

ASPECTEN ADEMANALYSE EN BLOEDALCOHOLGEHALTE

Medisch-Fysisch Instituut TNO Rapport R-1981-2, december 1981

J.H. Douma (MFI-TNO)

J.A.G. Mulder (SWOV)

L.J.A. Wammes (MFI-TNO)

R-81-43

Leidschendam, 1981

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV

aspecten ademanalyse en bloedalcoholgehalte

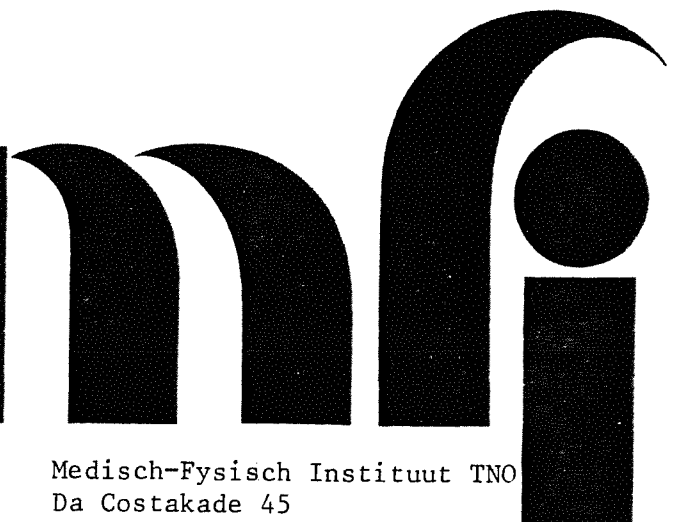
J.H. Douma

J.A.G. Mulder

L.J.A. Wammes

dec. 1981

medisch
fysisch
instituut
TNO



Medisch-Fysisch Instituut TNO
Da Costakade 45
3521 VS UTRECHT
Tel.: 030-935141

HET MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT heeft tot taak te bevorderen, dat natuurkundige en technische verworvenheden worden aangewend ten behoeve van de geneeskunde.

Het Instituut verricht zijn taak door:

- a. het verrichten van onderzoek bij voorkeur in samenwerking met medische instellingen;
- b. het ontwikkelen van meet-, behandelings- en keuringsmethoden;
- c. het ontwikkelen, konstrueren en evalueren van apparaten en instrumenten;
- d. het optreden als informatie-centrum.

SAMENVATTING

Er is een kwantitatief fysisch model ontwikkeld voor het transport van alcohol in de luchtwegen. In het model zijn een aantal fysiologische aspecten van de ademanalyse ondergebracht, waarvan verwacht wordt dat zij de ademanalyse beïnvloeden. De betekenis van dit model wordt met diverse voorbeelden gedemonstreerd. Aangegeven wordt hoe dit model uitgebreid zou kunnen worden en eventueel omgezet in een computermodel.

Voor het experimentele onderzoek is een speciale meetopstelling geconstrueerd. Een aantal experimenten worden beschreven met hun resultaten en conclusies.

De onderzoekresultaten tonen aan dat de diverse fysiologische aspecten van de ademanalyse inderdaad de gemeten alcoholconcentratie kunnen beïnvloeden, dit in overeenstemming met de verwachtingen van de opdrachtgever en de aanwijzingen in de literatuur. De verkregen resultaten zijn in het algemeen in overeenstemming met het geformuleerde model.

Er worden aanbevelingen gegeven voor verder onderzoek.

