

## Membranlongproject : definities, theorien en literatuur

**Citation for published version (APA):**

Spaan, J. A. E. (1971). *Membranlongproject : definities, theorien en literatuur*. Technische Hogeschool Eindhoven.

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 01/01/1971

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

BIBLIOTHEEK

S 006393

T.H.EINDHOVEN

MEMBRAANLONGPROJECT  
TECHNISCHE HOGESCHOOL EINDHOVEN

Definities, theoriën en literatuur

Werkrapport no. 2

Eindhoven, februari 1971.  
ir. J.A.E. Spaan.

INHOUDSOPGAVE

	blz.
Symbolenlijst	3
Literatuurlijst	6
Inleiding	17
<u>Hoofdstuk 1</u> Problemen rond de membraanlong	18
<u>Hoofdstuk 2</u> Het membraan	19
2.1.0.      evenwichtsspanning	19
2.2.0.      diffusie door het membraan	20
2.3.0.      andere eigenschappen van het membraan	22
<u>Hoofdstuk 3</u> Grenslaag	23
3.1.0.      definitie	23
3.2.0.      voorbeelden	23
<u>Hoofdstuk 4</u> Diffusie en convectie	26
4.0.0.      inleiding	26
4.1.0.      transport vergelijkingen voor haemoglobine oplossingen	27
4.2.0.      totaal haemoglobine concentratie	31
4.3.0.      differentiaal vergelijkingen voor C en S	32
4.4.0.      de reactie van O <sub>2</sub> met haemoglobine	34
4.5.0.      reactie snelheid - diffusie snelheid	41
4.6.0.      O <sub>2</sub> diffusie in bloed	43
4.7.0.      slot algemene theorie diffusie convectie	45
<u>Hoofdstuk 5</u> Diffusie en convectie; uitgewerkte voor- beelden	47
5.1.0.      stilstaande vloeistoffilm; instationair probleem	47
5.2.0.      stilstaande vloeistoffilm, stationaire toestand	54

	blz.	
5.3.0.	zuurstof transport naar een roterende schijf	60
5.4.0.	cylinder symmetrisch probleem; stroming door een holle fiber	65
5.5.0.	conclusies hoofdstuk 5	67
<u>Hoofdstuk 6</u>	Membraan oxigenator	70
6.0.0.	inleiding	70
6.1.0.	O <sub>2</sub> uitwisseling in een membraanlong	70
6.2.0.	referentie model van de O <sub>2</sub> -uitwisseling	71
6.3.0.	vergelijking membraanlong met referentie long	73
6.4.0.	membraanlong constructie	76
6.5.0.	conclusie hoofdstuk 6	85
<u>Appendix 1</u>	Saturatie kromme	87
<u>Appendix 2</u>	Diffusie constante voor O <sub>2</sub> en Hb <sub>4</sub>	88

Symbolen, grootheden en dimensies

symbool	omschrijving	grootheid	dimensie
$\alpha$	oplosbaarheids coëfficiënt van een gas	gmol/liter/atm	$M^{-1} L^2 T^2$
$\alpha_X$	opl. co. van een gas X	gmol/liter/atm	$M^{-1} L^2 T^2$
$\alpha_{X,a}$	opl. co. van gas X in vloeistof a	gmol/liter/atm	$M^{-1} L^2 T^2$
$\delta$	dikte grenslaag	m	L
$\phi$	diffusie transport verhouding	fractie	
$\phi_m$	permeabiliteit van een membraan	gmol/m/sec/atm	$M^{-1} L^{-2} T$
$\emptyset$	debiet	$m^3/\text{sec}$	$L^3 T^{-1}$
$\omega$	hoeksnelheid	radiale/sec	$T^{-1}$
$\nu$	kinematische viscositeit	$m^2/\text{sec}$	$L^2 T^{-1}$
A	filmoppervlak	$m^2$	$L^{-2}$
b	concentratie haemoglobine	gmol/liter	$L^{-3}$
br	breedte van een film	m	L
$C = [O_2]$	$O_2$ concentratie	gmol/liter	$L^{-3}$
$C_1, C_0$	niet variabele $O_2$ concentraties	gmol/liter	$L^{-3}$
$C^*, C'$	$O_2$ concentraties	gmol/liter	$L^{-3}$
d	filmdikte	m	L
$d_m$	membraandikte	m	L
$d^*$	equivalente filmdikte	m	L
div	$\frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z}$	1/m	$L^{-1}$
div (grad)	$\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$	$1/m^2$	$L^{-2}$
$D_C = D_{O_2}$	$O_2$ diffusie constante	$m^2/\text{sec}$	$L^2 T^{-1}$
$D_H$	haemoglobine diffusie constante	$m^2/\text{sec}$	$L^2 T^{-1}$
$D_{X,a}$	diffusie constante van X in medium a	$m^2/\text{sec}$	$L^2 T^{-1}$
$D_{O_2,rc}$	schijnbare diffusie constante van $O_2$ in de rode cel	$m^2/\text{sec}$	$L^2 T^{-1}$

symbool	omschrijving	grootheid	dimensie
F	specifieke flux	gmol/m <sup>2</sup> /sec/atm	M <sup>-1</sup> L <sup>-3</sup> T
grad	$\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z}$ (vector)	1/m	L <sup>-1</sup>
[Hb <sub>4</sub> ] = b	haemoglobine concentratie	gmol/liter	L <sup>-3</sup>
[Hb] = 4, b	heme concentratie		
H <sub>0</sub> , H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub>	concentratie oxihemoglobine met resp. 0, 1, 2, 3 en 4 O <sub>2</sub> moleculen aan het haemoglobine molecuul	gmol/liter	L <sup>-3</sup>
[HbO <sub>2</sub> ]	concentratie van geoxigeneerd hemegroepen	gmol/liter	L <sup>-3</sup>
J <sub>X</sub>	diffusie stroomdichtheid van X	gmol/m <sup>2</sup> /sec	L <sup>-2</sup> T <sup>-1</sup>
$\vec{J}_X$ (J <sub>x</sub> , J <sub>y</sub> , J <sub>z</sub> )	diffusie stroomdichtheidsvector van X	gmol/m <sup>2</sup> /sec	L <sup>-2</sup> T <sup>-1</sup>
K <sub>1</sub> '	integratie constante	gmol/sec/m <sup>2</sup>	L <sup>-2</sup> T <sup>-1</sup>
K <sub>2</sub> '	integratie constante	gmol/sec/m <sup>2</sup>	L <sup>-1</sup> T <sup>-1</sup>
k <sub>1</sub> ', k <sub>1</sub> , k <sub>2</sub> , k <sub>3</sub> , k <sub>4</sub>	reactie snelheids constanten	1/gmol/sec	T <sup>-1</sup>
k <sub>2</sub> '	reactie snelheids constanten	1/sec	T <sup>-1</sup>
K <sub>1</sub> , K <sub>2</sub> , K <sub>3</sub> , K <sub>4</sub>	reactie evenwichts constanten	1/gmol	
l <sub>1</sub> , l <sub>2</sub> , l <sub>3</sub> , l <sub>4</sub>	reactie snelheids constanten	1/sec	T <sup>-1</sup>
L	filmlengte	m	L
m	dikte van equivalente vloeistof-film voor membraan	m	L
[O <sub>2</sub> ] = C	zuurstof concentratie	gmol/liter	L <sup>-3</sup>
O	totaal membraan oppervlak	m <sup>2</sup>	L <sup>2</sup>
pO <sub>2</sub> , pX, pCO <sub>2</sub>	partiële gasspanningen van O <sub>2</sub> , X en CO <sub>2</sub>	atm	M L T <sup>-2</sup>
P <sub>0</sub> , P <sub>1</sub>	niet variabele gasspanningen	atm	M L T <sup>-2</sup>
pH	zuurgraad		
Q	quotiënt van O <sub>2</sub> gebonden en O <sub>2</sub> vrijmoleculen in bloed	fractie	
r	straal als onafhankelijke variabele	m	L
R	constante straal	m	L
R <sub>O</sub>	O <sub>2</sub> transmissie in een long	gmol/sec	T <sup>-1</sup>
R <sub>X</sub>	bronterm in diffusie vergelijkingen bv. X = O <sub>2</sub> , H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub>	gmol/m <sup>3</sup> /sec	L <sup>-3</sup> T <sup>-1</sup>
R <sub>S</sub>	verzadigingssnelheid	1/sec	T <sup>-1</sup>

symbool	omschrijving	grootheid	dimensie
S	zuurstofverzadiging van Hb <sub>4</sub>	fractie	
S <sub>i</sub>	initiële verzadiging	fractie	
$\bar{S}$	gemiddelde verzadiging	fractie	
S <sub>u</sub>	uitgangsverzadiging	fractie	
S <sub>u</sub> *	uitgangsverzadiging van referentie long	fractie	
t	tijd als onafhankelijk variabele	sec	T <sup>-1</sup>
t <sub>c</sub>	contact tijd	sec	T <sup>-1</sup>
v <sub>x</sub> , v <sub>y</sub> , v <sub>z</sub>	snellheidscomponenten	m/sec	L T <sup>-1</sup>
[X]	concentratie van gas X	gmol/liter	L <sup>-3</sup>
x	plaatscoördinaat	m	L
xf	plaats oxigenatie front	m	L
y	plaatscoördinaat	m	L
z	plaatscoördinaat	m	L

LITERATUURLIJST

1. Adair  
journ. physiology vol. 8.4. 1933.
  
2. Bartlett, Kittredge, Noyes, Willard, Drinker, Harken  
Development of a membrane oxigenator; Overcoming blood diffusion limitation.  
journ. thor. card. surg. vol. 58 no. 6 1969.
  
3. B.R. Bodell, J.M. Head, L.R. Head, A.J. Formolo, J.R. Head  
A capillary membrane oxygenator.  
journ. of thoracic and cardiovascular surgery. vol. 46 no. 5 1963.
  
4. M.L. Bramson, J.J. Osborn, F. Beachly Main, M.F. O'Brien, J.S. Wright,  
F. Gerbode  
A new disposable membrane oxigenator with integral heat exchange  
j. thor. card. surg. vol. 50 no. 3 1965.
  
5. Buckles  
An analysis of gas exchange in a membrane oxygenator  
Ph. D. Thesis M.I.T. june 1966.
  
6. Burns  
Production of a silicone rubber film for the membrane lung  
Biomedical engineering aug. 1969.
  
7. E.I. Cantekin and M.H. Weisman  
The moving rod membrane oxigenator  
23 rd. A.C.E.M.B. 1970 vol. 12.



8. G.H.A. Clowes, A.L. Hopkins, W.E. Neville  
An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes  
journ. of thoracic surgery vol. 32 no. 5 1956.
  
9. A.A. Crescenzi, P.C. Hofstra, K.C. Sze, B.H. Fostre, C. Lloyd Claff, P. Cooper  
Development of a simplified disposable membrane oxygenator  
surgery forum 1959.
  
10. D.K. Crystal, S.W. Day, C.L. Wagner, A.J. Martinis, J.J. Owen, P.E. Walker  
A gravity flow membrane oxygenator  
archives of surgery vol. 88 1964.
  
11. P. Dantowitz, A.S. Borsanyi, M.C. Deibert, M.T. Snider, M. Scherler, M.H. Lipsky, P.M. Galletti  
A blood oxygenator with preformed membrane lined capillary channels  
trans amer. soc. art. int. organs. vol. XV 1969.
  
12. Day, Crystal, Wagner, Kranz  
Properties of synthetic membranes in extracorporeal circuits  
amer. journ. surg. vol. 114 aug. 1967.
  
13. Einstein  
Ueber die von der molekularkinetische Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen  
Annalen der Physik 17 1903.
  
14. Enns  
Molecular collision exchange transmission of oxygen by hemoglobin  
proc. nat. acad. of sci. U.S.A. 51: 1964.

15. Fatt, La Force  
Theory of oxygen transport through hemoglobin solutions  
Science vol. 133 jun. 1961.
16. Fox, Landahl  
Theory of hemoglobin facilitated oxygen transport  
bull. math. biophys. vol. 27 1965.
17. Fricke  
A mathematical treatment of the electrical conductivity and capacity  
of disperse systems  
Physical Review 24: 1924.
18. Galleti, Snider, Aiden  
Gas permeability of plastic membranes for artificial lungs  
Medical research engineering second quarter 1966.
19. P.M. Galleti, M.A. Hopf, E.C. Peirce II  
A membrane lung kidney  
trans. amer soc. art. org. vol. VIII 1962.
20. Gerbode, Osborn, Bramson  
Experiences in the development of a membrane heart lung machine  
The amer. journ. of surg. vol. 114 july 1967.
21. Gibson  
The reaction of oxygen with haemoglobin and the kinetic basis of the  
effect of salt on binding of oxygen  
The journal of biological chemistry vol. 245: no. 13 1970.
22. Graunitzer Gehring, Muller, Hilschman, Hilse, Hoben  
Z. Physiol. Chem. 325: p. 283 1961.

23. Hemmingsen  
Accelerated transfer of oxygen through solutions of heme pigments  
acta phys. scand. vol. 64 suppl. 246 1965.
24. Hemmingsen  
Science 135 blz. 733 1962.
25. Hill, Koningsberg, Guidotti, Craig  
J. Biol. Chem. 81: 2272 1962.
26. Illickal, Brown, van de Water, Lee, Pall, Maloney  
Boundary layer phenomena in membrane oxygenators  
Surgical forum XVIII 1967.
27. K. Katsuhara, T. Yokosuka, S. Sakakibara  
The swing type membrane oxygenator  
journal of surgical research vol. 8 no. 6 1968.
28. Klug, Kreuzer, Roughton  
The diffusion of oxygen in concentrated haemoglobin solutions  
Helv. physiol. acta 14: 121 - 128 1956.
29. Kolobow, Zapol, Marcus  
Development of a disposable membrane lung for organ perfusion  
Preservation A.S.A. 10 vol. XIV 1968.
30. Th. Kolobow, R.L. Bowman  
Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart-lung  
trans amer. soc. art. int. org. vol. IX 1963.

31. Kreuzer  
Diffusion in die Lungen  
Habilitationsschrift 1956.
  
32. Kreuzer  
Facilitated diffusion of oxygen and its possible significance; a Review  
Respiration physiology 9.1-30 1970.
  
33. Kreuzer and Yahr  
Influence of red cell membrane on diffusion of oxygen  
J. Appl. Physiology 15(6): 1117 - 1122 1960.
  
34. Kreuzer, Hoof  
Respiration physiology
  
35. Kutchai, Jacques, Mather  
Non equilibrium facilitated oxygen transport in haemoglobin solutions
  
36. Laidler  
kinetics of chemical reactions
  
37. Landé, Dos, Carlson, Perschau, Lange, Sonstegard, Lillehei  
A new membrane oxygenator -dialyzer  
Surgical clinics of North Amerika vol. 46 no. 6 1967.
  
38. A.J. Landé, B. Parker, V. Subramanian, R.G. Carlson, C.W. Lillehei  
Methods for increasing the efficiency of a new dialyzer membrane  
oxygenator  
trans. amer. soc. artif. int. organs. vol. XIV 1968.

39. A.J. Landé, S.J. Fillmore, V. Subramanian, R.N. Tiedeman, R.G. Carlson, J.H. Bloch, C.W. Lillehei  
24 hours venous arterial perfusion of awake dogs with a simple membrane oxygenator  
XV Trans. Amer. Soc. Artif. int. organs. 1969.
40. A.M. Lesage, E. Zotti, G.F. Moor, W.G. Young, W.C. Sealy  
Performance of a membrane oxygenator under hyperbaric conditions  
the Journ. of thoracic and cardiovascular surgery vol. 53 no. 2 1967.
41. Levich (blz. 40-46)  
Physiochemical hydrodynamics  
Prentice Hall, Inc, Englewood Cliffs, N.J. 1962.
42. Lonmuir, Roughton  
The diffusion coefficients of carbon monoxide and nitrogen in haemoglobin solutions  
Journ. physiol. 118: 264-275 1952.
43. Margaria  
A mathematical treatment of the blood dissociation curve for oxygen  
Clin. Chemistry vol. 9 pp. 745 1963.
44. Martšovitš, Veiš  
Quantitative discription of blood oxygenation in oxygenator for extra-corporal circulation  
Bulletin of math. bioph. vol. 29 1967.
45. Th. I. Marx, B.R. Baldwin, D.R. Miller  
Factors influencing oxygen uptake by blood in membrane oxygenators  
ann. of surgery vol. 15 no. 2 1962.

46. Marx, Warren, Snyder  
Diffusion of oxygen into a film of whole blood  
journ. appl. physiology vol. 15 no. 6 1960.
47. Melrose  
Ademhalen door een kunstlong  
geneeskundige gids. 1e jaarg. aug. 70 no. 11.
48. Offerijns, Kuivenhoven  
Toepassing van membraanoxigenatie en van fluorcarbonen bij orgaan  
perfusie  
Ned. Tijdschrift voor de geneeskunde 113, no. 43 1969.
49. A.S. Palmer, R.E. Clark. M. Mills  
The low pressure rocking membrane oxygenator  
the annals of thor. surg. 1970 vol. 9.
50. Pauling  
The oxygen equilibrium of haemoglobin and its structural interpretation  
proc. N.A.S. 21 pp. 186 1935.
51. E.C. Peirce  
The membrane lung, its excuse, present status and promise  
lilenthal lecture, presented at the mount sinai hospital New York febr. 1966.
52. E.C. Peirce, C.L. Gladson  
the membrane lung: an important technical improvement  
journ. of thoracic and cardiovascular surgery vol. 42 no. 2 1961.
53. E.C. Peirce  
The membrane lung: a new multiple point support for teflon film  
Surgery, vol. 52 no. 5 1962.

54. E.C. Peirce, G. Peirce  
The membrane lung: The influence of membrane characteristics and lung design on gas exchange  
the journ. of surgical research vol. 3 no. 2 1963.
  
55. Roughton  
Kinetics of gas transport in the blood  
brit. med. bull. vol. 19 no. 1 1963.
  
56. Roughton, Legge, Nicholson  
Haemoglobin, Butterworth, London 1949.
  
57. B.F. Rush, R. Boone, W. Malette  
A pulsatile flow membrane oxygenator  
trans amer. soc. artif. int. organs. vol. XV 1969.
  
58. C.L. Sarin, A. SenGupta, H.P. Taylor, W.J. Kolff  
Further development of an artificial placenta with the use of membrane oxygenator and venovenous perfusion  
surgery vol. 60 no. 3 1966.
  
59. Scholander  
Tension gradiënts accompanying accelerated oxygen transport in a membrane  
Science vol. 149 1965.
  
60. Scholander  
Oxygen transport through hemoglobin solutions  
Science 131: 585- 590 1960.
  
61. Scholander  
Oxygen transport through hemoglobin solutions  
Science 131: 585-590 1960.

62. J.H. Shinaberger, E.C. Peirce, E.P. Tuttle, M.A. Eidex, F.J. Martinez  
Further development and clinical evaluation of the klung dialyzer  
trans. amer. soc. art. int. org. vol. XII 1966.
63. Spaan  
Afstudeerverslag T.H. Eindhoven 1970.
64. Spaeth, Friedländer  
The diffusion of oxygen, carbon dioxide and inert gas in flowing blood  
bioph. journ. vol. 7 827-849 1967.
65. Thews  
Die theoretische Grundlagen der sauerstoffaufnahme in der Lunge  
Ergebnisse der physiologie band 53 1963.
66. F. Villaroel, K.B. Bischoff  
Respiratory gas exchange in extracorporeal systems  
23rd A.C.E.M.B. nov. 1970.
67. D.A. White  
The kinetics of oxygen adsorbtion in a exposed film of whole blood  
Chemical engineering Science vol. 24 pp. 369-376 1969.
68. R. Wilson, D.J. Scheply, E. Llewellyn-Thomas  
A membrane oxygenator with low priming volume for extracorporeal  
circulation  
can. j. of surgery july 1965.
69. Wise, Houghton  
solubilities and diffusivities of oxygen in hemolyzed human blood  
solutions  
biophysical journal vol. 9 1969.



70. Zilversmit  
Oxygen hemoglobin system: a model for facilitated membranous transport  
Science vol. 149 1965.
71. W. Zing  
Membrane oxigenator for infants  
trans. amer. soc. artif. int. organs. vol. XIII 1967.
72. A.J. Landé, L. Edwards, J.H. Bloch, R.C. Carlson, V.A. Subramanian, R.S. Ascheim, S. Scheidt, S. Filmore, T. Killip, W. Lillehei  
Clinical experiences with emergency use of prolonged cardiopulmonary bypass with a membrane pump-oxygenator  
Paper presented on jan. 13 1970 at the society of thoracic surgeons' meeting in Atlanta.
73. J.J. Schulz, J.W. Eaton, G.J. Brewer  
Blood Rogeometer a device for measuring oxygen transport rates of whole blood  
23rd A.C.E.M.B. november 1970.
74. D.S. Ditmer, M.R. Grebe  
Handbook of respiration  
Saunders Philadelphia/London 1958.

## INLEIDING

Het onderzoek naar een membraanlong in de groep Werkplaatstechniek en mechanische technologie van de Technische Hogeschool Eindhoven heeft betrekking op de gasuitwisseling tussen bloed en andere media, en het construeren van een efficiënt systeem waarin deze gasuitwisseling voor praktische toepassing kan worden verwezenlijkt.

In dit tweede werkrapport worden de theorieën en definities geformuleerd die het onderzoek tot basis moeten dienen.

Tevens zal uitgebreid worden ingegaan op de reeds verschenen literatuur omtrent diffusie en convectie\* in het algemeen en omtrent de membraanlong in het bijzonder, om op deze wijze het eigen onderzoek in een bredere context te plaatsen.

\* opgelegd massatransport

Ir. J.A.E. Spaan.

februari 1971.

HOOFDSTUK 1

PROBLEMEN RONDOM DE MEMBRAANLONG

1.1. De problemen rondom de membraanlong zijn als volgt in te delen;

1. Toevoer van  $O_2$  aan en afvoer van  $CO_2$  van het membraan aan de 'niet bloed zijde'.

2. De gasdiffusie door het membraan zelf.

3. De weerstand van de membraan-bloed grenslaag.

4. De wisselwerking van diffusie en convectie in het bloed.

5. Als laatste maar waarschijnlijk de grootste moeilijkheid;

Het samenspel van de eerste vier factoren in een constructie.

1.2. De toe- en afvoer van de gassen "aan de niet bloed zijde" van het membraan zijn de gemakkelijkst te manipuleren grootheden in het systeem. In dit rapport zal er dan ook niet verder op worden ingegaan.

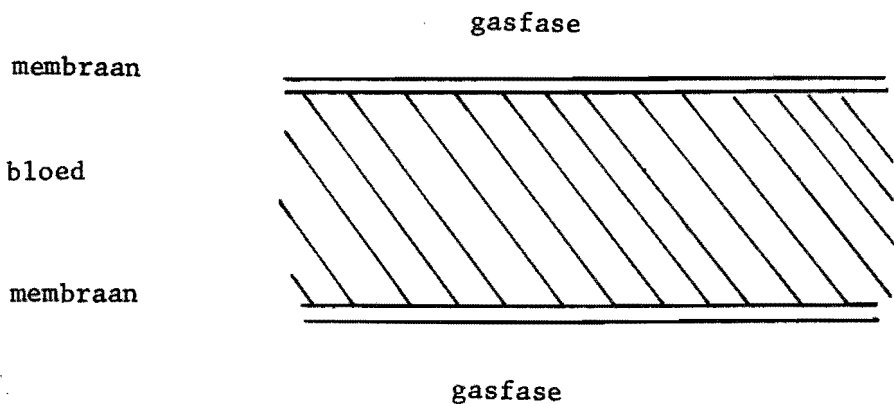


fig. 1.1.

HET MEMBRAAN

2.1.0. Evenwichtsspanning

2.1.1. Het binnentreden van gassen in membranen en het transport van deze gassen door deze membranen kan in eerste instantie beschreven worden als oplossen van gassen in vloeistof en aansluitende diffusie. Dit betekent dat in een evenwichtssituatie de concentratie moleculen van een gas X ( $= [X]_m$ ) in het membraan evenredig is met de partiële gasspanning van X ( $= pX$ ) in een aangrenzende gasfase. Dit is de evenwichtsspanning behorende bij  $[X]_m$ . Volgens de wet van Henry geldt dan:

$$[X]_m = \alpha_m \cdot pX \quad 1)$$

waarin:  $[X]_m$  = concentratie gas in het membraan (gmol/liter)

$pX$  = partiële gasspanning (atm.)

$\alpha_m$  = oplosbaarheidscoëfficiënt (gmol/liter/atm.)

2.1.2. We bezien nu een systeem waarin membraan en vloeistof aan elkaar grenzen en beide tevens een aanrakingsvlak hebben met dezelfde gasatmosfeer. Zij  $[X]_v$  de concentratie van X in de vloeistof,  $[X]_m$  de concentratie van X in het membraan en  $pX$  de partiële gasspanning van X in de gasfase. Twee maal toepassen van de wet van Henry levert voor het systeem in evenwicht;

$$(pX)_v = (pX)_m = [X]_v / \alpha_v = [X]_m / \alpha_m \quad 2)$$

waarin de  $\alpha$ 's de oplosbaarheden voorstellen van X in de vloeistof en membraan.

