo weinig mogelijk gemengd wordt met het zuurstofarme bloed uit andere lichaamsgebieden, alvorens het naar de vitale organen als hersenen en hart wordt geleid. Hiertoe zijn 3 kortsluitingen (shunts) in de circulatie van belang: de ductus venosus, het foramen ovale en de ductus arteriosus (fig. 1). Het zuurstofrijke bloed uit de placenta komt door de v. umbilicalis het lichaam binnen. Circa de helft van dit bloed gaat door de ductus venosus, als kortsluiting, direct naar de v. cava inferior. De andere helft neemt de omweg door de lever. De instroomopening van de v. cava inferior in het hart ligt in lijn met de proximale slip van het foramen ovale (fig. 2). Het foramen ovale is een opening in het atrium septum die gevormd wordt door 2 slippen van het septum. De slippen liggen zodanig ten opzichte van elkaar, dat er functioneel een eenrichtingsklep ontstaat. Aangenomen wordt dat de klep opengaat als de druk aan de rechter kant van het septum hoger wordt dan die aan de linker kant. Door de anatomische verhoudingen en de hogere druk in het rechter dan in het linker atrium, gaat een derde tot de helft van het bloed uit de v. cava inferior door het foramen ovale naar het linker atrium. Na passage door het linker ventrikel en de aorta ascendens worden het hart en de hersenen bereikt. De rest van het bloed uit de v. cava inferior mengt zich met het bloed uit de v. cava superior en komt vervolgens in het rechter ventrikel en de stam van de a. pulmonalis. Vanuit de truncus pulmonalis stroomt het bloed óf door de aa. pulmonales naar de longcirculatie óf door de ductus arteriosus naar de systeemcirculatie. De ductus arteriosus is een arterie die de stam van de a. pulmonalis verbindt met de aorta descendens. In tegenstelling tot de aangrenzende elastische arteriën heeft de ductus arteriosus de bouw van een musculaire arterie met circulair gerangschikt glad spierweefsel in de media (Desligneres en Larroche, 1970). De tonus van dit spierweefsel wordt beïnvloed door de arteriële zuurstofspanning en

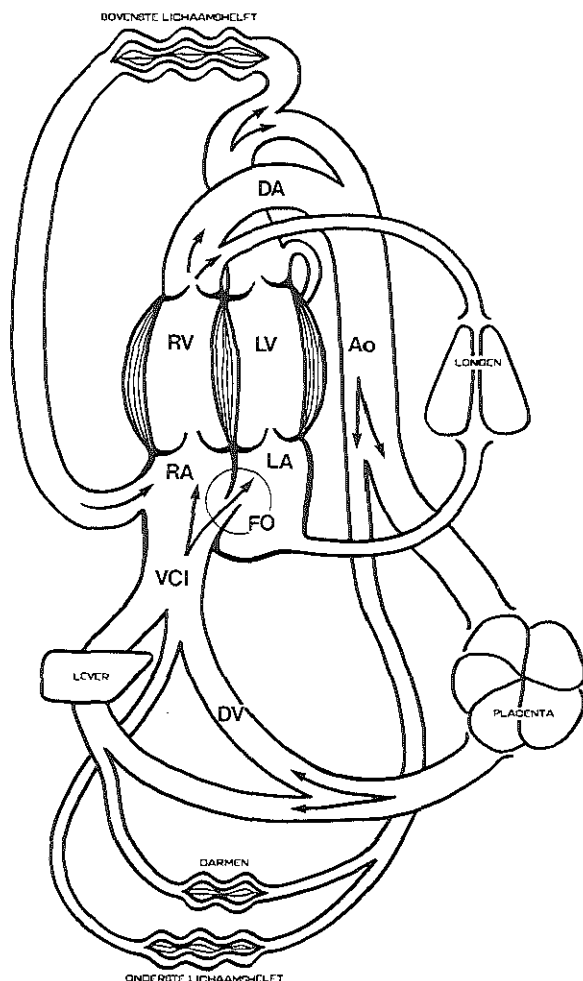


Fig. 1: Schematische voorstelling van de foetale circulatie waarin de foetale shunts en de bloedstroom richting zijn aangegeven. De foetale shunts zijn: de ductus venosus (DV), het foramen ovale (FO) en de ductus arteriosus (DA).

VCI: de v.cava inferior

RA : het rechter atrium

LA : het linker atrium

RV : het rechter ventrikel

LV : het linker ventrikel

Ao : de aorta

door vasoactieve stoffen (Heymann en Rudolph, 1975). Zolang de zuurstofspanning relatief laag is, zoals tijdens het foetale leven, blijft de ductus open. De verdeling van het bloed uit de stam van de a. pulmonalis over de ductus en de longcirculatie wordt dan bepaald door de parallel geschakelde stromingsweerstand van de beide circulatiesystemen. De stromingsweerstand van de longcirculatie is ten opzichte van die van

de systeemcirculatie hoog, waardoor circa 90% van het bloed uit het rechter ventrikel door de ductus arteriosus naar de systeemcirculatie gaat. Het grote weerstandsverschil wordt zowel veroorzaakt door constrictie van de pulmonaal vaten als door het openstaan van de placenta vaten.

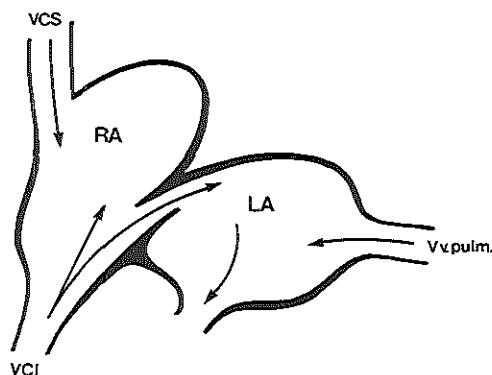


Fig. 2: Schematische voorstelling van het foramen ovale waarin de anatomische verhoudingen en de bloedstroom richting zijn aangegeven.

Vv.pulm.: de venae pulmonales

VCS : de v.cava superior

De overige afkortingen zijn verklaard in figuur 1.

1.2. DE NEONATALE CIRCULATIE

De longen nemen binnen een minuut na de geboorte de gaswisselingsfunctie van de placenta over. Naast de vulling met lucht en de daarop aansluitende ventilatie van de longen treedt een aanpassing van de circulatie op. Hierbij wordt het zuurstofarme bloed uit de v. cava inferior en v. cava superior eerst door de longcirculatie gevoerd, voordat het de systeemcirculatie bereikt. De vulling van de longen met lucht heeft een daling van de pulmonale vaatweerstand tot gevolg, waardoor de doorstroming van de longen toeneemt en de gaswisseling tussen lucht en bloed op gang komt: de arteriële zuurstofspanning stijgt en de koolzuurspanning daalt. Door een grotere veneuze toevoer naar het linker atrium wordt de druk in het linker atrium hoger dan voor de geboorte. Als de navelstreng wordt afgeklemd valt de placentacirculatie uit. Hierdoor neemt de vaatweerstand van de systeemcirculatie toe en vermindert de bloedstroom door de v. cava inferior, waardoor de druk in de v. cava inferior en het rechter atrium afneemt.

De veranderingen in de beide circulaties hebben gevolgen voor de foetale shunts. Door verandering van de stromingsweerstand wordt de druk in de aorta hoger dan die in de a. pulmonalis en keert de bloedstroom door de ductus arteriosus om. Deze L-R shunt neemt geleidelijk af, doordat de ductus arteriosus ten gevolge van de toegenomen zuurstofspanning contraheert. Door de toename van de druk in het linker

atrium en de afname van de druk in de v. cava inferior en het rechter atrium wordt de gemiddelde druk aan de linker kant van het atrium septum hoger dan aan de rechter kant. Uit deze drukverandering concludeerde Dawes dat het foramen ovale direct na de geboorte functioneel dicht gaat. Ook anderen trokken deze conclusie, zelfs nadat zij een R-L shunt hadden gevonden (Assali, 1965; Gessner et al., 1965; Arcilla et al., 1966). Stahlman et al. (1962) toonden aan dat bij 8 van de 9 pasgeboren lammeren, jonger dan 48 uur, uit de v. cava inferior wel en uit de v. cava superior geen bloed direct naar de linker harthelft ging. Zij concludeerden hieruit dat er ook na de geboorte nog een shunt door het foramen ovale was en dat daarom de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus hoger moest zijn dan in het linker atrium.

Er zijn na de beschrijving van de circulatieveranderingen rondom de geboorte weinig studies gedaan naar R-L shunts door het foramen ovale bij dieren met gezonde longen. In kleine series is bij de mens aangetoond dat er tot in de tweede week na de geboorte nog een R-L shunt door het foramen ovale kan bestaan (Lind en Wegelius, 1954; Condorelli en Ungari, 1960; Wallgren et al., 1960; Hirvonen et al., 1961).

In de neonatale circulatie staan long- en lichaamscirculatie in serie, doordat de foetale shunts functioneel dicht zijn. Anatomische sluiting van de shunts vindt later plaats. Scammon en Norris (1918) toonden aan dat bij de mens de ductus arteriosus na de tweede maand slechts in 50% van de gevallen ook morfologisch dicht is. Voor het foramen ovale is dit pas na het vijfde levensjaar het geval. Door Gittenberger-de Groot (1977) werd beschreven dat een normale ductus arteriosus na 3 maanden anatomisch gesloten is. Zolang deze shuntplaatsen alleen fysiologisch en niet morfologisch gesloten zijn kunnen ze weer opengaan en kan er weer een shunt ontstaan. De neonatale circulatie kan dus verstoord worden door relaxatie van de ductus arteriosus, of door een hogere druk in het rechter atrium ten opzichte van het linker. Door het laatste ontstaat weer een R-L shunt door het foramen ovale, die tot gevolg heeft dat een deel van het veneuze bloed de long niet passeert en zich direct mengt met het gearterialiseerde bloed. Deze veneuze bijmenging heeft tot gevolg dat het arteriële zuurstofgehalte lager wordt.

1.3. VRAAGSTELLING

Beademing met positieve druk is op een neonatale intensive care afdeling routine geworden. Mede door beademing is de mortaliteit en morbiditeit in de neonatale periode sterk gedaald (Reynolds en Taghizadeh, 1974; Stewart et al., 1981; Derham et al., 1985; Thomson en Khot, 1985). Als gevolg van beademing met positieve druk neemt de intrapulmonale druk tijdens de insufflatie toe, waardoor de veneuze toevoer naar het rechter atrium en daarmee ook het hartminuutvolume daalt (Brecher, 1956; Morgan et al., 1966; cf. Versprille et al., 1982). Over de gevolgen van een dergelijke intrapulmonale drukverandering op de foetale shunts bestaat nauwelijks literatuur. Prec en Cassels (1955) toonden aan dat bij kinderen in de eerste levensweek de zuurstofverzadiging, gemeten met een ooroximeter, tijdens huilen daalt. Zij conclu-

deerden dat verhoging van de intrapulmonale, en daardoor intrathoracale, druk een shunt door het foramen ovale veroorzaakt. Shepard et al. (1971) bestudeerden de shunt door het foramen ovale en de ductus arteriosus bij o.a. 4 pasgeboren lammeren met normale longen. Hieruit konden geen eenduidige conclusies worden getrokken. Tijdens spontaan ademen werd bij 1 proefdier een R-L shunt door het foramen ovale en de ductus arteriosus gevonden. Bij beademing met negatieve druk van dit proefdier werd de shunt door de ductus arteriosus niet en de shunt door het foramen ovale wel waargenomen. Bij de 3 proefdieren zonder shunts tijdens spontaan ademen werd tijdens beademing met positieve druk bij 1 proefdier een R-L shunt door het foramen ovale gevonden. Tijdens beademing met negatieve druk werd deze shunt bij 2 proefdieren waargenomen.

Aangezien beademing een belangrijke therapie is geworden bij pasgeborenen en de beschikbare gegevens over de circulatoire effecten op deze leeftijd uiterst schaars zijn, werd in eerste instantie besloten een oriënterend onderzoek te doen naar de effecten van beademing op de beide shunts. Dit vooronderzoek werd gedaan bij 4 terme biggen direct na de geboorte. Bij deze dieren werden de drukken in de a. pulmonalis en in de aorta gemeten en werd voor het aantonen van een shunt de indicatordilutiemethode gebruikt. De instrumentatie, experimentele condities en meettechnieken komen in belangrijke mate overeen met die zoals beschreven in IV.2 voor het eigenlijke onderzoek. Het principe van de indicatordilutiemethode wordt in hoofdstuk II besproken. De indicator werd in het linker ventrikel, de v. cava inferior en de v. cava superior geïnjecteerd. Detectie van indicator vond plaats in de aorta descendens. Van een R-L shunt was sprake indien na injectie van indicator een dilutiecurve met een voortop werd gevonden. Van een L-R shunt was sprake indien na injectie van indicator een tweede top na de hoofdtop werd waargenomen (Oeseburg, 1969; Ten Hoor, 1969; Krovetz, 1974; Jarmakani, 1983).

In dit onderzoek was de druk in de aorta altijd hoger dan in de a. pulmonalis. Na injectie in het linker ventrikel werd aanvankelijk altijd een L-R shunt waargenomen die een paar uur later zonder aanwijsbare oorzaak niet meer gezien werd. In de periode dat de L-R shunt werd waargenomen, werd bij injectie in beide venae cavae geen R-L shunt gevonden. Nadat de L-R shunt verdwenen was, werd in hetzelfde proefdier bij injectie in de v. cava inferior soms wel en soms geen R-L shunt gezien. Bij deze R-L shunts was het geen uitzondering dat het oppervlak onder de voortop van de geregistreerde indicatordilutiecurve 25 tot 30 procent van het oppervlak onder de totale curve bedroeg. Zoals uit hoofdstuk II zal blijken, betekent dit niet dat de grootte van de shunt 25-30 procent van de stroomsterkte door het linker ventrikel bedroeg. Het wel of niet waargenomen worden van een R-L shunt was afhankelijk van het moment in de beademingscyclus waarop werd geïnjecteerd. Er werd vooral een shunt gezien bij injectie in de expiratiefase van de beademingscyclus. Bij injectie in de v. cava superior werd nooit een shunt gevonden.

Uit deze resultaten werd geconcludeerd,

– dat de L-R shunt een shunt door de ductus arteriosus was en de R-L shunt een shunt

door het foramen ovale.

- dat er geen R-L shunt door het foramen ovale bestond als er een L-R shunt door de ductus arteriosus was, en
- dat de shunt door het foramen ovale gedurende een deel van de beademingscyclus bestond.

Een R-L shunt door het foramen ovale afhankelijk van de beademingscyclus is niet eerder beschreven. Een dergelijke shunt zal veneuze bijmenging veroorzaken met negatieve gevolgen voor de bloedgaswaarden. Inzicht in de voorwaarden waaronder de shunt optreedt is derhalve van belang. Teneinde dit inzicht te verdiepen werd besloten de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden nader te bestuderen. Het onderzoek was er met name op gericht inzicht te verkrijgen in de omstandigheden die de grootte van de shunt bepalen en in de omstandigheden die de relatie bepalen tussen de beademingscyclus en de periode waarin er een shunt bestaat. Omdat er geen relatie was gevonden tussen het verdwijnen van de L-R shunt door de ductus arteriosus en andere parameters werd besloten deze shunt in de huidige studie buiten beschouwing te laten. Het onderzoek werd om deze reden gedaan bij dieren waarbij tevoren een L-R shunt was uitgesloten.

DE SHUNTGROOTTE

II.1. INLEIDING

Alvorens over te gaan tot de bepaling van de shuntgrootte door het foramen ovale uit de indicatordilutiecurve, werd een theoretische analyse verricht naar de betrouwbaarheid van een dergelijke bepaling onder beademingsomstandigheden. Hieruit is gebleken dat er onder beademingsomstandigheden zoveel factoren zijn die de betrouwbaarheid negatief beïnvloeden, dat de grootte van de shunt bepaald met de indicatordilutiemethode zelfs bij benadering de werkelijke shuntgrootte niet kan weergeven. Op grond van de overwegingen, die in dit hoofdstuk zijn beschreven, werd dan ook verder van de bepaling van de shuntgrootte afgezien.

II.2. HET PRINCIPE VAN DE BEPALING VAN DE SHUNTGROOTTE

Het principe van de indicatordilutiemethode berust op de injectie van een hoeveelheid indicator in een vloeistofstroom en de meting van het concentratieverloop in de tijd op een punt ergens stroomafwaarts (Stewart, 1894; Ten Hoor, 1969; Antman, 1974; Jarmakani, 1983). Een voorwaarde hierbij is dat tussen de injectie- en meetplaats een volledige menging van indicator en vloeistof heeft plaats gevonden. Voor de evaluatie van de shuntbepaling werd als gedachtenmodel voor een U-buis systeem gekozen die in figuur 3.A zonder en in figuur 3.B met een shunt is weergegeven. Aangenomen werd dat de vloeistofstroom constant is. Zonder shunt vertoont het concentratieverloop op de meetplaats een enkelvoudige (unimodale) indicatordilutiecurve van de ingespoten

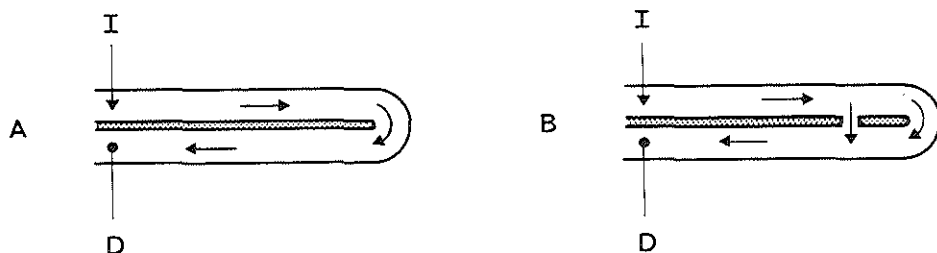


Fig. 3: Schematische voorstelling van een eenvoudig gedachtenmodel van een deel van de circulatie.
 A. Het U-buis systeem zonder shunt
 B. Het U-buis systeem met een shunt
 Aan het begin van het systeem is een injectieplaats (I) van indicator aangegeven en aan het einde een detectieplaats (D) van indicator.

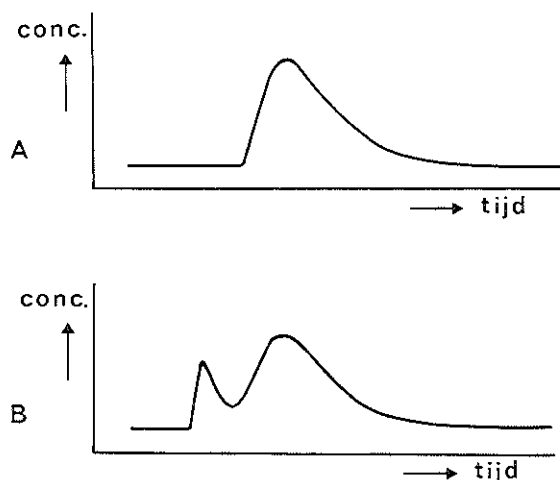


Fig. 4: Voorbeelden van indicatordilutiecuren.

- A. Een enkelvoudige (unimodale) indicatordilutiecure verkregen na injectie van indicator in een systeem zonder shunt
 - B. Een dubbele (bimodale) indicatordilutiecure verkregen na injectie van indicator in een systeem met een shunt.
- Conc: de concentratie van indicator

indicatordeeltjes (fig. 4.A), die een lagere top en bredere basis heeft en dus meer gespreid is naarmate verder stroomafwaarts wordt gemeten (Bogaard, 1980). Bij een kortsluiting tussen de 2 benen van de U-buis, die na de injectie- en voor de meetplaats is gelegen, ontstaat een dubbele (bimodale) curve (fig. 4.B) bestaande uit 2 als het ware over elkaar geschoven dilutiecuren. De eerste curve is het gevolg van indicator die door de shuntopening gaat en daardoor een kortere weg van injectie- naar meetplaats aflegt. De tweede wordt veroorzaakt door indicator die de lange weg door de U-buis volgt. Indien bovendien de indicator in de vloeistof voor het bereiken van de shuntopening gelijkmatig verdeeld is in dwarse richting op de stroom, en tijdens de passage geen indicator verloren gaat, is de verhouding tussen de hoeveelheid indicator die door de shunt gaat en de hoeveelheid die de lange weg door het U-buissysteem aflegt gelijk aan de verhouding tussen de vloeistofstroom door de shuntopening en die door het U-buissysteem (Swan et al., 1953). De hoeveelheid indicator die langs deze 2 wegen de meetplaats bereikt is te berekenen uit de oppervlakken van de beide dilutiecuren (Swan et al., 1953). Met behulp van rekenkundige methoden kan de bimodale curve in de beide enkelvoudige curven worden gesplitst (Carter et al., 1960; Mook en Zijlstra, 1961; Bogaard, 1980). De relatieve shuntgrootte ten opzichte van de totale vloeistof doorstroming volgt dan uit de formule: $X = A_x/A_t$, waarbij A_x het oppervlak onder de eerste curve is en A_t het oppervlak van de totale bimodale curve.

Indien de injectie van indicator stroomopwaarts van de shuntopening plaatsvindt zal de indicator als een verdelingscurve voor de shuntopening verschijnen. Doordat de grootte van de shunt constant is, zal van de totale hoeveelheid geïnjecteerde indicator voortdurend een zelfde fractie door de shuntopening gaan. De oppervlakteverhou-

dingen weerspiegelen in dat geval de verhouding van de beide vloeistofstromen. De nauwkeurigheid van de bepaling van de shuntgrootte berust dan voornamelijk op de nauwkeurigheid in wiskundige bewerking van de bimodale curve ter berekening van de oppervlakteverhoudingen.

II.3. VERSCHILLENDE VORMEN VAN SHUNTS

De voorstelling van de shunt in figuur 3.B is een eenvoudig uitgangsmodel. De oppervlakteverhouding van de bijbehorende shuntcurve in figuur 4.B is redelijk nauwkeurig te schatten. Een dergelijke continu aanwezige shunt van constante grootte is echter een te eenvoudige voorstelling voor een shunt als door het foramen ovale. Op grond van voortdurende veranderingen in het drukverschil tussen rechter en linker atrium onder invloed van de hartactie en ademhaling c.q. beademing, is te verwachten dat de shunt zowel qua grootte als qua duur zal wisselen met deze processen (Opdyke et al., 1948; Seely, 1948; Little et al., 1949; Opdyke en Brecher, 1950; Braunwald et al., 1956; Versprille en Jansen, 1982, 1983, 1985). Om deze redenen zal voor verschillende vormen van cyclische shunts de consequenties voor de bepaling van de grootte in een model worden geanalyseerd.

II.3.1. Definities

Bij deze bespreking zal gebruik worden gemaakt van het U-buis systeem uit figuur 3, waarbij naast de reeds genoemde injectie- en detectieplaats een extra detectie van indicator voor de shunt wordt gedacht (fig. 5). Hierdoor kunnen ook de indicatordilutiecurven die voor de shuntopening verschijnen bij de bespreking worden betrokken. In het model moet tevens een eenrichtingsklep in de shuntopening en een pomp in het verbindingsstuk van de 2 benen van het systeem worden gedacht. Deze pomp is nodig

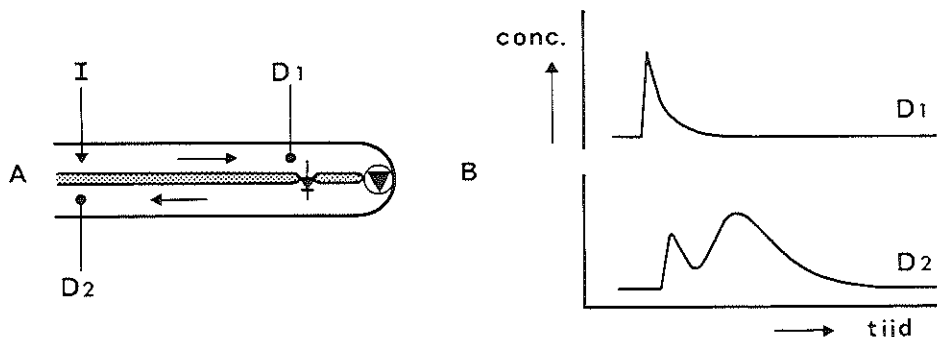


Fig. 5: Een gedachtenmodel voor de analyse van verschillende vormen van cyclische shunts.

- A. Schematische voorstelling van een circulatiemodel waarin 1 injectieplaats en 2 detectieplaatsen zijn aangegeven. De eerste detectieplaats (D_1) is voor de shuntopening gedacht en de tweede (D_2) aan het einde van het systeem. In het model is tevens in de shuntopening een eenrichtingsklep opgenomen ∇ en in het verbindingsstuk een pomp $\blacktriangledown$.
- B. Voorbeelden van de indicatorcurven zoals deze bij D_1 en D_2 worden verkregen bij een continu open klep.

om de continue stroom door het U-buis systeem zodanig te moduleren dat de te bespreken patronen mogelijk worden.

Drie vormen van cyclische shunts die van belang zijn voor de begripsvorming en het onderzoek zullen worden besproken. Hierbij wordt de naamgeving van de shunt bepaald door de openingsduur van deze shunts ten opzichte van de verblijfsduur van de indicator voor de shuntopening. Zo is een cyclische shunt van korte duur gekenmerkt door relatief kortdurende openings- en sluitingsperioden ten opzichte van die verblijfsduur (fig. 6) en een cyclische shunt van lange duur door relatief lange openings- en sluitingsperioden (fig. 8). De derde te bespreken vorm is een cyclische shunt van korte duur, die periodisch optreedt; de periodische cyclische shunt van korte duur (fig. 11).

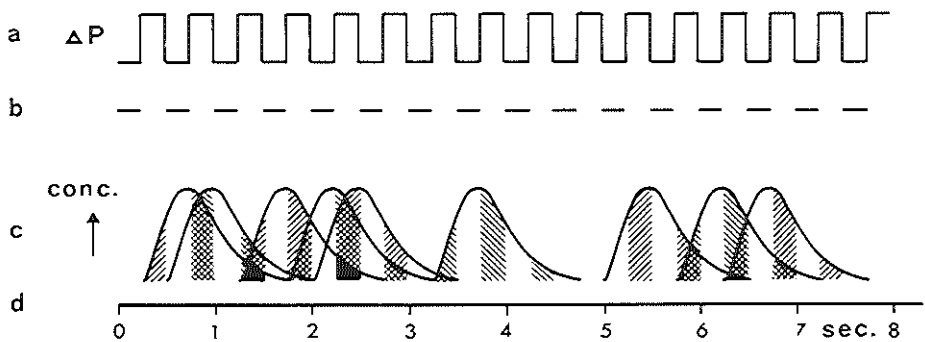


Fig. 6: Schematische voorstelling van een cyclische shunt van korte duur en van indicatordilutiecurven voor de shuntopening.

a. Het drukverschil over de shuntopening (ΔP).

b. De open en gesloten (-) perioden van de shunt.

c. De indicatordilutiecurven voor de shuntopening.

Conc.: concentratie

d. De tijdas, waarbij $T=0$ het gekozen begin van de eerste shuntcyclus is.

In de curven zijn, gedurende de tijd dat de shunt open is, de indicatorconcentraties door arcering aangegeven.

II.3.2. De cyclische shunt van korte duur

In figuur 6 is een situatie voorgesteld waarbij de indicator op verschillende momenten van de shuntcyclus voor de opening van een cyclische shunt van korte duur verschijnt. Het drukverschil over de shuntopening wordt constant verondersteld gedurende de tijd dat er een shunt bestaat, waarbij men mag aannemen dat de shuntgrootte ook constant is en tijdens alle shuntcycli even groot. Binnen de verblijftijd van indicator voor de shuntopening is er op meerdere momenten een shunt. Onder deze omstandigheden zal niet een constante fractie van de totale hoeveelheid ingespoten indicator door de shuntopening gaan, maar slechts een fractie van die hoeveelheid indicator die voor de shuntopening aanwezig is op het moment dat er een shunt is. De totale

hoeveelheid indicator die de shunt passeert zal hierdoor per indicatorinjectie variëren. Deze variatie zal klein zijn als er relatief veel shuntmomenten zijn ten opzichte van de verblijftijd van indicator voor de shuntopening, waardoor de berekende shuntgrootte nog een redelijk betrouwbare maat kan zijn voor de gemiddelde shuntgrootte en deze met 1 indicatorinjectie bij benadering kan worden bepaald. Als het drukverschil over de shuntopening niet constant is (fig. 7), zal de shunt tijdens elke shuntcyclus wisselend van grootte zijn. Niet alleen door de wisselende hoeveelheid indicator voor de shuntopening, maar ook door de wisselende shuntgrootte zal de berekende shunt uit de bimodale indicatordilutiecurve variëren. De gemiddelde shuntgrootte is in zo'n geval niet meer met een enkele indicatorinjectie te bepalen, maar kan nog redelijk betrouwbaar geschat worden uit het gemiddelde van meerdere indicatorinjecties.

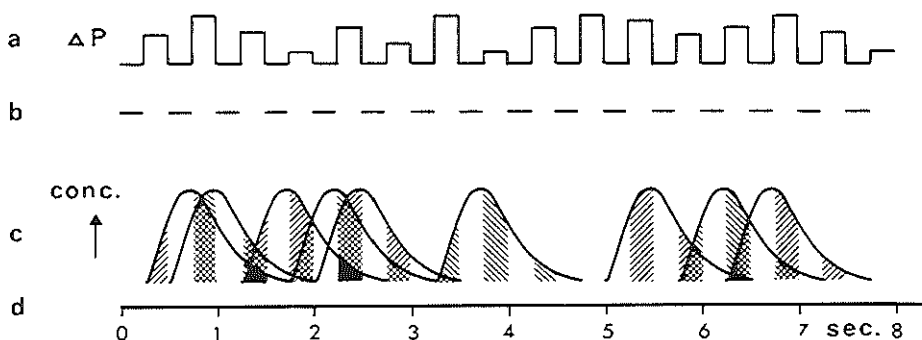


Fig. 7: Schematische voorstelling van een cyclische shunt van korte duur, waarbij er een wisselend drukverschil over de shuntopening is.
a, b, c en d als in figuur 6.

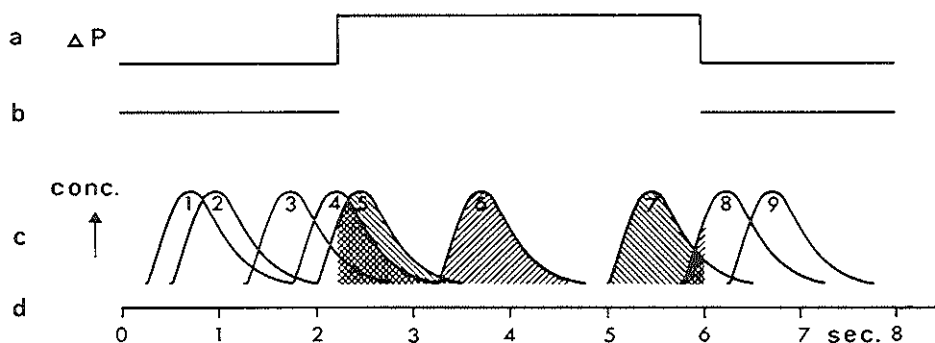


Fig. 8: Schematische voorstelling van een cyclische shunt van lange duur en van indicatordilutiecurven voor de shuntopening.
a, b, c en d als in figuur 6.

II.3.3. De cyclische shunt van lange duur

In figuur 8 is een situatie voorgesteld waarbij de indicator op verschillende momenten van de shuntcyclus verschijnt voor de opening van een cyclische shunt van lange duur. Het drukverschil over de shuntopening wordt constant verondersteld gedurende de tijd dat er een shunt is, zodat ook de shuntgrootte gedurende die tijd constant zal zijn. Valt de verblijftijd van indicator voor de shuntopening geheel binnen de periode dat er geen shunt is (curven 1, 2 en 9), dan wordt er ook geen shunt gevonden. Valt de verblijftijd geheel in de periode waarin er een shunt bestaat (curve 6), dan wordt er een shuntgrootte gevonden die proportioneel is met de vloeistofstroom door de shuntopening. Valt de verblijftijd van indicator voor de shuntopening deels buiten de shuntperiode (curve 3, 4, 5, 7 en 8), dan wordt er een shunt gevonden die variabel is tussen nul en de maximale waarde van de shuntgrootte tijdens de shuntperiode. De gemiddelde shuntgrootte tijdens een shuntcyclus is te bepalen door de shuntgrootte gevonden na meerdere indicatorinjecties en uitgedrukt in procenten van de totale stroom, uit te zetten tegen de aankomsttijd van indicator voor de shuntopening (fig. 9). De aankomsttijd is gedefinieerd als de tijd tussen het begin van de shuntcyclus en het aankomstmoment van de eerste indicatordeeltjes voor de shuntopening (fig. 9.Ae). Het aankomstmoment van de eerste indicatordeeltjes is het moment waarop de opgaande flank van de indicatordilutiecurve ontstaat. De gemiddelde shuntgrootte is het oppervlak onder de lijn geconstrueerd door de uitgezette meetpunten (fig. 9.B) gedeeld door de cyclusduur, die in het gekozen voorbeeld 8 sec. is. Als het drukverschil over de shuntopening niet constant is tijdens de shuntperiode (fig. 10) zal de shunt gedurende die periode niet constant van grootte zijn. De shuntgrootte verkregen uit de bimodale indicatordilutiecurve wordt nu bepaald door een veranderende shuntgrootte en een wisselende hoeveelheid indicator voor de shuntopening tijdens de shuntperiode. Door deze dubbele variatie valt de werkelijke shuntgrootte niet meer te schatten.

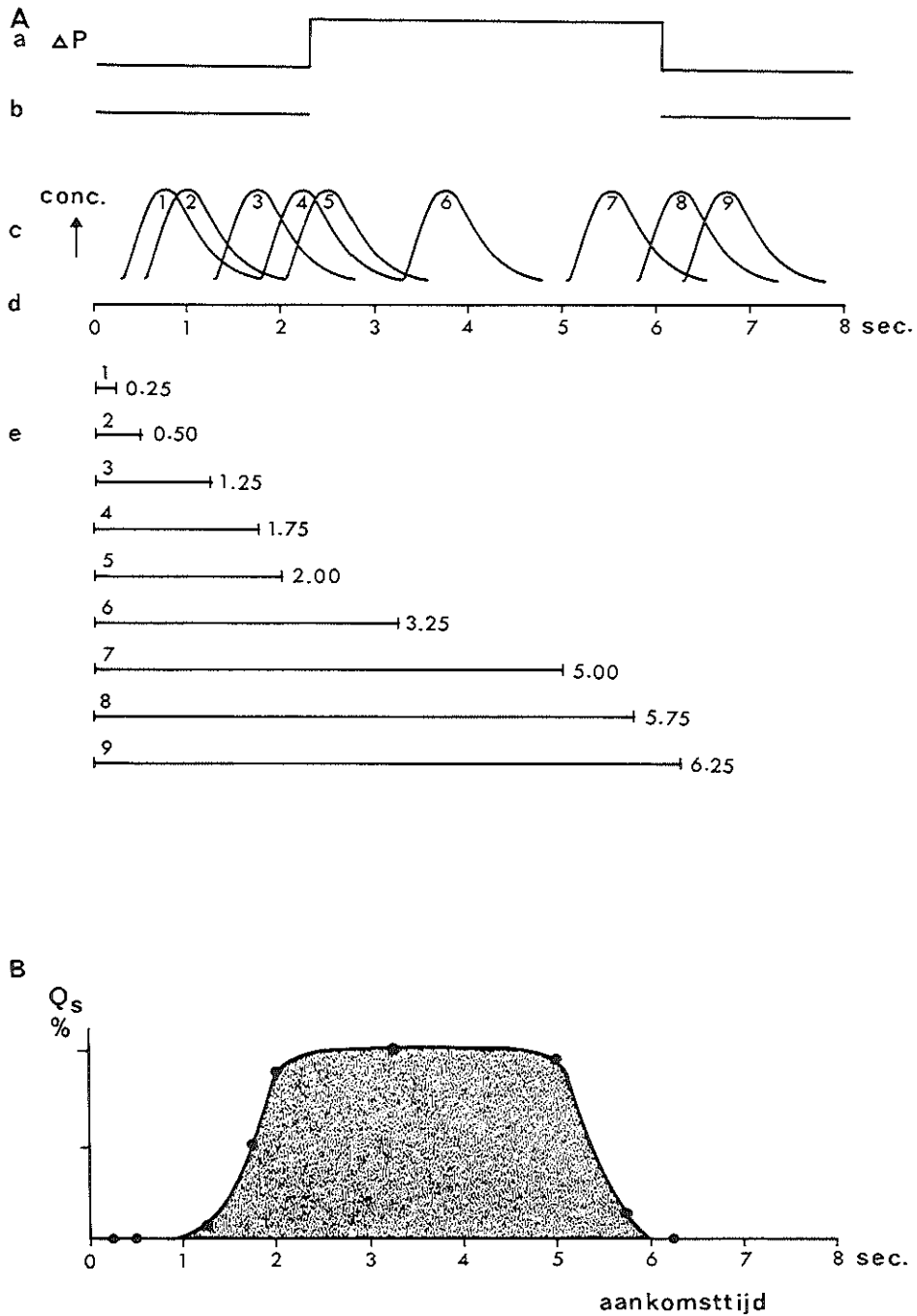


Fig. 9: Berekeningswijze van de grootte van een cyclische shunt van lange duur.

A. a, b, c en d als in figuur 6.

e - De aankomsttijden van indicator voor de shuntopening (in sec.) van de verschillende indicatorcurven, berekend vanaf het begin van de shuntcyclus.

B. De grootte van de shunt uitgezet tegen de aankomsttijden van indicator voor de shuntopening.

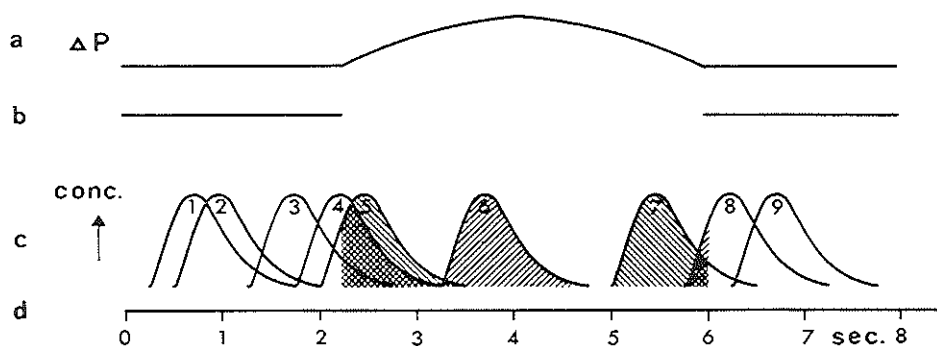


Fig. 10: Schematische voorstelling van een cyclische shunt van lange duur, bij een veranderd drukverschil over de shuntopening.
a, b, c en d als in figuur 6.

II.3.4. De periodische cyclische shunt van korte duur

In figuur 11 is de situatie voorgesteld waarbij de indicator op verschillende momenten van de cyclus verschijnt voor de opening van een cyclische shunt van korte duur, die zich periodisch herhaalt. Deze shunt lijkt een combinatie van de beide beschreven shunts, waarbij de cyclische shunt van korte duur optreedt als ware het een cyclische shunt van lange duur. In eerste benadering wordt weer het drukverschil over de shuntopening tijdens de shuntperiode constant verondersteld. De gevonden shuntgrootte zal variëren tussen 0 en de gemiddelde shuntgrootte tijdens de cyclische shunt van korte duur. De gemiddelde shuntgrootte tijdens een hele shuntcyclus is te bepalen door de shuntgrootte, gevonden na meerdere indicatorinjecties, uit te zetten tegen de aankomsttijd van indicator voor de shuntopening (II.3.3). Als het drukverschil over de shuntopening niet constant is gedurende de tijd dat er een shunt bestaat (fig. 12), is de gemiddelde shunt niet te bepalen, aangezien in dat geval dezelfde beperkingen gelden als voor de cyclische shunt van lange duur (II.3.3).