SWOV opdracht d.d. 1980.05.30, Ref.: JC/JM/IP/80939

MFI-projektnummer 3074

INHOUD

	blz.
SAMENVATTING	
HOOFDSTUK 1 - ALGEMEEN	1
Doelstelling en motivering	1
De opzet van het onderzoek	1
De achtergrond van het onderzoek	2
De opzet van het model	4
De opzet van het experimentele onderzoek	5
Een globaal beeld van het alcoholtransport in de luchtwegen	6
HOOFDSTUK 2 - EEN KWANTITATIEF MODEL VOOR HET ALCOHOLTRANSPORT IN DE LUCHTWEGEN	7
Het model voor één inademing of één uitademing	7
De alcoholconcentratie bij afwisselend in- en uitademen	12
De alcoholconcentratie bij regelmatig ademen	14
De quasi-stationaire toestand	18
Voorbeelden	18
De invloed van een verandering van Q_w	25
De betekenis van R_w	25
Inademingsgas met alcohol	25
Aangepaste concentratie van het inademingsgas	26
Rebreaten	30
De quasi-stationaire toestand tijdens rebreaten	30
De quasi-stationaire toestand tijdens rebreaten met $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$	31
HOOFDSTUK 3 - ELECTRISCHE ANALOGONS	35
Het elektrisch analogon en een computermodel	43
HOOFDSTUK 4 - HET EXPERIMENTELE ONDERZOEK	47
De meetopstelling	47
De eisen voor de meetopstelling	47
De uitvoering van de meetopstelling	47
De meetprogramma's	49
Moeilijkheden bij de metingen	51
Experiment 1	52
Experiment 2	55
Experiment 3	58
Experiment 4	61
AANBEVELINGEN VOOR VERDER ONDERZOEK	64
LITERATUUR	65
GEBRUIKTE SYMBOLEN	67

BIJLAGEN

Bijlage 1 - De alcoholconcentratie, grootheden en eenheden	1/1
Bijlage 2 - De factor 2100	2/1
Bijlage 3 - De partitievoëfficiënt voor alcohol	3/1
Bijlage 4 - De verandering van de alcoholconcentratie in een vochtig gas	4/1
Bijlage 5 - De energiecoëfficiënt E van het gas	5/1
Bijlage 6 - De rebreath bag	6/1
Bijlage 7 - Het ijkgas en de simulator	7/1
Bijlage 8 - De vlamionisator	8/1

Hoofdstuk 1 - ALGEMEEN

Doelstelling en motivering

De methode van ademanalyse wordt gebruikt om het bloedalcoholgehalte te bepalen. Verwacht wordt dat bepaalde aspecten van de ademanalyse kunnen bijdragen tot het vergroten van de toepasbaarheid van de ademanalyse en tot het verhogen van de nauwkeurigheid daarvan.

Het doel van dit onderzoek is door middel van metingen aan proefpersonen het inzicht in bovenbedoelde aspecten te verdiepen. Dit onderzoek geschiedt in opdracht van de "Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV" en binnen het kader van de SWOV-onderzoeken naar de waarde van de ademanalyse ter vaststelling van het bloedalcoholgehalte voor wetenschappelijke doeleinden.

De opzet van het onderzoek

Dit onderzoek is gericht op een aantal aspecten van de "ademanalyse", d.i. de bepaling van het bloedalcoholgehalte (BAG) van een persoon uit de gemeten waarde van de alcoholconcentratie in een monster van het uitgeademde gas. Die aspecten betreffen de invloed van een aantal omstandigheden op de gemeten alcoholconcentratie in het uitgeademde gas en op het daaruit afgeleide BAG.

De bedoelde omstandigheden zijn:

- . de wijze van monsterafname en meten
- . de wijze van ademen vóór en tijdens de monsterafname
- . de samenstelling en de toestand van het ingeademde gas, vóór de monsterafname t.b.v. de meting.

De bovengenoemde aspecten zijn resteffecten van een aantal uitgebreide onderzoeken aan de ademanalyse.⁹

Dit ruim geformuleerde onderzoek zal in verband daarmee een sterk oriënterend karakter hebben. Het bestaat uit een modelonderzoek en een experimenteel onderzoek aan een beperkt aantal personen.

De achtergrond van het onderzoek

Het toenemend alcoholgebruik in de vorm van alcoholische dranken vormt een maatschappelijk probleem in Nederland, met gevolgen voor de volksgezondheid en de verkeersveiligheid.

Naast het door de gebruiker gewenste effect kan het alcoholgebruik een aantal ongewenste gevolgen hebben.

De genuttigde alcohol komt in opgeloste toestand in het bloed terecht en bereikt zo het centrale zenuwstelsel, waardoor de alcohol het gedrag van de persoon beïnvloedt. Als maat voor deze beïnvloeding geldt de massa-concentratie van de alcohol in het bloed, meestal bloedalcoholgehalte (BAG) genoemd. De BAG kan nauwkeurig aan bloedmonsters worden gemeten. Aan het afnemen van bloedmonsters voor dit doel zijn dikwijls praktische bezwaren verbonden.

