

**DE RESPIRATOIRE OPNAME VAN NIET-INERTE
GASSEN EN DAMPEN**

onderzocht aan de hand van de damp van styreen

EEN THEORETISCHE EN EXPERIMENTELE STUDIE

BIJZONDER AANKOMST VAN DE
VOORPREDICTIONEN VAN
WASSTADT, N. 1955 - 1956

DRUK: N.V. DRUKKERIJ v/h BATTJEE & TERPSTRA — LEIDEN

**Uit de Afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut
voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, Hoofd Dr. F. H. Bonjer**

PUBLICATIE VAN HET
NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE
ACADEMISCH PROEFSCHRIFT LEIDEN 1964

DE RESPIRATOIRE OPNAME VAN NIET-INERTE GASSEN EN DAMPEN

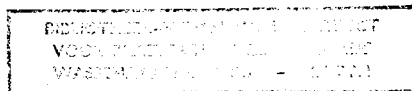
onderzocht aan de hand van de damp van styreen

EEN THEORETISCHE EN EXPERIMENTELE STUDIE

door

DR. H. VAN REES

1964



INHOUD

1. Inleiding — probleemstelling	1
2. Theoretische beschouwing over de respiratoire opname van gas- sen en dampen	3
2.1. Algemeen	3
2.2. Literatuurbespreking van de theoretische benaderingen van de respiratoire opname van inerte gassen en dampen	4
2.3. Theoretische benadering van de respiratoire opname van niet-inerte gassen en dampen	17
2.4. Literatuurbespreking van inhalatie-experimenten met niet- inerte gassen en dampen	25
3. Inhalatie-experimenten met styreendamp	34
3.1. Inleiding — concrete vraagstelling	34
3.2. Methodiek	35
3.2.1. Apparatuur	35
3.2.2. Bepalingsmethoden	36
3.2.3. Procedure	37
3.3. Resultaten van de inhalatie-experimenten met styreendamp	38
3.3.1. De invloed van expositieduur en ten dele ook van het ademtype op de retentie en op de longclearance van styreen	38
3.3.2. De invloed van de inademingsconcentratie en van het ademtype op de longclearance van styreen . .	50
3.3.3. De invloed van het verrichten van arbeid op de longclearance van styreen	63
3.3.4. Een nevenwaarneming: de berekening van de alveolaire concentratie	74

4. Bepaling van de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen de media water en lucht, bloed en lucht, en olijfolie en lucht bij 37° C	78
4.1. Inleiding	78
4.2. Bepaling van de verdelingscoëfficiënt tussen water en lucht	78
4.2.1. Methode	78
4.2.2. Resultaten	80
4.3. Bepaling van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht	82
4.3.1. Methode	82
4.3.2. Resultaten	84
4.4. Bepaling van de verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht	85
4.4.1. Methode	85
4.4.2. Resultaten	87
4.5. Bespreking	88
5. Algemene discussie	90
Samenvatting	97
Summary	103
Literatuurlijst	109
Bijlagen: Lijst van gebruikte symbolen	
Lijst van definities en ingevoerde begrippen	
Lijst van belangrijkste formules	
Tabellen met meetresultaten van experimenten	

1. INLEIDING – PROBLEEMSTELLING

In het kader van een onderzoek naar de toxiciteit van oplosmiddelen op de afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden was ten tijde van mijn in dienst treden een onderzoek in bewerking naar de toxische eigenschappen van STYREEN ($C_6H_5-CH=CH_2$). In de kunststofindustrie wordt deze stof als monomeer voor o.a. polystyreen en synthetische rubber, en als oplosmiddel, in steeds toenemende mate gebruikt. Tijdens het procédé verdampt styreen en wordt als zodanig door de met verwerking belaste werknemers opgenomen. Men stelde mij in de gelegenheid een experimenteel onderzoek te verrichten naar de relatie tussen de respiratoire opname van styreen en enkele fysiologische functies, en naar de invloed van arbeid op deze relatie.

In het algemeen kan men stellen, dat de tractus respiratorius de belangrijkste opnameweg is voor stoffen uit de ons omringende lucht, hoewel bij sommige luchtverontreinigingen de tractus digestivus en de huid als toegangsweg voor giftige stoffen niet mogen worden verwaarloosd. In fabrieken kan de lucht in belangrijke mate door toxische stoffen zijn verontreinigd: de stelling is dus van bijzondere betekenis in industriële situaties.

Ter voorkoming van het optreden van intoxicaties in de industrie ten gevolge van opname van toxische stoffen via de luchtwegen, is een lijst opgesteld van diverse stoffen met hun Maximum Toelaatbare Concentraties in de lucht. Deze waarden, die ook wel Maximum Aanvaardbare Concentraties worden genoemd (Eng.: Maximum Allowable Concentrations = M.A.C.), zijn zoals BARNES (1961) het omschrijft: *estimates of what are thought to be innocuous dose levels, to which it may be safe to allow exposure for limited periods, usually eight hours daily for five days a week*. De waarden in deze lijst zijn gebaseerd op de respiratoire opname, want zelfs als de concentratie in de lucht groot genoeg is om opname van enig belang via de huid te veroorzaken, zal deze hoeveelheid, vergeleken met de respiratoire opname, over het algemeen zijn te verwaarlozen. De M.A.C.-waarde geeft kennelijk slechts een grens aan, waarbeneden men een expositie veilig acht in de verwachting, dat daarbij geen symptomen van intoxicatie zullen optreden, terwijl zij ons onbekend laat met de hoeveelheid, die het individu binnen krijgt en die behalve van de expositie ook van fysiologische variabelen van het individu afhankelijk is.

Reeds lang wordt door sommige onderzoekers getracht via een mathematische benadering de opname van gassen en dampen door de long

samen te vatten in een formule, waar zowel de fysico-chemische eigenschappen van de stof als de fysiologische variabelen van het individu in zijn vertegenwoordigd. Deze benadering wordt uitgevoerd aan de hand van een theoretisch model, waarbij de respiratoire opname meestal door enkele vooronderstellingen schematisch vereenvoudigd wordt voorgesteld. Door anderen wordt dit probleem empirisch benaderd door de bestpassende vergelijking op te stellen voor de resultaten van hun experimenten.

Beide benaderingen geven op een enkele uitzondering na steeds een exponentieel afnemende curve voor de respiratoire opname van gassen en dampen in afhankelijkheid van de tijd. Hierbij nadert de totale opgenomen hoeveelheid gas of damp asymptotisch tot die hoeveelheid, welke op grond van fysico-chemische wetmatigheden maximaal in het lichaam aanwezig kan zijn bij de partiële druk, waar het individu aan is blootgesteld (KETY, 1951; HATCH en COOK, 1955; HATCH en SWANN, 1960).

Al deze onderzoeken zijn verricht met *inerte* gassen en dampen, zoals stikstof, edelgassen, aether, en dergelijke. Daartegenover staan de inhalatie-experimenten met *niet-inerte* gassen en dampen verricht, die na zekere expositietijd een constant niveau van respiratoire opname te zien geven. Dit is dus in tegenstelling met de *inerte* gassen en dampen, waarbij ten slotte geen respiratoire opname meer plaats vindt. De relatie tussen expositie en respiratoire opname, die voor *inerte* gassen en dampen zowel theoretisch is afgeleid, als experimenteel bepaald, is derhalve kennelijk niet bruikbaar in het geval van een *niet-inert* gas of damp. Dit geldt dus ook voor styreen, daar het grootste gedeelte van een in het lichaam opgenomen hoeveelheid in korte tijd als metaboliet hieruit wordt geëlimineerd. De vraag deed zich dan ook voor, of de voor *inerte* gassen en dampen reeds bestaande theoretische afleiding kan worden aangepast voor *niet-inerte* gassen en dampen, welk probleem dus open stond voor bewerking.

In de volgende hoofdstukken wordt eerst op basis van literatuurgegevens een theoretische benadering gegeven van de respiratoire opname van gassen en dampen voor zover van belang voor de vraagstelling, waarna de resultaten van inhalatie-experimenten met styreen bij drie proefpersonen hiermede in verband zullen worden gebracht.

2. THEORETISCHE BESCHOUWING OVER DE RESPIRATOIRE OPNAME VAN GASSEN EN DAMPEN

2.1. ALGEMEEN

De talrijke publicaties, welke over dit onderwerp verschenen, hebben voornamelijk betrekking op de respiratoire opname van inerte gassen en dampen. *) In een overzicht hierover geeft KETY (1951) als omschrijving van een inert gas: *one, which dissolves in the blood and tissues in a manner that can be described by HENRY's law, which suffers no change in chemical identity during its passage through the organism, and which is therefore quantitatively recoverable from the organism at any time.* Deze omschrijving houdt derhalve in, dat men theorieën over de respiratoire opname van inerte gassen slechts volledig kan toepassen bij gassen of dampen, waarvan bekend is, dat deze niet in het lichaam worden omgezet. Bij al deze afleidingen wordt bovendien stilzwijgend aangenomen, dat de hoeveelheid gas, die langs andere wegen dan via de longen, in onveranderde vorm wordt geëlimineerd, verwaarloosbaar klein is.

DANISHEFSKY en WILLHITE (1954) toonden aan, dat na één subcutane injectie van met radioactief koolstof gemerkt styreen bij ratten reeds binnen een tijdsverloop van 24 uur 88% van de toegediende dosis als metaboliet met de urine werd uitgescheiden. Styreen is derhalve geen inerte stof en theorieën, welke ontwikkeld zijn voor de respiratoire opname van inerte gassen, kunnen niet rechtstreeks worden toegepast op de opname van styreen. Toch zullen in dit hoofdstuk enkele theoretische afleidingen over de respiratoire opname van inerte gassen en dampen worden aangehaald, omdat het opnamemechanisme bij niet-inerte gassen en dampen op een wijze verloopt overeenkomstig aan die bij inerte gassen en dampen, en slechts de mate van opname gecompliceerd wordt door het omgezet worden van de stof in het lichaam (HENDERSON en HAGGARD, 1943; HATCH en SWANN, 1960). Tevens kan dan worden nagegaan, waar de theoretische afleiding van de respiratoire opname van inerte gassen ten gevolge van een omzetting van de stof in het lichaam niet meer van toepassing is, om zodoende tot een aanpassing te komen van genoemde theorie aan het niet-inert zijn van het gas. Tenslotte zal deze aangepaste afleiding

*) Een gas wordt gedefinieerd als de toestand van inconstante vorm en volume, waarin een stof zich bevindt boven zijn kritische temperatuur; een damp als de gasfase van een stof beneden zijn kritische temperatuur. In het spraakgebruik echter wordt de term *gas* toegepast op een stof, die zich bij 25° C en 760 mm kwikdruk overwegend in de gasfase bevindt en de term *damp* op de gasfase van een stof, die zich bij deze temperatuur en druk overwegend in vloeistof — of vaste fase bevindt (PATTY, 1958).

van de respiratoire opname aan de resultaten van inhalatie-experimenten met diverse niet-inerte gassen uit de literatuur worden getoetst.

2.2. LITERATUURBESPREKING VAN DE THEORETISCHE BENADERINGEN VAN DE RESPIRATOIRE OPNAME VAN INERTE GASSEN EN DAMPEN

KETY (1951) gaf een uitgebreid overzicht over theoretische afleidingen van de respiratoire opname van inerte gassen. Uit dit artikel zij het een en ander gerefereerd.

Een der eerste afleidingen, mathematisch nog eenvoudig, is ontwikkeld door HAGGARD (1924). Hij berekende de opname en eliminatie van aether, waarbij hij enkele vereenvoudigingen in de mathematische formulering van het opnameproces aanbracht. Allereerst beschouwde hij het lichaam als één homogene massa met een uniforme bloeddorstroming. Vervolgens nam hij aan, dat de verdelingscoëfficiënt tussen de verschillende weefsels en het bloed gelijk aan één is en dat er onmiddellijk een volledig evenwicht ontstaat tussen de concentraties van het gas of de damp in de alveolaire lucht en het bloed, en tussen de concentraties in het bloed en de diverse weefsels. Bovendien betrok hij de respiratoire dode ruimte niet in zijn berekeningen; deze betreffen slechts de alveolaire ventilatie, die hij als een continu gebeuren behandelde.

Uitgaande van deze vooronderstellingen berekende HAGGARD, welke hoeveelheid inert gas gedurende de eerste minuut van expositie opgenomen zou worden bij een constante inademiningsconcentratie in het geval dat er nog geen tegendruk bestaat, waarna hij deze hoeveelheid omrekende voor één circulatietijd van het bloed. Gedurende een volgende circulatietijd echter bezit het veneuze bloed reeds een zeker gehalte aan inert gas, waardoor in de long een tegendruk wordt uitgeoefend, zodat in deze periode minder gas opgenomen kan worden dan in de vorige. Gedurende iedere volgende periode (= circulatietijd) neemt de veneuze concentratie, die onder genoemde vooronderstellingen evenredig is aan de totale opgenomen hoeveelheid gas, dan telkens met een exponentieel afnemende factor toe. De veneuze concentratie nadert hierbij tot de verzadigingswaarde, behorende bij de partiële druk in de inademiningslucht. De alveolaire concentratie nadert daarbij exponentieel tot de inademiningsconcentratie, terwijl de opname per tijdseenheid tegelijkertijd exponentieel tot nul afneemt.

In formule *)

$$C_A = C_I \left\{ 1 - A e^{-kt} \right\} \quad (1)$$

$$\text{opname/minuut} = V_A (C_I - C_A) \quad (1a)$$

*) De symbolen worden in een bijlage achter in het proefschrift verklaard. Zij zijn voor zover mogelijk ontleend aan de lijst, gepubliceerd in: Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology (PAPPENHEIMER, 1950), en aan de lijst, gepubliceerd door de E.G.K.S. (JOUASSET, 1960).

Formule (1) en (1a) gecombineerd geeft:

$$\text{opname/minuut} = A'e^{-kt} \quad (1b)$$

waarin bij constante alveolaire ventilatie en inademingsconcentratie A' ($= V_A C_I A$) eveneens een constante is.

Bij deze afleiding verwaarloosde HAGGARD de hoeveelheid gas, welke opgeslagen wordt in het longresidu, welk proces verder het longinwasproces zal worden genoemd.

KETY (1951) heeft ook dit proces in zijn afleiding betrokken, overigens uitgaande van dezelfde vooronderstellingen als HAGGARD. Dit resulteert in een formule met twee exponentiële termen. Het verband tussen de alveolaire concentratie en de inademingsconcentratie als functie van de tijd gaf KETY weer met de volgende vergelijking:

$$C_A = C_I \left\{ 1 - A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t} \right\} \quad (2)$$

COPPERMAN (1950) heeft deze afleiding nog verder uitgebreid in die zin, dat hij het lichaam niet beschouwde als een homogeen reservoir, doch als zijnde samengesteld uit verschillende weefselcompartimenten met eigen bloeddorstrooming en verdelingscoëfficiënt tussen weefsel en bloed. Hier-toe stelde hij differentiaalvergelijkingen op voor het longinwasproces en voor de opname van het gas in ieder weefsel of weefselcompartiment. Uit deze vergelijkingen kon COPPERMAN het tijdsbeloop *) berekenen van de alveolaire concentratie, waarvan de formule voor n weefsels of weefselcompartimenten uit $n + 1$ exponentiële termen is samengesteld:

$$C_A = C_I \left\{ 1 - A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t} - \dots - A_{n+1} e^{-k_{n+1} t} \right\} \quad (3)$$

Deze formule is dus analoog aan de formules van HAGGARD en van KETY.

KETY (1951) en JONES (1950) toonden aan, dat voor vele gasen de vooronderstelling van een onmiddellijk ontstaan van volledig evenwicht tussen de concentraties van het gas of de damp in de alveolaire lucht en in het bloed, en tussen die in het bloed en in de diverse weefsels gerechtvaardigd is. COPPERMAN bracht in zijn theoretisch model dus slechts één vereenvoudiging aan, namelijk door de ventilatie als een continu gebeuren voor te stellen. RIGGS en GOLDSTEIN (1961) toonden aan, dat het in berekening betrekken van het cyclische aspect van de ademhaling geen praktisch voordeel geeft, doch slechts de formule nog ingewikkelder maakt.

*) Onder tijdsbeloop van een waarde zal worden verstaan het beloop van deze waarde in de tijd.

De formule van COPPERMAN bevat derhalve geen ontoelaatbare vereenvoudigingen.

Ieder paar van coëfficiënt en exponent (A_1 , K_1 ; enz.) wordt volgens COPPERMAN telkens bepaald door de fysiologische parameters afkomstig van al de verschillende weefselcompartimenten. Dit is het gevolg van het feit, dat de mate van vulling van het ene compartiment de snelheid van vulling van een ander compartiment beïnvloedt. In sommige gevallen is het mogelijk deze onderlinge beïnvloeding te verwaarlozen (KETY). In dat geval wordt ieder paar van coëfficiënt en exponent bepaald door de fysiologische parameters van slechts het bijbehorende weefselcompartiment. Zo heeft JONES (1950) voor stikstof en enkele eveneens inerte edelgassen de coëfficiënten en exponenten empirisch bepaald, waarbij ieder paar van coëfficiënt en exponent een functie was van fysiologische variabelen van één bepaald weefsel. De formules, welke hij zo verkreeg, gaven een zeer goede overeenkomst met zijn experimentele gegevens.

HATCH en COOK (1955) introduceerden een methode, die zij *partiële respirometrie* noemden. Hiermede trachtten zij zich een oordeel te verschaffen over de fysiologische processen, welke de respiratoire opname van gassen en dampen in de long bepalen, namelijk de alveolaire ventilatie, de diffusiecapaciteit van de long en de pulmonale bloeddorstroming. Deze methode houdt het volgende in. Door de respiratoire opname te bepalen van twee gassen met verschillende verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht, verkregen zij een indruk over de omvang van de voor gas-uitwisseling beschikbare gedeelten van alveolaire ventilatie en pulmonale bloeddorstroming. Hierbij is voor het gas met een grote verdelingscoëfficiënt voornamelijk de alveolaire ventilatie, voor het andere gas voornamelijk de pulmonale bloeddorstroming bepalend voor de respiratoire opname, waarbij voor geen van beide gassen de diffusiecapaciteit van de long een opnamebeperkende factor mag opleveren. Door bovendien de respiratoire opname te meten van een derde gas, waarbij de diffusiecapaciteit wél een beperkende factor is, verkregen zij een indruk over de grootte van het laatstgenoemde proces. De gebruikte gassen zijn respectievelijk aether, acetyleen en koolmonoxyde, waarbij de opname van aether voornamelijk door de alveolaire ventilatie, van acetyleen voornamelijk door de pulmonale bloeddorstroming en van koolmonoxyde voornamelijk door de diffusiecapaciteit wordt bepaald.

Hoewel de theoretische afleiding, welke aan deze procedure ten grondslag ligt, van een ander uitgangspunt uitgaat, is de formule, waartoe HATCH en COOK komen (zie formule (13)) gelijkvormig aan die van HAGGARD (formule (1b)) en aan de tweede term van de formule van KETY (formule (2a)). De benadering van HATCH en COOK zal hier in zijn geheel worden weergegeven om als basis te dienen voor een bespreking van verschillen in respiratoire opname van inerte en van niet-inerte gassen en dampen.

HATCH en COOK beschouwen, evenals hun voorgangers, de ventilatie als een continu proces. Bovendien betrekken ook zij slechts de alveolaire ventilatie in hun berekening en verwaarlozen zij het longresidu. De opname per minuut stellen zij gelijk aan het product van het concentratieverval van het onderzochte gas tussen de ingeademde lucht en het gemengd veneuze bloed enerzijds en het cardiorespiratoire gastransportvermogen anderzijds. Deze laatste term wordt in gasvolume-eenheden per tijdseenheid uitgedrukt en weergegeven door het symbool U .

Alle gasconcentraties zijn uitgedrukt in equivalente luchtconcentraties. In formule:

$$\text{opname/minuut} = U (C_I - C_{\bar{V}}) \quad (4)$$

Deze opname per minuut moet gelijk zijn aan de hoeveelheid gas, die in deze tijd ieder van de volgende trappen: ventilatie, diffusie en afvoer met het bloed, doorloopt.

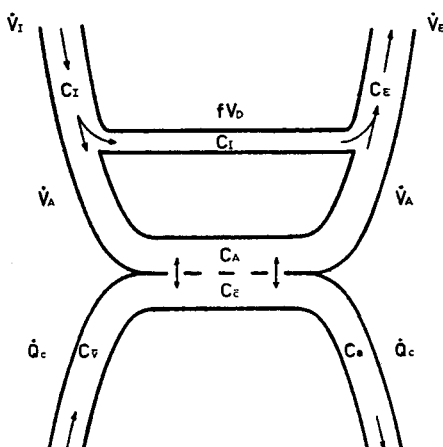


fig. 2.1 Schematische voorstelling van de gasuitwisseling in de long (naar RILEY en COURNAND, 1949). De symbolen worden in een bijlage achter in het proefschrift verklaard.

In een reeks vergelijkingen uitgedrukt:

$$\text{opname/minuut} = V_A(C_I - C_A) = D(C_A - C_{\bar{C}}) = \frac{\lambda Q_c}{r} (C_{\bar{C}} - C_{\bar{V}}) \quad (5)$$

waarin de omrekeningsfactor $r \left(= \frac{C_{\bar{C}} - C_{\bar{V}}}{C_a - C_{\bar{V}}} \right)$ benodigd is om van de arteriële concentratie te komen tot de gemiddelde concentratie in de longcapillairen.

Uit (4) en (5) volgt:

$$(C_I - C_A) / \dot{U} = (C_I - \bar{C_V}) / \dot{V}_A \quad (5a)$$

$$(C_A - \bar{C_C}) / \dot{U} = (C_I - \bar{C_V}) / D \quad (5b)$$

$$(\bar{C_C} - \bar{C_V}) / \dot{U} = (C_I - \bar{C_V}) / \frac{\lambda Q_c}{r} \quad (5c)$$

Door optelling van (5a), (5b) en (5c) volgt:

$$(C_I - \bar{C_V}) / \dot{U} = (C_I - \bar{C_V}) \left\{ \frac{1}{\dot{V}_A} + \frac{1}{D} + \frac{r}{\lambda Q_c} \right\} \quad (5d)$$

Uit formule (5) volgt dus:

$$\frac{1}{\dot{U}} = \frac{1}{\dot{V}_A} + \frac{1}{D} + \frac{r}{\lambda Q_c} \quad (6)$$

Op enkele uitzonderingen na, waaronder koolmonoxyde, geldt dat de diffusiecapaciteit D in verhouding tot de andere termen in formule (6) zeer groot is, zodat de term $\frac{1}{D}$ kan worden verwaarloosd. Tevens geldt (zie HATCH en COOK), dat wanneer D veel groter is dan λQ_c , de omrekeningsfactor r tot één nadert, doordat $\bar{C_C}$ nadert tot C_A . Wanneer D gelijk is aan drie maal Q_c , is de grootte van r volgens de auteurs reeds gelijk aan 0.72, waardoor $\frac{1}{D} + \frac{r}{\lambda Q_c}$ gelijk is aan $\frac{1}{0.95 \lambda Q_c}$.

Formule (6) kan dan worden vereenvoudigd tot:

$$\frac{1}{\dot{U}} = \frac{1}{\dot{V}_A} + \frac{1}{\lambda Q_c} \quad (7)$$

De alveolaire concentratie is in dat geval vrijwel gelijk aan de equivalente waarde van de arteriële concentratie, zodat formule (5) dan kan worden vereenvoudigd tot:

$$\text{opname/minuut} = \dot{V}_A (C_I - C_A) = \lambda Q_c (C_A - \bar{C_V}) \quad (5e)$$

Voor deze gasen met een grote diffusiecapaciteit D moeten onder alveolaire ventilatie en pulmonale bloeddorstrooming dan die (virtuele) volumina worden verstaan, waarin de gasconcentraties met elkaar in evenwicht zijn. Deze functionele definitie zal later (zie pag. 54) nog ter sprake komen.

Bij koolmonoxyde is echter ten gevolge van een binding aan het haemoglobine de schijnbare oplosbaarheid in het bloed zeer groot. De fysische oplosbaarheid in de alveolaire membraan, die mede de diffusiecapaciteit bepaalt, wordt daardoor echter niet beïnvloed, zodat D ten opzichte van λQ_c klein is en de term $\frac{1}{D}$ in formule (6) niet mag worden verwaarloosd.

De diffusiecapaciteit van de long is voor koolmonoxyde een opnamebepalende factor. Doordat λQ_c nu groot is ten opzichte van D , nadert de omrekeningsfactor r tot $\frac{1}{2}$ (HATCH en COOK). Om deze redenen is de term $\frac{r}{\lambda Q_c}$ zeer klein en kan hij voor het berekenen van het transportvermogen van het cardiorespiratoire systeem worden verwaarloosd.

Formule (6) kan dan voor koolmonoxyde worden vereenvoudigd tot:

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{V_A} + \frac{1}{D} \quad (8)$$

Bij het begin van de expositie aan het lichaamsvreemde gas is de veneuze concentratie C_v gelijk nul. De opname per minuut op tijdstip $t = 0$ is dan volgens formule (4):

$$\text{opname/minuut} = U C_I \quad (9)$$

Gedurende de expositie geraakt het lichaam steeds verder verzadigd met het gas, waardoor de concentratie ervan in het gemengd veneuze bloed stijgt. Het concentratieverval tussen alveolaire lucht en gemengd veneus bloed neemt hierdoor af, waardoor ook de opname per minuut afneemt.

Vervolgens nemen de auteurs aan, dat het lichaam één homogene massa voorstelt met een volume W en met een uniforme bloeddorstrooming en dat er één uniforme verdelingscoëfficiënt tussen de weefsels en het bloed bestaat, welke gelijk is aan één. Wanneer tevens wordt aangenomen, dat er onmiddellijk een evenwicht ontstaat tussen de concentratie van het gas in het bloed en in de weefsels, kan men spreken van *de* veneuze concentratie en is deze steeds een maat voor de in het lichaam opgenomen hoeveelheid gas. Deze hoeveelheid is dan in getalwaarde gelijk aan het product van het volume van het lichaam, de veneuze concentratie en de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. De laatste factor is ingevoerd om de concentratie in een equivalente luchtconcentratie te kunnen uitdrukken.

Voor de respiratoire opname per tijdseenheid kan dan de volgende vergelijking worden opgesteld:

$$\lambda W dC_v = U (C_I - C_v) dt \quad (10)$$

Door integratie gaat deze formule over in:

$$1 - \frac{C_v}{C_I} = e^{-\frac{U}{\lambda W} t} \quad (11)$$

In formule (11) is het tijdsbeloop van de veneuze concentratie gedurende de expositie weergegeven in relatie tot de inademensconcentratie met als constanten het cardiorespiratoire transportvermogen (U), het lichaams-

volume (W) en de verdelingscoëfficiënt tussen bloed (ofwel weefsel) en lucht (λ).

De oorspronkelijke formule (4) kan men omzetten tot:

$$\text{opname/minuut} = U \text{ C}_I \left\{ 1 - \frac{C_v}{C_I} \right\} \quad (12)$$

Uit de formules (11) en (12) volgt het tijdsbeloop van de respiratoire opname per minuut gedurende de expositie:

$$\text{opname/minuut} = U \text{ C}_I e^{-\frac{U}{\lambda W} t} \quad (13)$$

HATCH en COOK verkrijgen dus voor het tijdsbeloop van de respiratoire opname van een inert gas bij verwaarlozing van het longinwasproces een vergelijking met één exponentiële term, geheel analoog aan de formule van HAGGARD (zie formule 1b), die dezelfde vereenvoudigingen in zijn long-model aanbracht. De exponentiële term in formule (13) is volgens HATCH en COOK vrijwel gelijk aan de tweede exponentiële term in de formule van KETY (zie formule (2a)).

Uit de formule van KETY (2) en formule (1a) volgt immers:

$$\text{opname/minuut} = V_A \text{ C}_I \left\{ A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t} \right\} \quad (2a)$$

waaruit volgt:

$$\frac{\text{opname/minuut}}{V_A \text{ C}_I} = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t} \quad (2b)$$

De formule van HATCH (13) omgezet geeft:

$$\frac{\text{opname/minuut}}{V_A \text{ C}_I} = \frac{U}{V_A} e^{-\frac{U}{\lambda W} t} \quad (13a)$$

HATCH en COOK berekenden, dat k_2 uit de formule (2) van KETY goed overeenkwam met $\frac{U}{\lambda W}$, terwijl A_2 uit dezelfde formule overeenkwam met $\frac{U}{V_A}$.

De respiratoire opname van een gas per minuut kan ook worden uitgedrukt in het verschil tussen de hoeveelheden, welke worden ingeademd en uitgedemd:

$$\text{opname/minuut} = V_I \text{ C}_I - V_E \text{ C}_E \quad (14)$$

Bij verwaarlozing van een eventueel verschil tussen ingeademd en uitgedemd volume lucht, ontstaan door een verschil in hoeveelheden opge-

nomen zuurstof en uitgeademd koolzuurgas of doordat een hoeveelheid ingeademd lichaamsvreemd gas opgenomen en dus niet meer uitgeademd wordt, gaat formule (14) over in:

$$\text{opname/minuut} = V_I (C_I - C_E) = V_I C_I \left\{ 1 - \frac{C_E}{C_I} \right\} \quad (15)$$

De *retentie* R geeft aan de fractie van het ademminuutvolume, die van het gas wordt gezuiverd, en is gelijk aan $1 - \frac{C_E}{C_I}$.

Deze term in formule (15) ingevoerd geeft:

$$\text{opname/minuut} = V_I C_I R \quad (16)$$

Het product $V_I R$ geeft aan, welk volume ingeademde lucht per tijds-eenheid van het gas wordt gezuiverd en is dus te beschouwen als de *long-clearance*, analoog aan de clearance bij de nier.

Uit formule (13) en (16) volgt:

$$V_I R = U e^{-\frac{U}{\lambda W} t} \quad (17)$$

en deze omgezet geeft:

$$R = \frac{U}{V_I} e^{-\frac{U}{\lambda W} t} \quad (18)$$

De formules (17) en (18) geven het tijdsbeloop aan van de longclearance en van de retentie. Hun waarden nemen exponentieel af met toename van de expositietijd ten gevolge van het naderen van C_v tot C_I (vergelijk formules (4) en (11)). De formules (17) en (18) houden echter geen rekening met de hoeveelheid gas, die in het longresidu accumuleert. HATCH en COOK's formules geven dus het tijdsbeloop van beide grootheden, nadat er een periode benodigd voor het longinwasproces verstreken is. Een semi-logarithmische curve van de retentie tegen de tijd zal pas na deze periode een rechtlijnig verband te zien geven.

Door extrapolatie van het rechte gedeelte van de curve naar $t = 0$ verkregen HATCH en COOK de omvang van de retentie voor geval er geen invloed zou bestaan van longinwasproces of van veneuze tegendruk (zie figuur 2.2).

Uit formule (18) volgt, dat de grootte van deze retentie gelijk is aan:

$$R_{t \rightarrow 0} = \frac{U}{V_I} \quad (19)$$

Aangezien V_I bekend is, kan hieruit het cardiorespiratoire transport-vermogen U worden berekend.

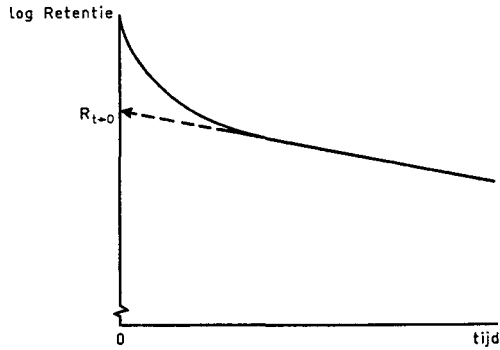


fig. 2.2 Schematische voorstelling van het beloop in de tijd van de retentie R van een inert gas (naar HATCH en COOK, 1955).

In formule (7) werd het verband gegeven tussen dit transportvermogen enerzijds, en de omvang van de voor gasuitwisseling beschikbare gedeelten van alveolaire ventilatie en pulmonale capillaire bloeddorstrooming anderzijds. Zoals in het begin van deze theoretische afleiding reeds werd gemeld, berekenden HATCH en COOK deze twee grootheden door bovenstaande procedure uit te voeren met twee gasen met verschillende verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. Door bovendien zulk een test uit te voeren met koolmonoxyde, verkregen zij met behulp van formule (8) een waarde voor de diffusiecapaciteit.

Doordat bij de benadering van HATCH en COOK, die erop is gericht een indruk te verkrijgen omtrent cardiorespiratoire functies, sterke vereenvoudigingen zijn toegepast, is deze niet geheel toereikend voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van het begin van expositie tot aan verzadiging. Immers, direct in het begin van de expositie wordt het longinwasproces verwaarloosd, terwijl de vooronderstelling van één homogeen lichaamsreservoir met een uniforme bloeddorstrooming mogelijk slechts voor koolmonoxyde geoorloofd is. SHEPHARD (1958) heeft getracht de afleiding van HATCH en COOK aan te passen aan het bestaan van verschillende lichaamscompartimenten met een eigen mate van bloeddorstrooming. Hij noemt de opname per tijdseenheid per eenheid van inademiningsconcentratie: U_t . Deze term is dus gelijk aan wat wij hierboven definieerden als de longclearance. Het tijdsbeloop van de relatieve opname per tijdseenheid wordt volgens formule (17) weergegeven door:

$$U_t = U_o e^{-\frac{U_o}{\lambda W} t} \quad (20)$$

waarbij aan het symbool U : het cardiorespiratoire transportvermogen, een subscript o is toegevoegd ter onderscheiding van de longclearance, waaraan een subscript t is toegevoegd. Slechts op het hypothetische tijdstip $t = 0$

is de longclearance (U_t) gelijk aan het cardiorespiratoire transportvermogen (U_o).

Aan de hand van gegevens van JONES (1950)*), die het lichaam in-deelde in drie groepen weefsels en hiervan de relatieve bloeddorstrooming in rust en het volume aangaf, benaderde SHEPHARD uitgaande van formule (20) theoretisch het tijdsbeloop van de longclearance in rust, zonder dus de vooronderstelling van één homogeen lichaamsreservoir met een uniforme bloeddorstrooming te maken. Hij ging hierbij uit van de gedachte, dat het cardiorespiratoire transport afhankelijk van de relatieve bloeddorstrooming over de drie weefselcompartimenten wordt verdeeld. In deze benadering hield hij echter geen rekening met de invloed, die het eventuele volgeraken van één compartiment uitoefent op de snelheid van volgeraken van een zich langzamer vullend compartiment. Bij verwaarlozing van deze invloed verkreeg SHEPHARD de volgende formule:

$$U_t = 0.73 U_o e^{-\frac{0.73 U_o}{7.9 \lambda} t} + 0.24 U_o e^{-\frac{0.24 U_o}{50 \lambda} t} + 0.03 U_o e^{-\frac{0.03 U_o}{12 \lambda} t} \quad (21)$$

HATCH en SWANN (1960) namen deze uitbreiding van de oorspronkelijke formule van HATCH en COOK over bij hun latere experimenten met de methode van de partiële respirometrie. Zij vestigden daarbij de aandacht op het feit, dat de volumina van JONES in formule (21) slechts gelden bij een verdelingscoëfficiënt tussen weefsel en bloed gelijk aan één. Het komt ons voor, dat men in formule (21) in plaats van λW_i dan ook beter $\lambda \lambda_i W_i$ zou kunnen plaatsen, waarin λ weergeeft de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht en λ_i de verdelingscoëfficiënt tussen het betreffende weefsel en bloed. Het effectieve volume van dat weefsel is dan een factor λ_i maal zo groot. In het algemeen zijn de verdelingscoëfficiënten tussen de weefsels en het bloed gelijk aan één, met uitzondering van het vetweefsel, waar deze coëfficiënt vaak groter is (KETTY, 1951). Voor stikstof bedraagt hij bijvoor-

*) De volumina en de relatieve bloeddorstrooming van de drie weefselcompartimenten in rust zijn volgens JONES (1950):

weefselgroep:	volume (W_i):	relatieve bloed- doorstroming (F_i):
INGEWANDEN	7.9 liter	73%
HUID, SPIER- en BINDWEEFSEL	50 liter	24%
VETWEEFSEL	12 liter	3%

beeld 5.6. In de genoemde gegevens van JONES betekent dit, dat het effectieve volume van het vetweefsel voor stikstof: $5.6 \times 12 \text{ liter} = 67 \text{ liter}$ zou moeten bedragen.

Formule (21) van SHEPHARD in de aldus gewijzigde vorm geeft het tijdsbeloop weer van de respiratoire opname afhankelijk van de eigenschappen van de drie weefselcompartimenten, waarin het lichaam is ingedeeld. De mate, waarin ieder van de weefselcompartimenten een invloed uitoefent op de afname van de respiratoire opname gedurende een expositie aan een gas of damp, wordt bepaald door de exponent van e . Deze exponent is het product van twee factoren, waarvan de ene weergeeft de verhouding tussen het cardiorespiratoire transportvermogen (U_o) en de verdelingscoëfficiënt (λ) tussen bloed en lucht $\left(\frac{U_o}{\lambda}\right)$, en de andere de verhouding tussen de fractie van het hartminuutvolume (F_i), die dat weefselcompartiment doorstroomt, en het effectieve volume ($\lambda_i W_i$) van dat compartiment $\left(\frac{F_i}{\lambda_i W_i}\right)$. De laatste factor, die we de effectieve doorstromingsverhouding zouden willen noemen, is slechts afhankelijk van de eigenschappen van het betreffende compartiment. Deze verhouding bepaalt mede, hoe snel gedurende een expositie een weefsel of weefselcompartiment verzadigd raakt met het gas of de damp.

In het geval van een verdelingscoëfficiënt tussen weefsel en bloed gelijk aan één, blijkt deze verhouding bij berekening voor de weefselcompartimenten van JONES voor het eerste compartiment — de ingewanden — groot, voor het spierweefselcompartiment klein en voor het vetweefselcompartiment nog iets kleiner te zijn. Indien de verdelingscoëfficiënt tussen vetweefsel en bloed meer dan één bedraagt (voor stikstof bijvoorbeeld 5.6), is de effectieve doorstromingsverhouding voor dit weefsel evenveel malen zo klein. Daar de opname per tijdseenheid van het gas in het vetweefsel ten gevolge van de kleine effectieve doorstromingsverhouding gering is, zal een verandering in deze vetopname vooral gedurende de eerste tijd van een expositie een te verwaarlozen invloed uitoefenen op de respiratoire opname van het gas. Veranderingen in de respiratoire opname zijn dan vrijwel uitsluitend het gevolg van veranderingen in opname in het eerste en tweede weefselcompartiment.

Het bleek SHEPHARD, dat hij met deze aangepaste formule (21) een betere overeenstemming met de gegevens uit zijn experimenten verkreeg dan voordien. Dit was voornamelijk het geval voor de inhalatie-experimenten met acetyleen; voor die met aether gaf de oorspronkelijke formule van HATCH en COOK reeds een goede overeenstemming met de experimentele gegevens. Het verschil in gedrag van beide gassen verklaart hij met verschillen in hun verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. De grootte van de helling van de semilogaritmische curve van de opname per weefselcompartiment tegen de tijd, hangt behalve van de effectieve doorstromings-

verhouding ook af van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. Indien deze groot is, zullen alle hellingen minder steil zijn en omgekeerd. Voor aether, dat een verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht gelijk aan 15 bezit, wijkt de semilogaritmische curve van de opname in het tweede weefselcompartiment tegen de tijd slechts weinig af van een horizontale lijn, hetgeen in nog sterker mate geldt voor het derde weefselcompartiment, dat bovendien een nog kleinere effectieve doorstromingsverhouding bezit. Veranderingen van opname in het tweede en derde weefselcompartiment zijn gedurende de eerste 20 minuten van een expositie kwantitatief weinig belangrijk en veranderingen in de respiratoire opname kunnen dan praktisch slechts het gevolg zijn van veranderingen in opname in het eerste weefselcompartiment. Dientengevolge kan het tijdsbeloop van de respiratoire opname van aether gedurende de eerste tijd van expositie goed worden beschreven met een vergelijking met één exponentiële term, die afkomstig is van het eerste weefselcompartiment.

Voor het geval van acetyleen echter, dat een verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht gelijk aan 0.75 bezit, loopt de semilogaritmische curve behorende bij het tweede compartiment twintig maal zo steil en deze is dus niet als een bij benadering horizontale te beschouwen. Voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname gedurende de eerste tijd van expositie is dus voor acetyleen een vergelijking met één exponentiële term onvoldoende (SHEPHARD, 1958).

Bij analyse van gegevens van experimenten met acetyleen bleek het SHEPHARD (1960), dat de relatieve bloeddorstrooming van het eerste weefselcompartiment kleiner was dan de waarde verkregen uit de experimenten met aether en ook kleiner was dan het gegeven van JONES. Zijn conclusie was, dat een gedeelte van dit eerste weefselcompartiment met de methode van de partiële respirometrie bij acetyleen niet aantoonbaar is, ten gevolge van een zeer snel verzadigd geraken van dit gedeelte. De bloeddorstrooming van deze weefsels berekende hij op ongeveer 22% van het hartminuutvolume. Bij deze analyse maakte hij gebruik van gegevens van SPECTOR (1956), die voor de samenstellende weefsels van het eerste weefselcompartiment de volumina en de relatieve bloeddorstrooming geeft. Indien men de gegevens van SPECTOR verwerkt in formule (20) in plaats van de gegevens van JONES, verkrijgt men een formule voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van inerte gassen en dampen bestaande uit de som van n exponentiële termen voor n weefsels of weefselcompartimenten. Deze formule heeft dan dezelfde vorm als die van COPPERMAN (1950), formule (3), welke één exponentiële term meer bevat, daar hierin tevens rekening gehouden wordt met het longinwasproces. In de formules van SHEPHARD (1958, 1960) komt in tegenstelling met de formule van COPPERMAN duidelijk het verband naar voren tussen de exponentiële termen en de bijbehorende weefsels of weefselcompartimenten. Dit is het gevolg van het feit, dat SHEPHARD de invloed van het

volgeraken van één weefselcompartiment op de snelheid van volgeraken van een zich langzamer vullend compartiment verwaarloosde. SHEPHARD heeft derhalve in zijn theoretisch model dezelfde vereenvoudiging aangebracht, waarvan JONES (1950) zich bediende bij het beschrijven van zijn experimenten met stikstof en enkele eveneens inerte edelgasen.

Deze vereenvoudiging is echter volgens KETY (1951) slechts dan geoorloofd, wanneer de arteriële concentratie constant blijft. Voor de afleiding hiervan moge worden verwezen naar de oorspronkelijke publicatie. Men kan uit formule (7) afleiden, dat slechts indien de verdelingscoëfficiënt tussen het bloed en de lucht (λ) zeer klein is, de arteriële concentratie vrijwel constant is. Immers, dan levert de pulmonale bloeddoorstroming (λQ_c) en niet de alveolaire ventilatie ($\dot{V}_A$) de voornaamste opnamebepalende factor op, waardoor de alveolaire concentratie (C_A) bij benadering gelijk is aan de (constante) inademiningsconcentratie (C_I). De arteriële concentratie (C_a), die in evenwicht staat met de alveolaire concentratie, is dan mitsdien eveneens vrijwel constant.