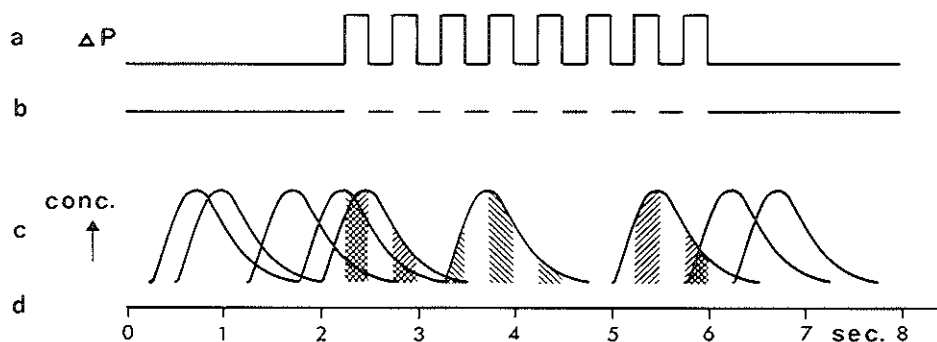


Fig. 11: Schematische voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur en van indicatordilutiecurven voor de shuntopening.
a, b, c en d als in figuur 6.

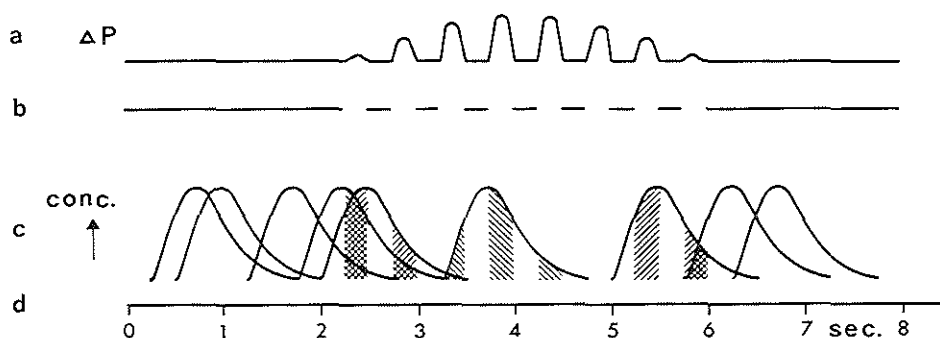


Fig. 12: Schematische voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur, bij een wisselend drukverschil.
a, b, c en d als in figuur 6.

II.4. DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE

Tijdens het foetale leven gaat een groot deel van het bloed uit de v. cava inferior door het foramen ovale naar het linker atrium, voordat er menging heeft plaatsgevonden met het bloed uit de v. cava superior (Dawes, 1968). Dit patroon is na de geboorte, zij het in mindere mate, nog aanwezig (Condorelli en Ungari, 1960; Stahlman et al., 1962). In een voorstudie werd dit bevestigd bij pasgeboren biggen (hoofdstuk I). Doordat er geen menging van bloed uit de v. cava inferior en superior optreedt, voordat de geïnjecteerde indicator het foramen ovale bereikt, is de berekende shuntgrootte slechts een maat voor de fractie van het bloed uit de v. cava inferior dat door het foramen ovale gaat. Als de verhouding tussen de bloedstroom in de v. cava inferior en superior bekend zou zijn, zou de shunt door een omrekening kunnen worden uitgedrukt als een fractie van de totale bloedtoevoer naar het rechter atrium. Een voorwaarde hiervoor is dat deze verhouding constant is. Dit is tijdens beademing zeer waarschijnlijk niet het geval (Moreno, 1978). Een verkregen shuntgrootte door het foramen ovale kan tijdens beademing daarom alleen een maat zijn voor de shuntfractie van de bloedstroom uit de v. cava inferior en niet van de totale bloedtoevoer naar het rechter atrium.

II.5. HET HEMODYNAMISCHE GEDRAG VAN HET FORAMEN OVALE

II.5.1. Het geïsoleerde hart

In het ondersteunde geïsoleerde hartpreparaat van de pasgeboren big werd op het laboratorium aangetoond dat er geen shunt door het foramen ovale was, indien de druk in het rechter atrium gedurende de gehele hartcyclus lager was dan die in het linker atrium. Er werd een shunt waargenomen indien gedurende korte momenten in de hartcyclus de druk rechts groter was dan links, ook al was de gemiddelde druk in het

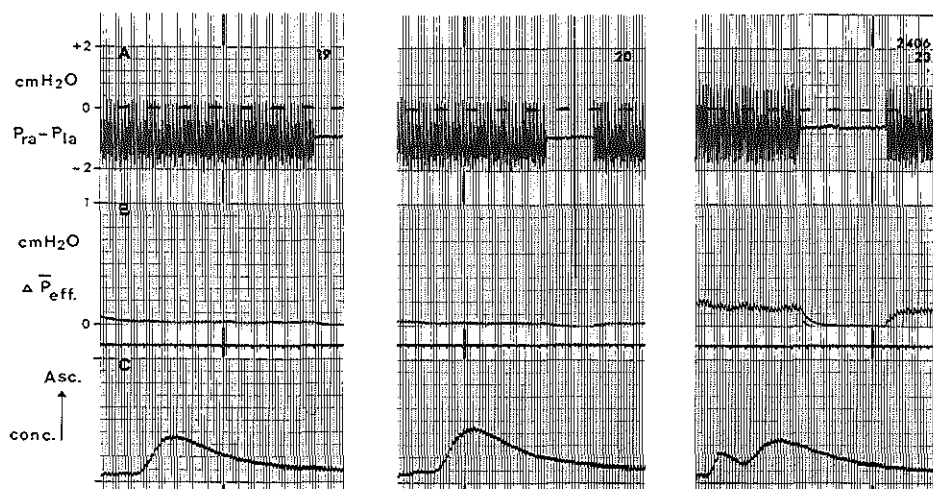


Fig. 13: Drie registraties van de shunt door het foramen ovale in het ondersteunde geïsoleerde hartpreparaat.

Dit preparaat is beschreven door Harinck (1974) en Versprille et al. (1978). De belangrijkste kenmerken zijn:

- dat de bloedtoevoer naar het rechter atrium constant is en uitsluitend door de v. cava inferior plaatsvindt,
- dat deze bloedtoevoer met een pomp wordt geregeld en
- dat de drukken in de a. pulmonalis en aorta worden geregeld met Starling weerstanden.

In dit experiment werd de druk in de a. pulmonalis stapsgewijs verhoogd met behulp van de Starling weerstand, waardoor deze een toenemende belasting van de rechter hart helft en een toenemend drukverschil tussen rechter en linker atrium veroorzaakte.

In registratie 19 is de haemodynamische situatie zodanig dat gedurende korte tijd tijdens de hartcyclus het drukverschil tussen rechter en linker atrium positief wordt (kanaal A), en wel maximaal ca. 0.2 H₂O. De gemiddelde druk is ca. 0.9 cm H₂O negatief, zoals te zien aan het einde van de registratie. De effectieve shuntdruk (ΔP_{eff}) dat wil zeggen het gemiddelde drukverval over het foramen ovale als $P_{ra} > P_{la}$ is in deze eerste registratie 0.02 cm H₂O (kanaal B) en onvoldoende om een shunt te veroorzaken, aangezien in de dilutiecurve een voertop ontbreekt (kanaal C). ΔP_{eff} wordt verkregen door het signaal van kanaal A te integreren op de momenten dat dit positief wordt en vervolgens te delen door de tijd. Aan het eind van registratie 19 is te zien dat bij het registreren van het gemiddelde drukverschil de effectieve shuntdruk gelijk aan 0 wordt, doordat het gemiddelde drukverschil negatief is. In registratie 20 is de positieve waarde van $P_{ra} - P_{la}$ maar weinig gestegen, en dus de effectieve shuntdruk eveneens. Deze laatste is toegenomen tot ca. 0.03 cm H₂O. Thans is een geringe voertop waarneembaar in de dilutiecurve, wijzend op een shunt door het foramen ovale. In registratie 23 is het drukverschil tussen P_{ra} en P_{la} aanmerkelijk toegenomen. Niettemin blijft het gemiddelde drukverschil negatief. Ook de effectieve shuntdruk is toegenomen en is ca. 0.16 cm H₂O. De lichte stijging aan het begin van deze registratie (kanaal B) is het gevolg van de injectie van indicator in de toevoerslang naar de v. cava inferior. De shunt is duidelijk toegenomen.

Uit deze registraties kan men concluderen dat er geen shunt is door het foramen ovale als er geen of een gering positief drukverschil gedurende de hartcyclus over het foramen ovale bestaat, en dat zodra dit wel het geval is er een shunt ontstaat ondanks het feit dat het gemiddelde drukverschil tussen rechter en linker atrium negatief is. Hiermee wordt gedemonstreerd dat het foramen ovale functioneert als een klep die alleen opent als de openduwende druk groter is dan de dichtduwende druk.

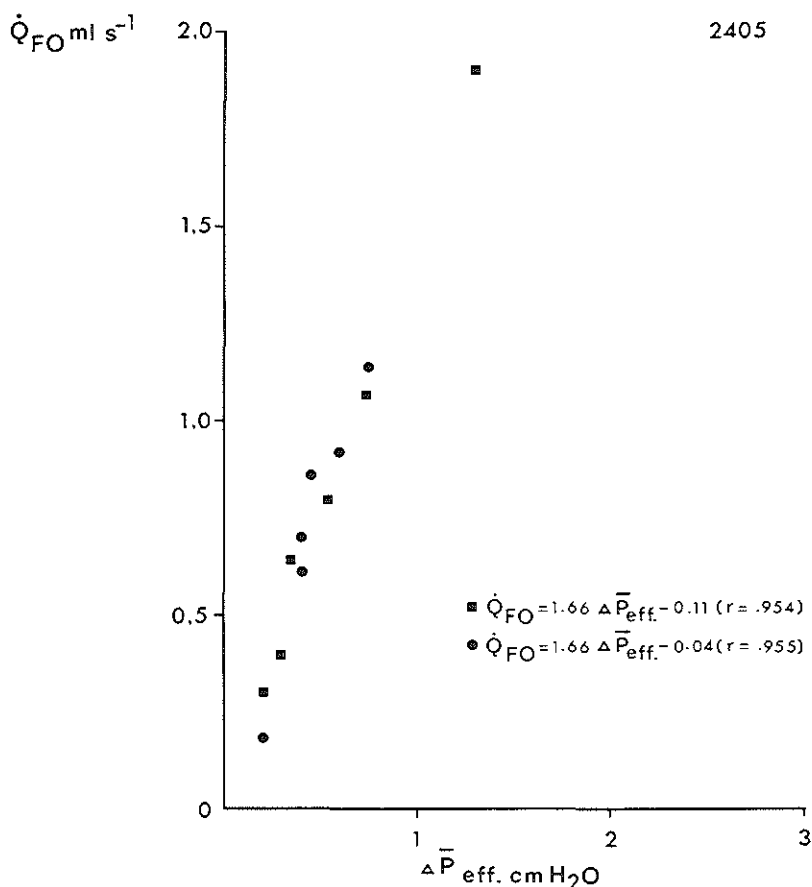


Fig. 14: De shunt door het foramen ovale als functie van de effectieve shuntdruk.

De effectieve shuntdruk ($\Delta \bar{P}_{\text{eff}}$) en de shunt werden veranderd door verandering van de drukken in de a. pulmonalis, zoals beschreven in fig. 13. De stroomsterkte ($\dot{Q}_{FO}$) van de shunt werd in dit voorbeeld bepaald bij 2 verschillende opgelegde stroomsterkten aan het rechter, en dus ook aan het linker ventrikel, door middel van de pomp: $\blacksquare$ 1.91 ml.s⁻¹, $\bullet$ 2.75 ml.s⁻¹. De shuntgrootte werd gemeten met behulp van de analysemethode voor bimodale curven (Marinus et al. 1984) en uitgedrukt als fractie van de toevoer naar het hart door de v.cava inferior.

N.B. De stroomsterkte door de beide ventrikels is groter dan de opgelegde veneuze toevoer, aangezien er de coronair circulatie bijkomt.

linker atrium hoger dan die in het rechter atrium. Deze bevinding, die nog niet gepubliceerd is, wordt in figuur 13 met enkele voorbeelden geïllustreerd. Uit deze registratie blijkt dat deze cyclische shunt overeenkomt met de theoretische voorstelling van een cyclische shunt van korte duur (fig. 6), waarbij het drukverschil over het atriumseptum niet blokvormig is maar afgerond. De shunt was groter naarmate het positieve deel van het drukverschil tussen rechter en linker atrium groter werd. Het positieve deel van het verschil tussen de druk in het rechter en linker atrium werd effectieve shunt druk genoemd. Er bestond een positieve lineaire relatie tussen de bloedstroom door het foramen ovale en de gemiddelde waarde van deze effectieve shunt druk (fig. 14).

II.5.2. Het intacte proefdier

Om informatie te krijgen over het drukverschil tussen het rechter en het linker atrium tijdens beademing werd dit drukverschil gemeten bij 5 pasgeboren biggen met luchtdicht gesloten thorax nadat, via een sternotomie waarbij de pleura intact bleef, een catheter in het linker atrium was ingebracht. Voor de meting werd gebruik gemaakt van een differentiaaldrukopnemer en 2 identieke catheters respectievelijk in het rechter en linker atrium. De overige instrumentatie, experimentele condities en meettechnieken komen overeen met die zoals beschreven in IV.2 voor het eigenlijke onderzoek. In figuur 15 is een karakteristieke registratie weergegeven. Uit deze registratie blijkt dat er gedurende een deel van de beademingscyclus een veranderende intermitterende positieve druk over het atriumseptum en dus over het foramen ovale bestond, op grond waarvan wordt aangenomen dat er een cyclische shunt van korte duur was. Een dergelijke shunt komt overeen met de modelmatige voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur, waarbij er een wisselend drukverschil over de shuntopening is (fig. 12). Zoals in II.3.4 werd beschreven is de grootte van een dergelijke shunt niet te bepalen met de indicatorverdunniemethode.



Fig. 15: Registraties van het experiment 2303.

- A. De curve van het drukverschil over het atrium-septum ($P_{ra} - P_{la}$).
- B. De tracheadrukcurve tijdens beademing (P_T).

II.6. DE STROOMSTERKTE

Uit het voorgaande is gebleken dat voor de bepaling van de gemiddelde grootte van sommige cyclische shunts meerdere indicatorinjecties noodzakelijk zijn. Hierbij werd uitgegaan van gelijkvormige concentratiecurven van indicator voor de shuntopening (fig. 6, 8, 11). De vorm van deze curve is afhankelijk van de afstand tussen injectie en detectie van indicator en van de stroomsnelheid in het systeem (Pearce et al., 1953; Hetzel et al., 1955). Als de afstand tussen injectie en detectie, en de stroomsnelheid constant zijn, mag men aannemen dat alle indicatorverdunniecurven een gelijke vorm

hebben. Bij een wisselende stroomsterkte zal ook de vorm van de curven wisselend zijn. In figuur 16 is een situatie voorgesteld waarbij indicator met een wisselend concentratieverloop voor een cyclische shunt van korte duur verschijnt. De grootte van de shunt wordt weer constant verondersteld gedurende de periode dat er een shunt bestaat. Zoals uit deze figuur valt op te maken zal de verkregen shuntgrootte bij een wisselende stroomsterkte variëren, doordat de hoeveelheid indicator voor de shuntopening varieert. Het zal duidelijk zijn dat onder deze omstandigheden de hoeveelheid indicator die de shunt passeert geen afspiegeling kan zijn van de gemiddelde shuntgrootte. Dezelfde redenering gaat op voor een periodische cyclische shunt van korte duur. In figuur 17 wordt geïllustreerd dat de vorm van de indicatorcurve voor het foramen ovale onder beademingsomstandigheden inderdaad niet constant is. Dit kan worden verklaard door de periodische wisselingen in veneuze retour naar het rechter atrium ten gevolge van de beademing. Naast de reeds genoemde wisseling in grootte van de shunt (II.5.2) is het wisselende concentratieverloop van indicator voor de shunt

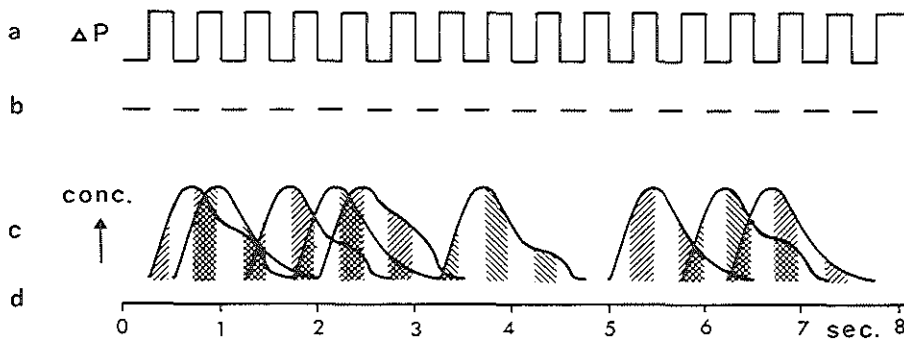


Fig. 16: Schematische voorstelling van een cyclische shunt van korte duur, waarbij de vorm van de indicatorcurven voor de shuntopening niet constant is.
a, b, c en d als in figuur 6.

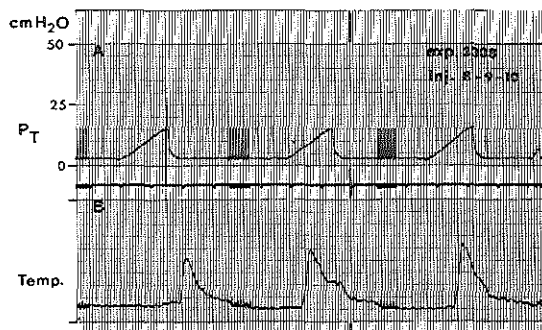


Fig. 17: Registratie van indicatordilutiecurven voor het foramen ovale tijdens beademing.
A: De tracheadrukcurve tijdens beademing (P_T).
B: Drie opeenvolgende indicatorcurven (temp.) geregistreerd bij de inmonding van de v. cava inferior in het rechter atrium.

een tweede reden waarom de gemiddelde shuntgrootte door het foramen ovale niet te bepalen is onder beademingsomstandigheden.

II.7. CONCLUSIE

In dit hoofdstuk is aangetoond dat de gemiddelde grootte van een shunt door het foramen ovale tijdens beademing niet te bepalen is met de indicator-dilutiemethode. Een beschouwing over het gebruik van de indicator-dilutiemethode voor de bepaling van de grootte van een shunt onder beademingsomstandigheden is in de literatuur niet gevonden. Benadrukt wordt wel dat deze methode slechts te gebruiken is bij volledige menging van indicator en bloed voor het bereiken van de shuntopening (Krovetz, 1974; Jarmakani, 1983; Rowe, 1978). Door de onvolledige menging van het bloed uit de v. cava inferior en superior in het rechter atrium wordt gewaarschuwd tegen de interpretatie van de shunt als fractie van de totale bloedstroom naar het rechter atrium (Oeseburg, 1969; Ten Hoor, 1969; Jarmakani, 1983).

De grootte van een shunt kan ook worden berekend met behulp van de massabalans van zuurstof in bloed (Dawes et al., 1954). Voor een dergelijke berekening van de shunt door het foramen ovale dienen dan het zuurstofgehalte van het bloed dat door de shunt gaat, het zuurstofgehalte van het bloed dat uit de longen komt en het zuurstofgehalte van het arteriële bloed bekend te zijn. Doordat bij intacte thorax het pulmonaal veneuze bloed niet te verkrijgen is, kan de massabalans niet worden opgesteld.

DE LOOPTIJDANALYSE

III.1. INLEIDING EN DEFINITIES

In de eerste beschrijvingen over het gebruik van de indicatordilutiemethode werd niet naar de vorm van de indicatordilutiecurve gekeken, maar naar de tijd tussen injectie en detectie van indicator (Steward, 1894). Indien indicator de shunt door het foramen ovale passeert, is de tijd die verloopt tussen injectie in het veneuze systeem en detectie in de aorta korter dan wanneer de indicatordeeltjes de pulmonale circulatie passeren alvorens de meetplaats te bereiken. Deze gedachte leidde ertoe na te gaan of er op grond van een analyse van deze looptijd een inzicht zou kunnen worden verkregen over de shunt door het foramen ovale. Door niet het injectiemoment maar het aankomstmoment van indicator voor het foramen ovale als uitgangspunt te nemen, worden verschillen in tijd tussen injectie en aankomst van indicator voor de shuntopening geëlimineerd. Het aankomstmoment is in II.3.3 gedefinieerd als het moment waarop de eerste indicatordeeltjes bij een detectieplaats aankomen, en is het moment waarop de opgaande flank van een indicatordilutiecurve ontstaat. De looptijd wordt gedefinieerd als de tijd tussen het aankomstmoment van indicator voor de shuntopening en het aankomstmoment bij een detectieplaats stroomafwaarts van de shuntopening, zoals aangegeven in figuur 18.

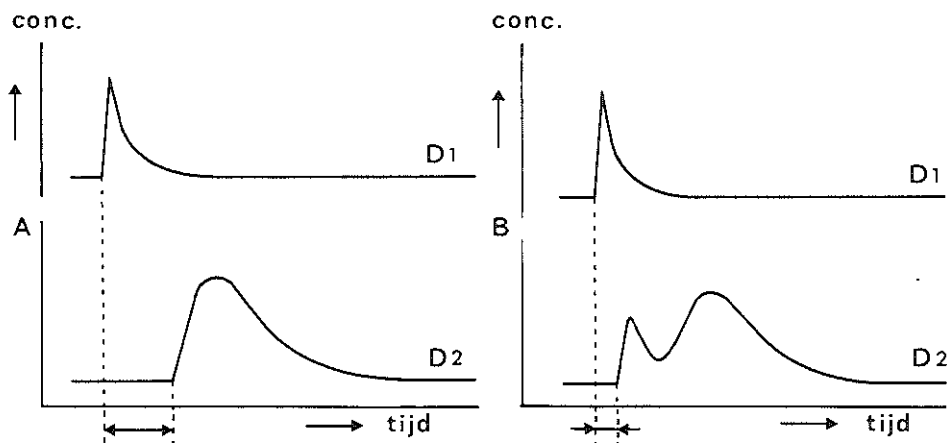


Fig. 18: De looptijd van indicator

A. Indicatorcurven verkregen na injectie in een systeem zonder shunt

B. Indicatorcurven verkregen na injectie in een systeem met een shunt

De curven D₁ en D₂ zijn geregistreerd voor de shuntopening en stroomafwaarts van de shuntopening zoals aangegeven in figuur 5.

De looptijd wordt aangegeven met de symbolen $\longleftrightarrow$ en $\longleftrightarrow$.

Om een inzicht te krijgen in de betekenis van de looptijd, zal eerst een theoretische beschouwing worden gewijd aan de looptijden bij de verschillende soorten van shunts, zoals beschreven in het voorgaande hoofdstuk. In deze beschouwing zal ook weer het begrip aankomsttijd worden gebruikt (II.3.3). De aankomsttijd is gedefinieerd als de tijd tussen het begin van de shuntcyclus en het aankomstmoment van indicator voor de shuntopening (fig. 9.Ae). Voor de analyse zal weer gebruik worden gemaakt van het U-buis systeem als gedachtenmodel, zoals dit ook voor de theoretische beschouwing over de berekening van de shuntgrootte is gebruikt (fig. 5.A).

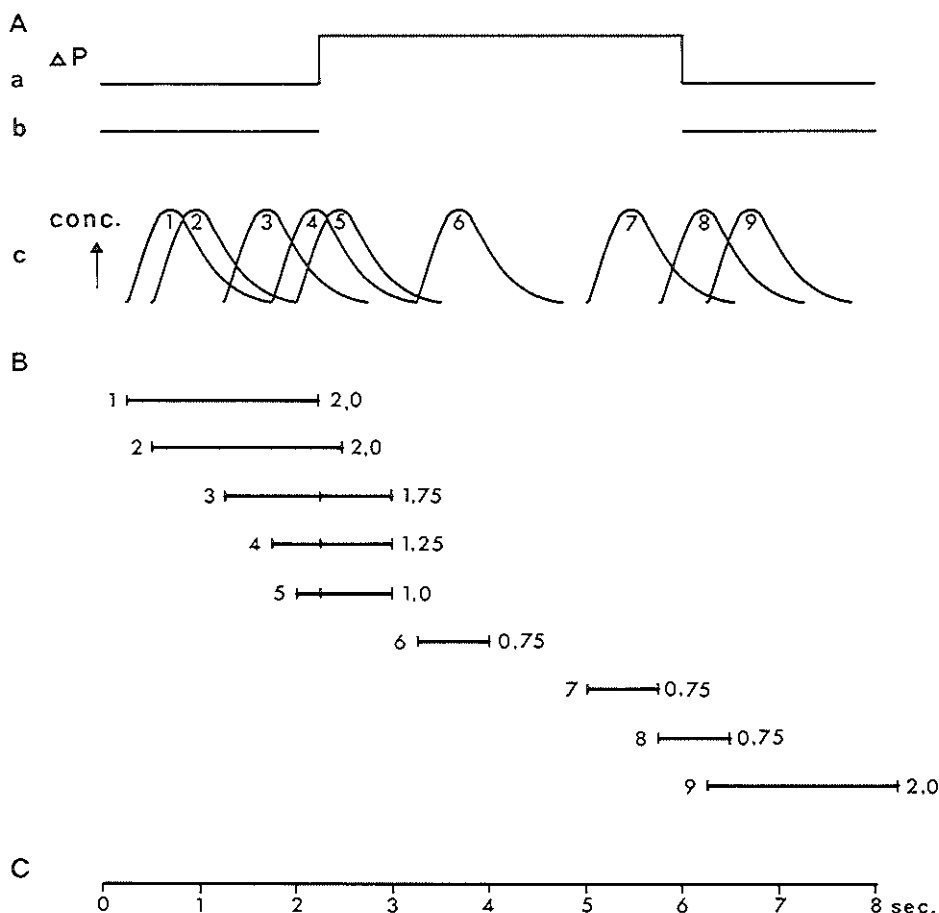


Fig. 19: De looptijden bij een cyclische shunt van lange duur.

A. Schematische voorstelling van een cyclische shunt van lange duur.

a, b en c als in figuur 6

B. De looptijden van indicator (in sec.) na aankomst van indicator voor de shuntopening op verschillende momenten in de shuntcyclus.

C. Tijdas, waarbij $T=0$ het gekozen begin van de shuntcyclus is.

III.2. VERSCHILLENDE VORMEN VAN SHUNTS

III.2.1. De cyclische shunt van lange duur

In figuur 19.A is een schematische voorstelling gegeven van indicator voor de shuntopening van een cyclische shunt van lange duur. Aangenomen wordt dat deze shunt relatief lang open is ten opzichte van de verblijfsduur van indicator voor de shuntopening en dat deze zich cyclisch herhaalt. Ook nu wordt in eerste instantie aangenomen dat de stroomsterkte in het U-buis systeem constant is, dat de shunt constant van grootte is en dat indicator op verschillende momenten in de shuntcyclus voor de shuntopening verschijnt.

Hierbij kan men 3 verschillende looptijden verwachten (fig. 19.B):

1. De indicator verblijft voor de shuntopening gedurende de tijd dat er geen shunt is en moet de lange weg door het U-systeem afleggen om bij de meetplaats te komen (curve 1, 2 en 9). De looptijd is dan de passagetijd vanaf de plaats voor de shuntopening tot de meetplaats stroomafwaarts van de shunt en wordt maximale looptijd genoemd.
2. De indicator komt voor de shuntopening op het moment dat er een shunt is (curve 6, 7 en 8) en kan direct door de shunt naar de meetplaats. De looptijd is nu de korte passagetijd van de shuntopening door de shunt naar de meetplaats en wordt minimale looptijd genoemd.
3. De indicator komt voor de shuntopening aan voordat er een shunt bestaat en is nog deels aanwezig als de shunt ontstaat (curve 3, 4 en 5). De looptijd is in dit geval opgebouwd uit de tijd tussen aankomst van indicator voor de shuntopening en het moment waarop de shunt ontstaat plus de minimale looptijd. Deze looptijd wordt intermediaire looptijd genoemd.

Indien de looptijden worden uitgezet als functie van de bijbehorende aankomsttijd van indicator voor de shuntopening, ontstaat uit deze 3 soorten van looptijden het karakteristieke patroon van figuur 20.B.

De maximale looptijden, de punten 1, 2 en 9, liggen op de lijn a, de minimale looptijden, de punten 6, 7 en 8, op de lijn b. De lijnen a en b lopen evenwijdig aan de X-as, omdat alle maximale, respectievelijk alle minimale looptijden gelijk zijn. De lijn c die de intermediaire looptijden met elkaar verbindt, snijdt de X-as onder een hoek van 45° als de tijdschaal van de beide assen gelijk is. De intermediaire looptijd is immers opgebouwd uit de minimale looptijd plus de tijd die de indicator reeds voor de shuntopening aanwezig was voordat de shuntperiode begon (fig. 19.B). Als het aankomstmoment later in de shuntcyclus valt, zal de tijd tussen het aankomstmoment en het begin van de shuntperiode in dezelfde mate korter worden, en de looptijd dus evenveel korter als de aankomsttijd langer. Omdat aan het einde van de shuntperiode de overgang van minimale naar maximale looptijd abrupt is (fig. 19) en het omslagpunt niet precies bekend is, wordt midden tussen de punten 8 en 9 de loodlijn d neergelaten. Het snijpunt van de lijn b met c, het punt B, geeft het begin van de shuntperiode aan. Het snijpunt van de lijn b met d, het punt E, het einde van de shuntperiode. De projecties van de punten B en E op de X-as, de punten B' en E', geven

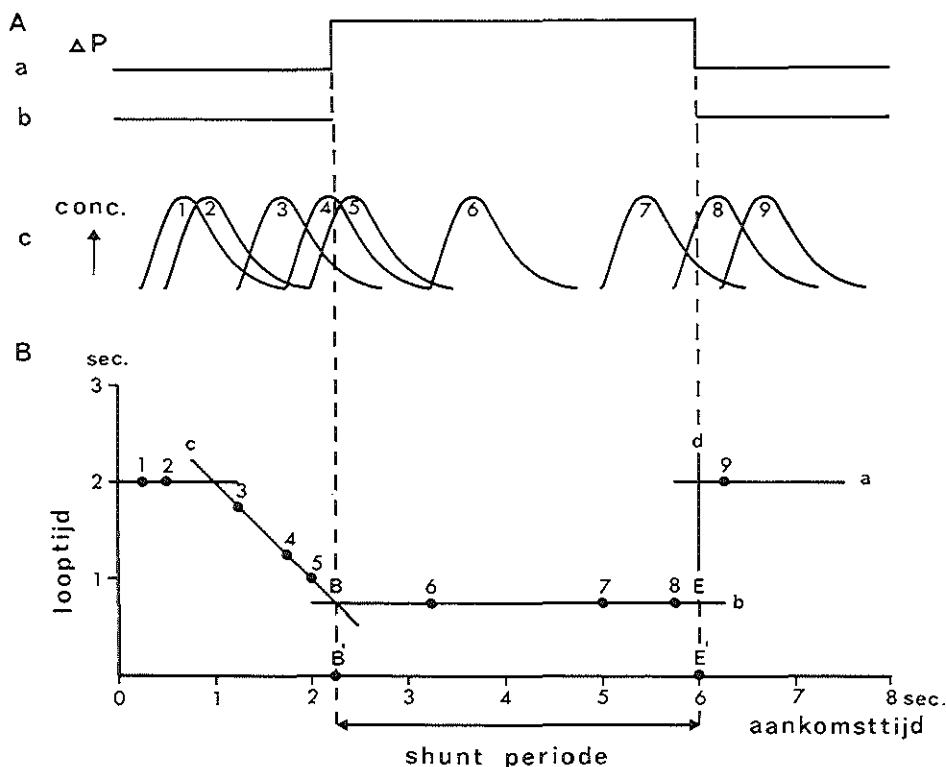


Fig. 20: Analyse van de looptijden bij een cyclische shunt van lange duur.

A. Schematische voorstelling van een cyclische shunt van lange duur.

B. De looptijden van indicator (fig. 19.B), uitgezet tegen de aankomsttijden van indicator voor de shuntopening (fig. 9.Ae).

a: de lijn door de maximale looptijden

b: de lijn door de minimale looptijden

c: de lijn door de intermediaire looptijden

d: de loodlijn midden tussen het aankomstmoment voor de shuntopening van laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste curve met een maximale looptijd

B: het snijpunt van de lijn b met c

E: het snijpunt van de lijn b met d

De projectie van het punt B op de X-as (B') geeft het begin van de shuntperiode en de projectie van het punt E (E') het einde van de shuntperiode, berekend vanaf het begin van de shuntcyclus. De tijd tussen B' en E' is de duur van de shuntperiode.

het begin en einde van de shuntperiode berekend vanaf het begin van de shuntcyclus. De afstand B'-E' is de duur van de shuntperiode. Het begin van de shuntperiode is theoretisch onder de gestelde voorwaarden nauwkeurig te bepalen met 1 intermediaire en 1 minimale looptijd, aangezien de richting van de lijnen b en c gedefinieerd zijn. Het einde van de shuntperiode wordt geschat. De schatting wordt nauwkeuriger naarmate het aankomstmoment voor de shuntopening van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste indicatorcurve met een maximale looptijd, dicht bij elkaar liggen. De kans hierop wordt groter als er meer indicatorinjecties worden gedaan.

III.2.2. De cyclische shunt van korte duur

In figuur 21.A is in hetzelfde gedachtenmodel, waarin weer een constante stroomsterkte werd aangenomen, een situatie voorgesteld, waarbij indicatorcurven op verschillende momenten voor een cyclische shunt van korte duur verschijnen. Tijdens de verblijfsduur van indicator is er op meerdere momenten een shunt, waardoor er alleen minimale- en intermediaire looptijden voorkomen. De intermediaire looptijd is het langst als de indicator voor de shuntopening aankomt op het moment dat de voorafgaande shuntperiode net geëindigd is.

Het begin en einde van de shuntperiode kunnen weer gevonden worden door de looptijden van de verschillende indicatorinjecties uit te zetten tegen de aankomsttijden van indicator voor de shuntopening en een lijnenstelsel te trekken door de verkregen punten (fig. 22.B). Als de lijnen p en q worden getrokken door resp. de punten met de langste- en de kortste looptijden, lopen deze lijnen horizontaal aan de X-as. Op de lijn p liggen de langste intermediaire looptijden van elke shuntcyclus en op de lijn q alle minimale looptijden. Door de intermediaire looptijden kunnen de lijnen r onder een hoek van 45° met de X-as worden getrokken. De reden hiervoor is in III.2.1. beschreven. De snijpunten van de lijn q met de lijnen $r_1, r_2, \dots, r_n$, de punten $B_1, B_2, \dots, B_n$ geven het begin van elke shuntperiode aan. Het einde van de shuntperiode ligt net voor de langste intermediaire looptijden en kan gevonden worden door net voor het snijpunt van de lijn p met de lijnen $r_1, r_2, \dots, r_n$ de loodlijnen $s_1, s_2, \dots, s_n$ neer te laten. Het snijpunt van deze loodlijnen met de lijn q, de punten $E_1, E_2, \dots, E_n$ geven het einde van de shuntperiode aan. De projectie van de punten B en E op de X-as, de punten B' en E', geven het begin en einde van de shuntperiode berekend vanaf het gekozen punt $T=0$. De afstand B'-E' is de duur van de shuntperiode.

III.2.3. De periodische cyclische shunt van korte duur

In figuur 23.A is een situatie voorgesteld waarbij indicatorcurven op verschillende momenten van de shuntcyclus voor een periodische cyclische shunt van korte duur verschijnen. De looptijden zijn een combinatie van die, welke voor een cyclische shunt van lange duur en een cyclische shunt van korte duur beschreven zijn (fig. 23.B). Het begin en het eind van alle shunts kunnen theoretisch worden gevonden door de lijnen a, b, c en d van figuur 20 en de lijnen p, q, r en s van figuur 22 te trekken, zoals in figuur 24 is aangegeven. Op de lijn b van figuur 20 is hier het zaagtandpatroon, dat beschreven wordt door p, q, r en s van figuur 22 gesuperponeerd. Hierbij is b niet langer een continue lijn, maar is verdeeld in een serie lijnstukken. Het snijpunt B, van de onderbroken lijn b met c, geeft het begin van de shuntperiode aan. Het snijpunt E, van de lijn b met d, het einde van de shuntperiode. De projectie van de punten B en E op de X-as, de punten B' en E', geven het begin en einde van de shuntperiode berekend vanaf het begin van de shuntcyclus. De afstand B'-E' is de duur van de shuntperiode. Deze shuntperiode geeft de tijd aan waarin er kortdurend shunts zijn. In tegenstelling tot de eerder besproken shuntperiode is de duur van deze shuntperiode niet gelijk aan

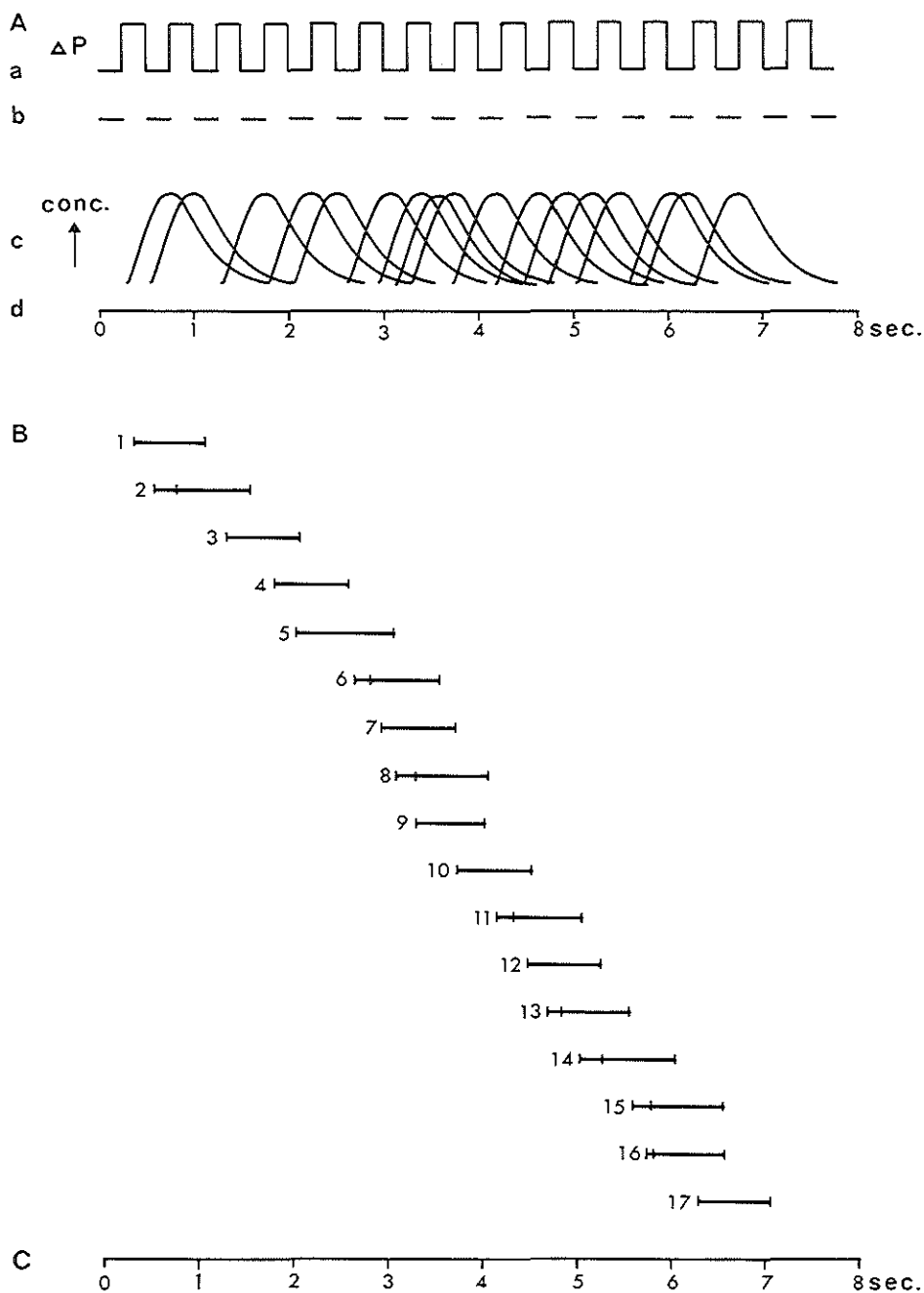


Fig. 21: De looptijden bij een cyclische shunt van korte duur.