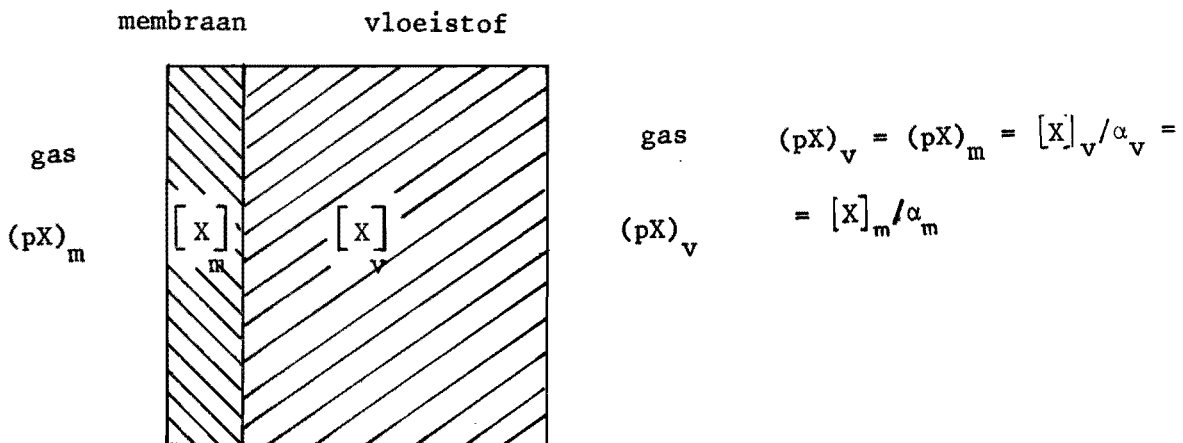


fig. 2.1.

Bij betrekking 2) moet worden opgemerkt dat de concentraties en gasspanningen gelden voor de bulk van het membraan, de vloeistof en het gas. Wat er precies gebeurt in de grenslagen gas-membraan, membraan-vloeistof en vloeistof-gas is een gecompliceerdere zaak waarop in dit rapport in hoofdstuk 3 nog wordt ingegaan.

Betrekking 2) wordt verder als aansluitingsvoorwaarde gehanteerd.

Naar aanleiding van vgl. 2) spreekt men in de literatuur wel van de continuïteit in de evenwichtsdrukken bij de overgang tussen media met verschillende oplosbaarheidscoëfficiënten.

## 2.2.0. Diffusie door het membraan

2.2.1. We nemen in eerste instantie aan dat voor het membraan de wetten van Fick gelden voor wat betreft de gasdiffusie.

Bezien we een membraan, overall even dik en voor gasdiffusie isotroop dan geldt in het stationaire geval, wanneer slechts één gasconcentratie gradiënt in de richting loodrecht op het membraan bestaat;

$$F_m = \frac{C_1 - C_2}{d_m} \cdot D_m = \frac{P_1 - P_2}{d_m} \cdot \alpha_m \cdot D_m \quad 2.3)$$

waarin  $F_m$  = flux van het gas X door het membraan ( $\text{gmol/m}^2/\text{sec.}$ )  
 $C_1 - C_2$  = concentratie verschil van X over het membraan ( $\text{gmol/m}^3$ )  
 $P_1 - P_2$  = overeenkomstig verschil in evenwichtsdrukken over het membraan (atm.)  
 $d_m$  = dikte van het membraan (m)  
 $\alpha_m$  = oplosbaarheidscoëfficiënt ( $\text{gmol/m}^3/\text{atm.}$ )  
 $D_m$  = diffusie constante in het membraan ( $\text{m}^2/\text{sec.}$ )

2.2.2. In deze subparagraaf zal worden nagegaan wat het membraanoppervlak voor een membraanlong moet zijn wanneer de weerstand van het membraan voor diffusie de beperkende faktor is bij het ontwerp.

De maximale capaciteit van een membraan in een membraanlong, wat betreft gastransport, wordt pas dan benut wanneer de flux door het membraan gelijk is aan;

$$F_m = \frac{pX_{\text{gas}} - pX_{\text{bloed arteri\~{e}el}}}{d_m} \cdot \alpha_m \cdot D_m \quad 2.4)$$

Wil een liter veneus bloed ( $O_2$  verzadiging = 60%, en  $pCO_2 = 50$  mmHg) door een long arteri\~{e}el gemaakt worden ( $O_2$  verzadiging = 95% d.i.  $pO_2 \sim 100$  mmHg en  $pCO_2 = 40$  mmHg) dan moet  $+ 250$  ml  $O_2$  (STP<sup>x</sup>) worden toegevoerd en  $+ 200$  ml,  $CO_2$  (STP) worden afgevoerd. Bij de berekening van de op te nemen hoeveelheid  $O_2$  is uitgegaan van een heematocriet<sup>xx</sup> van 50. Voor een membraanoxigenator die per minuut 5 liter bloed moet verwerken (0.0833 l/sec.) moet het membraanoppervlak zo groot zijn dat per seconde 4,1 ml  $O_2$  en ongeveer 3,4 ml  $CO_2$  (STP) door het membraan naar, respectievelijk uit het bloed kan worden getransporteerd.

In de literatuur wordt verslag gedaan van siliconen membranen die bij een dikte van 75  $\mu$  een permeabiliteit ( $\alpha_m \cdot D_m/d_m$ ) hebben van

$$\begin{aligned} & 6.6 \text{ cc (STP)/sec/m}^2/\text{atm voor } O_2 && (1966 \text{ lit } 18) \\ & \text{en } 8.3 \text{ cc (STP)/sec/m}^2/\text{atm voor } CO_2 \end{aligned}$$

en ook voor een membraan van 25  $\mu$  dik

$$\begin{aligned} & 18.14 \text{ cc (STP)/sec/m}^2/\text{atm voor } O_2 && (1969 \text{ lit } 48) \\ & \text{en } 96.1 \text{ cc (STP)/sec/m}^2/\text{atm voor } CO_2 \end{aligned}$$

Burns en Melrose (1969 lit 6, 47) maken melding van een 5  $\mu$  dik siliconen membraan doch geven geen waarden van de permeabiliteit ervan.

Stel dat we de te construeren membraanlong beademden met 100%  $O_2$  van 1 atm. dan komen we op een verschil in evenwichtsdrukken over het membraan volgens vgl. 2.4) van 0.87 atm. voor  $O_2$  en 0.052 atm. voor  $CO_2$ .

Gebruiken we het 25  $\mu$  dikke membraan dan hebben we wat betreft  $O_2$  een membraanoppervlak nodig van 0.26  $m^2$  en voor  $CO_2$  0,7  $m^2$

<sup>x</sup> STP duidt op de standaardcondities van het gas wat betreft temperatuur en druk, 0° celcius en 1 atm.

<sup>xx</sup> heematocriet van bloed =  $\frac{\text{volume ingenomen door de rode cellen}}{\text{totaal volume bloed}} \cdot 100$

2.2.3. De huidige membraanoxigenatoren hebben een membraanoppervlak van tussen de 5 en 10 m<sup>2</sup> waarbij het moeilijk is uit te maken wat precies de capaciteiten zijn van deze oxigenatoren.

Uit bovenstaande berekeningen omtrent minimaal benodigd membraanoppervlak en wat in de praktijk nodig blijkt te zijn valt te concluderen dat niet de diffusie door het membraan de beperkende faktor is in een longontwerp maar het O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> transport in het bloed zelf. Een belangrijk probleem bij het ontwerpen van een membraanlong is de wisselwerking tussen diffusie en convectie, de beweging van de gassen in het bloed na of voor het passeren van het membraan.

### 2.3.0. Andere eigenschappen van het membraan

2.3.1. Buiten een goede permeabiliteit voor O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> moeten de membranen lekvrij en stevig zijn, ook na lang gebruik.

De twee laatste voorwaarden nl. lekvrij en stevig staan weer in relatie met de eerste; de permeabiliteit.

De twee laatste voorwaarden voor het membraan worden o.a. bepaald door de constructie van de long en de stroming van het bloed, bv. de drukvoortplanting.

Ook hieruit blijkt hoe belangrijk het is de aard van de bloedstroming in een long te kennen en te beheersen.

2.2.3. De huidige membraanoxigenatoren hebben een membraanoppervlak van tussen de 5 en 10 m<sup>2</sup> waarbij het moeilijk is uit te maken wat precies de capaciteiten zijn van deze oxigenatoren.

Uit bovenstaande berekeningen omtrent minimaal benodigd membraanoppervlak en wat in de praktijk nodig blijkt te zijn valt te concluderen dat niet de diffusie door het membraan de beperkende factor is in een longontwerp maar het O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> transport in het bloed zelf. Een belangrijk probleem bij het ontwerpen van een membraanlong is de wisselwerking tussen diffusie en convectie, de beweging van de gassen in het bloed na of voor het passeren van het membraan.

### 2.3.0. Andere eigenschappen van het membraan

2.3.1. Buiten een goede permeabiliteit voor O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> moeten de membranen lekvrij en stevig zijn, ook na lang gebruik.

De twee laatste voorwaarden nl. lekvrij en stevig staan weer in relatie met de eerste; de permeabiliteit.

De twee laatste voorwaarden voor het membraan worden o.a. bepaald door de constructie van de long en de stroming van het bloed, bv. de drukvoortplanting.

Ook hieruit blijkt hoe belangrijk het is de aard van de bloedstroming in een long te kennen en te beheersen.



HOOFDSTUK 3

GRENSLAAG

3.1.0. Definitie

3.1.1. In de literatuur over membraanlongen wordt nogal eens de term grens-  
laag gehanteerd, doch dikwijls is het niet duidelijk wat hiermee  
wordt bedoeld (bv. lit 2, 37, 29, 26, 20).

Analoog aan de definitie van Nernst en Langmuir (lit 41) voor de me-  
taal-vloeistof grens laag kan de grens laag tussen bloed en membraan  
als volgt omschreven worden;

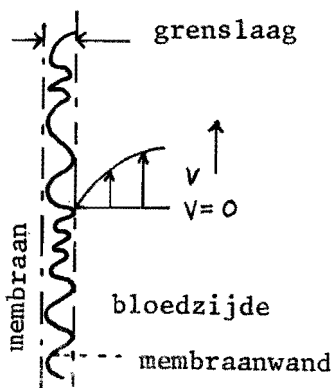
"Een ten opzichte van de dikte van de aangrenzende bloedlaag, dunne  
bloedfilm, of ten opzichte van de dikte van het membraan dun mem-  
braanlaagje waarin voor het gastransport van membraan naar het bloed  
of omgekeerd andere fysische wetten gelden of karakteristieke groot-  
heden een andere waarde hebben dan in de bulk van bloed of membraan".  
De wijsheid van de omschrijving mogen blijken uit de volgende, vol-  
gens de omschrijving mogelijke voorbeelden.

3.2.0. Voorbeelden van grenslagen

3.2.1. Laminaire grens laag bij turbulente stroming van het bloed langs het  
membraan.

Turbulentie in een dunne bloedfilm is moeilijk te verwezenlijken.  
In de praktijk zal deze grens laag daarom zelden op treden.

3.2.2. Een gestagneerde grens laag kan gevormd worden aan een membraan met  
onregelmatig oppervlak (zie fig. 3.1.). Er ontstaat dan een slecht



gestagneerde grens laag

gedefiniëerde dunne laag waarin nog zo-  
wel membraan als vloeistof is en waar de  
stroming een aparte weerstand ondervindt.  
Deze grens laag treedt ongetwijfeld op.  
Mij is echter geen literatuur bekend waar-  
in dit effect voldoende geïsoleerd van  
andere effecten wordt bestudeerd. Bij re-  
delijk vlakke membranen kan het effect  
van de gestagneerde grens laag worden ver-  
waarloosd. Spaeth en Friedlander (1967  
lit 64) voorspellen de resultaten van

fig. 3.1.

hun diffusie proeven binnen de meet onnauwkeurigheid zonder rekening te houden met de hier bedoelde grenslaag.

- 3.2.3. Bij laminaire stroming van het bloed langs een membraan is de snelheid aan het membraan gelijk aan nul en de snelheidsgradiënt het grootst, terwijl op enige afstand van het membraan de snelheid het grootste is doch de snelheidsgradiënt het kleinst. De rode cellen verzamelen zich echter in dat deel van de stroming waar de snelheidsgradiënten het kleinst zijn zodat een plasma-grenslaag ontstaat waarin bijna geen rode cellen zijn. Deze plasma-grenslaag speelt in het diffusie proces van  $O_2$  en  $CO_2$  een belangrijke rol daar de chemische reacties van beide gasen in de rode cellen afspelen. Een diepgaande studie van deze grenslaag is mij niet bekend.
- 3.2.4. Wanneer bloed langs een membraan stroomt waarin  $O_2$  is opgelost zal altijd een dun laagje bloed dat grenst aan het membraan zijn geoxigeneerd en hoe langer het bloed in aanraking is met membraan des te dikker zal deze oxigenatie-grenslaag zijn. In deze definitie gebruiken Day et.al (1967 lit 12) het begrip grenslaag. In mijn opinie is het begrip grenslaag hier verkeerd gebruikt. Het beschrijven van deze oxigenatie-grenslaag is het beschrijven van het diffusieproces zelf (vgl. lit 63, 46).
- 3.2.5. Een uiterst dunne laag in membraan en vloeistof waarin grensvlak-problemen een rol spelen als; uittree potentiaal, lange afstands van der Waals krachten en oppervlakte spanningen. Uit de aard der zaak spelen deze effecten een rol bij de diffusie, doch deze rol is een ondergeschikte. Spaeth en Friedlander (1967 lit 64) hielden bij hun eerder genoemde experimenten geen rekening met dit effect.
- 3.2.6. Dit voorbeeld houdt verband met het vorige en betreft de afzetting van eiwitten en andere bloedcomponenten aan het oppervlak. Ontstaat een dergelijke afbraak grenslaag dan heeft dit sterke invloed op de diffusie. Dit afzetten van eiwitten en afbraakprodukten is afhankelijk van de grensvlakverschijnselen als in 3.2.5. maar ook van de conditie van het bloed. Spaeth en Friedlander rapporteren in hun artikel dat na vier uur gebruiken van vers bloed geen noemenswaardige verhoging optreedt van de membraanweerstand\* doch gebruikte zij

\* definitie membraanweerstand;  $(pX_1 - pX_2)/F_m$  . (vgl. 2.3)

bloed dat enige tijd gebruikt was tijdens extra corporale-circulatie via een oxigenator met rechtstreeks bloed-gas kontakt, dan trad na één uur reeds een verhoging van de membraanweerstand op met een faktor vijf.

Landé (1970 lit 72) rapporteert een verminderde afzetting van eiwitten en afbraakprodukten nadat de membranen voor de extra corporale circulatie met een membraanoxigenator de membranen te behandelen met albumin.

## HOOFDSTUK 4

### DIFFUSIE EN CONVECTIE

#### 4.0.0. Inleiding

4.0.1. Het meeste onderzoek naar de gasuitwisseling in een membraanlong dat in de literatuur beschreven staat heeft betrekking op het zuurstoftransport. Door enkele auteurs wordt vermeld, dat bij de gasuitwisseling van bloed in een membraanlong voor  $\text{CO}_2$  de diffusie weerstand zeer gering blijkt te zijn, terwijl daarentegen voor  $\text{O}_2$  deze grootheid van betekenis is (bv. Pierce 1966, lit. 51). Voor de  $\text{CO}_2$ -uitwisseling is derhalve alleen de afmeting van het membraan beperkend. Met het beter worden van de  $\text{CO}_2$  permeabiliteit zal de beperking ook hier bij tot gastransport in stromend bloed komen te liggen (zie ook par. 6.4.1.).

Veel publicaties behandelen slechts het doormeten van een reeds geconstrueerde membraanlong, zie ook hfd. 6 van dit rapport, en slechts enkele geven een gedetailleerde studie van de wisselwerking diffusie-convectie (lit. 64, 5).

Aan diffusie zonder convectie, dus in stilstaande films van bloed of haemoglobine oplossingen, is meer gedaan (lit. 63, 46, 28, 31, 60).

In dit hoofdstuk wordt een basis-theorie over diffusie, convectie en simultane reactie van diffusie produkten opgezet en zal verslag gedaan worden over literatuur die daar op aansluit.

Voor gedetailleerde beschouwingen en uitwerkingen, met name over eigen nog niet verslagen werk, wordt verwezen naar volgende werkrapporten.

Dit hoofdstuk handelt in de eerste plaats over diffusie van  $\text{O}_2$  in haemoglobine oplossingen en in bloed. Slechts daar waar in dit kader aangehaalde literatuur nog de diffusie behandeld wordt van  $\text{CO}_2$  of een voor bloed inert gas zal ook hiër op worden ingegaan.

#### 4.1.0. Transportvergelijkingen voor haemoglobine oplossingen

4.1.1. Zuurstof reageert in een haemoglobine oplossing met het haemoglobine ( $Hb_4$ ). Iedere molecuul  $Hb_4$  kan vier  $O_2$  moleculen binden. In de oplossing kunnen daarom vier soorten oxihemoglobine voorkomen nl.  $Hb_4O_2$ ,  $Hb_4O_4$ ,  $Hb_4O_6$  en  $Hb_4O_8$ . (zie par. 4.2). De concentraties ervan zullen verder worden aangeduid met respectievelijk  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  en  $H_4$ . Het indexnummer slaat dus op het aantal  $O_2$  moleculen dat aan het  $Hb_4$  is gebonden. De concentratie haemoglobine zonder  $O_2$  zal verder aangeduid worden met  $H_0$  en  $[O_2]$  met C.

Bij het volledig beschrijven van het  $O_2$  diffusie proces moet ook de diffusie van het haemoglobine en zijn reactieproducten met  $O_2$  in de beschrijving worden meegenomen.

In 4.1.2. zal voor een willekeurige stof X die in een vloeistof A is opgelost en die deelneemt aan een willekeurige reactie in A, de transport vergelijking voor diffusie en convectie worden afgeleid.

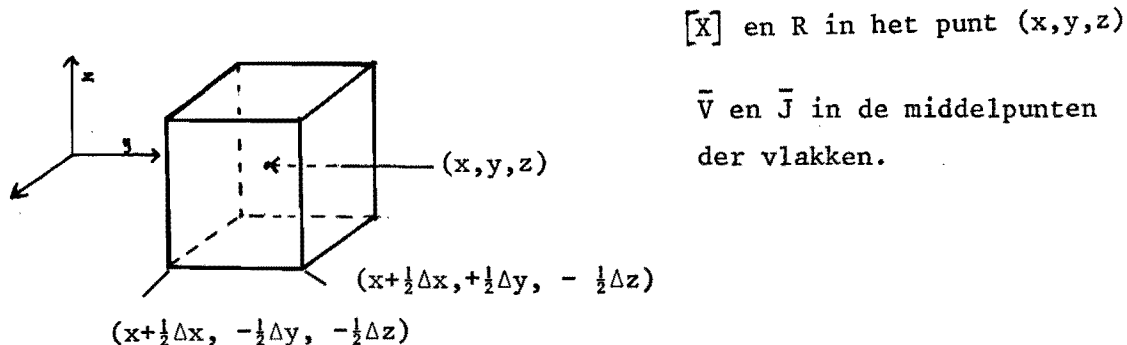
4.1.2. Voor het afleiden van de transport vergelijking voor X in een oplossing met willekeurige stroomsnelheidsverdeling gaan we uit van de gebeurtenissen in én rond een klein kubusvormig volume elementje in de vloeistof, waarvan het zwaartepunt willekeurig is gesitueerd in de ruimte op een punt (x, y, z) (fig. 4.1.) en ribben heeft ter grootte van  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  en  $\Delta z$ . De randen van de kubus mogen samenvallen met de randen van het beschouwde vloeistof systeem, doch de randen van het systeem mogen het kubusje niet doorsnijden.

De afmetingen van de kubus zijn nog zodanig dat de vloeistof er in als een continuum mag worden beschouwd.

In  $\Delta t$  seconden kan de hoeveelheid X aanwezig in de kubus ( $= [X] \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$ ) veranderen ten gevolge van drie mogelijke oorzaken;

- a) de vloeistof die de kubus instroomt heeft een andere  $[X]$  dan de vloeistof die eruit stroomt.
- b) gesuperponeerd op het transport van het oplosmiddel is er een diffusie stroom de kubus in en de kubus uit, die in grootte kunnen verschillen, tengevolge van verschil in  $[X]$ -gradiënten.
- c) chemische reactie in de kubus levert een netto productie of afbraak van  $[X]$ .

De netto hoeveelheid  $O_2$  die in het beschouwde tijdelementje  $\Delta t$  door de combinatie van oorzaken a, b en c aan het volume elementje wordt toegevoerd is gelijk aan de toename van de hoeveelheid van  $[X]$  in het elementje;



elementair deeltje in de stromende vloeistof

fig. 4.1.

$$\begin{aligned}
 & \{ (v_x \cdot [X] + J_x)_{x-\frac{1}{2}\Delta x, y, z} - (v_x \cdot [X] + J_x)_{x+\frac{1}{2}\Delta x, y, z} \} \Delta y \cdot \Delta z \cdot \Delta t \\
 & + \{ (v_y \cdot [X] + J_y)_{x, y-\frac{1}{2}\Delta y, z} - (v_y \cdot [X] + J_y)_{x, y+\frac{1}{2}\Delta y, z} \} \Delta x \cdot \Delta z \cdot \Delta t \quad 4.1) \\
 & + \{ (v_z \cdot [X] + J_z)_{x, y, z-\frac{1}{2}\Delta z} - (v_z \cdot [X] + J_z)_{x, y, z+\frac{1}{2}\Delta z} \} \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta t \\
 & + R_X \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \cdot \Delta t = [X] \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z.
 \end{aligned}$$

$v_x, v_y, v_z$  zijn de componenten van de snelheidsvector  $v$  in het middelpunt van de diverse kubusvlakken. m/sec.

$[X]$  = de concentratie van X in  $(x, y, z)$  (gmol/liter)

$J_x, J_y, J_z$  zijn de componenten van diffusiestroomdichtheidsvector in het middelpunt van de diverse kubusvlakken (gmol/m<sup>2</sup>/sec)

$R_X$  = het aantal gmol X per volume eenheid dat per seconde door chemische reactie ontstaat in het punt  $(x, y, z)$ .

Delen van linker en rechterlid door  $\Delta x, \Delta y, \Delta z, \Delta t$  en overgaan op de limiet van  $\Delta x, \Delta y, \Delta z, \Delta t \rightarrow 0$  levert

$$- \operatorname{div} ([X] \cdot \bar{v}) - \operatorname{div} (\bar{J}) + R_X = \partial [X] / \partial t \quad 4.2)$$

Het kiezen van de componenten van  $\bar{v}$  en  $\bar{J}$  in de middelpunten der vlakken en van  $[X]$  en  $R_X$  in het midden van de kubus betekent impliciet een middeling van de grootheden over de zijvlakken, respectievelijk de kubus.

Vergelijking 4.2) is nog te vereenvoudigen immers

$$\text{div} ([X] \cdot \bar{v}) = \bar{v} \cdot \text{grad} [X] + [X] \cdot \text{div} (\bar{v}) \quad 4.3)$$

Daar we uitgaan van een incompressibele vloeistof, is

$$\text{div} (\bar{v}) = 0 \quad 4.4)$$

zodat vgl. 4.2) herschreven kan worden tot

$$-\bar{v} \cdot \text{grad} ([X]) - \text{div} (\bar{J}) + R_X = \partial [X] / \partial t \quad 4.5)$$

De eerste term uit vgl. 4.5) beschrijft nu het convectief transport, de tweede het diffusie transport en de term de chemische reactie.

Bij vgl. 4.5) zij opgemerkt dat in het geheel geen rekening werd gehouden met de vorm waarin de chemische reactie zich voltrekt. Vgl. 4.5) geldt dan ook zowel voor  $O_2$  en voor de reactieprodukten van  $O_2$  met haemoglobine als voor het haemoglobine zelf, maar dan wel voor ieder apart.

4.1.3. Voor de diffusiestroomdichtheid van een stof X in oplossing A geldt volgens de eerste wet van Fick;

$$\bar{J}_X = -D_{XA} \cdot \text{grad} ([X]) \quad 4.6)$$

waarin  $D_{XA}$  = diffusieconstante voorsteld van X in A.

Volgens Einstein (1903 lit. 13) geldt dan voor deze diffusieconstante

$$D_{XA} = \frac{K \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot R_X \cdot \delta_A} \quad 4.7)$$

waarin  $K$  = konstante van Boltzman

$T$  = absolute temperatuur

$R_X$  = straal van molecuul  $X$

$\mu_A$  = viscositeit van de vloeistof  $A$ .

Het molecuulgewicht van  $Hb_4$  bedraagt 64.450 (zie lit. 22, 25). Het is daarom gerechtvaardigd aan te nemen dat een variatie van  $4 \times 32 = 128$  in het molecuulgewicht praktisch geen invloed heeft op de diffusie constante van het haemoglobine.

In dit rapport wordt verder aangenomen dat  $D_{H_0} = D_{H_1} = D_{H_2} = D_{H_3} = D_{H_4}$ .

4.1.4. We zijn in dit rapport alleen geïnteressert in systemen waarbij temperatuur en viscositeit homogeen en constant zijn zodat de diffusie constanten voor een bepaald systeem in het gehele systeem constant zijn.

Onder deze aanname en met behulp van vgl. 4.6) kunnen voor het  $O_2$  - haemoglobine systeem de volgende transportvergelijkingen, analoog aan vgl. 4.5) worden opgeschreven;

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\bar{v} \cdot \text{grad}(C) + D_C \cdot \text{div}(\text{grad}(C)) + R_C \quad 4.8$$

$$\frac{\partial H_0}{\partial t} = -\bar{v} \cdot \text{grad}(H_0) + D_H \cdot \text{div}(\text{grad}(H_0)) + R_{H_0} \quad 4.9$$

$$\frac{\partial H_1}{\partial t} = -\bar{v} \cdot \text{grad}(H_1) + D_H \cdot \text{div}(\text{grad}(H_1)) + R_{H_1} \quad 4.10$$

$$\frac{\partial H_2}{\partial t} = -\bar{v} \cdot \text{grad}(H_2) + D_H \cdot \text{div}(\text{grad}(H_2)) + R_{H_2} \quad 4.11$$

$$\frac{\partial H_3}{\partial t} = -\bar{v} \cdot \text{grad}(H_3) + D_H \cdot \text{div}(\text{grad}(H_3)) + R_{H_3} \quad 4.12$$

$$\frac{\partial H_4}{\partial t} = -\bar{v} \cdot \text{grad}(H_4) + D_H \cdot \text{div}(\text{grad}(H_4)) + R_{H_4} \quad 4.13$$

De  $R$ 's zijn weer een functie van  $H_0, H_1, H_2, H_3, H_4$  en  $C$  (vgl. par. 4.4.3). In combinatie met de randvoorwaarden voor het te beschrijven systeem vormen vgl. 4.8 t/m 4.13 een oplosbaar stelsel van 6 vergelijkingen en 6 onbekende.