Het uitgeademde gas bevat eveneens alcohol en de alcoholconcentratie in een ademmonster (ademalcoholgehalte) kan ook nauwkeurig worden gemeten. (bijl.1). Indien de ademmonsters steeds op dezelfde wijze worden verkregen, bestaat er een sterke correlatie tussen de bloedalcoholconcentratie en de ademalcoholconcentratie. (bijl. 2).

Aangezien er weinig bezwaren zijn tegen het nemen van ademmonsters wordt dikwijls de ademanalyse toegepast om de BAG te schatten. Deze indirecte methode is echter minder nauwkeurig dan de directe meting van de BAG.

De "Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid, SWOV" verricht o.a. onderzoek naar de invloed van het alcoholgebruik bij verkeersdeelnemers op de veiligheid van het wegverkeer. Eén der belangrijkste parameters daarbij is de BAG, die nauwkeurig gemeten moet kunnen worden.

In praktijksituaties wordt de BAG dikwijls m.b.v. ademanalyse bepaald. De daarbij bereikte nauwkeurigheid wordt onvoldoende geacht.

Bij de SWOV wordt de spreiding van de met behulp van ademanalyse verkregen BAG-waarden toegeschreven aan de zgn. fysiologische variatie; dit wordt ondersteund door literatuuraanwijzingen.^{2,9,10,11,14,15,16}

Onder de fysiologische variatie worden al die oorzaken samengevat waardoor de verhouding tussen de alcoholconcentraties in een paar bij elkaar behorende bloed- en ademmonsters niet altijd gelijk is.

De SWOV heeft een aantal aspecten van de ademanalyse verzameld, waarvan vermoed wordt dat nader onderzoek daarvan kan leiden tot verhoging van de nauwkeurigheid van de methode van ademanalyse ter bepaling van de BAG.

Een onderling samenhangende groep van dit soort aspecten betreft:

- de temperatuur en de vochtigheid van het ingeademde gas
- de temperatuur en de vochtigheid van het uitgeademde gas
- de wijze van ademen vóór de ademanalyse
- de wijze van ademen tijdens de ademanalyse

- de afname van het ademmonster
 - eigenschappen van de persoon, zoals de vitale capaciteit van de longen.
- De "Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV" heeft het MFI-TNO een opdracht verstrekt voor een nader onderzoek naar een aantal fysiologische aspecten van de ademanalyse.