A. Schematische voorstelling van een cyclische shunt van korte duur.

a, b en c als in figuur 6.

B. De looptijden van indicator na aankomst van indicator voor de shuntopening op verschillende momenten in de shuntcyclus.

C. De tijdas, waarbij $T=0$ het gekozen begin van de eerste shuntcyclus is.

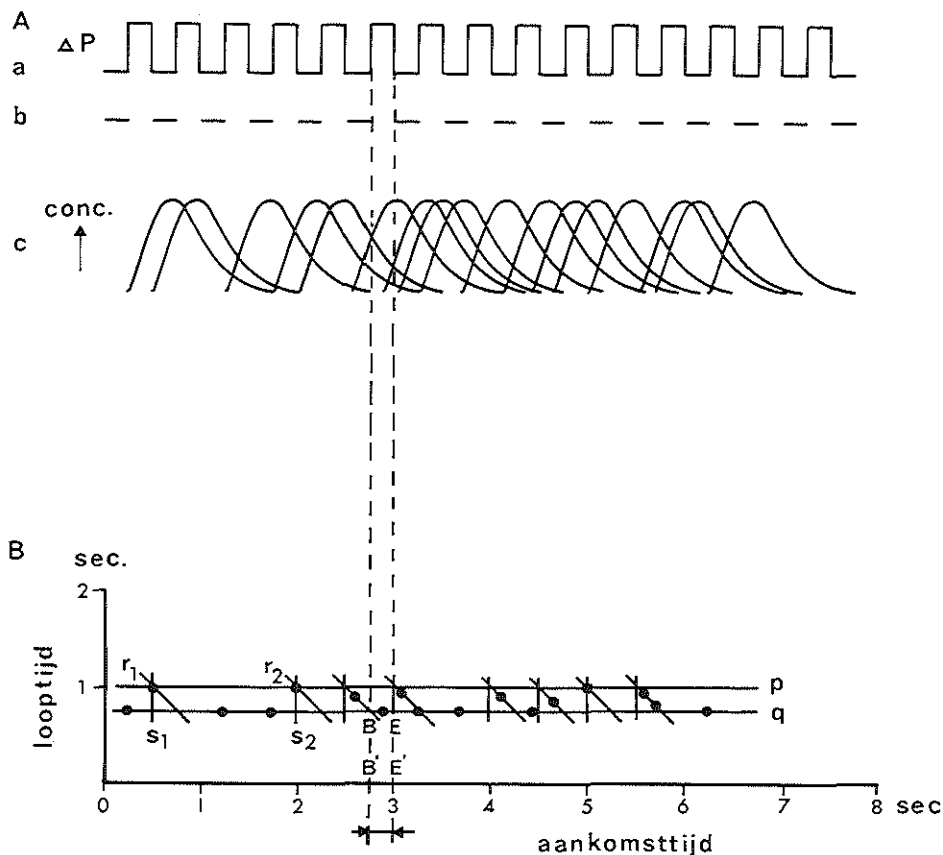


Fig. 22: Analyse van de looptijden bij een cyclische shunt van korte duur

A. Schematische voorstelling van een cyclische shunt van korte duur.
a, b en c als in figuur 6.

B. De looptijden van indicator (fig. 21.B), uitgezet tegen de aankomsttijden van indicator voor de shuntopening berekend vanaf $T=0$
p: de lijn door de langste intermediaire looptijden
q: de lijn door de minimale looptijden
 $r_1, r_2, \dots, r_n$: de lijnen door intermediaire looptijden
 $s_1, s_2, \dots, s_n$: de loodlijnen net voor de snijpunten van p met $r_1, r_2, \dots, r_n$
B: het snijpunt van q met r
E: het snijpunt van q met s
De projectie van het punt B op de X-as (B') geeft het begin van de shuntperiode en de projectie van het punt E (E') het einde van de shuntperiode, berekend vanaf het gekozen punt $T=0$. De tijd tussen B' en E' is de duur van de shuntperiode.
 $\longleftrightarrow$: de duur van een shuntperiode

de totale shuntduur. Zoals reeds in III.2.1 werd beschreven is het begin van de shuntperiode met deze analysemethode nauwkeurig te berekenen. Het einde van de shuntperiode wordt geschat. De schatting wordt weer nauwkeuriger naarmate de aankomst voor de shuntopening van de laatste indicatorcurve met een minimale en de eerste indicatorcurve met een maximale looptijd, dicht bij elkaar liggen.

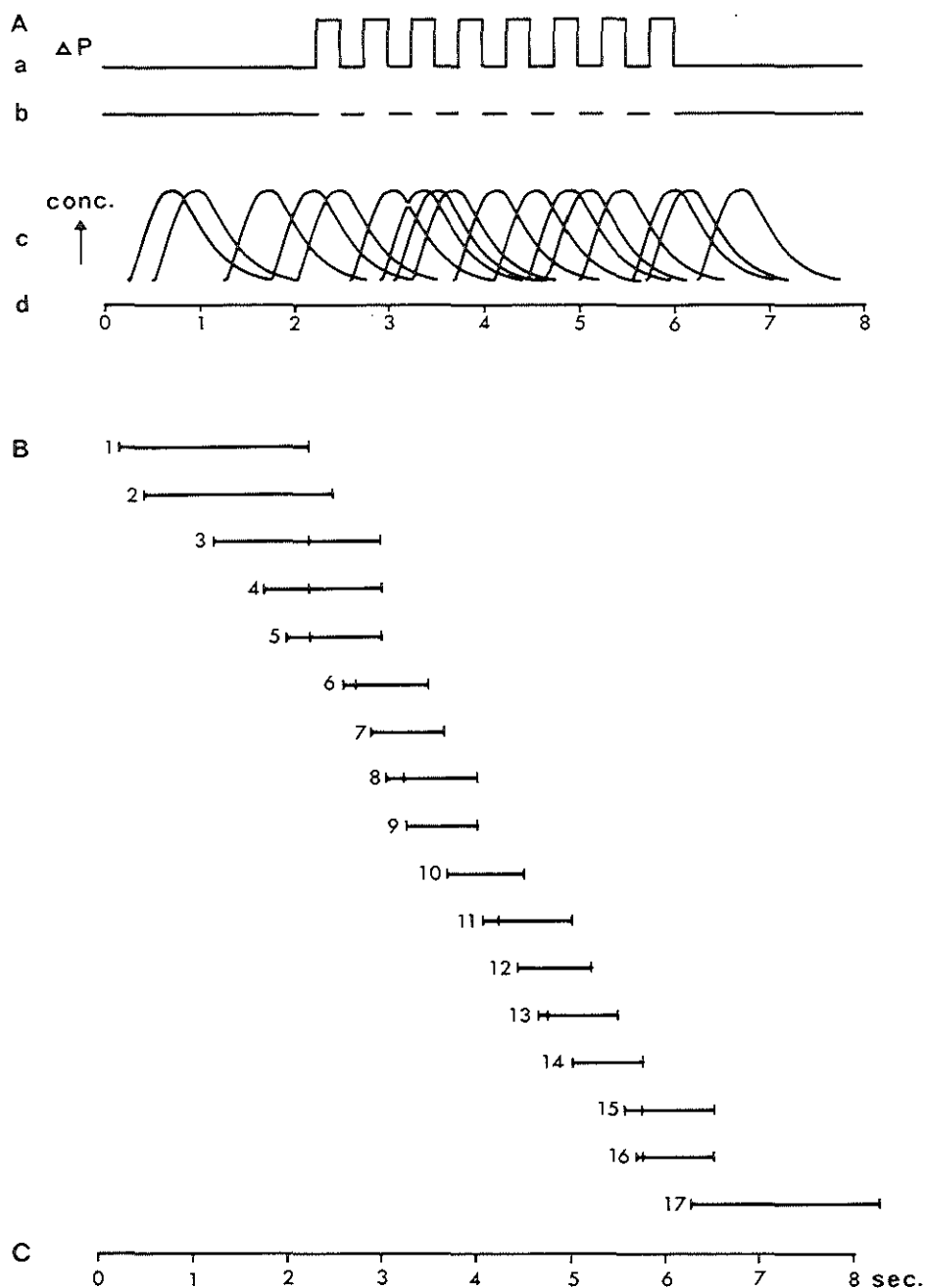


Fig. 23: De looptijden bij een periodische cyclische shunt van korte duur.

A. Schematische voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur.
a, b en c als in figuur 6.

B. De looptijden van indicator na aankomst van indicator voor de shuntopening op verschillende momenten in de shuntcyclus.

C. Tijdas.

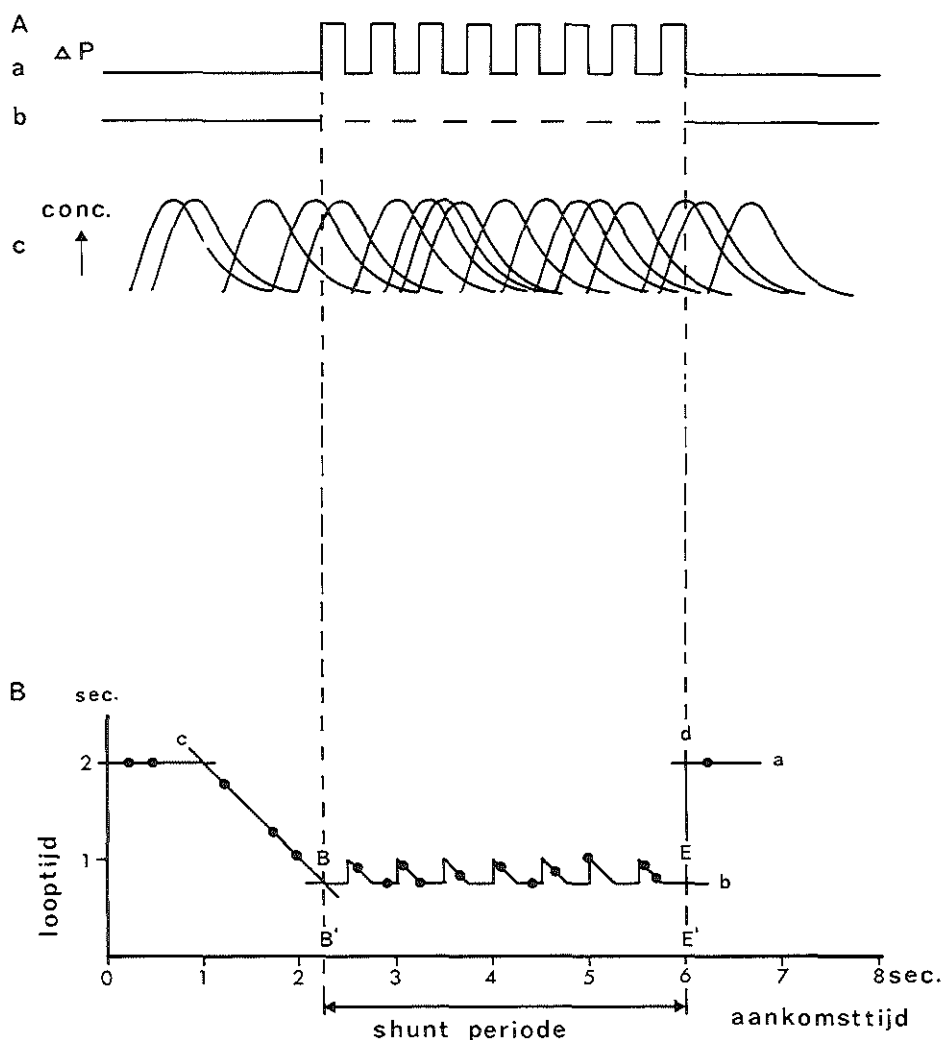


Fig. 24: Analyse van de looptijden bij een periodische cyclische shunt van korte duur.

A. Schematische voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur.

a, b en c als in figuur 6.

B. De looptijden van indicator (fig. 23.B) uitgezet tegen de aankomsttijden van indicator voor de shuntopening.

a: de lijn door de maximale looptijden

b: de lijn door de minimale looptijden

c: de lijn door de intermediaire looptijden

d: de loodlijn midden tussen het aankomstmoment voor de shuntopening van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste curve met een maximale looptijd

B: het snijpunt van de lijn b met c

E: het snijpunt van de lijn b met d

Op de lijn b is het zaagtandpatroon van figuur 22.B gesuperponeerd. De projectie van het punt B op de X-as (B') geeft het begin van de shuntperiode en de projectie van het punt E(E') het einde van de shuntperiode, berekend vanaf het begin van de shuntcyclus. De tijd tussen B' en E' is de duur van de shuntperiode en geeft de tijd aan waarin er cyclische shunts van korte duur zijn.

III.3. DE STROOMSTERKTE

In het voorgaande werd er van uitgegaan dat de stroomsterkte in het U-buis systeem constant was. Dit is een voorwaarde die „in vivo” niet voorkomt. Een wisselende stroomsterkte voor de shuntopening heeft geen invloed op de looptijden, aangezien deze worden berekend vanaf het moment waarop indicator de shuntopening bereikt. De invloed van stroomsterktewisselingen door de shunt mag men verwaarloosbaar klein veronderstellen als de passagetijd door de shunt een relatief gering aandeel vormt van de minimale looptijd, zoals in het gedachtenmodel het geval is. Bij de shunt door het foramen ovale zal dit waarschijnlijk ook het geval zijn. Stroomsterktewisselingen stroomafwaarts van de shuntopening kunnen echter wel fluctuaties in de looptijden veroorzaken. In dat geval liggen de maximale-, intermediaire- en minimale looptijden, als ze worden uitgezet tegen de aankomsttijden, niet meer op een rechte lijn.

Bij relatief snelle wisseling van de stroomsterkte zullen de looptijden een spreiding rond een rechte lijn vertonen. De lijnen a, b en c van figuur 20 lopen dan door het gemiddelde van de maximale-, intermediaire- en minimale looptijden. De richtingen van deze lijnen veranderen hierbij niet. Bij een periodische cyclische shunt van korte duur is de plaats van de lijn door de minimale looptijden niet op deze wijze te bepalen, omdat de minimale looptijden niet meer te onderscheiden zijn van de iets langere looptijden, die worden veroorzaakt door de cyclische shunts van korte duur (fig. 24). De plaats van de lijn door de minimale looptijden kan onder deze omstandigheden worden benaderd door een lijn horizontaal aan de X-as te trekken door de kortste looptijd. Bij relatief langzame wisselingen in de stroomsterkte zullen de lijnen door de maximale- en minimale looptijden niet meer recht zijn. De lijn door de intermediaire looptijden blijft echter onder deze omstandigheden wel een rechte lijn, doordat bij alle intermediaire looptijden immers dezelfde minimale looptijd, en wel die aan het begin van de shuntperiode betrokken is (III.2.1). Als het patroon van de stroomsterktewisseling niet bekend is, zal de plaats van het snijpunt B (fig. 24) van de lijn c door de intermediaire looptijden met de lijn b door de minimale looptijden geschat moeten worden. Dit kan gebeuren door een lijn horizontaal aan de X-as door het gemiddelde van de kortste looptijden te trekken. Bij de berekening van het begin van de shuntperiode kan hierdoor een onnauwkeurigheid ontstaan. Een wisselende stroomsterkte heeft geen invloed op de bepaling van het einde van de shuntperiode, omdat hiervoor alleen het aankomstmoment van de laatste curve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste curve met een maximale looptijd nodig is. Zoals eerder beschreven wordt ook het einde van de shuntperiode geschat (III.2.1.).

III.4. DE BEPALING VAN DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE

In het bovenstaande is een methode beschreven om het begin en einde van een periodische cyclische shunt van korte duur te bepalen. Deze methode, die *looptijdanalyse* zal worden genoemd, biedt de mogelijkheid de shuntperiode door het foramen

ovale tijdens beademing te bestuderen. Bij zo'n onderzoek zijn er snelle en langzame wisselingen van de stroomsterkte ten gevolge van de hartactie en de beademing. Het patroon van de langzame stroomsterktewisselingen is hierbij niet bekend. Hierdoor zal de plaats van de lijn door de minimale looptijden geschat moeten worden en zal er een onnauwkeurigheid ontstaan in de bepaling van het begin van de shuntperiode (III.3). Ook bij de bepaling van het einde van de shuntperiode bestaat er een onnauwkeurigheid. Deze is afhankelijk van de tijd tussen het aankomstmoment voor de shuntopening van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en dat van de eerste indicatorcurve met een maximale looptijd (III.2.1). Deze onnauwkeurigheid wordt kleiner naarmate beide aankomstmomenten dichter bij elkaar liggen, waarop een grotere kans is bij een groter aantal indicatorinjecties. Het aantal injecties zal, om een te grote volumebelasting te voorkomen, in een „in vivo” onderzoek echter niet onbeperkt groot kunnen zijn. Een andere factor die invloed kan hebben op de bepaling van de shuntperiode, is de nauwkeurigheid waarmee de aankomstmomenten van indicator kunnen worden bepaald.

Om de looptijdanalyse te toetsen werd deze uitgevoerd bij de experimenten beschreven in II.5.2, waarbij het drukverschil over het atriumseptum was gemeten. In figuur 25 is

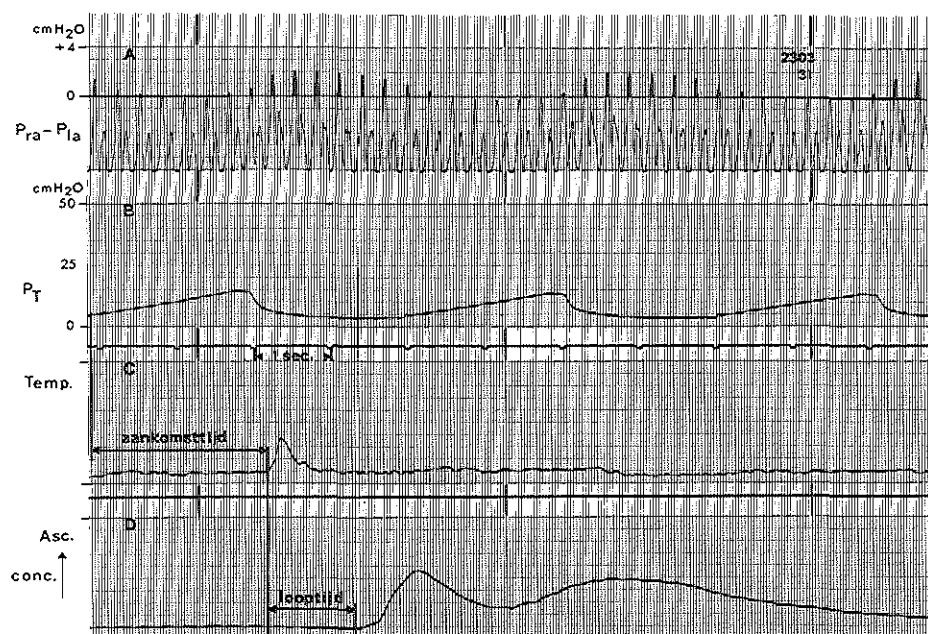


Fig. 25: Registraties van het experiment 2303.

- A: De curve van het drukverschil over het atrium septum ($P_{ra} - P_{la}$)
 - B: De tracheadrukcurve tijdens beademing (P_T)
 - C: De indicatorcurve van temperatuur (temp) geregistreerd in het rechter atrium voor het foramen ovale
 - D: De indicatorcurve van ascorbinaat (asc) geregistreerd in de aorta descendens.
- Conc.: concentratie

een karakteristiek voorbeeld weergegeven van de verschildrukcurve over het atriumseptum, de tracheadrukcurve en de indicatordilutiecurven gemeten voor het foramen ovale en in de aorta descendens na injectie van indicator in de v.cava inferior. De proefdieren, instrumentatie, beademing en meetprocedures zijn in IV.2 en II.5.2 beschreven. De looptijd werd berekend uit de aankomstmomenten van indicator voor het foramen ovale en in de aorta. Het aankomstmoment was gedefinieerd als het moment waarop de opgaande flank van de indicatorcurve ontstond. Dit moment was goed te bepalen als er een steile flank bestond. De looptijd, berekend door 2 afzonderlijke waarnemers, verschilde dan nooit meer dan 0.1 sec. Bij curven met een zeer kleine voortop, die nagenoeg geheel verloren ging in de hoofdtop, was het soms moeilijk het aankomstmoment in de aorta te bepalen. Het verschil in bepaling tussen 2 afzonderlijke waarnemers bleek in enkele van 150 dilutiecurven maximaal de duur van een hartcyclus te zijn. Om de aankomsttijd te kunnen betrekken op de beademingscyclus werd de aankomsttijd berekend vanaf het begin van de insufflatie. Het begin van de insufflatie werd bepaald uit de tracheadrukcurve en was gedefinieerd als het moment waarop de opgaande flank ontstond. Vervolgens werden de looptijden in een grafiek, waarbij de tijdschaal van de X en Y-as gelijk was, uitgezet tegen de aankomsttijden en werden de lijnen a, b, c en d als in figuur 24 getrokken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een rekenprogramma (bijlage I). In het programma waren de volgende voorwaarden opgenomen:

- de puntenwolk bevat 3 soorten looptijden: maximale, intermediaire en minimale.
- de maximale- en minimale looptijden liggen op de horizontale lijnen a en b, getrokken door het gemiddelde van de betreffende meetpunten.
- de intermediaire looptijden liggen op de lijn c, die de X-as onder een hoek van 45° snijdt.
- de loodlijn d wordt in het midden tussen het aankomstmoment van de laatste minimale en de eerste maximale looptijd getrokken.

Het begin van de shuntperiode werd gevonden uit het snijpunt van de lijnen c en b door resp. de intermediaire- en de minimale looptijden. Het einde van de shuntperiode werd gevonden uit het snijpunt van de lijn b door de minimale looptijd met de berekende loodlijn d. In figuur 26 is de looptijdanalyse weergegeven van de observatieserie waarvan in figuur 25 een voorbeeld is gegeven. In deze looptijdanalyse blijken de karakteristieke looptijden die in het theoretisch model werden beschreven inderdaad voor te komen: er is een verzameling van maximale-, minimale- en intermediaire looptijden waardoor lijnen kunnen worden geconstrueerd die resp. horizontaal aan de X-as en onder een hoek van 45° hiermee lopen. Indien de shuntperiode, bepaald met de looptijdanalyse, wordt vergeleken met het gemeten drukverschil over het atriumseptum (fig. 25), dan blijkt de shuntperiode overeen te komen met de periode waarin de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus hoger is dan in het linker atrium. De looptijdanalyse vindt dus een shunt in die periode waarin deze op grond van het gemeten drukverschil mag worden verwacht (II.5.1, fig. 13).

Om een indruk te krijgen over de betrouwbaarheid waarmee de shuntperiode kon worden bepaald, werden ook de standaarddeviaties berekend van het begin en einde

1	0.40	1.24	2	0.84	2.20	3	0.88	2.24	4	1.04	2.28
5	1.16	2.24	6	1.36	1.96	7	1.68	1.68	8	1.88	1.64
9	1.92	1.44	10	2.24	1.12	11	2.28	1.24	12	2.32	1.12
13	2.48	1.08	14	2.56	1.24	15	2.96	1.08	16	3.08	1.12
17	3.08	1.20	18	3.36	1.12	19	3.52	1.16	20	3.64	1.20
21	3.88	1.20	22	3.88	1.24						

B

```

Code      :2303
Run       :1      N =22
Comment   :Diff. druk
Pattern   :50-00-50
Freq      :15
Peep      :3

U.limit   : 2.18   L.limit : 1.18
Range     : 1.68 - 1.92< 7 9>

P1      X value : 1.23
        Y value : 2.18
P2      X value : 2.24
        Y value : 1.17
P3      X value : 0.62  Var. : 0.097  std : 0.311
        Y value : 1.17  Var. : 0.004  std : 0.061

Slope Var. : 0.003  N = 3

Minimum time start : 2.24 (std 0.056)
                end   : 0.62 (std 0.311)
Total time        : 2.38 (var 0.100 std 0.316 [ 13.31 %])
Code              :      2303 Run : 1
    
```

C

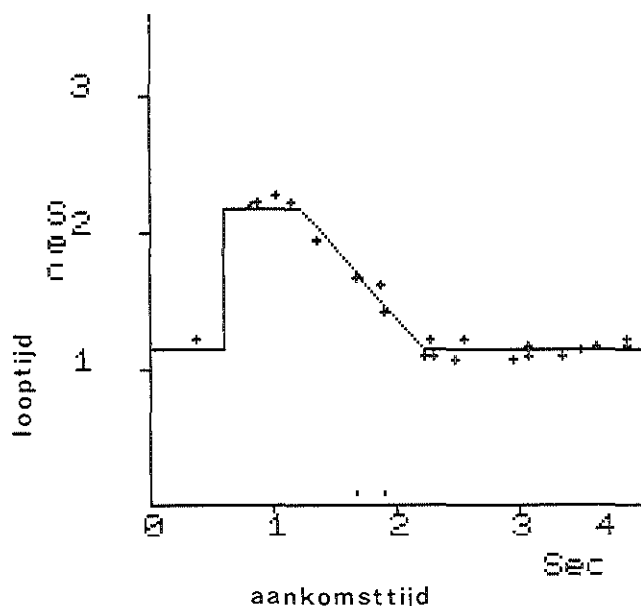


Fig. 26: De looptijdanalyse van het experiment 2303.

A: De coördinaten van de punten uit de grafiek C

B: De gegevens van het experiment en de resultaten van het rekenprogramma (bijlage I en II)

C: De grafische weergave van de punten met de coördinaten zoals aangegeven in A en de daardoor berekende lijnen door de minimale-, maximale- en intermediaire looptijden

van de shuntperiode en de duur van de shuntperiode (bijlage II). In het voorgaande voorbeeld waren de standaarddeviaties resp. 0.06, 0.31 en 0.32 sec. De standaarddeviatie van het einde van de shuntperiode en daardoor van de duur van de shuntperiode is in dit voorbeeld groot, en wel 13 procent van de duur van de shuntperiode (fig. 26). De reden hiervoor is de relatief lange tijd tussen het aankomstmoment van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste indicatorcurve met een maximale looptijd (III.2.3).

Besloten werd de looptijdanalyse te gebruiken bij de bestudering van de shunt door het foramen ovale tijdens beademing en daarbij te streven naar een goede spreiding van de aankomstmomenten voor de shuntopening.

HOOFDSTUK IV

DE SHUNT DOOR HET FORAMEN OVALE TIJDENS BEADEMING

IV.1. INLEIDING

In hoofdstuk II is aangetoond dat de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden een periodische cyclische shunt van korte duur is en dat de grootte van de shunt niet te bepalen is met de indicatordilutiemethode. Vervolgens is in hoofdstuk III een methode ontwikkeld om de shuntperiode en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus te bepalen. Deze methode werd looptijdanalyse genoemd.

In dit hoofdstuk wordt het onderzoek beschreven waarin, bij pasgeboren biggen, onder zo goed als gelijke beademingsomstandigheden de shunt door het foramen ovale werd bestudeerd met behulp van de looptijdanalyse. Hierbij werd nagegaan in hoeverre er een karakteristiek verband bestaat tussen de shuntperiode en de fase van de beademingscyclus, en in welke mate er variabiliteit optreedt tussen de verschillende proefdieren.

IV.2. METHODEN

IV.2.1. Proefdieren

In het onderzoek werd gebruik gemaakt van a term geboren biggen van het Yorkshire ras met een leeftijd tussen 18 en 60 uur. Naar een minimum leeftijd van 24 uur of ouder werd gestreefd om de kans op een open ductus arteriosus met L-R shunt zo klein mogelijk te maken (Evans et al., 1963; Haworth en Hislop, 1981). De leeftijd tot 60 uur werd gekozen omdat bij deze biggen het foramen ovale nog zo goed als volledig open is (Harinck 1974). Hoewel het bekend is dat pasgeboren biggen een snelle adaptatie aan het extrauterine leven doormaken (Gray et al., 1967; Rendas et al., 1978; Haworth en Hislop, 1981) werd een verschil in leeftijd van anderhalve dag toelaatbaar geacht voor een goede onderlinge vergelijking van de proefdieren.

IV.2.2. Experimentele omstandigheden

IV.2.2.1. Narcose

Als narcosemiddel werd voor inductie en onderhoud pentobarbital-natrium gebruikt.

De voor pasgeboren biggen in de literatuur vermelde inductie dosis (Buckley et al., 1979) bleek onvoldoende. Daarom werd zoveel pentobarbital gegeven dat er geen reactie op prikkels was en de spontane ademhaling niet gestoord werd. Gemiddeld was hiervoor $34 (\pm 7 \text{ SD}) \text{ mg.kg}^{-1}$ nodig. Vervolgens werd de onderhoudsdosering intraveneus als continu infuus gegeven. De hoeveelheid werd gekozen in afhankelijkheid van de inductiedosis en bedroeg gemiddeld $7.5 (\pm 1.9 \text{ SD}) \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. De gemiddelde inductie en onderhoudsdoseringen komen overeen met die welke door Schreuder et al. (1982) aan oudere biggen werden gegeven.

Om tegenademen tijdens beademing te voorkomen werd pancuronium als spierverlapper gegeven. De inductiedosis was 0.4 mg.kg^{-1} intraveneus, de onderhoudsdosering $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ als continu infuus. De inductiedosis werd in een voorstudie uitgezocht. Bij deze dosering werden geen hemodynamische veranderingen waargenomen.

IV.2.2.2. „Milieu interne”

Uit de voorstudie was gebleken dat het hemoglobinegehalte, de serumosmolariteit en de calcium-, natrium- en kaliumconcentratie in het plasma langdurig constant konden worden gehouden, indien de vochttoevoer zoveel mogelijk werd beperkt. Om deze reden werd het aantal indicatorinjecties beperkt en werd per indicatorinjectie slechts 0.2 ml fysiologisch zout gebruikt en werden de catheters na het afnemen van de bloedmonsters met slechts 0.5 ml fysiologisch zout gespoeld. Uit de voorstudie was tevens gebleken, dat het serum glucosegehalte langdurig constant kon worden gehouden, door de pentobarbital en de pancuronium in een 10% glucose oplossing toe te dienen met een totale infuussnelheid van $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Om ontstolling te verkrijgen werden elk uur 500 eenheden heparine in 1 ml fysiologisch zoutoplossing gegeven.

IV.2.2.3. Instrumentatie

Na inductie van de narcose werd het proefdier in rugligging op een verwarmde operatietafel gelegd. Boven de tafel was bovendien een warmte lamp geplaatst. De lichaamstemperatuur werd op deze wijze op ca. 39°C gehouden. De rechter a. en v. femoralis werden in de lies vrij geprepareerd. Hierna werd een catheter voor detectie van ascorbinaat (diameter 1.57 mm) onder röntgen doorlichting via de a. femoralis 11-13 cm opgevoerd in de aorta, totdat de tip ter hoogte van het diafragma lag. Deze catheter werd gebruikt om het aankomstmoment van indicator in de aorta te bepalen. Vervolgens werd via de v.femoralis een injectiecatheter (diameter 1.27 mm) 11-13 cm opgevoerd, totdat de tip in de v.cava inferior ter hoogte van het diafragma lag. Door deze catheter kon een ascorbinaatoplossing op kamertemperatuur in de bloedbaan worden geïnjecteerd. Na een halsincisie werden de a. carotis, de v. jugularis interna en de trachea vrij geprepareerd. Een catheter voor drukmeting en het afnemen van bloedmonsters (diameter 1.27 mm) werd via de a. carotis tot aan de aortaklep opgevoerd en vervolgens 1 cm teruggetrokken. Hierna werd een catheter

voor detectie van temperatuur (diameter 1.57 mm) via de v.jugularis interna in het rechter atrium opgevoerd, tot de tip in het stroomgebied tussen de v.cava inferior en het foramen ovale lag. Deze catheter werd gebruikt om het aankomstmoment van indicator in het rechter atrium voor het foramen ovale te bepalen. De positie van de catheter werd bepaald op geleide van het koude signaal, dat werd verkregen na injectie van de ascorbinaatoplossing via de injectiecatheter. De catheter kon ook gebruikt worden voor drukmeting en het afnemen van bloedmonsters. De ligging van de catheters werden na het experiment door obductie gecontroleerd. Nadat de catheters waren ingebracht werd een tracheotomie gedaan en werd een tracheacanule ingebracht.

IV.2.2.4. Beademing

De dieren werden beademend met kamerlucht. In de eerste groep experimenten werd gebruik gemaakt van een Starling pistonpomp (Palmer E9), die een luchtstroomsterkte leverde volgens het patroon van een halve sinus. De inspiratie-expiratie verhouding was 1:1. In de tweede groep werd gebruik gemaakt van een inmiddels op het laboratorium ontwikkelde computergestuurde pistonpomp. De inspiratoire luchtstroomsterkte werd bij deze pomp constant gehouden en de inspiratie-expiratie verhouding op 4:5 ingesteld. De beademing werd begonnen met een frequentie van 15 min^{-1} en een insufflatievolume van 20 ml.kg^{-1} . Het insufflatievolume werd zonodig aangepast tot een voor pasgeboren biggen normale waarde van de arteriële koolzuurspanning van 33 tot 44 mmHg (Randall, 1972) werd bereikt. Uit de voorstudies was gebleken dat de beademingsdruk tijdens beademing zonder een positieve eindexpiratoire druk geleidelijk opliep, en dat deze daalde na het geven van een insufflatie met een dubbel volume. Hieruit werd geconcludeerd dat er geleidelijk longvolumeverlies, waarschijnlijk door atelectasevorming, optrad. Ter voorkoming hiervan werd daarom een eindexpiratoire druk van 3 cm H₂O opgelegd door de uitgeademde lucht door een waterslot te leiden.

IV.2.3. Metingen ter bepaling van de conditie van het proefdier

IV.2.3.1. E.C.G.

De hartfrequentie werd afgeleid uit het E.C.G. verkregen met een bipolaire meting tussen 2 naald elektroden, resp. in de rechtersvoorpoot en in de buikwand bij de processus xyphoideus.

IV.2.3.2. Bloeddruk

De druk in de aorta en die in het rechter atrium werd gemeten met Statham drukopnemers (P23DE). Het nulniveau van de drukopnemers werd ingesteld met behulp van een vloeistofniveau in een referentievat ter hoogte van het manubrium. IJking vond

plaats door het aanbrengen van een overdruk in het referentievat. Deze overdruk werd gemeten met een kwikmanometer. Uit de geregistreerde druksignalen werden de gemiddelde drukken in de aorta en het rechter atrium aan het einde van de expiratie berekend.

IV.2.3.3. Tracheadruk

De tracheadruk werd voor de tracheacanule met een drukopnemer (Hewlett Packard 270) gemeten. Als nulwaarde werd de barometerdruk genomen. De ijking vond plaats door luchtdrukverhoging onder controle van een watermanometer.

IV.2.3.4. Bloedgaswaarden

De zuurstofspanning, de koolzuurspanning en het zuurbasis-evenwicht van het bloed, uit de aorta en de v. cava inferior, werden met een automatische bloedgas analisator (Radiometer, A.B.L. 3) gemeten.

IV.2.3.5. Arterio-veneus zuurstofverzadigingsverschil

De zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte van het bloed, uit de aorta en de v. cava inferior, werden gemeten met een oxymeter (Radiometer Osm 2). Uit deze zuurstofverzadigingen werd het verschil in arterio-veneuze verzadiging berekend. Dit verschil werd gebruikt als indicatie van veranderingen in het hartminuutvolume, uitgaande van de veronderstelling dat de zuurstofconsumptie constant bleef.

IV.2.4. Indicator-dilutiecurven

Als indicator werd een ascorbinezuuroplossing van kamertemperatuur gebruikt. De oplossing bestond uit 0.9% natriumchloride, waarin 0.5 mgr. ml^{-1} natriumascorbinaat was opgelost. 0.2 ml van deze oplossing werd, met een in het laboratorium ontwikkelde injector, via de injectiecatheter (IV.2.2.3) in de v. cava inferior gespoten. De injecties konden verspreid over de beademingscyclus worden gegeven. Het signaal tot injectie werd in de experimenten, waarbij gebruik werd gemaakt van een Starling pomp met de hand gegeven. In de experimenten met de computergestuurde pomp gebeurde dit automatisch en random in de beademingscyclus. De detectie van indicator vond plaats door middel van catheters die op het laboratorium waren vervaardigd. De plaatsing van de catheters is in IV.2.2.3. beschreven. De passage van indicator voor het foramen ovale werd met een catheter, waarin een thermistor was gebouwd, geregistreerd. Naast de temperatuursveranderingen bij passage van indicator werden ook kleinere veranderingen, ten gevolge van de beademing en hartslag, gezien. Voor de detectie van indicator in de aorta werd een catheter gebruikt waarop een platina elektrode was gemonteerd. Het principe en de uitvoering van de ascorbinaat meting is door Stutterheim (1969) beschreven. Op het verkregen signaal werden soms modula-

ties ten gevolge van de hartactie waargenomen. IJking van beide signalen was niet noodzakelijk, omdat in dit onderzoek slechts de aankomstmomenten van indicator van belang waren.

IV.2.5. Controle-onderzoek

IV.2.5.1. Ductus arteriosus

Uit een voorstudie was gebleken dat er bij pasgeboren biggen, in de eerste uren na de geboorte, een L-R shunt door de ductus arteriosus kon bestaan. Om een dergelijke L-R shunt uit te sluiten werd aan het begin van elk experiment minstens 5 keer indicator in de aorta ascendens geïnjecteerd. In geen van deze observaties werd een L-R shunt waargenomen.

IV.2.5.2. Obductie

Aan het einde van de observatieperiode werden alle dieren geobduceerd. Bij anatomische afwijkingen en laesjes aan hart en vaten, en bij tekenen van veneuze stuwung werden de gegevens van het experiment niet verwerkt. Tevens werden de posities van de catheters geverifieerd, waarbij vooral gelet werd op de positie van de thermistor ten opzichte van het foramen ovale. In geen van de experimenten werd een onjuiste positie gevonden.

IV.2.6 Registratie en verwerking

Het E.C.G., de aortadruk, de rechter atriumdruk, de tracheadruk en de signalen van de temperatuur en ascorbinaat detectiecatheters in het rechter atrium en de aorta werden continu geregistreerd op een 8-kanaals recorder (Hewlett Packard, 7758A). Tijdens de specifieke observatieseries werden de signalen tevens vastgelegd op een electromagnetische bandrecorder (Ampex FR1300A). De opgeslagen signalen werden later gebruikt voor het bepalen van de hartfrequentie, de aortadruk, de rechter atriumdruk, de aankomsttijd van indicator voor het foramen ovale en de looptijd.