De door JONES gebruikte gasen bezitten alle een kleine verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht, waardoor het hem mogelijk was genoemde vereenvoudiging toe te passen. Voor gasen met een grotere verdelingscoëfficiënt, zoals de door SHEPHARD gebruikte gasen en de meeste narcosegasen, is het echter in principe onjuist deze vereenvoudiging toe te passen. Dat SHEPHARD met deze vereenvoudiging van de formule desondanks een goede overeenstemming bereikte met zijn experimentele gegevens, is mogelijk het gevolg van de korte duur van de expositie, gedurende welke tijd in het geval van acetyleen het derde weefselcompartiment en in het geval van aether bovendien ook het tweede weefselcompartiment nog geen grote invloed op de longclearance uitoefenen.

De formule van SHEPHARD is derhalve niet aanvaardbaar voor het beschrijven van de longclearance van alle inerte gasen gedurende de gehele expositieduur. De formule van COPPERMAN is echter in de praktijk moeilijk te hanteren ten gevolge van de omvang en ingewikkeldheid der berekeningen, die voor toepassing ervan vereist zijn. Voor het toetsen van gegevens van inhalatie-experimenten aan de theorie van de inerte gasopname, wordt dan ook vaak gebruik gemaakt van de formule van KETY (formule 2). Hoewel de algemene trend van de curve verkregen met de formule van KETY overeenkomt met die van de experimentele curven, moeten er systematische afwijkingen bestaan, doordat genoemde formule uitgaat van één homogeen lichaamsreservoir met een uniforme bloeddoorstroming. Genoemde afwijkingen werden onder meer door SEVERINGHAUS (1954) gevonden bij de opname van lachgas, door SECHZER e.a. (1959) bij de opname van cyclopropan en door MAPLESON (1962) bij de opname van halothaan.

Hoewel het niet de distributie over het lichaam van een gas betreft, zij hier toch vermeld, dat PRICE e.a. (1960) bij de bestudering van de distri-

butie over het lichaam van een intraveneus toegediende dosis thiopental met behulp van een computer die differentiaalvergelijkingen oplosten, waarvan COPPERMAN ook moet zijn uitgegaan. MAPLESON (1962) voorkwam rekenkundige moeilijkheden door gebruik te maken van een elektrisch model (MAPLESON, 1963), waaraan hij de gewenste analoge waarden direct kon meten. De curve van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van halothaan, die hij met dit model verkreeg, kwam zeer goed overeen met de experimenteel verkregen curve gedurende het *gehele* bestudeerde tijdsverloop (2 uur).

In het model worden de weefsels of weefselcompartimenten voorgesteld door condensatoren, terwijl de mate van bloeddorstrooming van ieder compartiment wordt bepaald door de grootte van een weerstand, die in serie is geplaatst met de betreffende condensator. Deze weerstand-condensator systemen zijn onderling parallel geschakeld. Gezamenlijk zijn ze in serie geplaatst met een weerstand, die in het model de opname in de long weergeeft. De snelheid, waarmee ieder compartiment zich vult, wordt mede bepaald door de verhouding tussen het geleidingsvermogen van de weerstand en de capaciteit van de condensator. Deze verhouding is de analoge waarde van de effectieve doorstromingsverhouding.

Het gehele model lijkt sterk op de mathematische benadering volgens SHEPHARD met dien verstande, dat in het elektrische model de invloed van het éne compartiment op het andere wél tot uiting kan komen.

Samenvattend willen wij stellen, dat de theoretische curve van COPPERMAN (1950) voor het beschrijven van de respiratoire opname van inerte gassen de werkelijkheid het beste benadert, doch dat de omvang van de erbij benodigde berekeningen een belemmering blijft vormen voor een algemene toepassing. Hiervoor blijft men derhalve aangewezen op de benadering volgens KETY (1951) of volgens HATCH en COOK (1955). De wijze, waarop SHEPHARD (1958, 1960) het bestaan van verschillende weefselcompartimenten in zijn theoretische benadering betrok, is principieel onjuist en biedt dus weinig voordeel.

De moeilijkheid van toepassing van de benadering van COPPERMAN zou kunnen worden voorkomen door gebruik te maken van een model, zoals dat van MAPLESON (1963).

2.3. THEORETISCHE BENADERING VAN DE RESPIRATOIRE OPNAME VAN NIET-INERTE GASSEN EN DAMPEN

Het is mij niet gelukt in de literatuur een theoretische benadering te vinden van de respiratoire opname van een niet-inert gas. Slechts in enkele publicaties wordt melding gemaakt van dit probleem. HENDERSON en HAGGARD (1943) en HATCH en SWANN (1960) beperken zich tot de beschouwing dat de biofysische variabelen, die de respiratoire opname, het transport

door het bloed naar en de opslag in de weefsels bepalen, dezelfde zijn voor de niet-inerte gassen en dampen als voor de inerte, doch dat het tijdsbeloop van de respiratoire opname van een niet-inert gas sterk wordt beïnvloed door de aard en de snelheid van omzetting ervan in het lichaam. MAPLESON (1963) deelt kennelijk deze opvatting waar hij bij de bespreking van zijn elektrische model voor de respiratoire opname van inerte gassen aangeeft, dat dit op eenvoudige manier aan het niet-inert zijn van de te bestuderen stof kan worden aangepast door toevoeging van een weerstand, waarvan het geleidingsvermogen het metabolisme weergeeft.

Uit de afleidingen vermeld in 2.2 blijkt, dat het tijdsbeloop van de respiratoire opname per tijdseenheid van een inert gas onder bepaalde vereenvoudigende vooronderstellingen kan worden beschreven met een vergelijking, die één exponentiële term bevat (HAGGARD, formule (1b), en HATCH en COOK, formule (13)). De vereenvoudigingen, die in het theoretische model werden aangebracht, zijn de volgende: (a) het lichaam bestaat uit één homogeen lichaamsreservoir; (b) het bezit een uniforme bloeddorstomring; (c) de verdelingscoëfficiënt tussen weefsel en bloed is gelijk één; (d) de hoeveelheid gas, die zich in het longresidu ophoopt, wordt verwaarloosd. Voorts werd gesteld, dat er onmiddellijk een evenwicht optreedt tussen de concentraties van het gas in de alveolaire lucht en in het bloed en tussen het bloed en de weefsels, welke stelling waarschijnlijk juist is (KETTY, 1951; JONES, 1950). Bovendien werd de ventilatie als een continu gebeuren beschouwd. Dit laatste wordt gerechtvaardigd door een onderzoek van RIGGS en GOLDSTEIN (1961), die immers berekenden dat de uitkomsten verkregen met een formule, waarin de ventilatie cyclisch wordt voorgesteld, vrijwel identiek waren met die, welke waren berekend met een formule, waarin de ventilatie als continu wordt beschouwd. Het aantal exponentiële termen in de formule voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname per tijdseenheid van een inert gas breidt zich uit naarmate er minder vereenvoudigende vooronderstellingen in het theoretische model worden aangebracht (KETTY, SHEPHARD, COPPERMAN). In al deze theoretische benaderingen nadert de opname per tijdseenheid tenslotte asymptotisch tot nul, terwijl de gemengd veneuze concentratie, die ons een aanwijzing geeft omtrent de gemiddelde lichaamsconcentratie, tegelijkertijd nadert tot de verzadigingsconcentratie, die bij de partiële gasdruk in de inademingslucht behoort.

Het tijdsbeloop van de respiratoire opname van *niet-inerte* gassen wordt echter bovendien nog beïnvloed door de mate van eliminatie, die het gevolg is van omzetting van het gas in het lichaam. Gedurende de expositie is dan de gemengd veneuze concentratie bij overigens gelijke fysico-chemische eigenschappen steeds lager dan wanneer het gas inert zou zijn geweest. De tegendruk van het gas in het bloed is dan in de long geringer, waardoor de respiratoire opname per tijdseenheid minder sterk is gedaald.

De hoeveelheid niet-inert gas, die per tijdseenheid wordt omgezet, neemt vrijwel steeds toe naarmate de concentratie van het gas in het lichaam toeneemt; de respiratoire opname neemt echter tegelijkertijd af. Gedurende een expositie aan een niet-inert gas zal dus na korte of lange tijd een toestand moeten ontstaan, waarbij de respiratoire opname gelijk is aan de eliminatie, die het gevolg is van het metabolisme. De respiratoire opname nadert dan niet zoals bij inerte gassen exponentieel tot nul, doch zal moeten naderen tot een niveau, waarvan de hoogte mede afhankelijk is van het vermogen van het lichaam om de stof om te zetten. (Een andere belangrijke factor, die de hoogte van genoemd niveau mede bepaalt, is bij voorbeeld de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht van de desbetreffende stof.)

Hieronder zal het tijdsbeloop van de respiratoire opname van *niet-inerte* gassen en dampen theoretisch worden afgeleid, waarbij zal worden uitgegaan van het door bovenstaande vooronderstellingen vereenvoudigde model van HATCH en COOK (1955). Ook in deze afleiding zal de hoeveelheid gas, welke eventueel onveranderd uit het lichaam wordt geëlimineerd met de faeces, met de urine of via de huid, noodgedwongen worden verwaarloosd.

De toename per tijdseenheid van de hoeveelheid gas, die op een bepaald ogenblik in het lichaam aanwezig is, is bij een *niet-inert* gas behalve van de opname ook afhankelijk van de eliminatie via het metabolisme (vergelijk formule (10)). Dus:

$$\text{toename hoeveelheid/minuut} = \text{opname/minuut} - \text{metabolisme/minuut} \quad (22)$$

Het metabolisme van een stof is afhankelijk van de concentratie van de stof in het weefsel en van het vermogen van het weefsel de stof om te zetten. Indien het maximum van dit vermogen tot metabolisme nog niet is benaderd, kan worden gesteld, dat het metabolisme per tijdseenheid bij benadering rechtevenredig is met de weefselconcentratie van de stof. Men heeft dan te maken met een exponentiële eliminatie. De evenredigheidsfactor geeft het virtuele weefselvolume aan, dat per tijdseenheid door het metabolisme wordt gezuiverd van de lichaamsvreemde stof. Dit volume is derhalve te beschouwen als de *weefselclearance*, analoog aan de nierclearance en de longclearance. De verhouding tussen de weefselclearance en het weefselvolume geeft aan de weefselclearance per eenheid van weefselvolume, welke verhouding wij kortweg de *relatieve weefselclearance* zullen noemen en die wij zullen weergeven met het symbool *M*. Dus:

$$\text{metabolisme/minuut} = M W C_w \quad (23)$$

Opgemerkt dient te worden, dat de relatieve weefselclearance *M* ook groter dan één kan zijn. Immers, in het extreme geval dat de totale door het bloed aangevoerde hoeveelheid stof gedurende de weefselpassage wordt

omgezet, is de weefselconcentratie gelijk aan nul. De relatieve weefselclearance is dan oneindig groot.

Aangezien er aanwijzingen zijn, dat er vrijwel onmiddellijk evenwicht ontstaat tussen de concentraties van het gas in het bloed en in de weefsels (KETY, 1951; JONES, 1950), en aangezien werd aangenomen, dat de verdelingscoëfficiënt tussen het weefsel en het bloed gelijk aan één is, is de weefselconcentratie gelijk te stellen aan de veneuze concentratie. Immers, zodra het arteriële bloed bij binnenkomst in het weefsel hiermede in evenwicht geraakt daalt de concentratie tot de evenwichtswaarde, waarmede het veneuze bloed het weefsel weer verlaat. Het weefsel moet dan dezelfde concentratie bezitten. De veneuze concentratie kan met behulp van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht worden uitgedrukt in een equivalente luchtconcentratie. Dus:

$$C_w = \lambda C_v \quad (24)$$

Combinatie van de formules (23) en (24) geeft:

$$\text{metabolisme/minuut} = M \lambda W C_v \quad (25)$$

In de laatste formule wordt de omvang van het metabolisme per tijdseenheid, dus de laatste term van formule (22), weergegeven als een functie van de veneuze concentratie, die is uitgedrukt in een equivalente luchtconcentratie. De beide andere termen van formule (22) zijn door HATCH en COOK eveneens uitgedrukt als functies van de veneuze concentratie in de vorm van een equivalente luchtconcentratie (vergelijk formule (10)).

Formule (22) kan nu worden geschreven als:

$$\lambda W dC_v = U (C_I - C_v) dt - M \lambda W C_v dt \quad (26)$$

Door integratie gaat formule (26) over in:

$$1 - \frac{C_v}{C_I} = \frac{M \lambda W}{U + M \lambda W} + \frac{U}{U + M \lambda W} e^{-\frac{U + M \lambda W}{\lambda W} t} \quad (27)$$

Formule (27) geeft het tijdsbeloop aan van de verhouding van de veneuze concentratie tot de (constant gedachte) inademingsconcentratie bij expositie aan een niet-inert gas.

Aangezien de respiratoire opname van niet-inerte gassen volgens dezelfde wetmatigheden verloopt als die van de inerte gassen, kan formule (12) worden gecombineerd met formule (27) tot:

$$\text{opname/minuut} = U C_I \frac{M \lambda W}{U + M \lambda W} + U C_I \frac{U}{U + M \lambda W} e^{-\frac{U + M \lambda W}{\lambda W} t} \quad (28)$$

Het tijdsbeloop van de longclearance verkrijgen we uit formule (28) (vergelijk formule (17)):

$$V_1 R = U \frac{M \lambda W}{U + M \lambda W} + U \frac{U}{U + M \lambda W} e^{-\frac{U + M \lambda W}{\lambda W} t} \quad (29)$$

De vereenvoudigende vooronderstellingen in deze afleiding zijn dezelfde als in de afleiding van HATCH en COOK (zie boven). Bovendien wordt hier voorondersteld, dat het metabolisme in alle weefsels gelijkelijk plaats vindt en wordt aangenomen, dat de omvang van het metabolisme per tijdseenheid een lineaire functie is van de weefselconcentratie, die onder de genoemde vooronderstellingen gelijk is aan de veneuze concentratie. Uit formule (29) blijkt, dat bij een niet-inert gas de longclearance exponentieel nadert tot een constant niveau, waarvan de hoogte wordt bepaald door het cardiorespiratoire transportvermogen (U), door de relatieve weefselclearance (M), door de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht (λ) en door het volume van het weefsel (W). Het cardiorespiratoire transportvermogen wordt zelf reeds mede bepaald door de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht (vergelijk formule (7)). In geval de stof in het lichaam zeer snel wordt omgezet en de relatieve weefselclearance (M) dus groot is, neemt de exponentiële term in formule (29) snel in omvang af. Vroegtijdig gedurende de expositie oefent deze term dan geen merkbare invloed meer uit op de longclearance, die diensgevolge vanaf dit tijdstip constant is te stellen. Het niveau van de constante longclearance verschilt bij een grote relatieve weefselclearance weinig van het cardiorespiratoire transportvermogen U . Dit is slechts mogelijk, indien de tegendruk in de long, en derhalve eveneens de veneuze concentratie, zeer gering is. Dit laatste kan ook uit formule (27) worden afgeleid.

Voor een gas met een snel verlopend metabolisme is onze conclusie derhalve, dat tijdens de expositie vroegtijdig een constant niveau van respiratoire opname bereikt wordt en dat dit niveau hoog ligt, terwijl de veneuze concentratie te dien tijde zeer klein is. De veneuze concentratie is in dit geval *steeds* veel kleiner dan de saturatieconcentratie behorende bij de inademiningsconcentratie. Het is duidelijk dat voordat genoemd constant niveau bereikt is, de respiratoire opname nog groter en de veneuze concentratie nog kleiner is dan ten tijde van het constante niveau.

Voor een gas met een langzaam verlopend metabolisme, dat dus in dit opzicht weinig afwijkt van een inert gas, kan op analoge wijze worden geconcludeerd, dat gedurende de expositie pas na geruime tijd een constant niveau van respiratoire opname wordt bereikt en dat dit niveau laag ligt, terwijl de veneuze concentratie zich te dien tijde dicht bevindt bij de saturatieconcentratie behorende bij de inademiningsconcentratie.

Bij een inert gas vindt géén metabolisme plaats. De weefselclearance is dan gelijk nul, zodat de formules (26), (27), (28) en (29) kunnen worden vereen-

voudigd tot de overeenkomstige formules, die door HATCH en COOK voor de inerte gassen zijn afgeleid.

Thans zal worden nagegaan, wat de invloed op formule (29) is, indien de aangebrachte vereenvoudigingen achtereenvolgens teniet worden gedaan. Allereerst kan de verdelingscoëfficiënt λ_i tussen het weefsel en het bloed ongelijk aan één zijn. Het gevolg hiervan is, dat het distributievolume van het gas in het weefsel λ_i maal zo groot wordt. In formule (29) moet derhalve voor het volume van het weefsel (W) het distributievolume ($\lambda_i W$) genomen worden. Dientengevolge neemt de omvang van het metabolisme per tijdseenheid met eenzelfde factor (λ_i) toe (vergelijk formule (25)).

Vervolgens bestaat het lichaam niet uit één homogeen lichaamsreservoir met een uniforme bloeddoorstroming. Evenals SHEPHARD zou men aan de hand van gegevens van JONES of van SPECTOR het lichaam kunnen indelen in diverse weefsels of weefselcompartimenten met bijbehorende relatieve bloeddoorstroming, waarbij men dan de invloed van de mate van vulling van één compartiment op de snelheid van vulling van andere compartimenten verwaarloost. Bij een indeling in n compartimenten verkrijgt men dan voor het tijdsbeloop van de longclearance een vergelijking, bestaande uit een serie van n paren van telkens één lineaire en één exponentiële term zoals in formule (29). Hierin moet van het cardiorespiratoire transportvermogen U telkens een fractie genomen worden gelijk aan de fractie van het hartminuutvolume, die het betreffende weefsel of weefselcompartiment doorstroomt, terwijl het distributievolume $\lambda_i W$ en de relatieve weefselclearance M aan deze indeling in weefselcompartimenten moet worden aangepast.

Tenslotte werd in het geval van een homogeen lichaamsreservoir verondersteld, dat het metabolisme overal in gelijke mate plaats vindt. Dit houdt in, dat na indeling in diverse weefselcompartimenten het metabolisme van een niet-inert gas in alle compartimenten zou plaatsvinden. In het algemeen echter zal het metabolisme in de lever of de nier plaatsvinden, welke organen tot het eerste weefselcompartiment van JONES behoren. Voor zulk een compartiment zou men dan een gemiddelde weefselclearance M_i kunnen veronderstellen. Voor compartimenten, waarin géén noemenswaard metabolisme plaatsvindt, zoals in het tweede en derde compartiment van JONES, die het spierweefsel en het vetweefsel bevatten, is het gas als inert te beschouwen. De relatieve weefselclearance is dan gelijk aan nul. De lineaire termen behorende bij deze compartimenten zijn dan eveneens gelijk aan nul, terwijl de exponentiële termen worden gereduceerd tot een vorm, die we voor inerte gassen reeds zagen in de formule van SHEPHARD (formule (21)). Men kan stellen, dat ook bij de niet-inerte gassen de verdelingscoëfficiënt tussen weefsel en bloed gelijk aan één is voor de ingewanden en het spierweefsel, aangezien aangetoond is, dat dit bij inerte gassen meestal het geval is (KETY, 1951) en aan het onderscheid inert

tegenover niet-inert geen fysisch, doch een biologisch criterium ten grondslag ligt.

Met bovenstaande aanwijzingen kan formule (29) aan de hand van gegevens van JONES (drie compartimenten; zie voetnoot pag. 13) worden uitgewerkt tot:

$$VIR = F_1 U \frac{M_1 \lambda W_1}{F_1 U + M_1 \lambda W_1} + F_1 U \frac{F_1 U}{F_1 U + M_1 \lambda W_1} e^{-\frac{F_1 U + M_1 \lambda W_1}{\lambda W_1} t} + \\ + F_2 U e^{-\frac{F_2 U}{\lambda W_2} t} + F_3 U e^{-\frac{F_3 U}{\lambda \lambda_3 W_3} t} \quad (30)$$

In formule (30) is de ventilatie als een continu gebeuren voorgesteld, is het longinwasproces verwaarloosd, en is het metabolisme voorgesteld als een lineair stijgende functie van de weefselconcentratie. De conclusies uit dit uitgebreider theoretische model *) verschillen niet van die uit het eenvoudiger model met een homogeen voorgesteld lichaam. Bij deze indeling in compartimenten is echter de invloed van het volgeraken van één van deze compartimenten op de snelheid van vulling van de andere verwaarloosd. De vraag, of een dergelijke indeling is geoorloofd, zal hieronder worden besproken.

Evenals bij de inerte gassen, verloopt deze invloed via achtereenvolgens de gemengd veneuze concentratie, de respiratoire opname en de arteriële concentratie. Bij de *niet-inerte* gassen zal echter het tegelijkertijd met de saturatie toenemende metabolisme deze invloed groter doen zijn. Uit formule (30) kan namelijk met formule (4):

$$\text{opname/minuut} = U (C_I - C\bar{V}) \quad (4)$$

worden berekend, hoe groot de gemengd veneuze concentratie (uitgedrukt in een equivalente luchtconcentratie) is ten tijde van optreden van de toestand van evenwicht tussen respiratoire opname en metabolisme (theoretisch dus op het tijdstip $t = \infty$):

$$C\bar{V}_{t=\infty} = C_I \left\{ 1 - \frac{F_1 M_1 \lambda W_1}{F_1 U + M_1 \lambda W_1} \right\} \quad (31)$$

Deze concentratie kan ook op een andere wijze worden beredeneerd. Hij is namelijk een naar de fractionele doorstroming van de weefsels gewogen gemiddelde van de concentraties van de verschillende weefselcompartimenten. In de weefsels zónder metabolisme zijn op het tijdstip $t = \infty$ de concentraties van het gas gelijk aan de arteriële concentratie. Men kan dan stellen:

$$C\bar{V}_{t=\infty} = F_1 C_{W_1} + (F_2 + F_3) C_a \quad (32)$$

*) Eigenlijk zouden in het eerste weefselcompartiment de weefsels met metabolisme weer moeten worden afgescheiden van de weefsels zónder metabolisme.

Aangezien de respiratoire opname te dien tijde gelijk is aan het metabolisme, kan de gasconcentratie in de weefsels met metabolisme voor dit tijdstip worden berekend met behulp van formules (25) en (30):

$$C_{w_{t=\infty}} = C_I \frac{F_1 \bar{U}}{F_1 \bar{U} + \bar{M}_1 \lambda W_1} \quad (33)$$

Thans kan uit de formules (31), (32) en (33) de arteriële concentratie van het gas op tijdstip $t = \infty$ worden berekend:

$$C_{a_{t=\infty}} = C_I \quad (34)$$

Bij een indeling in weefselcompartimenten aan de hand van de effectieve doorstromingsverhoudingen, waar voor de weefselcompartimenten met metabolisme de formule voor de niet-inerte gassen, en voor de compartimenten zonder metabolisme de formule voor de inerte gassen wordt gebruikt, handelt men, alsof de weefselcompartimenten zonder metabolisme uiteindelijk in evenwicht geraken met de inademingsconcentratie.

Uit formule (30) kan echter de arteriële concentratie op tijdstip $t = \infty$ ook worden berekend met behulp van formule (5e):

$$\text{opname/minuut} = V_A (C_I - C_A) = \lambda Q_c (C_A - C_V) \quad (5e)$$

waarin de arteriële concentratie, uitgedrukt in een equivalente luchtconcentratie, per definitie gelijk is aan de alveolaire concentratie.

Aldus:

$$C_{a_{t=\infty}} = C_I \left\{ 1 - \frac{1}{V_A} \cdot \frac{F_1 \bar{U} \bar{M}_1 \lambda W_1}{F_1 \bar{U} + \bar{M}_1 \lambda W_1} \right\} \quad (35)$$

Ten gevolge van het metabolisme blijft er steeds respiratoire opname plaats vinden. De arteriële concentratie blijft diensgevolge steeds lager dan de inademingsconcentratie. Dit is in tegenstelling met de inerte gassen, waarbij de concentraties in *alle* weefsels op tijdstip $t = \infty$ steeds de equivalente waarde van de inademingsconcentratie bereiken.

Slechts wanneer de waarde van het product van de relatieve weefselclearance ($\bar{M}_1$) en de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht (λ) zeer klein is, kan het verschil tussen de inademingsconcentratie en de equivalente waarde van de arteriële concentratie worden verwaarloosd en zijn de formules (34) en (35) *bij benadering* met elkaar in overeenstemming. Een indeling in weefselcompartimenten, zoals hierboven werd beschreven, zou dan geoorloofd kunnen zijn.

De waarde van het product $\bar{M}_1 \lambda$ kan klein zijn door een zeer kleine relatieve weefselclearance. Het gas wijkt dan in dit opzicht slechts weinig af van een inert gas en hiervoor zagen wij op pagina 16, dat deze indeling in weefselcompartimenten slechts dan is geoorloofd, indien de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht klein is. Indien echter de relatieve weef-

selclearance niet klein is, moet de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht nòg kleiner zijn, wil het product van beide toch nog klein zijn.

Formule (30) geeft dus het tijdsbeloop van de longclearance slechts voor een speciaal geval van een niet-inert gas aan, namelijk een gas waarvan de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht uiterst klein is. In *alle* andere gevallen zal genoemde formule een van de werkelijkheid afwijkend beeld geven, welke afwijking des te groter is naarmate de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht (λ) en de relatieve weefselclearance (M_1) groter zijn.

Voor niet-inerte gassen geldt derhalve in sterker mate dan voor de inerte, dat de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht zeer klein moet zijn, wil men op eenvoudige wijze het lichaam in weefselcompartimenten mogen indelen aan de hand van de effectieve doorstromingsverhoudingen. Een algemeen geldende formule voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van niet-inerte gassen, waarin behalve de onderlinge beïnvloeding van de compartimenten op de snelheid van concentratietoename, ook nog het metabolisme tot uiting komt, zal echter mathematisch waarschijnlijk nog ingewikkelder zijn dan de formule van COPPERMAN (1950) voor de inerte gassen en dit zal voor een algemene toepassing van zulk een formule een belemmering blijven vormen. Evenals bij de inerte gassen werd vermeld, zou deze moeilijkheid kunnen worden voorkomen door gebruik te maken van een electrisch model, zoals MAPLESON (1963) er een aangaf, of door te volstaan met een benadering, zoals in formule (29) is weergegeven. Van de laatste mogelijkheid zal in dit proefschrift gebruik worden gemaakt.

2.4. LITERATUURBESPREKING VAN INHALATIE-EXPERIMENTEN MET NIET-INERTE GASSEN EN DAMPEN

Aan de hand van een mathematische benadering (zie formule (29)) werd in de vorige paragraaf geconcludeerd, dat er bij een onveranderende metabole toestand *) gedurende de expositie aan een niet-inert gas of damp een constant niveau van respiratoire opname optreedt, dat des te hoger ligt en des te sneller wordt bereikt, naarmate het metabolisme van het gas in het lichaam sneller verloopt. Dit niveau van respiratoire opname kan maximaal gelijk zijn aan het cardiorespiratoire transportvermogen, dat zelf afhankelijk is van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. Dit is het geval bij een gas met een zeer snel verlopend metabolisme. Anderzijds is bij een uiterst langzaam verlopend metabolisme de respiratoire opname tenslotte vrijwel nihil.

Het bleek, dat het slechts voor een speciaal geval van een niet-inert gas — namelijk een niet-inert gas met een zeer kleine verdelingscoëfficiënt

*) Het begrip *metabole toestand* zal op pagina 50 nader worden beschouwd.

tussen bloed en lucht — is geoorloofd, het lichaam op eenvoudige wijze aan de hand van relatieve doorstromingsverhoudingen in weefselcompartimenten in te delen. Bij gebruik van het uitgebreider theoretische model (zie formule (30)) kwamen wij voor dit gas tot dezelfde conclusie als voor het eenvoudiger model met een homogeen voorgesteld lichaam (als in formule (29)). Wij stellen derhalve, dat deze conclusie op alle niet-inerte gasen en dampen van toepassing is. In het licht van deze hypothese zullen hieronder literatuurgegevens van inhalatie-experimenten verricht met niet-inerte gasen en dampen worden besproken.

1. *Trichlooraethyleen*

Binnen 24 uur na begin van een expositie aan trichlooraethyleendamp wordt gemiddeld 77% (uiterste waarden bij 8 proefpersonen: 71 en 82%) van de opgenomen hoeveelheid als metaboliet met de urine uitgescheiden (BARTONICEK, 1962). In dezelfde publicatie wordt gemeld, dat de retentie (dit is de fractie van het ademminuutvolume, die van de stof wordt gezuiverd) bij 8 proefpersonen in rust gemeten, gedurende een expositie van 5 uur bij een gemiddelde inademensconcentratie van 1042 mg/m³ constant blijft op een niveau van gemiddeld 58% (uitersten 51 en 64%). Dit is in overeenstemming met SOUCEK e.a. (1952) die een constante retentie van 56–60% vonden na expositie aan een gemiddelde inademensconcentratie van 850 mg/m³ en met SOUCEK en VLACHOVA (1960), die een constante retentie aangeven van 58–70% bij inademensconcentratie van 615 mg/m³. Uit deze gegevens blijkt, dat variatie van de dosis trichlooraethyleen per tijdseenheid over een traject, dat met genoemde inademensconcentraties overeenkomt, geen merkbare invloed uitoefent op de retentie en dus op de longclearance. Dit is in overeenstemming met de theoretische afleiding in 2.3, waarbij de longclearance immers onafhankelijk bleek te zijn van de inademensconcentratie, en houdt dus in, dat in dit traject de relatieve weefselclearance onafhankelijk is van de dosis.

GRANDJEAN e.a. (1955) namen bij een onderzoek in de industrie een constante retentie van 70% aan voor het berekenen van de opgenomen hoeveelheid trichlooraethyleen. De basis voor deze vooronderstelling werd echter niet vermeld. Dit percentage ligt hoger dan bij de andere auteurs, hetgeen mogelijk kan worden verklaard uit het feit, dat de proefpersonen van GRANDJEAN e.a. tijdens het onderzoek arbeid verrichtten, waarbij het cardiorespiratoire transportvermogen, en daardoor ook de longclearance groter kunnen zijn dan in rust.

Terwijl de retentie gedurende een expositie van 5 uur constant is (zie boven), meldden STEWART e.a. (1962), dat bij een expositie van 3 uur aan gemiddeld 1135 mg/m³ trichlooraethyleen de *veneuze* bloedconcentratie na 2 uur is gestabiliseerd op een waarde van ongeveer 21.5 µg/l. De in vitro bepaalde verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht van trichlooraethyleen bedraagt 10 bij 37° C (SOUCEK e.a., 1952; DEFALQUE,

1961). Ten tijde van de constante retentie en de constante veneuze bloedspiegel is derhalve de veneuze concentratie zeer veel lager dan overeen zou komen met de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. In de long zal de veneuze concentratie dan slechts een geringe belemmering opleveren voor de respiratoire opname. Dit houdt in (vergelijk formule (4)), dat de retentie dan een waarde heeft, die weinig verschilt van de bij de betreffende stof behorende bovengrens van retentie. Dit zal aan de hand van een voorbeeld worden toegelicht.

Voor een alveolaire ventilatie en een pulmonale bloeddoorstroming van ieder 6 liter per minuut en een verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht gelijk aan 10, kan een cardiorespiratoir transportvermogen van 5.45 liter per minuut worden berekend (zie formule (7)). Een eventuele opnamebeperkende invloed van de diffusie door de alveolaire membraan wordt hierbij verwaarloosd. Ter verkrijging van een alveolaire ventilatie van 6 liter per minuut heeft men bij een ademprequentie van 16 cycli per minuut en een respiratoire dode ruimte van 150 ml een ademminuut-volume nodig van $6 + (16 \times 0.15) = 8.4$ liter per minuut.

Met deze gegevens kan de bovengrens van de retentie worden berekend op $\frac{5.45}{8.4} \times 100\% = 65\%$. Aangezien de gemelde waarnemingen dicht bij deze bovengrens liggen, is het zeer waarschijnlijk, dat de veneuze concentratie in de long inderdaad vrijwel geen belemmering oplevert voor de respiratoire opname van trichlooraethyleen.

Uit het gegeven van een zeer laag niveau van de veneuze concentratie ten opzichte van de inademingsconcentratie kan worden besloten tot een grote snelheid van de eerste omzetting in het metabolisme van trichlooraethyleen. Dit kan eveneens worden geconcludeerd uit de hoogte van het percentage van de dosis (77%), dat binnen 24 uur na expositie als metaboliet met de urine wordt uitgescheiden, welk percentage nog gedeplatteerd is door de langzame renale uitscheiding van de metaboliet trichloorazijnzuur. De bevinding van STEWART e.a. (1962), dat de veneuze bloedconcentratie van trichlooraethyleen na beëindiging van de expositie zeer snel daalt, is hiermede in overeenstemming.

De variatie in retentiepercentage tussen de verschillende personen kan veroorzaakt zijn door verschillen in ventilatie (zowel wat betreft frequentie als ademvolume) en in pulmonale bloeddoorstroming. Gegevens, die een conclusie hieromtrent mogelijk zouden maken, ontbreken in de desbetreffende publicaties.

2. Benzeen

Bij mensen wordt een grote fractie (50–70%) van een bij inhalatie opgenomen hoeveelheid benzeen als metaboliet uit het lichaam verwijderd (SRBOVA e.a., 1950; WILLIAMS, 1959).

Uit proeven met konijnen bleek, dat na lage doses benzeen (0.25–0.5 g/kg) per os of per injectionem toegediend, 30–40% van de dosis onveranderd uitgeademd werd, terwijl dit percentage 55–75% bedroeg na hogere doses (1 g/kg) (PARKE en WILLIAMS, 1950). Mogelijk verloopt het metabolisme in dit dosistraject niet parallel met de dosis en moet men voor genoemd dosistraject een kromlijinig verband aannemen tussen het metabolisme en de weefselconcentratie, ten gevolge van het benaderen van de maximale metabole capaciteit van het weefsel.

PAGNOTTO e.a. (1961) vonden bij mensen een rechtlijinig verband tussen de benzeenconcentratie in de inademiingslucht tijdens de expositie en de renale uitscheiding van phenol (een metaboliet van benzeen) aan het einde van de expositie tot waarden van ongeveer 900 mg phenol per liter urine. Dit betreft inademiingsconcentraties tussen 80 en 400 mg/m³.

BARDOEJ e.a. (1962) meldden bovendien, dat de renale uitscheiding van phenol na expositie aan benzeen een exponentieel tijdsbeloop vertoonde met een halfwaardetijd van 4½ uur. Binnen 24 uur is derhalve 97% van de hoeveelheid van deze metaboliet uitgescheiden, hetgeen in overeenstemming is met de gegevens van WILLIAMS (1959), die tevens vermeldde, dat deze hoeveelheid equivalent is aan ongeveer een kwart van de dosis. Men kan derhalve stellen dat het metabolisme van benzeen redelijk snel verloopt en in het lagere dosistraject parallel loopt met de weefselconcentratie.

SRBOVA e.a. (1950) vonden, dat gedurende de eerste 15 minuten van een 2 à 3-urige expositie aan een benzeenconcentratie van 150 tot 350 mg/m³ de retentie sterk daalde, waarna deze gedurende de verdere tijd slechts weinig meer afnam. De retentie bedroeg dan in de meeste gevallen ongeveer 50%. In een voorbeeld van deze experimenten vermeldden zij het ademminuutvolume en de bijbehorende retentie gedurende een periode van 1½ uur. De retentie daalde tussen 15 minuten en 1½ uur van 59% tot 50%, het ademminuutvolume steeg echter tegelijkertijd van 6.2 tot 7.1 liter per minuut. Berekenen we hieruit de longclearance (= $V_I R$), dan verkrijgen we slechts een daling van 3.66 tot 3.55 liter per minuut. Dit is dus een daling van de longclearance van slechts 3% tegen een daling van de retentie van 15%. In dit zelfde experiment daalde de retentie tussen 5 en 15 minuten van 62% tot 59%, doch nam het ademminuutvolume toe van 5.8 tot 6.2 liter per minuut. De longclearance stijgt dan van 3.60 tot 3.66 liter per minuut, waaruit volgt, dat bij gelijkblijvende inademiingsconcentratie de respiratoire opname eveneens toeneemt. Dit is dus in tegenstelling met hetgeen door de daling van de retentie wordt gesuggereerd. Bij deze berekening is het van belang te weten, of het ademminuutvolume is veranderd door variatie van de ademfrequentie of van het ademvolume, of van beide. Indien immers de invloed van een toename van de ademfrequentie op de alveolaire ventilatie door een gelijktijdige afname van het ademvolume weliswaar wordt geneutraliseerd, neemt desondanks de venti-

latie van de respiratoire dode ruimte toe. Daarbij wordt dan de respiratoire opname niet beïnvloed, doch neemt de retentie af. Bovendien kan ook de alveolaire ventilatie niet constant zijn.

Uit de daling van de retentie concludeerden de auteurs, dat de retentie na vele uren tot nul zal naderen, namelijk wanneer er een saturatie zou zijn opgetreden. Dat dit na 1 à 1½ uur nog niet het geval zou zijn, adstrueren zij met de bevinding, dat in dit onderzoek de veneuze concentratie aan het einde van de expositie nog niet de waarde had bereikt, die overeenkomt met de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht. Deze is in vitro bepaald op 7.78 (TEISINGER en SKRAMOVSKY, 1947). Het tijdsbeloop van de veneuze concentratie vermeldde SRBOVA e.a. echter niet.

Indien evenwel door het metabolisme steeds benzeen aan het lichaam wordt onttrokken, moet er steeds respiratoire opname blijven plaats vinden. De veneuze concentratie moet dan steeds lager blijven dan de waarde, die met de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht overeenkomt.

BENES e.a. (1962) beschreven een retentie-evenwicht voor benzeen, waarvan de hoogte van het niveau echter in het beschikbare referaat niet wordt vermeld. Tevens namen zij waar, dat er ten gevolge van de toename van de ventilatie bij inspanning een grotere opname van benzeen optreedt. Dit laatste hebben zij afgeleid uit de verhoogde renale uitscheiding van phenol en het voor dit dosistraject gevonden lineaire verband tussen de opgenomen hoeveelheid benzeen en de met de urine uitgescheiden hoeveelheid phenol.

Aangezien bij expositie aan benzeen de retentie na 15 minuten vrijwel constant is, menen wij te mogen stellen, dat op dit tijdstip een constant niveau van longclearance is opgetreden.

3. Zwavelkoolstof

Bij konijnen wordt in totaal 85–90% van een ingespoten hoeveelheid zwavelkoolstof omgezet (MCKEE e.a., 1943); voor mensen wordt eenzelfde percentage omzetting van de bij inademing gereteneerde hoeveelheid zwavelkoolstof vermeld (TEISINGER en SOUCEK, 1949). Deze percentages werden berekend uit de hoeveelheden zwavelkoolstof, die in onveranderde vorm met uitademingslucht en urine werden geëlimineerd, waarbij de renale eliminatie slechts een minimale hoeveelheid betreft. Van de hoeveelheid zwavelkoolstof, die aan het einde van een expositie in het bloed aanwezig is, wordt volgens MCKEE e.a. het grootste deel gedurende het eerste half uur hieruit geëlimineerd; totale eliminatie echter duurt volgens hen enkele uren. Volgens TEISINGER en SOUCEK daalt de bloedconcentratie gedurende het eerste uur na expositie tot een kwart van de oorspronkelijke hoeveelheid, terwijl na twee uren de stof uit het bloed verdwenen is. De concentratie van zwavelkoolstof in de uitademingslucht daalt met dezelfde snelheid (MCKEE e.a.; TEISINGER en SOUCEK; TAHARA, 1961; HARASHIMA en MASUDA, 1962).

Gedurende een expositie van honden en mensen aan respectievelijk 78–187 mg/m³ en 62–78 mg/m³ zwavelkoolstofdamp nam de retentie de eerste tijd geleidelijk af totdat deze zich na 30–60 minuten op een niveau stabiliseerde (MCKEE). Dit werd bevestigd door TEISINGER en SOUCEK, die vonden, dat de retentie vanaf de 45e minuut 40% bedroeg, en door HARASHIMA en MASUDA, die een retentieniveau aangeven van 35%, dat na 40 minuten werd bereikt.

TAHARA gaf eveneens een niveau van 35% aan, dat bij een industriële expositie bestond, doch vermeldde daarbij niet de tijd van het begin van genoemd niveau.

MCKEE e.a. meldden nog, dat het tijdstip, waarop het retentieniveau bereikt werd, bij hogere inademingsconcentraties later optrad dan bij de lagere inademingsconcentraties, terwijl dan ook de desaturatie langzamer verliep.

HARASHIMA en MASUDA vermeldden, dat het percentage van de dosis zwavelkoolstof, die onveranderd met de uitademingslucht geëlimineerd wordt, bij de hogere doses groter is dan bij de lagere doses. Wanneer men uitgaat van de gedachte, dat de hoeveelheid, die niet meer wordt uitgeademd, via het metabolisme geëlimineerd wordt, betekenen de bevindingen van MCKEE e.a. en van HARASHIMA en MASUDA, dat bij hogere doses hiervan een kleinere fractie wordt omgezet. Ditzelfde verschijnsel zagen we reeds bij benzeen. Ook hier zou dit te verklaren zijn door het feit, dat bij grotere doses, dus grotere weefselconcentraties, ten gevolge van het benaderen van de maximale metabole capaciteit de relatieve weefselclearance af kan nemen.

De verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht van zwavelkoolstof werd door MCKEE e.a. berekend op 2 à 3. In een latere publicatie geeft MCKEE (ref. PATTY, 1958) hiervoor een waarde van 5 op. Deze gegevens berusten op inhalatie-experimenten, waarbij ten tijde van een constant zijn van de bloedconcentratie de verhouding ervan tot de inademingsconcentratie werd berekend. Wanneer echter ten gevolge van metabolisme nog respiratoire opname plaatsvindt, is de alveolaire concentratie, waarmee de arteriële concentratie in evenwicht is, lager dan de inademingsconcentratie. De verhouding tussen de concentraties in het bloed en in de inademingslucht zal dan kleiner zijn dan de verdelingscoëfficiënt.

Uit bovenstaande literatuurreferaten blijkt, dat zwavelkoolstof een niet-inerte stof is en dat bij expositie aan de damp vrij snel een constant niveau van de retentie optreedt. Het tijdstip waarop dit niveau wordt bereikt, is waarschijnlijk mede van de omvang van het metabolisme afhankelijk, gezien de verschillen tussen hoge en lage doses.