4.1.5. Voor relaties tussen de reactietermen uit vgl. 4.8 t/m 4.13) gaan we terug naar de differentie vorm van deze vergelijkingen. In  $\Delta t$  seconden ontstonden in dit beschouwde volume elementje  $R_C \cdot \Delta t \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$  gmol.  $O_2$  en  $R_{H_1} \cdot \Delta t \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$  gmol  $Hb_4O_2$ , etc. Nu moet het aantal  $O_2$  moleculen dat verdwijnt ( $= -R_C \cdot \Delta t \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$ ) via chemische reactie gelijk zijn aan het aantal  $O_2$  moleculen dat in reactieproducten verschijnt via chemische reactie.



Dit betekent dat:

$$(-R_C = R_{H1} + 2.R_{H2} + 3.R_{H3} + 4.R_{H4}) \cdot \Delta t \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \quad 4.14)$$

dus ook;

$$R_C + R_{H1} + 2.R_{H2} + 3.R_{H3} + 4.R_{H4} = 0 \quad 4.15)$$

Een dergelijke beschouwing gaat ook op voor de diverse verschijningsvormen van het haemoglobine. Hieruit volgt dan:

$$R_{HO} + R_{H1} + R_{H2} + R_{H3} + R_{H4} = 0 \quad 4.16)$$

4.2.0. Totaal haemoglobine concentraties

4.2.1. We definiëren nu de "totaal haemoglobine concentratie", verder aangeduid met  $b$  volgens;

$$b \equiv HO + H1 + H2 + H3 + H4 \quad 4.17)$$

Daar de termen uit het rechterlid van 4.17) een functie zijn van plaats en tijd is  $b$  dit in principe ook.

Op welke wijze  $b$  van plaats en tijd afhangt wordt bepaald door de differentiaal vergelijking 4.18) die af te leiden is door 4.9) t/m 4.13) bij elkaar op te tellen en gebruik te maken van 4.17) en 4.16).

$$-\bar{v} \cdot \text{grad} (b) + D_H \cdot \text{div} (\text{grad} (b)) = \partial b / \partial t \quad 4.18)$$

Een differentiaalvergelijking heeft als algemene oplossing een verzameling van speciale oplossingen. Welke speciale oplossingen voor een te beschrijven systeem gelden wordt bepaald door de rand- en begin voorwaarden van het systeem. Gaan we uit van een vloeistof systeem waarin haemoglobine homogeen is opgelost, dus er zijn geen gradiënten waar dan ook in de bulk of aan de randen van het systeem van  $b$ , dan is de enige zinnige oplossing van 4.18

$$b = \text{constant}$$

Veranderen we nu de randvoorwaarden in het systeem die niet rechtstreeks hun invloed hebben op  $b$  waar dan ook in het systeem, dan verandert er aan de rand- en beginvoorwaarden behorende bij vgl. 4.18) niets, dus zal ook de speciale oplossing dezelfde zijn. Hieruit valt te concluderen dat in een dergelijk systeem de "totaal haemoglobine concentratie" constant zal blijven. Deze conclusie geldt ongeacht de aanname van chemisch evenwicht en ook ongeacht het aantal trappen waarin men de reactie  $O_2$  met haemoglobine verdeelt.

#### 4.3.0. Differentiaalvergelijkingen voor C en S

4.3.1. De  $O_2$  verzadiging van haemoglobine S, definiëren we nu als het quotiënt van het aantal  $O_2$  moleculen gebonden door het haemoglobine en het aantal  $O_2$  moleculen dat maximaal door het haemoglobine gebonden kan worden. Dus:

$$S = \frac{H_1 + 2.H_2 + 3.H_3 + 4.H_4}{4.b} \quad 4.19)$$

We definiëren nu ook de verzadigingssnelheid ten gevolge van chemische reactie  $R_S$ ;

$$R_S = \frac{R_{H_1} + 2.R_{H_2} + 3.R_{H_3} + 4.R_{H_4}}{4.b} = - \frac{R_C}{4.b} \quad 4.20)$$

$R_S$  is dus gelijk aan de toename per tijdseenheid van de verzadiging ten gevolge van toe en afname van de diverse concentraties oxihemoglobine.

Een differentiaalvergelijking die nu S beschrijft als functie tijd en plaats is te verkrijgen door vgl 4.10), 4.11), 4.12) en 4.13) respectievelijk met 1, 2, 3 en 4 te vermenigvuldigen en ze dan bij elkaar op te tellen. Vgl. 4.19) en 4.20), toepassen levert dan:

$$-\bar{v} \cdot \text{grad} (S) + D_H \cdot \text{div} (\text{grad} (S)) + R_S = \partial S / \partial t \quad 4.21)$$

Een differentiaalvergelijking waarin zowel S en C voorkomen wordt verkregen door vgl. 4.8) en 4.21) na eerst 4.21) met  $4.b$  te hebben vermenigvuldigd bij elkaar op te tellen;

$$\begin{aligned}
 & - \bar{v} \cdot \text{grad}(4 \cdot b \cdot S + C) + 4 \cdot b \cdot D_H \cdot \text{div}(\text{grad}(S)) + D_C \cdot \text{div}(\text{grad}(C)) = \\
 & = \partial(4 \cdot b \cdot S + C) / \partial t
 \end{aligned}
 \tag{4.22}$$

Vergelijking 4.22) beschrijft nu S en C als functie van plaats en tijd echter niet zonder aanvulling van andere vergelijkingen, daar en S en C van elkaar onafhankelijk variabelen zijn.

4.3.2. De term  $R_S$  uit 4.21) en  $R_C$  uit 4.8) heeft alles te maken met de invloed van het reactiemechanisme op het verloop van het diffusieproces. In de literatuur tot nu toe, ontbreekt een fundamentele behandeling van de invloed van dit reactie mechanisme op het  $O_2$  diffusie proces, c.q.  $R_S$  in de vgl. 4.8) en 4.21).

In diverse diffusie systemen moet de reactiesnelheid worden meegenomen om experimentele resultaten te verklaren (zie par. 5, 2, 4). Bij diffusie systemen die voor de praktijk van belang zijn wordt in het algemeen een 'redelijke' beschrijving verkregen door aan te nemen dat de reactie  $O_2 + Hb_4$  bijzonder snel verloopt. Dit houdt in dat tijdens het verloop van de reactie bij het diffusie proces, bij de heersende  $O_2$ -concentratie een  $O_2$ -verzadiging behoort die niet veel verschilt met die verzadiging die er zou heersen ware er chemisch evenwicht en zelfde  $[O_2]$ . In par. 4.4. zullen vragen omtrent reactiesnelheid en uitwijking uit evenwicht nader worden gepreciseerd.

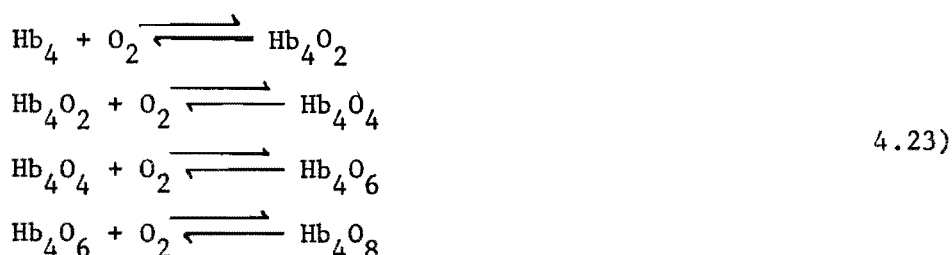
4.3.3. In het geval dat mag worden aangenomen dat S praktisch gezien alleen een functie is van C volgens de saturatiekromme, dan is een extra vergelijking verkregen. Deze extra vergelijking levert nu tezamen met vgl. 4.22) een oplosbaar stelsel voor S en C; echter de op deze wijze verkregen S en C zijn slechts een benadering van de oplossingen verkregen uit het stelsel van vergelijkingen 4.8) t/m 4.13).

Wanneer chemisch evenwicht wordt aangenomen om de wiskundige beschrijving van het diffusieproces te vereenvoudigen dan moet dit gedaan worden zonder de fysische realiteit uit het oog te verliezen. Chemisch evenwicht immers, betekent dat er geen reactieprodukten meer ontstaan, alle reactietermen in vgl. 4.8) t/m 4.13) nul zijn. De transportvergelijkingen voor  $O_2$  en zijn reactieprodukten zijn dan ontkoppeld en hebben dan niets meer met elkaar te maken.

4.4.0. De reactie van O<sub>2</sub> met haemoglobine

4.4.1. In par. 4.3.1. werd een definitie van de zuurstofverzadiging gegeven. In situaties van chemisch evenwicht bestaat er onder gegeven condities van temperatuur, pH en pCO<sub>2</sub> een eenduidig verband tussen S en C. Grafische weergave van dit verband levert de saturatiekromme, ook wel zuurstof dissociatiekromme genoemd. In een bijlage zijn diverse saturatiekrommen weergegeven.

4.4.2. Over de reactie van O<sub>2</sub> met haemoglobine is weinig definitiefs bekend. Wel is zeker dat ieder haemoglobine molecuul vier O<sub>2</sub> moleculen bindt. Adair (1923, lit 1) stelde daarom de hypothese dat de reactie van O<sub>2</sub> met Hb<sub>4</sub> in vier deelreacties verloopt, volgens onderstaand reactieschema;



Naast Adair's hypothese staan nog de hypothese van Pauling (1935, lit 50) en de Umlagerungshypothese van Niesel (1961 lit 65, 63).

De eerste neemt een interactie aan tussen de diverse hemegroepen, (een Hb<sub>4</sub> molecuul heeft vier hemegroepen die ieder met één O<sub>2</sub> molecuul kunnen reageren), zodanig dat er twee soorten Hb<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ontstaan. Niesel gaat ervanuit dat er twee soorten haemoglobine naast elkaar bestaan die verschillen in hun affiniteit voor O<sub>2</sub>. De verhouding tussen beide soorten zou afhankelijk zijn van de saturatie. Zonder over deze hypothesen uit te wijden, zij hier slechts vermeld dat beide resulteren in een formule die het verband tussen S en C weergeven waarin S tot de eerste macht en C tot de vierde macht voorkomt. Verder zijn er in deze formules twee parameters die naar goede schatting aanleiding geven tot een goede beschrijving van de saturatiekromme met de bedoelde formules.

In de bestaande literatuur worden meestal de reactie evenwichten en reactiesnelheden quantitatief beschreven op basis van Adair's hypothese. Door nu zelf ook uit te gaan van deze hypothese kan gebruik

worden gemaakt van de quantitative beschrijving van de reactie  $O_2$  met  $Hb_4$  zoals die in de literatuur wordt gegeven. Daar nu uiteindelijk de quantitative beschrijving van belang is zal in dit rapport en in de volgende, mits anders vermeld, worden uitgegaan van Adair's hypothese.

4.4.3. Voor het beschrijven van het  $O_2$ -diffusieproces met de vergelijkingen uit par. 4.1.4. is het nodig te weten hoeveel gmol van de diverse soorten oxihemoglobine per seconde in een volume elementje verschijnen als gevolg van chemische reactie.

Gaan we uit van de vier evenwichtsreacties 4.19) dan gelden volgens de reactie kinetica (196 lit 36) de volgende reactiesnelheidsvergelijkingen;

$$\begin{aligned}
 R_{H0} &= l_1 \cdot H1 - k_1 \cdot HO.C \\
 R_{H1} &= k_1 \cdot HO.C - l_1 \cdot H1 + l_2 \cdot H2 - k_2 \cdot H1.C; \quad k_1 = k_1/l_1 \\
 R_{H2} &= k_2 \cdot H1.C - l_2 \cdot H2 + l_3 \cdot H3 - k_3 \cdot H2.C; \quad k_2 = k_2/l_2 \quad 4.24) \\
 R_{H3} &= k_3 \cdot H2.C - l_3 \cdot H3 + l_4 \cdot H4 - k_4 \cdot H3.C; \quad k_3 = k_3/l_3 \\
 R_{H4} &= k_4 \cdot H3.C - l_4 \cdot H4; \quad k_4 = k_4/l_4
 \end{aligned}$$

waarin  $H_i$  ( $i=0, 1, 2, 3, 4$ ) gelijk is aan de concentratie oxihemoglobine met  $i$  gelijk is aan het aantal  $O_2$  moleculen aan het haemoglobine molecuul  $\text{gmol/m}^3$

$$\begin{aligned}
 R_{Hi} &= \text{aantal gmol } H_i \text{ per volume eenheid dat per seconde} \\
 &\quad \text{door chemische reactie verschijnt} \quad \text{gmol/sec/m}^3 \\
 k_i &= \text{reactiesnelheidsconstante} \quad \text{m}^3/\text{gmol/sec} \\
 l_i &= \text{reactiesnelheidsconstante} \quad \text{/sec} \\
 K_i &= \text{reactie evenwichts constante} \quad \text{m}^3/\text{gmol}
 \end{aligned}$$

Tijdens chemisch evenwicht zijn  $R_{Hi} = 0$  en worden de vgl 4.24) evenwichtsvergelijkingen die ook verkregen worden door toepassing van de wet der wederzijdse massawerking op de evenwichtsvergelijkingen 4.23). Uit de definitie van  $R_S$  (zie vgl 4.20) en 4.24)) volgt;

$$R_S = \frac{C \cdot (k_1 \cdot H_0 + k_2 \cdot H_1 + k_3 \cdot H_2 + k_4 \cdot H_3) - (l_1 \cdot H_1 + l_2 \cdot H_2 + l_3 \cdot H_3 + l_4 \cdot H_4)}{4 \cdot b} \quad (4.25)$$

Bij chemisch evenwicht volgt uit de definitie van S (zie vgl 4.19) en de evenwichtsvergelijkingen, vgl 4.24) met  $R_{Hi} = 0$

$$S = \frac{K_1 \cdot C + 2 \cdot K_1 \cdot K_2 \cdot C^2 + 3 \cdot K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot C^3 + 4 \cdot K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot K_4 \cdot C^4}{4 \cdot (1 + K_1 \cdot C + K_1 \cdot K_2 \cdot C^2 + K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot C^3 + K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot K_4 \cdot C^4)} \quad (4.26)$$

4.4.4. Gibson (1970 lit. 21) verrichtte in zijn "stopped flow" opstelling reactiesnelheidsproeven. Hij mengde zeer snel een oplossing met haemoglobine en een oplossing met  $O_2$ . Wanneer de menging zeer snel geschiedt zijn er geen concentratiegradiënten in de mengkamer en geldt;

$$R_S = \frac{dS}{dt} \quad (4.27)$$

Door nu S als functie van de tijd te meten (langs optische weg) in diverse gevallen met verschillende concentraties van  $O_2$  en  $Hb_4$  vóór de menging, kon hij de acht reactiesnelheidsconstanten bepalen en daaruit ook de vier evenwichtsconstanten.

Roughton (1949 lit. 56) en Margaria (1963 lit. 43) vinden met behulp van vgl. 4.26) en aanname dat bij lage saturatie de eerste reactie en bij hoge saturatie de laatste reactie uit het schema van 2.23) de belangrijkste rol spelen, waarden voor  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  en  $K_4$  zodanig dat vgl. 4.26) de saturatiekromme goed beschrijft. Het blijkt echter dat voor vele combinaties evenwichtsconstanten met behulp van vgl 4.26) de saturatiekromme goed is te beschrijven. Dat dit het geval moet zijn is te begrijpen uit het feit dat in een vergelijking waarin C tot de vierde macht voorkomt twee parameters voldoende zijn om de kromme te beschrijven (zie de opmerking bij 4.4.2.). Vergelijking 4.26) heeft vier parameters, dus ontzaglijk veel meer mogelijkheden.

Onderstaande tabel geeft numerieke waarde van  $K_1$  volgens Margaria en volgens Gibson;

TABEL

	$K_1$	$K_2$	$K_3$	$K_4$	pH	T
Margaria	0.066	0.018	0.01	0.36	7,4	
Gibson	0.0093	0.21	0.009	0.66	7,0	21,5°C

Het grote verschil in numerieke waarde is voor een gedeelte te wijten aan de totaal verschillende meetomstandigheden gezien ook het verschil in verloop van de saturatie curve zie fig. 4.2. Bezien we de verhouding van de constante onderling dan verschillen ook deze aanzienlijk.

TABEL

	$K_2/K_1$	$K_3/K_1$	$K_4/K_1$
Margaria	0,273	0,152	5,45
Gibson	22.6	1	68

Het grootste verschil is gelegen in de evenwichtsconstanten van de eerste twee deelreacties. Onderstaande figuur geeft de saturatiekromme berekend volgens de evenwichtsconstanten van Margaria en Gibson. Volgens mededeling van Gibson is de saturatiekromme berekend met zijn gemeten reactie snelheidsconstanten in overeenstemming met de saturatiecurve van haemoglobine onder dezelfde condities gemeten door Roughton en Lyster (1965).

Gibson verkreeg zijn resultaten in haemoglobine oplossingen met  $Hb_4$  concentraties die meer dan 100 x zo klein zijn als die in bloed. Het is nog steeds een vraag in hoeverre de waarden der reactie snelheidsconstanten en reactie evenwichtsconstanten hierdoor worden beïnvloed. Meer reactiesnelheidsproeven zullen moeten worden genomen voordat definitieve uitspraken over reactie kinetica en reactie evenwicht kunnen worden gedaan.

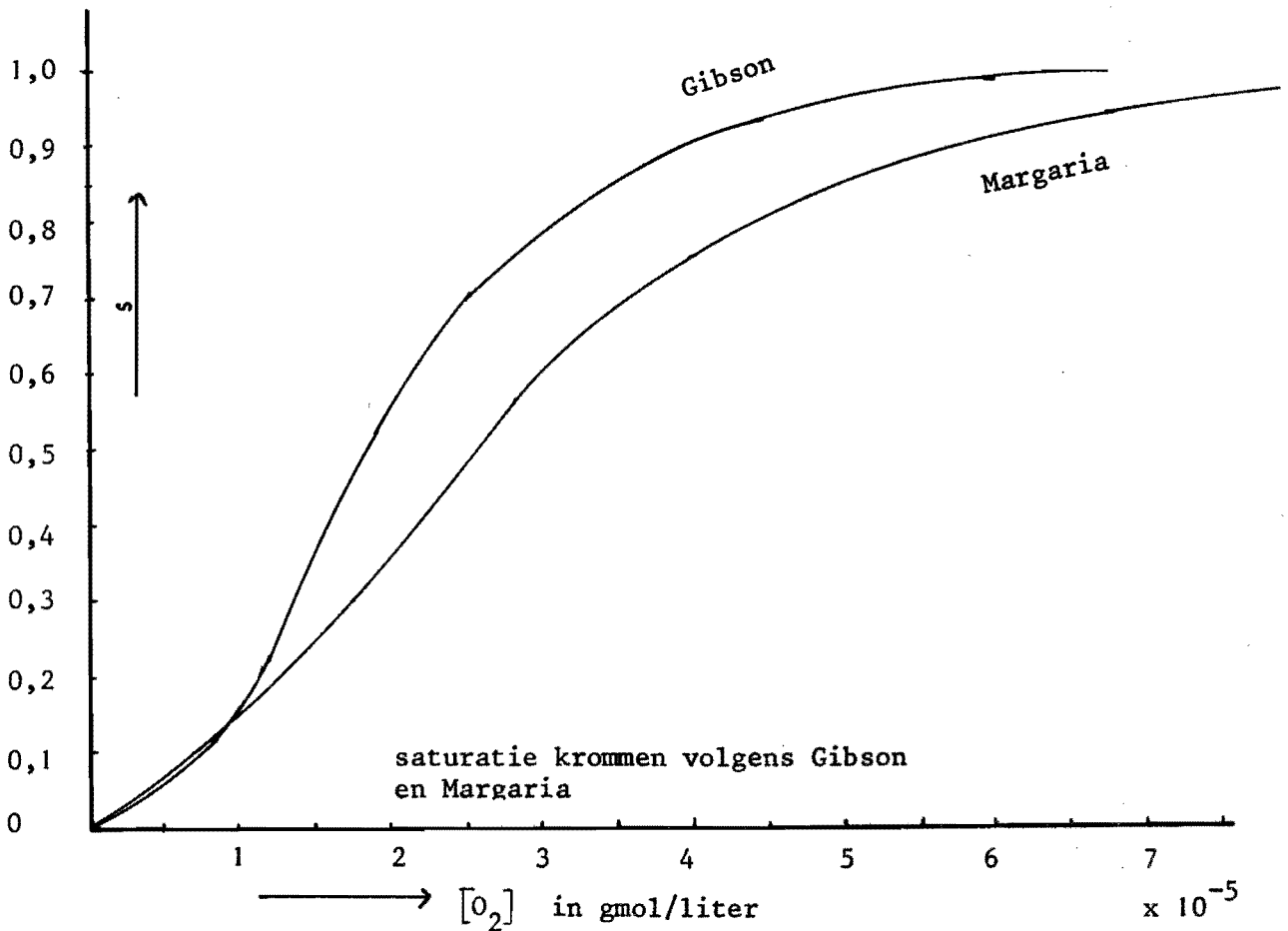


fig. 4.2.

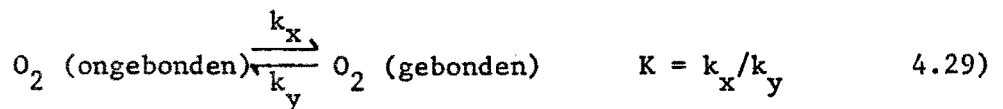
4.4.5. Roughton (1963 lit. 55) geeft een experimentele formule voor  $R_S$  die voor gedeoxigeneerd bloed zou gelden;

$$R_S = k \cdot [Hb_4] \cdot [O_2] \quad 4.28)$$

waarin  $[Hb_4]$  = de concentratie ongebonden haemoglobine bij de start van de reactie

k = constante

Wise en Houghton (1969 lit. 69) concluderen uit het feit dat de ligging van de saturatiekromme vrijwel onafhankelijk is van de totale haemoglobine concentratie, dat het gerechtvaardigd is de volgende reactie aan te nemen;



Dit houdt dan in dat de volgende reactiesnelheidsvergelijking moet gelden;



$$R_Y = k_x \cdot X - k_y \cdot Y \quad 4.30)$$

waarin X = concentratie ongebonden O<sub>2</sub>

Y = concentratie gebonden O<sub>2</sub>

De evenwichtsvergelijking wordt dan ;

$$Y = K \cdot X \quad 4.31)$$

Deze evenwichtsvergelijking kan slechts een benadering zijn van een stuk van de saturatiekromme. Beide auteurs stellen dat hun experimenten, het bepalen van oplosbaarheidscoëfficiënten en diffusiecoëfficiënten in haemoglobineoplossingen, binnen de de meetnauwkeurigheid van 8% door hun theorie konden worden voorspeld.

Diverse auteurs die reactiesnelheden in hun berekeningen betrekken gaan meestal uit van een vereenvoudigd reactieschema;



waarbij ieder Hb<sub>4</sub> molecuul gedacht wordt te bestaan uit vier onderling onafhankelijke deelmoleculen (de heme groepen).

Er geldt nu dan ook;

$$R_S = k \cdot [\text{Hb}] \cdot [\text{O}_2] - 1 \cdot [\text{HbO}_2] \quad 4.33)$$

Ook hier geldt weer dat het in een bepaald verzadigingsgebied geoorloofd zal zijn, doch zeker niet voor het gehele gebied van  $0 \leq S \leq 1$ .

4.4.6. In vele praktische gevallen is het niet mogelijk de transport vergelijkingen in hun originele vorm op te lossen, nog afgezien van het feit dat slechts onlangs (Gibson 1970 lit. 21) betrouwbare waarde voor de reactiesnelheidsconstanten bekend werden. Bij de beschrijving van problemen betreffende O<sub>2</sub> diffusie in haemoglobine oplossingen is men vooralsnog genoodzaakt aan te nemen dat de reactie oneindig snel verloopt (zie par. 4.5) dus dat in feite chemisch evenwicht bestaat, of wel het reactieschema te vereenvoudigen volgens Roughton, Houghton of door een eentrapsreactie. In hoeverre de benaderingen die net zijn

genoemd in overeenstemming zijn met elkaar of met de viertrapsreactie en constante van Gibson, is voor zover mij bekend nog nergens na gegaan.

Welke benadering van de reactie kinetica de beste is voor een bepaald  $O_2$ -diffusie probleem is afhankelijk van de aard van dit probleem. Bij de gefaciliteerde diffusie van  $O_2$  (zie 5.2.0.) is het noodzakelijk de reactiekinetica zo goed mogelijk te benaderen (Kreuzer en Hoof 1970 lit. 34), voor andere diffusie fenomenen waarbij aan de randen van het beschouwde systeem een erg hoge  $pO_2$  heerst en in de aanvang van het proces in het systeem een lage saturatie is de C-afhankelijkheid van S niet zo belangrijk en lijkt het geoorloofd de reactiesnelheid oneindig te nemen (vgl Spaan 1970 lit. 63).

#### 4.5.0. Reactiesnelheid - diffusiesnelheid

4.5.1. In diverse artikelen waar in de beschrijving van de  $O_2$  diffusie in haemoglobine oplossingen chemisch evenwicht wordt aangenomen, wordt deze stap beargumenteerd door te stellen dat de reactiesnelheid veel groter is dan de diffusiesnelheid zonder deze begrippen nader te definiëren.