Uit de aankomsttijden van indicator voor het foramen ovale en de looptijden werd met een rekenprogramma gebaseerd op de looptijdanalyse (bijlage I), het begin en einde en de duur van de shuntperiode bepaald. Om een indruk te krijgen over de betrouwbaarheid van deze bepaling werden tevens de standaarddeviaties berekend (bijlage II). De theoretische toepassing van de looptijdanalyse is in hoofdstuk III beschreven.

IV.2.7. Onderzoekprotocol

Nadat de beademing was aangepast (IV.2.2.4) en de hemodynamische variabelen constant bleven, werd een serie van 20-22 indicatorinjecties uitgevoerd. De indicatorinjecties werden met tussenpozen van minimaal een halve minuut gegeven, waarbij

deze zo goed mogelijk over de beademingscyclus werden verspreid. Een gehele serie duurde ca. 15 minuten. Na de observaties werden arteriële en veneuze bloedmonsters afgenomen.

IV.3. RESULTATEN

IV.3.1. De condities van de proefdieren

In tabel IV-1 zijn alle meetwaarden vermeld die de conditie van de proefdieren betreffen. Er bleek geen verband te bestaan tussen de leeftijd en de aortadruk (P_{aoEE}), hartfrequentie (f_H), rechter atriumdruk (P_{raEE}) of hemoglobine gehalte (Hb). De intrapulmonale druk aan het einde van de insufflatie, piektracheadruk genoemd ($P_{T,p}$) in verband met de meetplaats en de hoogste waarde, vertoonde evenmin een correlatie met de leeftijd. De arteriële zuurstofspanning was gemiddeld $64(\pm 7 \text{ SD})\text{mmHg}$ en werd verkregen bij een zodanige beademing met buitenlucht dat een gemiddelde arteriële koolzuurspanning van $39(\pm 4 \text{ SD})\text{mmHg}$ werd verkregen. Hierbij was het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil gemiddeld $47(\pm 11 \text{ SD})\%$.

IV.3.2. De looptijden en de passagetijd door de pulmonale circulatie

De lijnen door de maximale-, intermediaire- en minimale looptijden konden met het rekenprogramma gebaseerd op de looptijdanalyse (bijlage I) in 15 van de 19 experimenten worden geconstrueerd. De gemiddelde maximale- en minimale looptijden van deze 15 experimenten zijn in tabel IV-2 weergegeven. In de tabel is te zien dat de maximale looptijd van het experiment 3306 kort is in verhouding tot de overige maximale looptijden. Figuur 27 toont van dit experiment de registratie met de langste looptijd. In de figuur is te zien dat de indicatorcurve gemeten in de aorta tweetoppig is en dat de indicator in verhouding tot de duur van de beademingscyclus lang voor het foramen ovale verblijft. Uit de tweetoppige curve kon worden opgemaakt dat een deel van de indicator door het foramen ovale is gegaan (III.1). De looptijd in figuur 27 is dan ook volgens de definitie (III.2.1.) geen maximale maar een intermediaire looptijd. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk de lange verblijftijd van indicator voor de shuntopening, waardoor er altijd indicator voor de shuntopening was als er een shunt ontstond.

Door in de overige 14 experimenten de minimale looptijden van de maximale looptijden af te trekken, kon bij benadering de pulmonale circulatietijd worden bepaald (tabel IV-2). De gemiddelde pulmonale circulatietijd was $1.5(\pm 0.3 \text{ SD})\text{sec}$.

IV.3.3. De shunt door het foramen ovale

Met behulp van de looptijdanalyse werd bij 19 proefdieren de shuntperiode door het foramen ovale bepaald. In 4 van de 19 experimenten waren de beschreven lijnen door

de maximale-, intermediaire- en minimale looptijden niet te construeren. In 2 van deze 4 experimenten (2313 en 2314) bestond er slechts 1 soort van looptijden. In figuur 28 is hiervan een voorbeeld gegeven. De indicatorcurven gemeten in de aorta waren in deze 2 experimenten altijd tweetoppig. Hieruit werd geconcludeerd dat de looptijden geen maximale- maar minimale looptijden waren en dat er gedurende de gehele beademingscyclus een shunt bestond. Deze conclusie werd gesteund door het feit dat de gemiddelde looptijd in de beide experimenten respectievelijk 0.7 en 0.8 sec. bedroeg.

Tabel IV-1: Gegevens over de 19 proefdieren.
De leeftijd van de dieren is die aan het begin van de experimenten.
 P_{aoEE} : de gemiddelde druk in de aorta aan het einde van de expiratie
 P_{raEE} : de gemiddelde druk in het rechter atrium aan het einde van de expiratie
 f_H : de hartfrequentie
Hb : het hemoglobinegehalte
 $P_{T,p}$: de picktracheadruk
 P_{aO_2} : de arteriële zuurstofspanning
 P_{aCO_2} : de arteriële koolzuurspanning
 ΔSO_2 : het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil

exp. no.	leeftijd uren	P_{aoEE} mmHg	P_{raEE} cmH ₂ O	f_H min ⁻¹	Hb gr%	$P_{T,p}$ cmH ₂ O	P_{aO_2} mmHg	P_{aCO_2} mmHg	ΔSO_2 %
3311	18	59	-0.4	180	11.0	12	75	36	31
3301	20	55	0.8	165	7.6	11	56	35	41
1346	22	-	1.8	210	9.4	11.5	69	37	54
3305	24	73	-3.0	190	11.2	12	66	34	25
2321	28	66	1.0	210	8.4	10.5	58	41	43
2310	30	51	1.0	165	9.4	12	67	33	73
3312	30	62	-0.4	165	9.6	14.5	71	43	44
2311	30	80	1.0	165	7.5	14	68	34	46
2308	30	67	3.0	135	10.5	14	57	43	50
3309	30	50	-1.0	195	10.4	13	71	38	47
3304	30	66	-1.5	150	8.7	12	65	34	51
2316	40	89	0	240	9.4	12.5	69	37	64
2314	40	85	3	255	9.3	12	58	44	54
3310	42	59	-0.6	195	9.5	15	66	40	43
3306	48	81	0	270	8.9	15	49	42	47
3308	48	59	-1.2	180	9.6	18	69	39	48
2318	50	78	1.4	210	8.3	13.5	60	42	38
2312	60	65	0.5	225	6.8	14	63	43	62
2313	60	83	1.5	195	8.8	11.5	64	41	39
gem.	36	68	0.4	195	9.2	13	64	39	47
SD	13	12	1.5	35	1.2	1.8	7	4	11

wat overeenkomt met de minimale looptijden uit tabel IV.2. In de andere 2 experimenten (fig. 29 en 30) waren 19 en 21 van de resp. 21 en 22 looptijden minimaal, namelijk gemiddeld 0.7 en 0.8 sec. De overige looptijden waren in het ene experiment 2 keer 2.1 sec. en in het andere experiment 1.6 sec. Hieruit werd de conclusie getrokken dat er in beide gevallen gedurende nagenoeg de gehele beademingscyclus een shunt bestond, die kortdurend verdween.

In tabel IV-3 zijn de 19 experimenten in 2 groepen ingedeeld naar de inspiratie-expiratie verhouding van de beademingscyclus. Van de 15 experimenten, waarbij er gedurende een deel van de beademingscyclus een shunt bestond, zijn het begin en einde en de duur van de shuntperiode vermeld met de bijbehorende standaarddeviaties. Het begin en einde van de shuntperiode zijn berekend vanaf het begin van de insufflatiefase van de beademingscyclus. De gemiddelde standaarddeviaties van het begin en einde en

Tabel IV-2: De gemiddelde maximale- en minimale looptijden en de daaruit berekende pulmonale circulatietijden van de 15 experimenten waarbij er gedurende een deel van de beademingscyclus een shunt bestond.

exp. no.	gem. max. looptijd sec.	gem. min. looptijd sec.	pulm. circ. tijd sec.
3311	2.0	0.6	1.4
3301	2.3	0.5	1.8
1346	2.0	0.7	1.3
3305	2.1	0.8	1.3
2310	3.0	0.8	2.2
3312	1.8	0.7	1.1
2311	2.5	0.9	1.6
2308	2.8	1.1	1.7
3309	2.7	0.9	1.8
3304	2.1	0.9	1.2
2316	2.8	1.3	1.5
3310	1.8	0.7	1.1
3306	1.1	0.4	...
3308	1.6	0.5	1.1
2312	1.9	0.6	1.3
gem.	2.2	0.8	1.5
SD	0.5	0.2	0.3

Tabel IV-3: Het begin en einde en de duur van de shuntperiode met de bijbehorende standaarddeviaties van de 19 experimenten.
 Het begin en einde van de shuntperiode zijn berekend vanaf het begin van de insufflatiefase van de beademingscyclus. Alle waarden zijn uitgedrukt in sec. „4.0”: nagenoeg gedurende de gehele beademingscyclus een shunt.

GROEP I: INSP-EXP: 1-1						
exp. no	begin	SD	einde	SD	duur	SD
	sec.		sec.		sec.	
1346	2.3	0.04	0.4	0.18	2.1	0.19
2308	2.3	0.04	4.0	0.06	1.7	0.10
2310	2.6	0.07	3.9	0.39	1.2	0.39
2311	2.6	0.11	0.2	0.12	1.6	0.17
2312	2.3	0.10	3.1	0.12	0.8	0.20
2313					4.0	
2314					4.0	
2316	2.3	0.10	3.5	0.13	1.2	0.20
2318					„4.0”	
2321					„4.0”	
3301	2.6	0.05	0.0	0.14	1.4	0.15
GROEP II: INSP-EXP: 4-5						
3304	2.1	0.04	0.6	0.22	2.5	0.22
3305	1.9	0.05	0.6	0.15	2.6	0.16
3306	2.0	0.02	0.7	0.16	2.7	0.16
3308	2.0	0.08	2.6	0.10	0.6	0.10
3309	1.9	0.09	0.3	0.28	2.4	0.30
3310	2.1	0.10	3.7	0.15	1.6	0.20
3311	2.1	0.08	2.9	0.14	0.7	0.20
3312	2.1	0.04	3.3	0.14	1.2	0.10
gem	N=15	0.07		0.16		0.18

de duur van de shuntperiode zijn respectievelijk 0.07, 0.16 en 0.18 sec.

De relatie tussen de shuntperiode en de beademingscyclus wordt in figuur 31 weergegeven. De experimenten zijn in deze figuur gerangschikt naar de duur van de shuntperiode. Met uitzondering van de 4 eerder genoemde dieren lag het begin van de shuntperiode na het begin van de expiratiefase en wel gemiddeld $0.3 (\pm 0.1 \text{ SD})$ sec. (fig. 31). Het einde van de shuntperiode vertoonde een veel grotere interindividuele spreiding. Dit zelfde geldt dan voor de duur van de shuntperiode. Er werden geen correlaties gevonden tussen de duur van de shuntperiode (tabel IV-3) en de gemeten hemodynamische variabelen van de proefdieren (tabel IV-1).

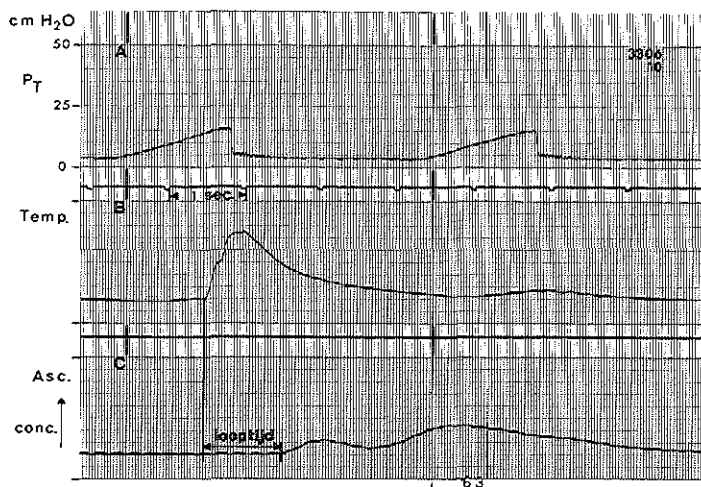


Fig. 27: Registraties van het experiment 3306 waaruit de langste looptijd werd berekend.

A: De tracheacurve tijdens beademing (P_T)

B: De indicatorcurve van temperatuur (temp) geregistreerd in het rechter atrium voor het foramen ovale

C: De indicatorcurve van ascorbinaat (asc) geregistreerd in de aorta descendens.

Conc.: concentratie

A

1	0.22	0.74	2	0.46	0.82	3	0.51	0.84	4	0.70	1.20
5	0.77	0.72	6	0.99	0.88	7	1.24	0.96	8	1.48	0.84
9	1.75	0.80	10	1.90	0.88	11	2.20	0.56	12	2.37	0.56
13	2.38	0.76	14	2.39	0.64	15	2.59	0.64	16	2.82	0.52
17	3.06	0.60	18	3.34	0.68	19	3.60	0.76	20	3.80	0.66
21	4.00	0.94									

B

Code : 2313
 Run : 1 N = 21
 Comment : Freq.
 Pattern : 50-00-50
 Freq : 15
 Peep : 3

Code : 2313 Run : 1

C

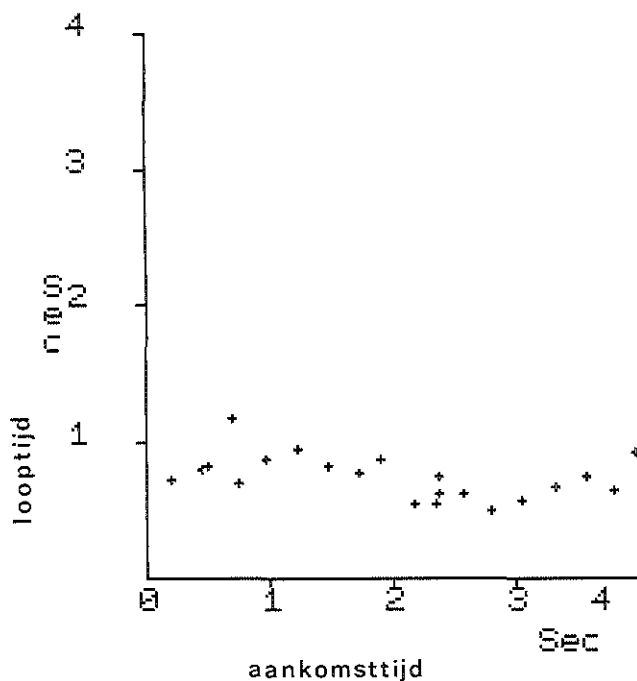


Fig. 28: De looptijdanalyse van een experiment waarin er slechts 1 soort van looptijden is.
 Verklaring als figuur 26.

Medische Electronica				S.K.Z.				18.03.86 (1.11)				
A	1	0.23	0.68	2	0.60	0.78	3	0.78	0.80	4	0.86	2.12
	5	1.00	2.12	6	1.05	0.76	7	1.40	0.75	8	1.62	0.64
	9	2.04	0.82	10	2.08	0.72	11	2.12	0.68	12	2.18	0.72
	13	2.26	0.72	14	2.60	0.68	15	2.95	0.60	16	3.07	0.60
	17	3.33	0.60	18	3.53	0.64	19	3.69	0.52	20	3.80	0.64
	21	3.90	0.72									

B

Code : 2318
 Run : 2 N #21
 Comment : Freq.
 Pattern : 50-00-50
 Freq : 15
 Peep : 3

Code : 2318 Run : 2

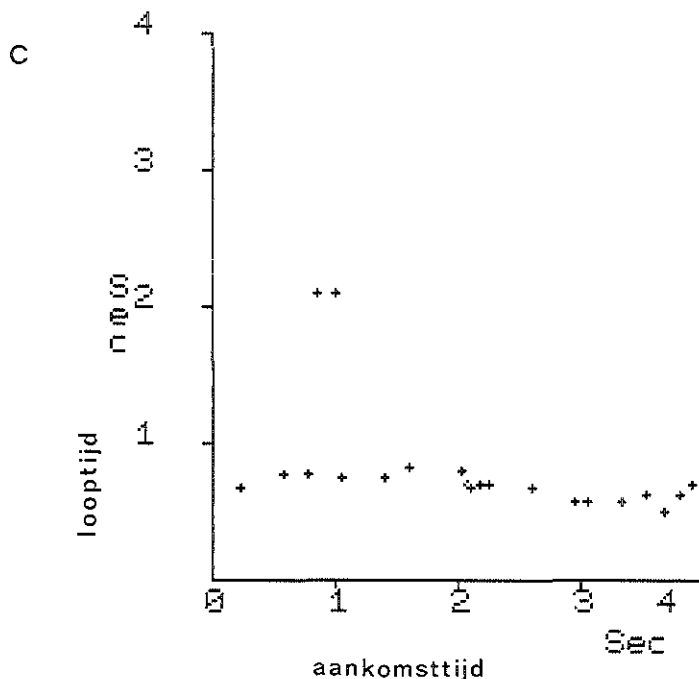


Fig. 29: De looptijdanalyse van het experiment 2318 waarin er minimale looptijden en 2 maximale looptijden zijn. Verklaring als figuur 26.

A

1	0.18	1.00	2	0.39	1.18	3	0.68	0.92	4	0.69	0.92
5	0.74	1.20	6	0.85	1.04	7	1.05	1.64	8	1.28	1.16
9	1.85	1.08	10	1.75	0.96	11	1.94	0.72	12	2.07	0.80
13	2.10	0.75	14	2.17	0.56	15	2.19	0.84	16	2.31	0.76
17	2.38	0.90	18	3.03	0.68	19	3.34	0.76	20	3.65	0.60
21	3.72	0.92	22	4.00	0.86						

B

Code : 2321
 Run : 1 N = 22
 Comment : Freq.
 Pattern : 50-00-50
 Freq : 15
 Peep : 3

Code : 2321 Run : 1

C

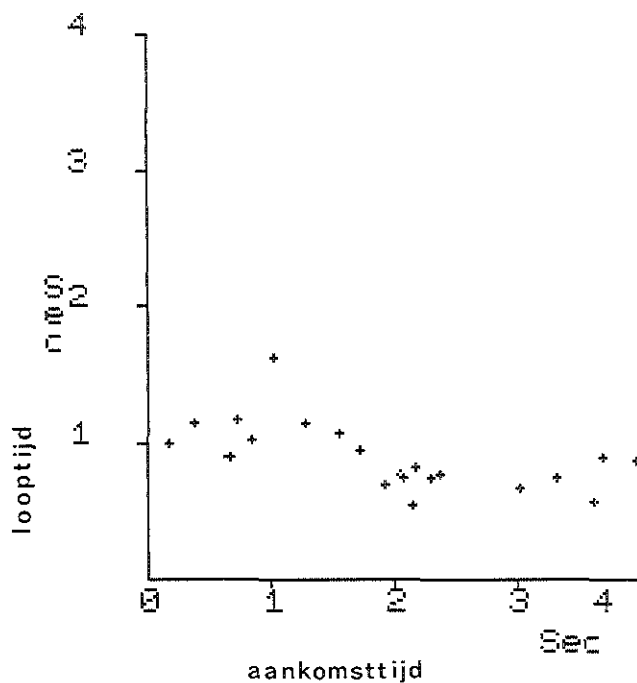


Fig. 30: De looptijdanalyse van het experiment 2321 waarin er minimale looptijden zijn en er 1 intermediaire looptijd is. Verklaring als fig. 26.

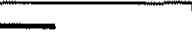
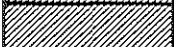
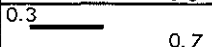
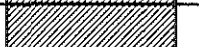
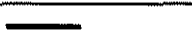
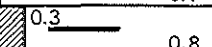
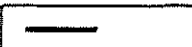
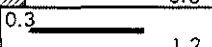
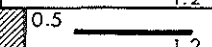
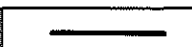
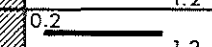
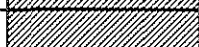
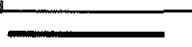
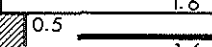
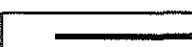
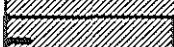
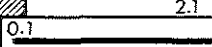
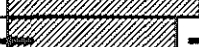
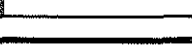
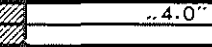
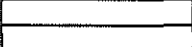
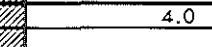
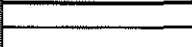
	0.2		0.6			3308
	0.3		0.7			3311
	0.3		0.8			2312
	0.3		1.2			3312
	0.5		1.2			2310
	0.2		1.2			2316
	0.5		1.4			3301
	0.3		1.6			3310
	0.5		1.6			2311
	0.2		1.7			2308
	0.2		2.1			1346
	0.1		2.4			3309
	0.2		2.5			3304
	0.2		2.6			3305
	0.2		2.7			3306
			..4.0"			2321
			..4.0"			2318
			4.0			2313
			4.0			2314

Fig. 31: Overzicht van de 19 experimenten met aangegeven de I:E verhouding in 2 opeenvolgende beademingscycli en de shuntperiode.

De insufflatiefase van de beademingscyclus is gearceerd  aangegeven en de shuntperiode met een balk . De beademingscyclus was 4 sec. De getallen aan het begin van de shuntperiode geven de tijd tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode. De getallen aan het einde van de beademingscyclus geven de duur van de shuntperiode aan. De waarden zijn in sec. uitgedrukt ..4.0": nagenoeg gedurende de gehele beademingscyclus een shunt.

IV.4. DISCUSSIE

IV.4.1. De conditie van de proefdieren

Omdat er geen verband werd gevonden tussen de gemeten variabelen, waaronder de shuntperiode en de leeftijd van de dieren, mag worden aangenomen dat het leeftijds-

verschil tussen de dieren klein genoeg was om een uniforme groep te hebben met betrekking tot het doel van het onderzoek.

De conditie van de proefdieren tijdens de observatieperiode kan als normaal worden beschouwd wat betreft het zuur-base evenwicht, de arteriële zuurstofspanning en de arteriële koolzuurstofspanning. Deze variabelen kwamen overeen met de waarden zoals Randall die heeft gevonden bij spontaan ademende dieren van deze leeftijd. Ook de aortadruk en de hartfrequentie waren zo goed als gelijk aan die van spontaan ademende dieren (Gray et al., 1967) en van die onder beademingsomstandigheden (Reddy et al., 1974; Buckley et al., 1979, Schleman et al., 1979, Reddy et al., 1974).

De druk in het rechter atrium vertoonde een spreiding van enkele cmH_2O , wat voor het niveau van de gemeten waarden betrekkelijk groot is (tabel IV-1). Deze spreiding kan een biologische spreiding zijn of veroorzaakt worden door interindividuele verschillen in de nulreferentie van de druk, of beide. Het valt niet vast te stellen welke van deze 2 het meest aan de interindividuele spreiding bijdraagt, want onderlinge verschillen in de nulreferentie van 1 á 2 cmH_2O vallen moeilijk uit te sluiten. In de literatuur zijn geen referentiewaarden voor de druk in het rechter atrium van pasgeboren biggen te vinden. Om deze redenen is het absolute niveau van deze druk niet goed bruikbaar voor de beoordeling van de hemodynamische conditie van het betreffende proefdier. Drukveranderingen geven bij veranderende beademingsinstellingen echter wel informatie over veranderingen in de hemodynamische toestand en zullen in hoofdstuk V dan ook in dat kader worden besproken.

Een opvallend verschijnsel is het grote verschil in de arterio-veneuze zuurstofverzadiging (tabel IV-1) en de daarin optredende grote interindividuele variatie. Vooral ook omdat er geen verband is met het zuur-base evenwicht, de arteriële bloeddruk en de hartfrequentie. Voor het arterio-veneuze zuurstofverschil zijn geen referentiewaarden van pasgeboren biggen gevonden. In het volgende hoofdstuk zal dan ook alleen naar de verandering in het arterio-veneuze zuurstofverschil worden gekeken bij veranderende beademingsinstellingen.

De gebruikte hoeveelheid pentobarbital lijkt de conditie van de proefdieren niet nadelig te beïnvloeden, want de bloeddruk en de hartfrequentie komen overeen met de waarden die gevonden werden bij dieren onder een andere vorm van anesthesie (Reddy et al., 1974, Schlemann et al., 1979) of een andere dosis pentobarbital (Buckley et al., 1979).

IV.4.2. De passagetijd door de pulmonale circulatie

De gevonden passagetijd van 1.5 (± 0.3 S.D.)sec. door de pulmonale circulatie van pasgeboren biggen komt ongeveer overeen met de waarde zoals door verschillende auteurs gevonden is bij pasgeboren kinderen. Gessner et al. (1965) vermelden bij kinderen jonger dan 2 uur een passagetijd van 1.2 sec. (spreiding 0.7-1.8 sec.). Blankenship et al. (1965) beschrijven voor dezelfde leeftijdsgroep een passagetijd van 1.85 (± 0.8 S.D.)sec. In een grotere groep kinderen met een leeftijd van $2\frac{1}{2}$ tot 54 uur, vonden Arcilla et al. (1966) een passagetijd van 1.86 (± 0.46 S.D.)sec.

IV.4.3. De shunt door het foramen ovale

De shuntperiode was bij alle experimenten, waarbij de shunt gedurende een deel van de beademingscyclus bestond, te berekenen. De waarde van de standaarddeviatie bij de berekening van het begin van de shuntperiode was gering (tabel IV-3), ondanks de fouten die theoretisch gemaakt konden worden (III.3). Bij de berekening van het einde van de shuntperiode werd helaas niet altijd een kleine standaarddeviatie gevonden. Deze laatste standaarddeviatie is afhankelijk van het tijdsverschil tussen het aankomstmoment voor de shuntopening van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste indicatorcurve met een maximale looptijd (III.2.3). De nauwkeurigheid kan worden verhoogd door per observatie meer indicatorinjecties te doen. Zoals vermeld (IV.2.2.2) moest echter het aantal indicatorinjecties beperkt gehouden worden om een te grote vochtbelasting tijdens het experiment te voorkomen.

Het feit, dat er bij alle dieren een shunt door het foramen ovale was, is opmerkelijk. In de literatuur is dit niet eerder vermeld. Het onderzoek van Shepard et al. (1971) naar het effect van beademing op de shunt door het foramen ovale en de ductus arteriosus bij pasgeboren lammeren bevat slechts 4 dieren met normale longen. Hierbij werd met de indicatordilutiemethode bij 1 van de 3 tijdens beademing met positieve druk en bij 3 van de 4 dieren tijdens beademing met een negatieve druk een R-L shunt gevonden. In deze experimenten werd van een shunt gesproken als het oppervlak onder de voortop meer dan 10% van het totale oppervlak bedroeg. Het aantal indicatorinjecties en het moment van injectie in de beademingscyclus wordt niet genoemd. Dit is mogelijk de oorzaak dat niet bij alle dieren een shunt door het foramen ovale werd waargenomen. In het onderzoek van Assali et al. (1965), waarbij pasgeboren lammeren met een negatieve druk werden beademd, wordt beschreven dat er volgens de metingen een shunt door het foramen ovale bestond. Omdat de gemiddelde druk in het linker atrium hoger was dan in het rechter atrium wordt geconcludeerd dat er van een shunt door het foramen ovale geen sprake kan zijn en dat er een meetfout moet zijn geweest. Deze conclusie is waarschijnlijk niet juist. Het is goed mogelijk dat de gemiddelde druk in het linker atrium hoger is dan in het rechter atrium, maar dat er niettemin momenten in de hartcyclus zijn waarop de drukgradiënt omgekeerd is, waardoor er een shunt kan ontstaan (II.5.1, fig. 13).

Uit de resultaten (fig. 31) blijkt dat er een hecht verband bestaat tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode. Er is echter een grote variatie in de duur van de periode waarin er een shunt bestaat. Te verwachten is dat de shuntperiode wordt bepaald door hemodynamische omstandigheden, die op hun beurt afhankelijk zijn van bijvoorbeeld beademingsomstandigheden. Er is geen correlatie gevonden tussen de shuntperiode en de gemeten hemodynamische variabelen, zoals vermeldt in tabel IV-1. De belangrijkste variabele, het momentane drukverschil tussen rechter en linker atrium (fig. 25), bleef echter onder de gekozen experimentele omstandigheden met gesloten thorax buiten de waarnemingsmogelijkheid.

IV.4.4. De hemodynamische effecten van beademing

Alvorens nader in te gaan op de betekenis van de gevonden resultaten, is eerst een beschouwing nodig over het effect van beademing op de drukken in het hart en de grote vaten in het algemeen en op de drukverhouding tussen beide atria in het bijzonder. Het momentane drukverschil tussen rechter en linker atrium is bij open thorax en tijdens apnoe door Opdyke et al. (1948) bij honden en door Braunwald et al. (1956) bij de mens beschreven. De resultaten zijn verrassend eenduidig. De druk in het linker atrium was in de helft van de gevallen gedurende de gehele hartcyclus hoger dan in het rechter atrium. In de andere helft waren er momenten in de hartcyclus waarop de druk in het rechter atrium hoger was dan in het linker atrium. Beide auteurs vermeldten tevens dat in 10% van de gevallen de druk in het rechter atrium gedurende de gehele hartcyclus hoger was dan in het linker atrium. Ook bij spontaan ademen, na sluiten van de thorax, vermeldten Opdyke en Brecher (1950) dat tijdens de expiratoire pauze, voor het begin van de volgende inspiratie, de druk in het rechter atrium bij de helft van de dieren gedurende een deel van de hartcyclus hoger was dan in het linker atrium. Bij intrathoracale drukveranderingen tijdens beademing met een relatief lage tracheadruk zagen deze auteurs, dat insufflatie gepaard ging met daling van de transmurale drukken van beide atria, waarbij de druk in het rechter atrium meer daalde dan die in het linker atrium. Tijdens de expiratiefase van de beademingscyclus keerden beide drukken terug naar de uitgangssituatie. Deze drukveranderingen waren onderling uit fase, waarbij de drukdaling in het linker atrium in het begin van de expiratie nog enige tijd doorging. Ook het berekende momentane drukverschil over het atriumseptum vertoonde tijdens een beademingscyclus veranderingen. Zo werd de druk in het rechter atrium, die voor het begin van de insufflatie tijdens een deel van de hartcyclus groter was dan in het linker atrium, tijdens de insufflatie gedurende de gehele hartcyclus kleiner dan die in het linker atrium. Kort na het begin van de expiratie was de oude situatie weer bereikt, waarbij dus de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus weer hoger was dan die in het linker. Zij noemden 2 mogelijkheden ter verklaring van de drukveranderingen tijdens de insufflatie: een daling in de veneuze toevoer naar het rechter atrium, of een stijging in de weerstand van de longcirculatie. De laatstgenoemde verklaring is onwaarschijnlijk, aangezien er tijdens de insufflatie een daling in de druk van de a.pulmonalis optreedt, zeker als de eindexpiratoire druk lager is dan circa 6 cmH₂O (Schreuder et al., 1982).

De relatie tussen het beademingspatroon, de intrapulmonale drukveranderingen, de drukken in het hart en de grote vaten en het slagvolume van de beide ventrikels is door Versprille en Jansen (1982, 1983, 1985) beschreven. In verband met de moeilijke toegankelijkheid van deze publikaties is in figuur 32 een voorbeeld van hun resultaten gegeven. De auteurs hebben geen transmurale atriumdrukken maar transmurale einddiastolische ventrikeldrukken gemeten ter beschrijving van de hartfunctie. De einddiastolische ventrikeldruk komt overeen met de druk op het Z-punt van de atriumdrukcurve. Dit Z-punt valt samen met het begin van de isovolumetrische ventrikelcontractie (Opdyke et al., 1948; Seely, 1948; Little et al., 1949; Braunwald et

al., 1956). De einddiastolische ventrikeldruk kan dus informatie geven over de richting van de drukveranderingen in de atria tijdens een beademingscyclus. De insufflatie veroorzaakte een stijging van de intrathoracale druk. Deze drukstijging ging gepaard met een toename van de centraal veneuze druk, maar met een vermindering van de transmurale centraal veneuze druk. Direct na het begin van de insufflatie werd een vermindering van het slagvolume van het rechter ventrikel en van de transmurale einddiastolische druk in het rechter ventrikel waargenomen. Voorts trad er een vermindering op van de transmurale systolische druk in de a. pulmonalis. Door Schreuder et al. (1982) werd aangetoond dat dit ook geldt voor de gemiddelde transmurale druk in de a. pulmonalis. Met een vertraging van enkele hartslagen

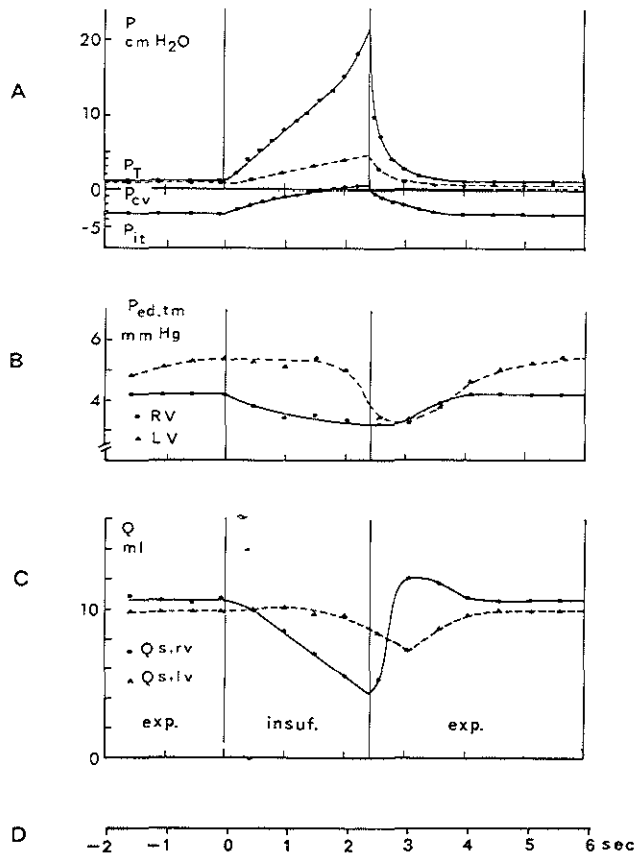


Fig. 32: Voorbeeld van de veranderingen in een aantal variabelen gedurende de beademingscyclus.
A: De tracheadruk (P_T), de centraal veneuze druk (P_{cv}) en de intrathoracale druk (P_{it})
B: De transmurale einddiastolische ventrikeldrukken ($P_{ed,tm}$) in het rechter (RV) en linker ventrikel (LV)
C: Het slagvolume van het rechter ($Q_{s,rv}$) en het linker ventrikel ($Q_{s,lv}$)
D: De tijdas van de beademingscyclus. T = 0 is het begin van de insufflatie. Negatieve tijd geeft het einde van de voorgaande beademingscyclus aan.

daalde vervolgens ook het slagvolume van het linker ventrikel. Een zelfde vertraging werd gezien in de daling van de transmurale einddiastolische druk van het linker ventrikel en in de aortadruk. Tijdens de expiratie trad weer een daling van de intrathoracale en centraal veneuze druk op. Deze daling ging gepaard met een snelle toename van het slagvolume uit het rechter ventrikel tot een waarde die kortdurend groter was dan voor het begin van de insufflatie, om vervolgens weer naar het eindexpiratoire uitgangsniveau te dalen. De toename van het slagvolume uit het rechter ventrikel ging gepaard met een terugkeer van de transmurale einddiastolische druk in het rechter ventrikel en de druk in de a. pulmonalis naar de uitgangswaarden. De daling van de bloedstroom uit het linker ventrikel en van de drukken in het linker ventrikel en de aorta ging aan het begin van de expiratie nog enige hartslagen door, om vervolgens weer met een vertraging ten opzichte van rechts terug te keren naar de uitgangssituatie. In het begin van de expiratie was de bloedstroom uit het rechter ventrikel dus gedurende enige tijd groter dan de bloedstroom uit het linker ventrikel. Dit ging gepaard met een aanmerkelijke vermindering in het verschil tussen de einddiastolische druk van rechter en linker ventrikel. Zo zelfs, dat deze in het voorbeeld aan elkaar gelijk werden.

De beschreven veranderingen in het slagvolume van het rechter ventrikel zijn een gevolg van de veranderingen in de veneuze toevoer naar het rechter atrium (Brecher, 1956; Morgan et al., 1966; Abel en Waldhaus, 1969; cf. Versprille et al., 1982). Guyton et al. (1973) toonden aan dat verhoging van de druk in het rechter atrium gepaard ging met een evenredige vermindering van de veneuze toevoer naar het rechter atrium. Door Versprille en Jansen (1985) werd aangetoond dat dit ook geldt voor intacte thorax en onder beademingsomstandigheden. De verandering van het slagvolume van het linker ventrikel is voor een deel het gevolg van de verandering in het slagvolume van het rechter ventrikel (Morgan et al., 1966) en daarmee van de veranderingen in de veneuze toevoer naar het linker atrium. De veneuze toevoer naar het linker atrium wordt tevens beïnvloed door veranderingen in het bloedvolume van de longcirculatie, waarbij tijdens de insufflatie bloed uit de longcirculatie wordt geperst, dat in de expiratie weer wordt aangevuld (Versprille et al., 1985). Het verschil in fase tussen de veneuze toevoer naar het rechter en linker atrium kan, gezien het voorgaande, verklaard worden door het opvullen van de veneuze capaciteiten van de systeemcirculatie en het leegknijpen van de longcirculatie tijdens de insufflatie, gevolgd door de terugkeer naar de uitgangssituatie in de expiratie. De veranderingen in de einddiastolische ventrikeldrukken weerspiegelen de veranderingen in de veneuze toevoer naar de atria en daarmee de veranderingen in de voorbelasting (preload). Veranderingen in de nabelasting (afterload) van de ventrikels door veranderingen van de drukken in de a. pulmonalis en de aorta kunnen echter ook leiden tot veranderingen in de einddiastolische ventrikeldrukken (Harinck, 1974; Versprille et al., 1978).

IV.4.5. De shunt en de beademingscyclus

De resultaten van het onderzoek naar de shunt door het foramen ovale kunnen nu

beoordeeld worden in het kader van de beschreven literatuur. Allereerst valt op (fig. 31) dat het verband tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode overeen lijkt te komen met het, door Versprille en Jansen (1982, 1983, 1985) beschreven, verband tussen het begin van de expiratie en het moment in de beademingscyclus waarop het slagvolume van het rechter ventrikel groter wordt dan dat van het linker ventrikel, wat tot uiting komt in de einddiastolische drukken. Deze veranderingen komen ook overeen met de door Opdyke en Brecher (1950) beschreven drukveranderingen in de beide atria. In de tweede plaats valt op, dat er een groot verschil is in het einde van de shuntperiode. In de helft van de gevallen is er aan het begin van de insufflatie nog een shunt. Hieruit kan worden geconcludeerd dat er bij deze dieren voor het begin van de insufflatie en dus voor het verhogen van de intrathoracale druk, momenten in de hartcyclus waren waarop er een positief drukverschil over het atrium septum was (IV.5.1 en fig. 13). Dit komt overeen met de bevindingen van Opdyke en Brecher (1950). De gevonden grote variatie in de duur van de shuntperiode is te verklaren, als aangenomen wordt dat het drukverschil over het atrium septum voor het begin van de insufflatie bij de individuele dieren verschillend was.

