

University of Groningen

Alveolaire zuurstofspanning en longcirculatie

Heemstra, Hiepke

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1948

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Heemstra, H. (1948). *Alveolaire zuurstofspanning en longcirculatie*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Door middel van een „trachea-diviseur” kan men bij konijnen de linker- en rechterlong verschillende gassen laten ademen. Deze methode biedt boven andere, die voor het tot stand brengen van een gescheiden ventilatie in de litteratuur zijn beschreven, het voordeel van een gemakkelijke uitvoering, een grote betrouwbaarheid en een minimale stenose van de luchtwegen. Ademt één long een zuurstofarm gas („stikstoflong”) en de andere een zuurstofrijk gas („zuurstoflong”), dan ontstaat door de verminderde zuurstofopname of door zuurstofafgifte een onderverzadiging van het bloed in de stikstoflong. Ook het „gemengd arteriële” bloed in het linkerhart vertoont dan een verminderd zuurstofgehalte. Deze vermindering wordt niet alleen bepaald door de aard van de ingeademde gassen, maar ook door de onderlinge verhouding van de bloedstroom in beide longen: de „doorstromingsverhouding”. Zowel de arteriële zuurstofverzadiging („verzadigingsmethode”) als de arteriële zuurstofspanning („spanningsmethode”) kunnen dus een aanwijzing geven omtrent de doorstromingsverhouding en haar variaties onder experimentele omstandigheden.

Bij eenzijdige stikstofademhaling daalt de arteriële verzadiging tot een waarde, die volgens Hess, Moore en Cochran, Jacobaeus en Bruce in overeenstemming geacht kan worden met een normale doorstromingsverhouding van beide longen. Hoewel een exacte berekening op moeilijkheden stuit, zijn er geen redenen om aan te nemen, dat de circulatie in de stikstoflong verandert ten opzichte van die in de zuurstoflong. In onze langdurige proeven werd echter het merkwaardige feit waargenomen, dat in 8 à 10 uren de aanvankelijk lage verzadiging weer tot vrijwel normale waarde stijgt. De beschrijving en de analyse van dit verschijnsel vormen het onderwerp van dit proefschrift.

In een litteratuur-overzicht (hoofdstuk I) worden verschillende methoden voor een gescheiden ventilatie besproken en hiervan de resultaten vermeld, die met het beschreven onderwerp verband houden. Daarnaast wordt aandacht geschonken aan hetgeen met andere methoden omtrent de invloed van de samenstelling der alveolairlucht op de longcirculatie is bekend geworden.

Bij de verzadigingsmethode (hoofdstuk II) werd de arteriële verzadiging photo-electrisch gemeten volgens Brinkman en Wildschut. De standaard-afwijking van deze bepaling bedroeg in onze proeven 0,6%. Deze methode kan worden toegepast, wanneer de stikstoflong gasmengsels met 0—5% zuurstof ademt. Men vindt dan, wanneer de andere long zuurstof ademt, in 8 à 10 uren een stijging van de verzadiging van \pm 80 tot bijna 100%. Aanvankelijk bestaat dus in deze proeven een hypoxaemie.

Wanneer de stikstoflong echter mengsels met 10—15% zuurstof ademt, is alleen een stijging van de arteriële zuurstofspanning aan te tonen, omdat de verzadiging reeds in het begin bijna 100% is. Deze spanning werd polarographisch gemeten. Aan de beschrijving van de voor dit doel ontworpen methode gaat een uiteenzetting over de algemene beginselen

van bepalingen met een kwikdruppel-electrode vooraf, alsmede een vermelding van litteratuur op het gebied van polarographische zuurstofspanningsmeting in bloed.

De bloedlichaampjes worden evenals bij de methode van Berggren afgecentrifugeerd. Door het gebruik van een centrifuge met 20.000 toeren per minuut is een snelle scheiding mogelijk. Het centrifugeren, zowel als de eigenlijke meting in het plasma, wordt niet bij 0° C (Berggren), doch bij lichaamstemperatuur uitgevoerd. Voorzieningen voor het bereiken van een goede temperatuur-controle, het vermijden van lucht-contact en voor het constant houden van de fout, die door het zuurstofverbruik van bloed en plasma ontstaat, worden beschreven. De standaard-afwijking bij bepalingen, behorende tot één serie, bedraagt 2 tot 3 mm Hg, ook bij zuurstofspanningen beneden 100 mm Hg. Deze nauwkeurigheid is voor mijn proeven ruimschoots voldoende. De bepalingen vertonen bovendien een systematische fout, die op verschillende dagen wisselt en waardoor de gevonden waarde 6% van de werkelijke waarde kan afwijken. Door een meer volmaakte controle van de temperatuur, vooral van de centrifuge, zal deze systematische fout waarschijnlijk aanzienlijk gereduceerd kunnen worden.