In feite is er het volgende aan de hand.

De theorie levert via de aanname van chemisch evenwicht oplossingen voor S en C die we zullen noemen;  $S^*$  en  $C^*$ . De waarden van  $S^*$  en  $C^*$  zijn zodanig dat zij aan de evenwichtsvoorwaarden voldoen ofwel dat de punten  $(S^*, C^*)$  op de saturatiekromme liggen. De vraag is nu hoeveel  $S^*$  en  $C^*$  verschillen met de waarden van S en C wanneer geen chemisch evenwicht wordt aangenomen. Deze laatsten nu zijn moeilijk te berekenen dus zo ook  $(S-S^*)$  en  $(C-C^*)$ . In 4.5.2. zal dan ook een alternatief worden gegeven voor een maatstaf van de mate van evenwicht.

4.5.2. Uit de berekeningen, via de aanname van chemisch evenwicht, volgens  $S^*$  en  $C^*$ . Ook volgt uit de berekening hoe groot in dit geval onder aanname van evenwicht  $R_S$  moet zijn. Bestaat er chemisch evenwicht dan is bij een bepaalde S en b te berekenen hoe groot  $H_0, H_1, H_2, H_3, H_4$  zijn. Deze waarden nu berekend voor  $S^*$  en de waarde van  $R_S$  zijn te substitueren in vgl 4.25). Uit deze vergelijking volgt dan een waarde voor C (=  $C'$ ) die zal verschillen van  $C^*$ , immers is dit niet zo dan is  $R_S = 0$  en dat is niet zo.

De mate waari  $C^*$  van  $C'$  verschilt geeft aan of inderdaad van chemisch evenwicht gesproken kan worden of niet.

In een komend rapport zal deze benadering van de reactie-diffusie beïnvloeding nader worden besproken.

4.6.0. O<sub>2</sub> diffusie in bloed

4.6.1. De O<sub>2</sub> diffusie in bloed is een nog ingewikkeldere zaak dan de diffusie van O<sub>2</sub> in een haemoglobine oplossing. Immers O<sub>2</sub> moet eerst door plasma diffunderen, dan door de celwand van de rode cel en in de cel zal de O<sub>2</sub> diffunderen als in een haemoglobine oplossing. Daarbij komt nog de willekeurige oriëntatie van de rode cellen in het plasma. De diffusie constant in de rode cel is anders dan die van het plasma.

Kreuzer en Yahr (1960 lit. 33) verrichtte diffusie metingen aan gepakte rode cellen (plasma werd afgecentrifugeerd) en aan haemoglobine oplossingen met gelijke Hb<sub>4</sub>-concentratie. Er werd door hen in diffusie tijden geen verschillen geconstateerd zodat mag worden aangenomen dat de diffusie weerstand van de celmembraan te verwaarlozen is ten opzichte van het plasma en celinhoud.

4.6.2. Kreuzer (1953 lit. 31) verrichtte metingen aan O<sub>2</sub> diffusie in stilstaande vlakke films van haemoglobine oplossing en van rode cellen opgelost in serum. Bij deze experimenten waren de initiële condities zo dat  $C_i = S_i = 0$ . Plotseling werd de film blootgesteld aan een zuurstofatmosfeer en de verzadigingstijden werden gemeten. In onderstaande figuur staan de verzadigingstijden weergegeven als functie van de haemoglobine concentratie. Het blijkt dat bij dikkere films het verschil kleiner wordt. Dit valt ook wel te begrijpen daar hoe dikker de film wordt, hoe meer het deeltjes karakter van de oplossing verloren gaat.

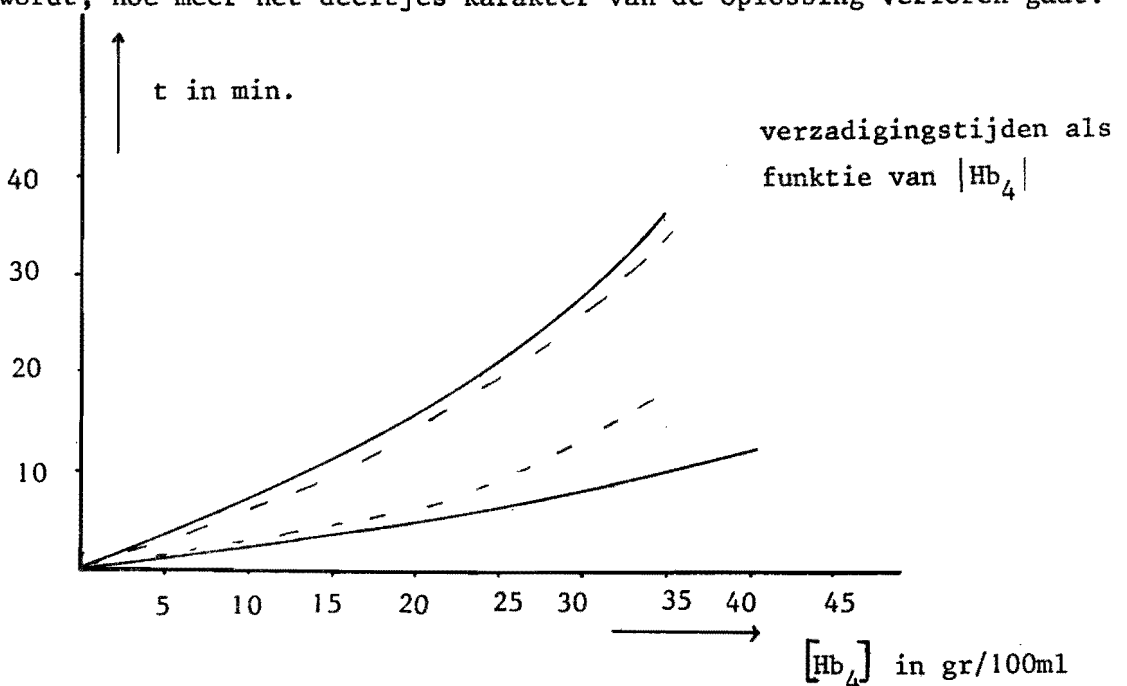


fig. 4.4.

- 4.6.3. Voor wat betreft de diffusie van een inert gas door bloed vervalt de chemische reactie van de diffunderende stof in de rode cel. Voor het bloed valt dan een schijnbare diffusiecoëfficiënt in te voeren, het bloed is dan weer een homogene vloeistof gedacht, naar analogie van een schijnbare "electrische geleidingscoëfficiënt" zoals Fricke het deed voor het electrische geval. Deze schijnbare diffusiecoëfficiënt heeft ook in experimenten zijn betrouwbaarheid bewezen.
- 4.6.4. Buckles (1966 lit. 5) start zijn beschouwing over de  $O_2$  diffusie in bloed door de  $O_2$  door plasma te laten diffunderen en de  $O_2$  opname door de rode cel via reactie kinetica te laten verlopen. De verzadigingstoename per tijdseenheid van de rode cel wordt geacht evenredig te zijn met de  $O_2$  concentratie totdat de rode cel is verzadigd. Hij zet deze beschouwingwijze echter niet door en werkt uiteindelijk met de differentiaal vergelijking die geldt wanneer het haemoglobine homogeen verdeeld is en  $D_H = 0$ . Martišovits en Veiš (1967 lit. 44) gaan uit van de aanname dat de verzadigingstoename per tijdseenheid van de rode cel evenredig is met  $(1-a)$  waarin  $a$  de celsaturatie voorstelt. Beide auteurs werken hun theorie wél geheel uit via de statische mechanica. De praktische waarde van hun theoretische opzet lijkt mij, gezien de complexiteit van de theorie en berekeningen vooralsnog niet erg groot.

4.7.0. Slot algemene theorie diffusie en convectie

- 4.7.1. Dat in dit hoofdstuk zo uitgebreid op de algemene theorie betreffende  $O_2$  diffusie in haemoglobine oplossingen werd ingegaan heeft een reden en wel het feit dat in publicaties tot nu toe de benodigde vergelijkingen voor een specifieke situatie speciaal werden afgeleid, waarbij dan ook van meet af aan de nodige aannamen in de theorie werden gecalculerd, als chemisch evenwicht,  $D_H = 0$ , geen convectie etc. Ook bijvoorbeeld het constant zijn van  $b$  werd voor ieder specifieke situatie afgeleid terwijl nu hier bewezen is dat dit, in acht nemende de randvoorwaarden, voor een willekeurig systeem geldt.
- Deze in de literatuur gevolgde taktiek heeft tot nadeel dat voor iedere nieuwe stap in de modelvorming een nieuwe gedachtengang omtrent het te beschrijven systeem moet worden opgebouwd. De algemene beschrijving die hier werd gegeven heeft dan ook tot doel een basis te vormen van waaruit men door vereenvoudigingen tot de beschrijving van een beperkt probleem kan komen.
- 4.7.2. De algemene theorie van diffusie en convectie van  $O_2$  door een haemoglobine oplossing zoals die in dit hoofdstuk werd beschreven gaat uit van de viertraps reactie hypothese volgens Adair. Onze theorie verandert niet wezenlijk wanneer van een andere hypothese over de reactie  $O_2$ -Hb<sub>4</sub> wordt uitgegaan. De verschillende soorten haemoglobine die dan bestaan moeten worden gedefiniëerd en de reactietermen in de transportvergelijkingen worden aangepast.
- De vergelijkingen (4.18) en (4.22) zijn zelfs onafhankelijk van het aan te nemen reactieschema doch wel afhankelijk van het al dan niet gelijk zijn van de diffusie coëfficiënten van de diverse soorten oxihaemoglobine.
- 4.7.3. De aandacht die in de toekomst door mij zal worden besteed aan een goede benadering van de reactiekinetica met betrekking tot diffusie en convectie zal afhankelijk zijn van het belang van deze kinetica voor het beschrijven van diverse specifieke diffusie - convectie systemen. Wel zou ik hier willen opmerken dat de rol die diffusie kan spelen bij de bestudering van de reactiekinetica nog te weinig wordt ingezien. Zoals reeds eerder werd opgemerkt is de gefaciliteerde diffusie van  $O_2$  door dunne filmen van haemoglobine oplossing niet te beschrijven zonder reactiekinetica. Het werk van Kutchai (1970 lit. 35) en van Kreuzer

en Hoof (1970 lit. 34) kan als start gezien worden van dit werk.

4.7.4. Relatief weinig aandacht werd in dit rapport besteed aan de beschrijving van de  $O_2$  diffusie in vol bloed. Een pasklare theorie is er nog niet en door mij is daartoe ook nog geen aanzet gegeven. Uit resultaten van toepasselijk onderzoek zal nog moeten blijken in hoeverre dit ook van belang is dit alsnog te doen.

Het is namelijk waarschijnlijk dat de diffusie in bloed op redelijke wijze beschreven zal kunnen worden als de diffusie van  $O_2$  in haemoglobine oplossing, met  $D_H = 0$ . Mocht dit niet het geval zijn dan zal in eerste instantie niet gezocht worden naar een algemene theorie maar naar een model dat een specifiek probleem, relevant voor de membraanlong, kan beschrijven.

4.7.5. In het volgende hoofdstuk zal van diverse specifieke problemen die door anderen of door mij reeds zijn beschreven in het kort worden behandeld om een beeld te geven van wat tot nu toe aan diffusie en convectie problemen is gedaan.

5. DIFFUSIE EN CONVECTIE; UITGEWERKTE VOORBEELDEN

5.1.0. Stilstaande vloeistoffilm, instationair probleem

5.1.1. Schets van het probleem

De vloeistoffilm bestaat uit een uitgestrekte, dunne en vlakke laag vloeistof van overal gelijke dikte.

De film is aan een zijde voor gasdiffusie afgesloten door bijv. een glazen plaat. De andere zijde is in contact met een gasatmosfeer.

$$t < 0$$

$$pO_2 = P_0$$

$$t \geq 0$$

$$pO_2 = P_1$$

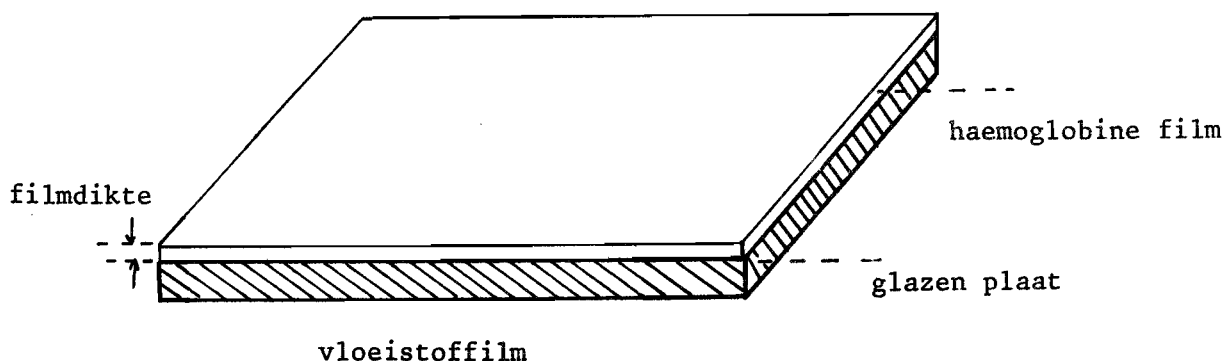


fig. 5.1.

Ten tijde  $t < 0$  is de  $[O_2]$  overal in de vloeistof in evenwicht met de  $pO_2$  in de gasatmosfeer. Ten tijde  $t = 0$  verandert plotseling de gasatmosfeer van samenstelling zodat nu  $pO_2 = P_1$  met  $P_1 > P_0$ . Ook voor  $t \geq 0$  zijn er geen  $pO_2$  gradiënten in het gas. De  $[O_2]$  in een dun laagje film aan het vloeistof-gas grensvlak blijft echter in evenwicht met de gasatmosfeer zodat hier geldt  $[O_2] = C_1 = \alpha P_1$ .

Door de  $[O_2]$  gradiënten die nu in de vloeistoffilm bestaan diffundeert zuurstof verder de film in.

Opgemerkt zij dat uit het homogeen zijn van de gasatmosfeer en de vloeistoffilm slechts netto diffusie van  $O_2$  optreed in de richting loodrecht op de film.



### 5.1.2. Diffusie vergelijking

De vergelijking die in het bovengeschetste geval de  $O_2$  diffusie beschrijft luidt, uitgaande van vgl. 4.22,

$$\frac{\delta C}{\delta t} + 4 \cdot b \cdot \frac{\delta S}{\delta t} = D_C \frac{\delta^2 C}{\delta x^2} + 4 \cdot b \cdot D_H \cdot \frac{\delta^2 S}{\delta x^2} \quad (5.1)$$

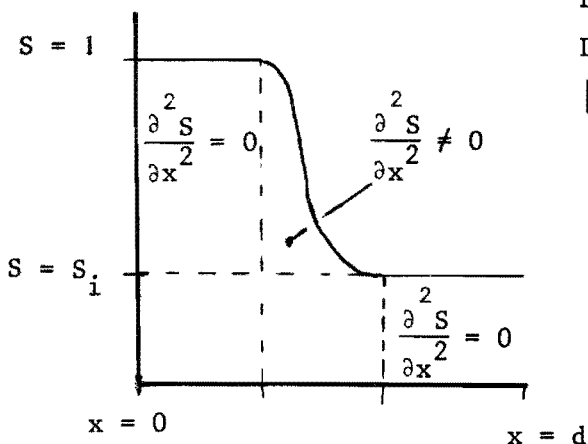
met randvoorwaarden;  $t < 0$   $[O_2] = C_0$  voor alle  $x$   
 $t \geq 0$   $[O_2] = C_1$  voor  $x = 0$   
 $\frac{\delta [O_2]}{\delta x} = 0$  voor  $x = d$

Naar mij bekend verwaarlozen alle auteurs die aan dit systeem werkten in hun theorie de laatste term uit vgl 5.1) of betrekken deze term slechts kwalitatief in hun beschouwingen. (Lit. 28, 63, 46). Vergelijking 5.2. wordt onder deze aanname;

$$\frac{\delta C}{\delta t} + 4 \cdot b \cdot \frac{\delta S}{\delta t} = D_C \frac{\delta^2 C}{\delta x^2} \quad (5.2)$$

In het algemeen wordt deze stap gemotiveerd door te wijzen op het verschil in waarde van  $D_C$  en  $D_H$ . In 5.3.3. zullen we summier nagaan in hoeverre deze stap verantwoord is.

5.1.3. Uit appendix 1 blijkt dat voor een haemoglobine oplossing van 15 gr/100 ml. (normale waarde voor vol bloed) bij een temperatuur van  $25^\circ C$  geldt;



$$\begin{aligned} D_H &= 2.8 \cdot 10^{-7} && \text{cm}^2/\text{sec.} \\ D_C &= 1.4 \cdot 10^{-5} && \text{cm}^2/\text{sec.} \\ [Hb_4] &= 0.225 \cdot 10^{-2} && \text{gmol/liter} \end{aligned}$$

Stel dat in de situatie van par. 5.1.1. voor  $t < 0$  geldt  $pO_2 = P_0 = 28$  mmHg dus  $[O_2] = C_0 = 4 \cdot 10^{-5}$  gmol/liter en voor  $t \geq 0$   $pO_2 = P_1 = 760$  mmHg.

$O_2$  verzadiging in film, fig. 5.2.

Na enige tijd is een gedeelte van de film dat grenst aan het gas volledig verzadigd,  $S = 1$ , terwijl de vloeistof die aan het andere scheidingsvlak (bv. glas) grenst nog de verzadiging heeft die behoort bij  $[O_2] = C_0$  n.l.  $S = S_i = 0.55$ .

Tussen de lagen geoxigeneerde vloeistof en nog te oxigeneren vloeistof ligt een gedeelte van de film waarin de oxigenatie en C sterk variëren met de plaats (zie fig. 5.2).

In dit overgangsgedebied variëren de produkten

$$D_C \cdot C \text{ van } 0.56_{10}^{-9} \text{ tot } 5.6_{10}^{-9} \text{ en}$$

$$D_H \cdot 4 \cdot b \cdot S \text{ van } 1.3_{10}^{-9} \text{ tot } 2.6_{10}^{-9}$$

Het verschil in verandering van beide produkten over een zelfde afstand is van dezelfde orde van grootte. Gevolgelyk kan de tweede afgeleide naar de plaats van het laatste produkt t.o.v. die van het eerste produkt c.q. de laatste term uit vgl 5.1) tegen de een na laatste term niet zonder meer verwaarloosd worden. Opgemerkt wordt dat wij thans van een niet te geconcentreerde haemoglonine oplossing spreken.

Bij bloed ligt de situatie anders. Het haemoglobine is daar slechts aanwezig in de rode cellen zodat alleen in deze cellen het haemoglobine aan de diffusie deel kan nemen. Hier echter geldt dat

$$\begin{aligned} D_H &= 8.0_{10}^{-8} && \text{cm}^2/\text{sec} \\ D_C &= 0.9_{10}^{-5} && \text{cm}^2/\text{sec} \\ [Hb_4] &= 0.45_{10}^{-2} && \text{gmol/liter (35 gr/100 ml)} \end{aligned}$$

In de rode cel kan daarom de diffusie van  $Hb_4$  wél worden verwaarloosd.

Echter vgl. 5.1) beschrijft niet het proces in een film van vol bloed omdat in vol bloed het haemoglobine niet homogeen is verdeeld. In een komend rapport hoop ik verslag te doen van een exacte uitwerking van vgl. 5.1 met randvoorwaarden doch met aanname van chemisch evenwicht zodat bij een homogene film de invloed van boven behandelde verwaarloozing voor haemoglobine oplossingen beter kan worden nagegaan. Ook op het niet homogeen zijn van het bloed hoop ik terug te komen.

5.1.4. Oplossingen van vgl. 5.2), advancing front.

Onder aanname van chemisch evenwicht kan vgl 5.2. herschreven worden tot

$$\frac{\delta C}{\delta t} \cdot \left\{ 1 + 4 \cdot b \cdot \frac{dS}{dC} \right\} = D_C \frac{\delta^2 C}{\delta x^2} \quad 5.3)$$

De betrekking  $S = S(C)$  wordt geleverd door de saturatie kromme.

Marx et al (1960 lit. 46) gaven met een analoge computer een kwalitatief beeld van de oplossingen van vgl. 5.3).

White (1969 lit. 67) benadert de saturatie curve voor  $S > 0,5$  met een experimentele functie, geeft dan een herleiding van 5.3 tot een vergelijking met een onafhankelijke variabele en lost deze dan digitaal op.

Spaan (1970 lit 63) loste vgl. 5.3) met behulp van een aangepaste methode van Frank Micholson digitaal op.

Bij de bestudering van de  $O_2$  uitwisseling tussen een gasatmosfeer en een vloeistoffilm van bloed of haemoglobine oplossing onder de conditie van par. 5.1.1. gingen Hill (1929 lit. 28) en later Longmuir en Roughton (1952 lit. 42) uit van een veronderstelde scherpe scheiding tussen volledig geoxigeneerd en nog te oxigeneren vloeistof.

De diffusie van het haemoglobine wordt verwaarloosd evenals de hoeveelheid fysisch opgeloste zuurstof en verder wordt de  $[O_2]$  gradiënt in het geoxigeneerde bloed constant verondersteld.

Uitgaande van deze hypothesen kan een vergelijking worden opgesteld voor de afstand van het veronderstelde "front" tot aan het bloed gas grensvlak. Deze luidt (zie lit. 63);

$$xf = \sqrt{\frac{2 \cdot D_C \cdot (C_1 - C_0)}{(1 - S_1) \cdot 4 \cdot b}} \quad 5.4)$$

waarin  $xf$  = afstand front tot bloed gas grensvlak.

$(1 - S_1) \cdot 4 \cdot b$  = aantal  $gmol O_2$ /liter dat nog door het haemoglobine kan worden gebonden ten tijde  $t = 0$

Voor de gemiddelde verzadiging van de vloeistoffilm geldt nu

$$\bar{S} = S_1 + (1 - S_1) \cdot xf/d \quad 5.5)$$

zodat nu ook  $\bar{S}$  als functie van  $t$  bekend is.

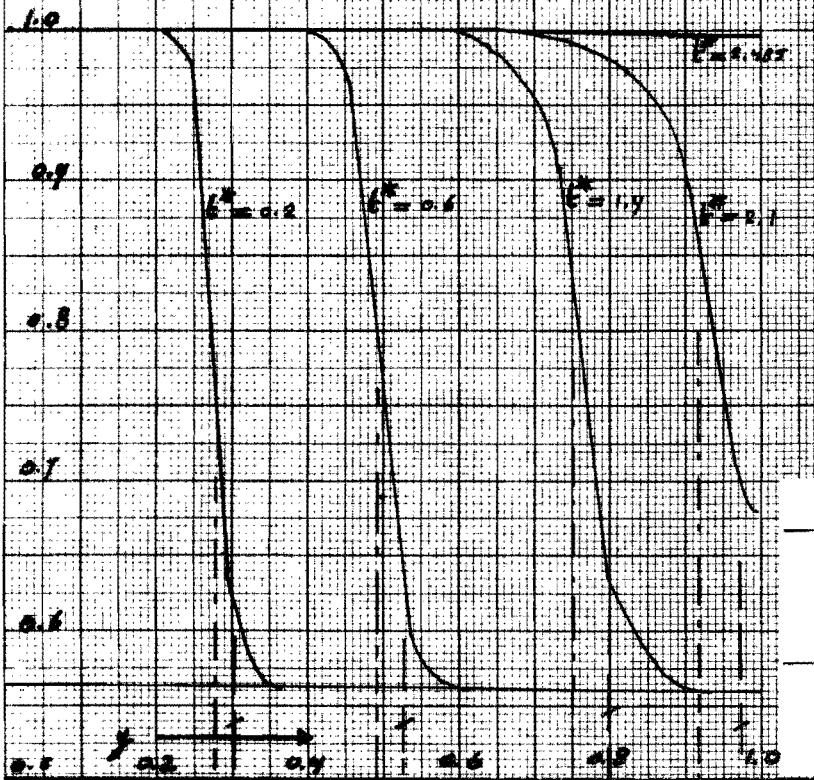
fig. 5.4.

Verzadiging in de film als  
functie van y en met  $t^*$   
als parameter.