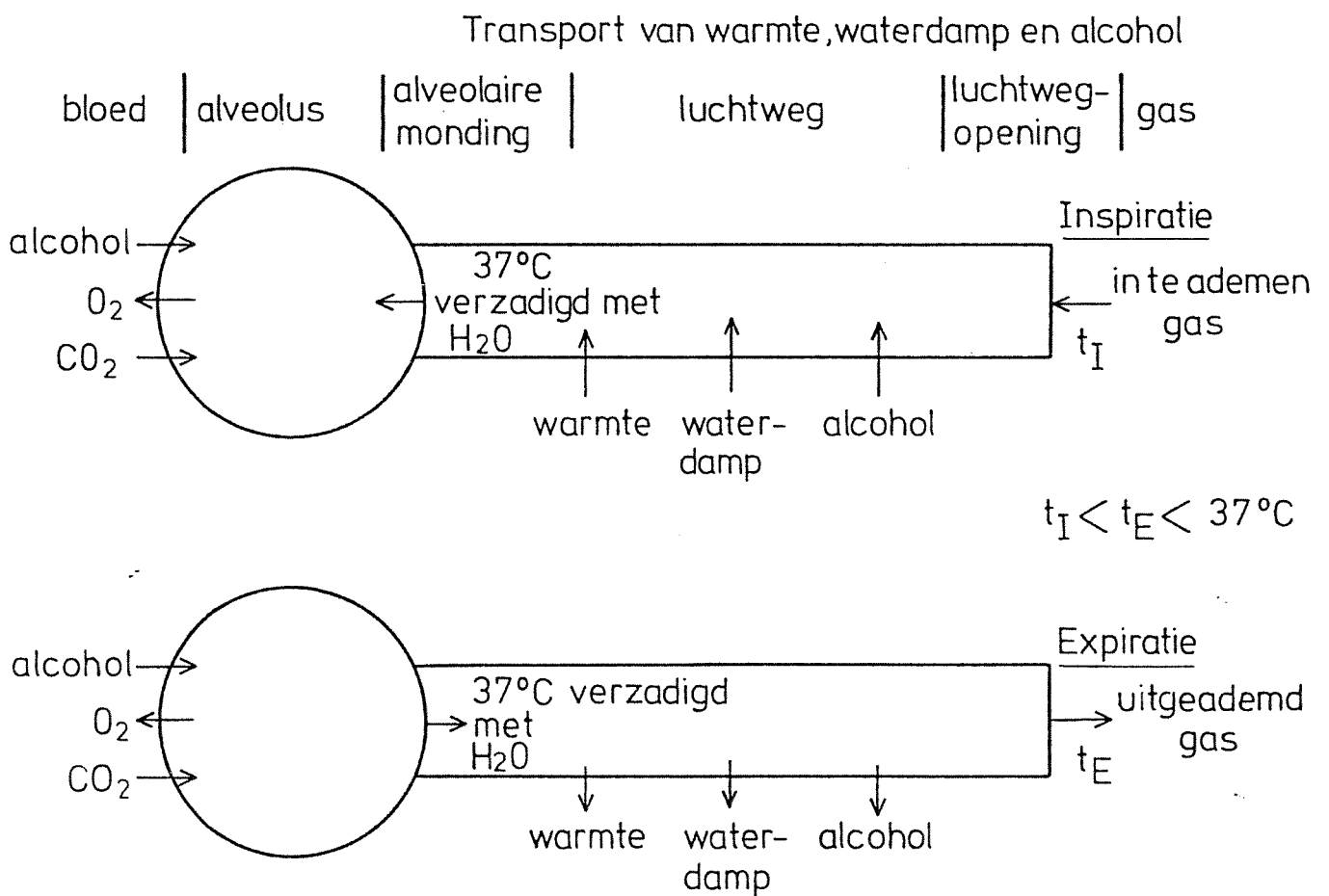


Fig. 1

De opzet van het model

De opdrachtgever heeft diverse aspecten van de ademanalyse verzameld, welke het meetresultaat beïnvloeden of mogelijk zouden kunnen beïnvloeden. Ook werden dergelijke aspecten in de literatuur beschreven. Deze aspecten hangen samen met uit de fysiologie bekende eigenschappen van het respiratoire systeem en de luchtwegen in het bijzonder; daarnaast met bekende fysische relaties.⁶

Een aantal van deze aspecten worden in een mathematisch fysisch model ondergebracht. Zo'n model biedt meerdere mogelijkheden:

- . het model geeft inzicht in de relatie tussen het BAG en de ademalcoholconcentratie
- . het model geeft een kwantitatieve beschrijving van die relatie met behulp van parameters welke een fysiologische of een fysische betekenis hebben
- . het model geeft inzicht in de belangrijkheid van de afzonderlijke aspecten of van bepaalde combinaties daarvan
- . het model kan in principe worden getoets aan het experiment
- . het model kan mede richting geven aan de experimenten
- . het model kan bijdragen tot het vinden van andere methoden voor de ademanalyse waaraan bepaalde voordelen verbonden zijn
- . het model kan inzicht geven in de grenzen van het mogelijke.

Het model wordt opgezet als een mathematisch model met de vergelijkingen welke een aantal fysische processen beschrijven. Er wordt geen computermodel geconstrueerd. Om de oplossing van de vergelijkingen te vereenvoudigen en het inzicht te styleren, worden een aantal beperkingen aan het model opgelegd. Dit model wordt met diverse voorbeelden toegelicht. Voor de wijze van ademen worden achtereenvolgens behandeld de éénmalige in- of uitademing, afwisselend in- en uitademen, regelmatig ademen en de quasi-stationaire toestand. Voor het in te ademen gas: lucht, lucht met een constante alcoholconcentratie en het gas in een rebreath bag.

Naast dit wiskundige model wordt een elektrisch analogon gegeven. Dit laat zich in principe eenvoudig uitbreiden teneinde er meer fysiologische eigenschappen van het respiratoire systeem in op te nemen. Het uitgebreidere analogon wordt niet verder toegepast. Wel wordt geschetst hoe dit tot een computermodel zou kunnen leiden.