4. Nitrobenzeen

De eliminatie van nitrobenzeen in de vorm van metabolieten geschiedt slechts langzaam. WILLIAMS (1959) gaf aan, dat bij konijnen in 4–5 dagen

60% van de dosis (0.25 g/kg) in de vorm van verschillende metaboliëten wordt uitgescheiden. SALMOWA e.a. (1963) vonden deze langzame uitscheiding ook bij mensen en gaven voor de exponentiële eliminatie van één van de metaboliëten: p-nitrophenol, een halfwaardetijd aan van ongeveer 60 uren. In onveranderde vorm echter wordt nitrobenzeen bij konijnen voor slechts 0.6% van de dosis (0.5% met de uitademingslucht en 0.1% met de urine) uitgescheiden (WILLIAMS). De geringe omvang van het percentage van de dosis dat onveranderd uitgescheiden wordt, duidt erop, dat de eerste omzetting van nitrobenzeen snel moet verlopen. De concentratie in het gemengd-veneuzo bloed in de long blijft dan laag, waardoor de tegendruk tegen de opname gering is. De retentie mag dan gedurende de expositie slechts weinig dalen. SALMOWA e.a. (1963) vonden, dat gedurende een expositie van 6 uur aan 5–30 mg nitrobenzeen/m³ de retentie geleidelijk van 87% in het eerste uur tot 73% in het zesde uur daalde zonder een niveau te hebben bereikt. Het hoge percentage retentie gedurende het eerste uur en ook nog gedurende het zesde uur duidt erop, dat de oplosbaarheid van nitrobenzeen in het bloed groot moet zijn. Als aanwijzing hiervoor kan het feit dienen (HODGMAN, 1957), dat nitrobenzeen bij 20° C ongeveer driemaal zo goed oplosbaar is in water als benzeen, dat een verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht van 7.78 bezit. Bovendien voert de hoogte van deze percentages tot de veronderstelling, dat bij de aanvang van de experimenten hyperventilatie heeft plaatsgehad, die zich gedurende de expositie normaliseerde. Deze veronderstelling wordt gesteund door het feit dat voor de toediening van de damp een gasmasker werd gebruikt, bij gebruik waarvan immers gemakkelijk variaties in ademtype kunnen voorkomen.

In de publicatie wordt echter geen melding gemaakt van het ademvolume en van de ademfrequentie en men kan derhalve niet nagaan of de daling van de retentie gedurende de expositie veroorzaakt wordt door verandering in ademtype.

5. Toluëen

Bij konijnen wordt gedurende 12 uur na toediening 18% van een orale dosis toluëen onveranderd met de uitademingslucht uitgescheiden (SMITH e.a., 1954). Bij de mens wordt 16% van de hoeveelheid, die bij inhalatie van toluëndamp wordt opgenomen, onveranderd uitgescheiden met de uitademingslucht (SRBOVA en TEISINGER, 1952). Van het overige deel van de gereteneerde hoeveelheid toluëen (84%) wordt vrijwel alles binnen 24 uur als hippuurzuur uitgescheiden (SRBOVA en TEISINGER, 1953). Toluëen is derhalve een niet-inerte stof, waarvan het metabolisme snel verloopt. Uit inhalatie-experimenten met inademingsconcentraties variërend van 271–1177 mg/m³ toluëndamp gedurende 5 uur bleek, dat de retentie bij 12 proefpersonen op een constant niveau van 53% gehandhaafd bleef (SRBOVA en TEISINGER, 1952).

6. *Aethylbenzeen*

Van een orale dosis aethylbenzeen wordt ongeveer 85–90% als metaboliet uitgescheiden (WILLIAMS, 1959), waarbij echter het tijdsbestek niet werd vermeld. Het tijdsbeloop van de retentie bij expositie gedurende 8 uur aan 440 en 800 mg/m³ aethylbenzeen geeft een „retentie-equilibrium” te zien op een peil van 45–50% (BARDODEJ en BARDODEJOVA, 1961). Longfysiologische gegevens worden in de publicatie niet vermeld.

7. *Styreen*

DANISHEFSKY en WILLHITE (1954) vonden, dat bij konijnen van een geïnjecteerde hoeveelheid met radioactief koolstof gemerkt styreen binnen 24 uur ongeveer 83% als metaboliet met de urine en slechts 3% in onveranderde vorm met de uitademingslucht uit het lichaam wordt geëlimineerd. BARDODEJ e.a. (1961) meldden, dat bij de mens van de bij inhalatie-experimenten opgenomen hoeveelheid styreen minder dan 10% als zodanig weer wordt uitgeademd. Bij expositie van 8 uur aan 550 en 1000 mg/m³ geeft het tijdsbeloop van de retentie een niveau te zien van 45–50%. Twee andere publicaties geven hiervoor waarden aan van 60% (BARDODEJ, 1963) en van 56% (VRBA e.a., 1963).

FIŠEROVA en TEISINGER (1963) voerden twee series inhalatie-experimenten met styreen uit gedurende een expositietijd variërende van 2 tot 5 uur. De concentratie in de inademingslucht bedroeg omstreeks 100 mg/m³. Om de mate van adsorptie aan de slijmvliezen na te gaan werd door de proefpersoon in de ene serie door de neus in-, en door de mond uitgeademd, terwijl in de andere serie zowel werd in- als uitgeademd door de mond. In beide series experimenten bleef de retentie gedurende de gehele expositie op een constant niveau, dat in het eerste geval 66% en in het tweede geval 59% bedroeg, waarbij de auteurs vermeldden, dat het retentieniveau reeds in de eerste minuut van expositie zou bestaan. Het zich op een niveau instellen van de retentie zou dan uiterst snel moeten hebben plaatsgevonden en wel binnen de tijd, die voor het longinwasproces benodigd is (1 à 2 minuten).

Het verschil in retentie tussen beide series experimenten werd door de auteurs toegeschreven aan een adsorptie aan het neusslijmvlies, waarbij echter geen aandacht werd geschonken aan eventuele verschillen in ademtype.

De concentratie van styreen in de alveolaire lucht, verkregen door maximale expiratie, bedroeg bij deze experimenten $5.9 \pm 2.6\%$ van de inademingsconcentratie (gemiddelde van 23 bepalingen $\pm$ standaardafwijking).

De publicaties geven alle een retentieniveau aan bij expositie aan de damp van styreen. Aangezien geen melding gemaakt werd van long-

fysiologische gegevens, is niet uit te maken in hoeverre de verschillen in retentieniveau kunnen worden toegeschreven aan variaties in ademhaling.

Samenvatting literatuurbespreking van inhalatie-experimenten met niet-inerte gassen

Bij vrijwel alle hierboven gerefereerde inhalatie-experimenten met niet-inerte gassen en dampen werd vroegtijdig gedurende de expositie een retentieniveau bereikt. Slechts één onderzoek, en wel een dat nitrobenzeen betreft, week hiervan af, waarvoor bij de bespreking van deze experimenten een mogelijke verklaring werd gegeven.

Wij zijn van mening, dat de resultaten van deze inhalatie-experimenten de in 2.3 vermelde theoretische benadering van de respiratoire opname van niet-inerte gassen en dampen steunen. In hoeverre echter de verschillen in retentieniveau tussen de verschillende onderzoeken bij iedere stof kunnen worden toegeschreven aan verschillen in ademminuutvolume en ademfrequentie, kan niet worden nagegaan, aangezien deze longfysiologische gegevens niet werden vermeld. Bovendien bestaat de mogelijkheid, dat bij hogere inademiingsconcentraties (dus hogere doses) de relatieve weefselclearance kleiner is dan bij lagere inademiingsconcentraties ten gevolge van een benaderen van de maximale metabole capaciteit van de weefsels.

Slechts enkele inhalatie-experimenten werden uitgevoerd tijdens het verrichten van arbeid, waarbij echter de intensiteit van de arbeid niet werd vermeld. GRANDJEAN e.a. gaven voor arbeid voor trichlooraethyleen een hogere retentie op dan de andere onderzoekers voor rust vonden; TAHARA kwam voor zwavelkoolstof op eenzelfde retentie als de rustwaarden van anderen, terwijl BENES e.a. voor benzeen wel een grotere respiratoire opname tijdens arbeid meldden, doch geen getal voor de retentie aangaven. Zonder gegevens betreffende ademminuutvolume en ademfrequentie kunnen de retentiewaarden van arbeid en rust niet worden vergeleken.

Over de invloed van variatie van inademiingsconcentratie en ademtype en van het verrichten van arbeid op het tijdsbeloop van de respiratoire opname van niet-inerte gassen en dampen in het algemeen en van styreen-damp (het object van dit proefschrift) in het bijzonder leveren de besproken publicaties slechts zeer weinig gegevens. Dit probleem stond derhalve open voor bewerking.

3. INHALATIE-EXPERIMENTEN MET STYREEN-DAMP

3.1. INLEIDING — CONCRETE VRAAGSTELLING

Bij de literatuurbespreking van de inhalatie-experimenten bleek, dat gedurende een expositie aan verscheidene niet-inerte gassen en dampen, waaronder styreen, de retentie zich na een initiële daling instelde op een niveau, dat gedurende de verdere expositie constant was. Dit niveau, dat bij inhalatie van styreen reeds in de eerste minuut van expositie zou bestaan, vertoonde echter van onderzoek tot onderzoek bij eenzelfde stof belangrijke verschillen. Zo werden voor het retentieniveau van styreen in rust waarden gemeld van 45% tot 66%. Gesteld werd, dat deze verschillen veroorzaakt zouden kunnen worden door variatie in ademtype. Dit voert dus tot de veronderstelling, dat de retentie ten tijde van het niveau door spontane veranderingen van ademminuutvolume en ademfrequentie niet geheel constant is.

De dubbele vraag, of deze veronderstelling juist is en zo ja, of de retentie ten tijde van het niveau wel constant is, indien de invloed van verandering in ademtype wordt uitgeschakeld, vormde het uitgangspunt van het experimentele onderzoek. Vervolgens werd nagegaan, in welke mate de longclearance, die een betere maat is voor de opgenomen dosis per minuut dan de retentie, door variatie van ademtype en van inademingsconcentratie wordt beïnvloed. Tenslotte werd de invloed van het verrichten van arbeid op de longclearance onderzocht.

In dit onderzoek werd, gezien het belang van het ademtype, gedurende ieder experiment geademd met een constante frequentie.

De inhalatie-experimenten verricht met styreendamp, die in dit hoofdstuk zullen worden beschreven, omvatten dus onderzoekingen naar de invloed op de respiratoire opname per minuut van styreen van de volgende factoren:

1. expositieduur,
2. inademingsconcentratie,
3. ademtype van de proefpersoon,
4. het verrichten van arbeid door de proefpersoon.

Bij het verwerken van de experimentele gegevens werd gebruik gemaakt van de mathematische benadering voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van niet-inerte gassen en dampen, zoals deze in paragraaf 2.3 (formule (29)) werd omschreven, en waarbij als belangrijkste vereenvoudiging het lichaam wordt opgevat als zijnde homogeen.

3.2. METHODIEK

3.2.1. Apparatuur

In figuur 3.1 is de proefopstelling schematisch weergegeven. Kamerlucht wordt met behulp van pomp A met een hoeveelheid van ongeveer 100 liter per minuut door een metalen mengvat (afmetingen: $60 \times 70 \times 90$ cm) gezogen na in een verdampingstoestel met styreendamp te zijn opgeladen. Dit toestel bestaat uit een glazen vat, dat zich in een thermostatisch geregeld waterbad van 65°C bevindt en waarin via een naaldventiel styreen wordt gedruppeld. De instroomopening in dit vat is tangentieel gericht ter verkrijging van een goede werveling van de lucht. Uit het centrum van het mengvat ontspringt een metalen buis, die het in te ademen luchtmengsel naar het ademventiel voert. De overmaat lucht, die door pomp A door het mengvat wordt gezogen, heeft als voordeel, dat wisselingen in hoeveelheid door de proefpersoon verbruikt, slechts geringe invloed uitoefenen op de concentratie van styreen in het mengvat.

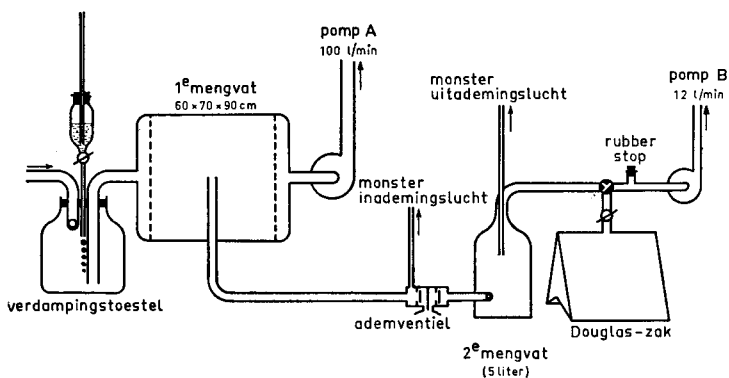


fig. 3.1 Schema van de proefopstelling van de inhalatie-experimenten met styreen-damp.

Vanaf het ademventiel, dat van een metalen mondstuk is voorzien, wordt de uitademingslucht met een glazen buis naar een tweede mengvat (een glazen fles met een inhoud van 5 liter) gevoerd. Ook hier is ter bevordering van een goede luchtmenging de invoeropening tangentieel geplaatst. Van het tweede mengvat stroomt de uitademingslucht door een glazen buis en na 50 cm door een rubber buis naar een driewegkraan. Hieraan is enerzijds een DOUGLAS-zak verbonden ter bepaling van het ademminuutvolume, anderzijds is pomp B geplaatst, die is afgesteld op een zuigsnelheid van 12 liter per minuut. Met deze pomp wordt vóór ieder experiment het gehele systeem gedurende één uur met het in te ademen luchtmengsel doorgezogen om er voor te zorgen, dat direct aan het begin van de inhalatie de betreffende styreenconcentratie wordt in-

geademd. Het ademventiel is gedurende deze periode voorzien van een metalen kapje in plaats van het mondstuk.

In de buis tussen de driewegkraan en pomp B bevindt zich een T-stuk, waarvan het dwarsbeen met een rubber stop kan worden afgesloten. Door verwijdering van deze stop kan bij het begin van de inhalatie tegelijkertijd pomp B worden uitgeschakeld en het systeem met de kamerlucht in verbinding worden gesteld. Uit de inademingszijde van het ademventiel en uit het midden van het tweede mengvat ontspringen twee glazen capillaire buisjes voor het nemen van luchtmonsters ter bepaling van de inademingsconcentratie en de gemiddelde uitademingsconcentratie van styreen. Alle buizen, waardoorheen lucht met styreendamp wordt gevoerd, bestaan uit glas of metaal tot de plaats, waar de styreenconcentratie in de lucht niet meer ter zake doet, aangezien styreen de eigenschap bezit op te lossen in rubber en plastics. Om deze reden is ook het mondstuk van het ademventiel vervaardigd van metaal.

3.2.2. Bepalingsmethoden

De luchtmonsters werden met een hoeveelheid van één liter per minuut door een wasflesje met aethanol 96% gezogen, waar de styreendamp volledig in oplost. In een tweede wasflesje, in serie met het eerste geplaatst, kon geen styreen meer worden aangetoond. Het gehalte aan styreen in de aethanol werd spectrophotometrisch bepaald bij een golflengte van 248 $m\mu$.

Voor de monsterneming werd gebruik gemaakt van een met water gevulde fles, die voorzien was van een geijkt peilglas en aan de onderzijde van een uitstroomopening met een kraan. De bovenzijde van de fles was verbonden met het wasflesje. Het volume van het luchtmonster werd bepaald door de vermindering van het watervolume in de fles, dat op het peilglas werd afgelezen. De zuigsnelheid werd met de kraan in de uitstroomopening van de fles geregeld.

Voor het bepalen van de inademingsconcentratie werd gedurende twee minuten één luchtmonster van 2 liter doorgezogen. Voor het bepalen van de gemiddelde uitademingsconcentratie werd gedurende dezelfde twee minuten tweemaal één monster van 1 liter genomen, van welke beide uitkomsten het gemiddelde werd berekend.

Vanaf vlak vóór tot even na de monsterneming werd de uitademingslucht met behulp van de driewegkraan in de DOUGLAS-zak opgevangen. Het openen en sluiten van de zak geschiedde steeds bij het begin van een inademing. Het volume uitademingslucht in de DOUGLAS-zak werd met een natte gasmeter gemeten. Uit de som van dit volume en dat van de beide monsters uitademingslucht werd met behulp van de vultijd van de zak het ademminuutvolume berekend. Alle volumina werden omgerekend in BTPS-eenheden (Body Temperature: 37° C, Pressure: 760 mm Hg, Saturated: met waterdamp).

3.2.3. Procedure

Het onderzoek werd verricht bij drie volwassen manlijke proefpersonen. De leeftijd, de lengte en het gewicht van deze personen zijn vermeld in tabel 3.1.

Gedurende de experimenten ademde de proefpersoon door het mondstuk, waarbij de neus met behulp van een neusklem werd dichtgehouden. De proefpersoon zat daarbij op een fietsergometer volgens MÜLLER, waarbij gedurende de rustexperimenten niet, en tijdens het verrichten van arbeid met een belasting van 150 Watt en een frequentie van 60 cycli per minuut werd getrapt. De polsfrequentie werd iedere minuut bepaald. De ademfrequentie werd tijdens ieder experiment constant gehouden door de proefpersoon op geleide van een metronoom te laten ademen, waarbij hij vrij werd gelaten zijn ademminuutvolume aan de ademfrequentie aan te passen.

Bij de *langeduur experimenten in rust* werden gedurende de 14e en de 15e minuut van ieder kwartier de gemiddelde in- en uitademingsconcentratie en het ademminuutvolume bepaald. Hiermede en met de constante ademfrequentie werden het ademvolume ($= V_T$), de retentie

$(R = \frac{C_I - C_E}{C_I})$, de longclearance ($= V_{IR}$), en de longclearance per ademhaling ($= V_{IR}$) berekend. Deze waarden zullen met de tijdstippen $t = 15, 30$, enz., worden aangeduid, alhoewel strikt genomen het gemiddelde tijdstip van bepaling één minuut eerder ligt. De duur van deze experimenten bedroeg bij proefpersoon A twee uur en bij proefpersoon B één uur.

De procedure van de *korteduur experimenten in rust* verschilde slechts daarin van die van *langeduur*, dat de bepalingen van de luchtconcentraties en van het ademminuutvolume slechts éénmaal plaats vonden per experiment en wel gedurende de 6e en de 7e minuut van inhalatie (gemiddeld dus op tijdstip $t = 6$).

De procedure van de *inhalatie-experimenten tijdens het verrichten van arbeid* was dezelfde als van de *korteduur experimenten in rust*. De inhalatie werd in deze serie pas aangevangen na 15 minuten fietsen, gedurende welk tijdsbestek de polsfrequentie zich op een verhoogd niveau stabiliseerde.

De *inademingsconcentratie* bedroeg bij de *langeduur experimenten*, bij de *korteduur experimenten in rust* bij proefpersoon B en bij de experimenten tijdens het verrichten van arbeid ongeveer 1 mg/l, terwijl deze concentratie bij de *korteduur experimenten* bij de proefpersonen A en C werd gevarieerd van ongeveer 0.5 tot 3.6 mg/l.

De *ademfrequentie* bedroeg 16 cycli per minuut bij de *langeduur experimenten* bij proefpersoon A; bij alle andere series werd deze frequentie van experiment tot experiment gevarieerd.

TABEL 3.1

proefpersoon	A			B			C	
leeftijd	30 jr.			31 jr.			40 jr.	
lengte	1.86 m			1.76 m			1.82 m	
gewicht	82 kg			74 kg			86 kg	
aard der experimenten	rust		arbeid	rust		arbeid	rust	arbeid
tijdsduur inhalatie	120 min	7 min	7 min	60 min	7 min	7 min	7 min	7 min
aantal experimenten	7	49	15	4	24	15	50	15
aantal bepalingen per experiment	8	1	1	4	1	1	1	1
gemiddeld niveau van inademiingsconcentratie in mg/l	—	0.5	—	—	—	—	0.6	—
	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9
	—	1.8	—	—	—	—	1.8	—
	—	3.6	—	—	—	—	3.6	—
ademfrequentie in c.p.m.	—	6	—	6	6	—	6	—
	—	8	—	8	8	—	8	—
	—	12	—	—	—	—	—	—
	16	16	16	16	16	16	16	16
	—	—	18	—	—	18	—	18
	—	24	24	24	24	24	24	24
	—	32	—	—	—	—	32	—
tabel-nummer van alle meetgegevens	I-A	II-A	III-A	I-B	II-B	III-B	II-C	III-C

In tabel 3.1 is schematisch weergegeven, welke en hoeveel experimenten door ieder der proefpersonen werden uitgevoerd. In deze tabel is tevens aangegeven de nummering van de tabellen achter in het proefschrift, waarin alle meetgegevens en de hieruit berekende waarden zijn verzameld.

De statistische methodieken, die in dit proefschrift zijn toegepast, zijn alle ontleend aan de boeken van DE JONGE (1963, 1964).

3.3. RESULTATEN VAN DE INHALATIE-EXPERIMENTEN MET STYREENDAMP

3.3.1. *De invloed van de expositieduur en ten dele ook van het ademtype op de retentie en op de longclearance van styreen*

In deze paragraaf zullen enige inhalatie-experimenten worden besproken in het licht van de vraag, of de retentie ten tijde van het niveau werkelijk constant is bij uitschakeling van invloed van wisselingen van ademminuutvolume en ademfrequentie. Dit niveau zou zich volgens de literatuurgegevens vroegtijdig gedurende de expositie instellen.

Eerst zal een serie experimenten van twee uur bij proefpersoon A worden besproken, waarbij de ademfrequentie steeds 16 cycli per minuut bedroeg. De retentie en het ademminuutvolume werden telkens aan het einde van ieder kwartier expositieduur bepaald. Aangezien de ademfrequentie constant was, zouden eventuele wisselingen in omvang van de retentie mogelijk zijn toe te schrijven aan de spontane variatie in ademvolume.

Vervolgens zullen de bevindingen van deze serie experimenten worden vergeleken met die van een serie van 8 korteduur experimenten, die door dezelfde proefpersoon eveneens bij een ademfrequentie van 16 cycli per minuut werden uitgevoerd. Bij deze korteduur experimenten werden retentie en ademminuutvolume telkens gedurende de 6e en 7e minuut (gemiddeld dus op $t = 6$) van de expositie bepaald. Deze vergelijking is speciaal gericht op de vraag, op welk tijdstip de retentie zich op een niveau heeft ingesteld.

Tenslotte zal de invloed van variatie van de ademfrequentie worden besproken aan de hand van een serie experimenten van één uur bij proefpersoon B, waarbij ieder experiment werd uitgevoerd bij een andere ademfrequentie en wel bij 6, 8, 16 en 24 cycli per minuut, waarna de bevindingen van deze serie zullen worden vergeleken met die van de korteduur experimenten bij deze proefpersoon.

Een eventuele invloed van de inademiningsconcentratie op de omvang van de retentie zal in de volgende paragraaf worden besproken. Hier zij reeds vermeld, dat deze invloed in het onderhavige concentratie-traject niet tot uiting komt.

Het tijdsbeloop van de retentie en dat van de bijbehorende waarden van het ademminuutvolume van de 7 experimenten bij proefpersoon A zijn in figuur 3.2 weergegeven. Per experiment blijkt de omvang van de retentie wisselingen te vertonen, die vaak parallel lopen met de wisselingen van het ademminuutvolume. Ook het niveau van de retentie verschilt van experiment tot experiment (uiterste waarden: 0.50 en 0.64), waarbij de richting van het verschil gelijk is aan die bij het ademminuutvolume.

De uitkomsten van deze serie experimenten werden statistisch onderzocht. Bij deze analyse is de ontbrekende waarde van het ademminuutvolume op de 60e minuut in experiment 4 ingeschat, en is het (in figuur 3.2 niet weergegeven) uitbijtende waarnemingspaar op de 75e minuut in experiment 7 wel gebruikt.

Aangezien op theoretische gronden wordt verwacht, dat de relatie tussen de retentie en het ademminuutvolume niet lineair is, werd bij deze analyse uitgegaan van verdelingsvrije toetsen. De retentie vertoont tijdens de duur van de expositie geen verloop (toets tegen verloop: $P_D = 0.91$). Wel blijkt er een significant verschil te bestaan tussen de gemiddelde waarden van de retentie op de verschillende tijdstippen (toets van FRIEDMAN: $P = 0.01$).

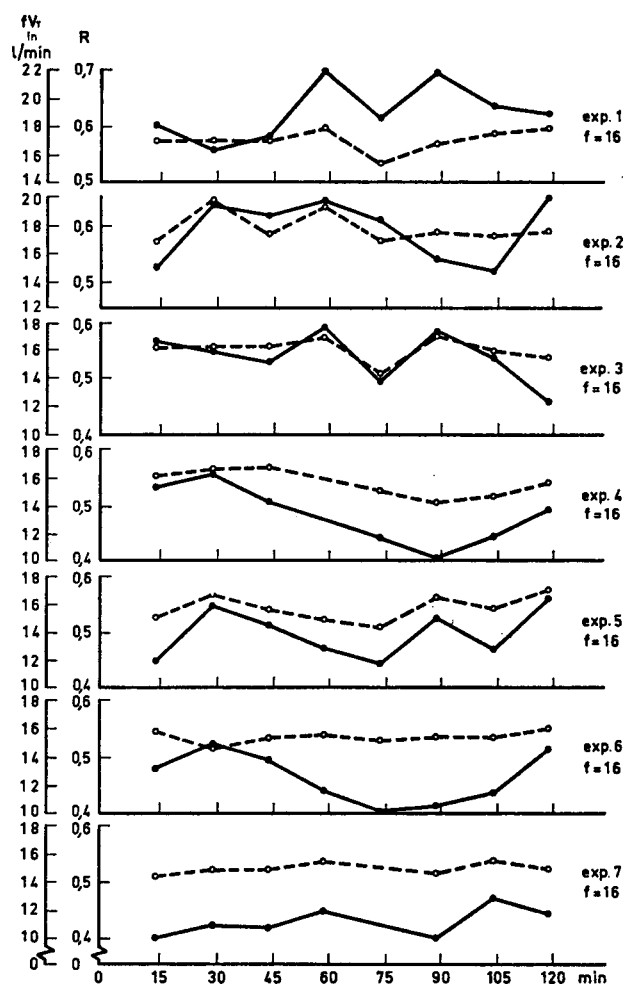


fig. 3.2 Het tijdsbeloop van het ademminuutvolume fV_T , —•—, en van de retentie van styreen R , o --- o, van de langeduur experimenten bij proefpersoon A (ademfrequentie $f = 16$).

Deze significantie wordt voornamelijk veroorzaakt door overwegend lage waarden van de retentie op de 75e minuut van expositie.

Het ademminuutvolume vertoont evenmin een verloop tijdens de expositie (toets tegen verloop: $P_d = 0.99$). Ook hier bestaat er een significant verschil tussen de gemiddelde waarden op de verschillende tijdstippen (toets van FRIEDMAN: $P = 0.03$) en wordt de significantie op dezelfde wijze veroorzaakt als bij de retentie het geval was. De bijdragen van ieder tijdstip in de toetsingsgrootte van de toets van FRIEDMAN (dus de verschillen tussen de verkregen en de verwachte rangsommen per tijdstip) bij de retentie vertonen een goede overeenkomst met die bij het ademminuutvolume (toets van SPEARMAN: $r = 0.98$; $P_d = 0.01$). Het is dus zeer waarschijnlijk, dat de waarden van de retentie en die van het ademminuutvolume positief met elkaar correleren. Dit blijkt dan ook zeer duidelijk het geval te zijn wanneer men de toets van SPEARMAN op alle $7 \times 8 = 56$ waarnemingen toepast ($r = 0.85$; $P_d \ll 0.001$). Het ligt voor de hand, dat in deze correlatie de retentie afhankelijk is van het ademminuutvolume en niet andersom. Dit houdt in, dat de variatie van het verschil tussen de rangnummers van retentie en van bijbehorend ademminuutvolume het gevolg is van variatie van de retentie en niet van variatie van het ademminuutvolume. Hieruit volgt, dat indien op enig tijdstip de retentie groter is dan met het ademminuutvolume zou overeenkomen, het rangnummerverschil meer positief of minder negatief is dan op de andere tijdstippen, en dat bij een kleinere retentie het omgekeerde het geval is.

De verdeling van deze rangnummerverschillen blijkt niet significant af te wijken van een standaard normale verdeling (toets van KOLMOGOROV-SMIRNOV: $P = 0.15$). Dientengevolge kunnen de invloed van de expositieduur en die van de afzonderlijke experimenten op de omvang van de retentie apart worden onderzocht met behulp van een variantieanalyse. De invloed van het ademminuutvolume is hierbij geëlimineerd door het nemen van het verschil in rangnummer als parameter. De variantieanalyse toont aan, dat noch de expositieduur noch de afzonderlijke experimenten een significante invloed uitoefenen op het verschil in rangnummers van retentie en van bijbehorend ademminuutvolume (tijdstippen: $P_d = 0.47$; experimenten: $P_d = 0.21$).

Uit de uitkomsten van deze analyse concluderen wij, dat bij een constante ademprequentie de verschillen in omvang van de retentie zowel binnen één inhalatie-experiment als tussen de experimenten onderling slechts het gevolg zijn van spontane variatie in *ademminuutvolume*, en wel in verband met het constant houden van de ademprequentie, van spontane variatie in *ademvolume*. Dit houdt dus in, dat de omvang van de retentie tussen 15 en 120 minuten niet afhankelijk is van de expositieduur, en derhalve, dat bij constant ademtype de retentie van styreen in genoemd tijdsbestek werkelijk constant zal zijn.

De vraag doet zich nu voor of de retentie op een vroeger tijdstip van de expositie dezelfde waarde bezit als van de 15e tot de 120e minuut. Aangezien noch de expositietijd, noch de afzonderlijke experimenten een invloed uitoefenen op de waarde van de rangnummersverschillen van retentie en bijbehorend ademminuutvolume, kunnen de uitkomsten van de langeduurproeven als groep worden vergeleken met de uitkomsten van de 8 korteduur experimenten, welke door dezelfde proefpersoon bij deze ademfrequentie werden uitgevoerd en waarbij de bepalingen gedurende de 6e en 7e minuut van expositie werden verricht. In figuur 3.3 zijn de gemiddelde waarden van retentie en van bijbehorend ademminuutvolume weergegeven. Zowel de omvang van de retentie als van het ademminuutvolume zijn op de 6e minuut kleiner dan die op latere tijdstippen, waarbij het verschil bij het ademminuutvolume groter lijkt te zijn dan bij de retentie. Dit laatste zou dan inhouden, dat bij uitschakeling van de invloed van het ademminuutvolume de retentie op de 6e minuut *groter* is dan op latere tijdstippen. Dit blijkt bij een statistische analyse inderdaad het geval te zijn. Voor deze analyse werden de rangnummersverschillen van retentie en ademminuutvolume van de 56 ± 8 waarnemingsparen bepaald. De verdeling van deze verschillen blijkt wederom niet significant af te wijken van een standaard normale verdeling (toets van KOLMOGOROV-SMIRNOV: $P = 0.20$), zodat de rangnummersverschillen met een klassieke methode kunnen worden getoetst. Het gemiddelde rangnummersverschil van de 6-minuten waarden blijkt net significant groter te zijn dan het gemiddelde van de overige rangnummersverschillen (toets van STUDENT: $Pr = 0.035$). Onder genoemde experimentele omstandigheden heeft de retentie zich derhalve op de 6e minuut van expositie nog niet op een constante waarde ingesteld, terwijl dit op de 15e minuut van expositie wel het geval was.

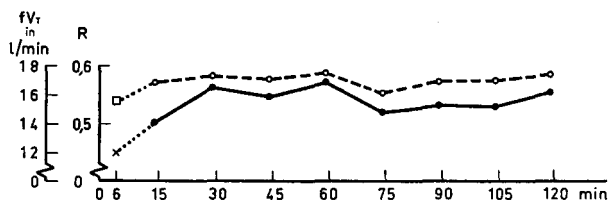


fig. 3.3 Het gemiddelde tijdsbeloop van het ademminuutvolume fV_T , ●—●, en van de retentie van styreen R, o---o, van de langeduur experimenten bij proefpersoon A (zie fig. 3.2). De grafiek is aangevuld met de gemiddelde waarden (x en □) van de korteduur experimenten bij deze proefpersoon (ademfrequentie = 16).

Wij komen nu aan het derde deel van de vraagstelling, namelijk de invloed van de variatie van de ademfrequentie op de omvang van de retentie. Hiertoe werden bij proefpersoon B vier langeduur experimenten uitgevoerd ieder bij een andere ademfrequentie, en wel bij 6, 8, 16 en

24 cycli per minuut. Het tijdsbeloop van de retentie en dat van de bijbehorende waarden van het ademminuutvolume van deze experimenten zijn in figuur 3.4 weergegeven. In deze figuur zijn per frequentie eveneens de gemiddelde waarden aangegeven van de retentie en van het ademminuutvolume van vier groepen van 6 korteduur experimenten, waarbij deze waarden gedurende de 6e en 7e minuut van de expositie werden bepaald. Bij drie van de vier langeduur experimenten (exp. 1, 3 en 4) blijven de retentie en het ademminuutvolume ongeveer op hetzelfde niveau. De wisselingen in de retentie tijdens ieder experiment zijn daarbij vaak gelijkgericht aan de wisselingen in het ademminuutvolume. Naarmate echter de ademfrequentie groter is, is het ademminuutvolume gemiddeld eveneens groter, hetgeen kan worden verklaard door een grotere ventilatie van de respiratoire dode ruimte. De retentie bevindt zich daarentegen op een lager niveau. De retentie vertoont derhalve bij verandering van de ademfrequentie een *negatieve* correlatie met het ademminuutvolume (toets van SPEARMAN: $r = 0.80$; $PR = 0.001$). Een eventuele *positieve* correlatie bij elke afzonderlijke ademfrequentie, zoals bij proefpersoon A werd gevonden, wordt hierdoor overheerst. Genoemde positieve correlatie houdt in, dat er bij elke ademfrequentie eveneens een positieve correlatie bestaat tussen de retentie en het *ademvolume*. En aangezien het bekend is, dat bij

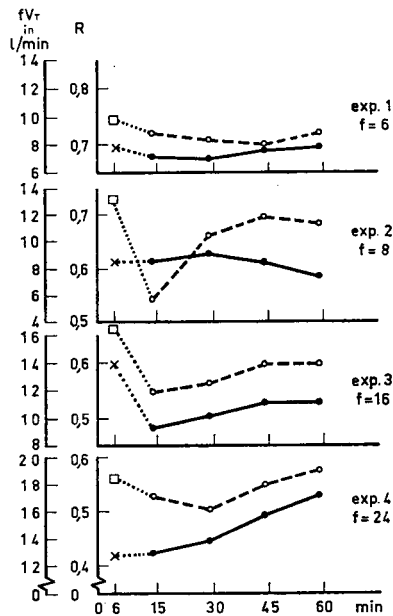


fig. 3.4 Het tijdsbeloop van het ademminuutvolume fV_T , —•—, en van de retentie van styreen R, o --- o, van de langeduur experimenten bij proefpersoon B. Tevens zijn de gemiddelde waarden ($\times$ en $\square$) aangegeven van de korteduur experimenten bij deze proefpersoon. (f = ademfrequentie).

toenemende ademfrequentie het ademvolume afneemt, is het waarschijnlijk, dat er ook bij wisselingen in ademfrequentie een positieve correlatie bestaat tussen de retentie en het ademvolume. Dit blijkt dan ook bij de 4 langeduur experimenten bij proefpersoon B het geval te zijn (toets van SPEARMAN: $r = 0.913$; $P_d < 0.001$). De verdeling van de rangnummers verschillen van de $4 \times 4 = 16$ waarnemingsparen (retentie-rangnummer minus ademvolume-rangnummer) blijkt niet significant af te wijken van een standaard normale verdeling (toets van KOLMOGOROV-SMIRNOV: $P > 0.2$), zodat het mogelijk is deze rangnummers verschillen met behulp van een variantieanalyse te toetsen op invloeden van expositieduur en van ademfrequentie. Hierbij blijken noch de tijdstippen van bepaling, noch de ademfrequenties een significante invloed uit te oefenen op het verschil in rangnummer van retentie en ademvolume (variantieanalyse — tijdstippen: $PR = 0.99$; ademfrequenties: $PR = 0.65$). Uit de uitkomsten van de statistische analyse van de langeduur experimenten bij proefpersoon B volgt, dat *de variatie in omvang van de retentie* zowel binnen één experiment (dus bij één ademfrequentie) als bij verschillende ademfrequenties — behoudens de eigen spreiding van de retentie zelf — *slechts het gevolg is van de variatie van het ademvolume*, en dus niet het gevolg is van variatie van de ademfrequentie of van de onderzochte expositieduur.

Evenals bij proefpersoon A zal nu worden nagegaan of de omvang van de retentie groter is op een vroeger tijdstip, dan in de langeduur experimenten is onderzocht. Hiertoe worden de uitkomsten van de langeduur experimenten als groep vergeleken met die van de 24 korteduur experimenten bij proefpersoon B, waarin de retentie en het ademvolume op de 6e minuut van expositie werden bepaald. Als parameter wordt wederom het verschil gebruikt tussen de rangnummers van de retentie en van het ademvolume. Indien de retentie op de 6e minuut van expositie in relatie tot het ademvolume groter is dan op latere tijdstippen het geval is, moeten de rangnummers verschillen van de 6e-minuut waarden gemiddeld groter zijn dan die van de latere tijdstippen. De verdeling van deze 40 verschillen blijkt niet significant af te wijken van een standaard normale verdeling (toets van KOLMOGOROV-SMIRNOV: $P > 0.2$), zodat een klassieke toets kan worden gebruikt. Het blijkt nu, dat de rangnummers verschillen tussen de retentie en het ademvolume op de 6e minuut van expositie significant hoger zijn dan op latere tijdstippen (toets van STUDENT: $P_d < 0.001$).

De gevolgtrekkingen uit de inhalatie-experimenten van beide proefpersonen kunnen nu als volgt worden samengevat: De retentie kan zowel gedurende één inhalatie-experiment als van experiment tot experiment belangrijke wisselingen vertonen. Zo bedroegen de uiterste waarden van de retentie in onze experimenten respectievelijk 0.73 en 0.50. De wisselingen in retentie zijn gelijkgericht aan de wisselingen in ademvolume, waarbij het er niet toe doet of deze laatste nu spontaan optreden bij een constante ademfrequentie, of het gevolg zijn van veranderingen in adem-

frequentie. In het tijdsbestek van 15 minuten tot 2 uur blijkt de expositieduur geen invloed uit te oefenen op deze relatie. Op de 6e minuut van expositie is echter de retentie in relatie tot het ademvolume groter dan op de latere tijdstippen. Dit houdt derhalve in, dat er zich op de 6e minuut van expositie aan styreen nog geen evenwicht heeft ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme. Uit het bovenstaande volgt tevens, dat dit op de 15e minuut van expositie wèl het geval is.

Het constante niveau van retentie vanaf de 15e minuut van een expositie aan styreendamp is in overeenstemming met de literatuurgegevens betreffende de inhalatie-experimenten met deze stof, die in 2.4 werden besproken. Hierbij moet dan wel worden verondersteld, dat in deze experimenten de ademprequentie en het ademvolume gemiddeld constant waren. De verschillen in retentie-niveau tussen de besproken onderzoeken onderling kunnen gemakkelijk het gevolg zijn van verschillen in ademprequentie en ademvolume. De grotere omvang van de retentie op de 6e minuut van expositie ten opzichte van latere tijdstippen is in tegenstelling met de mededeling van FISEROVA en TEISINGER (1963), volgens welke auteurs het constante retentieniveau reeds in de eerste minuut van expositie zou zijn bereikt. Het is mogelijk, dat zij geen verschil opmerkten tussen de retentiewaarden van de eerste tijdstippen van expositie en de latere, doordat zij geen aandacht schonken aan spontane wisselingen in ademprequentie en ademvolume van hun proefpersonen. Immers, indien men de invloed van het ademvolume op de retentie niet in de beschouwing zou betrekken, zou men uit figuur 3.3 eveneens tot de foutieve conclusie zijn gekomen, dat het retentieniveau zich reeds op de 6e minuut van expositie zou hebben ingesteld.

In welke mate wordt nu de respiratoire opname van styreen door deze wisselingen beïnvloed?

De respiratoire opname per minuut kan worden weergegeven als het product van de retentie, het ademminuutvolume en de inademingsconcentratie. Vooruitlopend op de gevolgtrekking betreffende de invloed van deze concentratie, die in de volgende paragraaf zal worden gemaakt, zij hier reeds gesteld, dat de inademingsconcentratie geen invloed uitoefent op de omvang van de retentie. Als maat voor de respiratoire opname per minuut kan dan de opname per eenheid van inademingsconcentratie worden genomen. In 2.3 definieerden wij deze maat als zijnde de longclearance en deze is gelijk aan het product van de retentie en het ademminuutvolume (vergelijk formule (16)).

Indien zowel het ademvolume als de ademprequentie constant zijn, is vanaf de 15e minuut van expositie de retentie ook constant, en mitsdien de longclearance eveneens.

Indien echter slechts de ademprequentie constant is, doch het ademvolume, en derhalve ook het ademminuutvolume, toenemen, blijkt de

retentie eveneens toe te nemen. De longclearance, die immers het product is van de retentie en het ademminuutvolume, moet dan in sterkere mate toenemen dan het ademminuutvolume of de retentie. Over het algemeen komen de resultaten van de experimenten hiermede overeen (zie de tabellen achter in het proefschrift). Het verband tussen de drie grootheden, namelijk longclearance, retentie en ademminuutvolume, moge worden toegelicht met een representatief voorbeeld (figuur 3.5, bovenste curve). In één experiment kwamen de resultaten niet met de verwachting overeen (figuur 3.5, onderste curve). Aangezien dit afwijkende gedrag slechts één van de zeven experimenten betrof, menen wij dit te kunnen toeschrijven aan een toevallige spreiding van de bepalingen van de retentie, waardoor deze in dit experiment slechts weinig varieerde.

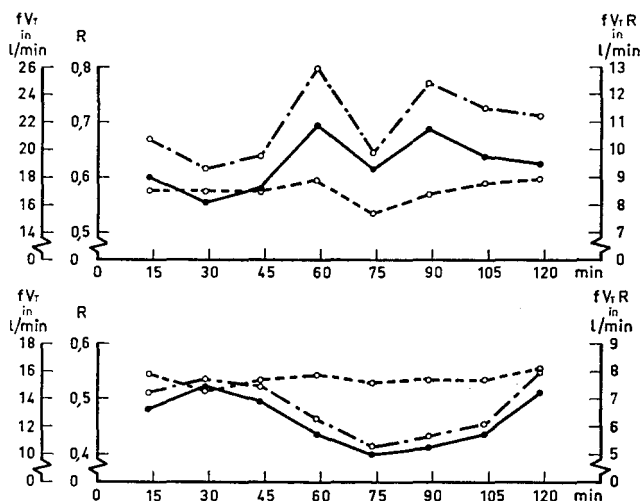


fig. 3.5 Het tijdsbeloop van het ademminuutvolume fV_T , —•—, van de retentie van styreen R , o --- o, en van de longclearance van styreen $fV_T R$, o - - - o, van twee langeduur experimenten bij proefpersoon A.