De resultaten van het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek zijn nu als volgt te verklaren: Bij de dieren, waarbij er geen shunt bestond aan het begin van de insufflatie, was de druk in het linker atrium gedurende de gehele hartcyclus hoger dan in het rechter atrium. Tijdens de vroege fase van de expiratie ontstond er een shunt, doordat ten gevolge van de grotere rechtsbelasting (preload) de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus hoger werd dan die in het linker atrium. De shunt verdween weer in het tweede deel van de expiratiefase als de drukken in beide atria weer gelijk werden aan de drukken voor het begin van de insufflatie (fig. 31, exp. 3308, 3311, 2312, 3312, 2310, 2316, 3301, 3310, 2308). Bij de dieren, waarbij er aan het begin van de insufflatie een shunt bestond, waarbij dus de druk in het rechter atrium gedurende enige tijd in de hartcyclus hoger moet zijn geweest dan in het linker atrium, waren er tijdens de insufflatie 2 mogelijkheden: de shunt verdween of bleef bestaan. Door de verminderde rechtsbelasting (preload) ten opzichte van links tijdens de insufflatie, zal de druk in het rechter atrium ten opzichte van die in het linker atrium dalen. Als de shunt tijdens de insufflatie verdween, werd kennelijk de druk in het rechter atrium gedurende de gehele hartcyclus lager dan die in het linker atrium (fig. 31, exp. 2311, 1346, 3309, 3304, 3305, 3306). Bleef de shunt bestaan dan daalde de druk in het rechter atrium tijdens de insufflatie naar alle waarschijnlijkheid in mindere mate, zodat de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus hoger bleef dan in het linker atrium (exp. 2313 en 2314). Bij de dieren, waarbij de shunt tijdens de insufflatie kortdurend verdween (exp. 2318 en 2321), lagen de veranderingen in de atriumdrukken waarschijnlijk in het overgangsgebied van de 2 genoemde mogelijkheden.

De grote variatie in het drukverschil over het atrium septum aan het begin van de insufflatie bij de individuele dieren als verklaring voor de grote variatie in het verdwijnen van de shunts berust waarschijnlijk op onderlinge verschillen in de ontwikke-

lingsfase van het cardiovasculaire systeem in de eerste dagen na de geboorte. (Gray et al., 1967; Rendas et al., 1978; Haworth en Hislop, 1981).

In dit hoofdstuk is het periodisch optreden en verdwijnen van een shunt tijdens een beademingscyclus toegeschreven aan periodische veranderingen in het drukverschil over het atrium septum, hoofdzakelijk als gevolg van een ongelijke wisseling in de doorstroming van rechter en linker harthelft tijdens de beademingscyclus. Deze hypothese zal in het volgende hoofdstuk nader worden getoetst.

HET EFFECT VAN VERSCHILLENDE BEADEMINGSPATRONEN

V.1. INLEIDING

V.1.1. Hypothese

Het drukverschil over het atrium septum is niet constant maar verandert tijdens de hartcyclus (Guyton, 1981). Men mag aannemen dat de verandering van dit drukverschil bij constante doorstroming en constante hartactie volgens een vast patroon plaatsvindt. Verandering van de gemiddelde druk in 1 van beide atria zal tot gevolg hebben dat het gemiddelde drukverschil over het atrium septum eveneens verandert. In hoofdstuk II werd beschreven, dat er een shunt door het foramen ovale optreedt als het momentane drukverschil tussen rechter en linker atrium positief is, ook als het gemiddelde drukverschil negatief is. In feite werd hiermee het foramen ovale functioneel als een klep beschreven, die telkens even opengaat als de openduwende druk (rechts) groter is dan de sluitende (links). Vervolgens werd in hoofdstuk IV beschreven, dat er onder beademingsomstandigheden gedurende een deel van de beademingscyclus een shunt bestaat en dat het begin van de shuntperiode direct na het begin van de expiratie valt. Aan het begin van de volgende insufflatie was er wel of geen shunt meer aanwezig. Bij de dieren waarbij dit wel het geval was, verdween de shunt meestal tijdens de insufflatie. Op grond hiervan werd de hypothese gesteld, dat het periodisch optreden en verdwijnen van een shunt tijdens een beademingscyclus bepaald wordt door periodische veranderingen in het drukverschil over het atrium septum, hoofdzakelijk als gevolg van de ongelijke wisselingen in de doorstroming van rechter en linker harthelft tijdens de beademingscyclus. Deze hypothese impliceert, dat het gemiddelde drukverschil over het atrium septum ten gevolge van beademing periodisch verandert, waardoor het momentane drukverschil tussen rechter en linker atrium positief dan wel negatief wordt en waardoor een shunt kan ontstaan dan wel verdwijnen.

De hypothese wordt getoetst door het beademingspatroon, en daarmee de doorstroming van rechter en linker harthelft, te veranderen, en de verandering van shuntperiode in de beademingscyclus te voorspellen. Indien deze voorspellingen worden gelogenstraft door de resultaten, betekent dit dat deze hypothese verworpen of aangepast moet worden. Indien de resultaten in overeenstemming zijn met de voorspellingen wint de hypothese aan waarschijnlijkheid.

V.1.2. Theoretische beschouwingen

Het effect van een beademingspatroon op de doorstroming van rechter en linker

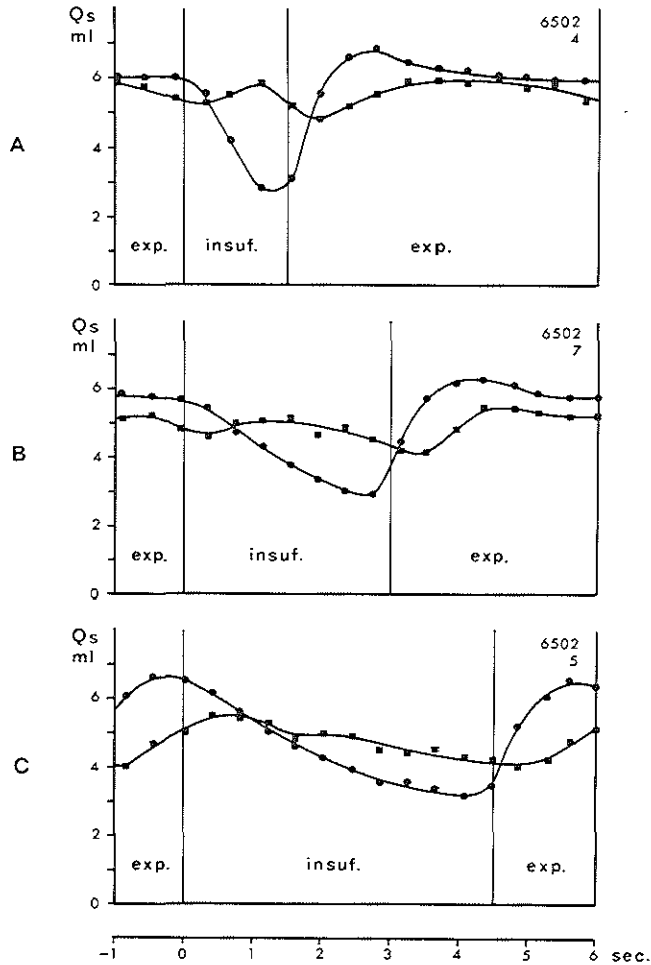


Fig. 33: Het slagvolume (Q_s) van rechter en linker ventrikel tijdens beademing met verschillende I:E verhoudingen, zoals aangegeven in de tekeningen, uitgezet tegen de cyclustijd.

De observaties werden gedaan bij een ca. 10 weken oude big van 9.6 kg. Het slagvolume werd berekend uit de signalen van een electromagnetische bloedstroomsterkte opnemer (Skalar Medical) rond de a. pulmonalis en een intravasculaire electromagnetische bloedstroomsnelheid catheter (Skalar Medical) in de aorta. De experimentele omstandigheden, instrumentatie, meet-technieken en calibratieprocedures zijn door Versprille en Jansen (1985) beschreven.

- $Q_{s,rV}$: het slagvolume van het rechter ventrikel
- $Q_{s,lV}$: het slagvolume van het linker ventrikel

harthelft werd in IV.4.4 beschreven. Alvorens een voorspelling te kunnen doen over de shuntperiode bij verschillende beademingspatronen moeten eerst de effecten van beademing op het slagvolume en daarmee op de doorstroming van rechter en linker ventrikel worden beschreven. De figuren 33 en 34 zijn hiervan voorbeelden. In figuur 33 is te zien dat, bij verschillende inspiratie-expiratie (I:E) verhoudingen, het beschreven patroon van veranderingen in het slagvolume van rechter en linker ventrikel zich aanpast aan de veranderde I:E verhoudingen. Het slagvolume van rechter en linker

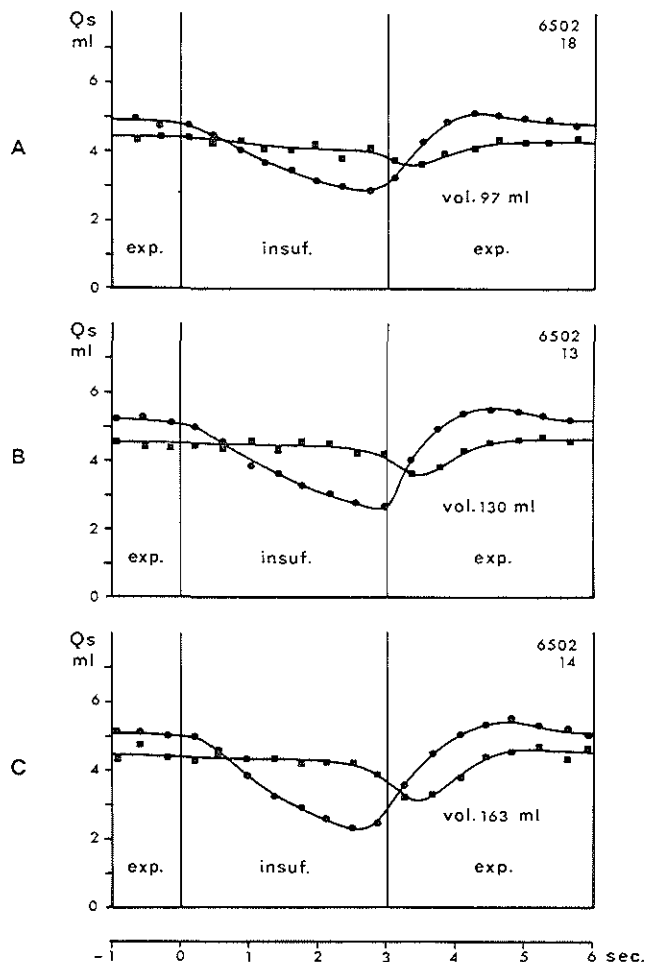


Fig. 34 Het slagvolume (Q_s) van rechter en linker ventrikel tijdens beademing met verschillende insufflatievolumes, zoals aangegeven in de tekeningen, uitgezet tegen de cyclustijd. Voor verklaring, zie fig. 33.

ventrikel is in figuur 33.A en B voor het begin van de insufflatie nagenoeg aan elkaar gelijk. In figuur 33.C is het onderlinge verschil groter ten gevolge van de korte expiratie-tijd, waarbij het slagvolume van het rechter ventrikel groter is dan dat van het linker. Tijdens de insufflatie neemt het slagvolume van het rechter ventrikel af en wel des te sterker naarmate de insufflatiesnelheid toeneemt, door een kortere insufflatie-tijd, bij een gelijkblijvend insufflatievolume. Het slagvolume van het rechter ventrikel neemt bij elke I:E verhouding direct na het begin van de expiratie weer snel toe. Kortdurend wordt hierbij in alle gevallen een waarde bereikt, die groter is dan voor het begin van de insufflatie, waarna het slagvolume tot de uitgangswaarde terugkeert. Het slagvolume van het linker ventrikel vermindert tijdens de insufflatie met een vertraging

ten opzichte van het slagvolume van het rechter ventrikel. Bij een snelle insufflatie (fig. 33.A) neemt het zelfs iets toe. Het verschil tussen beide slagvolumes is groter naarmate de insufflatie sneller gaat. De terugkeer van het slagvolume van het linker ventrikel naar de uitgangswaarde gebeurt geleidelijk in de expiratie.

In figuur 34 is het effect van beademing met verschillende beademingsvolumes en een constante I:E verhouding van 1:1 te zien. Het beschreven patroon van de veranderingen in het slagvolume van rechter en linker ventrikel in relatie tot de insufflatie en expiratie is ook in deze voorbeelden aanwezig. Beademing met een groter volume veroorzaakt, mede door een toename van de insufflatiesnelheid, een grotere daling van het slagvolume van het rechter ventrikel ten opzichte van dat van het linker tijdens de insufflatie.

De effecten van verschillende condities in het beademingspatroon op de doorstroming van rechter en linker harthelft kunnen als volgt worden samengevat:

- In de eindexpiratoire fase van een beademingscyclus zijn doorstroming van rechter en linker harthelft ongeveer gelijk, behalve bij korte expiratietijden.
- Tijdens de insufflatie neemt de doorstroming van de rechter harthelft af en met enige vertraging gebeurt dit ook aan de linker zijde. Hierdoor wordt tijdens de insufflatie de rechter harthelft minder belast (preload) dan de linker.
- Het verschil in doorstroming van rechter en linker harthelft wordt tijdens de insufflatie groter als de insufflatie sneller gaat.
- Tijdens de spontane expiratie neemt de doorstroming van de rechter harthelft snel toe, terwijl de doorstroming van de linker ook nu met enige vertraging terugkeert tot de eindexpiratoire waarde. Hierdoor treedt in de vroege fase van de expiratie een relatief grote belasting (preload) van de rechter harthelft op in verhouding tot die van de linker harthelft.
- Wordt de I:E verhouding gewijzigd dan wijzigen de faseverschuivingen dienovereenkomstig.

Indien de gestelde hypothese, dat de shuntperiode in belangrijke mate bepaald wordt door de verschillen in doorstroming van rechter en linker harthelft, juist is dan zal:

1. het begin van de shuntperiode bij de bovengenoemde vormen van beademing steeds direct na het begin van de expiratie vallen;
2. het einde van de shuntperiode, bij die dieren die een shunt hebben aan het begin van de insufflatie, beïnvloed kunnen worden door verandering van de insufflatiesnelheid. Zo mag men verwachten,
 - dat een shunt, die tijdens de gehele beademingscyclus bestaat, onderbroken kan worden door beademing met een kortere insufflatietijd bij een gelijkblijven van het insufflatievolume of door beademing met een groter insufflatievolume bij gelijkblijven van de insufflatietijd.
 - dat een shunt, die onderbroken wordt door de insufflatie, continu kan worden door beademing met een langere insufflatietijd bij gelijkblijven van het insufflatievolume of door beademing met een kleiner insufflatievolume bij gelijkblijven van de insufflatietijd.

V.1.3. Experimentele toetsing

Teneinde na te gaan of de consequenties van de gestelde hypothese experimenteel te verifiëren dan wel te falcificeren waren, werden 3 series experimenten gedaan. Het beademingspatroon werd hierbij op verschillende wijzen veranderd. Het effect van veranderingen in het begin van de expiratie op het begin van de shuntperiode werd nagegaan door de I-E verhouding te veranderen. Hierbij werd het insufflatievolume en de beademingsfrequentie constant gehouden, waardoor ook het effect van verandering van de insufflatiesnelheid op het einde van de shuntperiode kon worden nagegaan. Dezelfde effecten werden nagegaan door de beademingsfrequentie te veranderen bij een constante insufflatievolume en een constante I-E verhouding. Door vervolgens bij de experimenten waarbij de beademingsfrequentie werd gewijzigd het insufflatievolume aan te passen, werd op een derde wijze de insufflatiesnelheid veranderd en kon het effect hiervan bij verschillende beademingsfrequenties worden bestudeerd.

V.1.4. Een inspiratoire pauze

Omdat in de klinische situatie ook een beademingspatroon wordt gebruikt waarbij na de insufflatie een inspiratoire pauze wordt opgelegd, werden eveneens waarnemingen gedaan over de invloed van deze beademingsvorm op de shuntperiode, ook al was dit niet van belang voor de toetsing van de hypothese. Deze waarnemingen worden in dit kader gepresenteerd omdat ze in dezelfde groep proefdieren werden uitgevoerd. In figuur 35 is het effect van beademing met een inspiratoire pauze op het slagvolume van rechter en linker ventrikel weergegeven. Het gedaalde slagvolume van het rechter ventrikel door de insufflatie herstelt in het begin van de pauzeperiode enigszins. Hierna ontstaat een nieuwe stationaire toestand met een lagere waarde dan die aan het begin van de insufflatie. In de expiratie vindt slechts een gedeeltelijk herstel plaats omdat de expiratietijd in dit voorbeeld kort is. De vertraagde daling in het slagvolume van het

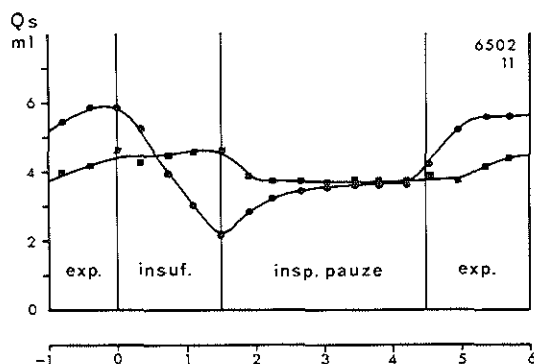


Fig. 35: Het slagvolume (Q_s) van rechter en linker ventrikel tijdens beademing met een inspiratoire pauze, zoals aangegeven in de tekening, uitgezet tegen de cyclustijd.
Voor verklaring, zie fig. 33.

linker ventrikel tijdens de insufflatie gaat door tot vroeg in de inspiratoire pauze. Dan wordt een nieuwe stationaire toestand bereikt, waarbij het slagvolume gelijk is aan dat van het rechter ventrikel. Ook hier vindt in de expiratie slechts een gedeeltelijk herstel plaats.

Te verwachten was, dat een inspiratoire pauze geen invloed zou hebben op het einde van de shuntperiode, aangezien dit einde in de insufflatie valt of reeds in het voorafgaande gedeelte van de expiratie (fig. 31). Het werd wel mogelijk geacht, dat een inspiratoire pauze het moment waarop de shuntperiode begon zou kunnen beïnvloeden. Tijdens een inspiratoire pauze is de doorstroming van de rechter en linker harthelft weliswaar gelijk (fig. 35), maar de transmurale drukken in de a. pulmonalis en de aorta zullen tijdens de pauzeperiode lager zijn dan aan het begin van de insufflatie (Schreuder et al., 1982; Versprille en Jansen, 1985). De invloed van deze drukverandering op de vullingsdruk van beide harthelften is bij pasgeboren biggen niet bekend, zodat het effect van een inspiratoire pauze op het begin van de shuntperiode niet te voorspellen is.

V.2. METHODE

Het onderzoek werd gedaan in 2 groepen van proefdieren. De proefdieren, instrumentatie, experimentele omstandigheden, meettechnieken en gegevensverwerking zijn reeds in IV.2 beschreven. Hier zal worden volstaan met het aanvullende protocol van de experimenten.

In een groep van 7 proefdieren werd de shuntperiode bepaald bij:

1. drie verschillende I:E verhoudingen en
2. twee verschillende inspiratoire pauzen.

Het insufflatievolume en de beademingsfrequentie werden hierbij constant gehouden.

De duur van de beademingscyclus bedroeg 4 sec.

Het onderzoeksprotocol is in tabel V-1 weergegeven. De eerste en laatste observaties zijn gekenmerkt door een vrijwel gelijke I:E verhouding. Het protocol kon niet bij alle experimenten volledig worden afgewerkt. De oorzaak was óf een bloeddrukval (exp 3304) óf een technische storing (exp 3306 en 3309). Het tijdsverloop tussen de inductie van de narcose en het begin van de eerste observatieserie bedroeg in de meeste experimenten ca. 2 uur. Bij 1 experiment was dit echter 7 uur ten gevolge van een technische storing aan de beademingspomp. Ondanks deze lange periode bleef het proefdier stabiel. De duur van de observatieperiode bedroeg $2\frac{1}{2}$ tot $3\frac{3}{4}$ uur. De oorzaak van de verschillen was het feit dat bij sommige experimenten niet alle beademingspatronen werden opgelegd en dat in andere experimenten soms een serie observaties moest worden herhaald.

In een tweede groep van 6 proefdieren werd de shuntperiode bepaald bij toenemende beademingsfrequenties in 2 series experimenten met:

1. een constant insufflatievolume
2. een aangepast insufflatievolume.

Het onderzoeksprotocol is in tabel V-2 weergegeven. In het onderzoek met een constant insufflatievolume werd de inspiratoire CO_2 -concentratie (F_{ICO_2}) verhoogd om de arteriële koolzuurspanning constant te houden. In 2 observatieseries (2310 freq. 60 en 2318 freq. 45) konden hierbij door technische storingen de looptijden niet worden berekend. In het tweede deel van het onderzoek werd bij 4 van de 6 proefdieren het insufflatievolume aangepast aan de hoge beademingsfrequentie bij beademing met buitenlucht, en wel zodanig dat de arteriële koolzuurspanning zo goed als gelijk was

Tabel V-1: Onderzoeksprotocol van de eerste groep van 7 proefdieren, waarbij observatieseries werden gedaan bij verschillende I:E verhoudingen en observatieseries met een inspiratoire pauze van verschillende duur.
De duur van de insufflatie, de inspiratoire pauze en de expiratie zijn uitgedrukt als een percentage van de beademingscyclus, die 4 sec. bedroeg.

GROEP I			
observatie-serie	insufflatie	insp. pauze	expiratie
I	44	00	56
II	25	00	75
III	25	25	50
IV	75	00	25
V	25	50	25
VI	50	00	50

Tabel V-2: Onderzoeksprotocol van de tweede groep van 6 proefdieren, waarbij in 2 series experimenten observatieseries werden gedaan bij verschillende beademingsfrequenties.
In de eerste serie experimenten (observatieseries I-IV) werd het insufflatievolume constant gehouden en werd de inspiratoire CO_2 -concentratie (F_{ICO_2}) aangepast om de arteriële koolzuurspanning constant te houden.
In de tweede serie experimenten (observatieseries V-VI) werd om dezelfde reden het insufflatievolume aangepast aan de hogere beademingsfrequentie bij beademing met buitenlucht.

GROEP II			
observatie-serie	frequentie (min^{-1})	insufflatie-volume	F_{ICO_2}
I	15	uitgang	0
II	30	als bij $f=15$	aangepast
III	45	idem	aangepast
IV	60	idem	aangepast
V	30	aangepast	0
VI	60	aangepast	0

aan de voorgaande waarden. In elk experiment varieerde de arteriële koolzuurspanning binnen ± 2 mmHg ten opzichte van de uitgangswaarde. Het tijdsverloop tussen de inductie van de narcose en het begin van de eerste observatieserie bedroeg ca. 2 uur. De duur van het eerste deel van de experimenten, beademing met verschillende frequenties en een gelijk insufflatievolume, was ca. $2\frac{1}{2}$ uur. In de 4 experimenten, waarbij ook het insufflatievolume werd veranderd, kwam daar nog $1\frac{1}{2}$ uur bij. Na elke verandering van de beademingsinstelling werd gewacht tot er een stationaire toestand was opgetreden van alle geregistreerde variabelen. De tijd tussen verandering van de beademingsinstelling en het begin van de observatieseries was minstens 20 minuten. Indien er tijdens de indicatorinjecties een verandering in de variabelen optrad, werd de observatieserie afgebroken.

V.3. RESULTATEN

V.3.1. De conditie van de proefdieren

In tabel V-3 zijn de waarden van de variabelen weergegeven die betrekking hebben op de conditie van de eerste groep proefdieren tijdens de eerste observatieseries en de veranderingen daarvan in de tijd. Om de veranderingen in de tijd te kunnen beoordelen werden de waarden van de laatste observatieseries vergeleken met die van de eerste series. In de tabel is te zien dat het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil gemiddeld 5% was gestegen en dat de aortadruk gemiddeld 5 mmHg was gedaald. Bij toetsing van de gemiddelde veranderingen met de gepaarde Student *t*-toets bleek alleen het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil aan het begin en einde van de experimenten significant ($p \leq 0.05$) gestegen te zijn.

Tabel V-3: De gemiddelde waarden van de variabelen die betrekking hebben op de conditie van de eerste groep proefdieren aan het begin van de experimenten en de gemiddelde Δ -waarden aan het einde van de experimenten.
N.S.: $p > 0.05$. Voor verdere afkortingen, zie tabel IV-1.

variabelen	eerste observatieserie		Δ waarden		t toets
	gem.	SD	gem.	SD	
$P_{T,p}$ cmH ₂ O	15	2	-1	1	N.S.
PaO_2 mmHg	70	3	-3	5	N.S.
$PaCO_2$ mmHg	39	3	-1	2	N.S.
ΔSO_2 %	43	7	+5	2	$p \leq 0.05$
Pao_{EE} mmHg	62	8	-5	8	N.S.
Pra_{EE} cmH ₂ O	-0.6	0.4	0	0.6	N.S.
f_H min ⁻¹	198	37	-3	15	N.S.
pH	7.48	0.04	0	0.03	N.S.

In tabel V-4 zijn de waarden die betrekking hebben op de conditie van de tweede groep proefdieren weergegeven. Aan het einde van deze experimenten werden geen waarnemingen verricht onder dezelfde beademingsomstandigheden als aan het begin. Om een indruk te krijgen over de veranderingen in de tijd werden de waarden, verkregen bij beademing met een frequentie van 60 min^{-1} en een insufflatievolume dat gelijk was aan het volume van de eerste observatieserie (observatieserie IV van tabel V-2), vergeleken met de waarden van de eerste observatieserie. Het arterio-veneuzo zuurstofverzadigingsverschil bleek met gemiddeld 8% gestegen te zijn en de aortadruk met gemiddeld 18 mmHg gedaald. Bij toetsing van de gemiddelde veranderingen bleek alleen de aortadruk significant ($p \leq 0.05$) gedaald te zijn. Ook in de observatieseries, waarbij het insufflatievolume werd aangepast aan de hoge beademingsfrequenties, was de verandering in de aortadruk significant verschillend van de gemiddelde druk tijdens de eerste observatieseries.

Tabel V-4: De gemiddelde waarden van de variabelen die betrekking hebben op de conditie van de tweede groep proefdieren aan het begin van de eerste serie experimenten en de gemiddelde Δ -waarden aan het einde van deze serie experimenten (observatieserie IV van tabel V-2). N.S.: $p > 0.05$. Voor verdere afkortingen, zie tabel IV-1.

variabelen	eerste observatieserie		Δ waarden		t toets
	gem.	SD	gem.	SD	
$\Delta S_{O_2} \%$	48	14	+ 8	10	N.S.
$P_{aoEE} \text{ mmHg}$	70	15	- 18	10	$p \leq 0.05$
$P_{raEE} \text{ cmH}_2\text{O}$	1.5	0.8	+ 0.3	0.9	N.S.
$f_H \text{ min}^{-1}$	200	34	+ 5	15	N.S.
pH	7.48	0.05	- 0.01	0.04	N.S.

V.3.2. De shunt door het foramen ovale

In figuur 36 is de relatie weergegeven tussen de shuntperiode en de beademingscyclus van de observatieseries in de eerste groep proefdieren, waarbij de I:E verhouding werd gewijzigd en een inspiratoire pauze werd opgelegd. Hierin is te zien dat er onder alle beademingsomstandigheden gedurende enige tijd in de beademingscyclus een shunt was. Bij verandering van de I:E verhouding verschoof het begin van de shuntperiode. Dit begin viel bij alle I:E verhoudingen direct na het begin van de expiratie. Een uitzondering vormden 2 observatieseries, waarbij er gedurende de gehele of nagenoeg de gehele beademingscyclus een shunt was (zie IV.3.3 voor de criteria). Indien er aan de insufflatie een inspiratoire pauze werd toegevoegd, dan bleef het begin van de shuntperiode in 5 van de 13 observatieseries direct na het begin van de expiratie optreden en verschoof dit begin bij de overige 8 naar de inspiratoire pauze.

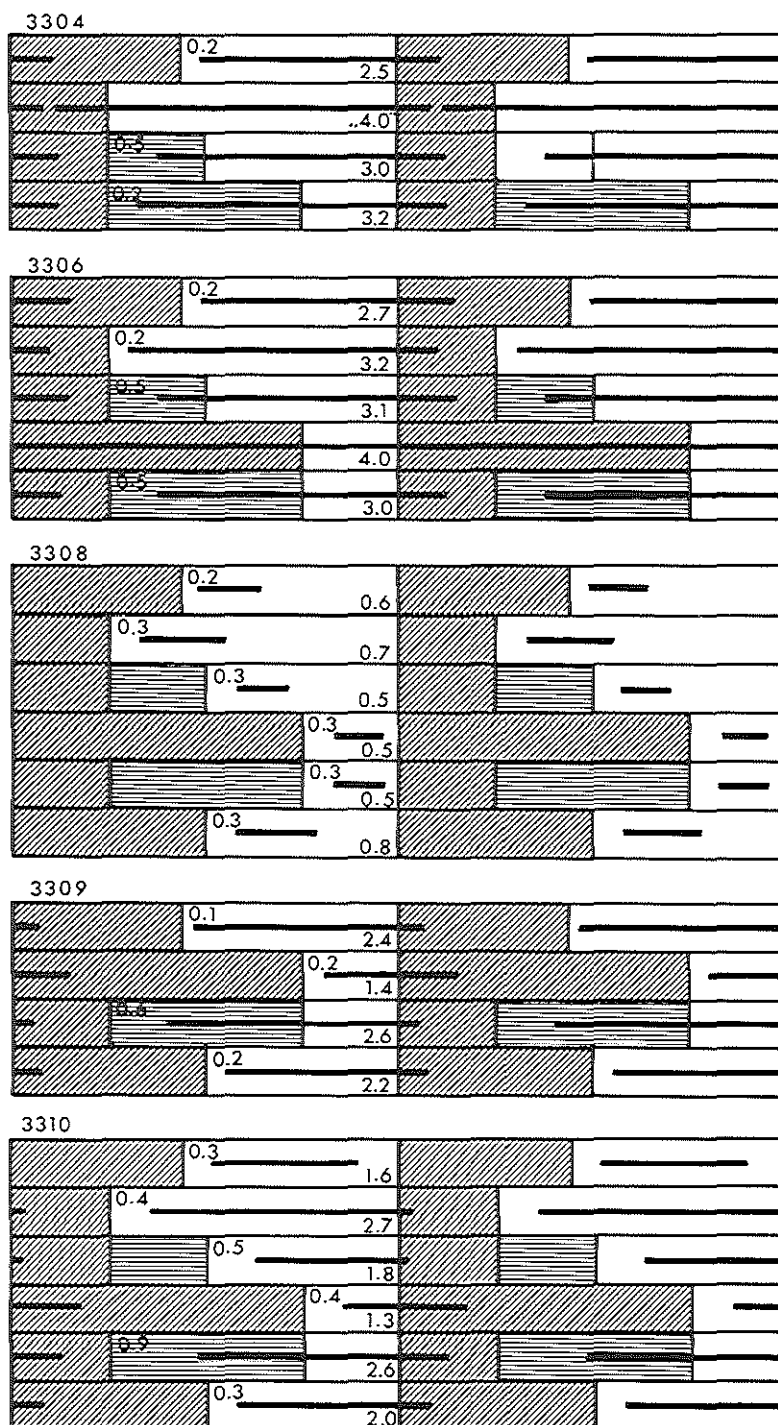


Fig. 36

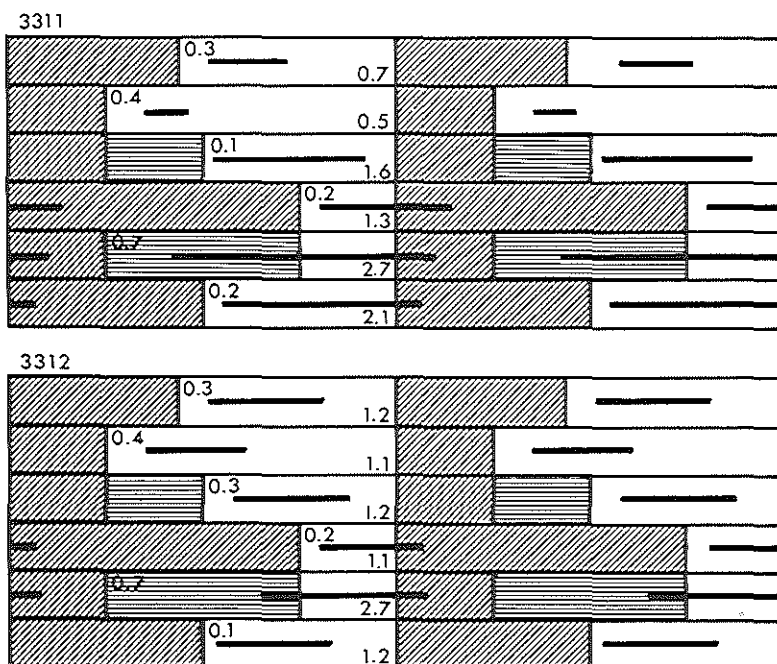


Fig. 36: Overzicht van de observatieseries van de eerste groep van 7 proefdieren, waarvan het protocol is aangegeven in tabel V-1.

De insufflatiefase van de beademingscyclus is met een diagonale arcering ///// aangegeven, de inspiratoire pauze met een horizontale arcering =====

In de observatieseries waarbij het begin van de shuntperiode in de inspiratoire pauze viel is de tijd tussen het einde van de insufflatie en het begin van de shuntperiode aangegeven in sec. Alle overige gegevens zijn verklaard in figuur 31.

Tabel V-5: De tijd tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode van de observatieseries in de eerste groep proefdieren, waarbij het begin van de shuntperiode na het begin van de expiratie viel.
De waarden zijn uitgedrukt in sec.
De verhouding: insufflatie-inspiratoire pauze-expiratie is uitgedrukt als een percentage van de shuntcyclus, die 4 sec. bedroeg.

Exp. no.	insufflatie-expiratoire pauze-expiratie					
	25.00.75	44.00.56	75.00.25	25.25.50	25.50.25	50.00.50
3304		0.2				
3306	0.2	0.2				
3308	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
3309		0.1	0.2			0.2
3310	0.4	0.3	0.4	0.5		0.3
3311	0.4	0.3	0.2	0.1		0.2
3312	0.4	0.3	0.2	0.3		0.1
gem.		0.3 ± 0.1 SD				N = 27

In tabel V-5 is van de observatieseries in de eerste groep proefdieren, waarbij de shuntperiode na het begin van de expiratie viel, de tijd weergegeven tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode. Deze tijd was gemiddeld $0.3 (\pm 0.1)$ SD)sec. (N=27).

In figuur 36 is te zien dat er bij 3 van de 7 dieren tijdens de eerste observatieserie aan het begin van de insufflatie een shunt was. Deze situatie veranderde bij de verschillende beademingspatronen niet. Bij de andere 4 dieren was er tijdens de eerste observatieserie geen shunt aan het begin van de insufflatie. Gedurende het experiment veranderde de situatie bij 3 van deze 4 zodanig dat er aan het begin van de insufflatie wel een shunt was. Eenmaal werd waargenomen dat de shunt aan het begin van de insufflatie weer verdween.

In figuur 37 is de relatie weergegeven tussen de shuntperiode en de beademingscyclus van de observatieseries in de tweede groep proefdieren, waarbij de beademingsfrequentie werd veranderd. Ook in deze groep trad er onder alle beademingsomstandigheden gedurende de beademingscyclus een shunt op. In 13 van de 30 observatieseries was deze zelfs continu of nagenoeg continu aanwezig. Bij beademing met een frequentie van 15 min^{-1} was er in 2 van de 6 experimenten tijdens de eerste observatieserie aan het begin van de insufflatie geen shunt. Bij beademing met een hogere frequentie en een gelijk insufflatievolume werd aan het begin van de insufflatie wel een shunt waargenomen. In deze 2 experimenten zijn geen observaties gedaan tijdens beademing met hoge frequenties en kleine insufflatievolumes. Bij de 4 overige dieren was er tijdens beademing met een frequentie van 15 min^{-1} een shunt aan het begin van de insufflatie. De shunt bleef bij 2 van deze dieren tijdens de eerste observatieserie gedurende de gehele beademingscyclus bestaan en verdween bij de 2 andere kortdu-

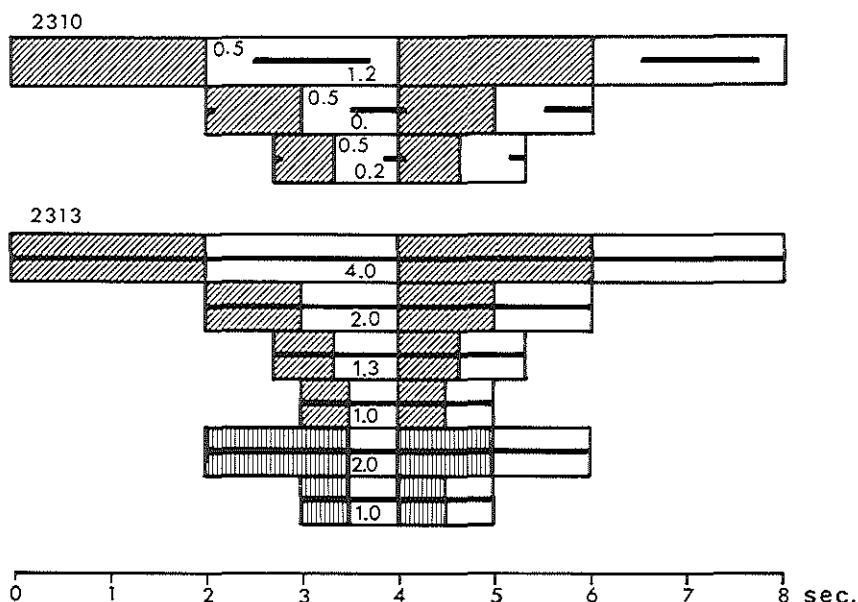


Fig. 37

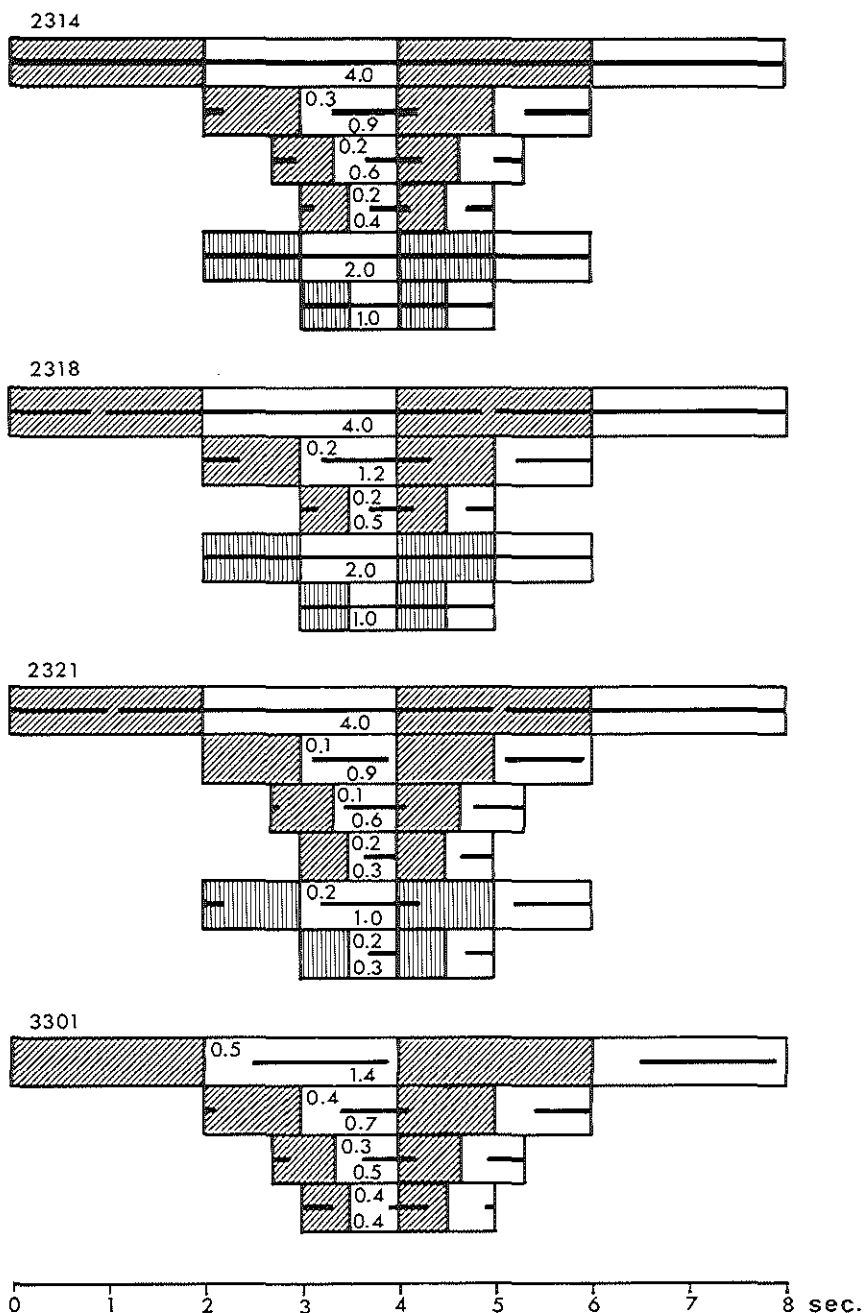


Fig. 37: Overzicht van de observatieseries van de tweede groep van 6 proefdieren, waarvan het protocol is aangegeven in tabel V-2.