De opzet van het experimentele onderzoek

Indien het bloedalcoholgehalte (BAG) van een proefpersoon gedurende een voldoende lange tijd constant zou zijn, dan zou men m.b.v. één bloedmonster dat BAG kunnen meten en verder een aantal ademalcoholmetingen kunnen verrichten onder diverse omstandigheden. Onder die omstandigheden wordt hier verstaan:

- . de wijze van ademmonstersafname en van meten
- . de wijze van ademen vóór en tijdens de meting
- . de samenstelling en de toestand van het ingeademde gas vóór de meting.

De gemeten alcoholconcentraties zouden rechtstreeks met BAG kunnen worden vergeleken.

In werkelijkheid is het BAG niet constant. Na het gebruik van alcoholische dranken verandert het BAG met kleine grillige variaties rond een lopend gemiddelde. Dit laatste beschrijft een patroon dat slechts globaal te voorspellen is. Daarom zou men gelijktijdig met iedere ademalcoholmeting een BAG bepaling moeten uitvoeren, of anders rondom het tijdstip van de ademalcoholmeting enkele BAG bepalingen doen.

Aan het afnemen van de bloedmonsters en het meten van het BAG zijn zulke praktische bezwaren verbonden, dat er naar een andere opzet van het onderzoek gezocht is, waarbij geen bloedmonsters behoeven te worden genomen.

Het uitgangspunt voor het experimentele onderzoek is het vergelijken van ademalcoholmetingen welke onder verschillende omstandigheden verkregen zijn. In verband met het variëren van het BAG is het van belang dat de ademalcoholmetingen onder verschillende omstandigheden zo snel mogelijk na elkaar en eventueel afwisselend kunnen worden uitgevoerd. Daartoe wordt een speciale meetopstelling geconstrueerd.

Verwacht wordt dat het mathematisch fysisch model voor de ademalcoholconcentratie zowel tot de nadere opzet der experimenten als tot de interpretatie van de meetresultaten zal kunnen bijdragen.

Aangezien de te onderzoeken effecten evenredig zijn met het BAG, zullen de experimenten zoveel mogelijk uitgevoerd worden met lage BAG waarden, zoals die bij het normale alcoholgebruik voorkomen.(Bijl. 1).

Als één der methoden voor de meting van de ademalcoholconcentratie zal de "Intoxilyzer" gebruikt worden. Bij een vergelijkend onderzoek (SWOV, 1977)¹⁴ bleek deze meetmethode de meest nauwkeurige te zijn. Daarnaast zal als snel meetinstrument om de veranderingen van de alcoholconcentratie van het uitgeademde gas continu te kunnen volgen, een zgn. vlamionisator toegepast worden (bijl. 8).

Een globaal beeld van het alcoholtransport in de luchtwegen.

De alcoholconcentratie van het uitgeademde gas varieert tijdens een uitademing, terwijl aangenomen wordt dat de alcoholconcentratie van het alveolaire gas practisch constant blijft. (Fig. 1).

Zowel tijdens het uitademen als het inademen zijn de samenstelling en de toestand van het gas dat de luchtwegopening (mond of neus) passeert verschillend van datgene wat de alveolaire mondingen passeert. Daar dragen de volgende processen toe bij:

- de doorstroomtijd van de luchtwegen
- het mengen van het instromende gas met het nog aanwezige (dode ruimte) gas
- de (gedeeltelijke) equilibratie van alcohol met de vloeistoflaag op de wand van de luchtwegen
- het alcoholtransport door diffusie tussen vloeistoflaag op de wand van de luchtweg en het bloed
- het verdampen en condenseren van water op de wand van de luchtwegen
- het warmtetransport tussen het gas en de wand.
- de invloed van de wandtemperatuur op de equilibratie. (bijl. 3).

In het algemeen is de temperatuur van het ingeademde gas lager dan de lichaamstemperatuur; daarbij past het volgende beeld (Fig. 1):⁶

Gedurende de inademing wordt het gas verwarmd door de luchtwegwand en bevochtigd door water dat uit de dunne mucuslaag op de binnenwand van de luchtwegen verdampt. Voor beide processen is warmte-energie nodig, zodat de wandtemperatuur afneemt. Gedurende de uitademing geeft het gas warmte en waterdamp af aan de luchtwegwand, waarvan de temperatuur toeneemt. Alcoholdamp die in het alveolaire gas aanwezig is en met het bloed geëquilibriseerd is bij lichaamstemperatuur zal tijdens het uitademen gedeeltelijk in de vloeistoflaag op de wand opgenomen worden ten gevolge van de herequilibratie (lagere temperatuur, andere vloeistof). (Bijl. 3).