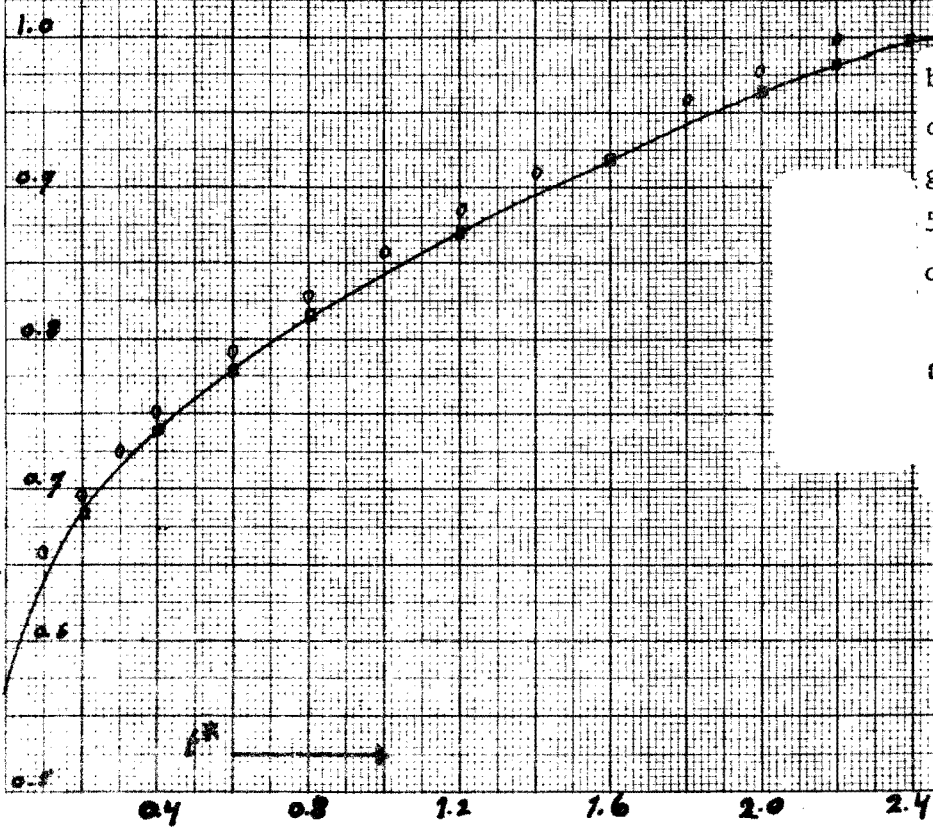
$$b = 0.225_{10}^{-2} \text{ gmol/liter}$$

$$c_1 = 0.924_{10}^{-3} \text{ gmol/liter}$$

$$t^* = \frac{t \cdot D}{d^2}$$

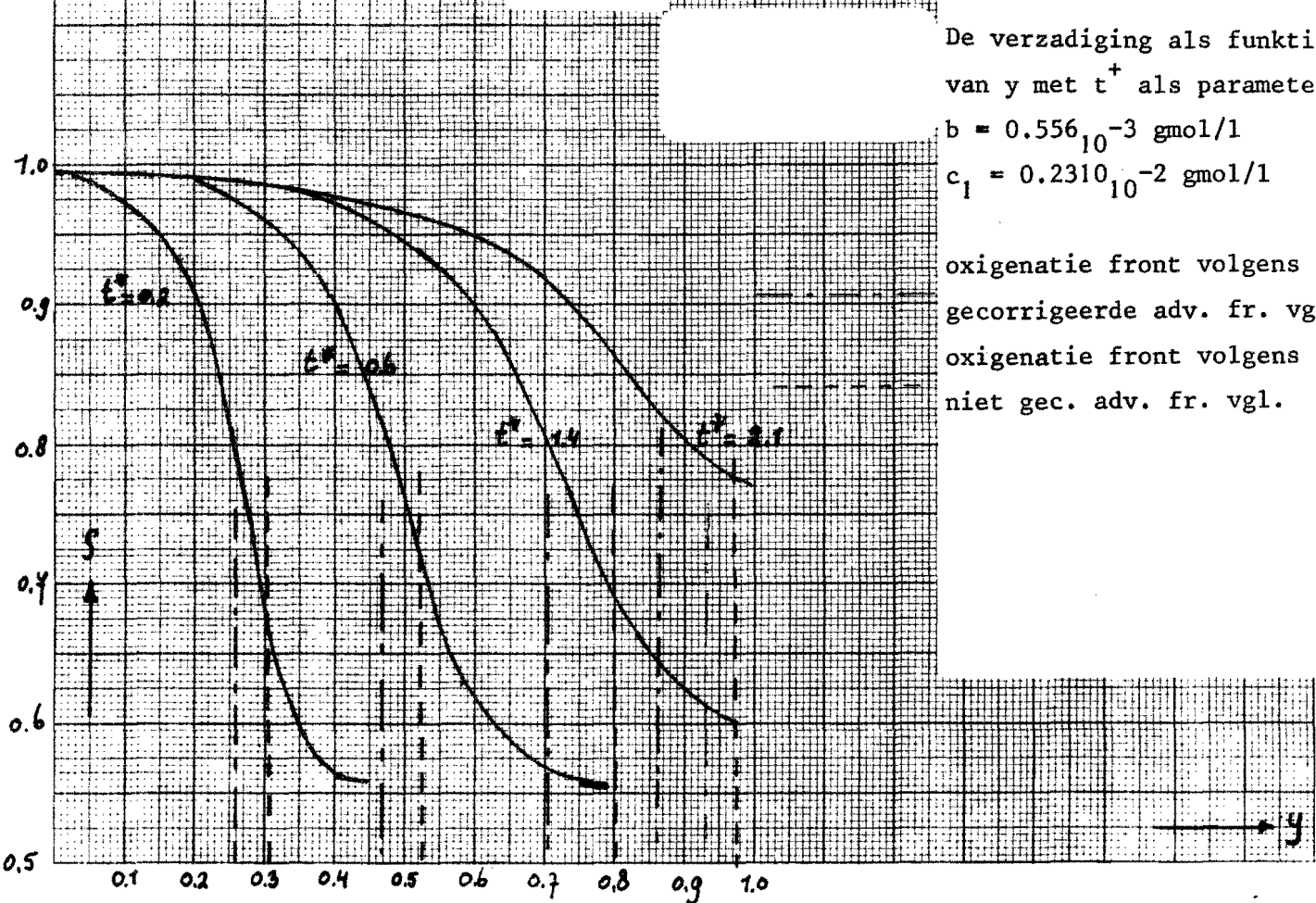
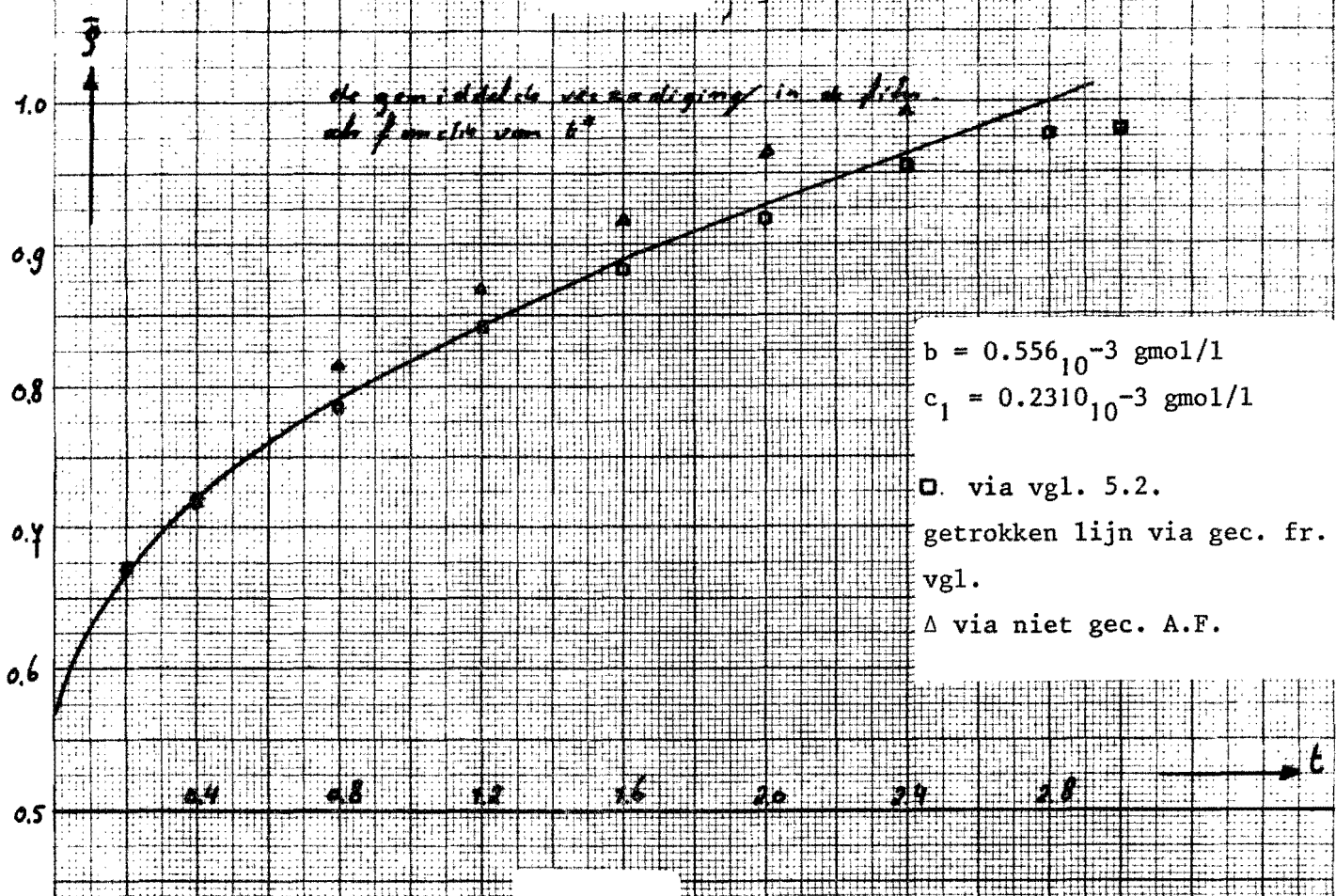


-----  
plaats van het oxigenatie  
front volgens gec. adv.  
fr. vgl.  
-----  
plaats dan het oxigenatie  
front volgens niet gec.  
adv. fr. vgl.



$b = 0.225_{10}^{-2} \text{ gmol/l}$   
 $c_1 = 0.9243_{10}^{-2} \text{ gmol/l}$   
getrokken lijn volgens vgl.  
5.2.  
o niet gecorrigeerde adv.  
fr. vgl.  
□ gecorrigeerde adv. fr.  
vgl.

fig. 5.5.



Door nu wel rekening te houden met de hoeveelheid fysisch opgeloste zuurstof stelde Spaan een gecorrigeerd advancing front vergelijking op welke luidt;

$$x_f = \sqrt{\frac{2 \cdot D_C \cdot (C_1 - C_0)}{\frac{1}{2} (C_1 - C_0) + (1 - S_i) \cdot 4 \cdot b}} \quad (5.6)$$

Uit fig. 5.3. blijkt dat de term

$$\left\{ \frac{1}{2} (C_1 - C_0) + (1 - S_i) \cdot 4 \cdot b \right\} \Delta x_f \cdot A$$

gelijk is aan de hoeveelheid  $O_2$  die nodig is om het front een afstand  $\Delta x_f$  te verplaatsen in een film met oppervlak  $A$ .

In fig. 5.4) en fig. 5.5) zijn enige rekenresultaten gegeven. Hieruit blijkt dat de gecorrigeerde A.F.\* vergelijkingen een zeer goede benadering geven voor de numerieke oplossingen van vgl. 5.2) en dat de niet-gecorrigeerde A.F. vgl. dit slechts doet bij erg hoge  $Hb_4$  concentraties.

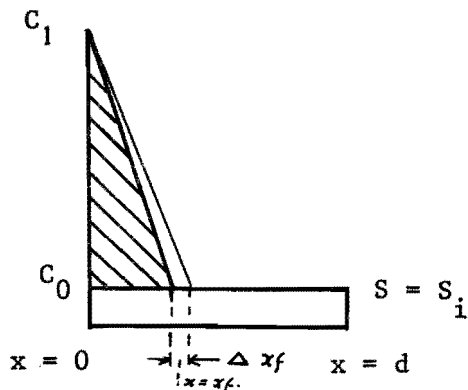


fig. 5.3.

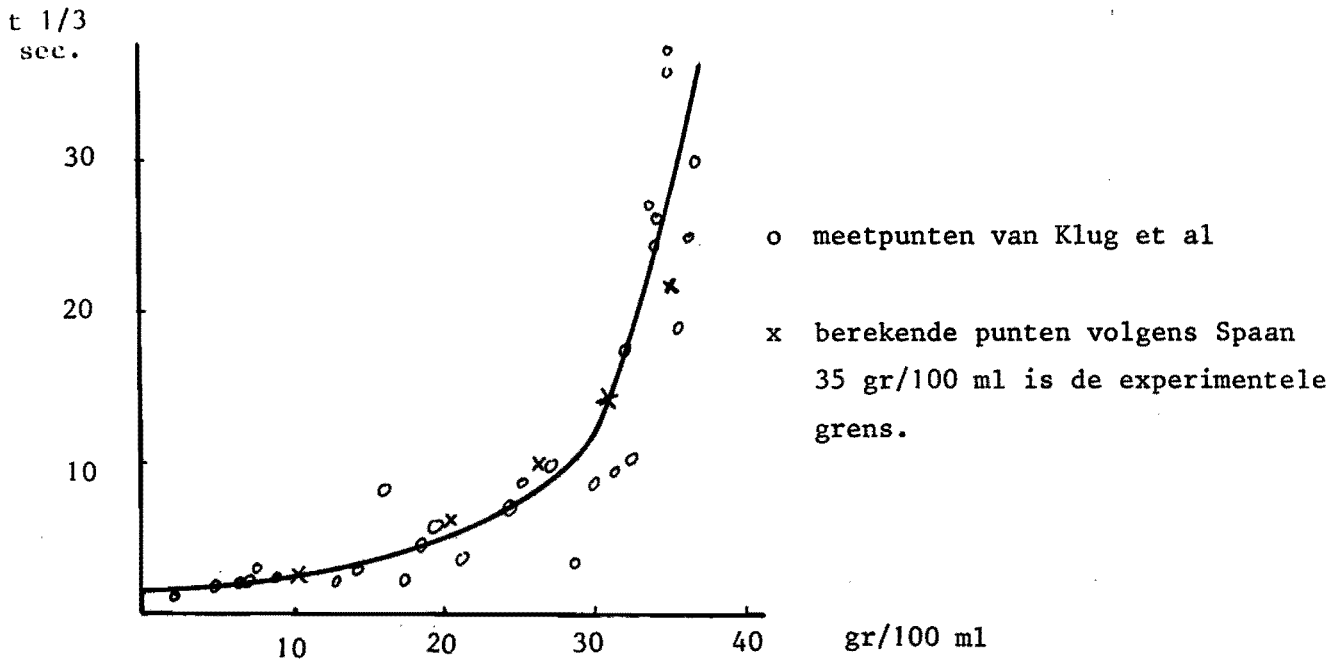
Verplaatsing van het front over  $\Delta x_f$   
 $\frac{1}{2} (C_1 - C_0) \cdot x_f =$  hoeveelheid  
 fysisch opgeloste  $O_2$ .

### 5.1.5. Experimenten

Experimenten aan stilstaande haemoglobine films werden gedaan door Klug, Kreuzer en Roughton (1956 lit. 28).

Fig. 5.6. geeft meetresultaten met cirkel van deze auteurs, en wel de tijd die de film nodig heeft om voor 1/3 te verzadigen wanneer gestart wordt met  $S = 0$ . De kruisjes geven aan de tijden die zouden moeten zijn volgens de Advancing front methode uitgaande van  $D_H = 0$  en de  $D_C$  genomen volgens de grafiek uit appendix I.

\* A.F.: Advancing Front.



Relation between g% haemoglobin (abscissa) and times for one-third saturation ( $t^{1/3}$ ) [ordinate] for films 100  $\mu$  thick when exposed to oxygen at 0,9 atmosphere pressure, temperature 25°C.

Diffusie tijden volgens Klug et al (1956 lit. 28)

fig. 5.6.

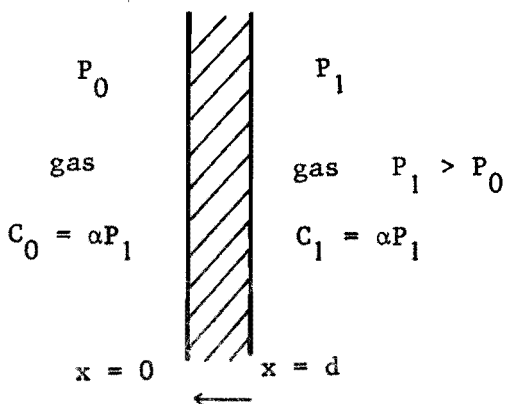
Marx et al (1960 lit. 12) doen experimenten aan vol bloed. Bij deze experimenten is het niet zeker dat het uitzakken van de rode bloedlichaampjes niet een rol heeft gespeeld.

5.2.0. Stilstaande vloeistoffilm, stationaire toestand

5.2.1. Schets van het probleem.

Van een stationaire diffusie is sprake bij een stilstaande film van een haemoglobine oplossing met aan weerszijde een gasfase van een constante doch verschillende  $pO_2$  (zie fig. 5.6.).

Zuurstof diffundeert van de gaszijde met hoge  $pO_2$  door de film naar de gaskant met lage  $pO_2$ .



Stationaire diffusie

Deze situatie kan worden gerealiseerd door bv. een millipore membraan in een haemoglobine oplossing te drenken. De oplossing blijft dan achter in het membraan zodat een dunne (dikte van de film = dikte van het membraan) vloeistoffilm wordt verkregen (zie verder par. 5.2.3.).

fig. 5.7.

5.2.2. Diffusie vergelijking en oplossing

De vergelijking voor diffusie en chemische reactie komt voor de bovenomschreven situatie tot een eenvoudige vorm;

$$\frac{\delta}{\delta x^2} \{ D_C \cdot C + 4 \cdot b \cdot D_H \cdot S \} = 0 \quad 5.7)$$

met randvoorwaarden;

$$\begin{aligned} S = S_1 \quad [O_2] &= \alpha \cdot P_1 \quad \text{voor } x = 0 \text{ en} \\ S = S_0 \quad [O_2] &= \alpha \cdot P_0 \quad \text{voor } x = d \\ \frac{d (4 \cdot b \cdot D_H \cdot S)}{dx} &= 0 \quad \text{voor } x = d \text{ en } x = 0 \end{aligned}$$

Voor vergelijking 5.7) is langs analytische weg de oplossing te vinden door tweemaal linker en rechter lid naar x te integreren. Dit levert:

$$\text{1e maal integreren } D_C \frac{\delta C}{\delta x} + 4 \cdot b \cdot D_H \cdot \frac{\delta S}{\delta x} = K'_1 \quad 5.8)$$

$$\text{2e maal integreren } D_C \cdot C + 4 \cdot b \cdot D_H \cdot S = K'_1 \cdot x + K'_2 \quad 5.9)$$

waarin  $K'_1$  en  $K'_2$  integratie constanten zijn die door de randvoorwaarden worden bepaald.

Het linkerlid van vergelijking 5.8 is de diffusietransportterm uit vgl. 4.22) (zie ook 4.6) zodat  $-K'_1$  gelijk is aan het netto  $O_2$  transport vanwege diffusie door een vlak met oppervlak van één  $m^2$  evenwijdig aan de grensvlakken. De zuurstof wordt dus ook hier door de vrije zuurstof én door het oxihemoglobine getransporteerd.

Substitutie van de randvoorwaarden in 5.9) levert voor de  $O_2$  -flux door de film, of wel voor  $-K'_1$ ;

$$-K'_1 = D_C \cdot \frac{(C_1 - C_0)}{d} + 4 \cdot b \cdot D_H \cdot \frac{(S_1 - S_0)}{d} \quad 5.10)$$

Voor een haemoglobine oplossing van 15 gr/100 ml. zijn  $D_H$ ,  $D_C$  en  $[Hb_4]$  bekend (zie 5.1.3.).



Wanneer nu  $P_1 = 100$  mm Hg en  $P_0 = 0$  mm Hg dan geldt voor de verhouding tussen  $O_2$ -flux van het fysisch opgeloste  $O_2$  en de flux van het chemisch gebonden  $O_2$ ;

$$\phi = \frac{O_2 \text{ flux}}{HbO_A \text{ flux}} = \frac{D_H \cdot 4 \cdot b}{D_C} \cdot \frac{S_1 - S_0}{C_1 - C_0} = 1.8 (S_1 - S_0) \quad 5.11)$$

Wanneer we nu aannemen dat de afwijking van chemisch evenwicht van de reactie  $O_2$  en Hb niet erg groot is, kan gesteld worden dat  $S_1 = 1$  en bv.  $S_0 < 0.1$

Uit vgl. 5.11) volgt dat bij lage  $P_0$  en lage  $S_0$  de bijdrage tot het  $O_2$ -transport door het oxihemoglobine 1.7 maal zo groot kan zijn dan de bijdrage door  $O_2$  diffusie alleen.

### 5.2.3. Gefaciliteerde diffusie

Het verschijnsel van verhoogd diffusietransport van een stof in een vloeistof ten opzichte van het te verwachten transport bij diffusie van de beschouwde stof alleen staat bekend als het verschijnsel van de "gefaciliteerde diffusie".

Over de gefaciliteerde  $O_2$  diffusie door haemoglobine oplossingen is in het laatste decennium veel gepubliceerd. Onlangs verscheen van de hand van Kreuzer (1970 lit. 32) een overzichtspublikatie, die gefaciliteerde diffusie als onderwerp had.

Zeer in het kort volgt hieronder een overzicht van een aantal publikaties, voor een gedetailleerd overzicht zij verwezen naar voornoemd artikel van Kreuzer.

### 5.2.4. Overzicht

In 1956 bleek uit experimenten gedaan door Klug, Kreuzer en Roughton (lit. 28) dat de  $O_2$  opname door een stilstaande film van haemoglobine oplossing sneller ging als door de ongecorrigeerde advancing front vergelijkingen kon worden voorspeld. (zie par 5.1.3. - 5.1.4.). Bij zeer hoge Hb-concentraties verdween het effect doordat de viscositeit van de oplossing steeg en de  $D_H$  daardoor sterk werd verlaagd (zie appendix I).

Scholander (1960 lit. 61) en na hem vele anderen bestudeerden de gefaciliteerde stationaire  $O_2$ -diffusie door een haemoglobine oplossing in een millipore membraan (80% liquid space). Gelijktijdig met de  $O_2$  diffundeerde  $N_2$  door het membraan.  $N_2$  is een inert gas voor de oplossing en gehoorzaamt daardoor zonder complicaties aan de eerste wet van Fick. Door nu de verhouding van het  $N_2 - O_2$  transport te meten werd een maat verkregen voor de facilitatie van de  $O_2$  diffusie. De gefaciliteerde diffusie trad alleen bij die experimenten op waar de  $pO_2$  aan een zijde van het membraan blijft beneden die  $pO_2$  waarbij het haemoglobine volledig verzadigd is. Dit is in overeenstemming met vergelijking 5.10). Fatt en La Force (1961 lit. 15) verklaarden de experimentele resultaten van Hemmingsen en Scholander kwalitatief met vgl. 5.10).

Enns (1964 lit. 14) wijst op de contradictie die bestaat tussen de aanname van volledig chemisch evenwicht en het feit dat daar diffusie vergelijkingen ontkoppeld zouden zijn (zie par. 4.3.2. en 4.3.3.). Hij meet ook de gemiddelde saturatie van de haemoglobine film en vergelijkt deze met berekende waarden wanneer chemisch evenwicht wordt aangenomen. Deze verschillen aanzienlijk. Niet duidelijk is van welke vergelijkingen hij dan uitgaat, nl.  $\delta^2C/\delta x^2 = 0$  of van vgl. 5.10). Ook geeft Enns in bedoelde publikatie geen saturatiekromme van het door hem gebruikte haemoglobine zodat een narekenen van zijn resultaten niet mogelijk is. Dit is jammer, want het tegelijkertijd meten van de verzadiging en  $O_2$ -transport kan informatie verschaffen over de mate van chemisch evenwicht in de film van haemoglobine oplossing.

Zilvermit (1965 lit. 70) stelt ook weer vgl. 5.10) op en verklaart daar kwalitatief de resultaten mee gevonden door Hemmingsen (1962 lit. 24). Hij gaat in op het concentratie verloop van C en S in de vloeistoffilm uitgaande van vergelijking 5.9) en de aanname van chemisch evenwicht.

Wittenberg (1966 lit. 55) publiceerde een uitgebreide experimentele studie over  $O_2$ -diffusie door oplossingen van diverse "heme" houdende stoffen (ieder heme kan één  $O_2$  molecuul binden, het haemoglobine molecuul heeft vier heme groepen). Een belangrijke conclusie uit zijn onderzoek is dat het diffusie proces door de haemoglobine oplossingen niet beheerst worden door effecten aan de vloeistof-gas grensvlakken.

Wittenberg vond zowel voor de  $N_2$  als voor de  $O_2$  flux een lineair verband met  $1/d$  waarin  $d$  = dikte van de film.

Ook kan aan de hand van Wittenberg's experimenten een uitspraak worden gedaan over het mechanisme van de gefaciliteerde diffusie. Naast of gecombineerd met de diffusie van het oxihemoglobine, welke een feit moet zijn gezien de berekeningen van 5.11), is namelijk nog een "bucked brigade" systeem mogelijk.

Hier wordt onder verstaan een mogelijke wisselwerking tussen de diverse heme groepen aan eenzelfde en/of verschillende hemoglobine moleculen welke het  $O_2$  transport versnellen. Bijvoorbeeld, de  $O_2$  moleculen worden van het ene heme naar het andere doorgegeven. Dit uitwisselingsmechanisme is wel bekend bij ionen in uitwisselingsmembranen.

Zo'n uitwisselingsproces echter is onafhankelijk van de diffusie van de hemegroepen. Wittenberg mat de gefaciliteerde diffusie aan grotere moleculen en vond een verlaging van de facilitatie welk effect verklaart kan worden met de kleinere diffusie constante van deze moleculen.

Het is jammer dat Wittenberg nalaat zijn meetresultaten quantitatief te relateren aan de diffusievergelijkingen 5.8) en 5.9) uit deze paragraaf.

Fox en Landahl (1965 lit. 16) nemen het Bohr effect mee in hun diffusie berekeningen. (Bohr effect = het vrijkomen van protonen tengevolge van de oxygenatie van het hemoglobine). Het verschil in de oxyhemoglobine concentratie over de film brengt een pH verschil met zich mee zodat, uitgaande van chemisch evenwicht, niet overal in de vloeistoffilm dezelfde saturatie kromme geldt. Dit pH verschil over de film werd niet experimenteel geverifieerd.

Hemmingsen (1965 lit. 23) deed experimenten met  $O_2^{18}$  diffusie door een vloeistoffilm met oxyhemoglobine (volledig gesatureerd met  $O_2$  maar niet met  $O_2^{18}$ ). Hij vond dezelfde facilitatie van de  $O_2^{18}$  diffusie als die hij kreeg bij  $O_2$  diffusie door een niet volledig geoxigeneerde film.