In de observaties waarbij het insufflatievolume constant werd gehouden, is de insufflatiefase van de beademingscyclus met een diagonale // arcering aangegeven. In de observaties waarbij het insufflatievolume werd aangepast, is deze fase met een verticale arcering ||||| aangegeven. Alle overige gegevens zijn verklaard in figuur 31.

rend tijdens de insufflatie. Bij beademing met hogere frequenties en een constant insufflatievolume verdween de shunt bij 3 van de 4 dieren tijdens de insufflatie om direct na het begin van de expiratie weer te ontstaan. Als vervolgens bij hoge beademingsfrequenties het insufflatievolume werd aangepast, en dus kleiner, werd bij 2 van de 3 dieren gedurende de gehele beademingscyclus weer een shunt waargenomen.

Bij alle observatieseries, waarbij er gedurende een deel van de beademingscyclus een shunt bestond, viel het begin van de shuntperiode direct na het begin van de expiratie. De beademingsfrequentie en het insufflatievolume hadden hierop geen invloed. In tabel V-6 is van die observatieseries in de tweede groep proefdieren, waarbij de shunt gedurende een deel van de beademingscyclus bestond, de tijd aangegeven tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode. Deze tijd was gemiddeld 0.3 (± 0.1 SD)sec. (N17).

Tabel V-6: De tijd tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode in de tweede groep proefdieren, van die observatieseries waarbij er gedurende een deel van de beademingscyclus een shunt bestond.
De waarden zijn uitgedrukt in sec.

exp. no.	frequentie (min ⁻¹)					
	15	30	45	60	30	60
2310	0.5	0.5	0.5			
2313						
2314	0.3	0.3	0.2			
2318		0.2		0.2		
2321		0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
3301	0.5	0.4	0.3	0.4		
gem.	0.3 $\pm$ 0.1 SD					N = 17

V.3.3. De looptijdanalyse

In tabel V-7 en V-8 zijn het begin en einde en de duur van de shuntperiode met de bijbehorende standaarddeviaties weergegeven van de observatieseries in de eerste en tweede groep proefdieren. Het begin en einde van de shuntperiode zijn berekend vanaf het begin van de insufflatiefase. De standaarddeviaties waren gemiddeld resp. 0.07, 0.13 en 0.16 sec. In de observatieserie 3310:25-25-50 konden de standaarddeviaties niet worden berekend omdat er slechts 1 intermediaire looptijd bleek te zijn.

In de observatieseries 3310:25-50-25, 3311:25-50-25 en 3312:25-50-25 waren de lijnen door de maximale-, intermediaire- en minimale looptijden niet te construeren op de

Tabel V-7: Het begin en einde en de duur van de shuntperiode met de bijbehorende standaarddeviaties in de eerste groep proefdieren.
 Het begin en einde van de shuntperiode zijn berekend vanaf het begin van de insufflatiefase van de beademingscyclus.
 De waarden zijn uitgedrukt in sec. De verhouding: insufflatie-inspiratoire pauze-expiratie (I:IP:E) is uitgedrukt als een percentage van de shuntcyclus die 4 sec. bedroeg.

exp. no.	I:IP:E	begin	SD	einde	SD	duur	SD
		sec.		sec.		sec.	
3304	44.00.56	2.1	0.04	0.6	0.22	2.5	0.22
	25.00.75	—	—	—	—	„4.0“	—
	25.25.50	1.6	0.03	0.6	0.42	3.0	0.42
	25.50.25	1.4	0.08	0.6	0.18	3.2	0.19
3306	44.00.56	2.0	0.02	0.7	0.16	2.7	0.16
	25.00.75	1.3	0.02	0.5	0.14	3.2	0.14
	25.25.50	1.5	0.03	0.5	0.20	3.1	0.20
	75.00.25	—	—	—	—	4.0	—
	25.50.25	1.5	0.05	0.5	0.20	3.0	0.20
3308	44.00.56	2.0	0.08	2.6	0.10	0.6	0.10
	25.00.75	1.3	0.07	2.0	0.14	0.7	0.15
	25.25.50	2.3	0.09	2.8	0.10	0.5	0.10
	75.00.25	3.3	0.05	3.8	0.15	0.5	0.20
	25.50.25	3.3	0.06	3.8	0.11	0.5	0.13
	50.00.50	2.3	0.09	3.1	0.10	0.7	0.10
3309	44.00.56	1.9	0.09	0.3	0.28	2.4	0.30
	75.00.25	3.2	0.06	0.7	0.18	1.4	0.19
	25.50.25	1.8	0.05	0.5	0.15	2.6	0.15
	50.00.50	2.0	0.07	0.2	0.12	2.2	0.14
3310	44.00.56	2.1	0.10	3.7	0.15	1.6	0.20
	25.00.75	1.4	0.07	0.1	0.13	2.7	0.15
	25.25.50	2.3		0.1		1.8	
	75.00.25	3.4	0.12	0.7	0.14	1.3	0.19
	25.50.25	1.9	0.12	0.5	0.11	2.6	0.14
	50.00.50	2.4	0.03	0.3	0.14	2.0	0.15

Vervolg tabel V-7

exp. no.	I:IP:E	begin	SD	einde	SD	duur	SD
		sec.		sec.		sec.	
3311	44.00.56	2.1	0.08	2.9	0.14	0.7	0.20
	25.00.75	1.4	0.11	1.9	0.15	0.5	0.19
	25.25.50	2.1	0.04	3.7	0.18	1.6	0.20
	75.00.25	3.2	0.08	0.6	0.03	1.3	0.09
	25.50.25	1.7	0.14	0.4	0.19	2.7	0.24
	50.00.50	2.2	0.08	0.3	0.16	2.1	0.18
3312	44.00.56	2.1	0.04	3.3	0.14	1.2	0.10
	25.00.75	1.4	0.11	2.5	0.13	1.1	0.20
	25.25.50	2.1	0.07	3.4	0.16	1.2	0.20
	75.00.25	2.3	0.24	0.3	0.08	1.1	0.16
	25.50.25	1.7	0.14	0.4	0.19	2.7	0.24
	50.00.50	2.1	0.12	3.4	0.11	1.2	0.20
gem.	N = 34		0.08		0.16		0.18

Tabel V-8: Het begin en einde en de duur van de shuntperiode met de bijbehorende standaarddeviaties in de tweede groep proefdieren, van die observatieseries waarbij er gedurende een deel van de beademingscyclus een shunt bestond.
De waarden zijn uitgedrukt in sec.

exp. no.	freq.	begin	SD	einde	SD	duur	SD
	min. ⁻¹	sec.		sec.		sec.	
2310	15	2.6	0.07	3.9	0.39	1.2	0.39
	30	1.5	0.04	2.0	0.03	0.6	0.05
	45	1.2	0.05	0.0	0.00	0.2	0.05

Vervolg tabel V-8

exp. no.	freq. min. ⁻¹	begin	SD	einde	SD	duur	SD
		sec.		sec.		sec.	
2313	15	—	—	—	—	4.0	—
	30	—	—	—	—	4.0	—
	45	—	—	—	—	4.0	—
	60	—	—	—	—	4.0	—
	30	—	—	—	—	4.0	—
	60	—	—	—	—	4.0	—
2314	15	—	—	—	—	4.0	—
	30	1.3	0.03	0.2	0.09	0.9	0.10
	45	0.9	0.04	0.2	0.15	0.6	0.16
	60	0.8	0.03	0.1	0.01	0.4	0.03
	30	—	—	—	—	4.0	—
	60	—	—	—	—	4.0	—
2318	15	—	—	—	—	„4.0“	—
	30	1.3	0.05	0.4	0.05	1.2	0.08
	60	0.7	0.05	0.2	0.03	0.5	0.05
	30	—	—	—	—	4.0	—
	60	—	—	—	—	4.0	—
2321	15	—	—	—	—	„4.0“	—
	30	1.1	0.04	0.0	0.10	0.9	0.11
	45	0.8	0.04	0.1	0.07	0.6	0.08
	60	0.7	0.03	1.0	0.03	0.3	0.04
	30	1.2	0.03	0.1	0.07	1.0	0.08
	60	0.7	0.05	1.0	0.06	0.3	0.07
3301	15	2.6	0.05	0.0	0.14	1.4	0.15
	30	1.4	0.04	0.1	0.11	0.7	0.12
	45	1.0	0.05	0.2	0.19	0.5	0.19
	60	0.8	0.06	0.2	0.18	0.4	0.19
gem.	N = 17	0.04		0.10		0.11	

wijze zoals die in III.4 beschreven is. In figuur 38 is een voorbeeld van zo'n looptijdanalyse weergegeven. Op grond van het feit dat door deze punten 2 lijnen horizontaal aan de X-as te trekken waren, en uit de berekende gemiddelde maximale- en minimale looptijden, die werden vergeleken met de waarden van tabel IV-2, werd geconcludeerd dat er bij deze observaties slechts maximale- en minimale looptijden waren. De tijd, tussen het aankomstmoment voor de shuntopening van de laatste indicatorcurve met

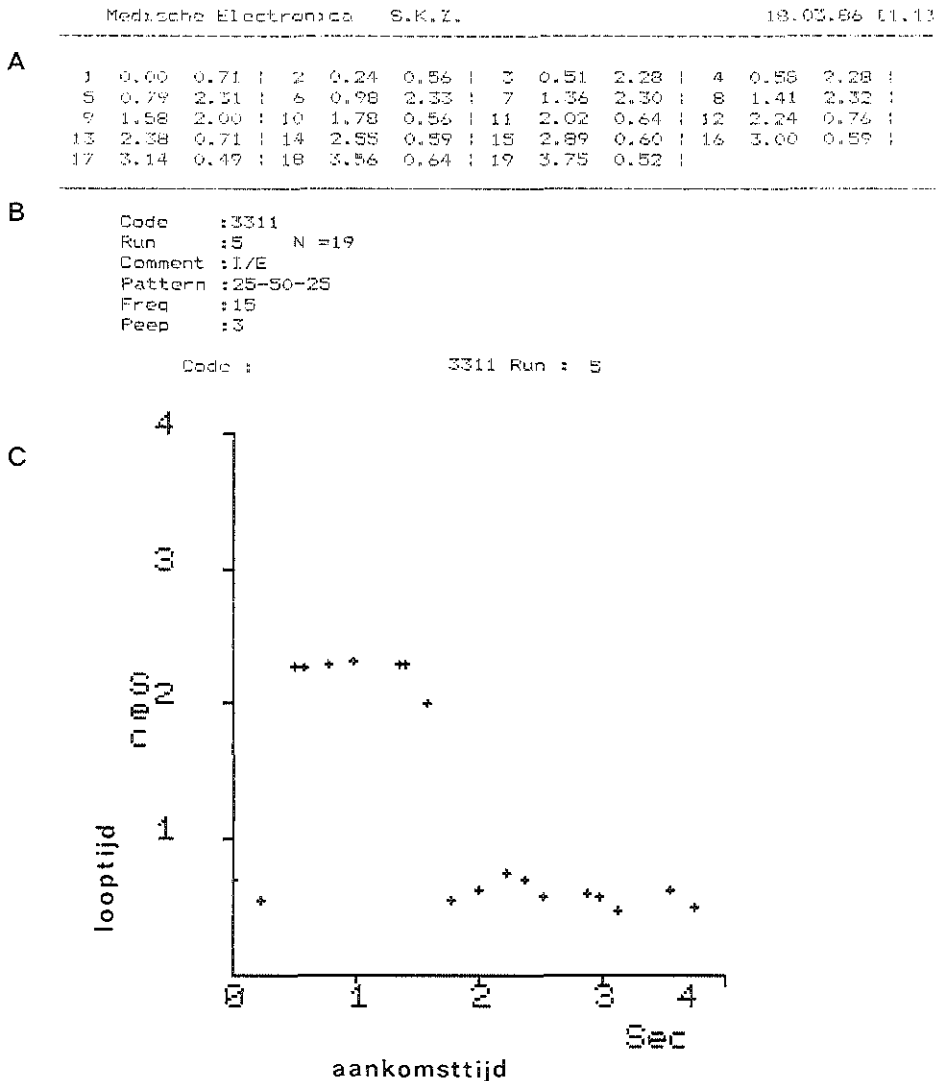


Fig. 38: De looptijdanalyse van een observatieserie waarin er een abrupte overgang van maximale naar minimale looptijden is. Verklaring als figuur 26.

een maximale looptijd en de eerste indicatorcurve met een minimale looptijd, was 0.15 tot 0.20 sec. Bij deze observaties werd aangenomen dat het begin van de shuntperiode midden tussen deze 2 aankomstmomenten viel. De looptijdanalyse van de observatieserie 3310:25-25-50 was moeilijk te interpreteren (fig. 39). In de figuur is te zien dat er geen of mogelijk 1 intermediaire looptijd was. Besloten werd om van de laatste veronderstelling uit te gaan.

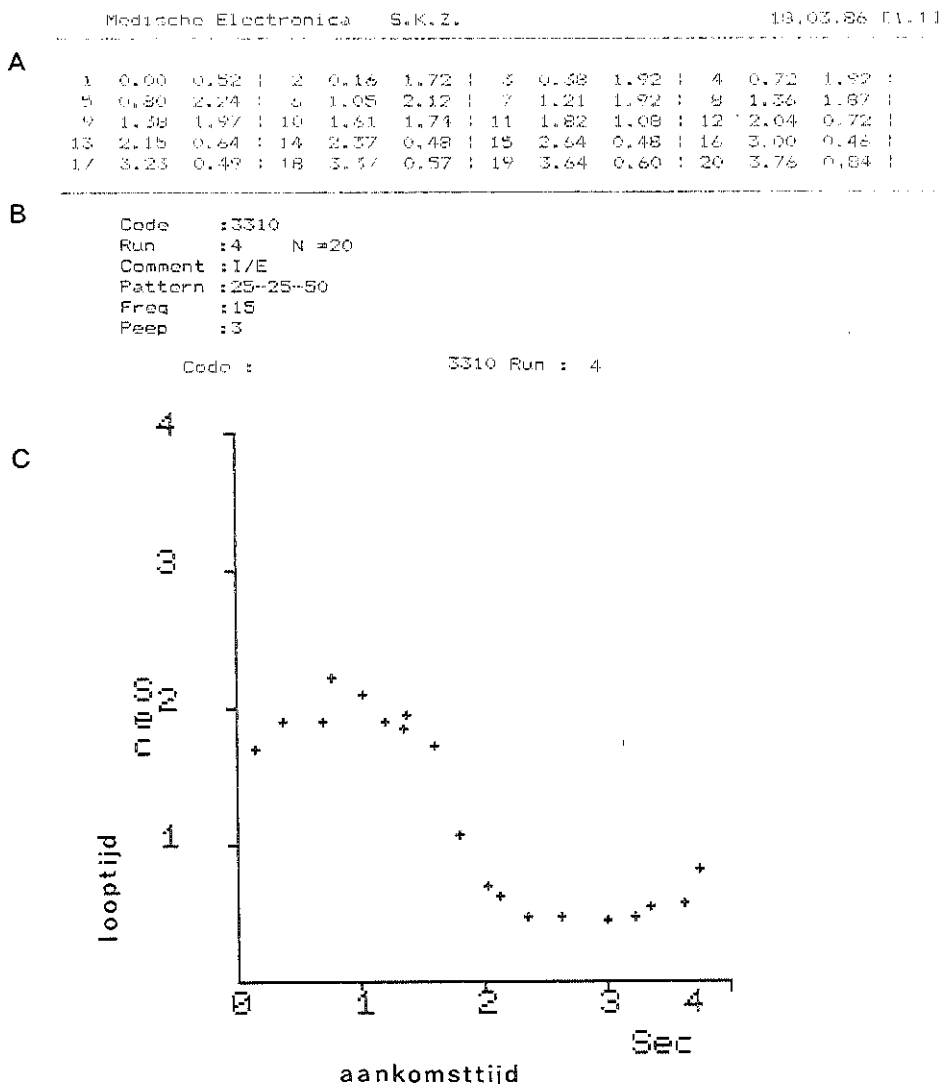


Fig. 39: De looptijdanalyse van de observatieserie 3310:25-25-50 waarin er geen of slechts 1 intermediaire looptijd is. Verklaring als figuur 26.

V.4. DISCUSSIE

V.4.1. De conditie van de proefdieren

Uit tabel V-3 blijkt dat in de eerste groep proefdieren, tijdens de ca. 2 uur durende observatieperiode, de aortadruk met gemiddeld 5 mmHg daalde en dat het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil met gemiddeld 5% toenam. De andere variabelen veranderden nauwelijks. Aangenomen werd dat veranderingen in het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil een indirecte maat zijn voor reciproke veranderingen in het hartminuutvolume (IV.2.3.5). Deze hemodynamische veranderingen zijn mogelijk toe te schrijven aan de pentobarbital narcose (Bailie et al., 1979; Buckley et al., 1979). Omdat de veranderingen in de aortadruk en het arterio-veneuze zuurstofverschil gering waren, werden de hemodynamische condities van de dieren voldoende stabiel verondersteld voor de onderlinge vergelijking van de verschillende observatieseries.

Uit tabel V-4 blijkt dat in de eerste serie experimenten van de tweede groep proefdieren de aortadruk gemiddeld 18 mmHg daalde en het arterio-veneuze zuurstofverzadigingsverschil gemiddeld 8% toenam. Doordat de condities niet onder dezelfde beademingsomstandigheden werden vergeleken, is het niet mogelijk in deze experimenten een nauwkeurige uitspraak te doen over de kwantitatieve veranderingen in de tijd. De berekende verschillen geven naast de veranderingen in de ca. 2½ uur durende observatieperiode ook de verschillen aan tussen 2 beademingsomstandigheden. De condities aan het einde van de eerste serie experimenten zijn waargenomen met een beademingsfrequentie van 60 min^{-1} en een zelfde insufflatievolume als aan het begin van de experimenten toen de beademingsfrequentie 15 min^{-1} was (observatieserie IV van tabel V-2). De beademingsvorm aan het einde van de eerste serie experimenten veroorzaakte derhalve een grotere gemiddelde intrathoracale druk en daarmee een lagere hartminuutvolume en een lagere arteriële druk. Dit impliceert dat de vermelde daling in arteriële druk en stijging in het arterio-veneuze zuurstofverschil (c.q. daling in hartminuutvolume) zeer waarschijnlijk slechts voor een deel veranderingen in de tijd weergegeven. Ondanks de daling in de aorta druk en het hartminuutvolume werd het zuurstoftransport naar de weefsels niet zodanig negatief beïnvloed dat er een acidose ontstond, wat blijkt uit de vrijwel constante pH bij een zelfde arteriële koolzuurspanning (V.2).

Tijdens de experimenten was de drukverhouding over het atrium septum aan het begin van de insufflatie waarschijnlijk niet altijd constant. Indirect is dit op te maken uit figuur 36. In deze figuur is te zien dat er in de experimenten 3308, 3310, 3311 en 3312 tijdens de eerste observatieserie geen shunt was aan het begin van de insufflatie. Tijdens het experiment veranderde de situatie bij 3 van de 4 dieren zo, dat er bij latere observaties aan het begin van de insufflatie wel een shunt was. Hieruit kan worden geconcludeerd dat bij deze 3 dieren het gemiddelde drukverschil over het atrium septum hoger werd. De verandering van het gemiddelde drukverschil aan het begin van de insufflatie is voor het toetsen van de hypothese echter niet van belang. Bij het

vergelijken van 2 beademingsomstandigheden binnen een zelfde proefdier zal met de mogelijkheid van een dergelijke verandering in het drukverschil echter wel rekening moeten worden gehouden.

V.4.2. De shunt door het foramen ovale

Het begin van de shuntperiode viel bij alle observatieseries, waarbij er tijdens een deel van de beademingscyclus een shunt bestond, direct na het begin van de expiratie. Bij verschuiving van het begin van de expiratie door verandering van de I:E verhouding (fig. 36) en door verhoging van de beademingsfrequentie (fig. 37) veranderde het begin van de shuntperiode hiermee overeenkomstig. De tijd tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode was bij alle observatieseries vrijwel gelijk en wel $0.3 (\pm 0.1 \text{ SD}) \text{ sec.}$ (tabel V-5 en V-6). De vaste relatie tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode kwam dus overeen met de relatie tussen het begin van de expiratie en het moment waarop de doorstroming van de rechter harthelft groter wordt dan dat van de linker (fig. 33). De grotere doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker aan het begin van de expiratie is de reden geweest om te voorspellen dat het begin van de shuntperiode direct na het begin van de expiratie zou vallen. Aangenomen werd dat, bij een grotere doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker, de gemiddelde druk in het rechter atrium zou toenemen. Hierdoor zou het gemiddelde drukverschil over het atriumseptum toenemen en zou er een shunt ontstaan als het momentane drukverschil over het atriumseptum gedurende een deel van de hartcyclus positief werd. Uit de resultaten mag worden geconcludeerd dat dit bij alle observaties het geval was.

In 3 van de 4 experimenten, waarbij de shunt gedurende de gehele of nagenoeg gehele beademingscyclus bestond bij beademing met een frequentie van 15 min^{-1} , verdween de shunt tijdens de insufflatie als de insufflatiesnelheid groter werd door verhoging van de frequentie en constant houden van het insufflatievolume (exp. 2314, 2318 en 2321). Tijdens de insufflatie neemt de doorstroming van de rechter en linker harthelft af en ontstaat er een verschil tussen beide, doordat de doorstroming van de rechter harthelft eerder afneemt dan dat van de linker (fig. 32). Dit verschil wordt groter als de insufflatie sneller gaat (fig. 33). Om deze reden werd voorspeld dat een shunt die gedurende de gehele beademingscyclus bestaat, onderbroken zou kunnen worden door verkorting van de insufflatietijd bij gelijkblijven van het insufflatievolume. Aangenomen werd, dat een snellere vermindering van de doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker, tot gevolg zou hebben dat de druk in het rechter atrium sneller daalde dan in het linker atrium en het gemiddelde drukverschil over het atrium septum afnam. Een bestaande shunt zou verdwijnen als het gemiddelde drukverschil zo laag werd, dat het momentane drukverschil gedurende de gehele hartcyclus negatief bleef. Uit de resultaten van de experimenten mag worden geconcludeerd dat dit in 3 van de 4 experimenten het geval was. Voorspeld werd dat ook het omgekeerde zou kunnen gebeuren en dat een shunt, die tijdens de insufflatie onder-

broken werd, bij verlenging van de insufflatietijd gedurende de gehele beademingscyclus zou blijven bestaan. Dit werd in 1 experiment (exp. 3306) ook waargenomen. In figuur 36 is te zien dat de shunt in dit experiment bij beademing met een insufflatietijd van 1,8 sec. tijdens de insufflatie verdwijnt (observatieserie 3306: 44-00-56) en bij een insufflatietijd van 3 sec. gedurende de gehele beademingscyclus blijft bestaan (observatieserie 3306: 75-00-25).

In 2 van de 3 experimenten, waarbij een shunt die bij beademing met een frequentie van 15 min^{-1} gedurende de gehele of nagenoeg gehele beademingscyclus bleef bestaan, en die bij beademing met hogere frequenties en een constante insufflatievolumen tijdens de insufflatie onderbroken werd, gebeurde dit laatste niet bij beademing met hoge frequenties en een aangepast (lager) insufflatievolumen (exp. 2313 en 2321). Hieruit kan worden geconcludeerd dat de insufflatiesnelheid in deze 2 experimenten bepalend is geweest voor het verdwijnen van de shunt. In figuur 34 wordt getoond dat het verschil in doorstroming van rechter en linker harthelft tijdens de insufflatie groter werd, naarmate het insufflatievolumen groter werd bij gelijkblijven van de insufflatietijd. Uit deze observatie is voorspeld dat het einde van de shuntperiode, bij dieren met een shunt aan het begin van de insufflatie, beïnvloed zou kunnen worden door verandering van de insufflatiesnelheid. Deze verwachting wordt in 2 van de 3 experimenten bevestigd. Het feit dat de shunt in het experiment 2321 bij beademing met hoge frequenties en een aangepast insufflatievolumen niet gedurende de gehele beademingscyclus bleef bestaan, hoeft niet in tegenspraak te zijn met de gestelde verwachting. Er werken namelijk 2 tegengestelde effecten op het verschil in doorstroming bij hogere beademingsfrequenties en een kleiner beademingsvolumen. De hogere frequentie en daardoor snellere insufflatie vergroot het verschil, het kleinere beademingsvolumen vermindert het verschil. Het is daarom mogelijk dat als resultante het verschil in doorstroming van rechter en linker harthelft tijdens de insufflatie, bij beademing met hoge frequenties en een aangepast insufflatievolumen, toch groter is dan tijdens de eerste observatieserie. Een niet uit te sluiten andere mogelijkheid kan zijn dat het gemiddelde drukverschil over het atrium septum aan het begin van de insufflatie in de loop van het experiment iets veranderd was, zoals ook in de experimenten 3310, 3311 en 3312 (fig. 36) als mogelijkheid werd geopperd. Tussen de 2 mogelijkheden valt niet verder te differentiëren met de beschikbare meetgegevens.

De waarneming in het experiment 3304 dat de shunt bij beademing met een insufflatietijd van 1 sec. gedurende vrijwel de gehele beademingscyclus bleef bestaan (observatieserie 3304: 25-00-75) is een uitzondering, omdat de shunt in dit experiment bij een langere insufflatietijd wel onderbroken werd, evenals tijdens de beademing met een insufflatietijd van 1 sec. en een inspiratoire pauze van 1 resp. 2 sec. Voor deze afwijkende waarneming is geen verklaring gevonden.

In de aanvullende experimenten, waarbij er na de insufflatie een inspiratoire pauze werd opgelegd, viel het begin van de shuntperiode bij een deel van de observatieseries in de pauzeperiode. Uit de resultaten blijkt dat bij de observaties, waarbij dit het geval was, de shunt tijdens de insufflatie verdween. Bij deze observatie was er dus een positief

drukverschil over het atrium septum voor het begin van de insufflatie en tijdens de inspiratoire pauze, als de doorstroming van beide harthelften gelijk was (fig. 35). Indien deze dieren zonder inspiratoire pauze werden beademd, viel het begin van de shuntperiode direct na het begin van de expiratie en bleef de shunt in de expiratie bestaan. Er waren bij de dieren, waarbij de shunt tijdens de insufflatie onderbroken werd, dus 2 condities waaronder de shunt weer kon ontstaan. Deze condities zijn een grotere doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker en een gelijke doorstroming van beide harthelften. Het begin van de shuntperiode valt bij deze dieren in die fase van de beademingscyclus waarin I van beide situaties als eerste optreedt. Het effect van een inspiratoire pauze op het begin van de shuntperiode kon niet worden voorspeld, omdat het effect van de drukveranderingen in de a. pulmonalis en aorta op de einddiastolische drukken van beide ventrikels niet te voorspellen was (V.1.4). De resultaten van de experimenten zijn evenwel niet strijdig met de gestelde hypothese. Wel is het opvallend dat het gedrag van de shunt vooral bepaald wordt door doorstromingsveranderingen in beide harthelften.

V.4.3. De looptijdanalyse

De bevinding dat er bij 3, mogelijk 4 (fig. 39) observatieseries, waarbij een inspiratoire pauze was opgelegd, slechts maximale- en minimale looptijden waren en geen intermediaire looptijden, is verrassend. Dit is uit hetgeen in hoofdstuk III is beschreven slechts te verklaren als aangenomen wordt dat de verblijfsduur van indicator voor de shuntopening kort was en het aantal indicatorinjecties gering. Deze verklaring is onwaarschijnlijk, omdat de tijd tussen het aankomstmoment van de laatste curve met een maximale looptijd en de eerste curve met een minimale curve veel korter was (0.15-0.20 sec.) dan de verblijfsduur van indicator voor de shuntopening.

Het ontbreken van intermediaire looptijden in enkele observatieseries is geen reden om aan te nemen dat de theoretische beschouwing over de looptijdanalyse hierdoor wordt ontkracht. Veeleer valt te denken aan onbekende toevallige omstandigheden die deze uitzondering op de regel veroorzaakt. De vraag blijft echter open of deze uitzonderingen toevallig zijn, aangezien ze alle 3 optreden bij beademing met een inspiratoire pauze van 1 sec.

V.5. CONCLUSIE

In dit hoofdstuk werd de hypothese getoetst dat het periodisch optreden en verdwijnen van een shunt door het foramen ovale tijdens de beademingscyclus bepaald wordt door periodische veranderingen in het drukverschil over het atrium septum, hoofdzakelijk als gevolg van de ongelijke wisseling in doorstroming van de rechter en linker harthelft tijdens de beademingscyclus. De hypothese werd getoetst in 3 series van experimenten, waarbij het beademingspatroon en daarmee de doorstroming van de beide harthelften werden gewijzigd. Als consequentie van de hypothese was voorspeld

dat het begin van de shuntperiode steeds na het begin van de expiratie zou vallen en dat het einde van de shuntperiode, bij dieren met een shunt aan het begin van de insufflatie, beïnvloed zou kunnen worden door verandering van de insufflatiesnelheid. De resultaten van de experimenten zijn in overeenstemming met de voorspellingen. De hypothese kan dus niet worden verworpen en wint aan waarschijnlijkheid.

CONTRASTECHOCARDIOGRAFIE EN LOOPTIJDANALYSE

VI.1. INLEIDING

VI.1.1. Vraagstelling

In hoofdstuk III is de ontwikkeling en toetsing van een methode beschreven waarmee door middel van looptijdanalyse de duur van de shuntperiode door het foramen ovale en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus kan worden bepaald. De looptijd werd berekend uit de aankomstmomenten van indicator-dilutiecurven in het rechter atrium bij het foramen ovale en in de aorta descendens. Voor detectie van indicator werd gebruik gemaakt van een thermistorcatheter in het rechter atrium en een catheter met een platina elektrode voor detectie van ascorbinaat in de aorta descendens. Als indicator werd een ascorbinezuuroplossing van kamertemperatuur in de v.cava inferior geïnjecteerd. Met behulp van deze methode is in hoofdstuk IV en V inzicht verkregen in de factoren die bij pasgeboren biggen de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden bepalen. De methode heeft voor klinische toepassing grote nadelen door het sterk invasieve karakter in verband met 3 catheters in de centrale circulatie. Om die reden werd getracht een methode te ontwikkelen die op grond van een noninvasieve detectiemethode een zelfde informatie kan leveren. Met behulp van contrastechocardiografie en looptijdanalyse werd de shuntperiode en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus bepaald. De resultaten van deze methode werden getoetst aan de hand van de eerder beschreven invasieve methode.

VI.1.2. Contrastechocardiografie

Echocardiografie berust op het principe dat geluidsgolven, afhankelijk van overgangen in weefseldichtheid, in meerdere of mindere mate worden teruggekaatst. Ultrageluid wordt als een bundel uitgezonden en de gereflecteerde signalen worden opgevangen. De gereflecteerde ultrageluids-informatie kan op een lijn worden afgebeeld. Op deze lijn wordt de positie van reflecterende structuren als een punt weergegeven. De plaats van een punt op de lijn is afhankelijk van de afgelegde afstand van het ultrageluid. Bij registratie van deze punten in de tijd (M-mode techniek) wordt een lijnenstelsel verkregen waarin structuren van het hart kunnen worden herkend (Gramiak en Shah, 1971).

In 1969 werd door Gramiak et al. beschreven dat injectie van indocyanine groen, resulteert in reflecties uit de hartholten en grote vaten. Deze reflecties werden door de auteurs toegeschreven aan microbellen, die uit opgeloste gassen van de injectievloeis-

stof zouden ontstaan. Injectie in de centrale circulatie blijkt niet noodzakelijk, zodat na injectie in perifere vaten met behulp van contrastechocardiografie op een nauwkeurig invasieve wijze hemodynamische studies kunnen worden gedaan (Seward et al., 1975; Fraker et al., 1979; Serruys et al., 1979; Muñoz et al., 1984). Zeer kleine R-L shunts kunnen met deze methode worden aangetoond (Pieroni et al., 1973; Valdez-Cruz et al., 1976; Bourdillon et al., 1980; Muñoz et al., 1984). Het principe van de shuntdetectie berust op het feit dat microbellen het longvaatbed niet passeren. Echocontrast in de linker harthelft kan dan ook alleen optreden als er op cardiaal niveau een R-L shunt bestaat.

VI.1.3. Contrastechocardiografie en looptijdanalyse

In de looptijdanalyse, zoals deze tot nu toe werd toegepast, werden de looptijden uitgezet tegen de aankomsttijden van indicator voor het foramen ovale. De looptijd was gedefinieerd als het tijdsverloop tussen het aankomstmoment van indicator in het rechter atrium voor het foramen ovale en het aankomstmoment van indicator in de aorta descendens. De aankomsttijd was gedefinieerd als het tijdsverloop tussen het begin van de insufflatie en het aankomstmoment van indicator voor het foramen ovale. Als gevolg van de anatomische bouw van het hart is een gelijktijdige visualisatie van het rechter atrium en de aorta descendens met M-mode echocardiografie niet mogelijk. Wel is het mogelijk de aorta ascendens en het uitstroomgebied van het rechter ventrikel gelijktijdig in beeld te brengen. Indien als indicator echocontrast wordt gebruikt, kan met de M-mode techniek het aankomstmoment van indicator in het uitstroomgebied van het rechter ventrikel en het aankomstmoment van indicator in de aorta ascendens worden bepaald. Het tijdsverloop tussen de aankomst van indicator op deze beide plaatsen kan dan als de looptijd worden gebruikt. Dit tijdsverloop is korter dan het tijdsverloop tussen de aankomst van indicator voor het foramen ovale en in de aorta descendens. Voor de bepaling van de shuntperiode is dit echter geen bezwaar. In de looptijdanalyse wordt namelijk geen gebruik gemaakt van de absolute waarden van de looptijden, maar van de periode in de beademingscyclus waarin de looptijden minimaal zijn (III.4).

Maximale looptijden worden bij contrastechocardiografie niet gemeten, omdat de indicator bij passage door de long verloren gaat. Voor de looptijdanalyse is ook dit geen bezwaar, omdat bij de analyse niet de duur van de maximale looptijden van belang zijn, maar de aankomstmomenten voor het foramen ovale van die indicatorcurven waarbij alle indicator door de long gaat. Bij de indicatorinjecties waarbij dit het geval is, wordt de indicator wel in de rechter harthelft maar niet in de linker harthelft waargenomen.

Bij de bepaling van de shuntperiode in relatie tot de beademingscyclus met behulp van contrastechocardiografie wordt een fout geïntroduceerd. De indicator wordt namelijk later in de beademingscyclus gedetecteerd, doordat de detectie in het uitstroomgebied van het rechter ventrikel plaatsvindt en niet in het rechter atrium voor het foramen ovale. De grootte van deze fout is afhankelijk van het aankomstmoment van indicator

in het rechter atrium ten opzichte van de hartcyclus. De maximale fout is niet groter dan de duur van de periode waarover de tricuspidalklep binnen de hartcyclus gesloten is, plus de uiterst korte passagetijd van het foramen ovale naar het uitstroomgebied van het rechter ventrikel. Het begin en einde van de shuntperiode zullen door een dergelijke fout hoogstens 0.2 sec. later in de beademingscyclus vallen bij een hartfrequentie van ca. 150 min^{-1} en dus een hartcyclusduur van 0.4 sec.

VI.2. METHODE

Om de noninvasieve detectiemethode te toetsen aan de eerder beschreven invasieve methode werden in 2 experimenten 7 waarnemingsseries gedaan bij verschillende beademingspatronen. Na injectie van indicator in de v. cava inferior, op verschillende momenten in de beademingscyclus, vond gelijktijdige detectie plaats met beide meettechnieken. Uit de op deze wijze verkregen resultaten werd met de looptijdanalyse de shuntperiode en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus bepaald. De proefdieren, instrumentatie, experimentele omstandigheden, meettechnieken en gegevensverwerking zijn reeds in IV.2 beschreven. Hier zal worden volstaan met een aanvullende protocol. Om bij contrastechocardiografie meer contrastreflectie te verkrijgen werd vooraf door de injectievloeistof CO_2 geleid (Meltzer et al., 1981). Voor de detectie van contrast met behulp van echocardiografie werd gebruik gemaakt van een echograaf (Organon-Teknika, Echocardiovisor S.E.) en een 7.5 MHz transducer (K.B. Aerotech). De transducer werd in een zodanige positie op de thorax geplaatst, dat het uitstroomgebied van het rechter ventrikel, de aorta ascendens en het linker atrium in beeld waren. Aangenomen werd dat de juiste positie was gevonden als de voornoemde structuren te zamen met de aortaklep werden gezien. De tijdafhankelijke versterker van de echograaf werd zo ingesteld dat er geen overstraling plaats vond van de contrastecho's. Aangenomen werd dat er een shunt door het foramen ovale was, als er na indicatorinjectie reflecties van contrast in het uitstroomgebied van het rechter ventrikel werden waargenomen, en als er tenminste 5 contrastreflecties in de aorta werden gezien (Kronik et al., 1979). Als aankomstmoment van indicator werden de eerste waargenomen echobeelden in het uitstroomgebied van het rechter ventrikel en in de aorta ascendens gebruikt. Het echografisch onderzoek en de bepaling van de aankomstmomenten van de contrastecho's werd door een onderzoeker gedaan die verder niet betrokken was bij de rest van het onderzoek. In figuur 40 is een voorbeeld gegeven van een observatie waarbij de indicator gelijktijdig noninvasief en invasief werd gedetecteerd.

VI.3. RESULTATEN

In tabel VI-1 zijn het begin en einde en de duur van de shuntperiode met de bijbehorende standaarddeviaties berekend na detectie van indicator met de 2 meettechnieken

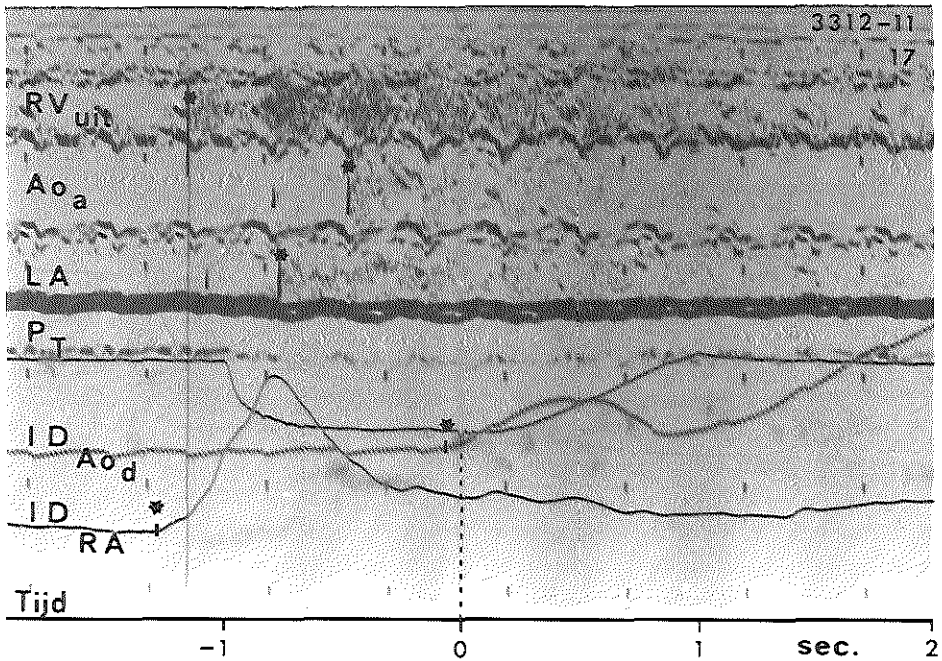


Fig. 40: Registratie van een observatie waarbij de indicator gelijktijdig noninvasief en invasief werd gedetecteerd.