Bij het inademen zal die vloeistoflaag enige alcohol afstaan aan het gas.

Over in- en uitademingen gemiddeld zal de wand van de luchtwegen warmte, waterdamp en alcohol aan het doorstromende gas afgeven, aangevoerd uit het omringende weefsel. (Bijl. 5).

Op diverse van deze punten zal in de volgende modelvoorstellingen nader worden ingegaan.

Hoofdstuk 2 - EEN KWANTITATIEF MODEL VOOR ALCOHOLTRANSPORT IN DE LUCHTWEGEN

Dit model geeft een kwantitatieve beschrijving van het alcoholtransport tussen het bloed, het alveolaire gas, het gas in de luchtwegen, de vloeistoflaag op de binnenwand van de luchtwegen, het ingeademde gas en het uitgedemde gas. Hoewel het model sterk vereenvoudigd is bezit het een aantal karakteristieke eigenschappen van het echte systeem.

De uitgangspunten van het model zijn:

- a) de alcohol in het alveolaire gas is in evenwicht met die in het long-capillaire bloed bij de lichaamstemperatuur. (bijl. 3).
- b) de alcohol in het gas in de luchtwegen is in evenwicht met die in de vloeistof op de binnenwand van de luchtwegen bij een andere temperatuur dan de lichaamstemperatuur. (bijl. 3)
- c) tussen de vloeistof op de binnenwand van de luchtwegen en het bloed in het omliggende weefsel vindt diffusie van alcohol plaats.
- d) het bloed heeft overal dezelfde alcoholconcentratie.
- e) het alveolaire gas heeft overal dezelfde alcoholconcentratie.
- f) het gas in de luchtwegen heeft overal dezelfde alcoholconcentratie.
- g) de vloeistoflaag op de wand van de luchtwegen heeft overal dezelfde alcoholconcentratie.

Met bovenstaande uitgangspunten kan het respiratoire systeem beschreven worden als één alveolus met één luchtweg, fig. 2.

Tijdens een uitademing kan de alcoholconcentratie van het gas in de luchtwegen bij de luchtwegopening (mond of neus) worden gemeten. Dit geeft een mogelijkheid om het model met de werkelijkheid te vergelijken.

Het model voor één inademing of één uitademing

Het hiervoor genoemde model wordt eerst uitgewerkt voor één aparte inademing of één aparte uitademing. (fig. 2).

De volgende notatie wordt gebruikt:

ρ_A	de alcoholconcentratie in het alveolaire gas
ρ_g	de alcoholconcentratie in het gas in de luchtweg
ρ_I	de alcoholconcentratie in het ingeademde gas
ρ_w	de alcoholconcentratie in de mucus op de wand van de luchtweg
ρ_b	de alcoholconcentratie in het bloed
y	de relatieve alcoholconcentratie van het gas in de luchtweg t.o.v. dat in de alveolen.

$$y = \rho_g / \rho_A \quad (1)$$

m_g	de massa van de alcohol in het gas in de luchtweg
m_w	de massa van de alcohol in de mucus op de wand van de luchtweg
\dot{m}_1	de massastroom van de alcohol uit het gas in de luchtweg naar de mucus op de wand
\dot{m}_2	de massastroom van de alcohol uit het bloed in de wand van de luchtweg en het omgevende weefsel naar de mucus op de wand
C_w	de capaciteit van de mucus op de wand van de luchtweg voor alcohol
Q_A	de partiticoëfficiënt voor alcohol tussen het bloed in de longcapillairen en het gas in de alveoli
Q_w	de partiticoëfficiënt voor alcohol tussen de mucus op de wand en het gas in de luchtwegen
R_w	de diffusieweerstand voor alcohol tussen het bloed in de wand en het omliggende weefsel en de mucus op de wand van de luchtweg
\dot{V}	de volumestroom van het gas in de luchtweg: inademen positief, uitademen negatief
V_g	het volume van het gas in de luchtweg
t	tijd
\dot{x}	de afgeleide functie naar de tijd van een willekeurige functie $x(t)$.