Indien de ademfrequentie toeneemt, zal de proefpersoon in het algemeen zijn ademvolume hieraan zodanig aanpassen, dat zijn alveolaire ventilatie per minuut toch min of meer constant blijft. Het ademminuutvolume neemt hierbij eveneens toe; het ademvolume, en derhalve ook de retentie nemen echter tegelijkertijd af.

In het theoretische gedeelte zagen wij, dat de longclearance mede wordt bepaald door de alveolaire ventilatie en niet door het ademminuutvolume. Indien nu de alveolaire ventilatie een min of meer constante waarde heeft, moet de longclearance op eenzelfde niveau blijven, ondanks variatie van de ademfrequentie en dus ondanks een aan elkaar tegengestelde variatie van de retentie en het ademminuutvolume. Dit blijkt bij drie van de vier

langeduur experimenten bij proefpersoon B het geval te zijn, en wel bij de ademp frequenties 6, 8, en 16 cycli per minuut (vergelijk figuur 3.4). De gemiddelde longclearance en de standaardfout van het gemiddelde bedragen hierbij respectievelijk: 5.29 ± 0.14 liter per minuut, 5.47 ± 0.27 liter per minuut en 5.98 ± 0.36 liter per minuut. De longclearance is in het vierde experiment (ademp frequentie 24 c.p.m.) significant groter: 8.06 ± 0.70 liter per minuut (toets van STUDENT: $P_D < 0.001$). In de volgende paragraaf zal worden aangetoond, dat het groter zijn van de longclearance bij deze ademp frequentie in vergelijking met de andere het gevolg is van hyperventilatie; de oorzaak van deze hyperventilatie is niet duidelijk.

Uit de positieve correlatie tussen de retentie en het ademvolume volgt, dat de retentie constant is, indien gedurende de experimenten het ademvolume niet varieert. Hierboven werd vastgesteld, dat de longclearance constant is, wanneer de ademp frequentie en het ademvolume zodanig op elkaar zijn afgesteld, dat de hieruit voortvloeiende alveolaire ventilatie niet varieert. De retentie zal in dat geval slechts dan eveneens constant zijn, indien behalve het ademvolume bovendien de ademp frequentie constant is. Deze situatie zal slechts zelden spontaan voorkomen. De retentie kan dus wisselingen vertonen ten tijde van evenwicht tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme, terwijl de longclearance daarentegen wel constant is. Het is daarom aan te bevelen de longclearance als maat voor de respiratoire opname per minuut te gebruiken in plaats van de retentie.

De conclusie uit de inhalatie-experimenten kan dus in die zin worden uitgebreid, dat de longclearance ten tijde van evenwicht tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme — dus vanaf de 15e minuut van een expositie aan de damp van styreen — constant is, indien de alveolaire ventilatie constant is, waarbij het er niet toe doet, met welke ademp frequentie en welk ademvolume de constante alveolaire ventilatie wordt verkregen.

De tot dusver gemaakte gevolgtrekkingen uit de inhalatie-experimenten met styreendamp zullen vervolgens in verband worden gebracht met die uit de in 2.3 vermelde beschouwing betreffende het tijdsbeloop van de longclearance van een niet-inert gas. Deze beschouwing betrof het theoretische geval van een homogeen gedacht lichaam met een uniforme bloeddoorstroming. De formule voor het beschrijven van dit tijdsbeloop, die aldaar werd afgeleid (formule (29)), geeft slechts een benadering van het werkelijke tijdsbeloop van de longclearance, aangezien geen rekening werd gehouden met het bestaan van verschillende weefselcompartimenten ieder met een eigen mate van bloeddoorstroming. Een formule, die daar wel rekening mee houdt, is door zijn ingewikkeldheid in de praktijk moeilijk te gebruiken. Voor de bespreking van de resultaten van de inhalatie-experimenten zal derhalve noodgedwongen met genoemde benadering moeten worden volstaan.

Deze formule (29) is voor dit doel in de volgende vorm geschreven:

$$f_{VTR} = \frac{1}{\frac{1}{U} + \frac{1}{M\lambda W}} \left\{ 1 + \frac{U}{M\lambda W} e^{-\frac{U + M\lambda W}{\lambda W} t} \right\} \quad (36)$$

De longclearance is in deze formule geschreven als f_{VTR} in plaats van V_{IR} om later gemakkelijk de longclearance per ademhaling (V_{TR}) te verkrijgen. Uit de inhalatie-experimenten concludeerden wij, dat de longclearance bij gelijkblijvende alveolaire ventilatie vanaf de 15e tot 120e minuut van een expositie aan styreen niet veranderde. Met behulp van formule (36) zal nu enerzijds worden nagegaan, op welke wijze de longclearance in genoemd tijdsbestek constant kan zijn, anderzijds zal worden getracht de orde van grootte van de relatieve weefselclearance vast te stellen.

Aangezien de expositieduur, in minuten uitgedrukt, in de macht van de exponentiële term van formule (36) is vertegenwoordigd, moeten de andere factoren in deze term voor het verkrijgen van een constante longclearance een zodanige waarde bezitten, dat de exponentiële term in genoemd tijdsbestek vrijwel niet verandert. Dit kan op twee manieren het geval zijn.

Voor de ene mogelijkheid moet de exponentiële term, die na oneindige tijdsduur de waarde nul heeft, binnen 15 minuten reeds verwaarloosbaar klein zijn geworden. Dit houdt in, dat de longclearance op dat tijdstip reeds vrijwel de waarde moet hebben bereikt overeenkomende met evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie via het metabolisme.

Voor de alternatieve mogelijkheid moet de e -macht uit de exponentiële term van formule (36), die op tijdstip $t = 0$ gelijk aan één is (doordat de exponent van e dan gelijk aan nul is), tot aan 120 minuten vrijwel gelijk aan één blijven. Het gevolg is hiervan dan, dat de longclearance van begin van expositie tot aan 120 minuten gelijk blijft aan het cardiorespiratoire transportvermogen. Dit alternatief is echter onwaarschijnlijk, aangezien de longclearance onder genoemde omstandigheden op de 6e minuut van expositie aan styreen groter bleek te zijn dan op tijdstippen tussen 15 en 120 minuten. Bovendien zal hieronder blijken, dat dit alternatief niet is te verwezenlijken, wanneer in formule (36) voor de diverse grootheden fysiologische waarden worden gesubstitueerd. Wij besluiten derhalve dat de longclearance vanaf de 15e minuut van expositie aan styreen constant is, doordat zich op dat tijdstip reeds een evenwicht heeft ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme.

Vervolgens zal met behulp van de theoretische benadering worden getracht de orde van grootte van de relatieve weefselclearance vast te stellen. Hiertoe worden fysiologisch aannemelijke waarden in formule (36) gesubstitueerd, en wel: een lichaamsgewicht van 70 kg, dat gelijkgesteld wordt aan een weefselvolume (W) van 70 liter, en een alveolaire ventilatie

(V_A) en een pulmonale bloeddorstrooming (Q_c) ieder gelijk aan 6 liter per minuut. De verdelingscoëfficiënt van het gas tussen weefsel en bloed wordt hierbij geacht gelijk aan één te zijn. Met behulp van formule (7):

$$\frac{1}{\bar{U}} = \frac{1}{V_A} + \frac{1}{\lambda Q_c} \quad (7)$$

kan nu het cardiorespiratoire transportvermogen ($\bar{U}$) worden uitgedrukt als een functie van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht (λ). De waarde van deze coëfficiënt hebben wij in vitro bepaald op 32 bij een temperatuur van 37°C , welk onderzoek in hoofdstuk 4 zal worden beschreven. Hier zij reeds van deze waarde gebruik gemaakt. De waarde van het cardiorespiratoire transportvermogen ($\bar{U}$) is dan gelijk aan 5.82 liter per minuut. In formule (36) is nu nog slechts onbekend de waarde van de relatieve weefselclearance (M). Voor verschillende waarden van M kan nu de hierbij behorende grootte van de longclearance worden berekend voor de tijdstippen 15 en 120 minuten. Indien de relatieve weefselclearance uiterst klein is en het gas mitsdien vrijwel inert zou zijn, is de longclearance op de 120e minuut van expositie slechts 76% van de waarde op de 15e minuut. Wanneer de factor M toeneemt, neemt dit percentage eveneens toe. Wij stellen nu de voorwaarde, dat de longclearance op de 120e minuut van expositie minimaal 95% moet bedragen van de waarde op de 15e minuut om te mogen spreken van een constant niveau van longclearance gedurende deze expositietijd. Bij de berekening blijkt, dat de relatieve weefselclearance een waarde van 0.03 of méér moet bezitten, wil aan deze voorwaarde zijn voldaan. Voor geen enkele positieve waarde van M blijkt het mogelijk bovendien te voldoen aan de voorwaarde, dat de e-macht tot aan 120 minuten bij benadering gelijk aan één blijft, van welke onmogelijkheid wij hierboven reeds gebruik maakten.

Voor een relatieve weefselclearance van 0.03 of meer heeft de exponentiële term in formule (36) op de tijdstippen 6, 15 en 120 minuten waarden van respectievelijk 0.071, 0.053 en 0.002 of minder. Dit houdt in, dat de longclearance van styreen reeds op genoemde tijdstippen maximaal slechts respectievelijk 7.1%, 5.3% en 0.2% afwijkt van de waarde ten tijde van evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie via het metabolisme, dat theoretisch pas op tijdstip $t = \infty$ wordt bereikt. De verhouding tussen de longclearance op de 120e minuut en die op de 15e minuut van expositie bedraagt met deze getallen berekend: $\frac{1.002}{1.053} = 0.952$ of meer, zodat aan de hierboven gestelde voorwaarde van minimaal 95% is voldaan.

De relatieve weefselclearance (M) is een maat voor de verdwijnings-snelheid uit het lichaam van de stof als chemische entiteit. Uit bovenstaande berekening volgt, dat voor styreen deze maat gelijk aan of groter dan 0,03 moet zijn. De grenswaarde ervan komt overeen met een halfwaardetijd van 23 minuten. De dimensie van de term M is minuut^{-1} (ver-

gelijk de desbetreffende definitie in paragraaf 2.3). Voor dit theoretische geval bedraagt de longclearance ten tijde van evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie via het metabolisme 5.35 liter per minuut. Dit komt overeen met 92% van het cardiorespiratoire transportvermogen, dat immers 5.82 liter per minuut bedroeg en tevens de bovengrens van de longclearance aangaf.

3.3.2. *De invloed van de inademingsconcentratie en van het ademtype op de longclearance van styreen*

In de vorige paragraaf werd de invloed van de expositieduur op de respiratoire opname van styreen nagegaan. Het bleek noodzakelijk hiervoor eerst de invloeden van de ademfrequentie en van het ademvolume te elimineren, terwijl een eventuele invloed van de inademingsconcentratie op nul werd gesteld. Thans zullen deze invloeden op de respiratoire opname nader worden geanalyseerd, waarbij als maat voor deze opname de longclearance (dit is immers de respiratoire opname per eenheid van inademingsconcentratie) zal worden gebruikt.

Behalve de experimenten, die in de vorige paragraaf reeds ter sprake kwamen — te weten de langeduur experimenten bij de proefpersonen A en B, de korteduur experimenten verricht bij een ademfrequentie van 16 cycli per minuut bij proefpersoon A en alle korteduur experimenten bij proefpersoon B — zullen hiervoor bovendien de andere korteduur experimenten bij proefpersoon A en een serie van korteduur experimenten bij een derde proefpersoon C worden gebruikt. Deze experimenten zijn alle bij eenzelfde lichaamshouding en graad van inspanning verricht, namelijk zittende op een fietsergometer zonder te trappen, zodat kan worden verwacht, dat de intensiteit van de gaswisseling van de proefpersonen telkens ongeveer dezelfde zal zijn. Dit zullen wij verder aanduiden met: eenzelfde metabole toestand.

In verband met de mogelijkheid, dat bij hogere inademingsconcentraties, dus bij hogere doses, de relatieve weefselclearance kleiner kan zijn dan bij lagere, werd bij de korteduur experimenten bij de proefpersonen A en C de inademingsconcentratie gevarieerd van ongeveer 0.5 tot 3.6 mg/l.

Om de eventuele afzonderlijke invloed van de ademfrequentie op de longclearance te kunnen afscheiden van die van het ademminuutvolume, zijn voor ieder experiment de longclearance per ademhaling en het ademvolume berekend.

In figuur 3.6 is voor ieder der proefpersonen het verband tussen de longclearance per ademhaling en het ademvolume weergegeven, waarbij de verschillende ademfrequenties door symbolen werden aangeduid. Voor deze relatie werd bij proefpersoon A geen gebruik gemaakt van de langeduur experimenten. De reden van deze uitsluiting zal bij de verdere analyse van deze gegevens worden gegeven.

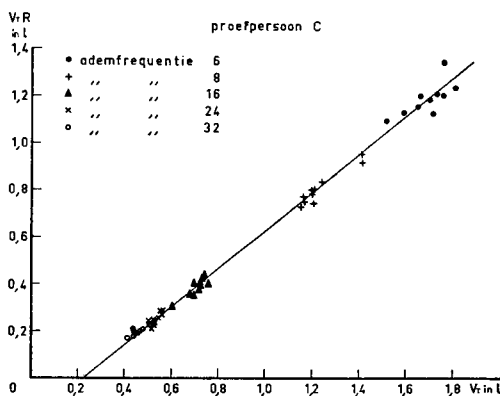
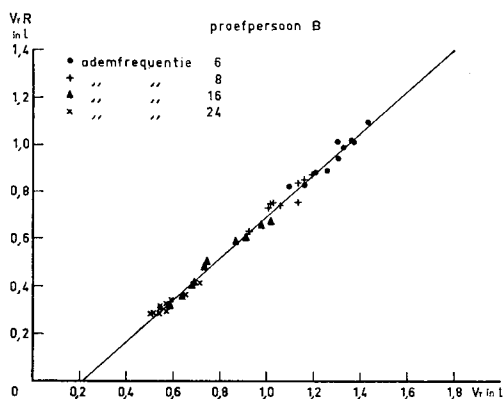
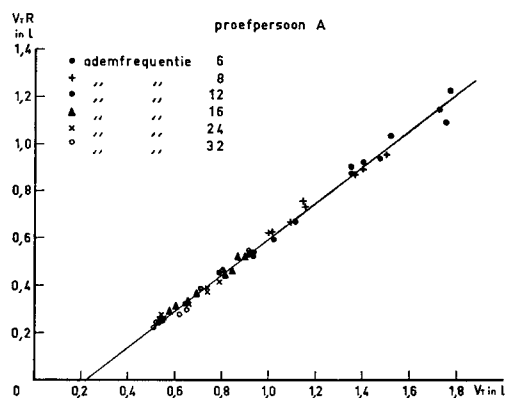


fig. 3.6 De relatie tussen de longclearance per ademhaling V_{tR} en het ademvolume V_t tijdens rust. Bij proefpersoon A zijn de uitkomsten van de langeduur experimenten niet gebruikt (zie tekst).

De longclearance per ademhaling blijkt een lineaire functie te zijn van het ademvolume, welke relatie onafhankelijk is van de ademfrequentie. Het ademvolume, en derhalve ook de longclearance per ademhaling, is wél gemiddeld groter naarmate de ademfrequentie kleiner is. De regressievergelijkingen voor de drie proefpersonen zijn in tabel 3.2 vermeld. Met opzet is voor deze vergelijkingen de minder gebruikelijke vorm van $y = b \left(x - \frac{a}{b} \right)$ gekozen in verband met de vorm van formule (41), die bij de analyse van deze gegevens zal worden gebruikt (zie pag. 55).

TABEL 3.2

pp.	regressievergelijking	correl. coëff. c.	s_{yx}	polsfreq. gem. $\pm$ s.f.	aantal exp.
A	$V_{TR} = 0.759 (V_T - 0.214)$	0.997	0.0227	79.1 ± 0.6	47 *)
B	$V_{TR} = 0.885 (V_T - 0.215)$	0.996	0.0246	78.5 ± 0.6	39 *)
C	$V_{TR} = 0.810 (V_T - 0.228)$	0.998	0.0256	76.2 ± 0.5	50

*) De uitbijtende waarnemingsparen (bij proefpersoon A twee paren en bij proefpersoon B één paar) zijn van de berekening uitgesloten.

Indien bij hogere inademiningsconcentraties de relatieve weefselclearance ten gevolge van een benaderen van de maximale metabole capaciteit van de weefsels kleiner is dan bij lagere, moet de longclearance eveneens kleiner zijn. Betrokken op de bovengenoemde relatie houdt dit in, dat de longclearance per ademhaling dan kleiner is dan met het ademvolume overeen zou komen. Het betreffende punt in de grafiek moet dan onder de gemiddelde regressielijn vallen. Dit blijkt bij analyse van de gegevens van de proefpersonen A en C *) niet het geval te zijn (toets van FISHER – voor beide proefpersonen: $0.20 > P_D > 0.10$, waarbij het verschil bovendien de andere kant uit is gericht). Hieruit concluderen wij, dat de relatieve weefselclearance in het dosistraject, dat met de gebruikte inademiningsconcentraties overeenkomt, niet merkbaar verandert.

Bij de bespreking van de invloed van de expositieduur werd gebruik gemaakt van de theoretische benadering betreffende de omvang van de longclearance van styreen (formule (36)). Voor het bespreken van de invloed van de ademfrequentie en het ademvolume zal wederom van deze benadering gebruik worden gemaakt.

*) De gegevens van proefpersoon B doen hier niet ter zake, daar bij hem de inademiningsconcentratie niet werd gevarieerd.

Formule (36) kan met behulp van formule (7) in de volgende vorm worden geschreven:

$$fV_{TR} = V_A \frac{Z}{V_A + Z} (1 + E) \quad (37)$$

waarin:

$$\frac{1}{Z} = \frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M\lambda W}$$

en:

$$E = \frac{U}{M\lambda W} e^{-\frac{U + M\lambda W}{\lambda W} t}$$

Uit formule (37) volgt voor de omvang van de longclearance per ademhaling:

$$V_{TR} = V_A \frac{Z}{V_A + Z} (1 + E) \quad (38)$$

Aangezien tijdens de gehele serie experimenten in rust de polsfrequentie per persoon vrijwel constant was (vergelijk tabel 3.2), is de pulmonale bloeddorstrooming, en derhalve de term λQ_c , constant te stellen. Aangezien de inademingsconcentratie in het gebruikte traject geen merkbare invloed uitoefent op de relatieve weefselclearance, is ook de term $M\lambda W$ constant te stellen. Hieruit volgt, dat de term Z in de formules (37) en (38) als een constante kan worden beschouwd.

Bij een onveranderende metabole toestand, zoals bij de inhalatie-experimenten het geval was, kan de alveolaire ventilatie gemiddeld constant worden gesteld (FENN e.a., 1946). Bovendien berekenden wij, dat variatie van de invloed van de alveolaire ventilatie slechts een geringe invloed uitoefent op de omvang van de tweede en derde factor van het product in het rechter lid van formule (38). Hierbij maakten wij gebruik van dezelfde waarden voor de alveolaire ventilatie, de pulmonale bloeddorstrooming en de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht als in de vorige paragraaf en van de waarde voor de relatieve weefselclearance ($M \geq 0.03$), die aldaar werd gepostuleerd.

Aan de hand van deze overwegingen kan uit formule (38) worden geconcludeerd, dat de longclearance per ademhaling rechtevenredig moet zijn met het alveolaire ademvolume, welke relatie onafhankelijk is van de ademprequentie. De inhalatie-experimenten gaven aan, dat de longclearance per ademhaling een lineaire functie is van het ademvolume. Uit deze beide functies volgt, dat het alveolaire ademvolume in een rechtlijnig verband moet staan met het ademvolume.

Aangezien de respiratoire dode ruimte per definitie het verschil is tussen het ademvolume en het alveolaire ademvolume, volgt uit het rechtlijnig verband tussen beide volumina dat de respiratoire dode ruimte hetzij constant is, hetzij eveneens een (van de vorige onafhankelijke) lineaire functie

is van het ademvolume. Aangezien beide mogelijkheden in de literatuur worden vermeld, zal het verband tussen de respiratoire dode ruimte en het ademvolume thans nader worden beschouwd.

De omvang van de respiratoire dode ruimte en het gedrag ervan bij variatie van het ademvolume is afhankelijk van de methode en de aard der gassen, waarmede deze ruimte wordt bepaald, en derhalve afhankelijk van de definitie van de alveolaire ventilatie (ROSSIER en BÜHLMANN, 1955). Men kan namelijk onder alveolaire ventilatie verstaan: dat deel van het ademminuutvolume, dat de alveoli bereikt, hetgeen een *anatomisch* begrip is, ofwel: dat virtuele deel van het ademminuutvolume, dat wat betreft de onderhavige gasconcentratie geheel in evenwicht komt met het bloed in de longcapillairen, hetgeen derhalve een *functioneel* begrip is. Deze functionele omschrijving van de alveolaire ventilatie werd tegelijkertijd gegeven door RILEY e.a. (1946) en door ROSSIER en BLICKENSTORFER (1946). Aangezien de respiratoire dode ruimte en het alveolaire ademvolume per definitie complementaire delen van het ademvolume zijn, verkrijgt men afhankelijk van de gebruikte omschrijving van de alveolaire ventilatie respectievelijk de anatomische dode ruimte of de fysiologische dode ruimte. Deze laatste bestaat dan uit de som van de anatomische dode ruimte en de alveolaire dode ruimte. Deze beide ruimten werden door FOLKOW en PAPPENHEIMER (1955) op treffende wijze omschreven als respectievelijk de *series dead space* en de *parallel dead space*.

BOUHUYS e.a. (1961) pasten de methode van de stikstofuitwascurve toe, hetgeen gebruik van de *anatomische* definitie van de alveolaire ventilatie impliceert. Deze auteurs kwamen tot de conclusie, dat de respiratoire dode ruimte, die dus de anatomische moet zijn, bij variatie van het ademvolume niet in omvang verandert.

ROSSIER en BÜHLMANN (1955) gebruikten de respiratoire opname van kooldioxyde en kwamen, werkende met de functionele definitie van de alveolaire ventilatie, tot de conclusie, dat de fysiologische dode ruimte lineair toenam met het ademvolume. In dit onderzoek werd de toename van het ademvolume verkregen door het laten verrichten van arbeid.

Deze lineaire toename werd ook gevonden bij eenzelfde metabole toestand, waarbij de variatie in het ademvolume hetzij werd verkregen door gecontroleerde ademhaling (proeven met mensen en honden onder narcose), hetzij spontaan optrad (SEVERINGHAUS en STUFFEL, 1955 en 1957; WILLIAMS en RAYFORD, 1956; NUNN en HILL, 1960; HAHN e.a. 1963).

In de theoretische benadering van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van niet-inerte gassen en dampen werd in navolging van HATCH en COOK (1955) onder alveolaire ventilatie verstaan: die hoeveelheid van de ventilatie, die voor gasuitwisseling wordt gebruikt. Aangezien wij derhalve zijn uitgegaan van de functionele omschrijving van de alveolaire ventilatie, moet in dit geval onder de respiratoire dode ruimte de fysiologische dode ruimte worden verstaan. Gezien bovenstaande literatuur-

bespreking is het dan zeer waarschijnlijk, dat voor styreen de fysiologische dode ruimte eveneens een lineaire functie is van het ademvolume. Derhalve kan worden gesteld, dat:

$$V_D = p V_T + k \quad (39)$$

waaruit volgt:

$$V_A = (1-p) \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right) \quad (40)$$

Uit de formules (38) en (40) volgt nu voor de omvang van de longclearance per ademhaling:

$$V_{TR} = (1-p) \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right) \frac{Z}{V_A + Z} (1 + E) \quad (41)$$

Deze formule drukt de longclearance per ademhaling uit als een functie van het ademvolume en geeft ons derhalve het theoretisch equivalent van de regressievergelijkingen van de experimenten, die in tabel 3.2 werden vermeld.

De algebraïsche vorm van formule (41) deed ons besluiten voor de regressievergelijkingen dezelfde vorm te kiezen.

De algemene formule: $y = -a + bx$ kan namelijk ook worden geschreven in de vorm: $y = b \left(x - \frac{a}{b} \right)$. In formule (41) is dan $\frac{a}{b}$ gelijk aan $\frac{k}{1-p}$ en b gelijk aan het product van de andere factoren.

De uitkomsten van de experimenten zullen nu worden vergeleken met deze uitgebreide theoretische benadering.

De exponentiële term in de formule heeft tot het tijdstip, dat deze term is te verwaarlozen, telkens een andere waarde. Hetzelfde geldt derhalve voor de hellingshoek van een grafiek volgens formule (41). In onze experimenten werd de variatie van het ademvolume verkregen door variatie van de ademprequentie. De berekende regressielijnen van de relatie tussen de longclearance per ademhaling en het ademvolume berusten op het gegeven van FENN e.a. (1946), dat bij een onveranderende metabole toestand de alveolaire ventilatie gemiddeld constant is. Voor de berekening van de regressielijnen werd bij de proefpersonen A en C uitsluitend gebruik gemaakt van bepalingen op éénzelfde tijdstip in het proefbeloop, namelijk op de 6e minuut van expositie. De waarde van de exponentiële term is mitsdien steeds dezelfde. Bij proefpersoon B is voor deze berekening echter tevens gebruik gemaakt van de bepalingen op latere tijdstippen, namelijk tussen de 15e en 60e minuut van expositie. Bij het bespreken van de invloed van de expositieduur concludeerden wij, dat de waarden van de exponentiële term reeds op de 15e, doch nog niet op de 6e minuut van expositie is te verwaarlozen. De longclearance per ademhaling moet dus op de 6e minuut van expositie groter zijn dan op tijdstippen van 15 minuten en later, en dientengevolge, de hellingshoek van de regressielijn

bij de langeduur experimenten kleiner dan bij de korteduur experimenten. Het x-intercept moet evenwel steeds dezelfde waarde bezitten, namelijk $\frac{k}{1-p}$ (zie formule (41)). Voor een betere schatting van dit x-intercept is daarom bij proefpersoon B gebruik gemaakt van de uitkomsten van beide series experimenten en is zodoende een gemiddelde regressielijn verkregen. Dit was geoorloofd, daar alle ademfrequenties in gelijke mate over beide series waren verdeeld. Bij proefpersoon A waren echter alle langeduur experimenten uitgevoerd bij eenzelfde ademfrequentie, en was deze samenvoeging derhalve niet geoorloofd. De betreffende ademfrequentie zou dan immers onevenredig veel invloed op de regressielijn hebben uitgeoefend.

De conclusie van een grotere longclearance per ademhaling op de 6e minuut van expositie ten opzichte van latere tijdstippen kan voor proefpersoon B eveneens worden afgeleid uit figuur 3.6. De korteduur waarden moeten dan namelijk overwegend boven de gemiddelde regressielijn liggen en de langeduur waarden overwegend onder deze lijn. Dit bleek significant het geval te zijn (toets van FISHER: $0.005 > P_D > 0.0025$). De x-intercepten van de regressielijnen in figuur 3.6 komen voor ieder der proefpersonen met de term $\frac{k}{1-p}$ uit formule (41) overeen. Deze intercepten hebben voor de proefpersonen A, B en C respectievelijk de waarden van 0.214 liter, 0.215 liter en 0.228 liter. Deze getallen geven dus voor ieder der proefpersonen het verband in rust aan tussen de constanten k en p uit de relatie tussen de fysiologische dode ruimte voor styreen en het ademvolume (vergelijk formule (39)). Een beslissing omtrent het al dan niet constant zijn van deze dode ruimte kan uit deze gegevens echter niet worden genomen. Dit probleem zal hieronder nog ter sprake komen.

Bij de berekening van de regressielijnen in figuur 3.6 is gebruik gemaakt van de stelling, dat de alveolaire ventilatie gemiddeld constant is. Bij de bespreking van formule (38) gaven wij aan, dat variatie van de alveolaire ventilatie slechts een geringe invloed uitoefent op de relatie tussen longclearance per ademhaling en het ademvolume. Deze geringe invloed is echter toch nog waar te nemen in figuur 3.6, en wel bij proefpersoon A. Bij iedere ademfrequentie is namelijk de alveolaire ventilatie groter naarmate het ademvolume groter is, en omgekeerd. De alveolaire ventilatie is in de noemer van de derde factor van formule (41) vertegenwoordigd. Bij iedere ademfrequentie zijn de punten dan ook bij een groter ademvolume meestal onder de regressielijn gelegen en bij een kleiner ademvolume erboven. Bij de beide andere proefpersonen is dit verschijnsel minder duidelijk te zien; bij proefpersoon B omdat de punten zowel van de langeduur als van de korteduur experimenten afkomstig zijn, bij proefpersoon C omdat het ademvolume en dus de alveolaire ventilatie bij iedere ademfrequentie slechts weinig varieerde.

In de vorige paragraaf werd op grond van het tijdsbeloop van de longclearance van styreen geconcludeerd, dat de relatieve weefselclearance (M) gelijk aan of groter dan 0.03 moet zijn. Het hierboven berekende x-intercept kan nu worden gebruikt voor een verdere analyse van de experimentele gegevens met het doel een nadere schatting te verkrijgen van de omvang van de relatieve weefselclearance.

Formule (40) geeft immers in het verschil van het adembolume en dit x-intercept een maat aan voor het alveolaire adembolume, en derhalve — na vermenigvuldiging met de ademprequentie — ook een maat voor de alveolaire ventilatie. Doch nu kan tevens gebruik worden gemaakt van de invloed, die de variatie van de alveolaire ventilatie rond het gemiddelde uitoefent op de longclearance (per minuut), en wel als volgt.

Het nemen van de reciproke waarden van formule (37) geeft:

$$\frac{1}{fV_{TR}} = \left\{ \frac{1}{V_A} + \frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M\lambda W} \right\} \frac{1}{1+E} \quad (37a)$$

Substitutie van formule (40) — na vermenigvuldiging met de ademprequentie — in formule (37a) geeft:

$$\frac{1}{fV_{TR}} = \left\{ \frac{1}{1-p} \cdot \frac{1}{f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)} + \frac{1}{Z} \right\} \frac{1}{1+E} \quad (42)$$

waarin „ $\frac{1}{Z}$ ” en „E” dezelfde betekenis hebben als bij formule (37) werd vermeld. Deze formule geeft de relatie tussen de reciproke waarde van de longclearance en de reciproke waarde van bovengenoemde maat voor de alveolaire ventilatie $\left(\frac{V_A}{1-p}\right)$, welke maat met behulp van meer-genoemd x-intercept voor iedere bepaling kan worden berekend, namelijk door te nemen: $f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)$.

In de vorige paragraaf concludeerden wij, dat de exponentiële term reeds op de 15e minuut van expositie is te verwaarlozen, waaruit volgt, dat de laatste reciprook in formule (42) dan gelijk is aan één. De b-coëfficiënt uit de formule, die de vorm heeft van $y = b.x + a$, heeft dan de waarde van de term $\frac{1}{1-p}$, waaruit een antwoord kan worden gegeven op de vraag, of de fysiologische dode ruimte voor styreen constant is, ofwel een lineaire functie van het adembolume is. Immers, in het eerste geval is p gelijk aan nul (vergelijk formule (39)), dus is $\frac{1}{1-p}$ gelijk aan één, terwijl in het andere geval $\frac{1}{1-p}$ groter of kleiner dan één is, naar gelang de fysiologische dode ruimte lineair met het adembolume toe-, dan wel afneemt.

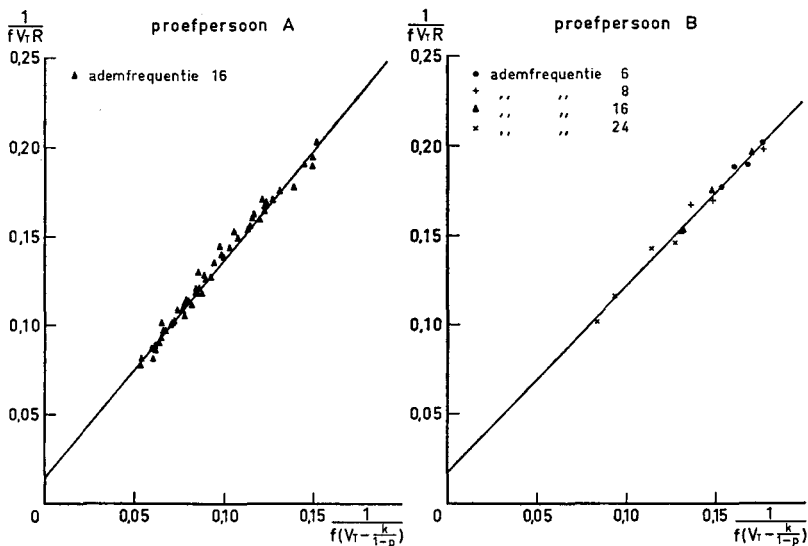


fig. 3.7 De relatie tussen de reciproke waarde van de longclearance fV_{TR} en de reciproke waarde van de berekende maat voor de alveolaire ventilatie $f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)$ van de langeduur experimenten.

TABEL 3.3

$$\frac{1}{fV_{TR}} = a + b \frac{1}{f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)}$$

langeduur = lg; korteduur = kt

pp.	a	b	r	s_{yx}	n	s_a	s_b
Alg	0.0123	1.230	0.990	0.00482	54 *)	0.00233	0.0248
Blg	0.0173	1.045	0.992	0.00386	15 *)	0.00525	0.0364
Akt	0.0168	1.170	0.990	0.00453	47 *)	0.00299	0.0251
Bkt	0.0110	1.016	0.989	0.00401	24	0.00423	0.0318
Ckt	0.0239	1.046	0.898	0.00758	50	0.00966	0.0740

*) De uitbijtende of onvolledige waarnemingsparen zijn van de berekening uitgesloten. Dit zijn bij de langeduur experimenten bij proefpersoon A: twee paren, bij de langeduur experimenten bij proefpersoon B: één paar, en bij de korteduur experimenten bij proefpersoon A: twee paren.

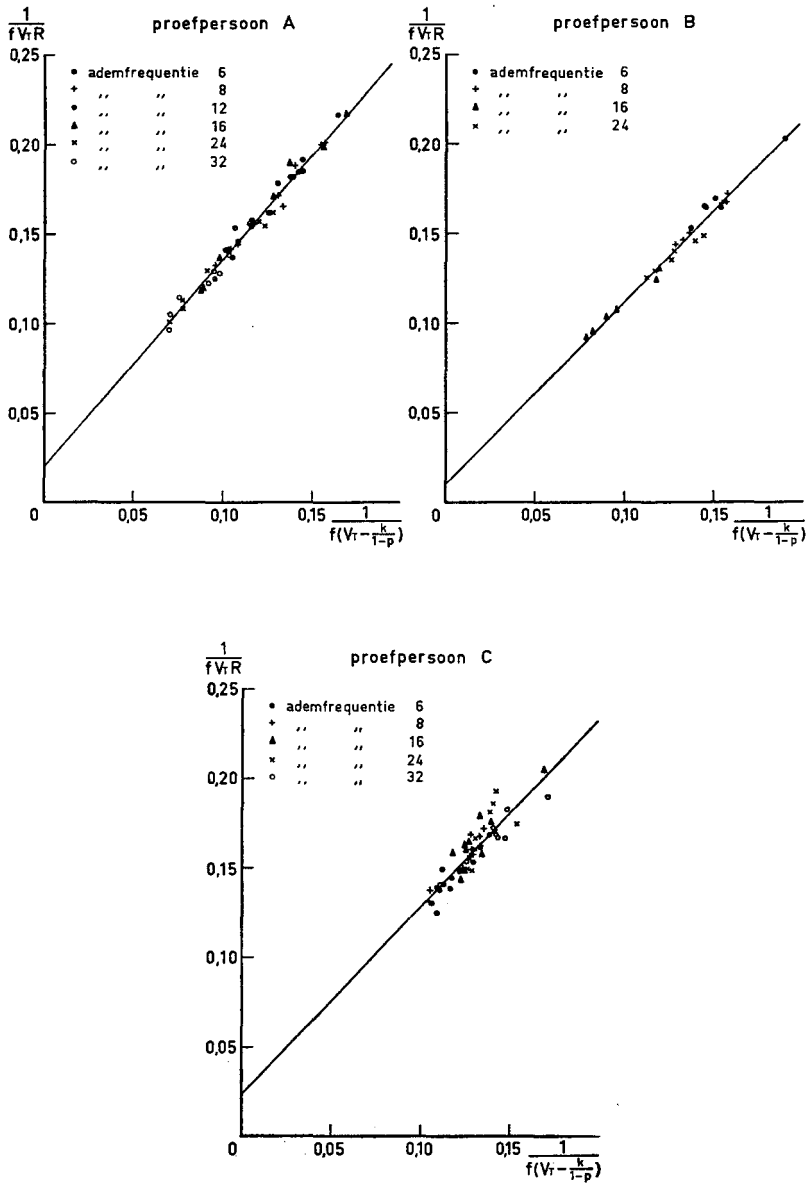


fig. 3.8 Als fig. 3.7, doch voor de korteduur experimenten.

De a-coëfficiënt, die gelijk is aan het y-intercept van een grafische voorstelling van de formule, heeft dan de waarde van de term $\frac{1}{Z}$, die de som aangeeft van de reciproke waarden van de termen λQ_c en $M\lambda W$. Met behulp van de waarde van deze coëfficiënt zou dus een nadere schatting kunnen worden gegeven van de omvang van de relatieve weefselclearance. Voor alle waarnemingen in rust zijn de reciproke waarden van de longclearance en van genoemde maat voor de alveolaire ventilatie berekend. De relatie tussen beide reciproke waarden is voor iedere proefpersoon apart wat betreft de langeduur experimenten in figuur 3.7 en wat betreft de korteduur experimenten in figuur 3.8 in grafiek gebracht. De regressievergelijkingen van deze grafieken zijn in tabel 3.3 vermeld.

Volgens onze theoretische benadering (zie formule (42)) moet de reciproke waarde van de longclearance een lineaire functie zijn van die van de alveolaire ventilatie. De experimentele resultaten bevestigen, gezien de goede correlatie tussen beide berekende reciproke waarden, deze op theoretische gronden gebaseerde verwachting.

Thans zullen de andere factoren, die volgens formule (42) de omvang van de longclearance bepalen, nader worden beschouwd.

In tegenstelling tot de langeduur experimenten is bij de korteduur experimenten de exponentiële term nog niet te verwaarlozen. De a- en b-coëfficiënten zijn dan $(1 + E)$ maal zo klein als ten tijde van evenwicht tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme. In de vorige paragraaf berekenden wij met behulp van fysiologisch aanvaardbare waarden, dat de omvang van de relatieve weefselclearance 0.03 of meer moest bedragen, waaruit volgde dat de exponentiële term op de 6e minuut van expositie 0.071 of kleiner moest zijn. De waarde van de term $(1 + E)$ mag dan in de korteduur experimenten maximaal slechts 1.071 bedragen. De waarde van deze term stelden wij bij de langeduur experimenten gelijk aan één, daar de exponentiële term dan moet zijn te verwaarlozen.

De verschillen tussen de b-coëfficiënten van de langeduur en van de korteduur experimenten zijn weliswaar noch bij proefpersoon A, noch bij proefpersoon B significant; de verhouding tussen beide coëfficiënten voldoet evenwel aan de theoretisch berekende waarde van maximaal 1.071. Deze verhouding blijkt namelijk bij proefpersonen A: 1.05 en bij proefpersoon B: 1.03 te zijn. Bij proefpersoon A is de b-coëfficiënt zowel in de langeduur als in de korteduur experimenten significant groter dan één ($P_b < 0.001$). Dit houdt in, dat de fysiologische dode ruimte voor styreen inderdaad een lineaire functie is van het ademvolume, zoals in formule (39) werd gesteld. Immers, bij de langeduur experimenten is de b-coëfficiënt gelijk aan $\frac{1}{1-p}$. Dus als deze coëfficiënt groter dan één is, moet p groter dan nul zijn, waaruit volgt, dat de fysiologische dode ruimte voor

styreen lineair toeneemt met het ademvolume. Bij proefpersoon B is de b-coëfficiënt in de afzonderlijke series niet significant groter dan één. Indien echter de waarden van beide series experimenten van deze proefpersoon worden samengevoegd, blijkt deze coëfficiënt ondanks een genomen spreiding nèt significant groter dan één te zijn ($PR \leq 0.05$). Hieruit concluderen wij, dat ook bij proefpersoon B de fysiologische dode ruimte voor styreen lineair toeneemt met het ademvolume. Bij proefpersoon C is de b-coëfficiënt niet significant van één afwijkend ($PD > 0.5$), maar de spreiding (s_b) is aanmerkelijk groter dan bij de andere series experimenten.

De a-coëfficiënten (dit zijn dus schattingen van de som van de reciproke waarden van λQ_c en $M\lambda W$) bezitten ten gevolge van de verre extrapolatie een grote variantie. Dit is vooral te zien bij proefpersoon C, waarbij de alveolaire ventilatie slechts weinig varieerde. De analyse is derhalve niet nauwkeurig genoeg om voor iedere proefpersoon een waarde van de relatieve weefselclearance te bepalen. Bovendien is men onbekend met de juiste waarde van de term λQ_c , waarvan men echter wél kan stellen, dat hij constant is, aangezien de polsfrequentie bij deze onveranderende metabole toestand vrijwel niet varieerde. Om deze redenen zal hier slechts worden volstaan met een schatting van de orde van grootte van de relatieve weefselclearance. Deze werd berekend uit de gecombineerde waarde van de a-coëfficiënten van de vijf proefseries met behulp van dezelfde gestelde waarden voor de pulmonale bloeddorstrooming, de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht en het weefselvolume, die in de vorige paragraaf werden gebruikt bij de berekeningen met de theoretische benadering.

Het naar standaarddeviatie gewogen gemiddelde van de a-coëfficiënten bedraagt 0.0149. Vermindert men deze waarde met de reciprook van de gestelde waarde van λQ_c ($= 32 \times 6$ liter per minuut), dan verkrijgt men voor de reciproke waarde van $M\lambda W$: 0.0097. Hieruit volgt, dat de weefselclearance ($M\lambda W$) ongeveer 103 liter per minuut bedraagt. Indien deze waarde wordt betrokken op het gestelde distributievolume ($\lambda W = 32 \times 70$ liter $= 2240$ liter) wordt als schatting van de relatieve weefselclearance een waarde verkregen van 0.046. Deze waarde voldoet derhalve aan de grenswaarde van de relatieve weefselclearance ($M \geq 0.03$), zoals die bij de bespreking van de invloed van expositieduur werd gepostuleerd.