Kutchai, Jacques en Mather (1970 lit. 35) gaan uit van basisvergelijkingen, analoog aan vgl. 4.1 t/m 4.6), doch nemen aan dat de reactie

van  $O_2$  met Hb verloopt volgens



dus doen als of ieder heme van het  $Hb_4$  zich als een afzonderlijk molecuul gedraagt.

De diffusie vergelijkingen inhoudende de chemische reactie voor het systeem uit par. 5.2.1. worden dan;

$$\begin{aligned} 0 &= D_C \frac{\delta^2 [O_2]}{\delta x^2} + k_2^* \cdot [HbO_2] - k_1^* \cdot [Hb] [O_2] \\ 0 &= D_H \frac{\delta^2 [Hb]}{\delta x^2} + k_2^* \cdot [HbO_2] - k_1^* \cdot [Hb] [O_2] \\ 0 &= D_H \frac{\delta^2 [HbO_2]}{\delta x^2} - k_2^* \cdot [HbO_2] + k_1^* \cdot [Hb] [O_2] \end{aligned} \quad 5.13)$$

Bovenstaande vergelijkingen worden door hen simultaan via een computerprogramma opgelost.

Kreuzer en Hoof (1970 lit. 34) lossen de vergelijkingen vergaand analytisch op onder diverse aannamen.

De auteurs van de twee laatst genoemde artikelen vermelden dat zij gedwongen zijn de reactie  $O_2 - Hb_4$  volgens 5.12) te simplificeren daar nauwkeurige waarden voor de reactieconstanten ontbreken en dat het meenemen van vier reacties de oplossing van het systeem te complex maakt.

Wat precies de invloed is van de benadering van de reactie kinetica door de eenstaps vergelijking is niet precies bekend (zie par. 4.4.5.). De resultaten van beide laatst genoemde artikelen zullen hier niet met elkaar worden vergeleken. Wel zij vermeld dat door het meenemen van de reactiekinetica, zij het dan niet op een volmaakte manier, de meetresultaten beter worden benaderd dan wanneer de reactie kinetica in het geheel niet wordt meegenomen c.q. chemisch evenwicht in de gehele film wordt aangenomen.

5.3.0. Zuurstof transport naar een roterende schijf

5.3.1. Wat betreft de  $O_2$ -diffusie en convectie door haemoglobine oplossingen en bloed naar een roterende schijf is, naar mij bekend slechts gewerkt door Spaeth en Friedländer (1967 lit. 64).

Het is duidelijk dat het hieronder te beschrijven model verregaand afwijkt van een te construeren membraanlong. Toch wordt op het onderzoek uitvoerig ingegaan op grond van het theoretisch belang van de experimenten. De probleemstelling is als volgt;

Een reservoir is gevuld met vloeistof. In deze vloeistof is een ronde schijf, vervaardigd uit een gaspermeable membraan opgehangen. Dit membraan draait rond met een constante snelheid. Aan de niet vloeistof zijde van het membraan is een ruimte gevuld met gas. Zij nu in de vloeistof een gas X opgelost dan zal dit gas door de vloeistof naar het membraan getransporteerd worden, door convectie + diffusie, en dan door het membraan heen diffunderen.

5.3.2. De Navier Stokes vergelijkingen hebben met de randvoorwaarden voor het systeem een analytische oplossing. De stroomlijnen boven een roterende schijf zien er uit als in fig. 1. (zie Levich, 1962 lit. 41).

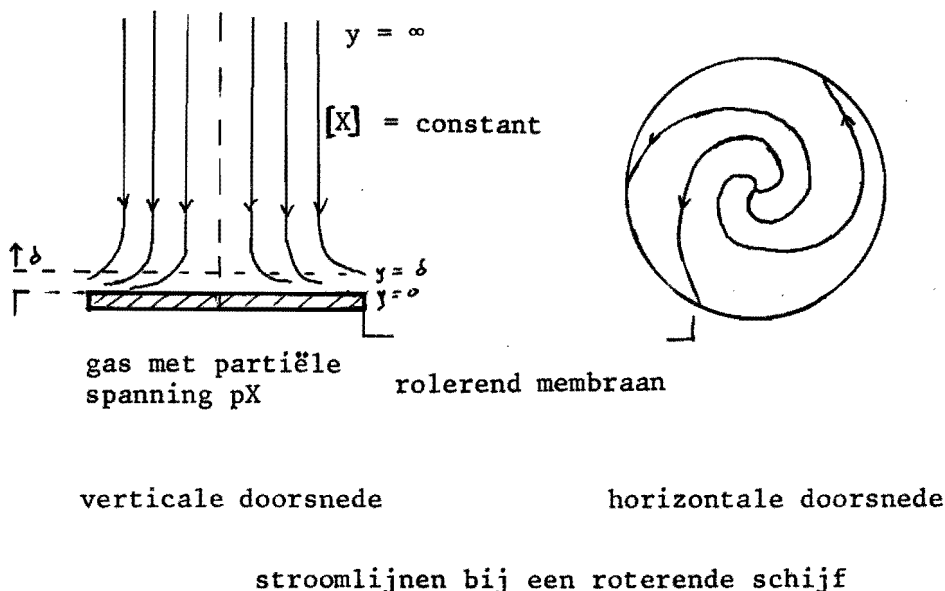


fig. 5.8.

Boven de schijf bestaat een grenslaag met dikte  $\delta$  zodanig dat  $\delta$  constant is over de gehele schijf. Voor  $\delta$  wordt door Levich afgeleid;

$$\delta = 3.6 \sqrt{\frac{\nu}{\omega}} \quad 5.14)$$

Wanneer nu  $y$  de afstand is tot het schijfoppervlak dan wordt gevonden  $v_y$  (= de snelheidscomponent loodrecht op de schijf) in de grenslaag;

$$v_y = 0.51 \cdot \sqrt{\frac{\omega^3}{\nu}} \cdot y^2 \quad (\text{Levich}) \quad 5.15)$$

waarin  $\omega$  = de hoeksnelheid van de schijf en  
 $\nu$  = kinematisch viscositeit.

5.3.3. Daar de grenslaag dun is ten opzichte van de andere afmetingen van het systeem, en slechts in deze grenslaag diffusie zal optreden is het geoorloofd aan te nemen (volgens Levich) dat  $[X]$  alleen een functie is van  $y$ . Wanneer nu geen chemische reactie optreedt dan wordt wederom uitgaande van vgl. 4.22) de diffusie vergelijking;

$$v_y \cdot \frac{\partial [X]}{\partial y} = D_C \frac{\partial^2 [X]}{\partial y^2} \quad 5.16)$$

Deze vergelijking is nu met de randvoorwaarden

$$[X] = \text{constant voor } y \text{ erg groot}$$

$p_X$  = partiële gasdruk van X in de gasruimte,

analytisch op te lossen.

Volgens Spaeth geldt dan voor de diffusie stroom van X door het membraan.

$$\frac{\Delta P}{J_X} = [1.61 D_X^{-2/3} \cdot \nu^{1/6} \cdot \alpha^{-1}] \cdot \omega^{-1/2} + \frac{d_m}{\phi_m} \quad 5.17)$$

waarin  $D_X$  = de diffusie constante van X in de vlocistof ( $m^2/sec.$ )

$\nu$  = kinematische viscositeit ( $m^2/sec$ )

$\alpha_X$  = oplosbaarheidscoëfficiënt van X in de vloeistof ( $gmol/m^3/atm$ )

$d_m$  = dikte van het membraan (m)

$\phi_m$  = permeabiliteit van het membraan ( $cc/m/sec/mmHg.$ )

$J_X$  = hoeveelheid gas die per sec. vanuit de bulk vloeistof door het membraan naar de gasruimte diffundeert. ( $gmol/sec/m^2$ )

Diffusie experimenten werden gedaan met Krypton, zuurstof en koolzuur, door water en bloed. De gasoverdracht door vloeistof en membraan werden op deze wijze gemeten als functie van de hoeksnelheid van het membraan.

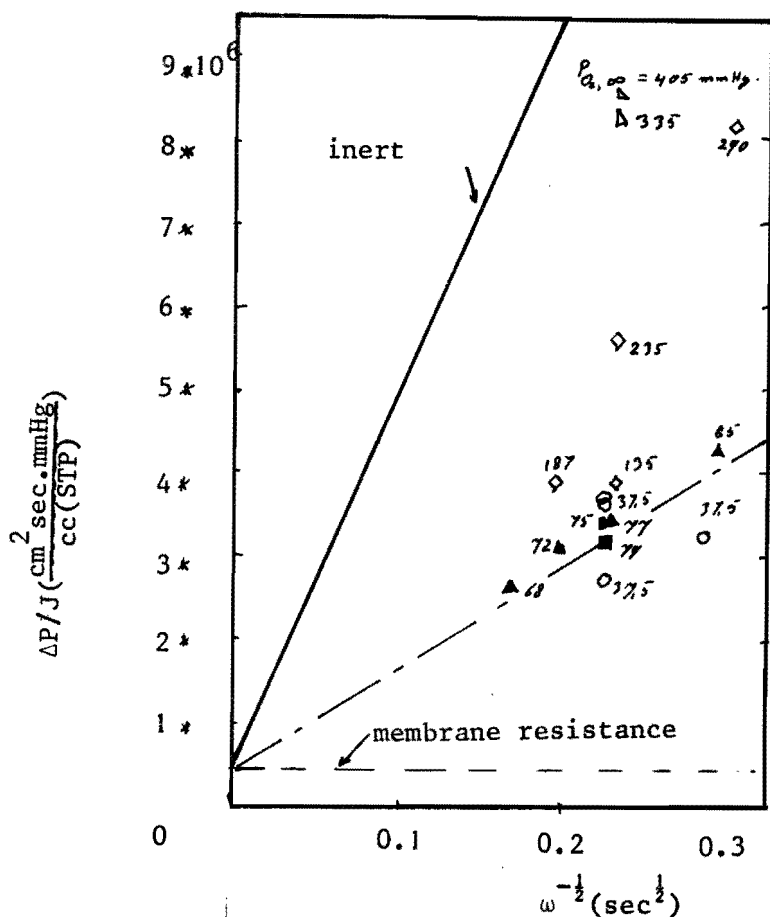
De experimentele waarden werden met de theoretische vergeleken.

5.3.4. Bij de diffusie proeven met Krypton bestond een goede overeenkomst tussen experiment en theorie. Bij de proeven met Krypton in water werd de  $\alpha_X$  ontleend aan het werk van de Hardewig (1960); de diffusie constanten werden berekend uit de  $D_{O_2}$  in water met correctie voor de molecuul-diameter en op de verschillen in "molal volume" bij het normale kookpunt, i.c. water.

Voor Krypton in bloed; de viscositeit werd gemeten tijdens de experimenten en de oplosbaarheid wordt weer ontleend aan Hardewig.

De effectieve diffusie constante van Krypton in bloed werd gebruikt zoals die werd afgeleid door Fricke (zie par. 4.6.3.)

De correctie op de diffusie constante zoals boven omschreven leveren theoretische waarden op voor het gastransport die binnen de meetnauwkeurigheid overeenkomen met de gemeten waarden. Ook de meetresultaten voor  $O_2$  diffusie door water worden goed door de theorie voorspeld. Bij de adsorptie van  $O_2$  uit bloed doet de invloed van de chemische reactie zich gelden. Bij hoge  $p_{O_2}$  laat bloed zich wat diffusie voor  $O_2$  betreft zich beschrijven als zou  $O_2$  inert zijn voor het bloed. Bij lage  $p_{O_2}$  wordt de transmissie verhoogd t.o.v. de theoretische curve voor een inert gas. Onderstaande figuur is overgenomen uit het hier besproken artikel en geeft meetresultaten van de  $O_2$  diffusie.



getallen genoemd bij een symbool geven  $P_{O_2}$ , aan in mm Hg.

fig. 5.9.

(onderschrift zie volgende bladzijde)

A comparison of the experimental data for the deoxygenation of citrated, freshly drawn blood with the inert theoretical curve. Different symbols correspond to different blood samples.

Spaeth vindt dat bij constante  $pO_2$  voor grote  $y$  de  $O_2$  transmissie door bloed evenredig is met  $1/\omega^{\frac{1}{2}}$  en vindt tevens dat dit lineaire verband het bestaan van chemisch evenwicht in de grenslaag suggereert.

Dat mijns inziens slechts van een suggestie en niet van een conclusie gesproken mag worden heeft de volgende redenen;

1. Het geringe aantal meetpunten en de meetonnauwkeurigheid.
2. De oplossing van vgl. 4.22) onder de hoe geldende voorwaarden wordt niet bij deze suggestie betrokken, met andere woorden, een theoretische verwachting wordt niet geformuleerd.

5.3.5. In het hier aangehaalde artikel lossen Spaeth en Friedländer wel een bijzonder geval van vgl. 4.22) op voor een bepaalde hoeksnelheid,  $pO_2$  in het gas gelijk aan nul, en diverse  $pO_2$  bij grote  $y$ .

In feite bestuderen zij hier de gefaciliteerde diffusie in de grenslaag van een roterende schijf. De  $D_{O_2}$  in bloed wordt door hen berekend volgens Fricke, hetgeen door het niet inert zijn van  $O_2$  voor bloed niet zonder meer geoorloofd is. De  $D_{O_2}$  in de rode cel, die voor toepassing van Fricke bekend moet zijn, wordt gelijk genomen aan de diffusie constante die geldt voor een haemoglobine oplossing van hoge concentratie hetgeen ons aannemelijk voorkomt. In een eerste model wordt de diffusie van  $Hb_4$  verwaarloosd, in een tweede wordt deze diffusie gecalculeerd in een schijnbare  $D_{O_2}$  van de rode cel, namelijk door de stellen;

$$D'_{O_2,rc} = D_{O_2,rc} + D_{Hb,rc} \cdot 4 \cdot b \cdot \frac{dS}{dC} \quad 5.18)$$

waarin  $dS/dC$  = de eerste afgeleide van de saturatie curve.

$dS/dC$  is een functie van  $C$ .

Beide modellen geven voor de  $O_2$ -diffusie in bloed bij een roterende schijf oplossingen die niet ver uiteen liggen vanwege de kleine waarde van  $D_{Hb,Rc}$ .

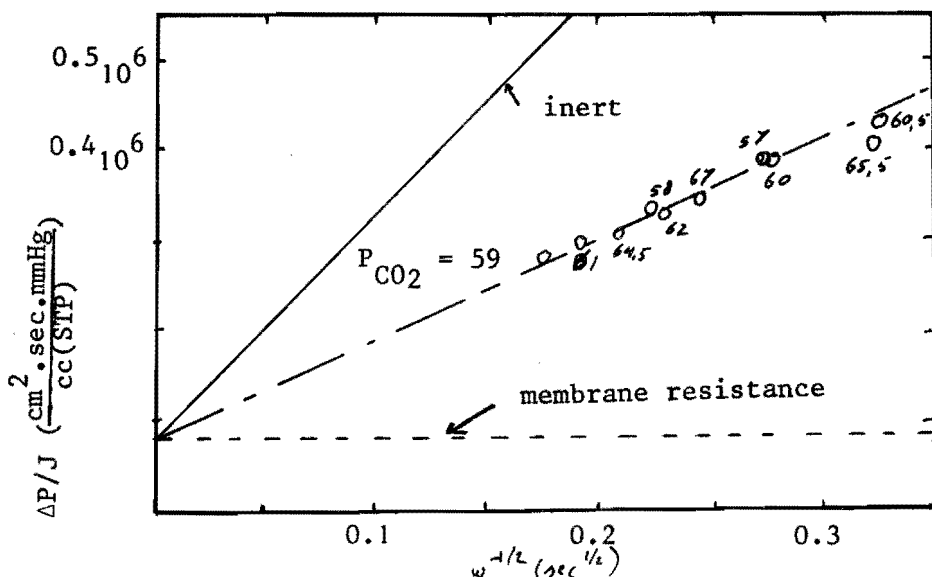


Ook voor een homogene haemoglobine oplossing lossen zij vergelijking 4.22) op zowel met  $D_{Hb} = \text{nul}$  als ongelijk nul. De rekenresultaten liggen nu verder uiteen, doch de meetresultaten worden noch door het ene, noch door het andere gedekt. Eigen werk zal op de aanname van 5.18) nog terugkomen.

5.3.6. Ook voor wat betreft de  $\text{CO}_2$  diffusie in bloed vinden Spaeth en Friedländer een lineair verband tussen  $\frac{\Delta P}{J}$  en  $\omega^{-1/2}$ .

Ook hier concluderen de auteurs tot een chemisch evenwicht, met al onze bezwaren van dien (zie par. 5.3.4.). Het  $\text{CO}_2$  transport in bloed gaat veel beter dan in zuiver water. In zuiver water gedraagt  $\text{CO}_2$  zich als een inert gas, wat te verklaren is uit de trage reactie  $\text{CO}_2$  - water en de korte contact tijd van het water met het membraan.

Onderstaande figuur is ook overgenomen uit het artikel van Spaeth en Friedländer en geeft hun  $\text{CO}_2$ -diffusie resultaten voor bloed.



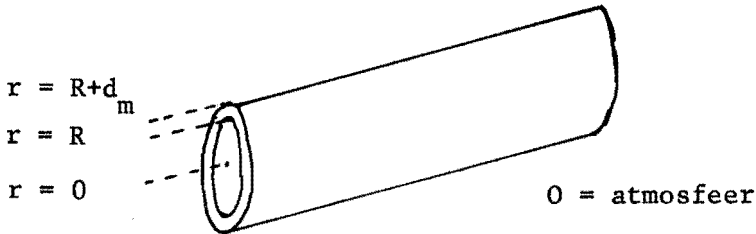
A comparison of the transfer rate data for  $\text{CO}_2$  extraction from freshly drawn, citrated blood ( $P_{\text{O}_2} = 40 \text{ mm Hg}$ ,  $\text{pH} = 7.22$ ,  $v = 0.026 \text{ cm}^2/\text{sec}.$ ) with the inert theoretical curve [ $D_{\text{CO}_2, \text{B}} = 1.3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ ,  $\alpha_{\text{CO}_2, \text{B}} = 6.3 \times 10^{-4} \text{ cc}(\text{STP})/\text{cm}^3 \text{ mm Hg}$ ].

fig. 5.10

5.4.0. Cylinder symmetrisch probleem; stroming door een holle fiber.

5.4.1. Schets van het probleem

Door een holle fiber van silastic stroomt bloed of een haemoglobine oplossing. Het haemoglobine heeft bij binnenkomst in de fiber een lage saturatie. De fiber is opgespannen in een zuurstof rijke omgeving zodat  $O_2$  door de fiberwand naar de vloeistof diffundeert.



model holle fiber

fig. 5.11.

Voor een haemoglobine oplossing waarin  $D_{Hb} = 0$ , chemisch evenwicht wordt verondersteld, en waarbij bovendien de axiale diffusie wordt verwaarloosd, is de transportvergelijking 4.22) te herschrijven tot;

$$v_x(r) \left\{ \frac{\partial C}{\partial X} + 4 \cdot b \cdot \frac{\partial S}{\partial X} \right\} = P_{O_2} \cdot \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad 5.19)$$

Het snelheidsprofiel in de fiber is radiaal symmetrisch door de kleine interne diameter en het recht zijn van de fiber.

De randvoorwaarden die bij dit probleem horen zijn:

$$x = 0 \text{ alle } r, P = P \text{ en } S = S_i$$

$$r = R \text{ alle } x, R \cdot D_b \cdot \alpha_b \cdot dP/dr = D_m \cdot \alpha_m \cdot (P_1 - P_w) / \ln((R + d_m)/R)$$

$$r = 0 \text{ alle } x, dP/dr = 0$$

$P$  = partiële  $O_2$  drukken die volgens Henry horen bij  $O_2$ -concentraties via  $\alpha_b$  voor bloed en  $\alpha_m$  voor het membraan.

5.4.2. Buckles (1967 lit. 5) lost het bovenstaande probleem digitaal op en doet ook experimenten betreffende  $O_2$ -diffusie in dit systeem. De  $O_2$ -opname wordt hierbij aan het einde van de fiber gemeten. Wanneer water door de fiber stroomt komen theorie en experiment goed met elkaar overeen, waaruit blijkt dat de axiale diffusie verwaarloosd kan worden zonder al te grote fouten te introduceren.

Voor wat betreft de  $O_2$ -diffusie in bloed komen theorie en experiment slechter met elkaar overeen. In dit geval wordt bij de theorie weer aangenomen dat het  $Hb_4$  homogeen verdeeld is over de vloeistof en wordt  $D_{O_2}$  bepaald volgens Fricke. In 5.5.0. wordt hierop teruggekomen.

- 5.4.5. Voor het cylinder symmetrisch geval wordt door Buckles een advancing front vergelijking opgesteld. Wordt de invloed van het membraan verwaarloosd dan geeft ook hier het A.F.-model een redelijke benadering van de exacte theorie. Bij grote membraan invloed bv. dik membraan, geeft het A.F.-model een slechte benadering. Hierbij moet inderdaad worden opgemerkt dat Buckles' fiberwanden een dikte hebben in de orde van 0.1 mm en dat de inwendige diameter daar entegen 0.09 mm bedraagt. Dit kan zeer zeker de oorzaak zijn van het niet voldoen van het A.F.-model.
- 5.4.6. Het aantal experimenten waarvan Buckles verslag doet is te beperkt om vergaande conclusie betreffende  $O_2$ -diffusie in bloed te kunnen trekken. De parameter studie naar aanleiding van de uitgangsvergelijking is daar-entegen zeer uitgebreid en volledig.

5.5.0. Conclusies hoofdstuk 5

5.5.1. Uit het in dit hoofdstuk gegeven overzicht van de literatuur mag worden geconcludeerd dat nog geen afdoende modelexperimenten zijn gedaan om de theorie omtrent diffusie en convectie toegepast op realistische systemen voldoende te ondersteunen. De diffusie experimenten van Klug et al (par. 5.1.) betreffende diffusie van  $O_2$  in stilstaande haemoglobine oplossingen hebben betekenis voor de bepaling van diffusieconstanten van  $O_2$  in haemoglobine oplossingen, doch het model is te ver van de realiteit verwijderd om vergaande conclusies te trekken omtrent de diffusie in stromend bloed.

De experimentele resultaten van Marx et al in vol bloed zijn erg discutabel. Opgemerkt zij hier dat de theoretische behandeling van de  $O_2$  diffusie in stilstaande haemoglobine oplossingen niet volledig is. In 5.1.3. werd gewezen op het meediffunderen van het haemoglobine. Een theoretische behandeling waaruit het meediffunderen van haemoglobine wordt beschreven is belangrijk voor de toepassing van een advancing front theorie.

5.5.2. Onderzoek aan het  $O_2$  transport door dunne haemoglobine films is zeer boeiend daar in dit model de wisselwerking diffusie en chemische reactie het nauwste is. Theoretisch liggen hier nog grote problemen en experimenteel gezien bestaat er een grote leemte. Belangrijk voor de ontwikkeling in dit gebied zijn nieuwe en nauwkeurige experimenten waarbij de  $O_2$  flux en de gemiddelde verzadiging van de film simultaan worden gemeten.

Het belang van dit onderzoekgebied voor de membraanlong constructie is wellicht niet bijzonder groot, daar bij een membraanlong met hoge  $pO_2$  wordt gewerkt. Echter, een groot inzicht in de problemen rondom de gefaciliteerde diffusie levert een vergroot inzicht in het  $O_2$  transport in stromend bloed.

5.5.3. Het model dat door Spaeth en Friedländer wordt beschreven staat ver af van de werkelijkheid, daar een dergelijke oxygenatie systeem niet is te realiseren. Bovendien betreft het hier proeven waarbij het bloed wordt gedeoxigeneerd. De reactie kinetica speelt dan een andere rol als bij het oxigeneren van bloed. Een aanwijzing voor deze invloed wordt gevonden in het artikel van Schulz et al (1970 lit. 73). De deoxigena-

tie snelheden van vol bloed, volgens de auteurs, stromend door een holle fiber met gaspermeabele wand zijn voor diverse bloedmonsters verschillend. Aannemende dat de diffusie omstandigheden identiek blijven betekent dit dat de reactie kinetica hier een grote rol speelt.

De experimenten van Spaeth et al geven wel een goede bevestiging van de Fricke theorie voor de schijnbare diffusie coëfficiënt van bloed. Echter deze theorie gaat alleen op voor inerte gassen en niet automatisch voor  $O_2$  en  $CO_2$  die deelnemen aan een chemische reactie in de rode cel.

Een uitspraak over het al dan niet bestaan van chemisch evenwicht is niet gegeven. Ook is het meediffunderen van het haemoglobine niet adequaat beschreven blijkens de experimentele resultaten.

5.5.4. Het holle fiber model van Buckles is reëler maar alleen voor holle fiber oxigenatoren. Resultaten van de parameter studie van Buckles zijn niet zonder meer om te zetten in resultaten voor een vlakke film oxigenator, een type oxigenator waar voorlopig nog een grote ontwikkeling in is te verwachten.

Het is spijtig dat uitgaande van het model van Buckles niet meer experimenten zijn verricht om uitspraken te doen over de invloed van de rode cellen, meediffunderen van haemoglobine, invloed van reactiesnelheid etc. op de  $O_2$  diffusie. Verder stemmen theorie en praktijk voor wat betreft de  $O_2$  diffusie in bloed weinig met elkaar overeen. De dikwandigheid van de fiber die door Buckles wordt gebruikt heeft daar wellicht invloed op. Een dergelijke dikwandige fiber lijkt mij ook niet reëel voor een membraanlong constructie.

Door Villarroel (1970 lit. 66) is aan dit model nog verder gewerkt. Een publicatie van dit werk, een proefschrift, is echter nog niet in mijn bezit.