Het aankomstmoment van indicator op de verschillende meetplaatsen is met een * aangegeven.

- RV_{uits} : het uitstroomgebied van het rechter ventrikel
 - Ao_a : de aorta ascendens
 - LA : het linker atrium
 - P_T : de tracheadrukcurve
 - ID_{Ao_d} : de indicatorcurve (ascorbinaatconcentratie) geregistreerd in de aorta descendens
 - ID_{RA} : de indicator curve (temperatuur) geregistreerd in het rechter atrium voor het foramen ovale
 - Tijd_{as} : T=0 is het begin van de insufflatie. Negatieve tijd geeft het einde van de voorgaande beademingscyclus aan.
- De beademingscyclus is 4 sec. I:IP:E = 25:50:25.

weergegeven. Om de resultaten van beide meettechnieken te kunnen vergelijken, is in figuur 41 het correlatiediagram weergegeven van de tijdmomenten in de beademingscyclus van de 7 observatieseries, waarbij het begin en einde van de shuntperioden werden bepaald met de noninvasieve en de invasieve meettechniek. De regressievergelijking van de punten luidt $y = 0.07 + 1.00x$.

De duur van de shuntperiode en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus, die met de 2 meettechnieken zijn verkregen, worden in figuur 42 gepresenteerd. Het begin en einde van de shuntperiode vallen met beide detectiemethoden in dezelfde fase van de beademingscyclus. De absolute waarden van de tijd tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode, en de absolute waarde van de shuntperiode vertonen slechts kleine verschillen.

Tabel VI-1: Het begin en einde en de duur van de shuntperiode met de bijbehorende standaarddeviaties van die observatieseries waarbij de shuntperiode gelijktijdig werd bepaald met de invasieve en de noninvasieve detectiemethode.
Het begin en einde van de shuntperiode zijn berekend vanaf het begin van de beademingscyclus.
De waarden zijn uitgedrukt in sec.

Invasieve methode							
exp. no.	I:IP:E	begin	SD	einde	SD	duur	SD
		sec.		sec.		sec.	
3311	50.00.50	2.1	0.04	0.3	0.10	2.1	0.10
	50.00.50	2.2	0.03	0.7	0.12	2.5	0.12
	75.00.25	1.9	0.06	1.3	0.06	3.4	0.08
3312	50.00.50	2.1	0.09	3.4	0.18	1.3	0.20
	25.00.75	1.3	0.07	2.2	0.12	0.9	0.14
	75.00.25	3.1	0.06	0.2	0.16	1.0	0.17
	25.50.25	3.4	0.09	0.2	0.10	0.9	0.13
gem.	N = 7	0.06		0.12		0.13	

Noninvasieve methode							
exp. no.	I:IP:E	begin	SD	einde	SD	duur	SD
		sec.		sec.		sec.	
3311	50.00.50	2.3	0.03	0.3	0.10	2.0	0.10
	50.00.50	2.4	0.04	0.7	0.44	2.3	0.44
	75.00.25	2.0	0.06	1.4	0.09	3.4	0.11
3312	50.00.50	2.2	0.12	3.5	0.21	1.2	0.20
	25.00.75	1.5	0.11	2.5	0.16	1.0	0.79
	75.00.25	3.1	0.11	0.2	0.25	1.1	0.28
	25.50.25	3.4	0.10	0.2	0.13	0.9	0.16
gem.	N = 7	0.08		0.20		0.21	

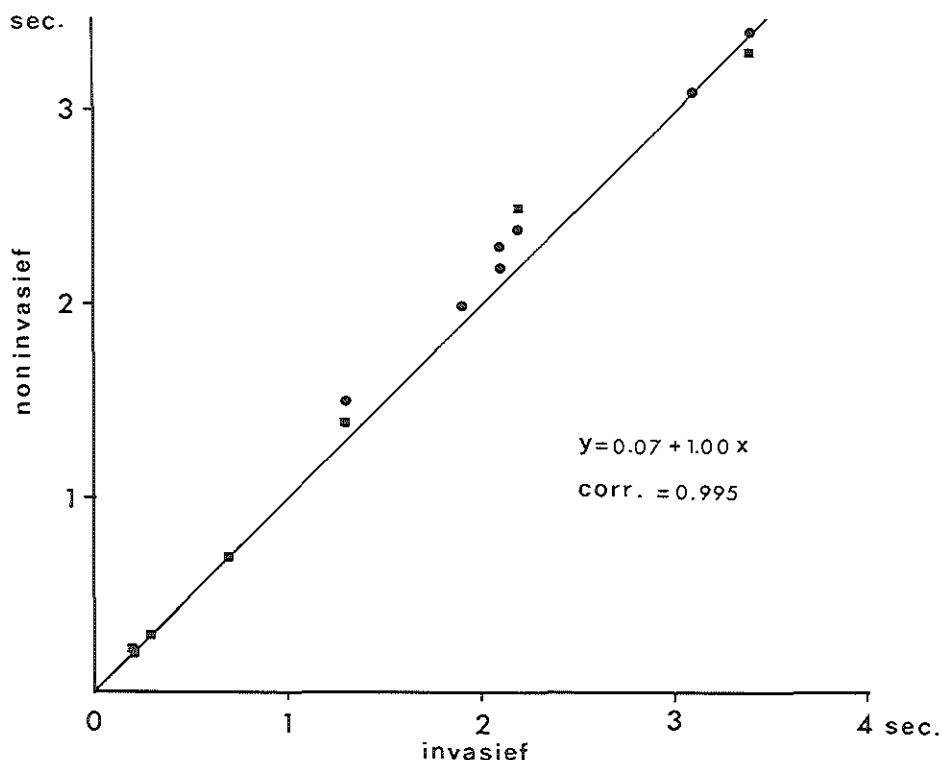


Fig. 41: Correlatiediagram van de tijdsmomenten in de beademingscyclus van de 7 observatieseries, waarbij het begin (●) en het einde (■) van de shuntperiode gelijktijdig werden bepaald met de noninvasieve detectiemethode met behulp van contrastechocardiografie en met de invasieve methode door detectie van koude en ascorbinaat. In het diagram is tevens de identiteitslijn getrokken.

VI.4. DISCUSSIE

In dit hoofdstuk is het aankomstmoment van indicator op 2 plaatsen in de circulatie gelijktijdig bepaald met een noninvasieve en een invasieve detectiemethode. Met de looptijdanalyse is vervolgens de shuntperiode en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus berekend. Bij vergelijking van de resultaten blijken er slechts kleine verschillen te bestaan (fig. 41 en 42). De regressievergelijking van de verkregen tijdsmomenten in de beademingscyclus valt zo goed als samen met de identiteitslijn in figuur 41. Uit deze waarnemingen mag worden geconcludeerd dat indicatordetectie met behulp van contrastechocardiografie een methode is die in betrouwbaarheid niet verschilt van de eerder beschreven invasieve methode.

Om de 2 detectiemethoden te kunnen vergelijken werden gelijktijdige metingen gedaan na injectie van indicator in de v. cava inferior. Zoals eerder beschreven kan echter voor contrastechocardiografie met een injectie in een perifere vene worden volstaan. Bij een oriënterend onderzoek bleek dat er bij injectie in een perifere vene van 0.2 ml

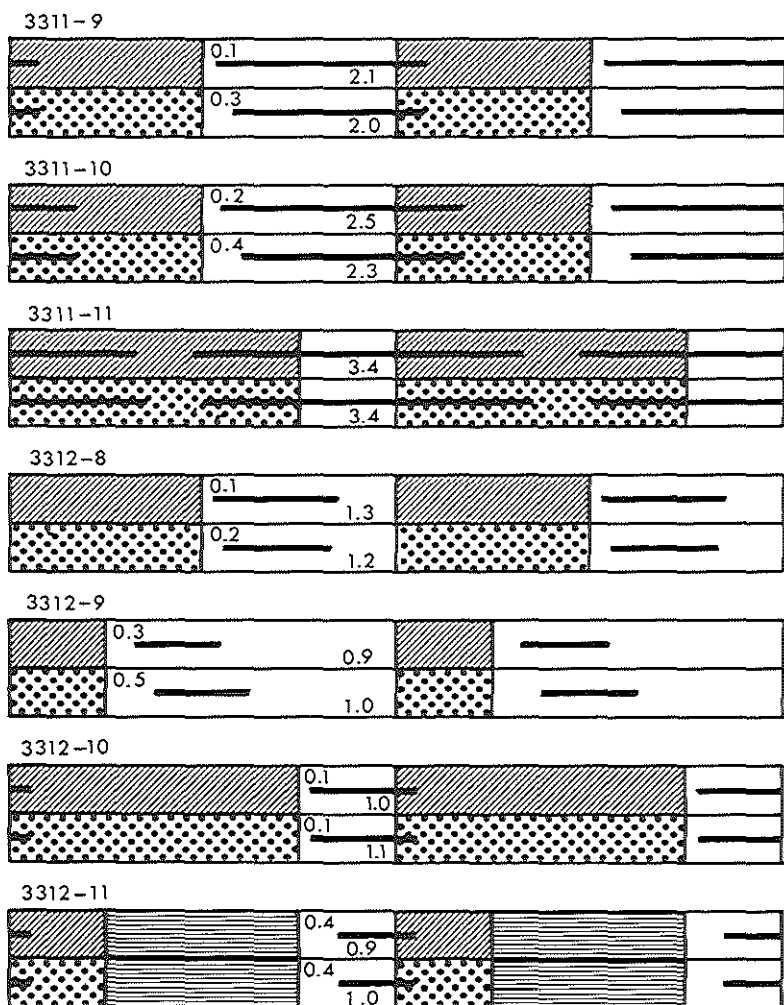


Fig. 42: Overzicht van de 7 observatieseries waarbij de shuntperiode gelijktijdig werd bepaald met de invasieve methode door detectie van koude en ascorbinaat en met de noninvasieve detectiemethode met behulp van contrastechocardiografische methode.

De insufflatiefase is bij de resultaten verkregen met de invasieve detectiemethode met een diagonale arcering //, aangegeven en bij de noninvasieve methode met een raster *•••••.

vloeistof, waardoor CO₂ was geleid, voldoende contrast kon worden verkregen om shunts door het foramen ovale aan te kunnen tonen.

Contrastechocardiografie en looptijdanalyse kan als een even betrouwbare methode worden beschouwd als de eerder beschreven invasieve methode om de shuntperiode door het foramen ovale en de relatie van deze periode tot de beademingscyclus te bepalen. Het contrast kan waarschijnlijk worden verkregen door een geringe hoeveel-

heid vloeistof via een perifere vene te injecteren. Dit opent de mogelijkheid om, ook bij pasgeboren kinderen, de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden te bestuderen.

ALGEMENE DISCUSSIE

VII.1. DE SHUNTGROOTTE EN DE LOOPTIJDANALYSE

De R-L shunt door het foramen ovale komt onder beademingsomstandigheden overeen met de modelmatige voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur (fig. 11 en 15). Op grond van een theoretische analyse werd aannemelijk gemaakt dat de grootte van deze shunt niet te bepalen is met de indicatordilutiemethode (hoofdstuk II). De redenen hiervoor zijn het wisselende drukverschil over het atriumseptum (fig. 15) en het wisselende indicatorconcentratieverloop voor de shuntopening (fig. 17). Bij het gebruik van de indicatordilutiemethode voor de bepaling van de grootte van een shunt, bijvoorbeeld tijdens hartcatheterisaties, zal met de bovengenoemde variabelen rekening moeten worden gehouden, vooral als dit onderzoek tijdens beademing plaatsvindt.

Om de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden te kunnen bestuderen werd een methode ontwikkeld, looptijdanalyse genoemd, waarmee het begin en einde van de shuntperiode kon worden bepaald. Met behulp van de looptijdanalyse werd in dit onderzoek het effect van verschillende beademingspatronen op het ontstaan en verdwijnen van de shunt nagegaan (N79, fig. 31, 36, 37 en 42). In 15 observatieseries bleek er gedurende de gehele of nagenoeg gehele beademingscyclus een shunt te bestaan. In 64 overige observaties kon het begin en einde van de shuntperiode worden bepaald. De berekende standaarddeviaties van het begin en einde van de shuntperiode waren gemiddeld respectievelijk 0.07 en 0.13 sec. (N=63, tabel IV-3, V-7, V-8 en VI-1). De eerste standaarddeviatie is klein, de laatste wat groter. De reden voor deze grotere waarde is vooral het relatief geringe aantal indicatorinjecties waarmee moest worden volstaan om een te grote vochtbelasting te voorkomen. Geconcludeerd mag worden dat in dit onderzoek de looptijdanalyse een betrouwbare methode is geweest om het ontstaan en verdwijnen van de shunt in relatie tot het beademingspatroon te bestuderen.

De duur van de shuntperiode kan geen informatie geven over de grootte van de shunt, ook niet als de stroomsterkte door het foramen ovale, bijvoorbeeld met echodoppler technieken, bepaald zou kunnen worden. De shuntperiode van een periodische cyclische shunt van korte duur, bepaald met behulp van de looptijdanalyse, geeft immers geen informatie over de tijd waarin het foramen ovale open is, maar slechts over de tijd waarin er shunts optreden (fig. 24).

De looptijdanalyse kan bij pasgeboren kinderen worden gebruikt om onder beademingsomstandigheden de R-L shunt door het foramen ovale te bestuderen, door voor

de detectie van indicator gebruik te maken van contrastechocardiografie (hoofdstuk VI). Bij het gebruik van deze methode is er slechts een perifere infuus nodig. Een volumebelasting door injectie van indicator kan vermeden worden door als injectievloeistof het bloed van de patiënt te gebruiken (Elzenga en Spritzer, 1984) of medisch puur CO₂ (Muñoz et al., 1984). Contrastechocardiografie en looptijdanalyse bleek een even betrouwbare methode voor de bepaling van de shuntperiode als de invasieve methode waarbij gebruik werd gemaakt van 2 catheters in de centrale circulatie (fig. 41 en 42).

VII.2. DE SHUNT TIJDENS DE BEADEMINGSCYCLUS

In dit onderzoek werd tijdens beademing altijd gedurende enige tijd een R-L shunt door het foramen ovale gevonden (fig. 31, 36, 37, 42). Indien de shunt niet gedurende de gehele beademingscyclus werd waargenomen, viel het begin van de shuntperiode, met uitzondering van enkele observaties waarbij met een lange inspiratoire pauze werd beademd, direct na het begin van de expiratie. De tijd tussen het begin van de expiratie en het begin van de shuntperiode was gemiddeld 0.3 (± 0.1 SD) sec. (N=64). Het ontstaan van een shunt aan het begin van de expiratie werd verklaard door de grotere doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker aan het begin van de expiratie (fig. 32, 33, 34, en 35), waardoor de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus hoger werd dan in het linker.

De beademingsfrequentie was in dit onderzoek over het algemeen laag (15 min⁻¹), waardoor een relatief groot insufflatievolume nodig was om normocapnie te verkrijgen. Dit relatief grote insufflatievolume is waarschijnlijk niet de reden geweest waarom er aan het begin van de expiratie altijd een shunt werd gevonden. In figuur 34 is te zien dat ook bij beademing met een klein insufflatievolume de doorstroming van de rechter harthelft aan het begin van de expiratie groter is dan dat van het linker.

De hypothese, dat het periodisch optreden en verdwijnen van een shunt tijdens een beademingscyclus bepaald wordt door periodische veranderingen in het drukverschil over het atriumseptum, hoofdzakelijk als gevolg van de ongelijke wisseling in de doorstroming van rechter en linker harthelft tijdens de beademingscyclus, werd in dit onderzoek getoetst en kon niet worden verworpen (hoofdstuk V). Onder beademingsomstandigheden werd altijd gedurende enige tijd een shunt door het foramen ovale gevonden bij de gebruikte pasgeboren biggen. Het is waarschijnlijk dat dit bij pasgeboren kinderen ook het geval zal zijn.

Een shunt door het foramen ovale in relatie tot de beademing is niet eerder beschreven. Een dergelijke shunt is wel beschreven bij pasgeboren kinderen met een persisterende pulmonale hypertensie, die vanwege ernstige hypoxie beademd moesten worden. De shunt zou het gevolg zijn van de hoge druk in de a. pulmonalis, die werd veroorzaakt door vasoconstrictie van het longvaatbed (Gersony et al., 1969, 1976; Siassi et al., 1971; Peckham en Fox, 1978; Heymann, 1983).

Aangenomen mag worden dat een shunt door het foramen ovale tijdens beademing bij

pasgeboren kinderen niet alleen wordt veroorzaakt door pulmonale hypertensie, maar ook door de effecten van de beademing zelf. Dit heeft klinische implicaties, want bij het vaststellen van een dergelijke shunt zal deze niet altijd dienen te worden geïnterpreteerd als een teken van pulmonale hypertensie (Meijboom et al., 1981; Linday et al., 1983) en hoeft dus therapeutische interventie met vasoactieve stoffen niet altijd geïndiceerd te zijn (Goetzmann et al., 1976; Philips et al., 1983).

VII.3. DE SHUNT AAN HET BEGIN VAN DE INSUFFLATIE

In dit onderzoek werd aangetoond dat er bij circa de helft van de dieren aan het begin van de insufflatie een shunt door het foramen ovale was en dat bij een deel van deze proefdieren de shunt tijdens de insufflatie verdween (fig. 31). Of het verdwijnen van de shunt tijdens de insufflatie een gunstig effect heeft op het zuurstoftransport naar de weefsels is niet nagegaan. Het is goed mogelijk dat dit niet het geval is, omdat het slagvolume van rechter en linker ventrikel tijdens de insufflatie afnemen (fig. 32, 33, 34 en 35). Dit zou nader onderzocht kunnen worden. Het lijkt echter zinnvoller om na te gaan of een shunt aan het begin van de insufflatie beïnvloed zou kunnen worden.

Alvorens hierover te speculeren zullen de factoren worden besproken die de druk in het atrium en het drukverschil over het atrium septum bepalen.

De druk in het atrium wordt onder andere bepaald door het bloedvolume in het atrium aan het eind van de diastole, de elastische eigenschappen van het atrio-ventriculaire systeem, de veneuze toevoer naar het atrium, de contractiekracht van het atrium, de stromingsweerstand over de atrio-ventriculair klep, het bloedvolume in het ventrikel aan het begin van de diastole, de elastische eigenschappen van het ventrikel en de uitbolling van de atrio-ventriculair klep in het atrium tijdens de ventrikel systole. Het bloedvolume in het ventrikel aan het begin van de diastole is gelijk aan het bloedvolume in het ventrikel aan het eind van de systole. Dit bloedvolume wordt weer bepaald door het volume in het ventrikel aan het begin van de systole, de contractiekracht van het ventrikel en de druk waartegen het ventrikel het bloed uitpomp. De hiervoor genoemde factoren zijn voor rechter en linker atrium niet gelijk, waardoor de gemiddelde druk in het linker atrium hoger is dan die in het rechter en het momentane drukverschil tijdens de hartcyclus sterk wisselt. Het wisselende momentane drukverschil tijdens de hartcyclus wordt onder andere toegeschreven aan het kleinere en minder rekbaar atrio-veneuze systeem van het linker atrium ten opzichte van dat van het rechter atrium (Cournand et al., 1947; Little, 1949; Little et al., 1949; Opdyke et al., 1948; Alexander et al., 1975), een grotere weerstand van de mitraalklep ten opzichte van de tricuspidalklep (Alexander et al., 1975), de bolling in het atrium van de tricuspidalklep tijdens de ventrikel systole (Alexander et al., 1975) en een minder rekbaar linker ventrikel ten opzichte van het rechter (Cournand et al., 1947; Opdyke et al., 1948; Little, 1949; Little et al., 1949; Harreveld et al., 1956; Alexander et al., 1975). Door Opdyke et al. (1948) en Little et al. (1949) werd aangetoond, dat bij injectie van vloeistof in de circulatie de druk in het linker atrium meer steeg dan in het rechter, en

dat bij verbloeding de druk in het linker atrium meer daalde dan in het rechter. Omdat de grootste veranderingen werden gezien net voor het opengaan van de atrio-ventriculair kleppen, trokken deze auteurs de conclusie dat de bovengenoemde drukveranderingen in de atria niet beïnvloed werden door de drukken in de ventrikels, maar het gevolg waren van veranderingen in de veneuze toevoer naar de atria. De grotere drukveranderingen in het linker atrium bij vulling en verbloeding werden door hen toegeschreven aan de minder elastische eigenschappen van het atrio-veneuzesysteem van de linker harthelft ten opzichte van dat van de rechter.

In het ondersteunde geïsoleerde hartpreparaat van jonge biggen veroorzaakt een verhoging van de druk in de aorta een toenemend verschil in de einddiastolische drukken van linker en rechter ventrikel (Harinck, 1974; Versprille et al., 1978). Bij verhoging van de druk in de a. pulmonalis neemt dit drukverschil af. Het is aan te nemen dat het drukverschil over het atriumseptum op een zelfde wijze wordt beïnvloed. Indirect werd dit aangetoond doordat er tijdens de verhoging van de druk in de a. pulmonalis bij de harten met een anatomisch volledig open foramen ovale, een shunt door het foramen ovale ontstond. Deze observatie komt overeen met de bevindingen bij de pasgeboren kinderen met een persisterende pulmonale hypertensie (Gersony et al., 1969; Siassi et al., 1971; Peckham et Fox, 1978; Heymann, 1983).

VII.4. SLOTOPMERKINGEN

De klinische significantie van een R-L shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden is op dit moment niet te schatten omdat de grootte van de R-L shunt niet te berekenen is. Bij pasgeborenen met een marginale arteriële zuurstofspanning en verzadiging zou een shunt door het foramen ovale ernstige gevolgen kunnen hebben. Deze kinderen hebben na de geboorte een hypertrofie van het gladde spierweefsel in de longarteriën, dat na enkele weken involueert (Larroche et al., 1959; Naeye, 1961; Rudolph, 1974). Dit spierweefsel contraheert bij acidose en hypoxie (Rudolph, 1974). Het lijkt dan ook zinvol het zuurbasis-evenwicht en de arteriële zuurstofspanning bij pasgeborenen binnen de „fysiologische grenzen” te houden, teneinde een hoge druk in de a. pulmonalis en daarmee in de rechter harthelft te voorkomen.

Bij de noodzaak tot beademing van kinderen met een anatomisch open foramen ovale is het raadzaam om te trachten ongelijke wisselingen in de doorstroming van de rechter en linker harthelft zo veel mogelijk te voorkomen. Dit kan gebeuren door met een zo klein mogelijk insufflatievolume te beademen.

In dit onderzoek is de R-L shunt door het foramen ovale tijdens beademing van pasgeboren biggen met gezonde longen bestudeerd. De effecten van beademing bij afwijkende longen zijn niet aan de orde gekomen. Een advies voor een optimale beademingsinstelling bij afwijkingen aan de longen is dan ook niet te geven. Bij een optimale beademingsinstelling gaat het niet alleen om het voorkomen van een veneuze bijmenging ten gevolge van een shunt door het foramen ovale, maar om het vinden van

een balans die door vele factoren wordt bepaald. Met het hier gepresenteerde onderzoek is getracht een bijdrage te leveren tot een mogelijke aanzet voor het vinden van een optimale beademingsinstelling bij kinderen met afwijkingen aan de longen en een anatomisch open foramen ovale. Looptijdanalyse met behulp van contrastechocardiografie biedt de mogelijkheid deze doelstelling te realiseren.

SAMENVATTING

In HOOFDSTUK I wordt de foetale circulatie en de aanpassing van de circulatie aan de geboorte beschreven. Vervolgens wordt een voorstudie beschreven die er op gericht was een indruk te verkrijgen over de effecten van intrapulmonale drukveranderingen ten gevolge van beademing op de foetale shunts, met name op de shunt door het foramen ovale en de ductus arteriosus. Uit deze voorstudie bleek dat er bij beademing nog gedurende enige tijd na de geboorte een L-R shunt door de ductus arteriosus bestond. In de periode van deze L-R shunt werd geen R-L shunt door het foramen ovale gevonden. Nadat de L-R shunt verdwenen was, werd in hetzelfde proefdier een R-L shunt door het foramen ovale waargenomen gedurende een deel van de beademingscyclus. Omdat er geen relatie werd gevonden tussen het verdwijnen van de L-R shunt door de ductus arteriosus en andere parameters, werd besloten deze shunt buiten beschouwing te laten. Een R-L shunt door het foramen ovale afhankelijk van de beademingscyclus is niet eerder beschreven. Een dergelijke shunt zal een veneuze bijmenging veroorzaken met gevolgen voor de arteriële bloedgaswaarden. Besloten werd de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden te bestuderen, teneinde inzicht te verkrijgen in de omstandigheden die de grootte van de shunt bepalen en in de omstandigheden die de relatie bepalen tussen de beademingscyclus en de periode waarin er een shunt bestaat.

In HOOFDSTUK II wordt aannemelijk gemaakt dat de grootte van de R-L shunt door het foramen ovale tijdens beademing met de indicator-dilutiemethode niet te bepalen is. Er zijn namelijk onder beademingsomstandigheden zoveel factoren die de betrouwbaarheid van deze bepalingmethode negatief beïnvloeden dat de berekende shuntgrootte zelfs bij benadering de werkelijke shunt niet kan weergeven.

Het principe van de berekening van de shuntgrootte met de indicator-dilutiemethode berust op de veronderstelling dat er na injectie stroomafwaarts van de shuntopening een tweetoppige indicatorverdelingscurve ontstaat. Deze curve zou zijn opgebouwd uit het als het ware 2 over elkaar geschoven verdelingscurven, waarvan de oppervlakken een afspiegeling zouden zijn van de bloedstroom door en langs de shuntopening. Dat dit niet bij alle vormen van shunts het geval is wordt na een analyse van indicatorcurven voor een shuntopening aangetoond. Een aantal vormen van cyclische shunts wordt besproken. De naamgeving van deze shunts werd bepaald door de openingsduur van de shunts ten opzichte van de verblijfsduur van indicator voor de shuntopening. Zo is een cyclische shunt van korte duur gekenmerkt door relatief kortdurende openings- en sluitingsperioden ten opzichte van de verblijfsduur (fig. 6) en een cyclische shunt van lange duur door relatief lange openings- en sluitingsperioden (fig. 8). Een periodische cyclische shunt van korte duur is een cyclische shunt van korte duur, die periodisch optreedt (fig. 11). De gemiddelde grootte van deze

laatste shunt is te schatten uit de shuntgrootten verkregen na meerdere indicatorinjecties. Een voorwaarde hierbij is dat de vorm van de indicatorcurven voor de shuntopening constant is en het drukverschil over de shuntopening gedurende de tijd dat er een shunt bestaat ook constant is.

De R-L shunt door het foramen ovale bleek onder beademingsomstandigheden overeen te komen met de modelmatige voorstelling van een periodische cyclische shunt van korte duur (fig. 15). Aan de gestelde voorwaarden om de grootte van deze shunt te bepalen, werd evenwel niet voldaan (fig. 15 en 17).

In HOOFDSTUK III is een analysemethode ontwikkeld, *looptijdanalyse* genoemd, waarmee het begin en einde en de duur van de shuntperiode kan worden bepaald. De methode berust op de indicatordilutiemethode, waarbij de indicatordetectie voor de shuntopening en stroomafwaarts van de shuntopening plaatsvindt (fig. 5). Het gaat bij deze methode niet om de indicatordilutiecurven maar om de aankomstmomenten van de eerste indicatordeeltjes (fig. 18). De tijd tussen het begin van de shuntcyclus en het aankomstmoment van indicator voor de shuntopening werd aankomsttijd genoemd (fig. 9.Ae). De tijd tussen het aankomstmoment van indicator voor de shuntopening en het aankomstmoment stroomafwaarts van de shunt: looptijd (fig. 19.B).

Bij een cyclische shunt kunnen er afhankelijk van de duur van de shuntperiode en de verblijfsduur van indicator 3 soorten van looptijden bestaan (fig. 19, 21 en 23). Indien er indicator voor de shuntopening is gedurende de tijd dat er geen shunt bestaat, moet alle indicator een relatief lange weg volgen voor de meetplaats stroomafwaarts wordt bereikt. De looptijd is dan relatief lang en wordt maximale looptijd genoemd. Als er indicator voor de shuntopening komt en er een shunt bestaat, gaat een deel van de indicator direct door de shunt naar de meetplaats stroomafwaarts. De looptijd is in dat geval kort ten opzichte van de maximale looptijd en wordt minimale looptijd genoemd. Indien er indicator voor de shuntopening komt voordat er een shunt bestaat en de indicator nog deels aanwezig is als er een shunt ontstaat, is de looptijd de tijd tussen het aankomstmoment van indicator voor de shuntopening en het ontstaan van de shunt plus de minimale looptijd. Deze looptijd wordt intermediaire looptijd genoemd.

Bij de looptijdanalyse worden de looptijden van meerdere indicatorinjecties uitgezet tegen de aankomsttijden van indicator voor de shuntopening en wordt er door de verkregen punten een lijnenstelsel getrokken (fig. 20, 22 en 24). Het principe van dit lijnenstelsel berust op de veronderstelling dat,

- de puntenwolk maximale-, intermediaire- en minimale looptijden zal bevatten;
- de maximale- en minimale looptijden op 2 lijnen liggen, die horizontaal aan de X-as lopen;
- de intermediaire looptijden op een lijn liggen die de X-as onder een hoek van 45° snijdt, indien de looptijden en de aankomsttijden met even grote dimensies op de X- en Y-assen worden uitgezet;
- de overgang van minimale- naar maximale looptijden abrupt is en plaatsvindt

tussen het aankomstmoment van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd en het aankomstmoment van de eerste curve met een maximale looptijd. Omdat dit omslagpunt niet bekend is, wordt deze geschat door een loodlijn midden tussen de 2 beschreven aankomstmomenten te trekken.

Het snijpunt van de lijn door de minimale looptijden met de lijn door de intermediaire looptijden geeft het begin van de shuntperiode aan. Het snijpunt van de lijn door de minimale looptijden met de loodlijn, het einde van de shuntperiode. De projectie van deze snijpunten op de X-as geven het begin en einde van de shuntperiode berekend vanaf het begin van de shuntcyclus. De tijd tussen de 2 punten is de duur van de shuntperiode.

Doordat de stroomsnelheid voorbij het foramen ovale ten gevolge van de hartactie en de ademhaling c.q. beademing niet constant is, liggen de looptijden onder deze omstandigheden in de grafiek van de looptijdanalyse niet op een rechte lijn. Het begin van de shuntperiode moet daarom geschat worden. Dit kan gebeuren door de beschreven lijnen door de maximale- en minimale looptijden door het gemiddelde van de genoemde looptijden horizontaal aan de X-as te construeren, en de lijn door de intermediaire looptijden onder een hoek van 45° met de X-as te construeren door het gemiddelde van de intermediaire looptijden. Om de shuntperiode aan de beademingscyclus te kunnen relateren, worden de aankomsttijden niet berekend vanaf het begin van de shuntcyclus, maar vanaf het begin van de insufflatie (fig. 25). Het begin en einde van de shuntperiode worden dan uitgedrukt in seconden vanaf het begin van de insufflatie. Voor de bepaling van het begin en einde en de duur van de shuntperiode werd gebruik gemaakt van een rekenprogramma dat aan de bovengenoemde voorwaarden voldeed (bijlage I). Om een indruk te krijgen over de betrouwbaarheid van de bepaling werden ook de betreffende standaarddeviaties berekend (bijlage II). Het theoretische model werd getoetst in enkele experimenten waarbij het drukverschil over het atrium septum gemeten werd (fig. 25). Hierbij was er een goede overeenkomst tussen de periode in de beademingscyclus waarin de druk in het rechter atrium hoger was dan in het linker en de shuntperiode, zoals deze met de looptijdanalyse werd bepaald (fig. 26).

In HOOFDSTUK IV wordt een onderzoek beschreven bij 19 pasgeboren biggen onder zo goed als gelijke beademingsomstandigheden. Het begin en einde en de duur van de shuntperiode werden met de looptijdanalyse bepaald. Bij 4 van de 19 proefdiereen werd er gedurende de gehele of nagenoeg gehele beademingscyclus een shunt gevonden (fig. 31). Bij de overige 15 was dit gedurende een deel van de beademingscyclus het geval. Uit de resultaten bleek dat het begin van de shuntperiode direct na het begin van de expiratie lag en wel gemiddeld $0.3 (\pm 0.1 \text{ SD})$ sec. Het einde vertoonde een grote spreiding en lag of in de expiratiefase van de beademingscyclus, dan wel in de volgende insufflatie.

Deze bevindingen werden verklaard uit het werk van Opdyke et al. (1948, 1950), die de momentane drukken in het rechter en linker atrium en het momentane drukverschil over het atrium septum hebben bestudeerd tijdens apnoe en beademing, en uit het werk van Versprille en Jansen (1982, 1983, 1985), die het verband hebben bestudeerd

tussen de beademingscyclus en de veranderingen in het slagvolume van het rechter en linker ventrikel en de drukken in het hart en de grote vaten. Op grond van deze literatuur werd het begin van de shuntperiode direct na het begin van de expiratie verklaard door de grotere doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker aan het begin van de expiratie (fig. 32), waardoor de druk in het rechter atrium op sommige momenten in de hartcyclus hoger werd dan in het linker (fig. 13). Het verdwijnen van de shunt in de expiratiefase van de beademingscyclus of in de volgende insufflatie werd verklaard door aan te nemen, dat er dieren waren zonder shunt aan het begin van de insufflatie, waarbij de druk in het linker atrium altijd hoger was dan in het rechter, en dieren met een shunt aan het begin van de insufflatie, waarbij de druk in het rechter atrium gedurende een deel van de hartcyclus hoger was dan in de linker. Een hogere druk in het rechter atrium dan in het linker atrium wordt in studies, waarbij het momentane drukverschil over het atriumseptum werd berekend, bevestigd. Bij de dieren zonder shunt aan het begin van de insufflatie zou de shunt in het tweede deel van de expiratie verdwijnen, doordat de atriumdrukken weer gelijk worden aan de drukken voor het begin van de insufflatie. Het verdwijnen van de shunt tijdens de insufflatie werd verklaard door een vermindering van de doorstroming van de rechter harthelft ten opzichte van de linker (fig. 32), waardoor de druk in het rechter atrium afnam en gedurende de gehele hartcyclus lager werd dan in het linker.

In HOOFDSTUK V wordt de hypothese getoetst dat het periodisch optreden en verdwijnen van een shunt door het foramen ovale tijdens de beademingscyclus wordt bepaald door periodische veranderingen in het drukverschil over het atrium septum, hoofdzakelijk als gevolg van de ongelijke wisseling in de doorstroming van de rechter en linker harthelft tijdens de beademingscyclus. Als consequentie van de hypothese werd voorspeld dat het begin van de shuntperiode steeds na het begin van de expiratie zou vallen en dat het einde van de shuntperiode, bij dieren met een shunt aan het begin van de insufflatie, beïnvloed zou kunnen worden door verandering van de insufflatiesnelheid. Alvorens de hypothese te toetsen werd het verband tussen het beademingspatroon en de doorstroming van de beide harthelften aangetoond (fig. 33 en 34). De hypothese werd getoetst in 2 groepen van resp. 7 en 6 proefdieren. Het beademingspatroon werd op de volgende wijzen veranderd.

1. Verandering van de I:E verhouding bij constant houden van het insufflatievolume en de beademingsfrequentie.
2. Verandering van de beademingsfrequentie bij constant houden van het insufflatievolume en de I:E verhouding. De arteriële koolzuurspanning werd constant gehouden door wijziging van de CO₂-concentratie in de beademingslucht.
3. Verandering van de beademingsfrequentie en aanpassing van het insufflatievolume bij constant houden van de I:E verhouding.

Door deze veranderingen werden het begin van de expiratie en de insufflatiesnelheid veranderd en daarmee de doorstroming van de beide harthelften. Uit de resultaten van deze experimenten bleek, dat in de observaties waarbij de shunt gedurende een deel van de beademingscyclus werd waargenomen, het begin van de shuntperiode direct na

het begin van de expiratie viel (fig. 36 en 37) en wel gemiddeld $0.3 (\pm 0.1 \text{ SD})$ sec. Bij dieren met een shunt aan het begin van de insufflatie kon de shuntperiode worden beïnvloed door verandering van de insufflatiesnelheid (fig. 36 en 37). De bevindingen van dit onderzoek waren dus in overeenstemming met de voorspelling, zodat de hypothese niet verworpen kon worden en aan waarschijnlijkheid heeft gewonnen.

In aanvullende experimenten, waarbij na de insufflatie een inspiratoire pauze werd opgelegd, viel het begin van de shuntperiode, bij dieren met een shunt aan het begin van de insufflatie, in de inspiratoire pauze en bij beademing zonder pauze, direct na het begin van de expiratie. Bij deze dieren kon de shunt dus ontstaan als de doorstroming van de rechter harthelft groter was dan in de linker, of als de doorstroming van beide harthelften gelijk was. Het begin van de shuntperiode viel bij deze dieren in die fase van de beademingscyclus waarin een van beide situaties zich als eerste voordeed. Deze bevinding is niet strijdig met de gestelde hypothese. Het is opvallend dat het gedrag van de shunt vooral wordt bepaald door doorstromingsveranderingen in beide harthelften.

In HOOFDSTUK VI wordt een weinig invasieve methode beschreven om met behulp van contrastechocardiografie en looptijdanalyse de shunt door het foramen ovale te bestuderen. Bij gebruik van deze methode is er slechts een perifere infuus nodig, in tegenstelling tot de invasieve methode waarbij gebruik werd gemaakt van 3 catheters in de centrale circulatie. De noninvasieve detectiemethode bleek even betrouwbaar als de eerder beschreven invasieve methode (fig. 41 en 42) en opent de mogelijkheid de shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden bij pasgeboren kinderen te bestuderen.

In hoofdstuk VII wordt op grond van de berekende standaarddeviaties geconcludeerd dat de looptijdanalyse een betrouwbare methode is om het ontstaan en verdwijnen van de shunt door het foramen ovale in relatie tot het beademingspatroon te bepalen. De mogelijkheid dit onderzoek in de toekomst ook bij pasgeboren kinderen te verrichten wordt besproken, aangezien indicatordetectie met behulp van contrastechocardiografie daartoe de mogelijkheid biedt en weinig belastend is voor een pasgeborene. Gewaarschuwd wordt voor de nauwkeurigheid van de indicatordilutiemethode voor het bepalen van de shuntgrootte onder klinische beademingsomstandigheden. Omdat werd aangetoond dat er een verband bestaat tussen de beademing en het ontstaan van een shunt, is het waarschijnlijk dat dit ook bij pasgeboren kinderen het geval zal zijn. Een shunt door het foramen ovale bij een pasgeboren kind dat wordt beademd, hoeft dan ook niet per se een aanwijzing te zijn dat de druk in de a. pulmonalis hoog is. Tenslotte wordt er op gewezen dat een shunt aan het begin van de insufflatie mogelijk beïnvloed zou kunnen worden door verandering van de vullingstoestand van de circulatie of door verandering van de drukken in de a. pulmonalis en aorta.