De waarde van de term $(1 + E)$ blijkt op de 6e minuut van expositie met deze waarde van de relatieve weefselclearance en de gestelde waarden voor de overige factoren gelijk te zijn aan 1.04. Dit is dus in overeenstemming met de verhoudingen tussen de b-coëfficiënten van de langeduur en de korteduur experimenten bij de proefpersonen A en B (namelijk respectievelijk 1.05 en 1.03).

Hieruit en uit de bevinding, dat de op dezelfde wijze berekende waarde

van de term $(1 + E)$ op de 15e minuut van expositie weliswaar 1.027, doch op de 120e minuut nog slechts 1.0001 bedraagt, is af te leiden dat bij de langeduur experimenten deze term inderdaad gelijk aan één is te stellen, doordat de exponentiële term dan is te verwaarlozen. Voor het berekenen van de factor p (zie formule (40)) moet dan de b -coëfficiënt van de langeduur experimenten worden gebruikt, die slechts dan gelijk is aan $\frac{1}{1 - p}$. Immers bij de korteduur experimenten is deze coëfficiënt $(1 + E)$ maal zo klein.

Bij de proefpersoon C werden slechts korteduur experimenten uitgevoerd. De b -coëfficiënt is dan $(1 + E)$ maal zo klein als $\frac{1}{1 - p}$. Gezien de goede overeenkomst tussen de theoretische waarde van $(1 + E)$ en de uit de experimenten bij de proefpersonen A en B afgeleide waarde, kan worden gesteld, dat deze waarde ook bij proefpersoon C van toepassing is. Ter verkrijging van een schatting van de term $\frac{1}{1 - p}$ bij proefpersoon C moet de b -coëfficiënt dan met 1.04 worden vermenigvuldigd. Door de indirecte wijze van berekenen is deze schatting van $\frac{1}{1 - p}$ minder betrouwbaar dan bij de andere proefpersonen, temeer daar de grootte van de b -coëfficiënt zelf reeds minder betrouwbaar is door een ongeveer tweemaal zo grote spreiding (s_b , zie tabel 3.3). De aldus berekende factor p blijkt voor de drie proefpersonen A, B en C respectievelijk 0.19, 0.04 en 0.08 te bedragen. Deze waarden zullen in paragraaf 3.4 worden gebruikt ter berekening van de alveolaire concentratie.

De toename van de fysiologische dode ruimte voor styreen met een fractie van het ademvolume zal in de algemene discussie (hoofdstuk 5) nog ter sprake komen.

In de vorige paragraaf werd aangetoond, dat bij de langeduur experimenten bij proefpersonen B de longclearance bij drie van de vier onderzochte ademfrequenties (namelijk 6, 8 en 16 c.p.m.) gemiddeld dezelfde waarde had, doch bij de vierde ademfrequentie (24 c.p.m.) significant groter was. Uit figuur 3.8 kan worden geconcludeerd, dat dit het gevolg is van een grotere alveolaire ventilatie bij deze ademfrequentie ten opzichte van de andere.

Bij deze analyse van de resultaten van de inhalatie-experimenten met styreen bleek het met behulp van de theoretische benadering mogelijk, de invloed van variatie van de ademfrequentie en van het ademvolume op de longclearance van styreen geheel te verklaren uit de invloed van beide grootheden op de alveolaire ventilatie.

Bij onze experimenten in rust bestond een onveranderende metabole toestand, namelijk zittende op een fietsergometer zonder te trappen. Hier-

bij kunnen derhalve de pulmonale bloeddorstrooming en de behoefte van de proefpersoon aan alveolaire ventilatie gemiddeld constant worden gesteld.

Uit het bovenstaande volgt, dat bij deze onveranderende metabole toestand de longclearance van styreen gemiddeld constant is, nadat er zekere tijd benodigd voor het zich instellen van een evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie via het metabolisme, is verlopen. De variatie van de longclearance rond dit gemiddelde is dan het gevolg van een minder goede afstemming van de ademfrequentie en het ademvolume op elkaar, zodat de hieruit voortvloeiende alveolaire ventilatie afwijkt van de (constant gestelde) behoefte van de proefpersoon. Deze conclusie werd voor proefpersoon B reeds in de vorige paragraaf getrokken uit de resultaten van de langeduur experimenten en wordt hier bovendien op andere wijze ook voor de proefpersonen A en C bevestigd.

Bij de hierboven vermelde analyse bleek het tevens voor twee van de drie proefpersonen mogelijk aan te tonen, dat de fysiologische dode ruimte voor styreen lineair toeneemt met het ademvolume.

Tenslotte kon uit de experimentele gegevens met behulp van de theoretische benadering een schatting worden gemaakt van de orde van grootte van de relatieve weefselclearance van styreen.

3.3.3. De invloed van het verrichten van arbeid op de longclearance van styreen

De invloed van het verrichten van arbeid op de longclearance van styreen werd bij de drie proefpersonen onderzocht in een serie experimenten, waarbij hun op een fietsergometer een belasting van 150 watt werd opgelegd. De ademfrequentie werd gedurende ieder experiment constant gehouden door de proefpersoon op geleide van een metronoom te laten ademen, en bedroeg 16, 18 en 24 cycli per minuut. Ademfrequenties lager dan 16 c.p.m. en hoger dan 24 c.p.m. werden door de proefpersonen als zeer onaangenaam ervaren. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat voor het verkrijgen van een toereikende alveolaire ventilatie bij ademfrequenties lager dan 16 c.p.m. het ademvolume tenslotte de vitale capaciteit moet benaderen, terwijl bij hogere ademfrequenties dan 24 c.p.m. het ademminuutvolume door de toegenomen ventilatie van de respiratoire dode ruimte zo groot moet worden, dat de luchtweerstand in het kleppensysteem in de proefopstelling een belemmering kan gaan vormen. De polsfrequentie werd gedurende het experiment iedere minuut bepaald. Gedurende de eerste 10 à 12 minuten steeg de polsfrequentie tot een niveau van ongeveer 138 slagen per minuut, waarna zij verder vrijwel constant bleef. Na 15 minuten fietsen werd begonnen met de inhalatie van styreendamp, waarbij de proefpersoon bleef fietsen. De bepalingen van de in- en uit-

ademingsconcentratie en van het ademminuutvolume geschieden op gelijke wijze als bij de korteduur experimenten in rust gedurende de 6e en 7e minuut van expositie, dus gedurende de 21e en de 22e minuut van ieder experiment.

In de vorige paragraaf concludeerden wij, dat de longclearance — dit is immers de respiratoire opname per minuut per eenheid van inademingsconcentratie (zie formule (16)) — in rust voornamelijk wordt bepaald door de alveolaire ventilatie en onafhankelijk is van de ademfrequentie. De retentie bleek daarentegen in sterke mate afhankelijk te zijn van de gebruikte ademfrequentie (zie pag. 47). Voor een vergelijking van de respiratoire opname per minuut tijdens het verrichten van arbeid met die tijdens rust zal derhalve de longclearance als maat voor deze opname worden gebruikt en zal de retentie buiten beschouwing worden gelaten. Bij het verrichten van deze arbeid was de longclearance ongeveer 4.7 maal zo groot als in rust (zie tabel 3.4). Dit houdt in, dat de dosis per minuut bij arbeid bij expositie aan eenzelfde inademingsconcentratie met eenzelfde factor is toegenomen in vergelijking met de experimenten in rust.

TABEL 3.4

Vergelijking van de longclearance van de korteduur experimenten in rust met die tijdens het verrichten van arbeid.

proef- persoon	korteduur exp. in rust gem. $\pm$ s.d.	aantal exp.	exp. tijdens verrichten van arbeid gem. $\pm$ s.d.	aantal exp.	verhouding arbeid/rust
A	6.788 $\pm$ 1.445	49	32.533 $\pm$ 1.751	15	4.8
B	7.225 $\pm$ 1.520	24	32.138 $\pm$ 0.821	15	4.4
C	6.342 $\pm$ 0.679	50	31.958 $\pm$ 1.618	15	5.0
gemiddelde verh.:					4.7

De inademingsconcentratie bij de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bedroeg ongeveer 1 mg/l, en het hoogste niveau bij de experimenten tijdens rust ongeveer 3.6 mg/l. De dosis per minuut tijdens arbeid was derhalve van gelijke orde van grootte als die bij de experimenten in rust met de hoge inademingsconcentraties. Voor deze laatstgenoemde dosis werd in de vorige paragraaf geconcludeerd, dat in vergelijking met lagere doses een eventueel benaderen van de maximale metabole capaciteit van de weefsels niet merkbaar was.

Transpositie van deze conclusie op een andere metabole toestand is slechts mogelijk bij een homogeen lichaam met een uniforme bloeddorstrooming of bij een gelijkblijvend patroon van relatieve doorstromingsverhoudingen. Hoewel de laatste bij arbeid zowel kwalitatief als kwantitatief in belangrijke mate veranderd kunnen zijn, gaan wij voorlopig uit

van de gedachte, dat de relatieve weefselclearance bij de experimenten tijdens het verrichten van arbeid eenzelfde waarde zal hebben, als bij de experimenten in rust werd gevonden, namelijk gelijk aan 0.046.

De invloed van het ademtype op de longclearance zal thans aan de hand van de uit de experimenten bij arbeid verkregen gegevens nader worden geanalyseerd op gelijke wijze als bij de experimenten in rust is geschied. Wegens de invloed van de respiratoire dode ruimte zal ook hier de longclearance per ademhaling worden beschouwd.

In figuur 3.9 is voor ieder der proefpersonen het verband tussen de longclearance per ademhaling en het ademvolume weergegeven, waarbij de verschillende ademfrequenties door symbolen worden aangeduid. Evenals bij de experimenten in rust verkrijgen we tussen beide grootheden een lineair verband, dat onafhankelijk is van de ademfrequentie. Ook hier zijn het ademvolume en dus ook de longclearance per ademhaling gemiddeld groter naarmate de ademfrequentie kleiner is. De regressievergelijkingen van deze relatie zijn voor ieder der proefpersonen vermeld in tabel 3.5.

TABEL 3.5

proef- persoon	regressievergelijking	corr. coëff.	s _{yx}	polsfreq. gem. ± s.f.	aantal exp.
A	V _{TR} = 0.854 (V _T - 0.459)	0.996	0.0247	136.9 ± 1.2	15
B	V _{TR} = 0.942 (V _T - 0.496)	0.992	0.0359	141.7 ± 1.0	15
C	V _{TR} = 0.955 (V _T - 0.651)	0.991	0.0324	134.4 ± 1.0	15

Indien de grafieken van figuur 3.9 worden vergeleken met die van de korteduur experimenten in rust (figuur 3.6), zouden de arbeidswaarden de indruk kunnen wekken, dat zij ongeveer in het verlengde liggen van de regressielijnen van de rustwaarden. Hieronder zal blijken, dat dit slechts toevallig zo is. Evenals bij de rustwaarden zal voor de analyse van de experimentele gegevens gebruik worden gemaakt van de theoretische benadering, zoals in 2.3 vermeld, en wel van formule (41) die hier nogmaals wordt gegeven:

$$V_{TR} = (1 - p) \left(V_T - \frac{k}{1 - p} \right) \frac{Z}{\bar{V}_A + Z} (1 + E) \tag{41}$$

waarin:
$$\frac{1}{Z} = \frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M \lambda W}$$

en:
$$E = \frac{U}{M \lambda W} e^{-\frac{U + M \lambda W}{\lambda W} t}$$

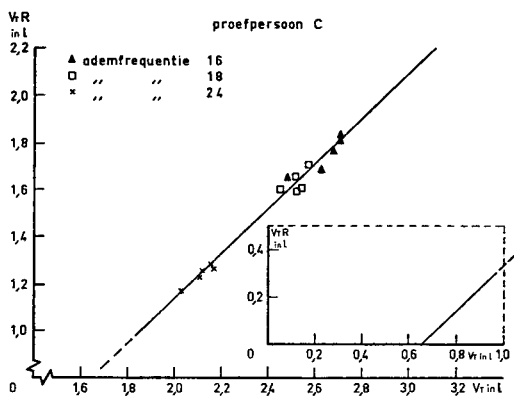
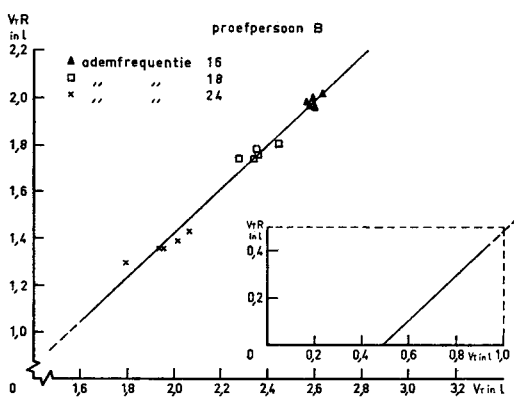
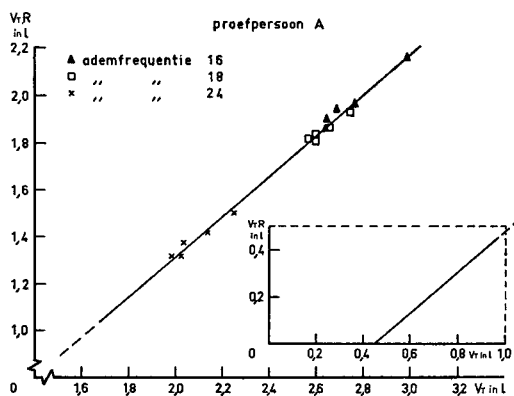


fig. 3.9 De relatie tussen de longclearance per ademhaling V_{tR} en het ademvolume V_t tijdens het verrichten van arbeid.

Bij de experimenten in rust zagen wij, dat het x-intercept van de regressielijnen, die het verband tussen de longclearance per ademhaling en het ademvolume aangeven, wordt bepaald door de fysiologische dode ruimte voor styreen, en dat dit intercept gelijk is aan de waarde van de term

$\frac{k}{1-p}$ (vergelijk de formules (40) en (41)). Voor de drie proefpersonen bedraagt deze term bij het verrichten van arbeid respectievelijk 0.459, 0.496 en 0.651 liter. Deze waarden zijn groter dan die, welke bij de korteduur experimenten in rust werden gevonden en respectievelijk 0.214, 0.215 en 0.228 liter bedroegen. Dit verschil zal nu nader worden beschouwd aan de hand van een publicatie van PITTELOUD (1958). Tijdens verschillende belastingen op een fietsergometer heeft deze onderzoeker namelijk aan een vijftal proefpersonen (leeftijd 25 tot 30 jaar) het ademminuutvolume bij verschillende ademfrequenties gemeten. Voor iedere belasting werd een lineaire relatie gevonden tussen het ademminuutvolume en de ademfrequentie. Volgens PITTELOUD geeft de evenredigheidsfactor in deze relatie dan de fysiologische dode ruimte aan, dus: $fV_T = V_A + V_D f$. Hierbij veronderstelde hij in navolging van FENN e.a. (1946), dat per belasting de alveolaire ventilatie constant is. Deze verklaring van zijn experimentele resultaten kon hij slechts geven, doordat hij stilzwijgend moet zijn uitgegaan van de gedachte, dat de fysiologische dode ruimte constant zou zijn. Indien deze ruimte daarentegen een lineaire functie is van het ademvolume, zoals bij onze inhalatie-experimenten met styreen in rust, is de evenredigheidsfactor uit de relatie gelijk aan de door ons gebruikte term $\frac{k}{1-p}$ (vergelijk formule (40)). In een voorbeeld gaf PITTELOUD voor één van zijn proefpersonen de grootte van deze factor in rust en bij de belastingen 40, 60, 80 en 100 watt. Deze waren respectievelijk: 0.123, 0.191, 0.304, 0.323 en 0.374. De toename ervan is bij zeer grove benadering lineair met de belasting. Een extrapolatie tot een belasting van 150 watt, zoals bij onze experimenten werd gebruikt, geeft dan een waarde van ongeveer 0.50. Deze komt goed overeen met de door ons gevonden omvang van de term $\frac{k}{1-p}$ bij de proefpersonen A en B, namelijk 0.459 en 0.496 liter.

In dezelfde publicatie gaf PITTELOUD de resultaten van 23 bepalingen bij proefpersonen tussen 40 en 60 jaar bij de belastingen 40 en 60 watt, waarbij per persoon bij iedere belasting één bepaling werd verricht. De evenredigheidsfactor bedroeg bij 40 watt: 0.405 en bij 60 watt: 0.677. Hieruit kan worden geconcludeerd, dat bij klimmende leeftijd de evenredigheidsfactor in de relatie tussen het ademminuutvolume en de ademfrequentie, en dus de term $\frac{k}{1-p}$, toeneemt. In ons onderzoek was de leeftijd van de proefpersonen A, B en C respectievelijk 30, 31 en 40 jaar.

De grotere waarde van het x-intercept bij proefpersoon C ten opzichte van de beide andere proefpersonen zou dus door het leeftijdsverschil kunnen worden verklaard. Uit de experimenten van PITTELOUD en uit die van ons blijkt, dat er tijdens arbeid kennelijk een andere verhouding tussen de constanten k en p bestaat dan in rust.

Bij de vergelijking van de resultaten van de experimenten tijdens het verrichten van arbeid met die in rust is niet alleen het x-intercept van de regressielijnen groter, doch ook de hellingshoek. Hieruit volgt, dat de arbeidswaarden slechts toevallig in het verlengde liggen van de rustwaarden. De hellingshoek van de regressielijnen is volgens formule (41) afhankelijk van de omvang der termen: $(1 - p)$, $\left(\frac{Z}{V_A + Z}\right)$, en $(1 + E)$. Deze termen zullen thans nader worden geanalyseerd.

Allereerst komt de vraag naar voren, of de exponentiële term in formule (41) op de 6e minuut van expositie reeds is te verwaarlozen, met andere woorden: of zich bij het verrichten van de gebezigde arbeid op de 6e minuut van expositie reeds een evenwicht heeft ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme. Voor het beantwoorden van deze vraag werd de omvang van deze term benaderd door substitutie van fysiologisch aannemelijke waarden. Deze waren voor de alveolaire ventilatie (V_A): 30 liter per minuut, voor de pulmonale bloeddoorstroming (Q_c): 20 liter per minuut (ÅSTRAND e.a., 1964; met een polsfrequentie van 138 slagen per minuut komt dit overeen met een slagvolume van 145 ml), en voor het lichaamsvolume (W): 70 liter. De verdelingscoëfficiënt van styreen tussen bloed en lucht (λ) bedraagt 32 (zie hoofdstuk 4).

Nu is in de formule van de exponentiële term (zie formule (41)) nog slechts de omvang van de relatieve weefselclearance (M) onbepaald. Ten aanzien hiervan is in dit stadium van de analyse slechts een uit de experimenten in rust verkregen schatting van 0.046 beschikbaar. Daarom gaan wij bij deze benadering voorlopig uit van genoemde schatting. In de loop van de verdere analyse komen wij hierop weer terug.

Bij de berekening blijkt de exponentiële term op de 6e minuut van expositie nog 0.195 te bedragen en is dus dan nog niet te verwaarlozen ten opzichte van één. Onze voorlopige conclusie is, dat zich in de 6e minuut van een expositie tijdens het verrichten van de gebezigde arbeid nog geen evenwicht heeft ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme. Bij de verdere analyse van de arbeidswaarden moet derhalve met deze exponentiële term rekening worden gehouden. Dit is in tegenstelling met de rustwaarden, waar immers bij de langeduur experimenten de exponentiële term kon worden verwaarloosd en bij de korteduur experimenten slechts 0.04 bedroeg.

Vervolgens zullen beide andere termen, die de hellingshoek van de regressielijn volgens formule (41) bepalen, dus de termen $(1 - p)$ en

$\left(\frac{Z}{V_A + Z} \right)$, nader worden geanalyseerd. Deze analyse wordt op gelijke wijze uitgevoerd als bij de resultaten van de experimenten in rust. Met een aldus verkregen schatting van de relatieve weefselclearance bij arbeid kan dan, indien noodzakelijk, de hierboven genoemde voorlopige conclusie omtrent het evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie via het metabolisme worden herzien.

Uit formule (40) bleek, dat de term $\frac{V_A}{1-p}$ een maat is voor de alveolaire ventilatie en voor ieder experiment kan worden berekend uit: $f \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right)$. Hierbij heeft $\frac{k}{1-p}$ dan voor ieder der proefpersonen de waarde van het x-intercept uit figuur 3.9.

Voor de analyse zal verder gebruik worden gemaakt van de reeds eerder gegeven transpositie van formule (41) in formule (42). Hierin is immers de invloed van de gebruikte maat voor de alveolaire ventilatie, van de term Z en van de term $(1-p)$ apart te onderscheiden. Wel moet rekening worden gehouden met onze voorlopige conclusie, dat de exponentiële term op de 6e minuut van expositie bij het verrichten van arbeid nog niet is te verwaarlozen.

Formule (42) luidde:

$$\frac{1}{fV_{TR}} = \left\{ \frac{1}{1-p} \cdot \frac{1}{f \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right)} + \frac{1}{Z} \right\} \frac{1}{1+E} \quad (42)$$

waarin:
$$\frac{1}{Z} = \frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M\lambda W}$$

en:
$$E = \frac{U}{M\lambda W} e^{-\frac{U + M\lambda W}{\lambda W} t}$$

Voor alle waarnemingen tijdens het verrichten van arbeid zijn de reciproke waarden van de longclearance en van genoemde maat voor de alveolaire ventilatie berekend. De relatie tussen beide reciproken is in figuur 3.10 voor iedere proefpersoon apart weergegeven. De regressie-vergelijkingen van deze grafieken zijn vermeld in tabel 3.6.

Tijdens het verrichten van arbeid blijkt dan een gelijksoortige relatie als in rust te bestaan tussen de reciproke waarden van de longclearance en van de gebruikte maat voor de alveolaire ventilatie.

Thans zullen de factoren, die de omvang van de longclearance bepalen, nader worden beschouwd.

Hierboven concludeerden wij, dat de exponentiële term in formule (41),

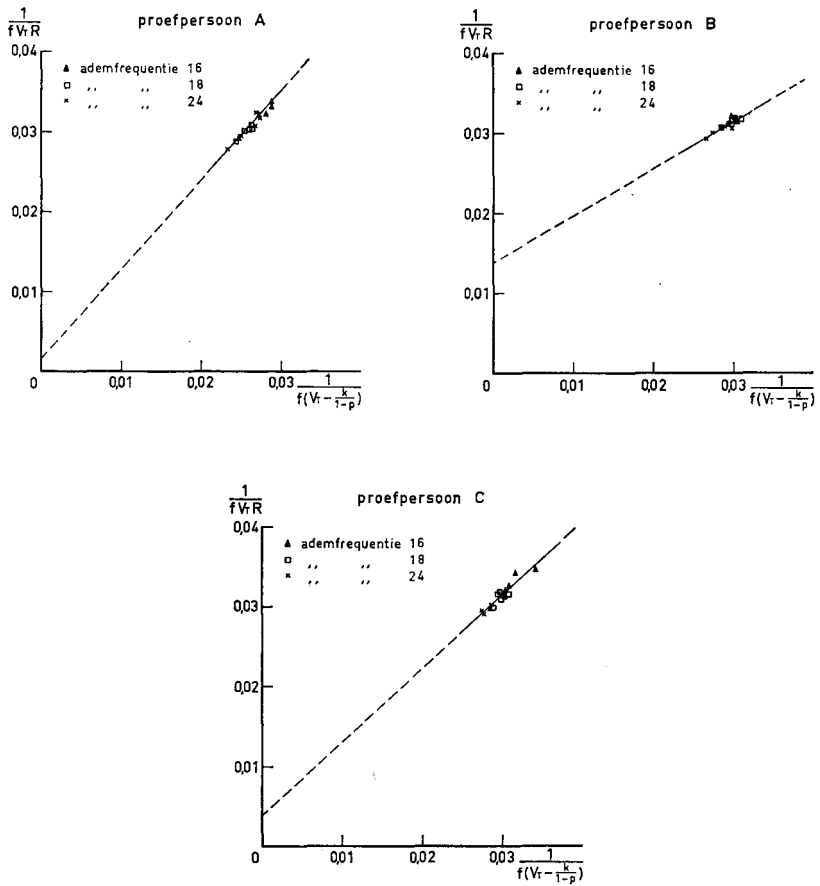


fig. 3.10 De relatie tussen de reciproke waarde van de longclearance fV_{TR} en de reciproke waarde van de berekende maat voor de alveolaire ventilatie $f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)$, bij de experimenten tijdens het verrichten van arbeid.

TABEL 3.6

$$\frac{1}{fV_{TR}} = a + b \frac{1}{f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)}$$

pp.	a	b	r	s_{yx}	n	s_a	s_b
A	0.00426	1.009	0.970	0.00041	15	0.00182	0.0693
B	0.01385	0.590	0.895	0.00035	15	0.00235	0.0802
C	0.00397	0.913	0.941	0.00057	15	0.00274	0.0912

dus ook die in formule (42), op de 6e minuut van expositie aan styreen bij het verrichten van arbeid nog niet is te verwaarlozen. Deze conclusie was een voorlopige, daar bij de benadering van de omvang van de exponentiële term gebruik werd gemaakt van de waarde van de relatieve weefselclearance (M), die uit de resultaten van de experimenten in rust werd geschat.

De hellingshoek van grafiek 3.10, dus de b-coëfficiënt van de regressievergelijking, heeft een waarde van $\frac{1}{1-p} \cdot \frac{1}{1+E}$; het y-intercept, dus de a-coëfficiënt van de vergelijking, de waarde van de term $\frac{1}{Z}$, vermenigvuldigd met $\frac{1}{1+E}$. Indien men bekend is met de waarde van de exponentiële term, of als men deze term zoals bij de langeduur experimenten in rust kan verwaarlozen, zijn op deze wijze de drie factoren: $(1-p)$, $\overline{VA}$ en Z van elkaar te onderscheiden.

Evenals bij de rustwaarden zal de term Z worden beschouwd als zijnde een constante. Immers, aangezien de polsfrequentie per persoon vrijwel niet varieerde (zie tabel 3.5), is de term λQ_c constant te stellen, en aangezien slechts sprake is van één dosering, is de relatieve weefselclearance en mitsdien de term $M\lambda W$ constant.

De exponentiële term beïnvloedt dus beide coëfficiënten van de regressievergelijking. Gezien deze invloed zal thans eerst worden getracht een nadere schatting te verkrijgen van de relatieve weefselclearance bij het verrichten van de gebezigde arbeid. De omvang van de exponentiële term op de 6e minuut van expositie kan dan immers beter worden benaderd, dan met de waarde van de relatieve weefselclearance uit de experimenten in rust. Daarna zal met de dan verkregen waarde van de exponentiële term de hellingshoek van figuur 3.10 nader worden beschouwd.

Evenals bij de rustwaarden is vermeld, bezitten de a-coëfficiënten, die bij deze experimenten gelijk aan $\left(\frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M\lambda W} \right) \left(\frac{1}{1+E} \right)$ zijn, een grote variantie ten gevolge van de verre extrapolatie. Ook hier wordt de analyse niet nauwkeurig genoeg geacht om voor iedere proefpersoon apart de relatieve weefselclearance te bepalen, temeer daar men onbekend is met de juiste waarde van de exponentiële term en van de pulmonale bloeddoorstroming. De laatste is echter gezien de geringe variatie van de polsfrequentie wel als constant te beschouwen. Daarom zal ook hier moeten worden volstaan met een schatting van de orde van grootte van de relatieve weefselclearance.

Deze schatting werd verkregen uit de gecombineerde waarde van de a-coëfficiënten van de drie series experimenten tijdens arbeid, en wel uit het naar standaardafwijking gewogen gemiddelde ervan, dat 0.00723 be-

droeg. De berekening geschiedde met behulp van dezelfde gestelde waarden voor de alveolaire ventilatie, de pulmonale bloeddorstrooming, het weefselvolume en de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht als bij de voorlopige benadering van de exponentiële term uit formule (41) op de 6e minuut van expositie werden vermeld. Hiermede werd voor diverse waarden van de relatieve weefselclearance (M) de theoretische omvang van de a-coëfficiënt op de 6e minuut van expositie berekend (zie formule (42)). Aldus werd een reeks theoretische waarden van de a-coëfficiënt verkregen, ieder behorende bij een bepaalde waarde van M.

Het gemiddelde van de uit de experimenten verkregen a-coëfficiënten werd vervolgens met de reeks van theoretische waarden vergeleken. Hierbij bleek die theoretische waarde, die op een berekening met M gelijk aan 0.069 berust, het beste met het gemiddelde uit de experimenten overeen te komen. Als schatting van de relatieve weefselclearance M van styreen tijdens het verrichten van deze arbeid werd aldus een waarde van 0.069 verkregen.

De met deze waarde van M berekende omvang van de exponentiële term is gelijk aan 0.113. De voorlopige conclusie, dat de exponentiële term op de 6e minuut van expositie nog niet is te verwaarlozen ten opzichte van één, behoeft dus niet te worden herzien. Op dit tijdstip heeft zich bij het verrichten van arbeid derhalve nog geen evenwicht ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme.

De zojuist verkregen schatting van de relatieve weefselclearance tijdens het verrichten van arbeid is ongeveer anderhalf maal zo groot als de schatting verkregen uit de experimenten in rust, die gelijk was aan 0.046 (zie pag. 61). Of dit verschil reëel is, valt moeilijk te beoordelen. De zeer indirecte wijze waarop deze schattingen zijn verkregen, namelijk gewogen gemiddelden van de a-coëfficiënten met een verre extrapolatie en gestelde fysiologische waarden, doet afbreuk aan de betrouwbaarheid van de gevonden waarden. Indien dit verschil inderdaad reëel is, duidt het groter zijn van de relatieve weefselclearance tijdens arbeid erop, dat het patroon van relatieve doorstromingsverhoudingen in belangrijke mate kan zijn veranderd. Het kan namelijk niet het gevolg zijn van een benaderen van de maximale metabole capaciteit van de weefsels. In dat geval had immers de relatieve weefselclearance tijdens arbeid kleiner moeten zijn dan die in rust.

Bij de experimenten in rust kon rechtstreeks uit de b-coëfficiënt van de regressielijnen een conclusie worden getrokken ten aanzien van de omvang van de term $\frac{1}{1-p}$. Aldus kon worden aangetoond, dat in rust de fysiologische respiratoire dode ruimte van styreen lineair met het ademvolume toeneemt. Dit was mogelijk, omdat bij de langeduur experimenten in rust de exponentiële term is te verwaarlozen ten opzichte van één. Bij de experimenten tijdens arbeid geldt dit op de 6e minuut van expositie evenwel

(nog?) niet. Dit houdt in, dat ten aanzien van de constante p (zie formule (39)) slechts dan rechtstreeks iets uit de b -coëfficiënt van de regressielijn kan worden geconcludeerd, indien deze groter is dan één. De exponentiële term kan immers deze coëfficiënt slechts doen afnemen. Bij de proefpersonen B en C blijkt hij echter kleiner dan één te zijn en bij proefpersoon A vrijwel identiek aan één.

Op deze wijze is derhalve niet aan te tonen, dat de fysiologische dode ruimte voor styreen bij het verrichten van arbeid eveneens lineair met het ademvolume toeneemt.

Indien de juiste omvang van de exponentiële term op de 6e minuut van expositie bekend zou zijn, zou met behulp hiervan de term $\frac{1}{1-p}$ kunnen worden berekend uit de b -coëfficiënt van de regressielijn.

De hierboven theoretisch benaderde omvang van de exponentiële term, namelijk 0.113, is echter gebaseerd op de gecombineerde uitkomsten van de experimenten bij de drie proefpersonen. Wij achten het derhalve niet juist, deze waarde te gebruiken voor een toepassing op de individuele b -coëfficiënten van de regressielijnen. Bovendien verhindert de grote spreiding van deze coëfficiënten (s_b , zie tabel 3.6) reeds een betrouwbare be-

nadering van de individuele waarde van de term $\frac{1}{1-p}$. Immers de coëfficiënt van variatie bedraagt voor de drie proefpersonen respectievelijk 6.9%, 13.6% en 10.0%. Daarom zal genoemde theoretische waarde slechts worden toegepast op het naar standaardafwijking gewogen gemiddelde van de drie b -coëfficiënten. Dit gewogen gemiddelde bedraagt 0.843 met een spreiding s_b gelijk aan 0.0802. Beide waarden moeten vervolgens worden vermenigvuldigd met $(1 + E)$, dus met 1.113, zodat men verkrijgt: 0.938 en 0.0893. Deze gecorrigeerde b -coëfficiënt blijkt niet significant van één af te wijken ($P_D = 0.5$), en is zelfs kleiner dan één. Hieruit volgt, dat de constante p bij het verrichten van arbeid gemiddeld ongeveer gelijk aan nul moet zijn, dus dat de fysiologische dode ruimte dan constant moet zijn. De omvang van deze ruimte volgt in dat geval uit de reeds eerder gemelde grootte van het x -intercept in de relatie tussen longclearance per ademhaling en ademvolume (zie pag. 65) en is voor de drie proefpersonen dan gelijk aan respectievelijk 0.459, 0.496 en 0.651 liter.

Opmerkelijk is dat de gebruikte maat voor de alveolaire ventilatie en dus ook de longclearance van styreen, tijdens het verrichten van arbeid relatief veel minder variëren dan in rust. Voor de longclearance is dit ook af te leiden uit tabel 3.4: de longclearance is bij arbeid namelijk ongeveer 4.7 maal zo groot als in rust, terwijl de spreiding van dezelfde orde van grootte blijft. De geringe spreiding van de alveolaire ventilatie is tevens de oorzaak van de grote spreiding van de b -coëfficiënt van de regressielijnen volgens de „reciproken”-formule, want in deze formule wordt juist

van de variatie van de alveolaire ventilatie gebruik gemaakt, gelijk reeds is uiteengezet op pagina 57.

Evenals bij de experimenten in rust bleek het met behulp van de theoretische benadering mogelijk de variatie van de longclearance van styreen ook bij deze metabole toestand — het verrichten van arbeid op een fietsergometer met een belasting van 150 watt — geheel te verklaren uit de invloed van de variatie van de alveolaire ventilatie.

Bij de analyse van de experimentele resultaten bleek het, dat er zich bij arbeid op de 6e minuut van expositie nog geen evenwicht had ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme: op dit tijdstip is de respiratoire opname nog ongeveer 11.3% groter dan tijdens genoemd evenwicht.

Bij deze analyse kon niet worden aangetoond, dat de fysiologische dode ruimte voor styreen bij variatie van het ademvolume tijdens het verrichten van deze arbeid verandert. Dit is in tegenstelling met de desbetreffende conclusie uit de experimenten in rust. In de discussie zal de fysiologische dode ruimte nog ter sprake komen.

Tenslotte werd een schatting verkregen van de orde van grootte van de relatieve weefselclearance tijdens arbeid, die ongeveer anderhalf maal zo groot bleek te zijn als in rust. De bespreking van deze waarden moge eveneens in de discussie plaats vinden.

3.3.4. *Een nevenwaardering: de berekening van de alveolaire concentratie*

Zoals bij de literatuurbespreking in 2.4 werd vermeld, hebben FISEROVA en TEISINGER (1963) bij in rust uitgevoerde inhalatie-experimenten met styreendamp het tijdsbeloop bepaald van de styreenconcentratie in de uitademingslucht gedurende een maximale uitademing. De aldus verkregen eindconcentratie zou een benadering van de alveolaire concentratie geven. Deze bedroeg $5.9 \pm 2.56\%$ van de inademingsconcentratie (gemiddelde van 23 bepalingen $\pm$ standaardafwijking). Hierbij maakte het niet uit of er al dan niet een apnoïsch interval van een halve minuut werd ingelast: de concentratie bedroeg respectievelijk $5.5 \pm 1.42\%$ ($n = 9$) en $6.2 \pm 3.11\%$ ($n = 14$). Hoewel de concentratie na een apnoïsch interval, zoals kon worden verwacht, gemiddeld iets lager was dan zonder dit interval, is het verschil geenszins significant: toets van STUDENT, $P_d > 0.5$.

Door de mathematische analyse van de resultaten van de inhalatie-experimenten in rust zijn wij thans bekend met de omvang van de fysiologische dode ruimte voor styreen in rust in afhankelijkheid van het ademvolume, en zo ook met zijn complement: het alveolaire ademvolume.

De verhouding tussen de alveolaire concentratie en de inademingsconcentratie kan dan uit de retentie, het ademvolume en het alveolaire ademvolume worden berekend. Deze berekening geschiedt als volgt.

Uit de bekende formule van BOHR ($V_{TCE} = V_{DCI} + V_{ACA}$) kan worden afgeleid, dat:

$$\frac{C_A}{C_I} = 1 - \frac{V_{TR}}{V_A} \quad (43)$$

Het alveolaire ademvolume werd in formule (40) uitgedrukt als een functie van het ademvolume:

$$V_A = (1 - p) \left(V_T - \frac{k}{1 - p} \right) \quad (40)$$

De waarde van de termen $(1 - p)$ en $\left(\frac{k}{1 - p} \right)$ zijn voor ieder der proefpersonen uit de mathematische analyse in 3.3.2 bekend, zodat met behulp van beide formules voor ieder experiment de verhouding tussen de alveolaire concentratie en de inademingsconcentratie kon worden berekend. Hierbij is voor de proefpersonen A en B de reciproke waarde van $(1 - p)$, dus de b-coëfficiënt van de „reciproken”-formule, van de langeduur experimenten gebruikt daar hierbij immers de exponentiële term is te verwaarlozen. Bij proefpersoon C was dit niet mogelijk, daar door hem slechts korteduur experimenten werden uitgevoerd. Om in paragraaf 3.3.2 vermelde redenen werd bij hem voor de berekening van de verhouding tussen alveolaire concentratie en inademingsconcentratie de b-coëfficiënt van de korteduur experimenten gebruikt, vermenigvuldigd met een factor 1.04. De individuele resultaten van deze berekening zijn opgenomen in de tabellen achter in het proefschrift. Het gemiddelde en de standaardafwijking van de berekende alveolaire concentratie uitgedrukt als percentage van de inademingsconcentratie, is voor iedere proefserie apart vermeld in tabel 3.7, evenals die van de door FISEROVA en TEISINGER gemeten percentages.

TABEL 3.7

De alveolaire concentratie als percentage van de inademingsconcentratie

	gemiddelde $\pm$ standaardafwijking	aantal
FISEROVA en TEISINGER :	5.9 $\pm$ 2.56	n = 23
pp.A; langeduur :	10.2 $\pm$ 3.69	n = 54
pp.B; langeduur :	10.8 $\pm$ 2.97	n = 15
pp.A; korteduur :	6.9 $\pm$ 3.77	n = 47
pp.B; korteduur :	5.3 $\pm$ 3.22	n = 24
pp.C; korteduur :	11.5 $\pm$ 4.21	n = 50

Uit een vergelijking van deze resultaten blijkt, dat de alveolaire concentratie zowel bij proefpersoon A als bij proefpersoon B bij de langeduur experimenten hoger is dan bij de korteduur experimenten (Toets van STUDENT: in beide gevallen $P_d < 0.001$). Dit is in overeenstemming met de rechtstreekse resultaten van de experimenten. Immers, bij de langeduur experimenten was de longclearance en dus de respiratoire opname per minuut kleiner dan bij de korteduur experimenten, waaruit volgt dat de alveolaire concentratie in het eerste geval groter moet zijn dan in het tweede. De alveolaire concentratie is bij de korteduur experimenten bij proefpersoon C groter dan bij de overeenkomstige experimenten bij de proefpersonen A en B. Dit zou het gevolg kunnen zijn van individuele verschillen: proefpersoon C was immers ongeveer 10 jaar ouder dan de beide andere proefpersonen (vergelijk pag. 67). Doch tevens moet de mogelijkheid worden overwogen, dat de berekende waarde van p bij proefpersoon C onjuist is (bijvoorbeeld te klein). Want in 3.3.2 zagen wij reeds dat de schatting van deze term uit de betreffende b -coëfficiënt minder nauwkeurig is dan bij de beide andere proefpersonen ten gevolge van de meer dan tweemaal zo grote spreiding van deze coëfficiënt.

De alveolaire concentratie is bij FISEROVA en TEISINGER praktisch gelijk aan die bij de korteduur experimenten bij de proefpersonen A en B, doch kleiner dan die bij de langeduur experimenten bij deze proefpersonen en bij de korteduur experimenten bij proefpersoon C.

Overwegende dat — gezien de expositieduur van de experimenten van FISEROVA en TEISINGER (2 tot 5 uur) — hun bepalingen voornamelijk zullen zijn uitgevoerd na de eerste 15 minuten, is slechts de vergelijking met de langeduur experimenten relevant.

De alveolaire concentratie blijkt bij FISEROVA en TEISINGER significant lager te zijn dan bij de langeduur experimenten bij proefpersoon A en B. (Toets van STUDENT: in beide gevallen $P_d < 0.001$). De bepalingsmethoden zijn echter totaal verschillend. Deze zullen daarom nader worden beschouwd.

Onze uitkomsten zijn op zeer indirecte wijze verkregen, en dus gemakkelijk aan fouten onderhevig. Toch kan dit niet de oorzaak van het verschil zijn, aangezien de spreidingen bij onze langeduur experimenten van dezelfde orde van grootte zijn als bij FISEROVA en TEISINGER, en relatief zelfs kleiner (coëfficiënt van variatie; FISEROVA en TEISINGER: 43.4%, pp.A: 36.2% en pp.B: 27.5%).

Onze berekening gaat uit van het alveolaire ademvolume berustende op de functionele definitie hiervan: dus dat (virtuele) deel van het ademvolume dat geacht wordt wat betreft de styreenconcentratie geheel in evenwicht te geraken met het pulmonale capillaire bloed. De alveolaire concentratie is daarbij gelijk aan de equivalente waarde van de gemiddelde arteriële concentratie.

FISEROVA en TEISINGER verstaan onder de alveolaire concentratie ech-

ter de door middel van een maximale expiratie verkregen eindwaarde. Gedurende een expiratie daalt de concentratie in de alveolen, en dus ook nog tijdens het laatste gedeelte van een maximale expiratie in de uitademingslucht. Dit is, zij het in omgekeerde richting, reeds bekend voor kooldioxyde (DEFARES, 1956). De concentratie neigt bij een maximale expiratie naar de equivalente waarde van het veneuze bloed en benadert deze waarde mogelijk zelfs. Een aanwijzing voor dit laatste is hun bevinding, dat na een apnoïsch interval van een halve minuut de eindconcentratie in de uitademingslucht van een maximale expiratie vrijwel niet lager is, dan zonder dit interval. Een aldus gemeten concentratie is dus lager dan de equivalente waarde van de gemiddelde arteriële concentratie en dus lager dan hetgeen met de functionele definitie onder alveolaire concentratie wordt verstaan.