5.5.5. Het door onze groep voorgestane model van de  $O_2$  diffusie in bloed en haemoglobine oplossingen, stromend langs een vlakke plaat, is realistischer voor de praktijk van de membraanlong dan de boven beschreven modellen. De theoretische beschrijving van dit systeem vertoont vele overeenkomsten met de beschrijving van de instationaire  $O_2$  diffusie, in stilstaande haemoglobine films, zodat uitgaande van het vlakke plaat model, ook uitspraken gedaan kunnen worden over de instationaire  $O_2$

diffusie.

In de opstelling die door ons gebouwd wordt zal de  $O_2$  verzadiging als functie van de plaats kunnen worden gemeten, zodat het  $O_2$  diffusie proces nauwgezet kan worden gevolgd.

Door ons wordt voorgestaan de  $O_2$  diffusie in realistische systemen door advancing front vergelijkingen, of variaties hierop, te beschrijven. Het testen van deze theoriën, door de ons voor gestane methode biedt goede perspectieven.

## HOOFDSTUK VI

### MEMBRAANOXYGENATOR

#### 6.0.0. Inleiding

6.0.1. De vorige hoofdstukken behandelden de  $O_2$  diffusie in haemoglobine oplossingen en in bloed, en er werd een rapportage gegeven van de model experimenten die in de literatuur zijn beschreven. Dit hoofdstuk doet verslag van gepubliceerde ontwerpen van membraanlongen.

In Werkrapport I werd gewezen op de onduidelijkheid in de beoordeling door auteurs van de kwaliteit van de  $O_2$  uitwisseling van de geconstrueerde membraanlongen. Dit komt enerzijds door niet gestandariseerde experimentele omstandigheden bij de diverse auteurs en anderzijds door het ontbreken van een referentie model waarmee zonder standaard meetmethode de kwaliteit van een long kan worden beschreven.

Par. 6.1. zal de  $O_2$  uitwisseling in een membraanlong kwalitatief behandelen. In par. 6.2. en 6.3. zal een referentiemodel voor membraanoxigenatoren worden gedefiniëerd. In de resterende paragrafen zal verslag worden gedaan van de in de literatuur beschreven membraanlongen en zover mogelijk zal hun  $O_2$  uitwisselingscapaciteit met de gedefiniëerde modellong worden vergeleken.

#### 6.1.0. $O_2$ uitwisseling in een membraanlong

6.1.1. De zuurstof moet door het bloed in de long worden opgenomen. Alle zuurstof die door het bloed wordt opgenomen moet het membraan passeren. De hoeveelheid  $O_2$  die per tijdseenheid het membraan passeert duiden we aan met  $R_0$  (gmol/sec.). Verwaarlozen we de fysisch opgeloste  $O_2$  in het bloed ten opzichte van de chemisch gebonden  $O_2$ , dan mag geschreven worden;

$$R_0 = (S_u - S_i) \cdot 4 \cdot b \cdot \phi \quad (6.1)$$

waarin  $S_u = O_2$  verzadiging van het bloed bij de uitgang van de oxigenator

$S_i = O_2$  verzadiging van het bloed bij de ingang van de oxigenator

$b = [Hb_4]$  van het bloed (gmol/liter)

$\phi$  = het debiet door de long (liter/sec.)

Door vele auteurs wordt de  $R_0$  per vierkante meter membraan als qualiteitsnorm voor een oxigenator gebruikt. De  $R_0$  is echter een slechte norm daar deze een functie is van  $b$  (dus van haematocriet),  $\phi$ ,  $S_u$ ,  $S_i$  en ook nog van de  $pO_2$  aan de gaszijde van het membraan.

6.1.2. Bij betrekking 6.1) zij opgemerkt dat  $R_0$  wel toeneemt door de haematocriet en/of de flow te verhogen, doch dat deze toename niet lineair verloopt, daar de  $S_u$  hierdoor zal verlagen.

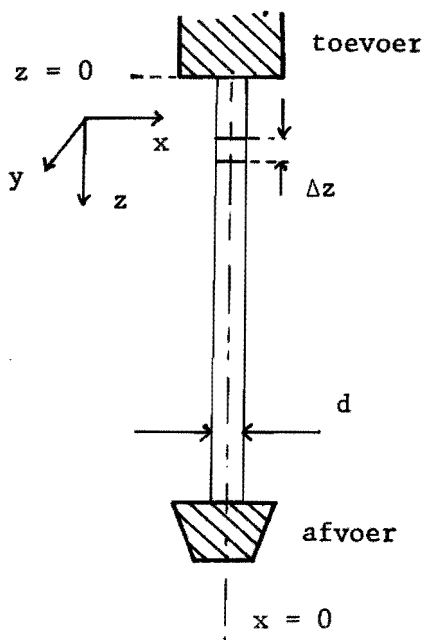
Bij een flow verandering zal ook het stromingsprofiel van het bloed in de long veranderen waardoor de  $O_2$  opname nog extra wordt beïnvloed.

De norm voor een membraanlong is niet in de eerste plaats een grote  $R_0$  maar een grote  $(S_u - S_i)$  bij bepaalde haematocriet,  $pO_2$  in het gas, debiet en  $S_i$ .

In 6.2.2. zal getoond worden hoe  $R_0$  van al deze factoren afhangt bij de nog te definiëren referentie long.

#### 6.2.0. Referentiemodel van de $O_2$ uitwisseling

6.2.1. Als vereenvoudigd model nemen we een stromende bloedfilm van overal gelijke dikte die aan weerszijde in contact is met een gasatmosfeer. De aanwezigheid van membranen zien we in eerste instantie over het hoofd. In de referentie film (zie fig. 6.1) komen geen snelheidsgradiënten



referentie model

fig. 6.1.

voor. De snelheid in de  $z$ -richting =  $v$ . De gasatmosfeer heeft overal dezelfde samenstelling.

- Uit al deze voorwaarden volgt dat
1. geen enkele fysische grootte verandert in de  $y$ -richting van de film.
  2. alleen gasconcentraties in de bloedfilm zijn een functie van  $z$ .
  3. voor het diffusiemechanisme is het vlak  $x = 0$  een symmetrievlak.

Volgen we nu een stukje  $\Delta z$  dat op tijdstip  $t = t_1$  gevormd wordt op de plaats  $z = 0$ , dan zien we dat dit stukje  $\Delta z$  van de film zich onvervormd met snelheid  $v$  naar beneden



verplaatst. De tijd ( $= t_c$ ) dat  $\Delta z$  in contact is met de gasatmosfeer is;

$$t_c = z/v \quad 6.2)$$

Benaderen we de bloedfilm door een film waarin het haemoglobine homogeen is verdeeld dan kan de  $O_2$  diffusie in het stukje  $\Delta z$  beschreven worden als de  $O_2$  diffusie in een stilstaande haemoglobine film, mits de  $O_2$  diffusie in de z-richting wordt verwaarloosd (vergelijk par. 5.1.). Verwaarlozen we nu ook nog de diffusie van het haemoglobine dan kunnen we de  $O_2$  diffusie in dit stukje  $\Delta z$  beschrijven volgens de gecorrigeerde Advancing Front methode.

De afstand  $xf$  van het oxygenatiefront tot het bijbehorende bloedgas grensvlak, in het systeem hier is sprake van twee fronten en twee grensvlakken, zal dan zijn, rekening houdend met 6.2);

$$xf = \sqrt{\frac{2 \cdot (C_1 - C_0) \cdot D_C \cdot z}{\frac{1}{2} \cdot (C_1 - C_0) + (1 - S_i) \cdot 4 \cdot b \cdot v}} \quad 6.3)$$

Voor de betekenis van de symbolen zij verwezen naar par 5.1. Vergelijking 6.3) geldt natuurlijk alleen voor het geval  $xf \leq \frac{1}{2}d$  met  $d$  = dikte van de referentiefilm.

We voeren nu de volgende definitie in;

$$Q = \frac{(1 - S_i) \cdot 4 \cdot b}{\frac{1}{2} \cdot (C_1 - C_0)} \quad 6.4)$$

(zie ook par. 5.14)

$Q$  geeft weer de verhouding tussen de hoeveelheid  $O_2$  die chemisch gebonden moet worden en de  $O_2$  die fysisch moet worden opgelost om  $\Delta z$  van een referentie film met  $S = S_i$  op  $z = 0$  volledig te verzadigen. Voor de verzadiging van de referentie film ter plaatse  $z$  kunnen we nu schrijven;

$$S(z) = S_i + (1 - S_i) \cdot \frac{2 \cdot xf}{d} = S_i - 4 \cdot (1 - S_i) \cdot \sqrt{\frac{z \cdot D}{d^2 \cdot v \cdot (1 + Q)}} \quad 6.5)$$

Vergelijking 6.5) laat zien dat  $S_u$  uit 6.1) in dit geval een functie is van  $v$  (dus van  $\emptyset$ ), van  $b$ ,  $pO_2$  in het gas en van  $S_i$ .

Stel nu dat de referentie long de volgende afmetingen heeft;

d = dikte  
L = lengte  
br = breedte

dan geldt voor het debiet door de long;

$$\emptyset = v \cdot br \cdot d \quad 6.6)$$

Het vulvolume van de referentie long is nu;

$$V = L \cdot br \cdot d \quad 6.7)$$

Zij nu  $S_u^*$  de verzadiging aan het einde van de referentiefilm, dus voor  $z = L$  dan volgt uit 6.5) t/m 6.7);

$$S_u^* = S_i + (1 - S_i) \cdot \sqrt{\frac{O^* \cdot D}{V \cdot \emptyset \cdot (1+Q)}} \quad 6.8)$$

hierin is  $O^*$  het film oppervlak, dus de helft van het totale membraanoppervlak.

6.2.2. Substitueren we 6.8) in vergelijking 6.1) dan verkrijgen we een uitdrukking van  $R_0$  voor de referentie long waarin alleen ingangsgrootheden van de long voorkomen;

$$R_0 = 4 \cdot (1 - S_i) \cdot (4.b.\emptyset) \cdot \sqrt{\frac{O^2 \cdot DC}{V \cdot \emptyset \cdot (1+Q)}} \quad 6.9)$$

Uit vergelijking 6.9) wordt pas goed duidelijk dat de  $R_0$  gemeten zonder standaardcondities geen goede qualiteitsnorm is voor een membraanlong.

6.3.0. Vergelijking membraanlong met referentielong

6.3.1. De  $O_2$ -uitwisseling in een reële membraanlong kan nu als volgt met de referentielong vergeleken worden;

Bepaal van de te bestuderen membraanlong het vulvolume  $V$  en het totaal-membraanoppervlak  $O$ . De equivalente filmdikte van het te beschouwen referentiemodel wordt nu;

$$d^* = \frac{2 \cdot V}{0} \quad 6.10)$$

In feite hebben we nu een referentiemodel geconstrueerd met identiek vulvolume en membraanoppervlak als de te vergelijken long.

Onder dezelfde meetcondities voor wat betreft  $S_i$ ,  $C_1$ ,  $C_0$ ,  $b$ ,  $D$  en  $\emptyset$  zal nu de referentie long het bloed brengen tot een  $S_u^*$ , welke waarde te berekenen is met 6.8).

Het quotiënt van de aan de reële long gemeten  $S_u$  en de berekende waarde  $S_u^*$ , dus de verzadiging die de referentie long, zo hij te construeren was, zou bereiken, geeft nu aan of het reële systeem een hogere of lagere eindverzadiging haalt dan het referentie systeem.

De verhouding  $S_u/S_u^*$  kan voor iedere meetomstandigheid worden bepaald. Opgemerkt zij dat  $S_u/S_u^*$  voor eenzelfde long onder verschillende omstandigheden verschillende waarden kan hebben. Tevens zij opgemerkt dat  $S_u^*$  wel eens een waarde kan krijgen groter dan één. Daar uiteindelijk de verzadigingsverhouding de norm is zal dit laatste worden getolereerd.

6.3.2. Een onnauwkeurigheid in de vergelijking van de reële long met het referentiemodel vormt de invloed van het membraan op de  $O_2$ -diffusie. Hoe groot deze onnauwkeurigheid in eerste orde is, is als volgt te berekenen. Analooq aan Marx (1962 lit. 45) voeren we daartoe een extra bloedlaag ter dikte  $m$  toe aan de referentiefilm. De grootte van  $m$  is zodanig dat de diffusie weerstand ervan net zo groot is als de diffusie weerstand van het membraan in de reële long. Dit betekent;

$$F = \frac{\alpha_m \cdot D_m}{d_m} \cdot (P_1 - P_0) = \frac{\alpha_b \cdot D_b}{m} (P_1 - P_0) \quad 6.11)$$

waarin;  $F = O_2$  -flux door een bloedlaagje met dikte  $m$  en door het beschouwde membraan ten gevolge van een gelijk  $O_2$  -spanningsverschil  $(P_1 - P_0)$  over membraan en film.

$\alpha_m$  en  $D_m$  zijn oplosbaarheids resp. diffusie constanten van  $O_2$  in het membraan

$\alpha_b$  en  $D_b$  zijn dit voor  $O_2$  in het bloed.

Uit 6.11) volgt nu voor  $m$ ;

$$m = \alpha_b \cdot D_b \cdot \left( \frac{d_m}{\alpha_m \cdot D_m} \right) \quad 6.12)$$

Voor een stilstaande film die plotseling in contact wordt gebracht met een gasatmosfeer met hoge  $pO_2$ , voltrok het proces zich analoog aan wat gebeurt met het stukje film  $\Delta z$ . Er bestaat nu in eerste instantie het volgende verband tussen de tijd die verloopt sinds het moment waarop het contact tot stand wordt gebracht en totdat het front op afstand  $xf$  van het bloed-gasgrensvlak is verwijderd,

$$t = \frac{4 \cdot b \cdot (1-S_i) \left( \frac{1}{2} \cdot xf^2 + m \cdot xf \right)}{\alpha_b \cdot D_b \cdot (P_1 - P_0)} \quad 6.13)$$

waarin  $P_1$  = de  $pO_2$  in het gas en  $P_0$  =  $pO_2$  voor het bloed behorende bij  $S = S_i$ . Uit 6.13) volgt dat de relatieve fout die wordt gemaakt door het membraan te verwaarlozen gelijk is aan

$$\frac{2 \cdot m}{xf} \quad 4.14)$$

Voor de allereerste publicaties over membraanlongen, tot aan 1964, is deze fout in de orde van veertig procent, doch naar mate de membranen permeabeler worden voor  $O_2$  wordt deze fout kleiner tot aan 4% of minder bij late publicaties. De fout die dan geïntroduceerd wordt door de onnauwkeurigheden in de andere grootheden als  $D$ ,  $V$  en  $O$  worden groter dan de fout die wordt gemaakt door het verwaarlozen van het membraan.

6.3.3. Uit vergelijking 6.8) volgt dat de fout in  $\dot{S}_u^*$  evenredig is met één gedeeld door de wortel uit de fout in de flow en de wortel uit de fout in het volume, evenredig met de wortel uit de fout in de diffusie constante en  $(P_1 - P_0)$ , en recht evenredig met  $S_i$  en  $O$ .

$P$  is een functie van de ligging van de saturatie kromme. De diffusieconstante is weer een functie van haematocriet en temperatuur.

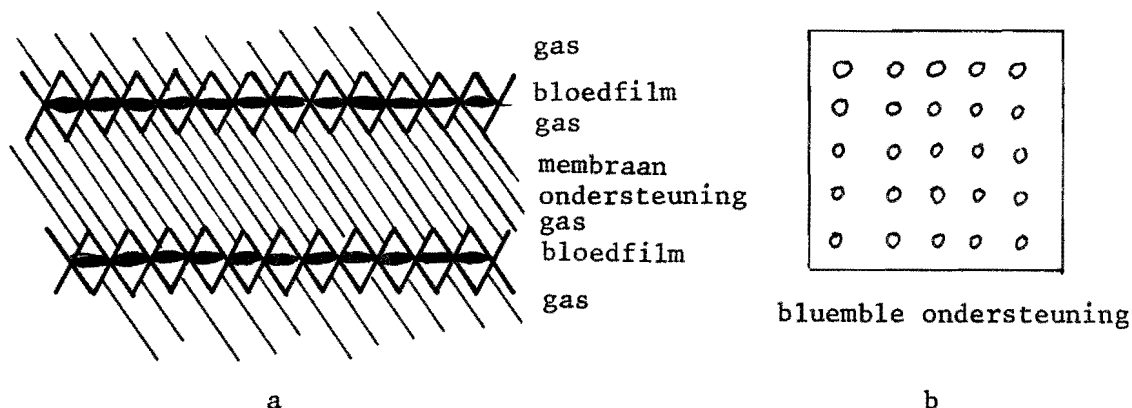
Dikwijls is het zo dat, wanneer in de literatuur een vulvolume wordt gegeven dit meestal inclusief het volume van de aan- en afvoer lijnen is.

Voor de membraanlongen die in de komende paragraaf met de referentie long zullen worden vergeleken zal, mits in de betreffende literatuur anders is vermeld, een  $pO_2$  -verschil van 735 mm Hg worden aangehouden.

Aangenomen wordt dan dat beademd wordt met bevochtigde zuivere zuurstof en een gering gehalte aan CO<sub>2</sub>. Voor D wordt aangenomen de waarde  $1.56_{10}^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ .

6.4.0. Membraanlongconstructies

6.4.1. Een van de eerste membraanlongen die werd geconstrueerd en getest is de "Clowes membraanlong" (Clowes et al 1956 lit. 8). Deze long is een vlakke membraanlong. Tussen de twee membranen stroomt bloed in een dunne film, aan de andere zijden van de membranen stroomt gas. De membranen worden aan de gaszijde ondersteund, analoog aan de Kyl kunstnier (zie fig. 6.2.).



opbouw van de clowes membraanlong

fig. 6.2.

Bij deze membraanlong was de permeabiliteit van het membraan nog de beperkende factor zowel voor de O<sub>2</sub> als voor de CO<sub>2</sub> diffusie. Genoemd artikel geeft te weinig meetresultaten om de kwaliteit van de long te vergelijken met de referentie long.

Hier zij slechts vermeld dat een long werd beproefd op honden en dat het membraanoppervlak benodigd voor een kleine hond zes vierkante meter bedroeg.

Aan het probleem van de aanstroming van het bloed en gas in de Clowes long werd nog gewerkt door Peirce en Gladson (1961 lit. 52).

Peirce (1962 lit 53) bestudeerde de invloed van de wijze van ondersteuning van de membranen.

Getest werden de ondersteuning uit fig. 6.2 a) en de zogenaamde "Blueble" ondersteuning. De ondersteuning van het membraan geschiedt dan niet door

langgerekte ribben maar door pyramiden zodat ook dwarsstroming van het bloed in de long mogelijk is. Bij de uitgebreide cijferrapportage die Peirce in laatst genoemde artikel geeft, ontbreekt echter het haemoglobine gehalte van het gebruikte bloed en de initiële verzadiging. Uit de vergelijkende experimenten van Peirce voor de diverse ondersteuningën komt de "Bluemble" ondersteuning het beste uit de bus voor wat betreft de  $O_2$ -transmissie (=  $R_0$ ).

Echter de vulvolumina van de diverse longsystemen verschillen aanzienlijk terwijl de flow gelijk blijft. Er mag dus niet rechtstreeks geconcludeerd worden, zoals Peirce dat wel doet, dat de verhoging van de  $O_2$  transmissie een resultaat is van het verschil in ondersteuning.

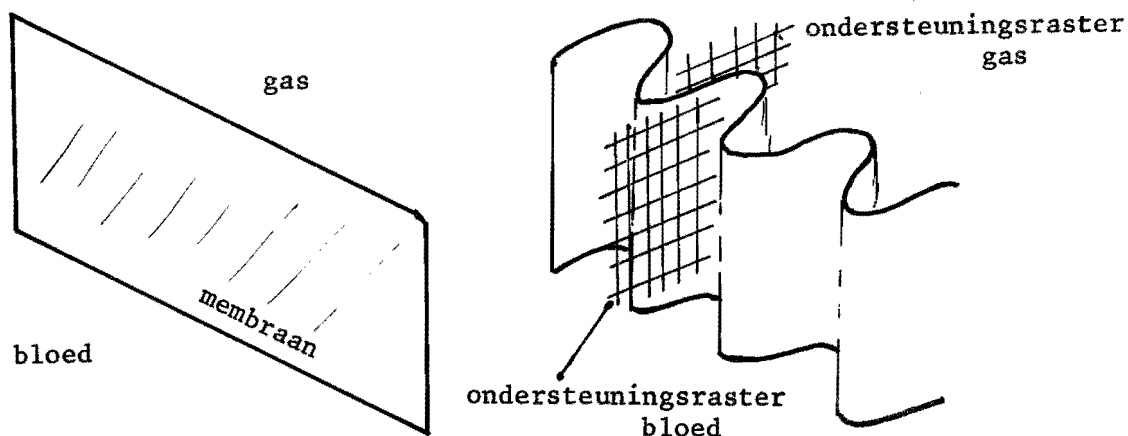
In 1963 publiceren PEIRCE en PEIRCE (1963 lit. 54) andere experimenten met de Clowes long. In dit artikel wordt voor het eerst gesteld dat de diffusie van  $O_2$  gelimiteerd wordt door de diffusie ervan in het stromende bloed. De  $O_2$  transmissies door een membraan van gas naar stilstaand bloed en van gas naar bloed dat goed gemengd wordt werden gemeten. De laatste was veel groter dan de eerste. Uit het feit dat de  $CO_2$  transmissie in hun membraanlong vrijwel net zo groot is als transmissie door het membraan met aan beide zijden gas, concluderen de auteurs terecht dat de limitering van de  $CO_2$  uitwisseling in de membraanlong is gelegen in het membraan. Het door de auteurs gebruikte membraan heeft een permeabiliteit van  $1,4 \text{ cc}/CO_2/m^2/\text{sec.}/\text{ato}$ , terwijl thans verslag wordt gedaan van membranen met een permeabiliteit van  $96.1 \text{ cc}/CO_2/m^2/\text{sec.}/\text{ato}$  (vgl. par. 2.2.2.)

Ook in het hier beschouwde artikel wordt door de auteurs geen haematocriet of haemoglobine gehalte vermeld, doch dit laatste valt nu te berekenen uit de  $O_2$  transmissie en opgegeven verzadigingsverschil over de long. Vergelijking van de membraanlong beschreven door Peirce en Peirce met de referentie long levert  $S_u/S_u^* = 0.65$ .

Bij deze waarde moet worden opgemerkt dat de fout ten nadele van Peirce en Peirce in dit verhoudingsgetal aanzienlijk kan zijn vanwege de verwaarlozing van het membraan.

Lesage et al (1967 lit. 40) publiceren experimenten met een vlakke film oxigenator onder hyperbare omstandigheden. Echter zowel haematocriet als longvolume zijn niet bekend zodat niet nagegaan kan worden of onder deze condities van hoge  $pO_2$  in de gasfase toch een waarde zou leveren voor  $S_u/S_u^*$  die niet aanzienlijk verschilt van 0.65.

Landé et al (1967 lit. 37) werken door op het model van de vlakke film membraanoxigenator. De bloedweg door de long wordt nu echter kleiner, nl.  $\pm 5$  cm. De constructie is vereenvoudigd door uit te gaan van een lange membraanstrook en deze op te vouwen. Het bloed blijft aan een zijde van het membraan, het gas aan de andere zijde (vgl. fig. 6.3)



harmonica constructie membraanlong

fig. 6.3.

De bloed-inhoud van de long wordt niet gemeld zodat op basis van dit artikel niets gezegd kan worden over  $S_u/S_u^*$ .

In een ander artikel komt Landé (1969 lit. 39) met andere resultaten voor zijn long. Van dierproeven geeft hij slechts "typical results".

In zijn perfusie systeem past hij nu recirculatie toe. De bypass is slechts 500 ml./min. terwijl de recirculatie flow 1000 cc/min. bedraagt. Daar de netto flow door de bypass 500 ml./min. bedraagt werd deze waarde genomen voor de berekening van  $S_u/S_u^*$  welke dan een waarde heeft van  $\pm 0.9$ .

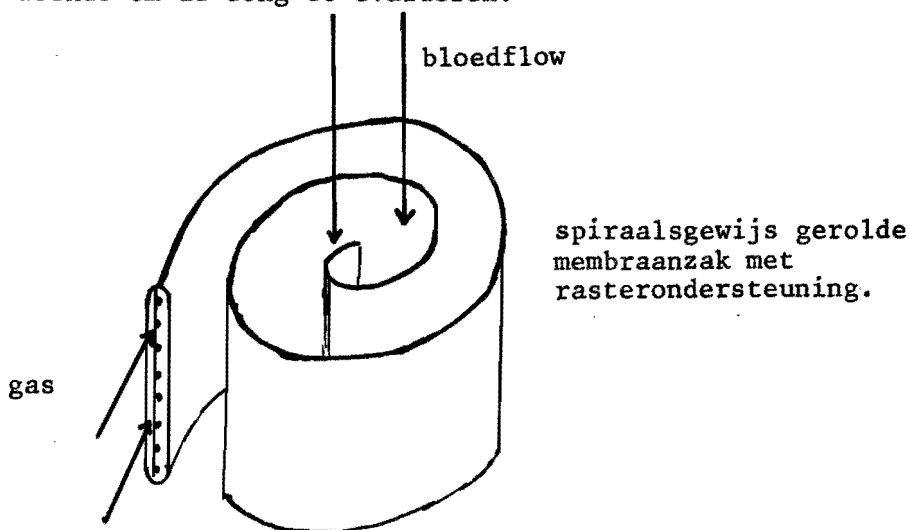
#### 6.4.2. Verticale film oxigenator

Crescenzi et al (1959 lit. 9) beschrijven de ontwikkeling van een membraanoxigenator met verticale membraanenvelopen. De meetresultaten die door hen worden gegeven zijn te onvolledig om een  $S_u/S_u^*$  te bepalen.

Sarin et al (1966 lit. 58) construeren ook een membraanlong met verticale membraanenveloppen. De  $O_2$  transmissie wordt in deze long verbeterd door het bloed pulserend door de enveloppen te laten stromen. De auteurs geven wel een priming van de membraanzakken doch geven geen volume van deze tijdens het oxigeneren. Veel valt er dus ook hier niet aan de gaswisseling te rekenen.