SUMMARY

In CHAPTER I the foetal circulation and the adaptation of the circulation to birth are described. This is followed by a description of a preliminary study aimed at getting an impression of the effects of changes in airway and alveolar pressure during mechanical ventilation on the shunts through the foramen ovale and the ductus arteriosus in neonates. In this study a L-R shunt through the ductus arteriosus was observed for some time after birth. During the period in which this L-R shunt was seen, there was no evidence of a R-L shunt through the foramen ovale. After the L-R shunt had disappeared a R-L shunt through the foramen ovale was observed in the same animal during part of the ventilatory cycle. Since no relationship was found between the disappearance of the L-R shunt and other parameters, this shunt was excluded from consideration. A R-L shunt through the foramen ovale dependent on the ventilatory cycle has not been described previously. Such a shunt will cause a venous admixture with consequences for the arterial blood gas values. Therefore it was decided to study the effects of mechanical ventilation on the shunt through the foramen ovale in order to evaluate the conditions which determine the magnitude of the shunt and the relationship between the ventilatory cycle and the period during which the shunt existed.

In CHAPTER II satisfactory evidence is given that the magnitude of a R-L shunt through the foramen ovale during mechanical ventilation cannot be determined by means of the indicator dilution method. During mechanical ventilation there are so many factors which influence the reliability of this method of determination in the negative, that the estimated magnitude of the shunt will not even approximate the real shunt. The principle of the estimation of the shunt magnitude by means of an indicator dilution method is based on the assumption that, after injection of an indicator upstream of a shunt, a double topped indicator dilution curve is detected downstream of the shunt. This curve is a combination of two dilution curves, the areas of which are assumed to be a reflection of the blood flow through the shunt and the blood flow bypassing the shunt. Such a basic view is not true for all forms of shunts as is shown after an analysis of indicator dilution curves in a conceptual model. A number of forms of shunts are discussed. The name giving of these shunts was determined by the opening time of the shunts in relation to the time of presence of indicator at the shunt opening. A cyclic shunt of short duration is characterized by relatively short lasting opening and closing periods in relation to the time of presence of indicator (fig. 6), and a cyclic shunt of long duration by relatively long opening and closing periods (fig. 8). If a cyclic shunt of short duration was interrupted periodically, such a shunt was called a periodically appearing cyclic shunt of short duration (fig. 11). The average magnitude of this shunt can be estimated from the shunt magnitudes determined after a serie of indicator injections, if the shape of the indicator curves at the shunt opening is

constant, and if the pressure difference across the shunt opening is constant during the periods that a shunt exists. During mechanical ventilation the R-L shunt through the foramen ovale corresponded with a periodically appearing cyclic shunt of short duration (fig. 15) as is described in the conceptual model. The conditions stated to determine the magnitude of this shunt were not fulfilled however (fig. 15 and 17).

In CHAPTER III a transit time analysis is described by which the beginning and end, and the duration of the shunt period can be determined. This analysis depends on the indicator dilution method, in which indicator is detected at the shunt opening and downstream of the shunt opening (fig. 5). In this method, instead of the distribution curves, the appearance moments of the first indicator particles are the main objectives to be sampled (fig. 18). The time between the beginning of a cyclic shunt and the appearance moment of indicator at the shunt opening was called appearance time (fig. 9.Ae). The time between the appearance moment of indicator at the shunt opening and the appearance moment downstream of the shunt was called transit time (fig. 18). In a cyclic shunt three kinds of transit times may occur depending on the duration of the shunt period and the time of presence of indicator (fig. 19, 21 and 23). If there is indicator at a shunt opening during the time there is no shunt, all indicator will follow a relatively long pathway before it reaches the detectionpoint downstream of the shunt. The transit time then is relatively long and is called maximum transit time. When indicator reaches the shunt opening while a shunt exists, part of the indicator will pass through the shunt following a short pathway to the detectionpoint downstream. In this case the transit time is short in relation to the maximum transit time and is called minimum transit time. If indicator reaches the shunt opening before a shunt exists and the indicator is still partly present at the time a shunt arises, the transit time is composed of the time between the appearance moment of indicator at the shunt opening and the moment the shunt arises, and the minimum transit time. This transit time is called intermediate transit time. In the transit time analysis the transit times of several indicator injections are plotted against the appearance times of indicator at the shunt opening, after which a system of lines is fitted through the resulting points (fig. 20, 22 and 24). The principle of this line system is based on the supposition that,

- the set of points will contain maximum, intermediate and minimum transit times;
- the maximum and minimum transit times will lie on two lines parallel to the X-axis;
- the intermediate transit times will lie on a line which intersects the X-axis under an angle of 45° , if the transit times and appearance times are plotted on the X-axis and Y-axis in equal dimensions;
- the transition from minimum to maximum transit time is abrupt and occurs between the appearance moment of the last indicator curve with a minimum transit time and the appearance moment of the first indicator curve with a maximum transit time. Since the transition point is not known, it is estimated by drawing a perpendicular mean between the two appearance moments mentioned above.

The point of intersection of the line through the minimum transit times with the line through the intermediate transit times indicates the beginning on a shunt period. The

point of intersection of the line through the minimum transit times with the perpendicular indicates the end of a shunt period. The projections of these points of intersection give the beginning and end of a shunt period calculated from the beginning of the cyclic shunt. The time between these two points is the duration of a shunt period. Since, as a result of heart action and breathing or mechanical ventilation, the flow velocity downstream of the foramen ovale is not constant, the transit times will not lie on straight lines under these conditions. For this reason the beginning of a shunt period has to be estimated in the transit time analysis. This can be achieved by constructing the lines of the maximum and minimum transit times parallel to the X-axis through the averages of their values and constructing the line through the intermediate transit times under an angle of 45° with the X-axis, through the averages of the intermediate transit times. In order to relate the shunt period to the ventilatory cycle, the appearance times are not calculated from the beginning of a shunt cycle, but from the beginning of the insufflation (fig. 25). The beginning and end of a shunt period are then expressed in seconds after the beginning of the insufflation. A computerprogramme that fulfilled the conditions mentioned above was used to determine the beginning and end, and the duration of the shunt period (Appendix I). In order to obtain an impression of the reliability of the determination the concerning standard deviations were calculated as well (Appendix II).

The theoretical model was tested in some experiments in which the pressure differences across the atrium septum was measured (fig. 25). The results showed a good conformity between the period in the ventilatory cycle during which the pressure in the right atrium was higher than in the left, and the shunt period determined by means of the transit time analysis (fig. 26).

In CHAPTER IV a study in 19 newborn piglets under as good as similar conditions of mechanical ventilation is described. The beginning and end, and the duration of the shunt period were determined by means of the transit time analysis. In 4 out of the 19 animals a shunt was found during the entire, or almost entire, ventilatory cycle (fig. 31). In the remaining 15 this was the case during part of the ventilatory cycle. From these results it appeared that the beginning of the shunt period arose just after the beginning of the expiration, with an average of $0.3 (\pm 0.1 \text{ SD})$ sec. The end showed a wider variation and occurred either in the last part of the expiratory phase or in the following insufflation.

These findings were explained from the work of Opdyke et al. (1948, 1950), who studied the momentary pressures in the right and left atrium and the momentary pressure difference across the atrium septum during apnoe and mechanical ventilation, and from the work of Versprille and Jansen (1982, 1983, 1985), who studied the changes in the stroke volume of the right and left ventricle and the pressures in the heart and the large vessels during a ventilatory cycle. Based on this literature, the beginning of the shunt period directly after the beginning of the expiration was explained as being caused by a larger flow through the right part of the heart in relation to that through the left part at the beginning of the expiration (fig. 32). As a result of

this the pressure in the right atrium was assumed to become higher than that in the left at some moments in the cardiac cycle (fig. 13).

Mutual differences in the moment of disappearance of the shunts were observed. In the animals in which the shunt disappeared during the insufflation, this was explained as being due to the decrease of flow through the right part of the heart before such a change at the left part (fig. 32). As a result of this it was assumed that the pressure in the right atrium decreased and became lower than the pressure in the left atrium during the complete cardiac cycle. In the animals in which the shunt disappeared in the last part of the expiratory phase, it was assumed that the above mentioned change in pressure occurred even when the flows through both parts of the heart were equal (fig. 32).

In CHAPTER V the hypothesis is tested that, the periodic appearance and disappearance of a shunt through the foramen ovale during a ventilatory cycle, as assumed to be due to periodic changes in the pressure differences across the atrium septum, is mainly a result of the unequal changes in flow through the right and left parts of the heart during a ventilatory cycle. As a consequence of the hypothesis it was predicted that the beginning of a shunt period would always arise after the beginning of the expiration, and that the end of a shunt period, in animals with a shunt at the beginning of the insufflation, might be influenced by modification of the velocity of the insufflation. Before the hypothesis was tested, the relationship between the ventilatory pattern and the flow through both parts of the heart was shown (fig. 33 and 34). The hypothesis was tested in two groups of respectively 7 and 6 animals. The ventilatory pattern was modified in the following ways.

1. Modification of the I:E ratio, with a constant insufflation volume and a constant ventilatory rate.
2. Modification of the ventilatory rate, with a constant insufflation volume and a constant I:E ratio. The arterial carbon dioxide concentration was kept constant by changing the CO₂-concentration in the insufflated air.
3. Modification of the ventilatory rate and adaptation of the insufflation volume, with a constant I:E ratio.

As a result of these modifications the beginning of the expiration and the velocity of the insufflation were changed, and consequently the pattern of flow through both parts of the heart. From the results of these experiments it appeared that, in the observations in which the shunt was observed during part of the ventilatory cycle, the beginning of the shunt period occurred directly after the beginning of the expiration with an average of $0.3 (\pm 0.1 \text{ SD})$ sec. In animals with a shunt at the beginning of the insufflation the shunt period could be influenced by modification of the velocity of the insufflation (fig. 36 and 37). The results of this study are in agreement with the prediction and the hypothesis cannot be rejected. It therefore gains in probability.

In additional experiments, in which an inspiratory pause was imposed, the beginning of the shunt period occurred during the inspiratory pause in animals with a shunt at the beginning of the insufflation. During ventilation of these animals without a pause, the shunt arose directly after the beginning of the expiration. So, in these animals the shunt

could occur if the flow through the right part of the heart was larger than through the left part, or if the flow through the two parts of the heart were equal (fig. 35). Therefore the beginning of the shunt period in these animals was observed in that stage of the ventilatory cycle in which one of both situations occurred first. This finding is not in conflict with the hypothesis posed. It is striking that the behaviour of the shunt is mainly determined by flow changes in the two parts of the heart.

In CHAPTER VI a slightly-invasive method is described in which contrast echo cardiography and transit time analysis are used to study the shunt through the foramen ovale. With this method it is sufficient to use a peripheral infusion only, in contrast to the invasive method, in which three catheters in the central circulation are used. The noninvasive detection method proved to be as reliable as the invasive method described above (fig. 41 and 42) and offers the possibility to study the shunt through the foramen ovale during mechanical ventilation in newborn infants.

In CHAPTER VII it is concluded on the basis of the calculated standard deviations that the transit time analysis is a reliable method for the determination of the appearance and disappearance of the shunt through the foramen ovale in relation to the ventilatory pattern. The possibility to do these studies in newborn infants in the future is discussed, since indicator detection by means of contrast echo cardiography offers an opportunity to do this with little burden to a newborn. A warning is brought forward as to the accuracy of the indicator dilution method when used to determine the magnitude of the shunt under clinical conditions of mechanical ventilation. Since it was shown in this study that there is a relationship between mechanical ventilation and the occurrence of a shunt, it is likely that this will also be the case in newborn infants. Thus, a shunt through the foramen ovale, in a newborn infant who is being mechanically ventilated, need not be an indication that the pressure in the pulmonary artery is high. Finally it is pointed out that, a shunt at the beginning of the insufflation might be influenced by modification of the filling state of the circulation, or by modification of the pressures in the pulmonary artery and aorta.

BIJLAGE I

REKENPROGRAMMA GEBASEERD OP DE LOOPTIJDANALYSE

Programma voor het construeren van lijnstukken door een gegeven puntenwolk.

A.R. van der Wiel, Afd. Medische Electronica, Sophia Kinderziekenhuis

Het programma bevat een aantal hoofdfuncties, die als volgt te typeren zijn:

- A - Invoer en mutatie van de coördinaten van de gegeven punten.
- B - Opslag van deze gegevens op extern geheugen.
- C - Verwerking van deze gegevens.
- D - Uitvoer van de resultaten.

De punten A, B en D horen tot de standaardprocedures voor dit type programmatuur, zodat alleen op punt C verder wordt ingegaan met een globale beschrijving van het gevolge proces.

Gegevensverwerking:

Bij aanvang staan de coördinaten van ieder punt, reeds stijgend gesorteerd op X-waarde in een lijst.

De volgende stappen zijn nu te onderscheiden:

1. Bepaal de maximale- en minimale waarde van de Y-coördinaten. Deze waarden zijn nodig bij de verdere verwerking.
2. Bepaal de maximale positieve waarde van de 1e afgeleide van de totale verzameling. Een verticale lijn wordt dan getrokken midden tussen de X-coördinaat juist voor dit gevonden punt en het punt dat er juist achter ligt op de X-as. Deze lijn vormt dan een schatting van het omslagpunt tussen minimale- en maximale looptijden.
3. Bepaal het initiële startpunt van het schuine lijnstuk (intermediaire looptijden) door achtereenvolgens, stijgend voor X-waarden, op de volgende wijze te toetsen: Stel een limiet gelijk aan de maximale Y-waarde. Doorloop alle punten tot 2/3 van de lijst en zoek de laatste Y-waarde die groter of gelijk is aan de ingestelde limiet en kleiner is dan de maximale Y-waarde. Wordt aan deze voorwaarde niet voldaan, verlaag dan de limiet met 0.1 sec. en herhaal het proces. Deze herhaling blijft doorgaan totdat aan de voorwaarde wordt voldaan of totdat de limiet gelijk is aan de minimale Y-waarde. In het tweede geval wordt het programma afgebroken met een foutmelding.

4. Bepaal het initiële eindpunt van het schuine lijnstuk (intermediaire looptijden) door achtereenvolgens, dalend voor X-waarden, op de volgende wijze te toetsen:
Stel een limiet gelijk aan de minimale Y-waarde. Doorloop alle punten vanaf einde lijst of het omslagpunt (zie 2). Dit laatste is afhankelijk of het startpunt ervoor of erachter valt. Zoek de laatste Y-waarde die kleiner of gelijk is aan de ingestelde limiet en waarvan de afstand op de X-as tot het startpunt kleiner of gelijk is aan de afstand op de Y-as tussen de minimale Y-waarde en het startpunt. Wordt aan deze voorwaarde niet voldaan, verhoog dan de limiet met 0.1 sec. en herhaal het proces. Deze herhaling blijft doorgaan totdat aan de voorwaarde wordt voldaan of totdat de limiet gelijk is aan de maximale Y-waarde. In het tweede geval wordt het programma afgebroken met een foutmelding.
5. Construeer een horizontale lijn door een gemiddelde Y-waarde van die punten die groter zijn dan de mediaan van de Y-waarden binnen de intermediaire groep en die niet tot de intermediaire groep behoren. Deze lijn geeft dan een schatting van de maximale looptijden. Een zelfde proces wordt gevolgd voor de minimale looptijden, met dien verstande dat dan de Y-waarden kleiner zijn dan de mediaan en niet tot de intermediaire looptijden behoren.
6. Optimaliseer de positie van de berekende lijnstukken door het initiële startpunt en eindpunt van de intermediaire groep 2 posities naar links en naar rechts te schuiven binnen de lijst, indien mogelijk. Voor elke combinatie worden nu de lijnen en de kwadraatsommen berekend voor de 3 lijnstukken, namelijk de maximale-, de minimale- en de intermediaire looptijden. De uiteindelijk geselecteerde lijnstukken zijn die met de minimale kwadraatsom.
7. Bereken de statistische waarden volgens de berekening gegeven in bijlage II.

Het programma werd geschreven in PASCAL en geïmplementeerd op een Apple][e met 128 Kb intern- en 10 Mb extern geheugen. Voor numerieke- en grafische uitvoer werd gebruik gemaakt van een Epson FX-80 matrixprinter.

BIJLAGE II

DE BEREKENING VAN DE STANDAARDDEVIATIES VAN HET BEGIN EN EINDE, ALSMEDE DE DUUR VAN DE SHUNTPERIODE

Ir. P.I.M. Schmitz, Instituut voor Biostatica, Erasmus Universiteit, Rotterdam

De variantie van het begin van de shuntperiode, het punt B' (fig. 24)

Veronderstel x is het de aankomsttijd en y de looptijd. Een model voor de lijn

$$E(y) = \alpha - x$$

en voor de lijn b door de minimale looptijden is:

$$E(y) = \gamma$$

De projectie van B op de X -as, het punt $x = B'$ volgt dan uit:

$$B' = \alpha - \gamma$$

Deze waarde wordt geschat door:

$$\hat{B}' = \hat{\alpha} - \hat{\gamma} = (\bar{y} + \bar{x})_{\text{lijn } c} - (\bar{y})_{\text{lijn } b}$$

De variantie van dit punt is:

$$\text{Var}(B') = \frac{\hat{\sigma}_c^2}{n_c} + \frac{\hat{\sigma}_b^2}{n_b}$$

$$\text{met } \hat{\sigma}_c^2 = \sum_i (y_i + x_i - \bar{y} - \bar{x})^2 / (n_c - 1)$$

(sommatie over punten om lijn c)

$$\text{en } \hat{\sigma}_b^2 = \sum_j (y_j - \bar{y})^2 / (n_b - 1)$$

(sommatie over punten om lijn b).

Hierbij zijn n_c en n_b de aantallen punten rond resp. lijn c en lijn b . De formule voor $\hat{\sigma}_b^2$ is gebaseerd op de gebruikelijke schatting van de variantie van een aantal punten.

De formule voor $\hat{\sigma}_c^2$ is gebaseerd op de regressielijn $E(y) = \alpha - x$.

De variantie van het einde van de shuntperiode, het punt E' (fig. 24)

De variantie van de projectie van het punt E op de X -as, het punt $x = E'$ wordt bepaald door slechts twee waarden, het aankomstmoment van de laatste indicatorcurve met een minimale looptijd (b_{max}) en het aankomstmoment van de eerste curve met een maximale looptijd (a_{min}).

De variantie van dit punt is:

$$\text{Var}(E') = \frac{1}{2} (a_{\text{min}} - b_{\text{max}})^2$$

De variantie van de duur van de shuntperiode

De variantie van de duur van de shuntperiode $E'-B'$ is gelijk aan

$$\text{Var}(E'-B') = \text{Var}(E') + \text{Var}(B')$$

De standaarddeviaties

De standaarddeviaties van respectievelijk het begin van de shuntperiode (B'), het einde van de shuntperiode (E') en de duur van de shuntperiode ($E'-B'$) worden verkregen door de wortel te nemen van hun respectievelijke varianties.

LITERATUURLIJST

- ABEL FL, Waldhausen JA.
Respiratory and cardiac effects on venous return.
Am Heart J 1969; 78: 266-275.
- ALEXANDER JA, Rembert JC, Sealy WC, Greenfield Jr. JC. Shunt dynamics in experimental atrial septal defects.
J Appl Physiol 1975; 39: 281-286.
- ANTMAN S. Foundations of indicator-dilution theory.
In: Bloomfield DA, ed. Dye curves: the theory and practice of indicator dilution.
Aylesbury: HM+M Medical and Scientific Publ, 1974: 21-40.
- ARCILLA RA, Oh W, Lind J, Gessner IH.
Pulmonary arterial pressures of newborn infants born with early and late clamping of the cord.
Acta Paediatr Scand 1966; 55: 305-315.
- ASSALI NS, Morris JA, Beck R.
Cardiovascular hemodynamics in the fetal lamb before and after lung expansion.
Am J Physiol 1965; 208: 122-129.
- BAILIE MD, Alward CT, Sawyer DC, Hook JB.
Effect of anesthesia on cardiovascular and renal function in the newborn piglet.
J Pharmacol Exp Ther 1979; 208: 298-302.
- BLANKENSHIP W, Lind J, Arcilla RA.
Atrial pressures and pulmonary circulation time in the newborn infant.
Acta Paediatr Scand 1965; 54: 446-456.
- BOGAARD JM. Interpretatie van indicator-verdunningscurven met behulp van een random walk model.
Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1980.
- BOURDILLON PDV, Foale RA, Rickards AF.
Identification of atrial septal defects by cross-sectional contrast echocardiography.
Br Heart J 1980; 44: 401-405.
- BRAUNWALD E, Fishman AP, Cournand A.
Time relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary artery and aorta in man.
Circ Res 1956; 4: 100-106.
- BRECHER GA. Effect of artificial respiration on venous return.
In: Brecher GA. Venous return. New York: Grune & Stratton, 1956: 91-103.
- BUCKLEY NM, Gootman PM, Gootman N, Reddy GD, Weaver LC, Crane LA.
Age-dependent cardiovascular effects of afferent stimulation in neonatal pigs.
Biol Neonate 1976; 30: 268-279.

- BUCKLEY NM, Gootman PM, Yellin EL, Brazeau P.
Age-related cardiovascular effects of catecholamines in anesthetized piglets.
Circ Res 1979; 45: 282-292.
- CARTER SA, Bajec DF, Yannicelli E, Wood EH.
Estimation of left-to-right shunt from arterial dilution curves.
J Lab Clin Med 1960; 55: 77-88.
- CONDORELLI S, Ungari C.
The period of functional closure of the foramen ovale and the ductus botalli in the human newborn.
Cardiologia 1960; 36: 274-287.
- COURNAND A, Motley HL, Himmelstein A, Dresdale D, Baldwin J.
Recording of blood pressure from the left auricle and the pulmonary veins in human subjects with interauricular septal defects.
Am J Physiol 1947; 150: 267-271.
- DAWES GS, Mott JC, Widdicombe JG, Wyatt DG.
Changes in the lungs of the new-born lamb.
J Physiol 1953; 121: 141-162.
- DAWES GS, Mott JC, Widdicombe JG.
The foetal circulation in the lamb.
J Physiol 1954; 126: 563-587.
- DAWES GS, Mott JC, Widdicombe JG.
The patency of the ductus arteriosus in newborn lambs and its physiological consequences.
J. Physiol 1955(a); 128: 361-383.
- DAWES GS, Mott JC, Widdicombe JG.
Closure of the foramen ovale in newborn lambs.
J Physiol 1955 (b); 128: 384-395.
- DAWES GS.
Foetal and neonatal physiology. A comparative study of the changes at birth. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1968.
- DERHAM RJ, Matthews TG, Clarke TA.
Early seizures indicate quality of perinatal care.
Arch Dis Child 1985; 60: 809-813.
- DESLIGNERES S, Larroche JC.
Ductus arteriosus.
Biol Neonate 1970; 16: 278-296.
- ELZENGA NJ, Spritzer R.
Countercurrent arterial contrast echocardiography in the assessment of left to right ductal shunting in preterm infants.
Arch Dis Child 1984; 59: 533-536.

EVANS JR, Rowe RD, Downie HG, Rowsell HC.
Murmurs arising from ductus arteriosus in normal newborn swine.
Circ Res 1963; 12: 85-93.

FRAKER Jr TD, Harris PJ, Behar VC, Kisslo JA.
Detection and exclusion of interatrial shunts by two-dimensional echocardiography and peripheral venous injection.
Circulation 1979; 59: 379-384.

GERSONY WM, Duc GV, Sinclair JC.
„PEC” syndrome (Persistence of the fetal circulation)
Circulation 1969; 39/40 Suppl. III: 87.

GERSONY WM, Morishima HO, Daniel SS, et al.
The hemodynamic effects of intrauterine hypoxia: an experimental model in newborn lambs.
J Pediatr 1976; 89: 631-635.

GESSNER I, Krovetz LJ, Benson RW, Prystowsky H, Stenger V, Eitzman DV.
Hemodynamic adaptation in the newborn infant.
Pediatrics 1965; 36: 752-762.

GITTENBERG-DE GROOT AC.
Persistent ductus arteriosus: most probably a primary congenital malformation.
Br Heart J 1977; 39: 610-618.

GOETZMAN BW, Sunshine P, Johnson JD, et al.
Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm: response to tolazoline.
J Pediatr 1976; 89: 617-621. GRAMIAK R, Shah PM.

GRAMIAK R.
Cardiac ultrasonography: a review of current application.
Radiol Clin North Am 1971; 9: 469-490.

GRAMIAK R, Shah PM, Kramer DH.
Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function.
Radiology 1969; 92: 939-948.

GRAY WR, Booth NH, Hopwood ML.
Cardiovascular changes in neonatal swine.
Proc Soc Exp Biol Med 1967; 124: 1-3.

GUYTON AC, Jones CE, Coleman TG.
Circulatory physiology: cardiac output and its regulation.
2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1973.

GUYTON AC.
Cardiac output, venous return, and their regulation.
In: Guyton AC. Textbook of medical physiology.
6th ed. Philadelphia: Saunders, 1981: 274-288.

HARINCK E.
Wederzijdse beïnvloeding van de beide harthelften en veranderingen hiervan na de geboorte.
Proefschrift Rijksuniversiteit Leiden, 1974.

- HARREVELD A van, Russell FE.
Postnatal development of a left-right atrial pressure gradient.
Am J Physiol 1956; 186: 521-524.
- HAWORTH SG, Hislop AA.
Adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig and its relevance to the human infant
Cardiovasc Res 1981; 15: 108-119.
- HETZEL PS, Swan HJC, Wood EH.
Influence of injection site on arterial dilution curves of T-1824.
J Appl Physiol 1955; 7: 66-72.
- HEYMANN MA, Creasy RK, Rudolph AM.
Quantitation of blood flow patterns in the foetal lamb in utero.
In: Comline KS, Cross KW, Dawes GS, Nathanielsz eds. Foetal and neonatal physiology. Proceedings of the Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium.
Cambridge: Cambridge University Press, 1973: 129-135.
- HEYMANN MA, Rudolph AM.
Control of the ductus arteriosus.
Physiol Rev 1975; 55: 62-78.
- HEYMANN MA.
Pulmonary hypertension in the newborn: pathophysiology and management.
In: Schoemaker WC, Thompson WL, eds. Critical care: State of the art.
Fullerton: The Society of Critical Care Medicine, 1983: 4: IV(G) 1-26.
- HIRVONEN L, Peltonen T, Ruokola M.
Angiocardiography of the newborn with contrast injected into the umbilical vein.
Ann Pediatr Fenniae 1961; 7: 124-130.
- HOOR F ten.
Bepalingen van de gemiddelde bloedstroomsterkte met indicatorverduunningsmethodes.
Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1969.
- JARMAKANI JM.
Catheterization and angiocardiography.
In: Adams FH, Emmanouilides GC, eds. Moss' Heart disease in infants, children, and adolescents. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983: 83-100.
- KRONIK G, Slany J, Moesslacher H.
Contrast M-mode echocardiography in diagnosis of atrial septal defect in acyanotic patients.
Circulation 1979; 59: 372-378.
- KROVETZ LJ.
Detection and quantification of intracardiac and great vessel shunts.
In: Bloomfield DA, ed. Dye curves: the theory and practice of indicator dilution.
Aylesbury: HM+M Medical & Scientific Publ, 1974: 119-143.
- LARROCHE JC, Nodot A, Minkowski A.
Development of pulmonary arteries and arterioles from the fetal to the neonatal stage.
Biol Neonat 1959; 1:37-60.

LIND J, Wegelius C.

Human fetal circulation: changes in the cardiovascular system at birth and disturbances in the post-natal closure of the foramen ovale and ductus arteriosus.

In: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.

New York: Laboratory of Quantitative Biology 1954: 109-125.

LINDAY LA, Ehlers KH, O'Loughlin JE, LaGamma EF, Engle MA.

Noninvasive diagnosis of persistent fetal circulation versus congenital cardiovascular defects.

Am J Cardiol 1983; 52: 847-851.

LITTLE RC.

Volume elastic properties in the right and left atrium.

Am J Physiol 1949; 158: 237-240.

LITTLE RC, Opdyke DF, Hawley JG.

Dynamics of experimental atrial septal defects.

Am J Physiol 1949; 158: 241-250.

MARINUS JLM, Massen CH, Reth EA von, Bogaard JM, Jansen JRC, Versprille A.

Interpretation of circulatory shunt-dilution curves as bimodal distribution functions

Med & Biol Eng & Comp 1984; 22: 326-332.

MEIJBOOM EJ, Gewitz MH, Wood DC, Fox WW.

Evaluation of right-to-left intracardiac shunting in newborns by contrast echocardiography.

In: Rijsterborgh H, ed. Echocardiology.

The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1981: 383-393.

MELTZER RS, Hoogenhuyze D van, Serruys PW et al.

Diagnosis of tricuspid regurgitation by contrast echocardiography.

Circulation 1981; 63: 1093-1099.

MOOK GA, Zijlstra WG.

Quantitative evaluation of intracardiac shunts from arterial dye dilution curves.

Acta Med Scand 1961; 170: 703-715.

MORENO AH.

Dynamics of pressure in the central veins.

In: Baan J, Noordergraaf A, Raines J, eds. Cardiovascular system dynamics.

Cambridge: MIT Press, 1978: 266-282.

MORGAN BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG.

Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration.

Anesthesiology 1966; 27: 584-590.

MUÑOZ S, Berti C, Pulido C, Blanco P.

Two-dimensional contrast echocardiography with carbon dioxide in the detection of congenital cardiac shunts.

Am J Cardiol 1984; 53: 206-210.

NAEYE RL.

Arterial changes during the perinatal period.

Arch Pathol 1961; 71: 121-128.

OESEBURG B.

Registratie van ascorbinaatverdunningscurven en van veranderingen in PO_2 en bloedstroomsnelheid met onbedekte gepolariseerde Pt-elektrodes.

Assen: Van Gorcum, 1969.

OPDIJKE DF, Duomarco J, Dillon WH, Schreiber H, Little RC, Seely RD.

Study of simultaneously right and left atrial pressure pulses under normal and experimentally altered conditions.

Am J Physiol 1948; 154: 258-272.

OPDIJKE DF, Brecher GA.

Effect of normal and abnormal changes of intrathoracic pressure of effective right and left atrial pressure.

Am J Physiol 1950; 160: 556-566.

PEARCE ML, McKeever WP, Dow P, Newman EV.

The influence of injection site upon the form of dye-dilution curves.

Circ Res 1953; 1: 112-116.

PECKHAM GJ, Fox WW.

Physiologic factors affecting pulmonary artery pressure in infants with persistent pulmonary hypertension.

J Pediatr 1978; 93: 1005-1010.

PHILIPS JB, Lyrene RK, McDevitt M, Perlis W, Satterwhite C, Cassady G.

Prostaglandin D2 inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in neonatal lambs.

J Appl Physiol 1983; 54: 1585-1589.

PIERONI D, Varghese PJ, Rowe RD.

Echocardiography to detect shunt and valvular incompetence in infants and children.

Circulation 1973; 48 Suppl IV: 81.

PREC KJ, Cassels DE.

Dye dilution curves and cardiac output in newborn infants.

Circulation 1955; 11: 789-798.

RANDALL GCB.

pH values and blood-gas tensions in the normal piglet during the first 48 hours of life.

Biol Neonate 1972; 20: 68-73.

REDDY GD, Gootman N, Buckley NM, Gootman PM, Crane L.

Regional blood flow changes in neonatal pigs in response to hypercapnia, hemorrhage and sciatic nerve stimulation.

Biol Neonate 1974; 25: 249-262.

RENDAS A, Branthwaite M, Reid L.

Growth of pulmonary circulation in normal pig. Structural analysis and cardiopulmonary function.

J Appl Physiol 1978; 45: 806-817.

REYNOLDS EOR, Taghizadeh A.

Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease.

Arch Dis Child 1974; 49: 505-515.

ROWE RD.

Cardiac catheterization.

In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P, eds. Heart disease in infancy and childhood.
3rd ed. New York: MacMillan, 1978: 81-115.

RUDOLPH AM.

Congenital diseases of the heart: clinical-physiologic considerations in diagnosis and management.

Chicago: Year Book Medical Publ, 1974.

SCAMMON RE, Norris EH.

On the time of the post-natal obliteration of the fetal blood-passages (foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus)

Anat Rec 1918; 15: 165-180.

SCHLEMAN M, Gootman N, Gootman PM.

Cardiovascular and respiratory responses to right atrial injections of phenyl diguanide in pentobarbital-anesthetized newborn piglets.

Pediatr Res 1979; 13: 1271-1274.

SCHREUDER JJ, Jansen JRC, Bogaard JM, Versprille A.

Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure applied as a ramp.

J Appl Physiol 1982; 53: 1239-1247.

SEELY RD.

Dynamic effect of inspiration on the simultaneous stroke volumes of the right and left ventricles.

Am J Physiol 1948; 154: 273-280.

SERRUYS PW, Brand M van den, Hugenholtz PG, Roelandt J.

Intrathoracic right-to-left shunts demonstrated by two-dimensional echocardiography after peripheral vein injection.

Br Heart J 1979; 42: 429-437.

SEWARD JB, Tajik AJ, Spangler JG, Ritter DG.

Echocardiographic contrast studies: initial experience.

Mayo Clin Proc 1975; 50: 163-169.

SEWARD JB, Tajik AJ, Hagler DJ, Ritter DG.

Peripheral venous contrast echocardiography.

Am J Cardiol 1977; 39: 202-212.

SHEPARD FM, Arango LA, Simmons JG, Berry FA.

Hemodynamic effects of mechanical ventilation in normal and distressed newborn lambs.

A comparison of negative pressure and positive pressure respirators.

Biol Neonate 1971; 19: 83-100.

SIASSI B, Goldberg SJ, Emmanouilides GC, Higashino SM, Lewis E.

Persistent pulmonary vascular obstruction in newborn infants.

J Pediatr 1971; 78: 610-615.

STAHLMAN MT, Merrill RE, Le Quire VS.

Cardiovascular adjustments in normal newborn lambs.

Am J Dis Child 1962; 104: 360-365.

STEWART GN.

Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it.
J Physiol 1894; 15: 1-30.

STEWART AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP.

Outcome for infants of very low birthweight: survey of world literature.
Lancet 1981; I: 1038-1041.

STUTTERHEIM J. De betekenis van de ascorbinaatverdunningsmethodes voor de opsporing en kwantitatieve bepaling van shunts bij kinderen met hartgebreken.
Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1969.

SWAN HJC, Zapata-Diaz J, Wood EH.

Dye dilution curves in cyanotic congenital heart disease.
Circulation 1953; 8: 70-81.

THOMPSON MH, KHOT AS.

Impact of neonatal intensive care.
Arch Dis Child 1985; 60: 213-214.

VALDES-Cruz LM, Pierone DR, Roland JMA, Varghese PJ.

Echocardiographic detection of intrathoracic right-to-left shunts following peripheral vein injections.
Circulation 1976; 54: 558-562.

VERSPRILLE A, Harinck E, Nie CJ van, Jansen JRC, Neef KJ de

Functional interaction of both ventricles at birth and the changes during the neonatal period in relation to the changes of geometry
In: Longo LD and Reneau DD. Fetal and Newborn Cardiovascular Physiology, vol. 1: Developmental aspects. New York: Garland STPM Press, Ch 16, 1978; 399-413.

VERSPRILLE A, Jansen JRC, Schreuder JJ.

Dynamic aspects of the interaction between airway pressure and the circulation
In: Prakash O. Applied Physiology in Clinical Respiratory Care. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1982: 447-463.

VERSPRILLE A, Jansen JRC.

Cyclic modulation of left and right ventricular function during CPPV.
In: Proceedings of the International Conference on pathophysiology and therapy of severe lung disease. Tutzing: 1982.

VERSPRILLE A, Jansen JRC.

Hemodynamic effects of PEEP and superimposed insufflation during CPPV.
In: The 3rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussel: 1983.

VERSPRILLE A, Jansen JRC, Frietman RC, Hulsmann AR.

The effects of mechanical ventilation on pulmonary blood flow, pulmonary blood volume and cardiac function.
In: Proceedings of the South African Society of Anaesthetists Congress. Durban, 1985: 87-93.

VERSPRILLE A, Jansen JRC.

Mean systemic filling pressure as a characteristic pressure for venous return.
Pflügers Archiv 1985; 405: 226-233.

WALLGREN G, Karlberg P, Lind J.
Studies of the circulatory adaptation immediately after birth.
Acta Paediatr Scand 1960; 49: 843-849.

NAWOORD

Dit proefschrift was niet tot stand gekomen zonder de hulp van velen. Hiervoor ben ik hun veel dank verschuldigd.

Mijn promotor Prof. Dr. A. Versprille dank ik voor de kans die hij mij heeft gegeven om onderzoek te leren doen en voor de intensieve begeleiding bij de afronding van dit proefschrift.

De ontwikkeling van mijn gedachten is mede mogelijk geweest door de discussies met Nynke Elzenga. Deze gesprekken hebben de stukjes van de legpuzzel vaak op de juiste plaats terecht doen komen. De tijd die hiermee gemoeid was, is ook aan de subgroep cardiologie niet ongemerkt voorbij gegaan.

André van de Wiel dwong mij steeds verder op de looptijdanalyse in te gaan, waardoor mijn inzicht in de looptijdanalyse en de (on)mogelijkheden van een computer groter is geworden.

Bij de ontwikkeling van het proefdiermodel en bij de afronding van dit proefschrift was Arnold Drop, door de rust die hij uitstraalde, een grote steun.

Het was alsof het voor Lenie Molenaar-Hebly een gewone zaak was dat elke volgende versie weer aangepast moest worden. Haar inzet was hartverwarmend.

Het enthousiasme waarmee Elma Gussenhoven het echocardiografisch onderzoek deed werkte aanstekelijk.

In moeilijke tijden voelde ik me steeds welkom bij Kees Jansen, die altijd in een goed einde bleef geloven.

De discussies met Jos Jansen, Jan Bogaard en Ton Verbraak zijn zeer vruchtbaar geweest.

Peter Schmitz heeft het rekenmodel ontwikkeld waarmee een indruk kon worden verkregen over de betrouwbaarheid waarmee de looptijdanalyse kon worden gebruikt. Ellen Nelemans-v.d. Broek heeft de referentielijst vervaardigd. John de Kuyper heeft veel versies van de foetale circulatie uitgebeeld. Hun bereidheid mij te willen helpen heb ik gewaardeerd.

Pieter Sauer, Willem Fetter, Wim Baerts en Harry Lafeber hebben het, door hun collegiale opstelling, mogelijk gemaakt dat ik veel tijd kon besteden aan de afronding van dit proefschrift.

Ik dank Prof. Dr. H.K.A. Visser voor het vertrouwen dat hij in mij heeft getoond. Voor de kans die ik van Jan Mettau heb gekregen om mij in de neonatologie te ontplooien ben ik hem erkentelijk.

Dit werk was nooit tot een goed einde gekomen als Heleen mij niet de ruimte had gegeven die ik hiervoor nodig bleek te hebben.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1944 te Curacao geboren. In 1962 behaalde hij het diploma HBS-B aan het Rijnlands Lyceum te Wassenaar.

Hij studeerde aan de Rijksuniversiteit te Groningen en behaalde daar in 1968 het Doctoraal Geneeskunde. Zijn co-assistentschappen deed hij aan de Medische Faculteit te Rotterdam, waarna in 1971 het artsexamen werd afgelegd.

Van 1971 tot 1975 werd hij in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam opgeleid tot kinderarts onder leiding van Prof.dr. H.K.A. Visser.

Van 1975 tot 1976 en van 1977 tot 1978 werkte hij als chef de clinique op de afdeling Kindergeneeskunde van voornoemd ziekenhuis. Het tussenliggende jaar was hij als clinical fellow werkzaam in het Hospital for Sick Children, Division of Perinatal Medicine, Toronto, Canada.

Vanaf 1978 is hij staflid van de afdeling Pasgeborenen Pathologie van het Sophia Kinderziekenhuis.