De door FISEROVA en TEISINGER gemeten waarden geven derhalve niet de alveolaire concentratie weer, doch een waarde tussen deze concentratie en de (lagere) equivalente waarde van de veneuze concentratie. De uitkomsten van hun bepalingen *moeten* derhalve lager zijn dan die van de langeduur experimenten bij de proefpersonen A en B. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Tevens volgt hieruit, dat de uitkomsten van FISEROVA en TEISINGER slechts bij toeval overeenkomen met die van de korteduur experimenten bij de proefpersonen A en B.

Het verschil tussen de gemiddelden van de direct gemeten concentraties bij FISEROVA en TEISINGER enerzijds en van de op indirecte wijze berekende alveolaire concentraties bij de langeduur experimenten anderzijds stemt met de verwachting overeen en kan dus grotendeels worden toegeschreven aan het verschil in bepalingmethode.

Het feit, dat de spreiding van de berekende concentraties van dezelfde orde van grootte is als, en relatief zelfs kleiner dan die van de direct gemeten concentraties, menen wij te mogen interpreteren als steun voor de mathematische benadering.

Ten aanzien van de experimenten tijdens het verrichten van arbeid hebben wij de berekening van de alveolaire concentratie niet uitgevoerd, aangezien de benadering van de fysiologische dode ruimte niet individueel is uitgevoerd, en bovendien rechtstreeks gemeten gegevens ter vergelijking ontbreken.

4. BEPALING VAN DE VERDELINGSCOËFFICIËNT VAN STYREEN TUSSEN DE MEDIA WATER EN LUCHT, BLOED EN LUCHT, EN OLIJFOLIE EN LUCHT BIJ 37° C

4.1. INLEIDING

In Hoofdstuk 2 werd bij de mathematische benadering van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van gassen en dampen telkenmale gebruik gemaakt van de verdelingscoëfficiënt van het gas of de damp tussen het bloed en de lucht en tussen de weefsels en het bloed. Deze factoren geven immers aan hoe groot het distributievolume van de stof in het desbetreffende weefsel is ten opzichte van het reële volume. Voor een kwantitatieve uitwerking van de experimentele gegevens met behulp van de mathematische benadering uit hoofdstuk 2, waarin het distributievolume ten opzichte van lucht werd beschouwd, is het noodzakelijk deze coëfficiënten te kennen. In hoofdstuk 3 maakten wij reeds gebruik van de waarde van de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen bloed en lucht, waarvan de bepaling in dit hoofdstuk zal worden beschreven.

In het algemeen zijn de verdelingscoëfficiënten tussen het weefsel en het bloed gelijk aan één, met uitzondering van het vetweefsel, waar deze coëfficiënt vaak veel groter is (KETY, 1951). Gezien de uitzonderlijke positie, die het vetweefsel in dit opzicht inneemt, hebben wij tevens getracht een schatting van de verdelingscoëfficiënt tussen dit weefsel en bloed te maken. Wegens de voor de hand liggende moeilijkheden om de bepaling bij menselijk vetweefsel uit te voeren hebben wij olijfolie als substituut gebruikt. De keuze van deze olie is mede gebaseerd op zijn samenstelling aan vetzuren. Als uitgangspunt van dit onderzoek bepaalden wij de verdelingscoëfficiënt tussen water en lucht.

Aangezien de verdelingscoëfficiënt afhankelijk is van de temperatuur, zijn alle bepalingen uitgevoerd bij lichaamstemperatuur, dus bij 37° C.

4.2. BEPALING VAN DE VERDELINGSCOËFFICIËNT TUSSEN WATER EN LUCHT

4.2.1. *Methode*

De verdelingscoëfficiënt tussen water en lucht werd als volgt bepaald. Gedurende één uur werd door een waterstraalpomp lucht met een constante styreenconcentratie door een wasflesje met 100 ml water gezogen

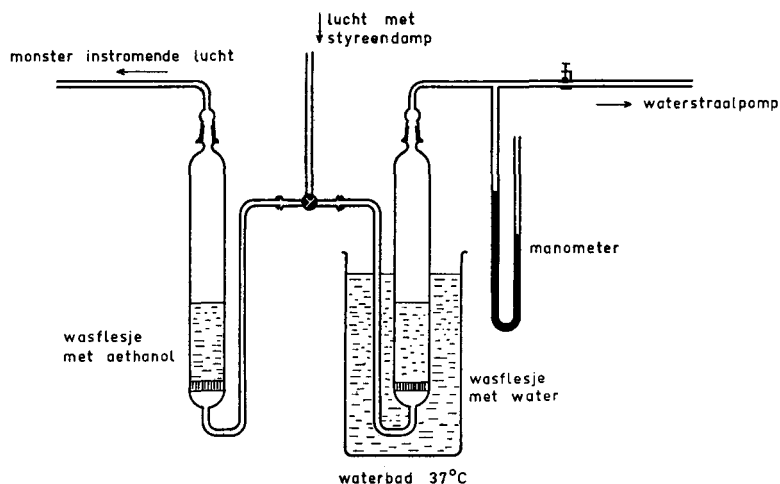


fig. 4.1 Schema van de proefopstelling ter bepaling van de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen water en lucht bij 37° C.

(zie figuur 4.1). Deze lucht was afkomstig van het eerste mengvat van de proefopstelling bij de inhalatie-experimenten (zie figuur 3.1). Het wasflesje bevond zich in een thermostatisch geregeld waterbad van 37° C. De luchtdoorstroming werd ongeveer constant gehouden door in de aanzuigleiding een bepaalde onderdruk te handhaven, die door een kraan in deze leiding op geleide van een manometer kon worden ingesteld. Gedurende de laatste twee minuten van ieder kwartier werd een monster van de instromende lucht met styreen door een tweede wasflesje geleid, dat gevuld was met aethanol. Deze monsterneming geschiedde door middel van een bij de inhalatie-experimenten reeds beschreven waterhevel. Aldus werd de styreenconcentratie in de lucht op dezelfde wijze vastgesteld, als bij de inhalatie-experimenten werd vermeld. Aan het einde van ieder kwartier werd een monster van het water genomen, waaruit door aëratie het styreen werd overgebracht in een wasflesje met aethanol. Op analoge wijze als hierboven werd vermeld, kon aldus de styreenconcentratie in het water worden vastgesteld. Vervolgens werd voor ieder kwartier de verhouding berekend tussen de styreenconcentraties in het water en in de lucht. Deze verhouding moet dan naderen tot een limiet, die de verdelingscoëfficiënt tussen water en lucht bij deze temperatuur weergeeft. Dan is er immers evenwicht tussen de concentraties in de doorstromende lucht en in het water.

De formule voor het beschrijven van het tijdsbeloop van deze verhouding kan als volgt worden afgeleid.

De toename per tijdseenheid van de hoeveelheid styreen in het water kan worden beschreven door:

$$W dC_w = L (C_I - C_E) dt \quad (44)$$

waarin: W = het volume van het water,
 C_w = de styreenconcentratie in het water,
 L = het volume van de lucht, die per tijdseenheid het water doorstroomt en hiermede geheel in evenwicht geraakt,
 C_I = de styreenconcentratie in de instromende lucht,
 C_E = de styreenconcentratie in het volume L van de uitstromende lucht.

Aangezien de verdelingscoëfficiënt λ de verhouding bij evenwicht aangeeft tussen de concentraties in het water en in de lucht, volgt uit formule (44):

$$\lambda W dC_w = L (\lambda C_I - C_w) dt \quad (45)$$

Door integratie gaat deze formule over in:

$$\frac{C_w}{C_I} = \lambda \left\{ 1 - e^{-\frac{L}{\lambda W} t} \right\} \quad (46)$$

waarin de tijd t — althans in deze proefopstelling — is uitgedrukt in kwartieren. Een grafische weergave van deze formule is te beschouwen als een continue inwascurve. De limiet bij toename van de tijd tot oneindig van de verhouding tussen de concentraties in het water en in de lucht is dan gelijk aan de verdelingscoëfficiënt tussen beide media.

4.2.2. Resultaten

Op de beschreven wijze zijn dertien experimenten verricht. Voor ieder tijdstip is het gemiddelde en de standaardfout van de verhouding tussen de concentraties in het water en in de lucht berekend. Deze zijn weergegeven in tabel 4.1a.

Uit deze gemiddelden werd de bestpassende vergelijking volgens formule (46) berekend. Deze blijkt te zijn:

$$y_t = 4.38 (1 - 0.141^t) \quad (46a)$$

De volgens deze formule berekende verhouding blijkt op alle tijdstippen vrijwel identiek te zijn met de gemiddelden uit de experimenten. Hieruit volgt, dat de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen water en lucht 4.38 bedraagt.

Ter bevestiging van dit gegeven werd een serie experimenten uitgevoerd met 25 ml water in een kleiner type wasflesje, waar bij overigens dezelfde experimentele omstandigheden telkens slechts één bepaling per experiment werd uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn vermeld in tabel 4.1b. Ten

TABEL 4.1

Resultaten continue inwascurven

a. 100 ml water verhouding: $\frac{C_w}{C_l}$; gemiddelde $\pm$ standaardfout (aantal)

15 min	30 min	45 min	60 min
3.76 ± 0.17 (13)	4.29 ± 0.08 (13)	4.35 ± 0.05 (13)	4.41 ± 0.03 (13)

bestpassende formule: $y_t = 4.38 (1 - 0.141^t)$. $\rightarrow \lambda = 4.38$.

Volgens deze formule voor ieder tijdstip berekend:

3.76	4.29	4.37	4.38
------	------	------	------

Verskil tussen gevonden gemiddelde en berekende waarde getoetst volgens STUDENT:

identiek	identiek	$P_d > 0.5$	$0.5 > P_d > 0.2$
----------	----------	-------------	-------------------

b. 25 ml water

4.37 ± 0.01 (12)	4.37 ± 0.02 (20)	4.36 ± 0.02 (10)	4.39 ± 0.03 (10)
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Verskil met $\lambda = 4.38$, getoetst volgens STUDENT:

$P_d > 0.5$	$P_d > 0.5$	$0.5 > P_d > 0.2$	$P_d > 0.5$
-------------	-------------	-------------------	-------------

gevolge van het kleinere volume water moet het tijdstip van evenwicht tussen de concentratie in het water en in de lucht eerder worden bereikt. Dit blijkt inderdaad het geval te zijn. Op alle onderzochte tijdstippen namelijk bleek de verhouding vrijwel identiek te zijn aan de uit de eerste serie experimenten berekende waarde van de verdelingscoëfficiënt. Deze resultaten zijn derhalve een bevestiging van die van de eerste serie experimenten.

Vervolgens werd getracht eenzelfde experiment uit te voeren met bloed, dat met heparine onstolbaar was gemaakt. Bij het doorborrelen van lucht door het bloed ontstond zeer veel schuim, dat stabiel was en aldus een verder doorvoeren van lucht verhinderde. Nadat een siliconenvet „ANTIFOAM A” bovenaan aan de binnenkant van het wasflesje was aangebracht, kon wel lucht worden doorgevoerd, daar het schuim bij contact met het siliconenvet neersloeg. Nadat het bloed hierna in een schoon wasflesje was overgebracht, leidde het doorborrelen van lucht evenwel niet tot de verwachte vorming van stabiel schuim, terwijl tevens de kleur van het bloed in belangrijke mate was veranderd. Om deze redenen hebben wij de aldus met bloed verkregen resultaten onbetrouwbaar geacht. Met olie in plaats van water kon deze methode evenmin worden toegepast wegens het ontbreken van een bepalingsmethode van styreen in dit medium.

4.3. BEPALING VAN DE VERDELINGSCOËFFICIËNT TUSSEN BLOED EN LUCHT

4.3.1. Methode

De verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht kon niet rechtstreeks worden bepaald. Daarom werd deze coëfficiënt via een omweg benaderd, en wel door de bepaling van de *verhouding* tussen de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht, en die tussen water en lucht. De gevolgde methode zal thans worden beschreven.

In een RECORD-spuut van 20 ml met LUER-LOCK aansluiting werden twee nokken aan de zuigerstang aangebracht, zodat de spuit niet verder leeggedrukt kon worden dan ongeveer 2 ml en niet verder volgezogen dan ongeveer 20 ml. Aan de nippel van de spuit werd een driewegkraan aangebracht.

Deze spuit werd gevuld met de desbetreffende vloeistof, waarin tevoren styreen was opgelost en vervolgens tot aan de nok geleegd. Hierbij werd de spuit in verticale stand gehouden en werd erop gelet, dat geen lucht in de spuit achterbleef. Met dit constante volume van vloeistof met styreen werd het experiment aangevangen. Hierna werd de zuiger van de spuit tot aan de andere nok uitgetrokken, zodat een bepaalde hoeveelheid lucht in aanraking kwam met de vloeistof. Na sluiting van de driewegkraan werd de spuit in een houder in horizontale stand gedraaid en gedurende zekere tijd rond een as evenwijdig aan zijn lengteas gewenteld (zie figuur 4.2).

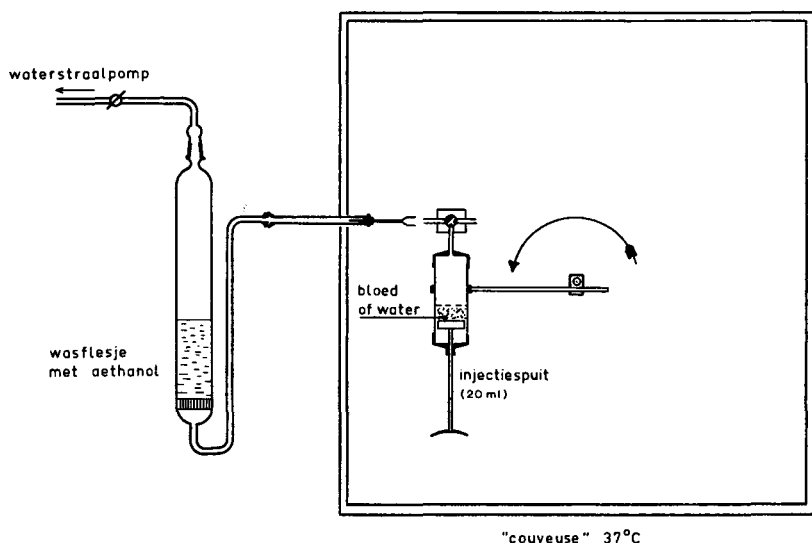


fig. 4.2 Schema van de proefopstelling ter bepaling van de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen bloed en lucht bij 37° C.

De hoeveelheid styreen, die zich eerst slechts in de vloeistof bevindt, verdeelt zich dan over de vloeistof en de lucht, waarbij tenslotte de concentraties in beide media zich volgens de verdelingscoëfficiënt moeten verhouden. Na verloop van de tijd, die nodig is voor het instellen van het evenwicht tussen de concentraties in beide media, werd de spuit weer verticaal geplaatst, zodat de vloeistof zich onderin bij de zuiger verzamelde. Vervolgens werd de lucht door het naar boven drukken van de zuiger uit de spuit verwijderd en door een wasflesje met aethanol geleid, nadat de driewegkraan met dit wasflesje was verbonden. Hierna werd het buizenstelsel met behulp van een waterstraalpomp doorgezogen, zodat alle uit de spuit afkomstige lucht door de aethanol werd geleid. De doorstroomsnelheid werd door een kraan in de aanzuigleiding geregeld. De hoeveelheid styreen in de aethanol werd op de reeds eerder beschreven wijze bepaald en aldus de hoeveelheid styreen, die met dat volume lucht uit de spuit was verwijderd.

Door deze procedure telkens te herhalen werd een reeks afnemende hoeveelheden styreen verkregen, waarbij iedere volgende hoeveelheid een constante fractie bedroeg van de vorige. De grootte van deze fractie kan als volgt worden afgeleid.

De hoeveelheid styreen, die zich bij aanvang van het experiment in de spuit bevindt, bedraagt: $C_w \lambda W$. C_w , de concentratie in de vloeistof, is hierbij uitgedrukt in een equivalente luchtconcentratie; λW , het product van het volume vloeistof (W) en de verdelingscoëfficiënt tussen de vloeistof en de lucht (λ), geeft dan het distributievolume van styreen in de vloeistof aan. Na het verder vullen van de spuit met lucht en het zich instellen van evenwicht tussen de concentraties van styreen in de beide media, bedraagt deze concentratie: $C' = C_w \frac{\lambda W}{\lambda W + L}$, waarin L het volume lucht weergeeft. Bij het verwijderen van de lucht uit de spuit wordt tegelijkertijd een hoeveelheid styreen van $L C'$ meegevoerd en blijft er een hoeveelheid styreen gelijk aan $\lambda W C'$ in de vloeistof achter. Bij een volgende vulling met lucht verdeelt deze achtergebleven hoeveelheid zich wederom over het nieuwe distributievolume: $\lambda W + L$. De hoeveelheid styreen, die telkens door de lucht uit de spuit wordt uitgewassen, kan dan in de volgende formule als een functie van het rangnummer worden uitgedrukt:

$$y_n = L C_w \left\{ \frac{\lambda W}{\lambda W + L} \right\}^n \quad (47)$$

waaruit volgt, dat:

$$\log y_n = \log L C_w + n \log \left\{ \frac{\lambda W}{\lambda W + L} \right\} \quad (48)$$

Een grafische weergave van formule (47) of (48) is te beschouwen als een discontinue uitwascurve. De antilogaritme (k) van de hellingshoek van de semilogaritmisch uitgezette curve geeft de verhouding $\frac{\lambda W}{\lambda W + L}$ aan. Dit is dan de constante fractie, waarmee de opeenvolgende hoeveelheden styreen in de lucht afnemen.

Hieruit volgt, dat:

$$\frac{k}{1-k} = \lambda \frac{W}{L} \quad (49)$$

Indien de volumina van de vloeistof (W) en van de lucht (L) bekend zijn, kan de verdelingscoëfficiënt tussen de vloeistof en de lucht met behulp van formule (49) worden berekend uit de fractie k van ieder experiment. Deze volumina waren bij de door ons gebruikte spuit niet bekend. De aanduidingen op de spuit zijn niet te gebruiken, daar de inhoud van dat gedeelte van de driewegkraan, dat aan de nippel zit, en van de nippel zelf bijdragen tot het gebruikte volume.

Wij hebben nu de volgende procedure toegepast, die in wezen een ijkings is. Wanneer voor twee verschillende vloeistoffen met dezelfde volumina (dus met dezelfde spuit met nokken) de waarde van de breuk $\frac{k}{1-k}$ wordt

bepaald, geeft de verhouding tussen de respectieve waarden van deze breuk de verhouding weer tussen de respectieve verdelingscoëfficiënten tussen de vloeistof en de lucht. Wanneer dan tevens de waarde van één van beide coëfficiënten bekend is, kan de andere worden berekend.

Deze methode pasten wij toe bij de bepaling van de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen bloed en lucht. Als referentievloeistof werd water gebruikt, waarvan de verdelingscoëfficiënt uit de in de vorige paragraaf beschreven experimenten bekend was. Gezien het belang van de temperatuur werden al deze experimenten bij 37° C uitgevoerd in een thermostatisch geregeld luchtbad („couveuse”, zie figuur 4.2). In voorproeven bepaalden wij de tijd, die nodig is voor het instellen van het evenwicht tussen de concentraties in beide media. Als criterium gebruikten wij hiervoor het niet meer veranderen van de hellingshoek van een curve volgens formule (48) bij langere draaitijd.

4.3.2. Resultaten

Met bloed, dat met heparine onstolbaar was gemaakt, en met water werden aldus ieder tien experimenten verricht. Bij de experimenten met bloed konden acht bepalingen per experiment worden gedaan, bij de experimenten met water slechts vier. De volgende hoeveelheden waren op de grens van of beneden de gevoeligheid van de bepalingmethode. Uit deze gegevens werd voor ieder der media door middel van een regressie-analyse een schatting verkregen van de fractie k en zijn standaardafwijking.

Vervolgens werd de waarde van de term $\frac{k}{1-k}$ met standaardafwijking berekend. De uitkomsten van deze regressieanalyse zijn vermeld in tabel 4.2. De verhouding tussen de waarden van de term $\frac{k}{1-k}$ van bloed en van water is gelijk aan 7.31 ± 0.177 . Dit getal geeft dan tevens de verhouding aan tussen de respectieve verdelingscoëfficiënten tussen de vloeistof en de lucht (vergelijk formule (49)).

Uit de gegevens van de in de vorige paragraaf beschreven experimenten werd berekend, dat de verdelingscoëfficiënt tussen water en lucht 4.38 bedraagt. Hieruit volgt, dat de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht gelijk is aan $7.31 \times 4.38 = 32$, met een standaardafwijking van minimaal $4.38 \times 0.177 =$ ongeveer 0.8.

TABEL 4.2

Uitkomsten van de regressieanalyse: (gemiddelde $\pm$ standaardafwijking)

medium:	bloed	water
aantal experimenten	10	10
aantal bepalingen per experiment	8	4
k	0.831 ± 0.0014	0.401 ± 0.0033
$\frac{k}{1-k}$	4.90 ± 0.050	0.671 ± 0.0092
verhouding: bloed/water	7.31 ± 0.177	

De hellingshoek van de semilogaritmisch uitgezette uitwascurve wordt bij deze methode bepaald door de verhouding $\frac{\lambda W}{\lambda W + L}$. De waarde van deze breuk ($= k$) zal bij een grote verdelingscoëfficiënt (λ) en bij de gebruikte volumina van vloeistof en lucht vrijwel gelijk aan één zijn. Dit heeft tot gevolg, dat een berekening met $\frac{k}{1-k}$ zoals hierboven, een onbetrouwbare uitkomst oplevert. Deze situatie kan zich voordoen bij gebruik van een olie als te onderzoeken vloeistof, aangezien styreen een vetoplosmiddel is en dus verwacht kan worden, dat de verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht zeer groot zal zijn. De methode, die bij de bepaling van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht werd gevolgd, is derhalve niet bruikbaar bij de bepaling van deze coëfficiënt tussen olie en lucht.

4.4. BEPALING VAN DE VERDELINGSCOËFFICIËNT TUSSEN OLIE EN LUCHT

4.4.1. Methode

De bepaling van de verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht geschiedde als volgt. Door een wasflesje met olie, waarin styreen aanwezig was,

werd een bekende hoeveelheid lucht met een constante snelheid doorgevoerd, en vervolgens door een tweede wasflesje met aethanol geleid (zie fig. 4.3). De doorstroming met een bekende hoeveelheid lucht geschiedde door middel van een bij de inhalatie-experimenten reeds beschreven waterhevel. Op deze wijze kon de hoeveelheid styreen, die door de lucht uit de olie werd uitgewassen, worden bepaald. De bepalingmethode van styreen in aethanol werd reeds beschreven. Het wasflesje met olie bevond zich hierbij in een thermostatisch geregeld waterbad van 37° C. Door deze procedure enige malen te herhalen bij dezelfde oplossing van styreen in olie, werd uit de opeenvolgende aethanol-oplossingen een afnemende reeks hoeveelheden styreen verkregen.

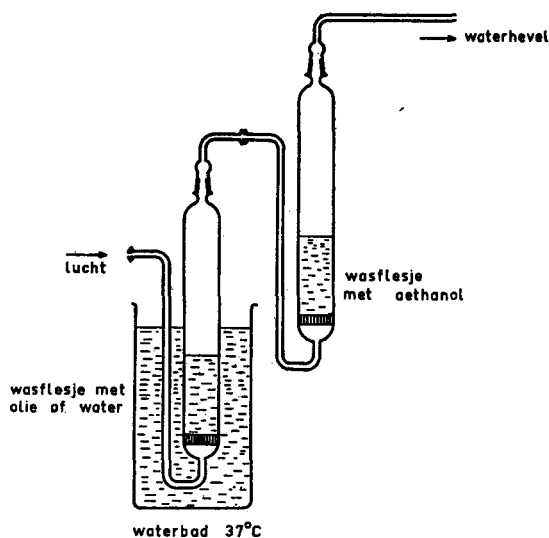


fig. 4.3 Schema van de proefopstelling ter bepaling van de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen olie en lucht bij 37° C.

Indien er tijdens het doorstromen van de lucht evenwicht ontstaat tussen de concentraties in de lucht en in de olie, is de concentratie in de olie op ieder tijdstip gelijk aan de concentratie in de uitstromende lucht, vermenigvuldigd met de verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht.

Dan is:

$$- \lambda W dC = L C dt \quad (50)$$

waarin: λ = de verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht,
 W = het volume van de olie,
 C = de styreenconcentratie in de uitstromende lucht,
 L = het per tijdseenheid door de olie stromende volume lucht.

Integratie van formule (50) geeft:

$$C_t = C_0 e^{-\frac{L}{\lambda W} t} \quad (51)$$

waarin: C_0 = de theoretische concentratie in de lucht op tijdstip $t = 0$, dus gelijk aan de equivalente waarde van de concentratie in de olie bij aanvang van het experiment.

Door bepaalde integratie en vermenigvuldiging met het volume van de lucht (L) verkrijgt men voor de omvang van de per portie lucht uitgewassen hoeveelheden styreen als functie van het rangnummer:

$$L C_n = C_0 \lambda W \left\{ e^{\frac{L}{\lambda W} - 1} \right\} e^{-\frac{L}{\lambda W} n} \quad (52)$$

Een grafische weergave van formule (52) is te beschouwen als een continue uitwascurve. Uit deze formule volgt, dat de hoeveelheid styreen, die telkens door het volume lucht (L) uit het volume olie (W) wordt uitge-

wassen, een constante fractie: $e^{-\frac{L}{\lambda W}}$ bedraagt van de daaraan voorafgaande hoeveelheid. Indien de lucht slechts gedeeltelijk in evenwicht geraakt met de olie, wordt de fractie bepaald door het virtuele deel van het volume lucht (L), dat geacht kan worden geheel met de olie in evenwicht te geraken. In voorproeven bleek, dat een semilogaritmisch uitgezette curve van de opeenvolgende hoeveelheden styreen tegen het rangnummer rechtlijnig was. Hieruit volgt, dat hetzij het *totale* volume lucht, hetzij een *constant gedeelte* hiervan met de olie in evenwicht geraakt. Om een keuze te kunnen maken tussen beide mogelijkheden, hebben wij tevens enige experimenten uitgevoerd met water, waarvan immers uit paragraaf 4.2 de verdelingscoëfficiënt met lucht bekend was.

4.4.2. Resultaten

Op de zojuist beschreven wijze werden 12 experimenten met olie en 20 experimenten met water uitgevoerd. Per experiment werden bij de olie-experimenten 7 bepalingen, bij die met water 4 bepalingen verricht. Met behulp van een regressie-analyse werden uit de experimentele gegevens voor beide vloeistoffen de gemiddelde b-factoren en hun spreiding berekend van de regressie van de natuurlijke logaritme van de hoeveelheid styreen tegen het rangnummer ervan (vergelijk formule (52)). Deze b-factor is dan een schatting van de breuk $-\frac{L}{\lambda W}$. De uitkomsten van de regressieanalyse en de gebruikte volumina van de lucht (L) en van de vloeistof (W) zijn vermeld in tabel 4.3.

TABEL 4.3 *Resultaten van de regressieanalyse*

	water	olie
aantal experimenten	20	12
aantal bepalingen per experiment	4	7
volume lucht (L)	1000 ml	4000 ml
volume vloeistof (W)	100 ml	10 ml
b-factor (gemiddelde $\pm$ standaardafwijking)	-1.887 ± 0.015	-0.0803 ± 0.0007

Uit deze gegevens volgt, dat ondanks een 40 maal zo grote verhouding tussen de volumina van de lucht en van de vloeistof, de b-factor bij de experimenten met olie ongeveer 23 maal zo klein is als bij de experimenten met water. Dit houdt in, dat de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen olie en lucht vele malen zo groot moet zijn als die tussen water en lucht. Bij de analyse blijkt de regressie lineair te zijn, hetgeen inhoudt dat er evenwicht is ontstaan tussen de concentratie in hetzij het totale volume van de lucht (L), hetzij een *constant* gedeelte hiervan enerzijds en de concentratie in de olie anderzijds.

In paragraaf 4.2 vonden wij, dat de verdelingscoëfficiënt tussen water en lucht gelijk is aan 4.38. In de onderhavige experimenten vonden wij, dat de verhouding $\frac{L}{\lambda W} = 1.887$, waarin het volume van het water (W) gelijk was aan 100 ml. Uit deze gegevens is het volume van de lucht te berekenen, dat telkens totaal in evenwicht geraakt met het water. Dit is namelijk gelijk aan $1.887 \times 4.38 \times 100 \text{ ml} = 827 \text{ ml}$. Dit is dus minder dan in deze experimenten werd gebruikt, te weten: 1000 ml, waaruit volgt dat gemiddeld ongeveer 83% van de lucht totaal in evenwicht geraakt met het water. Uit de lineariteit van de semilogaritmisch uitgezette uitwascurve volgt, dat dit percentage in de gebruikte proefopstelling constant is. Wanneer wij uitgaan van de veronderstelling, dat dit constante percentage van dezelfde orde van grootte is als bij de experimenten met olie, kan uit de b-factor van de regressie van de laatstgenoemde experimenten de verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht worden berekend. Deze bedraagt

$$\text{dan } \frac{0.827 \times 4000}{0.0803 \times 10} = 4120.$$

4.5. BESPREKING

In paragraaf 4.2 werd door middel van een continue inwascurve gevonden, dat bij 37° C de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen water en lucht gelijk is aan 4.38. De vraag of de lucht bij deze proefopstelling totaal in evenwicht geraakt met de vloeistof, is niet ter zake doende, daar zowel de concentratie in het water als die in de instromende lucht werden bepaald.

In paragraaf 4.3 werd door middel van een discontinue uitwascurve met behulp van een spuit de verhouding bepaald bij 37° C van de verdelingscoëfficiënten van styreen tussen bloed en lucht en tussen water en lucht. Met het gegeven uit paragraaf 4.2 werd berekend, dat bij 37° C de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen bloed en lucht 32 bedraagt.

Bij deze proefopzet werd ernaar gestreefd, dat het totale volume van de lucht in evenwicht geraakte met de vloeistof. Voor het geval dat dit evenwicht desondanks niet geheel tot stand zou zijn gekomen, heeft dit geen of slechts geringe invloed op de uit de experimentele gegevens berekende verhouding, daar beide series experimenten op identieke wijze werden uitgevoerd. Een eventuele fout zou dan immers in teller en noemer van de verhouding ongeveer even zwaar moeten wegen.

In paragraaf 4.4 werd door middel van een continue uitwascurve bepaald, dat bij 37° C de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen olie en lucht in de orde van grootte van 4120 is.

Aan de hand van de resultaten van analoge experimenten met water werd aangetoond, dat bij dit medium gemiddeld slechts ongeveer 83% van het volume van de lucht totaal in evenwicht geraakt met het water. Uit de lineariteit van de semilogaritmisch uitgezette uitwascurve werd geconcludeerd, dat dit percentage constant moet zijn voor deze proefopstelling. Uitgaande van de veronderstelling, dat dit percentage bij de proefopstelling met olie van dezelfde orde van grootte is, werden de uitkomsten van deze experimenten voor genoemd percentage gecorrigeerd. Deze correctie is in het hierboven gegeven getal reeds aangebracht.

De verdelingscoëfficiënt tussen bloed en water is in getalwaarde gelijk aan de verhouding tussen de verdelingscoëfficiënten respectievelijk tussen bloed en lucht en tussen water en lucht, en dus gelijk aan 7.31 (zie paragraaf 4.3). Deze waarde is van belang bij het bespreken van de vraag, of ten gevolge van de grote verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht de diffusie door de alveolaire membraan mogelijk een beperkende rol speelt voor de respiratoire opname. Deze vraag zal in de algemene discussie ter sprake komen.

Uit de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht (= 32) en die tussen olie en lucht (= 4120) volgt, dat de verdelingscoëfficiënt tussen olie en bloed gelijk aan $\frac{4120}{32} = 129$ is. Indien de olijfolie in dit opzicht een goed substituut voor menselijk vetweefsel is, betekent bovenstaand gegeven, dat voor styreen het distributievolume van het vetweefsel in het lichaam zeer groot is. De implicaties hiervan voor de uitkomsten van de inhalatie-experimenten, bij de bewerking waarvan het lichaam immers als zijnde homogeen werd voorgesteld, zullen in de algemene discussie naar voren worden gebracht.

5. ALGEMENE DISCUSSIE

Voor zover mogelijk heeft de discussie telkens in de betreffende hoofdstukken plaatsgevonden. Wij willen ons derhalve in dit hoofdstuk beperken tot enkele ons inziens belangrijke punten.

5.1. *Diffusie van styreen door de alveolaire membraan*

Onze theoretische benadering van de respiratoire opname van niet-inerte gassen en dampen is gebaseerd op die van HATCH en COOK (1955), die inerte gassen en dampen betrof. Eén van de uitgangspunten van deze benadering was, dat de diffusie van het gas door de alveolaire membraan geen belemmering oplevert voor de respiratoire opname. HATCH en COOK meldden, dat dit in de regel niet het geval is met één uitzondering, namelijk koolmonoxyde. Dit gas bezit ten gevolge van zijn grote affiniteit voor het haemoglobine een grote fysiologische oplosbaarheid in het bloed. De diffusie door de alveolaire membraan wordt echter mede bepaald door de fysische oplosbaarheid in de membraan. Doordat koolmonoxyde zoveel beter oplosbaar is in bloed dan in de alveolaire membraan, speelt de diffusie een opname beperkende rol.

In hoofdstuk 4 zagen wij, dat bij 37° C de verdelingscoëfficiënt van styreen tussen bloed en water gelijk is aan 7.31. Dit getal geeft dan tevens de verhouding aan tussen de oplosbaarheid van styreen in bloed en die in water. Dit doet de vraag naar voren komen of bij styreen het verwaarlozen van de diffusie door de alveolaire membraan als opname beperkende factor wel geoorloofd is.

HATCH en COOK gaven aan, dat de diffusiefactor (D) uit formule (6) voor een typisch gas gelijk was aan $860 \times \lambda_m$, waarin λ_m de verdelingscoëfficiënt tussen de alveolaire membraan en de lucht voorstelt. Zij berekenden, dat voor het geval de verhouding tussen de diffusiefactor D en het distributievolumen van het bloed ($= \lambda_b Q_c$, waarin λ_b gelijk is aan de verdelingscoëfficiënt tussen het bloed en de lucht) groter is dan drie, de diffusiefactor D kan worden verwaarloosd (zie pag. 8). De verdelingscoëfficiënt van styreen tussen de alveolaire membraan en de lucht is echter onbekend. In het in dit opzicht ongunstigste geval kan hij worden gelijkgesteld aan die tussen water en lucht. Immers, in verband met de aanwezigheid van diverse lipoiden in de membraan en de grote verdelingscoëfficiënt tussen olie en lucht kan die tussen de alveolaire membraan en de lucht slechts groter zijn dan die tussen water en lucht.

De vraag, of voor styreen de diffusiefactor kan worden verwaarloosd,

kan nu worden beantwoord door het berekenen van de verhouding:

$$\frac{860}{Q_c} \cdot \frac{\lambda_w}{\lambda_b}, \text{ dus van } \frac{860}{Q_c} \cdot \frac{1}{7.31}.$$

In 3.2 werd voor de pulmonale bloeddorstroming in rust een waarde van 6 liter per minuut fysiologisch aannemelijk geacht en in 3.3 tijdens het verrichten van arbeid een waarde van 20 liter per minuut. De verhouding tussen de diffusiefactor en het distributievolume van het bloed blijkt dan respectievelijk 19.6 en 5.9 te zijn. In beide gevallen is de verhouding dus groter dan de door HATCH en COOK gestelde grens van drie. Hieruit volgt, dat voor styreen de diffusiefactor in formule (6) kan worden verwaarloosd en derhalve, dat de diffusie door de alveolaire membraan geen beperkende rol speelt bij de respiratoire opname van styreen.

5.2. *Betekenis van de relatieve weefselclearance*

In 3.2 en 3.3 werd met behulp van de theoretische benadering een schatting verkregen van de relatieve weefselclearance (M) van styreen in rust en tijdens het verrichten van arbeid. Bij het berekenen van deze schatting is gebruik gemaakt van enige fysiologisch aannemelijke waarden. Aangezien de veronderstelde waarden in deze berekening zijn gebaseerd op de realiteit, mag worden aangenomen dat, behoudens de beperkingen van de benadering zelf, de uitkomsten in ieder geval qua orde van grootte in overeenstemming zijn met de werkelijkheid.

De voornaamste beperking van de theoretische benadering vormt de vereenvoudigende voorstelling van het lichaam tot een homogeen geheel met een uniforme bloeddorstroming. Indien één weefselcompartiment met een grote verdelingscoëfficiënt tussen het weefsel en het bloed, dus met een groot distributievolume, slechts een geringe bloeddorstroming bezit, zal dit compartiment gedurende lange tijd een vrijwel constante, geringe opname uit het bloed vertonen. In het vereenvoudigde model is dit dan niet te onderscheiden van de eliminatie via het metabolisme. De relatieve weefselclearance (M) geeft dan de som van beide processen aan. De weefselclearance ($M\lambda_W$) is dan de som van het virtuele deel van het weefselvolume, dat werkelijk door het metabolisme van de stof wordt gezuiverd, en een volume weefsel waarin de stof op een wijze wordt opgeslagen alsof er geen tegendruk vanuit dat weefsel zou bestaan. Het laatstgenoemde volume bedraagt dan die fractie van het totale weefselvolume, die overeenkomt met de fractionele bloeddorstroming van het weefselcompartiment met een grote verdelingscoëfficiënt. Het door dit weefselcompartiment stromende bloed wordt hierbij immers vrijwel geheel van de stof gezuiverd en, indien betrokken op het homogeen voorgestelde lichaam met uniforme bloeddorstroming, lijkt het dan alsof een volume weefsel overeenkomende met de fractionele bloeddorstroming, geheel van die stof wordt gezuiverd.

De hierboven geschetste situatie doet zich zeer waarschijnlijk bij de respiratoire opname van styreen voor. Immers in 4.3 concludeerden wij, dat de verdelingscoëfficiënt tussen vetweefsel en bloed in de orde van grootte van 129 moet zijn, aangezien dit de verdelingscoëfficiënt tussen olijfolie en bloed was.

Gebruik makende van de reeds vermelde gegevens van JONES (zie pag. 13) betekent dit, dat het distributievolume voor styreen van het vetweefselcompartiment $129 \times 12 \text{ liter} = 1548 \text{ liter}$ bedraagt ten opzichte van de rest van het lichaam, dat op ongeveer 58 liter werd gesteld. Deze wanverhouding valt nog meer op, wanneer de fractionele bloeddoorstroming van dit vetweefselcompartiment, namelijk slechts 3% van het hartminuutvolume, erbij wordt betrokken.

Bij beschouwingen betreffende distributievolumina, zoals hierboven een werd gegeven, moet men zich er steeds van bewust blijven, dat het om *theoretische* volumina gaat. Tengevolge van de grote verdelingscoëfficiënt tussen het vetweefsel en het bloed *lijkt* het, *alsof* het vetweefselcompartiment zulk een enorm groot volume bezit.

Bovenstaande gedachtengang zal nu worden gevolgd bij de beschouwing van de schattingen van de relatieve weefselclearance (M), die wij uit de inhalatie-experimenten met styreen verkregen.

Voor rust bedroeg deze schatting van M : 0.046. De op het homogeen voorgestelde lichaam met uniforme bloeddoorstroming betrokken weefselclearance ($M\lambda W$) bedraagt dan $0.046 \times \lambda W$. Hieraan wordt door het vetweefsel voor $0.03 \times \lambda W$ bijgedragen. De fractionele bloeddoorstroming van dit compartiment bedroeg immers 3% van het hartminuutvolume bij een zeer groot distributievolume, zodat deze hoeveelheid bloed in de gevolgde gedachtengang geacht wordt per minuut totaal van de stof te worden gezuiverd. Voor de weefselclearance ten gevolge van werkelijk plaats vindend metabolisme blijft dan $0.016 \times \lambda W$ over, hetgeen betekent dat 1.6% van het homogene, met uniforme bloeddoorstroming voorgestelde lichaamsvolume per minuut door metabolisme moet worden gezuiverd van styreen. Deze 1.6% moet vervolgens worden betrokken op het bestaan van diverse weefselcompartimenten ieder met een eigen mate van bloeddoorstroming. Dit houdt dan in verband met de hierboven besproken gedachtengang in, dat per minuut ongeveer 1.6% van het hartminuutvolume van de stof als chemische entiteit wordt gezuiverd. In deze zin moet dan ook de ingevoerde term: *relatieve weefselclearance* worden beschouwd.

Detoxicatiemechanismen worden geacht in het algemeen plaats te vinden in de lever. Zo is dit orgaan in staat door omzetting tal van uit de darm afkomstige stoffen reeds bij eerste passage uit het bloed te elimineren. Dat styreen niet in het bloed zelf wordt omgezet menen wij te mogen concluderen uit hier niet vermelde proeven, waarbij de styreen-

concentratie in een gedurende enkele dagen bij kamertemperatuur be waard monster bloed niet bleek te veranderen.

Voor de lever geeft SPECTOR (1956) op, dat bij de mens de relatieve bloeddorstrooming in rust via de arteria hepatica ongeveer 5.8% en via de vena porta ongeveer 23% van het hartminuutvolume bedraagt.

Indien de chemische omzetting van styreen slechts in de lever plaats vindt, bezit het bloed in de vena porta ten tijde van evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie uit het bloed via het metabolisme dezelfde styreenconcentratie als het arteriële bloed: de darmen zijn dan immers „verzadigd”. De eliminatie uit het bloed via het metabolisme (gelijk aan 1.6% van het hartminuutvolume) moet dan worden betrokken op de totale bloeddorstrooming van de lever, namelijk die via de arteria hepatica en die via de vena porta. Deze bloeddorstrooming bedraagt volgens SPECTOR dus $5.8\% + 23\% =$ ongeveer 29% van het hartminuutvolume. Hieruit volgt, dat ruim 5% van het per minuut door de lever stromende bloed — namelijk 1.6% van het hartminuutvolume betrokken op de bloeddorstrooming van de lever ten bedrage van 29% van het hartminuutvolume — bij passage door dit orgaan wordt gezuiverd van styreen als chemische entiteit.