Naast de beide genoemde methoden kan een „spiographische methode” worden toegepast. Hierbij wordt met geregelde tussenpozen telkens gedurende twee minuten de zuurstofopname van beide longen gelijktijdig gemeten door hen ieder aan een eigen gesloten ademsysteem te verbinden. Het afgegeven koolzuur wordt door natronkalk geabsorbeerd en de volume-verandering van de gesloten systemen met spiometers geregistreerd.

Tijdens de registratie ademen de stikstof- en de zuurstoflong gedurende korte tijd eenzelfde gas — lucht of zuurstof. De verhouding van de zuurstofopname van beide longen moet dus op dat moment gelijk zijn aan de doorstromingsverhouding, indien tenminste een gelijke hoeveelheid bloed in de ene long evenveel zuurstof opneemt als in de andere. Aan deze eis wordt bij zuurstofademhaling voldaan, omdat men mag aannemen, dat dan het bloed in iedere long volledig verzadigd wordt met zuurstof. Bevatting echter de gesloten ademsystemen lucht, hetgeen in onze proeven meestal het geval was, dan moet om verschillende nader genoemde redenen een correctie worden toegepast.

Wij de gevonden doorstromingsverhouding representatief zijn voor de toestand bij „stikstof-zuurstof-ademhaling”, dan moet gewaarborgd kunnen worden, dat deze verhouding bij een tijdelijke onderbreking van het toegepaste ademregime niet verandert. Dat dit zo is, blijkt uit de resultaten van de andere methoden over het herstel tot de normale toestand bij luchtademhaling.

Aan sommige details en hulpmethoden, zoals de trachea-diviseur, het maken van gasmengsels, de bepaling van „alveolaire” gasspanningen bij het konijn en een nieuwe methode voor micro-gasanalyse is een afzonderlijke bespreking gewijd. Bij een beschrijving van het verloop van de proeven is aandacht geschonken aan de invloed van de narcose (urethaan), de mogelijkheid van een toxisch effect van hoge zuurstofspanningen en aan het spontaan optreden van atelectasen.

De resultaten (hoofdstuk III, tabel 5 tot en met 36) laten bij het eenzijdig

ademen van gassen met een zuurstofgehalte, variërend van 0 tot 17%, een geleidelijke stijging zien van de arteriële verzadiging of zuurstofspanning in \pm 8 uren. In hetzelfde tijdsverloop neemt het aandeel van de stikstoflong in de totale zuurstofopname, gemeten volgens de spirographische methode, af. De samenstelling van de alveolairlucht in de stikstoflong heeft, zoals uit de uitkomsten van serie-analyses kan worden afgeleid, de tendens te naderen tot die van de inspiratielucht. Dit wijst op een vermindering van de gaswisseling in deze long, daar de ventilatie niet toeneemt. Ook de ventilatieverhouding (de verhouding tussen de ademlucht van beide longen) verandert niet.

Dit alles is te verklaren door een afname van de circulatie in de stikstoflong ten opzichte van die in de zuurstoflong. Uit het feit, dat deze veranderingen niet optreden, wanneer één long lucht en de andere zuurstof ademt, en wel, indien aan één kant een zuurstofarm gas wordt toegediend, terwijl de andere long lucht blijft ademen, kan worden afgeleid, dat het verschijnsel een gevolg moet zijn van de hypoxie in één long.

Quantitatieve gegevens verschaft de spirographische methode: bij eenzijdige ventilatie met 0—5% zuurstof vermindert het aandeel van de stikstoflong in de totale circulatie van 55% (rechts) tot \pm 24%. Hoe dichter de samenstelling van de inspiratielucht tot de normale nadert, des te geringer is de verandering van de circulatie. Bij een alveolair zuurstofgehalte van 10% bedraagt deze uiteindelijk nog 30—40% en bij 13% zuurstof ongeveer 45% van het totaal. De individuele verschillen zijn echter vrij groot. Bij het herstel van de normale zuurstofvoorziening keert de circulatie in de stikstoflong langzaam tot de norm terug in 4—5 uren. In de eerste 10 minuten is er echter nog niets van te bemerken.

Verskillende andere mogelijkheden ter verklaring van het verschijnsel (verandering van het diffusie-proces in de zuurstof- of stikstoflong, zuurstof-secretie, wijziging van de alveolaire koolzuurspanning en van de dissociatie van het oxy-haemoglobine) worden in hoofdstuk IV onder ogen gezien en uitgesloten. Alleen een verandering van de doorstromingsverhouding door een toename van de vaatweerstand in de stikstoflong kan alle verschijnselen verklaren.