#### 6.4.3. De spiraalmembraanoxigenator

Kolobow en Bowman (1963 lit. 30) publiceren de spiraalmembraanlong, in feite een langwerpige membraanvelop die spiraalsgewijze, inclusief een dacron netwerk, om een kern is gewikkeld. Het gas wordt pulserend door de enveloppen geblazen, het bloed stroomt tussen de enveloppen door (zie fig. 6.4). De getallen die de auteurs vermelden zijn weer niet voldoende om de long te evalueren.



spiraalmembraanoxigenator

fig. 6.4.

In 1968 volgt een nieuwe publicatie van Kolobow (1968 lit. 29) over langdurige, meer dan driedaagse gedeeltelijke perfusies van lammeren met behulp van zijn spiraaloxigenator. De in dit artikel gegeven cijfers geven aanleiding tot  $S_u/S_u^* = 0.98$ .

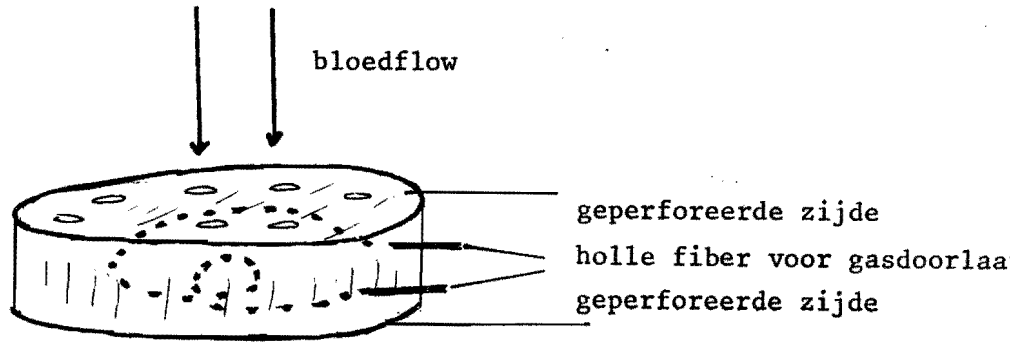
#### 6.4.4. Holle fiber oxigenator

Deze typen oxigenatoren bestaan uit holle fibers waardoor gas of bloed stroomt en waar omheen respectievelijk bloed of gas stroomt.



Bodell et al (1963 lit. 3) publiceren een membraanoxigenator die bestaat uit een groot aantal eenheden. Iedere eenheid bestaat uit een doosje waarin een holle fiber ligt opgerold. De vlakke zijden van het doosje zijn geperforeerd.

Gas stroomt door de fiber en het bloed stroomt door het doosje langs de fibers. De doosjes kunnen in serie en parallel worden geschakeld, al naar behoefte.



Bodell oxigenator

fig. 6.4.

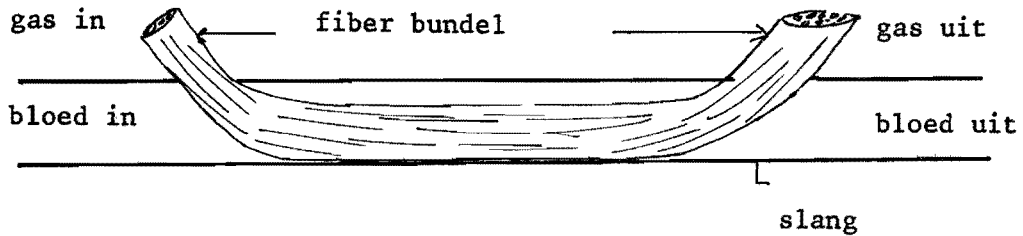
Uit het artikel is niet voldoende informatie te halen voor een evaluatie. Wel mag opgemerkt worden dat de priming van het apparaat erg groot is.

Wilson et al (1965 lit. 68) laten het bloed door fibers stromen. De fibers zijn recht opgespannen. Het model is duidelijk een proefmodel en is geschikt voor 15 ml. bloed/min.

De auteurs geven wel voldoende getallen om de long te evalueren volgens een referentie model. Met de fiber oxigenator gaat de vergelijking met zo'n referentie oxigenator slechter op, beter gezegd, de resultaten zijn moeilijker te interpreteren.

Toch wordt hieronder het resultaat van de vergelijking gegeven. Voor het oppervlak is genomen het bloed-membraan oppervlak. Dit levert dan  $S_u/S_u^* = 1,0$ .

Zing (1967 lit. 71) werkt door op het idee van Bodell et al. Nu echter liggen de fibers in een andere slang. Het gas wordt weer door de fibers geblazen, het bloed door de slang tussen de fibers door.



oxigenator volgens Zing

fig. 6.5.

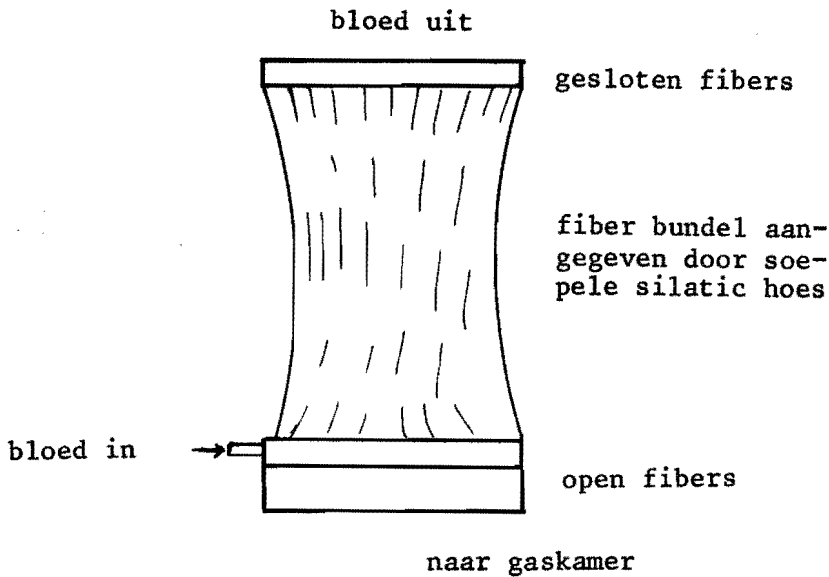
De priming volume bij de oxigenator van Zing lijkt veel beter dan die bij Bodell. Bij vergelijking van de long werd nu wederom het membraanbloed oppervlak gesubstitueerd, in dit geval de buitenomtrek van de fibers.

Berekeningen leveren  $S_u/S_u^* = 1.0$

Rush et al (1969 lit. 57) werken het idee van gas in de fibers anders uit. De fibers worden wederom in een bundel samen gebracht; een zijde van de bundel wordt dicht gelijmd, de andere zijde van de bundel wordt aangebracht op een gas reservoir. De bundel wordt omsloten door een soepele plastic hoes, het bloed stroomt nu door deze hoes tussen de fibers door. Het gas wordt nu pulsgewijs in en uit de fibers gepompt. Het uitpompen van het gas uit de fibers gaat zelfs zo ver dat de fibers worden platgedrukt.

Door in de bloedtoe- en afvoerzijde van de long kleppen aan te brengen kan de long ook als pulserende pomp worden gebruikt.

Het vergelijken van dit type long met de referentie long levert weer een extra moeilijkheid, daar het vulvolume van de long niet constant is.



oxigenator volgens Rush

fig. 6.6.

Een andere moeilijkheid bij de evaluatie van de long is dat de auteurs geen begin en eind verzadiging geven van het bloed tijdens hun experimenten. Door nu diverse aannamen te doen over deze verzadigingen, uitgaande van de gegeven  $O_2$  transmissie komen we op  $S_u/S_u^*$  tussen 0.8 en 1.2. Deze getallen zijn daarom moeilijk te interpreteren.

De totale uitwendige afmetingen van de long zijn;  $\pm 30$  cm lang en een diameter van 8 cm. Deze afmetingen zijn voldoende om 1.2 l bloed per minuut met 13 grHb/100 ml. en  $S_1 = +50\%$  tot op 90% te oxigeneren. Als deze interpretatie van de cijfers gegeven in het bewuste artikel correct is dan kan de long van Rush et al een reële oplossing gaan vormen voor het membraanlong probleem. De grote moeilijkheid is echter nog de grote priming, immers de maximale vulling van de long moet extracorporeel aanwezig zijn. Voor een flow van 5 l/min. betekent dit 3 liter.

#### 6.4.5. Wankelmembraanoxigenator

Crystal et al (1964 lit. 10) publiceren een membraanoxigenator bestaande uit grote membraanveloppen 115 bij 30 cm gespannen over een roestvrij stalen raster. Dit raster schommelt 30 x per minuut om zijn lengte as. Deze lengte as maakt ongeveer een hoek van  $30^\circ$  met een horizontaal vlak.

Staat het raster in een schuine stand dan is het bloed in de envelop verdeeld als in fig. 6.7.b. De gasuitwisseling vindt plaats in de dunne bloedfilm, het bloedtransport in de wijde goot aan de laagste kant van het raster. Deze wankelmembraanoxigenator leent zich uitstekend voor

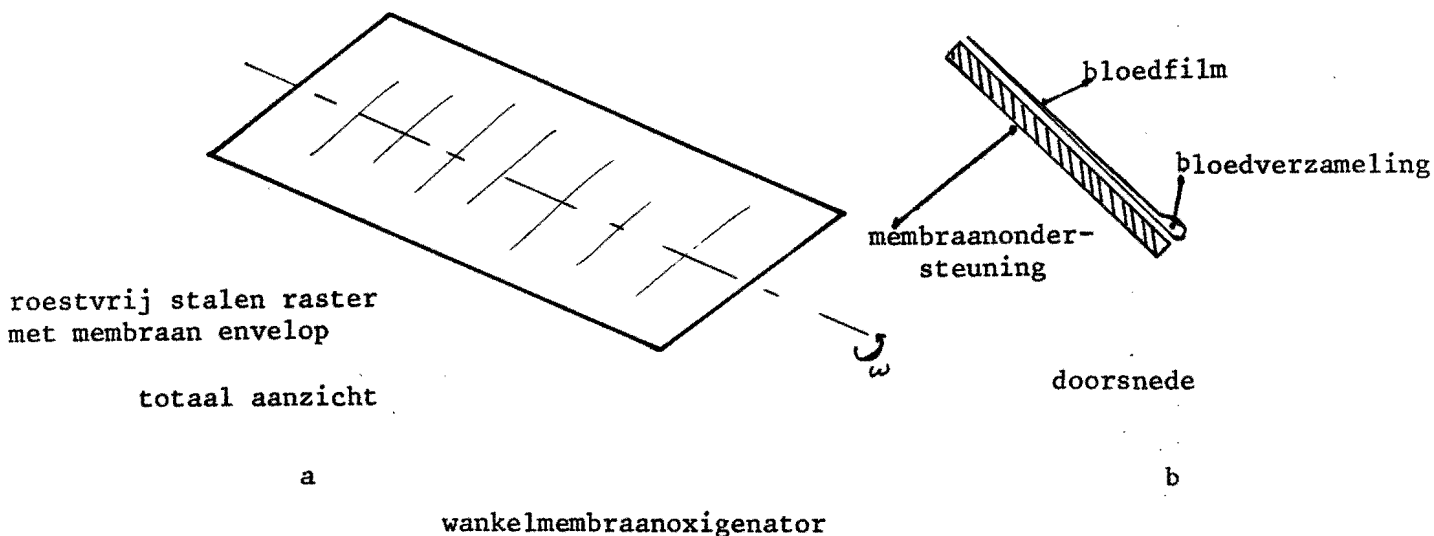


fig. 6.7.

een vergelijking met de referentie long omdat van vlakke membranen sprake is.

Voor de long hier behandeld kan worden berekend dat  $S_u/S_u^* = 1.05$ . Bij dit getal moet worden opgemerkt dat er twijfel bestaat omtrent het constant zijn van het haemoglobine gehalte bij alle proeven. Bovendien is het bij deze long moeilijk te bepalen of van een vast vulvolume sprake is of niet.

Katsuhara et al (1970 lit. 62) werken aan een zelfde wankelmembraanoxigenator als Crystal et al.

De hier vermelde oxigenator heeft kleinere afmetingen en gebruikt andere verstevigingen van de membranen. Ook hier is  $S_u/S_u^*$  ongeveer gelijk aan 1.

Palmer et al (1970 lit. 63) beschrijven ook een wankeloxigenator. In hun systeem passen zij tevens nog recirculatie toe. Een vergelijking met de referentie long is niet mogelijk daar geen vulvolume van de long wordt opgegeven.

#### 6.4.6. Trommelmembraanoxigenator

Bramson et al (1965 lit. 4) publiceren een membraanlong die bestaat uit een serie cirkelvormige membraanveloppen waarbij de bloedtoevoer geschiedt van uit het midden en de afvoer aan de rand. De enveloppen worden gestapeld met rasters in de enveloppen en raster ertussen voor het gascompartiment. Gascompartimenten die behoren bij verschillende bloedcompartimenten zijn weer gescheiden door een plastic envelop waardoor water stroomt voor de warmte uitwisseling.

Het genoemde artikel behandelt diverse technische details maar geeft geen cijfers waardoor een evaluatie voor wat betreft de gasuitwisseling mogelijk is.

Gerbode et al (1967 lit. 20), mede auteurs van lit. 4 publiceren opnieuw dezelfde membraanlong, nu met enige technische wijzigingen. Cijfers over de gasuitwisseling worden niet verstrekt. De Bramson long is een van de weinige membraanlongen die frequent klinische toepassing vindt, echter alleen in de kliniek die hem heeft ontwikkeld.

6.4.7. Klung

Galletti et al (1962 lit. 19) beschrijven een ontwerp membraanlong-kunstnier, zodat gasuitwisseling en stofwisseling gelijktijdig optreden. De bloedfilm wordt nu aan een zijde begrensd door een gaspermeabele membraan met aan de niet bloedzijde gas, de andere zijde van de bloedfilm door een kunstnier membraan met aan de niet bloedzijde dialysaat. Veel resultaten voor wat betreft de gasuitwisseling worden niet gegeven. Dit zelfde valt ook op te merken voor twee andere publicaties over kunst long - kunstnier combinaties, nl. Shinaberger et al (1966 lit. 62), en Landé et al (1968 lit. 38).

6.4.8. Dantowitz et al (1969 lit. 11) trachten door een goede ondersteuning van de membranen, de membranen uiterst dun te maken zodat hun permeabiliteit toeneemt. Zij ondersteunen hun membranen door een open spons structuur waardoor het gas wordt geblazen. Hun model komt vooralsnog niet verder dan een proefmodel. Voor het beschreven proefmodel geldt  $S_u/S_u^* = 0.95$ .

#### 6.4.9. Systeemexperimenten

Illickal et al (1967 lit. 26) publiceerde een experimentele membraan-oxigenator. Twee vlakke schijven van membraanmateriaal roteren op 4 mm afstand van een vlakke plaat. Bloed wordt in het centrum van de schijven toegevoerd. Zij vinden een  $O_2$  transport door het membraan welke toeneemt met de draaisnelheid van de membranen. Geen numerieke gegevens worden vermeld waardoor het systeem te vergelijken zou zijn met de referentie long.

Bartlett et al (1969 lit. 2) draaien een membraan slang om een cylinder. Het bloed stroomt door de slang. De gasuitwisseling wordt nu sterk vergroot door de cylinder snel afwisselend links en rechtsom te laten roteren. Ook deze auteurs geven geen cijfers waaruit dit systeem te vergelijken zou zijn met de referentie long.

Cantekin en Weisman (1970 lit. 7) doen experimenten aan de moving rod membrane oxygenator. In de bloedbaan van een verticale plaat oxigenator laten zij dunne pijpjes parallel aan de bloedstroming op en neer bewegen zodat een sterke menging van het bloed ontstaat. De cijfers die worden gegeven zijn te weinig in aantal om dit systeem te analyseren.

Villaroel en Bischoff (1970 lit. 60) bestuderen in een model de  $O_2$  uitwisseling in een holle fiber wanneer het bloed hier pulserend door heen wordt geleid. Ook hier te weinig cijfers.

#### 6.5.0. Conclusies hoofdstuk 6

6.5.1. In dit hoofdstuk werd een referentielong gedefiniëerd waarmee reële  $O_2$  uitwisselingssystemen zijn te vergelijken. Ik ben er mij van bewust dat ook theoretisch de referentie long nog geen klare zaak is. Zo moet bv.  $S_u/S_u^*$  theoretisch worden berekend voor de vlakke film oxigenator en de holle fiberoxigenator. Dit werk wordt op dit moment door een stagist verricht en binnenkort zullen hiervan de resultaten ter beschikking komen. Vooralsnog heeft het vergelijken van de in de literatuur beschreven membraanlongen met de referentie long al wel enig resultaat gehad. Ten eerste hebben alle  $S_u/S_u^*$  reële waarden waaruit blijkt dat de referentie long dicht bij de praktijk staat.

Wel moet hier mij de opmerking van het hart dat het zeer moeilijk is, en dikwijls onmogelijk om relevante numerieke informatie uit de ter beschikking staande literatuur te destileren.

De belangrijkste conclusie van de vergelijkingen met de referentie long is bijvoorbeeld het feit dat de wankeloxigenator, een onhandelbaar groot ding, het niet wint van bijvoorbeeld de spiraallong van Kolobow. De waarde  $S_u/S_u^* = 1$  is blijkbaar makkelijker te bereiken door op enigerlei wijze mengfactoren in te voegen. Moeilijker lijkt het een waarde groter dan één te bereiken.

6.5.2. In hoeverre de pogingen die op dit moment worden ondernomen om de long efficiency te vergroten gebaseerd zijn op inzicht in het diffusie proces is mij niet helemaal duidelijk.

Een opmerking in het artikel van Illickal "dat uiteraard het afbreken van de grenslaag proportioneel is met de rotatie snelheid van de membraanschijven en daarom ook het  $O_2$  transport proportioneel toeneemt met de rotatiesnelheid" doet mij wel zeer kritisch staan ten opzichte van zijn werk.

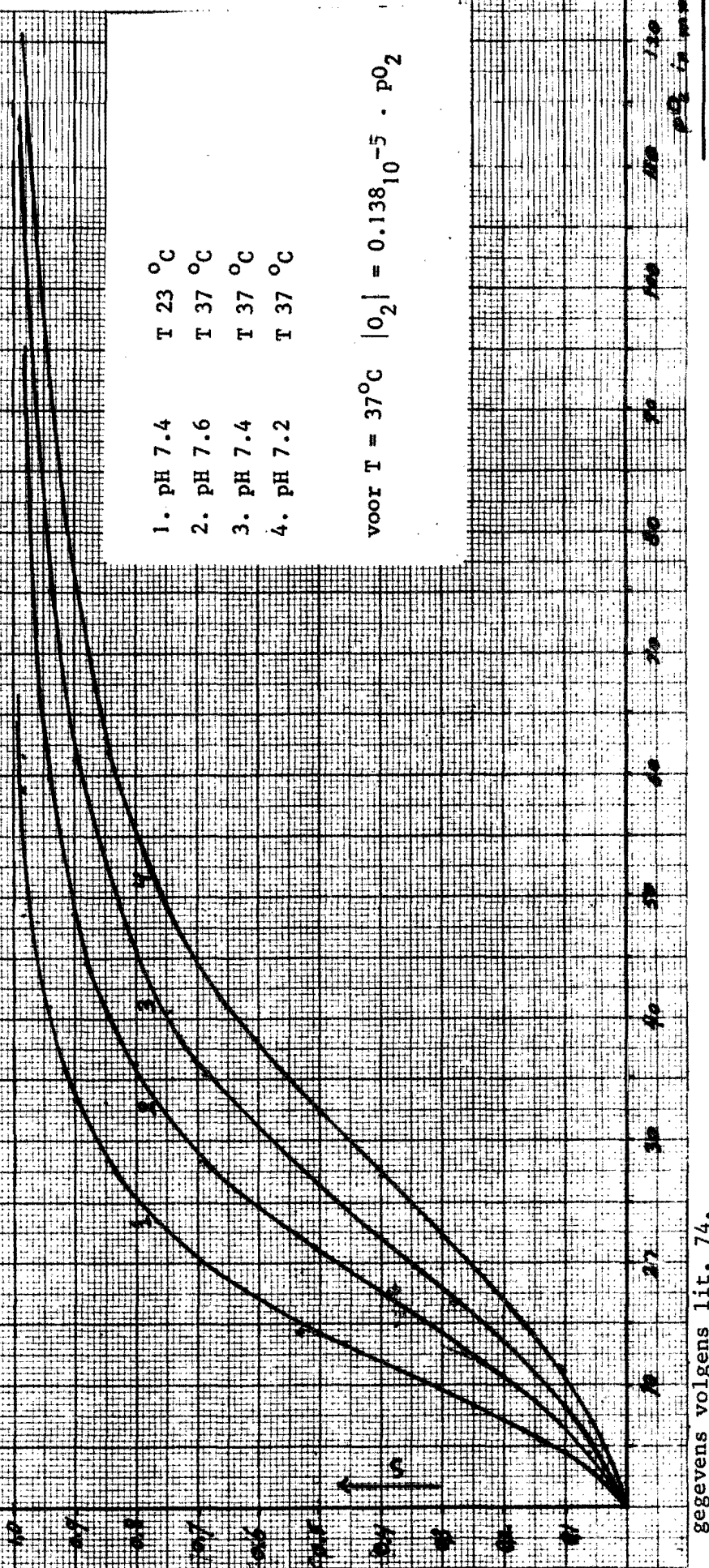
6.5.3. Door de referentie long is een kental ingevoerd dat de  $O_2$  uitwisselingscapaciteit van een membraanlong karakteriseert. Echter ook een normgetal voor het bloedvolume, nodig om het bloed naar en van het uitwisselingsstelsel te leiden, is wenselijk. Deze volume afhankelijkheid is van zoveel praktische omstandigheden afhankelijk, dat daartoe vooralsnog weinig definitiefs over te formuleren valt.

Appendix 1

saturatie krommen met pH en T als parameter

- 1. pH 7.4 T 23 °C
- 2. pH 7.6 T 37 °C
- 3. pH 7.4 T 37 °C
- 4. pH 7.2 T 37 °C

voor T = 37°C  $|O_2| = 0.138 \cdot 10^{-5} \cdot pO_2$





Appendix 2

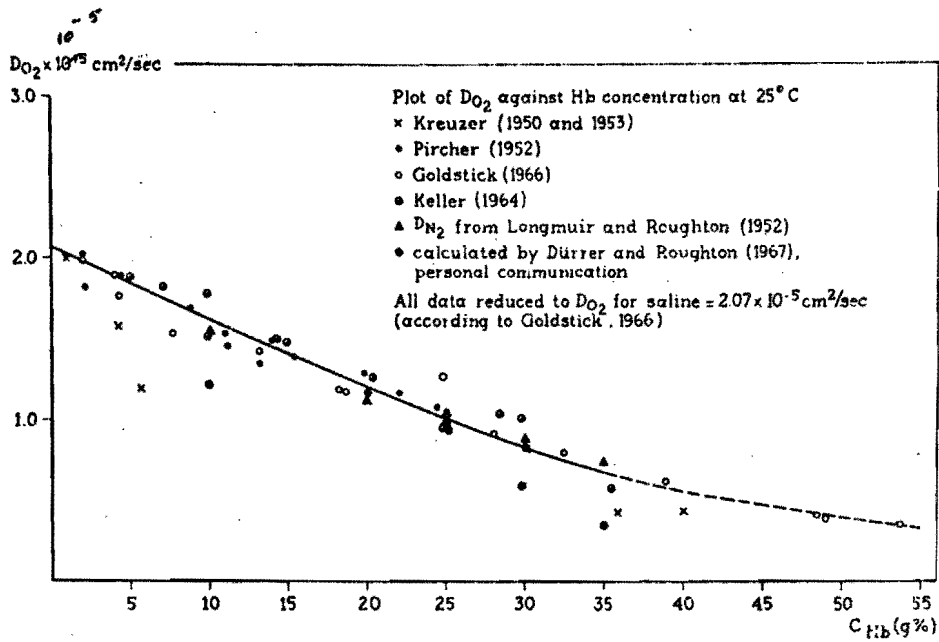


Fig. 5. Plot of available data for  $O_2$  diffusion coefficient  $D_{O_2}$  in Hb solutions against Hb concentration at  $25^\circ\text{C}$ . Solid line = values used for computation, broken line = extrapolation.

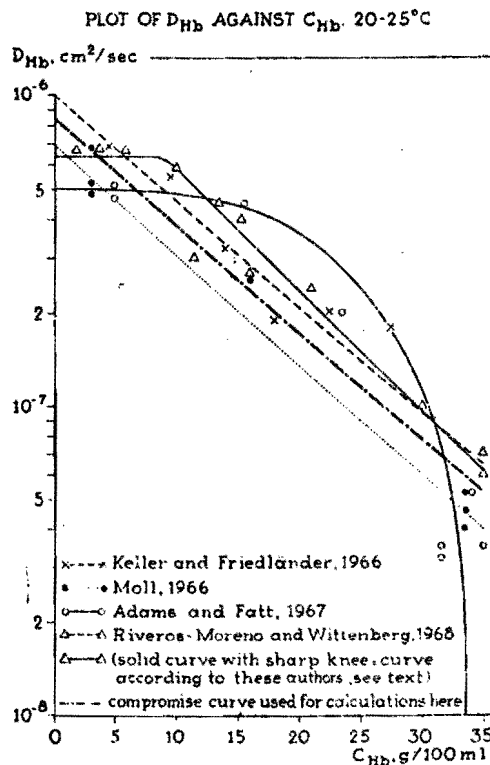


Fig. 6. Plot of available data for Hb diffusion coefficient  $D_{Hb}$  in Hb solutions against Hb concentration at  $20-25^\circ\text{C}$ .