De uit de experimenten tijdens het verrichten van arbeid verkregen schatting van de relatieve weefselclearance bedroeg 0.069, dus ongeveer anderhalf maal die in rust. Een beschouwing over de vragen, of dit verschil reëel is of niet, en zo ja, wat dan de betekenis is van de verkregen waarde zou een sterk speculatief karakter dragen. Deze uitkomst is immers verkregen uit bepalingen tijdens arbeid, die uitsluitend op de 6e minuut van expositie zijn verricht. Op dit tijdstip bestond er nog geen evenwicht tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme of zoals we thans moeten zeggen, evenwicht tussen de respiratoire opname en de eliminatie uit het bloed, via metabolisme en via oplossen in het vetweefsel. Wij berekenden, dat de respiratoire opname op de 6e minuut van expositie ongeveer 11% groter is dan ten tijde van genoemd evenwicht. Ten gevolge van de geringe variatie van de alveolaire ventilatie is de variatie van de uitkomsten van de experimenten groot (zie pag. 73). Het is dus mogelijk, dat er op de 6e minuut van expositie een grotere of kleinere afwijking van de evenwichtsituatie bestaat dan de genoemde 11%, met als gevolg dat de schatting van de relatieve weefselclearance eveneens minder betrouwbaar is.

Een beschouwing over de genoemde vragen heeft ook daarom geen zin, omdat gedetailleerde gegevens omtrent de fractionele bloeddorstrooming van de diverse weefselcompartimenten tijdens arbeid ontbreken.

Wij beperken ons daarom tot de conclusie, dat er tijdens het verrichten van de gebezigde arbeid per minuut ongeveer 7% van het styreen uit het bloed verdwijnt, daarbij in het midden latend, of dit geschiedt door metabolisme of door oplossen in het vetweefsel.

Onze mathematische benadering is gebaseerd op de veronderstelling van een homogeen lichaam met een uniforme bloeddorstrooming. Door deze vereenvoudigde voorstelling moet het theoretische tijdsbeloop van de respiratoire opname systematische afwijkingen te zien geven ten opzichte van de werkelijkheid. Bij een analoge benadering voor inerte gassen werden deze afwijkingen inderdaad experimenteel aangetoond (zie pag. 16).

Hoewel het *tijdsbeloop* van de respiratoire opname dus van de werkelijkheid zal afwijken, moet de opname ten tijde van evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie uit het bloed door de mathematische benadering wel juist worden aangegeven. De afwijkingen in het tijdsbeloop waren immers het gevolg van de onderlinge beïnvloeding van de verschillende weefselcompartimenten op de snelheid van concentratietoename (zie pag. 16) en ten tijde van genoemd evenwicht zijn alle compartimenten met uitzondering van het vetweefselcompartiment reeds verzadigd. Het oplossen in het vetweefsel is in verband met het grote distributievolume en geringe relatieve bloeddorstrooming gedurende lange tijd constant te stellen.

De uit de experimenten verkregen schatting van de relatieve weefselclearance verschaft ons dus een maat voor de verdwijningssnelheid van de stof uit het bloed op een tijdstip, dat er reeds wel evenwicht bestaat tussen de styreenconcentratie in het arteriële bloed en die in alle waterige weefsels, doch nog lang geen evenwicht tussen die in het bloed en in het vetweefsel. Door het corrigeren van de verkregen waarde met de relatieve bloeddorstrooming van het vetweefsel, wordt een schatting van de verdwijningssnelheid van de stof uit het bloed verkregen, die het gevolg is van het metabolisme. Op deze manier werd een indruk verkregen omtrent de netto reactiesnelheid van de eerste chemische omzetting van de stof in vivo.

In hoeverre deze beschouwing juist is, kan uit de uitgevoerde experimenten niet worden geconcludeerd. Mogelijk zouden speciaal hierop gerichte (dier)experimenten hieromtrent uitsluitsel kunnen geven. In ieder geval lijkt ons de omvang van de aan de lever toegeschreven taak (namelijk een zuivering van ruim 5% van het aan dit orgaan aangeboden bloed) aannemelijk.

5.3. *Beschouwing over de fysiologische dode ruimte voor styreen*

Meermalen werd reeds gewezen op het belang van de respiratoire dode ruimte bij het verwerken van de uitkomsten van inhalatie-experimenten. Uit de uitkomsten van de analyse van onze experimentele resultaten (hoofdstuk 3) bleek, dat in rust de fysiologische dode ruimte voor styreen lineair toeneemt met het ademvolume. Deze lineaire toename kon echter bij het verrichten van de gebezigde arbeid niet worden aangetoond. Wel

bleek de fysiologische dode ruimte tijdens deze arbeid groter te zijn dan gemiddeld in rust.

Hoewel de lineaire toename van de fysiologische dode ruimte met het ademvolume reeds vaker werd gevonden (zie pag. 54), lenen zich slechts enkele publicaties voor een kwantitatieve vergelijking met onze resultaten.

HATCH en COOK (1955) meldden, dat onafhankelijk van de metabole toestand de effectieve alveolaire ventilatie ongeveer 95% uitmaakt van de *anatomische* alveolaire ventilatie. Hieruit volgt, dat de alveolaire dode ruimte (dit is het verschil tussen de fysiologische dode ruimte en de anatomische dode ruimte) ongeveer 5% uitmaakt van het *anatomische* alveolaire ademvolume. Aangezien de fysiologische dode ruimte de som is van de alveolaire dode ruimte en de anatomische dode ruimte, en het ademvolume de som van het *anatomische* alveolaire ademvolume en de anatomische dode ruimte, betekent bovenstaand gegeven, dat de fysiologische dode ruimte lineair toeneemt met bij benadering 5% van het ademvolume. Of deze relatie ook bij elke metabole toestand apart geldt, vermeldden zij niet.

HATCH en SWANN (1960) gaven in een voorbeeld van hun experimenten aan, dat de alveolaire dode ruimte in rust 15% van het ademvolume bedraagt, en bij een arbeid van 40 watt 9% van het ademvolume. In deze publicatie werd niet vermeld, of de fysiologische dode ruimte constant was of niet.

ROSSIER en BÜHLMANN (1955) gaven aan, dat de effectieve alveolaire ventilatie (die zij ons inziens foutief alveolaire *clearance* noemden) een betrekkelijk constant percentage van het ademminuutvolume uitmaakt, dat bij alle onderzochte niveaus van arbeid ongeveer dezelfde was. Voor rust vermeldden zij een percentage van ongeveer 70%. Dit betekent, dat de fysiologische dode ruimte ongeveer 30% van het ademvolume uitmaakt. Hun bevindingen duiden erop, dat bij toenemende intensiteit van arbeid de fysiologische dode ruimte toeneemt. Of deze ruimte ook bij elke intensiteit van arbeid afzonderlijk toeneemt met het ademvolume, is uit hun gegevens niet te concluderen. Wel gaven de auteurs aan, dat de toename van de fysiologische dode ruimte moet worden toegeschreven aan een vergroting van de alveolaire dode ruimte, doch vermeldden hiervoor geen numerieke gegevens.

NUNN en HILL (1960) hebben zowel de fysiologische als de anatomische dode ruimte gemeten bij patiënten onder narcose. Zij vonden een lineaire betrekking tussen de fysiologische dode ruimte en het ademvolume. Bij een ademvolume groter dan 350 ml bleek de anatomische dode ruimte ongeveer constant te zijn, waaruit volgt dat dan de alveolaire dode ruimte een lineaire stijgende functie moet zijn van het ademvolume. Uit hun experimenten blijkt, dat de alveolaire dode ruimte gemiddeld 18% van het ademvolume uitmaakt (uiterste waarden 6% en 35%).

In de literatuur zijn derhalve slechts enkele kwantitatieve gegevens be-

treffende de toename van de fysiologische dode ruimte beschikbaar, die bovendien nog een grote spreiding bezitten.

Wij vonden, dat de lineaire toename van de fysiologische dode ruimte voor styreen bij de drie proefpersonen in rust respectievelijk 19%, 4% en 8% van het ademvolume bedroeg. Deze uitkomsten zijn dus niet in strijd met vermelde literatuurgegevens. Als steun voor het reëel zijn van de gevonden waarden in rust moge nog worden gewezen op de uitkomsten van de nevenwaarneming betreffende de alveolaire concentratie (zie 3.4), die immers met behulp van deze waarden werden berekend. De uitkomsten betreffende de fysiologische dode ruimte voor styreen tijdens arbeid bleken overeen te komen met de door PITTELOUD (1958) beschreven experimenten (zie pag. 67). Een lineaire toename met het ademvolume kon echter bij onze experimenten tijdens het verrichten van arbeid niet worden aange-toond.

5.4. Een consequentie voor arbeidshygiënisch onderzoek

Bij de literatuurbespreking van inhalatie-experimenten met niet-inerte (industriële) gassen en dampen werd gezien, dat bij vrijwel alle onderzoeken vroegtijdig gedurende de expositie een evenwichtsniveau van respiratoire opname optreedt. Dit is dus in overeenstemming met de theoretische benadering als in 2.3 vermeld. Als maat voor de respiratoire opname wordt in de literatuur vrijwel steeds gebruik gemaakt van de retentie. Deze grootte is echter afhankelijk van het door de proefpersoon gebruikte ademtype: terwijl de respiratoire opname constant is, kan de retentie toch belangrijke wisselingen te zien geven en omgekeerd. Het ingevoerde begrip *longclearance* werd gedefinieerd als de respiratoire opname per eenheid van inademingsconcentratie en geeft dus rechtstreeks een maat voor de respiratoire opname, dus voor de dosis per tijdseenheid. Het is daarom aan te bevelen de *longclearance* als maat voor de respiratoire opname te gebruiken in plaats van de retentie, wanneer de respiratoire dosis van een gas of damp moet worden vastgesteld. Dit geldt speciaal voor arbeidshygiënisch onderzoek, waarbij dit gezien de literatuur veelal niet gebeurt.

Voor styreen bleek het niet mogelijk een invloed van de inademingsconcentratie op de *longclearance* aan te tonen, waaruit volgt, dat in het met de gebruikte inademingsconcentraties overeenkomende dosistraject het metabolisme parallel verloopt met de dosis.

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt de respiratoire opname van een niet-inert gas (i.c. styreen) zowel theoretisch benaderd als experimenteel onderzocht. De aanleiding van dit onderzoek wordt in hoofdstuk 1 beschreven. Na een algemene inleiding (paragraaf 2.1) wordt hiertoe eerst een beperkt literatuuroverzicht gegeven van de theoretische benaderingen van de respiratoire opname van inerte gassen en dampen (paragraaf 2.2).

Voor een homogeen voorgesteld lichaam met een uniforme bloeddorstroming, waarbij tevens het longinwasproces werd verwaarloosd en de ventilatie als zijnde continu werd voorgesteld, blijkt het tijdsbeloop van de respiratoire opname van een inert gas te kunnen worden beschreven met een enkelvoudige exponentiële vergelijking (zie formules (1b) en (13), respectievelijk afkomstig van HAGGARD (1924) en van HATCH en COOK (1955)). Naarmate de ter vereenvoudiging van de benadering dienende vooronderstellingen in mindere mate worden aangebracht, breidt het aantal exponentiële termen zich uit. COPPERMAN (1950) verkreeg aldus voor een lichaam met n weefselcompartimenten een vergelijking met $n + 1$ exponentiële termen (formule (3)). Hierin is ter vereenvoudiging slechts de ventilatie als zijnde een continu gebeuren voorgesteld, hetgeen (achteraf) wordt gerechtvaardigd door een onderzoek van RIGGS en GOLDSTEIN (1961).

In de formule van COPPERMAN wordt ieder paar van coëfficiënt en exponent behorende bij een bepaalde exponentiële term telkens bepaald door de fysiologische parameters afkomstig van al de verschillende weefselcompartimenten. Soms is het mogelijk de vergelijking in die zin te vereenvoudigen, dat ieder paar van coëfficiënt en exponent wordt bepaald door de fysiologische parameters van slechts het bijbehorende weefselcompartiment (JONES, 1950; SHEPHARD, 1958, 1960). Dit is echter slechts mogelijk, indien de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en lucht zeer klein is (KETTY, 1951).

De formule van COPPERMAN geeft dus de beste benadering van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van inerte gassen en dampen. Hij is echter in de praktijk moeilijk te hanteren ten gevolge van de omvang en de ingewikkeldheid der berekeningen, die voor toepassing ervan vereist zijn. Deze moeilijkheid kan op twee manieren worden omzeild. Enerzijds kan gebruik worden gemaakt van een benaderende formule zoals die van KETTY, HAGGARD of HATCH en COOK. Er moeten dan echter systematische afwijkingen bestaan, die experimenteel zijn aangetoond (SEVERINGHAUS, 1954; SECHZER e.a., 1959; MAPLESON, 1962). Anderzijds kunnen de rekenkundige moeilijkheden worden overwonnen, door gebruik te maken van een electrisch

model (MAPLESON, 1963), waaraan de gewenste analoge waarden rechtstreeks kunnen worden gemeten.

In al deze theoretische benaderingen nadert de respiratoire opname per tijdseenheid van een inert gas tenslotte asymptotisch tot nul, terwijl de gemengd veneuze concentratie, die ons een aanwijzing geeft omtrent de gemiddelde gasconcentratie in het lichaam, tegelijkertijd tot de bij de partiële gasdruk in de inademiningslucht behorende verzadigingsconcentratie nadert.

Het tijdsbeloop van de respiratoire opname van *niet-inerte* gasen en dampen wordt echter bovendien nog beïnvloed door de mate van eliminatie, die het gevolg is van omzetting van het gas in het lichaam. Deze opname zal dan niet zoals bij de *inerte* gasen exponentieel tot nul naderen, doch tot een niveau, waarvan de hoogte mede afhankelijk is van het vermogen van het lichaam om de stof om te zetten.

Op basis van de theoretische afleiding van HATCH en COOK (1955) is in paragraaf 2.3 het tijdsbeloop van de respiratoire opname van *niet-inerte* gasen theoretisch afgeleid voor een homogeen voorgesteld lichaam met een uniforme bloeddorstrooming, waarbij tevens het longinwasproces werd verwaarloosd en de ventilatie continu voorgesteld (formules (28) en (29)). Bij deze afleiding zijn de begrippen: longclearance, weefselclearance en relatieve weefselclearance ingevoerd. Het evenwichtsniveau van respiratoire opname blijkt dan in een eenvoudige reciproke relatie te staan tot het cardiorespiratoire transportvermogen en de weefselclearance (zie formules (36) en (37a)).

Vervolgens wordt aangetoond, dat het bij *niet-inerte* gasen slechts zelden is geoorloofd het lichaam op eenvoudige wijze volgens SHEPHARD in weefselcompartimenten in te delen. Een algemeen geldende formule voor het beschrijven van het tijdsbeloop van de respiratoire opname van *niet-inerte* gasen, waarin behalve het bestaan van diverse compartimenten ieder met een eigen mate van bloeddorstrooming, ook het metabolisme tot uiting komt, is echter mathematisch waarschijnlijk nog ingewikkelder dan de formule van COPPERMAN voor de *inerte* gasen. Dit zal dan voor de algemene toepassing ervan een belemmering blijven vormen.

Ook bij de *niet-inerte* gasen kan deze moeilijkheid op twee manieren worden vermeden: enerzijds door gebruik te maken van een electrisch model zoals van MAPLESON (1963), na aanpassing aan het *niet-inert* zijn van het gas, anderzijds door te volstaan met een benadering zoals in formule (29) is weergegeven.

In paragraaf 2.4 worden de in de literatuur vermelde inhalatie-experimenten met *niet-inerte* gasen en dampen besproken in het licht van de uit de theoretische benadering verkregen conclusie. Als maat voor de respiratoire opname wordt in de literatuur vrijwel steeds de retentie gebruikt. Bij vrijwel alle gerefereerde inhalatie-experimenten bleek inderdaad een retentieniveau op te treden, en wel vroegtijdig gedurende de expositie.

Slechts één onderzoek, en wel een dat nitrobenzeen betreft, week hiervan af, waarvoor bij de bespreking van deze experimenten een mogelijke verklaring werd gegeven. Wij zijn derhalve van mening, dat de resultaten van deze inhalatie-experimenten de in 2.3 vermelde theoretische benadering van de respiratoire opname van niet-inerte gasen en dampen steunen. In hoeverre echter de verschillen in retentieniveau tussen de onderzoeken bij iedere stof kunnen worden toegeschreven aan verschillen in ademminuutvolume en ademfrequentie, kan niet worden nagegaan, aangezien deze longfysiologische gegevens niet werden vermeld. Bovendien moet de mogelijkheid worden overwogen, dat bij hogere inademingsconcentraties (dus hogere doses) de relatieve weefselclearance kleiner is dan bij lagere inademingsconcentraties ten gevolge van een benaderen van de maximale metabole capaciteit van de weefsels. Slechts enkele inhalatie-experimenten werden uitgevoerd tijdens het verrichten van arbeid, waarvan de intensiteit echter nimmer werd vermeld.

Deze overwegingen hebben geleid tot de concrete vraagstelling voor het experimentele onderzoek (paragraaf 3.1), namelijk hoe groot de invloed is op de respiratoire opname per minuut van styreen van de volgende factoren: expositieduur, inademingsconcentratie, ademtype van de proefpersoon en het verrichten van arbeid door de proefpersoon. De in de experimenten toegepaste methodiek wordt in paragraaf 3.2 beschreven.

In paragraaf 3.3.1 worden de resultaten besproken van de inhalatie-experimenten bij twee proefpersonen A en B. De tijdsduur van deze experimenten bedroeg bij proefpersoon A twee uur en bij proefpersoon B één uur. Hierbij werd de retentie en het ademminuutvolume telkens aan het einde van ieder kwartier bepaald. De ademfrequentie werd gedurende elk experiment constant gehouden en bedroeg bij proefpersoon A: 16 c.p.m. en bij proefpersoon B: 6, 8, 16 en 24 c.p.m. Bij de analyse van de resultaten bleek, dat de variatie in retentie in het onderzochte tijdsbestek slechts het gevolg is van variatie in ademvolume, en niet het gevolg van het tijdstip van bepaling (respectievelijk 15 minuten tot twee uur, en 15 minuten tot één uur), noch van de gebruikte ademfrequentie, noch van verschillen tussen de afzonderlijke experimenten. Hieruit volgt, dat wanneer bij een lage ademfrequentie een grote retentie wordt gevonden, deze het gevolg is van het grote ademvolume, dat bij deze frequentie ter verkrijging van een toereikende ventilatie is benodigd.

Uit een vergelijking van deze langeduur experimenten met die, waarbij de retentie en het ademminuutvolume op de 6e minuut van expositie werden bepaald, bleek de retentie bij uitsluiting van de invloed van het ademvolume op de 6e minuut van expositie groter te zijn dan op de 15e minuut en later. Dit houdt derhalve in, dat er zich op de 6e minuut van expositie aan styreen nog geen evenwicht heeft ingesteld tussen de respiratoire opname en de eliminatie via het metabolisme, en dat dit op de 15e minuut wel het geval is.

Indien de ademfrequentie toeneemt, zal de proefpersoon in het algemeen zijn ademvolume hieraan zodanig aanpassen, dat zijn alveolaire ventilatie gemiddeld toch min of meer constant blijft. Het ademminuutvolume neemt hierbij eveneens toe; het ademvolume, en derhalve ook de retentie nemen echter tegelijkertijd af. In het theoretische gedeelte (2.3) wordt betoogd, dat de longclearance mede wordt bepaald door de alveolaire ventilatie en niet door het ademminuutvolume. Indien nu de alveolaire ventilatie een min of meer constante waarde heeft, moet de longclearance op eenzelfde niveau blijven, ondanks variatie van de ademfrequentie en dus ondanks een aan elkaar tegengestelde variatie van de retentie en het ademminuutvolume. Dit bleek in de experimenten inderdaad het geval te zijn. De retentie zal dus slechts dan constant zijn, indien de constante alveolaire ventilatie wordt verkregen bij een constant ademvolume en een constante ademfrequentie. Deze situatie zal slechts zelden spontaan voorkomen. De retentie kan dus wisselingen vertonen ten tijde van evenwicht tussen respiratoire opname en eliminatie via metabolisme, terwijl de longclearance wel constant is. Het is daarom aan te bevelen de longclearance als maat voor de respiratoire opname te gebruiken in plaats van de retentie.

Uit de langeduur experimenten werd vervolgens met behulp van de theoretische benadering een schatting verkregen van de relatieve weefselclearance van styreen. Deze bleek minimaal 0.03 te bedragen. De dimensie van deze term is minuut^{-1} .

Vervolgens werd in paragraaf 3.3.2 de invloed van de inademingsconcentratie en van het ademtype op de longclearance van styreen met behulp van de theoretische benadering onderzocht. Onder ademtype wordt hier het samenspel van ademvolume en ademfrequentie verstaan. Om deze twee factoren van elkaar te kunnen scheiden wordt eerst de longclearance per ademhaling beschouwd. Deze bleek een lineaire stijgende functie te zijn van het ademvolume, onafhankelijk van de ademfrequentie. Uit deze relatie kon tevens worden geconcludeerd, dat de inademingsconcentratie geen merkbare invloed uitoefende op de longclearance per ademhaling, en dus dat de relatieve weefselclearance in het dosistraject, dat met de gebruikte inademingsconcentraties overeenkomt, niet merkbaar verandert.

Uit deze relatie, die berust op de stelling, dat de alveolaire ventilatie *gemiddeld* constant is, kan een maat worden verkregen voor de fysiologische dode ruimte voor styreen (formule (41)), en zodoende tevens voor de alveolaire ventilatie (formule (40)). Dan kan evenwel tevens gebruik worden gemaakt van de spreiding van de longclearance, die het gevolg is van de variatie van de alveolaire ventilatie rond het gemiddelde. Het blijkt dan, dat de reciproke waarde van de longclearance een lineaire stijgende functie is van de reciproke waarde van genoemde maat voor de alveolaire ventilatie (formule (42)).

Uit de grootte van de hellingshoek van de grafieken van deze relatie kon bij twee van de drie proefpersonen worden geconcludeerd, dat de

fysiologische dode ruimte voor styreen lineair toeneemt met het ademvolume. Bij de derde proefpersoon bleek het niet mogelijk deze lineaire toename aan te tonen. Uit de y-intercepten van deze grafieken kon een schatting worden verkregen van de relatieve weefselclearance van styreen in rust. Deze bedroeg 0.046.

In paragraaf 3.3.3 werd een analoge analyse uitgevoerd van de resultaten van drie series experimenten tijdens het verrichten van arbeid op een fietsergometer met een belasting van 150 watt. In vergelijking met rust is de longclearance tijdens het verrichten van deze arbeid ongeveer 4.7 maal zo groot. Opmerkelijk is, dat de alveolaire ventilatie en dus ook de longclearance van styreen, tijdens het verrichten van arbeid relatief veel minder varieerde dan in rust. Deze geringe variatie is tevens mede de oorzaak, dat de analyse bij arbeid minder betrouwbaar is dan in rust. Van deze spreiding werd immers bij de relatie van de reciproke waarden gebruik gemaakt. De uitkomsten van deze analyse zijn kwalitatief dezelfde als die bij de experimenten in rust. De variatie van de longclearance bleek ook tijdens arbeid geheel te verklaren uit de variatie van de alveolaire ventilatie. De bepalingen werden in deze serie experimenten telkens op de 6e minuut van expositie uitgevoerd. Op dit tijdstip bleek er zich nog geen evenwichtsniveau van de longclearance van styreen te hebben ingesteld. De fysiologische dode ruimte voor styreen bleek bij variatie van het ademvolume tijdens het verrichten van arbeid niet merkbaar te veranderen. Mogelijk is dit eveneens het gevolg van de geringe variatie in alveolaire ventilatie. Tenslotte bleek de schatting van de relatieve weefselclearance tijdens arbeid 0.069 te bedragen, hetgeen ongeveer anderhalf maal zo groot is als in rust.

Met behulp van de verkregen uitkomsten betreffende de fysiologische dode ruimte in rust, werd de alveolaire concentratie van styreen berekend voor de verschillende series experimenten in rust. De uitkomsten hiervan worden in paragraaf 3.3.4 vergeleken met de waarden, die FISEROVA en TEISINGER (1963) verkregen bij een maximale expiratie. Uit een vergelijking van de beide bepalingen- respectievelijk benaderingsmethoden volgt, dat de methode van FISEROVA en TEISINGER in verband met de voortdurende opname gedurende de expiratie lagere uitkomsten moet geven dan de door ons gevolgde methode. Deze verwachting werd door de experimenten bevestigd. Het feit, dat de variantie van onze uitkomsten van dezelfde orde van grootte is als die bij FISEROVA en TEISINGER, en relatief zelfs kleiner, geeft steun aan onze mathematische benadering.

Bij een kwantitatieve uitwerking van de experimentele gegevens met behulp van de mathematische benadering uit hoofdstuk 2 is het noodzakelijk de verdelingscoëfficiënten van styreen tussen bloed en lucht en tussen vetweefsel en bloed te kennen. Deze geven immers de verhouding aan tussen de distributievolumina en de werkelijke volumina. De bepaling van deze coëfficiënten wordt in hoofdstuk 4 beschreven. Tussen bloed en lucht bedroeg deze coëfficiënt 32; tussen olijfolie (als substituut voor het

vetweefsel) en bloed bedroeg hij 129. In navolging van KETY (1951) werd de verdelingscoëfficiënt tussen het weefsel en het bloed, met uitzondering van het vetweefsel, gelijk aan één gesteld.

In de algemene discussie (hoofdstuk 5) wordt eerst ingegaan op de vraag of de diffusie door de alveolaire membraan een opname beperkende factor kan opleveren. Met behulp van een door HATCH en COOK aangegeven formule kon met inachtneming van de verdelingscoëfficiënt tussen bloed en water worden geconcludeerd, dat de diffusie door de alveolaire membraan geen opname beperkende rol speelt.

Vervolgens wordt in 5.2 de betekenis besproken van het ingevoerde begrip: de relatieve weefselclearance. Deze term blijkt de fractionele zuivering uit het arteriële bloed weer te geven op een tijdstip, dat er reeds wel evenwicht bestaat tussen de styreenconcentratie in het arteriële bloed en alle waterige weefsels, doch nog lang geen evenwicht tussen die in het bloed en in het vetweefsel. Door een correctie met de relatieve bloeddorstroming van het vetweefsel werd een schatting verkregen van de verdwijningssnelheid uit het bloed ten gevolge van het metabolisme. Op deze manier werd een indruk verkregen omtrent de netto reactiesnelheid van de eerste chemische omzetting van de stof in het lichaam.

Tenslotte wordt in 5.3 de omvang van de fractie van het ademvolume, waarmede de fysiologische dode ruimte met het ademvolume toeneemt, met literatuurgegevens vergeleken, en wordt in 5.4 gesteld, dat in arbeidshygiënisch onderzoek de longclearance in plaats van de retentie moet worden gebruikt als maat voor de respiratoire opname.

SUMMARY

In this thesis the respiratory uptake of a non-inert gas (in this case styrene) is approached theoretically as well as experimentally. The reason for this study is described in chapter 1. After a general introduction (section 2.1) a confined review of the literature is given concerning the theoretical approaches of the respiratory uptake of inert gases and vapours (section 2.2).

In a body which is considered homogeneous with a uniform blood perfusion, and whereby at the same time the uptake in the lung residue was neglected and the ventilation treated as being continuous, the time course of the respiratory uptake of an inert gas can be described with a single exponential equation (see formulae (1b) and (13), resp. from HAGGARD (1924) and from HATCH and COOK (1955)). In proportion as the number of presuppositions simplifying the approach are restricted, the number of exponential terms augments. Thus, for a body divided into n tissue compartments, COPPERMAN (1950) obtained an equation with $(n + 1)$ exponential terms (formula (3)). In this equation only the ventilation is simplified and treated as being continuous, which supposition is justified (later) by a study of RIGGS and GOLDSTEIN (1961).

In the equation of COPPERMAN each pair of coefficient and exponent from a certain exponential term is each time determined by the physiological parameters originating from all the different tissue compartments. Sometimes it is possible to simplify the equation in such a way, that each pair of coefficient and exponent is determined by the physiological parameters of only that tissue compartment (JONES, 1950; SHEPHARD, 1958, 1960). This, however, is only possible if the partition coefficient between blood and air is very small (KETTY, 1951).

Hence the equation of COPPERMAN gives the closest approximation of the time course of the respiratory uptake of inert gases and vapours. In practice, however, this equation is difficult to handle, owing to the amount and the intricacy of the calculations, necessary for its application. This difficulty may be overcome in two ways. On one hand an approximating equation, such as the equation of KETTY, HAGGARD or HATCH and COOK may be used. Then systematical deviations must exist, which have been experimentally demonstrated (SEVERINGHAUS, 1954; SECHZER et al., 1959; MAPLESON, 1962). On the other hand the mathematical difficulties can be overcome by using an electrical model (MAPLESON, 1963), on which the desired analogous values can be measured directly.

In all these theoretical approaches the respiratory uptake per unit of

time of an inert gas finally nears zero asymptotically. The concentration in mixed venous blood, giving us an indication concerning the mean gas concentration in the body, at the same time asymptotically approaches the saturation concentration belonging to the partial gas pressure in the inspired air.

The time course of the respiratory uptake of *non-inert* gases and vapours, however, is moreover influenced by the rate of elimination resulting from the conversion of the gas in the body. Then this uptake will not approach zero, as is the case with the inert gases, but will approach a level, the height of which partly depends on the capacity of the body to convert the substance.

In section 2.3, the theoretical derivation of HATCH and COOK (1955) having been taken as a basis, the time course of the respiratory uptake of non-inert gases has been derived theoretically for a body which is considered homogeneous and having a uniform blood perfusion, whereby at the same time the uptake in the lung residue was neglected and the ventilation treated as being continuous (formulae (28) and (29)). In this derivation the following concepts have been introduced: lung clearance, tissue clearance and relative tissue clearance. The level of equilibrium of the respiratory uptake appears to be a simple reciprocal relation to the cardiorespiratory transport capacity and the tissue clearance (see formulae (36) and (37a)).

Next it is shown that with non-inert gases it is seldom allowable to divide the body into tissue compartments in a simple way as SHEPHARD did. However, a generally applicable equation to describe the time course of the respiratory uptake of non-inert gases, in which not only the diversity of the compartments each with its own rate of blood perfusion, but also the metabolism is accounted for, is probably still more intricate from a mathematical point of view than the equation of COPPERMAN for the inert gases. This will impede its general application.

With non-inert gases, too, this difficulty can be avoided in two ways: on the one hand by using an electrical model as used by MAPLESON (1963), after adaptation to the non-inert character of the gas, on the other hand by confining oneself to an approximation as given in formula (29).

In section 2.4 the literature concerning the inhalation experiments with non-inert gases and vapours is reviewed, with special reference to the conclusion obtained from the theoretical approach. In the literature it is generally the retention that is used as a parameter for the respiratory uptake. Indeed, practically all these inhalation experiments showed a level of retention. Only one investigation, namely concerning nitrobenzene, deviated in this respect, for which a possible explanation was given. Hence we are of opinion that the results of these inhalation experiments support the theoretical approach of the respiratory uptake of the non-inert gases and vapours. How far differences in level of retention among the various

investigations with the same substance are due to differences in minute volume and frequency of breathing, cannot be checked, since these lung physiological data are not mentioned. Furthermore one has to consider the possibility that at higher concentrations of inspired air (so at higher doses) the relative tissue clearance is smaller than at lower concentrations, owing to the tissues approaching their maximal metabolic capacity. Only a few inhalation experiments were carried out during work, the intensity of which, however, was never mentioned.

These considerations have led to the aim of our experiments (section 3.1), viz. to investigate to what extent the respiratory uptake of styrene per minute is influenced by the following factors: exposure time, concentration of inspired air, the subject's breathing-type and his performing work. The methods used are described in section 3.2.

In section 3.3.1 the results of inhalation experiments with styrene with two subjects A and B are discussed. The exposure time of these experiments was two hours with subject A and one hour with subject B. The retention and minute volume were determined at the end of each quarter of an hour. The frequency of breathing was kept constant during each experiment and was 16 c.p.m. with subject A and 6, 8, 16 and 24 c.p.m. with subject B. The analysis of the results showed that the variation in retention in the investigated exposure time is due to variation in tidal volume, and neither due to the time of determination (resp. 15 minutes to two hours and 15 minutes to one hour), nor to the frequency of breathing, nor to the variations among the individual experiments. Hence it follows that a high retention at a low frequency must be due to a large tidal volume necessary for obtaining a sufficient ventilation at this frequency.

A comparison of these results with those obtained in experiments in which the retention and the minute volume were determined at the 6th minute of exposure, showed that if excluding the influence of the tidal volume, the retention at the 6th minute is higher than at the 15th minute and later. This means that the equilibrium between the respiratory uptake and the elimination by way of metabolism has not yet established itself at the 6th minute of an exposure to styrene, but that it has indeed done so at the 15th minute of exposure.

If the frequency of breathing increases, the subject generally will adapt his tidal volume in such a way, that on an average his alveolar ventilation remains more or less constant. The minute volume then increases as well; the tidal volume and consequently also the retention, however, decrease at the same time. In the theoretical part (2.3) it is argued that the lung clearance is partly determined by the alveolar ventilation, but not by the minute volume. If the alveolar ventilation remains virtually constant, the lung clearance must remain on the same level, in spite of variation of the frequency of breathing and therefore in spite of a mutually opposed

variation of retention and minute volume. This proved to be true in the experiments. Hence the retention will be constant, only if the constant alveolar ventilation is the result of both a constant tidal volume and a constant frequency of breathing. Spontaneously this situation will only seldom occur. Consequently the retention may show fluctuations at the time of equilibrium between respiratory uptake and elimination by way of metabolism, while at the same time the lung clearance really is constant. Therefore the use of the lung clearance as a parameter for the respiratory uptake is to be recommended, and not the retention.

From these experiments an estimate was obtained of the relative tissue clearance of styrene by means of the theoretical approach. This appeared to be 0.03 at the minimum. The dimension of this term is minute^{-1} .

Next in paragraph 3.3.2 the influence of the concentration of inspired air and of the type of breathing upon the lung clearance of styrene was investigated by means of the theoretical approach. By type of breathing we understand the interplay of tidal volume and frequency of breathing. In order to separate these two factors the lung clearance per breath was considered first. This appeared to be a linear rising function of the tidal volume, which relation is independent of the frequency of breathing. At the same time it could be concluded that the concentration of inspired air did not perceptibly influence the lung clearance per breath. Thus it can be inferred that the relative tissue clearance remains virtually constant at dose levels corresponding with the concentrations of inspired air used in our experiments.

This relation is based on the proposition that on an average the alveolar ventilation remains constant, and this supplies a measure for the physiological dead space for styrene (formula (41)), and so for the alveolar ventilation (formula (40)). In this way, however, one can make use of the dispersion of the lung clearance due to variation of the alveolar ventilation round its average. The reciprocal value of the lung clearance then appears to be a linear rising function of the reciprocal value of the alveolar ventilation (formula (42)).

From the slope of the curves of this relation it could be concluded with two out of the three subjects, that the physiological dead space for styrene linearly augments with the tidal volume; the latter could not be concluded for the third subject. From the y-intercepts of these curves an estimate could be obtained of the relative tissue clearance of styrene in rest. This amounted to 0.046.

In paragraph 3.3.3 an analogous analysis was performed on the results of three series of experiments while performing work on a bicycle ergometer with a load of 150 watt. Compared with rest the lung clearance during work was about 4.7 times as big. It was remarkable that during work the alveolar ventilation, and so also the lung clearance of styrene, relatively varied much less than in rest. This slight dispersion at the same

time partly causes the analysis to be less reliable during work than in rest, as it was this dispersion that was made use of in the relation between the reciprocal values. The results of this analysis were qualitatively the same as those of the experiments in rest. It appeared that, also during work, variance of the lung clearance could be entirely accounted for by the dispersion of the alveolar ventilation. The determinations in this series of experiments were carried out each time at the 6th minute of exposure. It appeared that at this time the equilibrium of the lung clearance of styrene had not yet established itself. With variation of tidal volume during the performance of work, the physiological dead space for styrene could not be demonstrated to change. This may likewise be caused by the slight dispersion of the alveolar ventilation. Finally, the estimate of the relative tissue clearance during this work appeared to be 0.069, which is about one and a half times as great as in rest.

By means of the obtained results concerning the physiological dead space in rest, the alveolar concentration of styrene was calculated for the different experiments in rest. In section 3.3.4 the results of this calculation are compared with the values which FISEROVA and TEISINGER (1963) obtained directly by way of maximal expiration. From a comparison of the two methods of calculation or determination it follows that the method of FISEROVA and TEISINGER must give lower results than our method, owing to the continuous uptake during expiration. This was confirmed by the experiments. The fact that the variance of our results is of the same order as those of FISEROVA and TEISINGER, and relatively even smaller, supports our mathematical approach.

A quantitative analysis of the experimental data by means of the mathematical approach (chapter 2) requires knowledge of the partition coefficients of styrene between blood and air and between fatty tissue and blood, for these factors indicate the ratios between the distribution volumes and the real volumes. The determination of these coefficients is described in chapter 4. The coefficient between blood and air amounted to 32; between olive-oil (as a substitute for fatty tissue) and blood to 129. Following KETY (1951) the partition coefficient between tissue and blood, with the exception of the fatty tissue, was reckoned equal to one.

In the general discussion (chapter 5) the question is first raised whether the diffusion through the alveolar membrane offers a limiting factor for the uptake. With the aid of a formula given by HATCH and COOK it could be concluded from the partition coefficient between blood and water, that the diffusion through the alveolar membrane does not limit the respiratory uptake.

Next the significance of the introduced term *relative tissue clearance* is discussed (5.2). This term indicates the fractional purification of the arterial blood at a time that there is already an equilibrium between the concentration of styrene in the arterial blood and in the watery tissues,

but not yet by a long way between the concentration in the blood and in the fatty tissue. By making a correction for the relative blood perfusion of the fatty tissue, an estimate was obtained of the rate of disappearance from the blood owing to metabolism. In this way an impression was acquired concerning the nett velocity of reaction of the first chemical conversion of the substance in the body.

In 5.3 the magnitude of the fraction of the tidal volume, with which the physiological dead space augments with the tidal volume, is compared with data from the literature. Finally, in 5.4, the use of the lung clearance instead of the retention as a measure for the respiratory uptake is concluded to be of special importance for occupational hygienic investigations.

LITERATUUR

- ÅSTRAND, P.-O., T. E. CUDDY, B. SALTIN and J. STENBERG. Cardiac output during sub-maximal and maximal work. *J. appl. Physiol.* 19 (1964) 268-74.
- BARDODEJ, Z. Value and application of exposure tests. XII. Exposure test for mercury (Engl. summary). *Cs. Hyg.* 8 (1963) 157-64.
- BARDODEJ, Z., and E. BARDODEJOVÁ. Value and application of exposure tests. X. Exposure test for ethyl benzene (Engl. summary). *Cs. Hyg.* 6 (1961) 537-45.
- BARDODEJ, Z., E. BARDODEJOVÁ and V. BENES. Diuresis and the phenol test. *Cs. Hyg.* 7 (1962) 49-52. Ref: *Excerpta med. Sect. XVII*, 8 (1962) 2191.
- BARDODEJ, Z., E. BARDODEJOVÁ and M. MÁLEK. Value and application of exposure tests. XI. Exposure test for styrene (Engl. summary). *Cs. Hyg.* 6 (1961) 546-52.
- BARNES, J. M. Mode of action of some toxic substances, with special reference to the effects of prolonged exposure. *Brit. med. J. II* (1961) 1097-1104.
- BARTONÍČEK, V. Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. *Brit. J. industr. Med.* 19 (1962) 134-41.
- BENES, V., Z. BARDODEJ and E. BARDODEJOVÁ. Physical activity and the phenol test. *Cs. Hyg.* 7 (1962) 46-8. Ref: *Excerpta med. Sect. XVII*, 8 (1962) 2192.
- BOUHUYS, A., S. LICHTNECKERT, C. LUNDGREN and G. LUNDIN. Voluntary changes in breathing pattern and N_2 clearance from lungs. *J. appl. Physiol.* 16 (1961) 1039-42.
- COPPERMAN, R. The theory of inert gas exchange at the lung and tissues. Niet gepubliceerd onderzoek, 1950. Ref: KETY, 1951.
- DANISHEFSKY, I., and M. WILLHITE. The metabolism of styrene in the rat. *J. biol. Chem.* 211 (1954) 549-53.
- DEFALQUE, R. J. Pharmacology and toxicology of trichloroethylene. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2 (1961) 665-88.
- DEFARES, J. G. A study of the carbon dioxide time course during rebreathing. Proefschrift, Utrecht, 1956.
- FENN, W. O., H. RAHN and A. B. OTIS. A theoretical study of the alveolar air at altitude. *Amer. J. Physiol.* 146 (1946) 637-53.
- FISEROVÁ-BERGEROVÁ, V., and J. TEISINGER. Pulmonary styrene vapour retention. *Pers. mededeling*, 1963 (wordt gepubliceerd).
- FOLKOW, B., and J. R. PAPPENHEIMER. Components of the respiratory dead space and their variation with pressure breathing and with bronchoactive drugs. *J. appl. Physiol.* 8 (1955) 102-10.
- GRANDJEAN, E., R. MÜCHINGER, V. TURRIAN, P. A. HAAS, H.-K. KNOEPFEL and H. ROSENMUND. Investigations into the effects of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering. *Brit. J. industr. Med.* 12 (1955) 131-42.
- HAGGARD, H. W. The absorption, distribution and elimination of ethyl ether. *J. biol. Chem.* 59 (1924) 737-802.
- HAHN, N., A. BLÖMER, H. SCHÖNTHAL und H. PFEIFER. Der physiologische Totraum bei Kindern im Alter bis zu 6 Jahren. *Int. Z. angew. Physiol.* 20 (1963) 50-61.
- HARASHIMA, S., and Y. MASUDA. Quantitative determination of absorption and elimination of carbon disulfide through different channels in human body. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 19 (1962) 263-9.
- HATCH, T. F., and K. M. COOK. Partial respirometry. A system for measuring pulmonary functional capacity in terms of its elements: ventilation, diffusion, blood flow. *Arch. industr. Hlth.* 11 (1955) 142-58.