De physiologische betekenis (hoofdstuk IV), welke men aan de gevonden reactie toekent, zal er van afhangen, of men geneigd is de ventilatie en circulatie der longen als gelijkmatig of ongelijkmatig te beschouwen. In het eerste geval zou men rekening moeten houden met de omstandigheid, dat bij lage zuurstofspanningen, bijv. bij het oponthoud op grote hoogte, een verhoging van de pulmonale bloeddruk (naar schatting \pm 40% bij een alveolaire zuurstofspanning van 70 mm Hg) zou optreden. Vele gegevens pleiten evenwel voor een ongelijkmatige ventilatie en circulatie.

Deze ongelijkmatigheid wordt bij een bespreking van de litteratuur in verband gebracht met de functionele reserve van de longen. Een aanpassing van de circulatie aan de ventilatie in gedeelten van de long zou tot stand kunnen komen door factoren met een locale werking, o.a. door een invloed van de samenstelling van de alveolairlucht op de naburige vaten. Bij asphyxie en bij het ademen van zuurstofarme gassen (10% zuurstof met

beide longen) is door verschillende auteurs een acute verhoging van de pulmonale bloeddruk geconstateerd en uit de onderzoeken van Motley, Cournand e.a. is gebleken, dat dit effect aan een verhoging van de weerstand in de longcirculatie moet worden toegeschreven. De mening van von Euler en Liljestränd, dat deze het gevolg zou zijn van een locale inwerking van een lage zuurstofspanning op de longvaten is m.i. niet bewezen, omdat in deze proeven een hypoxaemie optreedt. Daarbij kunnen humorale invloeden, bijv. een hyperadrenali-naemie, de longvaten doen contraheren, ondanks uitschakeling van nerveuze vasoconstrictorische impulsen door vagotomie en stellectomie en van mechanische factoren door kunstmatige respiratie.

Bij de in dit proefschrift beschreven methode behoeft geen hypoxaemie, met zijn mogelijke complicaties op het gebied van de circulatie, op te treden. Bovendien werken factoren van algemene aard zowel op de zuurstoflong als op de stikstoflong in, zodat een verandering van de circulatie-verhouding op een locale invloed moet berusten. Met deze methoden was een snelle aanpassing van de circulatie aan de ventilatie niet aan te tonen, doch wel een langzaam optredende vermindering van de circulatie bij daling van de alveolaire zuurstofspanning. Het belang van een dergelijke regulatie wordt besproken, ook in verband met de pathologie.

In dit kader vinden enkele waarnemingen over afsluiting van longkwabben, atelectase en collaterale ventilatie een plaats. De circulatie in een atelectatische long is verminderd onder invloed van mechanische factoren. Wordt een collaps echter verhinderd door een collaterale ventilatie, die op zichzelf onvoldoende is om een normale alveolaire zuurstofspanning in het afgesloten longgedeelte te onderhouden, dan is een ander type van circulatie-vermindering aan te tonen, analoog aan de experimenteel gevonden vaatvernauwing bij locale hypoxie in de long. Enkele voorbeelden uit de litteratuur van bronchospirographisch onderzoek bij patiënten worden naar voren gebracht om als argument te dienen voor het bestaan van een soortgelijke reactie bij de mens. Daar hierbij echter rekening moet worden gehouden met veranderingen in de long-circulatie door andere oorzaken, blijft de bewijskracht van deze klinische gegevens beperkt.

In hoofdstuk V wordt de vraag besproken, of de vermindering van de circulatie tot stand komt door nerveuze invloeden, bijv. door een reflex, of door de vorming van een stof met vaatvernauwende werking in het weefsel van de stikstoflong. Na een beschrijving van de anatomie der vasomotorische longinnervatie en van een operatieve techniek voor de verwijdering der bovenste thoracale sympathische ganglia bij het konijn volgt een bespreking van eigen experimenten.

Doorsnijding van de n. vagus, zowel als extirpatie van de hals-sympathicus met de bovenste thoracale sympathische ganglia aan één of beide zijden verhindert het tot stand komen van de reactie niet. Dit geschiedt evenmin, wanneer de proef ongeveer een week na de ingreep plaatsvindt, zodat degeneratie van zenuwvezels is opgetreden. Dit resultaat en ook het langzame ontstaan en verdwijnen van de vaatvernauwing in de stikstoflong pleiten niet voor een nerveuze grondslag. Het effect van

eenzijdige vagotomie en sympathectomie op de normale longcirculatie bij het levende konijn is eveneens nagegaan.

In verband met de mogelijkheid van een humorale beïnvloeding van de longcirculatie is de reactie op koolzuur, adrenaline, acetylcholine, choline en histamine onderzocht. Door het eenzijdig ademen van aërosolen, waarvan de bereiding wordt beschreven, kan de invloed van deze pharmaca op de circulatie van één long worden bestudeerd met behulp van de genoemde methoden. De resultaten van de spirographische methode tonen eveneens de veranderingen in de ventilatie-verhouding, die hierbij optreden. Het is dikwijls moeilijk te beoordelen, in hoeverre een wijziging van de circulatie-verhouding berust op een specifieke vaatwerking of op mechanische factoren tengevolge van een verschil in ventilatie tussen beide longen. Aangezien door kunstmatige verhoging van de alveolaire koolzuurspanning in de stikstoflong en door ergotamine en atropine het effect van zuurstofarme gassen op de circulatie niet wordt onderdrukt, is het onwaarschijnlijk, dat het effect zou berusten op de lage alveolaire koolzuurspanning of op een ophoping van adrenaline of acetylcholine in het weefsel. Ook anti-histaminica hebben geen antagonistische werking, ofschoon het effect van een histamine-aërosol er volledig door wordt opgeheven.

Tech is een ophoping van histamine in de stikstoflong als oorzakelijke factor voor het ontstaan van de vaatvernauwing niet met zekerheid uit te sluiten, omdat het histamine-gehalte van deze long meer dan anderhalf maal zo hoog kan zijn als dat van de zuurstoflong. Bovendien hebben proeven met bijnierloze konijnen, die een grotere gevoeligheid o.a. voor histamine bezitten, enkele zeer merkwaardige resultaten opgeleverd. In een aantal van deze proeven, echter niet zonder uitzondering, ontwikkelde de vaatvernauwing door eenzijdige stikstofademhaling zich in $\frac{1}{2}$ 15 minuten in plaats van 8 uren. De snelle achteruitgang van de algemene toestand van het proefdier (progressieve bloeddrukdaling en spoedige exitus) vormden in deze proeven een ernstige complicatie.

Ofschoon het practisch zeker is, dat de vermindering van de circulatie in de stikstoflong berust op de vorming van een chemische stof in hypoxisch longweefsel, is het dus niet gelukt, de aard van deze stof te ontdekken. Misschien speelt histamine een rol, doch dan moet een bijzondere oorzaak bestaan voor het ontbreken van een antagonistisch effect van anti-histaminica. In verband hiermede wordt een korte beschouwing gewijd aan het werkingsmechanisme van deze stoffen.

Ter aanvulling van bovengenoemde degeneratie-proeven is getracht het intrapulmonale zenuwweefsel in de stikstoflong uit te schakelen door middel van inhalatie van een novocaïne-aërosol. Ook op deze wijze was het effect van hypoxie hoegenaamd niet te beïnvloeden. Er zijn dus geen aanwijzingen voor te vinden, dat intrapulmonale reflexen bij de beschreven reactie en onder de geldende experimentele omstandigheden een rol zouden spelen.

De resultaten van de proeven met zenuwdoorsnijding en pharmaca zijn uitvoerig weergegeven in tabel 38 tot en met 63.

De plaats van de vernauwing der longvaten (hoofdstuk VI) moet ge-

legen zijn in het arteriële of in het capillaire stroombed, omdat de bloedvulling van de stikstoflong, zoals uit een photo van de longen van een levend konijn met open thorax blijkt, is verminderd. De stikstoflong is meestal duidelijk bleker dan de zuurstoflong. In histologische coupes was geen evident verschil in vaatwijdte op te merken. Bij intraveneuze injectie van een roetsuspensie blijven in de capillairen van de zuurstoflong meer roetdeeltjes achter dan in de stikstoflong.

Behalve door contractie of door zwelling van cellen in de vaatwand kan een vernauwing van vaten in de long tot stand komen door de werking der gladde musculatuur van de ductus alveolares en van de fijnste vertakkingen van de luchtwegen. Volgens von Gehlen en von Möllendorf kan namelijk deze musculatuur de spanning regelen van het elastische vezel-systeem, waarin ook de longvaten zijn ingebouwd. Bij eigen experimenten werd de pleura-druk aan de kant van de stikstoflong gemeten en vergeleken met die aan de kant van de zuurstoflong en werden aanwijzingen verkregen voor het bestaan van een vergroting van de retractie-kracht van de stikstoflong. Het volume van deze long is niet vergeleken met dat van de zuurstoflong.

Indien locale hypoxie een contractie van de gladde long-musculatuur veroorzaakt, kan ook een vermindering van de circulatie in de stikstoflong hiervan het gevolg zijn. Het feit, dat de ventilatie van deze long niet verandert, hetgeen ogenschijnlijk niet met deze veronderstelling strookt, behoeft hier niet met stelligheid tegen te pleiten.

Tenslotte wordt nog het verloop van een intraveneuze kleurstofinjectie bij geopende thorax geschetst aan de hand van een serie photo's. De kleurstof dringt het snelst door in de zuurstoflong. De aldus gedemonstreerde geringere bloedvulling en tragere circulatie in de stikstoflong leiden nogmaals tot de conclusie, dat de doorstroming in de stikstoflong is verminderd ten opzichte van die in de zuurstoflong.