- HATCH, T. F., and H. SWANN. Absorption and storage of vapors and gases in relation to cardiorespiratory performance.
In: *Inhaled particles and vapours*; proc. of symp., 1960; ed. by C. N. Davies. p. 267-79. Oxford, Pergamon press, 1961.
- HENDERSON, Y., and H. W. HAGGARD. Noxious gases. New York, Reinhold, 1943. p. 71-89.
- HODGMAN, C. D. Handbook of chemistry and physics; 39th ed. Cleveland, Chem. Rubber publ. Co., 1957.
- JONES, H. B. Respiratory system: nitrogen elimination.
In: *Medical physics*; ed. by O. Glasser. Vol. II. p. 855-71. Chicago, Year book publ., 1950.
- JONGE, H. DE. Inleiding tot de medische statistiek; 2e dr. Dl. I., 1963. Dl. II., 1964. Verhandel. Ned. Instituut v. praeventieve Geneeskunde, Leiden.
- JOUSSET, D. Normalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires dans les pays de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier. *Poumon* 16 (1960) III, 4e série, 1145-59.
- KETY, S. S. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.* 3 (1951) 1-41.
- MCKEE, R. W., C. KIPER, J. H. FOUNTAIN, A. M. RISKIN and P. DRINKER. A solvent vapor, carbon disulphide; absorption, elimination, metabolism and mode of action. *J. Amer. med. Ass.* 122 (1943) 217-22.
- MAPLESON, W. W. The rate of uptake of halothane vapour in man. *Brit. J. Anaesth.* 34 (1962) 11-8.
- MAPLESON, W. W. An electric analogue for uptake and exchange of inert gases and other agents. *J. appl. Physiol.* 18 (1963) 197-204.
- NUNN, J. F., and D. W. HILL. Respiratory dead space and arterial to endtidal CO₂ tension difference in anesthetized man. *J. appl. Physiol.* 15 (1960) 383-9.
- PAGNOTTO, L. D., H. B. ELKINS, H. G. BRUGSCH and J. E. WALKLEY. Industrial benzene exposure from petroleum naphta: I. Rubber coating industry. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 22 (1961) 417-22.
- PAPPENHEIMER, J. R. (chairman of committee) Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology. *Fed. Proc.* 9 (1950) 602-5.
- PARKE, D. V., and R. T. WILLIAMS. The metabolism of benzene; the determination of benzene; the elimination of unchanged benzene by rabbits. *Biochem. J.* 46 (1950) 236-43.
- PATTY, F. A. Industrial hygiene and toxicology; 2nd ed. Vol. I. New York, Interscience publ., 1958.
- PITTELOU, J. J. Contribution à l'étude de l'espace mort physiologique. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 16 (1958) 223-40.
- PRICE, H. L., P. J. KOVNAT, J. N. SAFER, E. H. CONNER and M. L. PRICE. The uptake of thiopental by the body tissues and its relation to the duration of narcosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1 (1960) 16-22.
- RIGGS, D. S., and A. GOLDSTEIN. Equation for inert gas exchange which treats ventilation as cyclic. *J. appl. Physiol.* 16 (1961) 531-7.
- RILEY, R. L., and A. CURNAND. "Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J. appl. Physiol.* 1 (1949) 825-47.
- RILEY, R. L., J. L. LILIENTHAL, D. D. PROEMMEL and R. E. FRANKE. On the determination of the physiologically effective pressures of oxygen and carbon dioxide in alveolar air. *Amer. J. Physiol.* 147 (1946) 191-8.
- ROSSIER, P. H., et E. BLICKENSTORFER. Espace mort et hyperventilation. *Helv. med. Acta* 13 (1946) 328-32.
- ROSSIER, P. H., and A. BÜHLMANN. The respiratory dead space. *Physiol. Rev.* 35 (1955) 860-76.

- SALMOWA, J., J. PIOTROWSKI and U. NEUHORN. Evaluation of exposure to nitrobenzene. *Brit. J. industr. Med.* 20 (1963) 41-6.
- SECHZER, P. H., R. D. DRIPPS and H. L. PRICE. Uptake of cyclopropane by the human body. *J. appl. Physiol.* 14 (1959) 887-90.
- SEVERINGHAUS, J. W. The rate of uptake of nitrous oxide in man. *J. clin. Invest.* 33 (1954) 1183-9.
- SEVERINGHAUS, J. W., and M. STUFFEL. Alveolar dead space. *Amer. J. Physiol.* 183 (1955) 660.
- SEVERINGHAUS, J. W., and M. STUFFEL. Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries. *J. appl. Physiol.* 10 (1957) 335-48.
- SHEPARD, R. J. Partial respirometry in human subjects. *J. appl. Physiol.* 13 (1958) 357-67.
- SHEPARD, R. J. Emploi de faibles concentrations d'oxyde de carbone, d'éther et d'acétylène dans l'étude des échanges gazeux alvéolo-capillaires. *Poumon* 16 (1960) 1049-64.
- SMITH, J. N., R. H. SMITHIES and R. T. WILLIAMS. The metabolism of alkylbenzenes.
a) Glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes;
b) Elimination of toluene in the expired air of rabbits. *Biochem. J.* 56 (1954) 317-20.
- SOUCEK, B., J. TEISINGER and E. PAVELKOVÁ. The absorption and elimination of trichloroethylene in man. *Pracov. Léč.* 4 (1952) 31. Ref: *Arch. industr. Hyg.* 6 (1952) 461.
- SOUCEK, B., and D. VLACHOVÁ. Excretion of trichloroethylene metabolites in human urine. *Brit. J. industr. Med.* 17 (1960) 60-4.
- SPECTOR, W. S. (ed.) *Handbook of biological data.* Philadelphia, Saunders, 1956.
- SRBOVÁ, J., and J. TEISINGER. Absorption and elimination of toluene in man. *Pracov. Léč.* 4 (1952) 41-7. Ref: Teisinger en Srbová, 1955.
- SRBOVÁ, J., and J. TEISINGER. On the metabolism of toluene. (Engl. summ.) *Pracov. Léč.* 5 (1953) 259-63.
- SRBOVÁ, J., J. TEISINGER and S. SKRAMOVSKY. Absorption and elimination of inhaled benzene in man. *Arch. industr. Hyg.* 2 (1950) 1-8.
- STEWART, R. D., H. H. GAY, D. S. ERLEY, C. L. HAKE and J. E. PETERSON. Observations on the concentrations of trichloroethylene in blood and expired air following exposure of humans. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 23 (1962) 167-70.
- TAHARA, Y. Hygienic evaluation of work environment of rayon factories by CS₂ analysis of the expired air of workers. *J. sci. Labour* 37 (1961) 583-97. Ref: *Bull. Hyg.* 37 (1962) 563.
- TEISINGER, J., et S. SKRAMOVSKY. Sur la courbe de saturation du benzène dans le sang. *Arch. Mal. prof.* 8 (1947) 257-61.
- TEISINGER, J., and B. SOUCEK. Absorption and elimination of carbondisulfide in man. *J. industr. Hyg.* 31 (1949) 67-73.
- TEISINGER, J., et J. SRBOVÁ. L'élimination de l'acide benzoïque dans l'urine et son rapport avec la concentration maximum tolérable de toluène dans l'air. *Arch. Mal. prof.* 16 (1955) 216-20.
- VRBA, J., Z. MÁDLO and J. LEDERER. Lecture delivered at a Seminary Soc. Occup. Med. oct. 1963. Ref: Fiserová-Bergerová, V., and J. Teisinger, 1963.
- WILLIAMS, M. H., and C. M. RAYFORD. Effect of variation of tidal volume on size of physiological dead space in dogs. *J. appl. Physiol.* 9 (1956) 30-2.
- WILLIAMS, R. T. *Detoxication mechanisms*; 2nd ed. London, Chapman & Hall, 1959.

LIJST VAN GEBRUIKTE SYMBOLEN

LIJST VAN DEFINITIES EN INGEVOERDE BEGRIPPEN

LIJST VAN DEFINITIES EN INGEVOERDE BEGRIPPEN

Onder de *alveolaire ventilatie* (V_A) wordt in dit proefschrift verstaan het virtuele deel van het ademminuutvolume, dat wat betreft de onderhavige gasconcentratie geheel in evenwicht komt met het bloed in de longcapillairen (functionele definitie, zie pag. 54).

Uit deze definitie volgt voor het *alveolaire ademvolume* (V_A): het virtuele deel van het ademvolume, dat wat betreft de onderhavige gasconcentratie geheel in evenwicht komt met het bloed in de longcapillairen.

Onder de *respiratoire dode ruimte* (V_D) wordt verstaan het verschil tussen het ademvolume en het alveolaire ademvolume. Uit het bovenstaande volgt, dat dit verschil de fysiologische dode ruimte aangeeft. Dit is dus eveneens een virtueel volume.

Onder de *pulmonale bloeddorstrooming* (Q_c) wordt verstaan het volume bloed dat per minuut door de longcapillairen stroomt en geacht wordt wat betreft de gasconcentratie geheel in evenwicht te geraken met de alveolaire ventilatie, zoals hierboven omschreven.

De *retentie* $\left(R = 1 - \frac{C_E}{C_I} \right)$ geeft de fractie van het adem(minuut)-volume aan, die geacht kan worden geheel van het gas te worden gezuiverd.

De *longclearance* (V_{IR} : het product van de retentie en het ademminuutvolume) geeft aan, welk (virtuele) volume van de ingeademde lucht per minuut van het gas wordt gezuiverd, en geeft dus de omvang aan van de respiratoire opname per minuut per eenheid van inademiingsconcentratie.

Onder de *longclearance per ademhaling* (V_{TR}) wordt conform het bovenstaande verstaan, welk (virtuele) volume van de ingeademde lucht per ademhaling van het gas wordt gezuiverd.

De *weefselclearance* ($M\lambda W$) geeft het virtuele deel van het (distributie)-volume van het weefsel aan, dat per minuut door het metabolisme geheel wordt gezuiverd van de betreffende stof.

Indien deze term wordt betrokken op het (distributie)volume van het weefsel (λW), wordt de *relatieve weefselclearance* (M) verkregen. Deze laatste term moet dan worden omschreven als de fractie van het (distributie)volume van het weefsel, dat per minuut door het metabolisme geheel wordt gezuiverd van de betreffende stof.

Onder het *ademtype* wordt in dit proefschrift slechts het tegengesteld aan elkaar variëren van de ademfrequentie en het ademvolume verstaan.

Met *eenzelfde metabole toestand* wordt slechts aangeduid, dat de proefpersoon zich telkens bij eenzelfde lichaamshouding en graad van inspanning bevindt, zodat kan worden verwacht, dat de intensiteit van gaswisseling van de proefpersoon telkens ongeveer dezelfde zal zijn.

LIJST VAN DE BELANGRIJKSTE FORMULES

LIJST VAN DE BELANGRIJKSTE FORMULES

Formule (1b): het tijdsbeloop van de respiratoire opname van een inert gas volgens HAGGARD (1924):

$$\text{opname/minuut} = A'e^{-kt} \quad (1b)$$

Formule (2): het tijdsbeloop van de alveolaire concentratie van een inert gas volgens KETY (1951):

$$C_A = C_I \left\{ 1 - A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t} \right\} \quad (2)$$

Formule (3): idem als formule (2), doch voor n weefselcompartimenten volgens COPPERMAN (1950):

$$C_A = C_I \left\{ 1 - A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t} - \dots - A_{n+1} e^{-k_{n+1} t} \right\} \quad (3)$$

Formule (4): de respiratoire opname van een inert gas in relatie tot het cardiorespiratoire transportvermogen (U) volgens HATCH en COOK (1955):

$$\text{opname/minuut} = U (C_I - C_V) \quad (4)$$

Formule (6): algemene formule voor de omvang van het cardiorespiratoire transportvermogen (HATCH en COOK):

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{V_A} + \frac{1}{D} + \frac{r}{\lambda Q_c} \quad (6)$$

Formule (7): vereenvoudiging van formule (6), geldend voor vrijwel alle inerte gassen (HATCH en COOK):

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{V_A} + \frac{1}{\lambda Q_c} \quad (7)$$

Formule (11): het tijdsbeloop van de veneuze concentratie van een inert gas (HATCH en COOK):

$$1 - \frac{C_V}{C_I} = e^{-\frac{U}{\lambda W} t} \quad (11)$$

Formule (12): is een omzetting van formule (4):

$$\text{opname/minuut} = \bar{U} C_I \left\{ 1 - \frac{C_V}{C_I} \right\} \quad (12)$$

Formule (13): het tijdsbeloop van de respiratoire opname van een inert gas volgens HATCH en COOK:

$$\text{opname/minuut} = \bar{U} C_I e^{-\frac{\bar{U}}{\lambda W} t} \quad (13)$$

Formule (16): algemene formule voor de respiratoire opname:

$$\text{opname/minuut} = V_I C_I R \quad (16)$$

Formule (17): het tijdsbeloop van de longclearance van een inert gas (HATCH en COOK):

$$V_I R = \bar{U} e^{-\frac{\bar{U}}{\lambda W} t} \quad (17)$$

Formule (25): het metabolisme van een niet-inert gas in relatie tot de relatieve weefselclearance (M):

$$\text{metabolisme/minuut} = M \lambda W C_V \quad (25)$$

Formule (26): de toename per tijdseenheid van de hoeveelheid niet-inert gas in het lichaam als functie van de respiratoire opname en van het metabolisme:

$$\lambda W dC_V = \bar{U} (C_I - C_V) dt - M \lambda W C_V dt \quad (26)$$

Formule (29): Het tijdsbeloop van de longclearance van een niet-inert gas:

$$V_I R = \bar{U} \frac{M \lambda W}{\bar{U} + M \lambda W} + \bar{U} \frac{\bar{U}}{\bar{U} + M \lambda W} e^{-\frac{\bar{U} + M \lambda W}{\lambda W} t} \quad (29)$$

Formule (36): is een omzetting van formule (29):

$$f_{VTR} = \frac{1}{\frac{1}{\bar{U}} + \frac{1}{M \lambda W}} \left\{ 1 + \frac{\bar{U}}{M \lambda W} e^{-\frac{\bar{U} + M \lambda W}{\lambda W} t} \right\} \quad (36)$$

Formule (37): is een omzetting van formule (36) met behulp van formule (7):

$$f_{VTR} = V_A \frac{Z}{V_A + Z} (1 + E) \quad (37)$$

(vervolg formule (37))

waarin:
$$\frac{1}{Z} = \frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M \lambda W}$$

en:
$$E = \frac{\bar{U}}{M \lambda W} e^{-\frac{\bar{U} + M \lambda W}{\lambda W} t}$$

Formule (38): het tijdsbeloop van de longclearance per ademhaling van een niet-inert gas (volgt uit formule (37)):

$$V_{TR} = V_A \frac{Z}{V_A + Z} (1 + E) \quad (38)$$

Formule (39): de fysiologische dode ruimte (V_D) als functie van het ademvolume (V_T):

$$V_D = p V_T + k \quad (39)$$

Formule (40): Het alveolaire ademvolume (V_A) als functie van het ademvolume (volgt uit formule (39)):

$$V_A = (1-p) \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right) \quad (40)$$

Formule (41): het tijdsbeloop van de longclearance per ademhaling van een niet-inert gas als functie van het ademvolume (volgt uit formules (38) en (40)):

$$V_{TR} = (1-p) \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right) \frac{Z}{V_A + Z} (1 + E) \quad (41)$$

Formule (37a): het tijdsbeloop van de reciproke waarde van de longclearance van een niet-inert gas.

$$\frac{1}{fV_{TR}} = \left\{ \frac{1}{V_A} + \frac{1}{\lambda Q_c} + \frac{1}{M \lambda W} \right\} \frac{1}{1 + E} \quad (37a)$$

Formule (42): idem als formule (37a), doch nu als functie van de reciproke waarde van een uit formule (40) berekende maat voor de alveolaire ventilatie:

$$\frac{1}{fV_{TR}} = \left\{ \frac{1}{1-p} \cdot \frac{1}{f \left(V_T - \frac{k}{1-p} \right)} + \frac{1}{Z} \right\} \frac{1}{1 + E} \quad (42)$$

TABEL I-A. Gegevens betreffende de langeduur experimenten in rust bij proefpersoon A

TABEL I-A. Gegevens betreffende de langeduur experimenten in rust bij proefpersoon A

adem- freq.	kwartier	Inad. conc. (mg/l)	retentie = R	fV _T (l)	V _T (l)	pols- freq.	long- clearance = fV _T R (l)	V _T R (l)	$\frac{1}{f\left(V_T - \frac{k}{1-p}\right)}$	$\frac{1}{fV_{TR}}$	$\frac{C_A}{C_i} \times 100$
16	1	0.94	0.576	18.091	1.131	86	10.420	0.651	0.0682	0.0960	12.6
	2	0.93	0.574	16.268	1.017	78	9.338	0.584	0.0779	0.1071	10.5
	3	0.94	0.573	17.104	1.069	75	9.801	0.613	0.0731	0.1020	11.9
	4	0.91	0.594	21.885	1.368	75	13.000	0.813	0.0542	0.0760	13.3
	5	0.90	0.534	18.552	1.160	70	9.907	0.619	0.0661	0.1009	19.5
	6	0.89	0.570	21.730	1.358	72	12.386	0.774	0.0546	0.0807	16.8
	7	0.91	0.588	19.442	1.215	64	11.432	0.714	0.0624	0.0875	12.2
	8	0.90	0.595	18.870	1.179	64	11.228	0.702	0.0647	0.0891	10.6
16	1	1.03	0.570	14.988	0.937	78	8.543	0.534	0.0865	0.1171	9.1
	2	1.03	0.604	19.435	1.215	76	11.739	0.734	0.0625	0.0852	9.7
	3	1.03	0.581	18.629	1.164	78	10.823	0.676	0.0658	0.0924	12.4
	4	1.07	0.632	19.762	1.235	78	12.490	0.781	0.0612	0.0801	6.0
	5	1.07	0.570	18.257	1.141	72	10.406	0.650	0.0674	0.0961	13.7
	6	1.06	0.585	15.447	0.965	72	9.036	0.565	0.0832	0.1107	7.6
	7	1.05	0.580	14.685	0.918	72	8.517	0.532	0.0888	0.1174	7.0
	8	1.06	0.585	19.819	1.239	70	11.594	0.725	0.0610	0.0863	13.0
16	1	1.17	0.553	16.754	1.047	76	9.265	0.579	0.0750	0.1079	14.5
	2	1.15	0.553	15.891	0.993	76	8.788	0.549	0.0802	0.1138	13.4
	3	1.20	0.562	15.088	0.943	74	8.479	0.530	0.0857	0.1179	10.6
	4	1.20	0.574	17.568	1.098	76	10.084	0.630	0.0707	0.0992	12.3
	5	1.23	0.514	13.566	0.848	76	6.973	0.436	0.0986	0.1434	15.4
	6	1.20	0.575	17.334	1.083	76	9.967	0.623	0.0719	0.1003	11.9
	7	1.24	0.547	15.265	0.954	68	8.350	0.522	0.0844	0.1198	13.3
	8	1.25	0.536	12.037	0.752	68	6.452	0.403	0.1161	0.1550	7.9
16	1	1.10	0.551	15.212	0.951	76	8.382	0.524	0.0848	0.1193	12.6
	2	1.17	0.559	16.121	1.008	72	9.012	0.563	0.0788	0.1110	12.7
	3	1.23	0.563	14.071	0.879	70	7.922	0.495	0.0939	0.1262	8.5
	4	1.23	0.579	—	—	70	—	—	—	—	—
	5	1.27	0.521	11.385	0.712	72	5.932	0.371	0.1256	0.1686	8.4
	6	1.23	0.501	9.910	0.619	74	4.965	0.310	0.1542	0.2014	5.8
	7	1.24	0.525	11.465	0.717	68	6.019	0.376	0.1243	0.1661	8.0
	8	1.21	0.538	13.416	0.839	60	7.218	0.451	0.1001	0.1385	11.1
16	1	1.18	0.527	11.916	0.745	90	6.280	0.393	0.1177	0.1592	9.1
	2	1.15	0.566	15.809	0.988	84	8.948	0.559	0.0807	0.1130	11.1
	3	1.19	0.539	14.516	0.907	78	7.824	0.489	0.0901	0.1278	13.3
	4	1.20	0.517	12.780	0.799	78	6.607	0.413	0.1069	0.1514	13.1
	5	1.24	0.510	11.557	0.722	82	5.894	0.368	0.1229	0.1697	10.9
	6	1.19	0.559	14.879	0.930	78	8.317	0.520	0.0873	0.1202	10.7
	7	1.17	0.536	12.580	0.786	76	6.743	0.421	0.1092	0.1483	9.4
	8	1.20	0.572	16.294	1.018	68	9.320	0.583	0.0777	0.1073	10.9
16	1	0.92	0.546	13.292	0.831	92	7.257	0.454	0.1013	0.1378	9.6
	2	0.88	0.517	14.885	0.930	84	7.696	0.481	0.0872	0.1299	17.4
	3	0.91	0.537	13.848	0.866	84	7.436	0.465	0.0959	0.1345	12.3
	4	0.94	0.543	11.640	0.728	84	6.321	0.395	0.1217	0.1582	5.4
	5	0.98	0.529	10.011	0.626	78	5.296	0.331	0.1518	0.1888	1.1
	6	0.95	0.537	10.523	0.658	76	5.651	0.353	0.1408	0.1770	2.1
	7	0.97	0.534	11.451	0.716	76	6.115	0.382	0.1246	0.1635	6.3
	8	0.94	0.553	14.449	0.903	76	7.990	0.499	0.0907	0.1252	10.8
16	1	1.06	0.517	10.024	0.627	78	5.182	0.324	0.1515	0.1930	3.5
	2	1.08	0.528	11.189	0.699	70	5.908	0.369	0.1288	0.1693	6.4
	3	1.05	0.525	10.941	0.684	68	5.744	0.359	0.1330	0.1741	6.0
	4	1.02	0.539	12.133	0.758	68	6.540	0.409	0.1148	0.1529	7.7
	5	1.05	0.495	6.955	0.435	74	3.443	0.215	0.2831	0.2904	-19.9
	6	1.04	0.518	10.206	0.638	64	5.287	0.330	0.1474	0.1891	4.1
	7	1.03	0.541	12.976	0.811	68	7.020	0.439	0.1047	0.1425	9.6
	8	1.03	0.527	11.891	0.734	70	6.267	0.392	0.1181	0.1596	8.9

De cursief gedrukte waarden zijn als uitbijters beschouwd, aangezien de kans uiterst klein is ($P \ll 0.001$), dat deze waarden tot de populatie van de andere behoren.

TABEL II-A. Gegevens betreffende de korteduur experimenten in rust bij
proefpersoon A

TABEL II-A. Gegevens betreffende de korteduur experimenten in rust bij proefpersoon A

adem- freq.	Inad. conc. (mg/l)	retentie = R	fV _T (l)	V _T (l)	pols- freq.	long- clearance = fV _{TR} (l)	V _{TR} (l)	$\frac{1}{f(V_T - \frac{k}{1-p})}$	$\frac{1}{fV_{TR}}$	$\frac{C_A}{C_i} \times 100$
6	1.79	0.689	10.644	1.774	80	7.334	1.222	0.1068	0.1364	3.6
6	0.87	0.636	8.841	1.474	76	5.623	0.937	0.1323	0.1778	8.5
6	3.78	0.679	9.127	1.521	78	6.197	1.033	0.1275	0.1614	2.8
6	0.49	0.622	10.525	1.754	72	6.547	1.091	0.1082	0.1527	12.9
6	3.33	0.671	8.098	1.350	80	5.434	0.906	0.1468	0.1841	1.9
6	1.68	0.654	8.442	1.407	72	5.521	0.920	0.1397	0.1811	5.1
6	0.87	0.660	10.387	1.731	76	6.855	1.143	0.1099	0.1459	7.3
6	0.52	0.646	8.113	1.352	76	5.241	0.873	0.1464	0.1908	5.6
8	0.54	0.623	8.008	1.001	74	4.989	0.624	0.1588	0.2004	2.6
8	0.80	0.611	8.753	1.094	78	5.348	0.669	0.1420	0.1870	6.6
8	1.84	0.619	8.095	1.012	76	5.011	0.626	0.1527	0.1996	5.9
8	3.80	0.658	9.203	1.150	80	6.056	0.757	0.1335	0.1651	0.6
8	3.41	0.633	9.253	1.157	78	5.857	0.732	0.1326	0.1707	4.5
8	1.70	0.641	10.864	1.358	80	6.964	0.870	0.1093	0.1436	6.4
8	0.86	0.633	12.026	1.503	80	7.612	0.952	0.0970	0.1314	9.2
8	0.49	0.635	11.210	1.401	80	7.118	0.890	0.1053	0.1405	7.8
12	0.42	0.574	9.476	0.790	76	5.439	0.453	0.1447	0.1839	3.2
12	0.96	0.573	9.647	0.804	80	5.528	0.461	0.1412	0.1809	4.0
12	1.92	0.541	8.562	0.714	80	4.632	0.386	0.1668	0.2159	5.0
12	3.59	0.584	11.014	0.918	80	6.432	0.536	0.1184	0.1555	6.4
12	3.30	0.587	11.021	0.918	80	6.469	0.539	0.1183	0.1546	5.9
12	1.84	0.575	11.038	0.920	78	6.347	0.529	0.1180	0.1576	7.9
12	2.06	0.576	11.181	0.932	76	6.440	0.537	0.1161	0.1553	8.0
12	0.99	0.601	13.396	1.116	80	8.051	0.671	0.0923	0.1242	8.6
12	0.51	0.581	12.268	1.022	76	7.128	0.594	0.1031	0.1403	9.6
16	0.55	0.529	11.105	0.694	80	5.875	0.367	0.1302	0.1702	5.9
16	1.17	0.521	9.711	0.607	74	5.059	0.316	0.1590	0.1977	1.0
16	1.82	0.500	9.254	0.578	80	4.627	0.289	0.1715	0.2161	2.4
16	3.50	0.501	10.564	0.660	80	5.293	0.331	0.1400	0.1889	8.9
16	3.52	0.580	14.623	0.914	78	8.481	0.530	0.0893	0.1179	6.9
16	1.72	0.584	14.465	0.904	77	8.448	0.528	0.0906	0.1184	5.9
16	1.09	0.544	13.484	0.843	76	7.335	0.458	0.0994	0.1363	10.3
16	0.66	0.544	13.068	0.817	84	7.109	0.444	0.1037	0.1407	9.3
24	0.51	0.480	13.290	0.554	74	6.379	0.266	0.1226	0.1568	3.8
24	0.81	0.472	11.303	0.471	74	5.335	0.222	0.1621	0.1874	- 6.4
24	1.66	0.499	13.066	0.544	80	6.520	0.272	0.1261	0.1534	- 1.1
24	3.49	0.479	12.897	0.537	80	6.178	0.257	0.1288	0.1619	2.1
24	0.57	0.522	19.014	0.792	80	9.925	0.414	0.0721	0.1008	12.0
24	3.71	0.525	17.747	0.739	88	9.317	0.388	0.0793	0.1073	9.2
24	1.16	0.501	17.750	0.740	76	8.893	0.371	0.0793	0.1124	13.3
24	2.14	0.488	15.874	0.661	86	7.747	0.323	0.0931	0.1291	11.3
32	3.58	0.471	14.408	0.450	80	6.786	0.212	0.1322	0.1474	- 10.3
32	1.72	0.467	16.797	0.525	92	7.844	0.245	0.1005	0.1275	3.0
32	0.86	0.454	17.124	0.535	76	7.774	0.243	0.0973	0.1286	6.9
32	0.52	0.447	16.293	0.509	88	7.283	0.228	0.1059	0.1373	5.1
32	0.57	0.499	20.849	0.652	80	10.404	0.325	0.0714	0.0961	8.7
32	3.76	0.468	17.497	0.547	84	8.189	0.256	0.0939	0.1221	5.4
32	1.06	0.442	19.863	0.621	76	8.779	0.274	0.0768	0.1139	17.0
32	1.97	0.460	20.720	0.648	88	9.531	0.298	0.0721	0.1049	15.5

De cursief gedrukte waarden zijn als uitbijters beschouwd, aangezien de kans uiterst klein is ($P \ll 0.001$), dat deze waarden tot de populatie van de andere behoren.

**TABEL I-B. Gegevens betreffende de langeduur experimenten in rust bij
proefpersoon B**

**TABEL II-B. Gegevens betreffende de korteduur experimenten in rust bij
proefpersoon B**

TABEL I-B. Gegevens betreffende de langeduur experimenten in rust bij proefpersoon B

adem-freq.	kwartier	Inad. conc. (mg/l)	retentie = R	fV _T (l)	V _T (l)	pols-freq.	long-clearance = fV _T R (l)	V _T R (l)	$\frac{1}{f(V_T - \frac{k}{1-p})}$	$\frac{1}{fV_{TR}}$	$\frac{C_A}{C_I} \times 100$
6	1	1.23	0.727	7.250	1.208	78	5.271	0.878	0.1678	0.1897	7.5
6	2	1.16	0.711	6.966	1.161	78	4.953	0.825	0.1762	0.2019	8.8
6	3	1.16	0.703	7.533	1.256	77	5.296	0.883	0.1602	0.1888	11.3
6	4	1.23	0.723	7.803	1.301	77	5.642	0.940	0.1535	0.1772	9.5
8	1	1.05	0.571	8.683	1.085	76	4.958	0.620	0.1436	0.2017	25.6
8	2	1.04	0.660	9.068	1.134	77	5.985	0.748	0.1361	0.1671	14.9
8	3	1.04	0.697	8.441	1.055	77	5.883	0.735	0.1488	0.1700	8.5
8	4	0.97	0.682	7.384	0.923	77	5.036	0.629	0.1766	0.1986	7.1
16	1	1.16	0.546	9.322	0.583	76	5.090	0.318	0.1700	0.1965	9.6
16	2	1.14	0.560	10.209	0.638	75	5.717	0.357	0.1478	0.1749	11.7
16	3	1.13	0.595	11.060	0.691	75	6.581	0.411	0.1313	0.1520	9.7
16	4	1.14	0.594	11.008	0.688	75	6.539	0.409	0.1322	0.1529	9.7
24	1	1.17	0.528	12.985	0.541	77	6.856	0.286	0.1278	0.1459	8.4
24	2	1.04	0.504	13.883	0.578	77	6.997	0.292	0.1147	0.1429	16.1
24	3	1.09	0.547	15.729	0.655	77	8.604	0.358	0.0940	0.1162	15.5
24	4	1.09	0.574	17.070	0.711	79	9.798	0.408	0.0840	0.1021	14.0

De cursief gedrukte waarden zijn als uitbijters beschouwd, aangezien de kans uiterst klein is ($P \ll 0.001$), dat deze waarden tot de populatie van de andere behoren.

TABEL II-B. Gegevens betreffende de korteduur experimenten in rust bij proefpersoon B

adem-freq.	Inad. conc. (mg/l)	retentie = R	fV _T (l)	V _T (l)	pols-freq.	long-clearance = fV _T R (l)	V _T R (l)	$\frac{1}{f(V_T - \frac{k}{1-p})}$	$\frac{1}{fV_{TR}}$	$\frac{C_A}{C_I} \times 100$
6	1.10	0.779	7.796	1.299	74	6.073	1.012	0.1537	0.1647	2.5
6	1.14	0.747	6.570	1.095	76	4.908	0.818	0.1894	0.2037	2.9
6	1.06	0.742	7.943	1.324	76	5.894	0.982	0.1503	0.1697	7.4
6	0.87	0.737	8.219	1.370	74	6.057	1.010	0.1443	0.1651	8.7
6	1.19	0.762	8.581	1.430	80	6.539	1.090	0.1372	0.1529	6.2
6	1.21	0.742	8.173	1.362	82	6.064	1.011	0.1453	0.1649	7.9
8	1.12	0.717	8.085	1.011	86	5.797	0.725	0.1571	0.1725	4.8
8	1.17	0.729	8.218	1.027	80	5.991	0.749	0.1539	0.1669	3.7
8	1.16	0.736	9.052	1.132	82	6.662	0.833	0.1364	0.1501	5.1
8	1.16	0.732	9.283	1.160	80	6.795	0.849	0.1322	0.1472	6.2
8	1.17	0.734	8.117	1.015	78	5.958	0.745	0.1563	0.1678	2.7
8	1.17	0.732	9.510	1.189	76	6.961	0.870	0.1284	0.1437	6.6
16	1.11	0.670	13.892	0.868	78	9.308	0.582	0.0957	0.1074	6.9
16	1.15	0.669	15.646	0.978	82	10.467	0.654	0.0819	0.0955	10.4
16	1.12	0.665	16.248	1.016	92	10.805	0.675	0.0781	0.0925	11.8
16	1.10	0.663	14.591	0.912	84	9.674	0.605	0.0897	0.1034	9.4
16	1.13	0.674	11.925	0.745	82	8.037	0.502	0.1179	0.1244	1.0
16	1.03	0.648	11.826	0.739	84	7.663	0.479	0.1193	0.1305	4.4
24	1.17	0.556	12.318	0.513	80	6.849	0.285	0.1397	0.1460	0
24	1.18	0.556	12.077	0.503	76	6.715	0.280	0.1446	0.1489	-1.5
24	1.17	0.565	14.076	0.587	82	7.953	0.331	0.1122	0.1257	6.8
24	1.10	0.565	13.703	0.571	76	7.742	0.323	0.1171	0.1292	5.2
24	1.09	0.549	12.996	0.542	76	7.135	0.297	0.1276	0.1402	4.9
24	1.09	0.562	13.099	0.546	74	7.362	0.307	0.1260	0.1358	3.0

TABEL II-C. Gegevens betreffende de korteduur experimenten in rust bij
proefpersoon C

TABEL II-C. Gegevens betreffende de korteduur experimenten in rust bij proefpersoon C

adem- freq.	Inad. conc. (mg/l)	retentie = R	fV _T (l)	V _T (l)	pols- freq.	long- clearance = fV _{TR} (l)	V _{TR} (l)	$\frac{1}{f\left(V_T \frac{k}{1-p}\right)}$	$\frac{1}{fV_{TR}}$	$\frac{C_A}{C_I} \times 100$
6	1.10	0.655	10.260	1.710	74	6.720	1.120	0.1125	0.1488	17.7
6	1.10	0.685	10.527	1.755	80	7.211	1.202	0.1092	0.1387	14.3
6	3.01	0.761	10.554	1.759	86	8.032	1.339	0.1089	0.1245	4.8
6	1.89	0.706	10.855	1.809	76	7.664	1.277	0.1054	0.1305	12.1
6	0.90	0.700	10.378	1.730	76	7.265	1.211	0.1110	0.1376	12.2
6	0.50	0.724	9.968	1.661	74	7.217	1.203	0.1163	0.1386	8.7
6	0.53	0.696	10.206	1.701	74	7.103	1.184	0.1132	0.1408	12.5
6	0.97	0.708	9.536	1.589	76	6.751	1.125	0.1225	0.1481	10.0
6	1.76	0.700	9.895	1.649	72	6.927	1.154	0.1173	0.1444	11.6
6	3.80	0.719	9.090	1.515	76	6.536	1.089	0.1296	0.1530	7.8
8	1.02	0.616	9.630	1.204	76	5.932	0.742	0.1282	0.1686	17.2
8	1.04	0.643	11.337	1.417	76	7.290	0.911	0.1052	0.1372	16.5
8	0.51	0.672	11.342	1.418	76	7.622	0.953	0.1051	0.1312	12.9
8	1.76	0.673	9.924	1.241	76	6.679	0.835	0.1235	0.1497	10.2
8	3.58	0.664	9.645	1.206	74	6.404	0.801	0.1279	0.1562	10.9
8	0.97	0.664	9.599	1.200	76	6.374	0.797	0.1287	0.1569	10.8
8	0.62	0.640	9.329	1.166	76	5.971	0.746	0.1333	0.1675	13.4
8	1.89	0.664	9.291	1.161	80	6.169	0.771	0.1340	0.1621	10.1
8	3.60	0.632	9.193	1.149	72	5.810	0.726	0.1358	0.1721	14.1
8	1.01	0.651	9.585	1.198	76	6.240	0.780	0.1289	0.1603	12.5
16	1.05	0.521	12.130	0.758	76	6.320	0.395	0.1180	0.1582	18.9
16	1.11	0.503	11.143	0.696	72	5.605	0.350	0.1334	0.1784	18.7
16	1.86	0.538	11.621	0.726	76	6.252	0.391	0.1255	0.1599	14.7
16	3.66	0.528	11.617	0.726	80	6.134	0.383	0.1256	0.1630	16.1
16	0.66	0.574	11.099	0.694	84	6.371	0.398	0.1344	0.1570	6.9
16	1.05	0.511	9.574	0.598	74	4.892	0.306	0.1690	0.2044	10.0
16	2.07	0.591	11.827	0.739	80	6.990	0.437	0.1224	0.1431	6.9
16	3.60	0.527	10.832	0.677	72	5.708	0.357	0.1394	0.1752	13.4
16	0.60	0.575	11.685	0.730	72	6.719	0.420	0.1245	0.1488	9.0
16	1.06	0.529	11.529	0.721	76	6.099	0.381	0.1270	0.1640	15.7
24	1.00	0.427	12.600	0.525	76	5.380	0.224	0.1405	0.1859	17.7
24	0.98	0.458	13.100	0.546	77	6.000	0.250	0.1313	0.1667	14.3
24	0.57	0.435	12.680	0.528	76	5.516	0.230	0.1390	0.1813	16.6
24	1.63	0.414	12.532	0.522	76	5.188	0.216	0.1421	0.1928	19.8
24	4.15	0.479	11.963	0.498	76	5.730	0.239	0.1544	0.1745	3.7
24	0.57	0.473	13.168	0.549	76	6.228	0.260	0.1302	0.1606	11.7
24	0.92	0.469	12.517	0.522	72	5.870	0.245	0.1422	0.1704	9.2
24	1.89	0.509	13.243	0.552	72	6.741	0.281	0.1289	0.1483	5.5
24	3.76	0.484	13.326	0.555	80	6.450	0.269	0.1275	0.1550	10.5
24	1.01	0.500	13.377	0.557	88	6.689	0.279	0.1267	0.1495	7.8
32	1.01	0.419	14.800	0.463	82	6.201	0.194	0.1336	0.1613	9.8
32	0.92	0.410	14.506	0.453	79	5.947	0.186	0.1390	0.1682	10.1
32	0.51	0.415	14.314	0.447	78	5.940	0.186	0.1428	0.1684	7.7
32	0.88	0.420	14.274	0.446	76	5.995	0.187	0.1437	0.1668	6.3
32	1.61	0.391	14.027	0.438	74	5.485	0.171	0.1489	0.1823	11.1
32	3.73	0.401	13.159	0.411	72	5.277	0.165	0.1711	0.1895	1.7
32	3.28	0.403	14.411	0.450	72	5.808	0.181	0.1409	0.1722	11.0
32	1.89	0.426	14.111	0.441	76	6.011	0.188	0.1471	0.1664	3.8
32	1.26	0.437	16.327	0.510	—	7.135	0.223	0.1109	0.1402	13.9
32	0.55	0.427	15.246	0.476	74	6.510	0.203	0.1261	0.1536	10.7

TABEL III-A. Gegevens betreffende de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bij proefpersoon A

TABEL III-B. Gegevens betreffende de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bij proefpersoon B

TABEL III-C. Gegevens betreffende de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bij proefpersoon C

TABEL III-A. Gegevens betreffende de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bij proefpersoon A

adem-freq.	Inad. conc. (mg/l)	retentie = R	fV _T (l)	V _T (l)	pols-freq.	long-clearance = fV _T R (l)	V _T R (l)	$\frac{1}{f(V_T - \frac{k}{1-p})}$	$\frac{1}{fV_{TR}}$
16	1.01	0.704	42.147	2.634	130	29.671	1.854	0.0287	0.0337
16	1.01	0.707	44.165	2.760	135	31.225	1.952	0.0272	0.0320
16	1.01	0.726	42.885	2.680	136	31.135	1.946	0.0281	0.0321
16	0.75	0.720	47.754	2.985	138	34.383	2.149	0.0247	0.0291
16	0.95	0.718	42.186	2.637	137	30.290	1.893	0.0287	0.0330
18	0.97	0.694	46.730	2.596	144	32.431	1.802	0.0262	0.0308
18	0.94	0.701	47.600	2.644	141	33.368	1.854	0.0254	0.0300
18	1.04	0.703	49.332	2.741	138	34.680	1.927	0.0243	0.0288
18	0.83	0.706	46.749	2.597	134	33.005	1.834	0.0260	0.0303
18	0.97	0.708	46.095	2.561	140	32.635	1.813	0.0264	0.0306
24	0.97	0.666	53.935	2.247	141	35.921	1.497	0.0233	0.0278
24	1.05	0.664	51.150	2.131	126	33.964	1.415	0.0249	0.0294
24	0.91	0.675	48.614	2.026	141	32.814	1.367	0.0266	0.0305
24	1.00	0.649	48.396	2.017	136	31.409	1.309	0.0268	0.0318
24	0.92	0.663	47.583	1.983	136	31.548	1.315	0.0273	0.0317

TABEL III-B. Gegevens betreffende de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bij proefpersoon B

16	1.01	0.769	41.026	2.564	144	31.549	1.972	0.0302	0.0317
16	1.02	0.768	41.578	2.599	146	31.932	1.996	0.0297	0.0313
16	1.02	0.761	41.264	2.579	148	31.402	1.963	0.0300	0.0318
16	0.92	0.753	41.664	2.604	140	31.373	1.961	0.0296	0.0319
16	0.92	0.762	42.226	2.639	144	32.176	2.011	0.0292	0.0311
18	0.96	0.741	42.116	2.340	145	31.208	1.734	0.0301	0.0320
18	0.99	0.763	41.036	2.280	138	31.310	1.739	0.0311	0.0319
18	1.00	0.743	42.489	2.361	136	31.569	1.754	0.0298	0.0317
18	1.00	0.738	43.983	2.444	141	32.459	1.803	0.0285	0.0308
18	0.93	0.757	42.370	2.354	139	32.074	1.782	0.0299	0.0312
24	1.03	0.688	48.365	2.015	139	33.275	1.386	0.0274	0.0301
24	0.87	0.690	49.531	2.064	148	34.176	1.424	0.0266	0.0293
24	0.99	0.718	45.504	1.896	137	32.672	1.361	0.0298	0.0306
24	1.01	0.698	46.497	1.937	139	32.455	1.352	0.0289	0.0308
24	0.86	0.690	47.014	1.959	142	32.440	1.352	0.0285	0.0308

TABEL III-C. Gegevens betreffende de experimenten tijdens het verrichten van arbeid bij proefpersoon C

16	1.06	0.724	43.254	2.703	130	31.316	1.957	0.0305	0.0319
16	1.06	0.717	42.779	2.674	128	30.673	1.917	0.0309	0.0326
16	0.93	0.735	43.276	2.705	137	31.808	1.988	0.0304	0.0314
16	1.02	0.726	39.639	2.477	138	28.778	1.799	0.0342	0.0347
16	0.57	0.699	41.983	2.624	141	29.346	1.834	0.0317	0.0341
18	1.01	0.718	45.204	2.511	136	32.456	1.803	0.0299	0.0308
18	0.92	0.717	44.069	2.448	135	31.597	1.755	0.0309	0.0316
18	0.96	0.693	45.656	2.536	141	31.640	1.758	0.0295	0.0316
18	0.85	0.724	46.226	2.568	132	33.468	1.859	0.0290	0.0299
18	0.53	0.694	45.337	2.519	134	31.464	1.748	0.0297	0.0318
24	0.74	0.651	48.573	2.024	130	31.621	1.318	0.0304	0.0316
24	0.98	0.653	51.940	2.164	135	33.917	1.413	0.0275	0.0295
24	0.98	0.665	50.776	2.116	132	33.766	1.407	0.0285	0.0296
24	0.95	0.655	50.506	2.104	135	33.081	1.378	0.0287	0.0302
24	0.97	0.667	51.626	2.151	132	34.435	1.435	0.0278	0.0290