Voor het model gelden een aantal fysische relaties, die weergegeven worden door de formules (2) t/m (9):

$$\rho_b = Q_A \rho_A \quad (2)$$

$$\rho_w = Q_w \rho_g \quad (3)$$

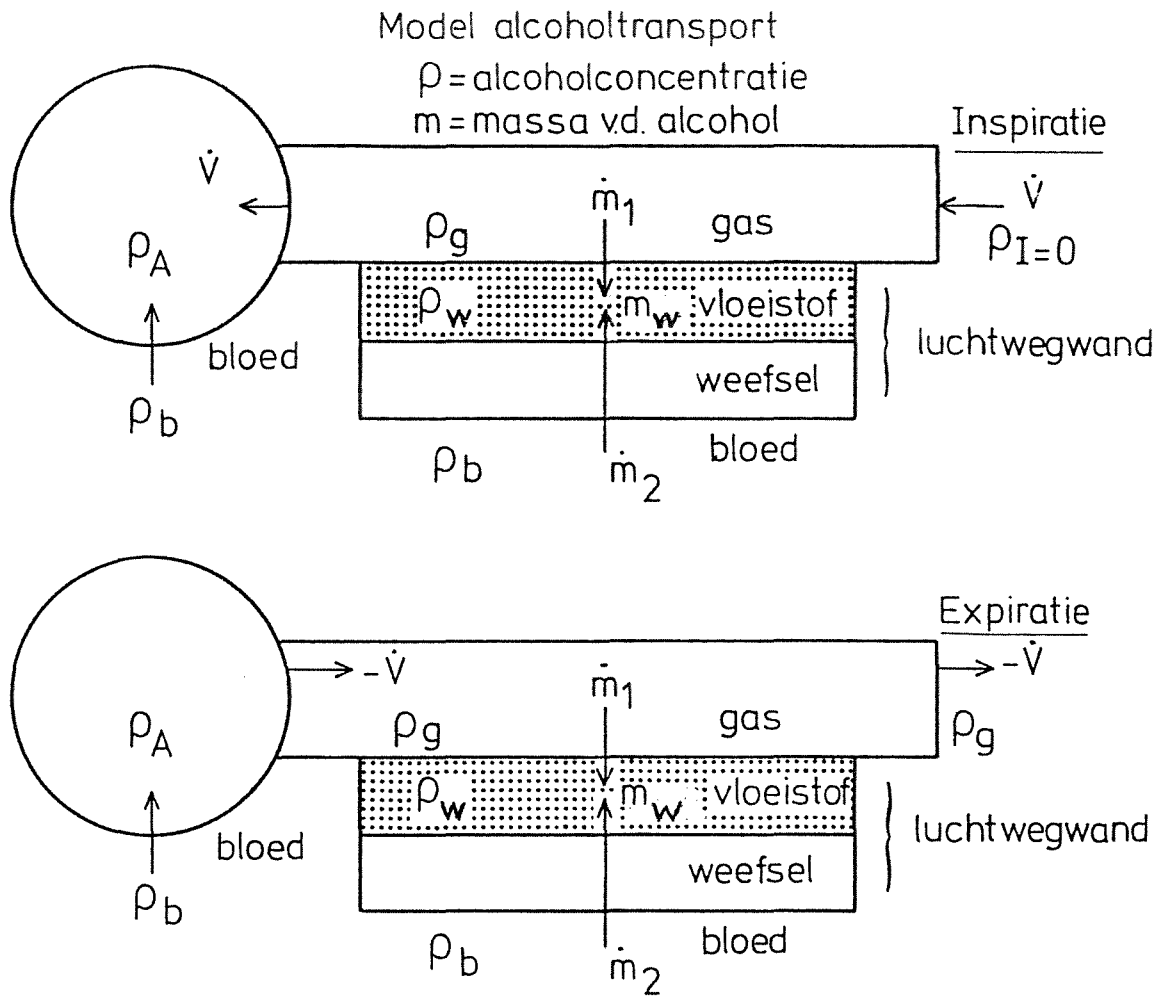


Fig. 2

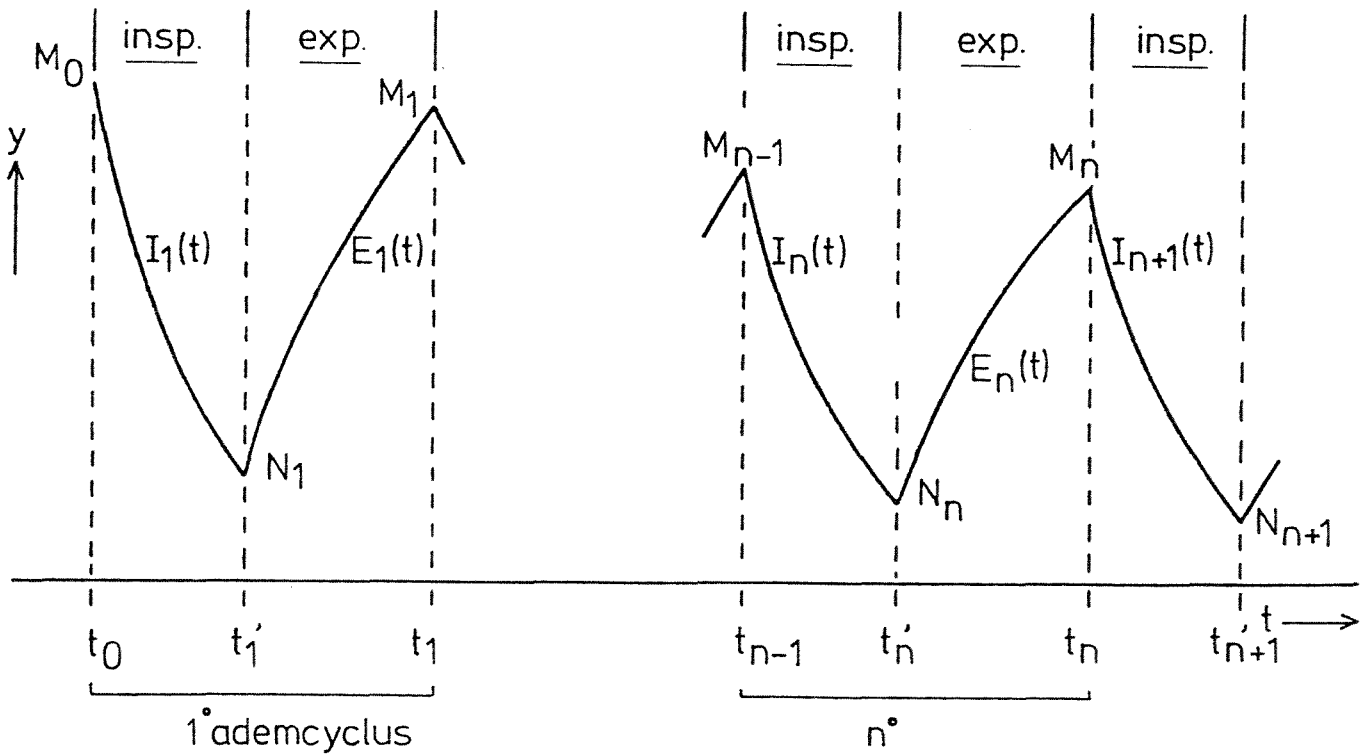


Fig. 3

$$\dot{m}_g = \rho_g V_g \quad (4)$$

$$\dot{m}_w = C_w \rho_w \quad (5)$$

$$\dot{m}_2 = \frac{\rho_b - \rho_w}{R_w} \quad (6)$$

$$\dot{m}_w = \dot{m}_1 + \dot{m}_2 \quad (7)$$

Voor de inspiratie: $\dot{m}_1 = (\rho_I - \rho_g) \dot{V} - \dot{m}_g \quad (8)$

Voor de expiratie : $\dot{m}_1 = -(\rho_A - \rho_g) \dot{V} - \dot{m}_g \quad (9)$

Uit deze formules kunnen de differentiaalvergelijkingen (14) en (16) voor ρ_g afgeleid worden.

Substitutie van (3) in (5) geeft:

$$\dot{m}_w = C_w Q_w \rho_g \quad (10)$$

differentiëren van (10):

$$\dot{\dot{m}}_w = C_w Q_w \dot{\rho}_g + C_w \dot{Q}_w \rho_g + \dot{C}_w Q_w \rho_g \quad (11)$$

Substitutie van (3) in (6) geeft:

$$\dot{m}_2 = \frac{\rho_b}{R_w} - \frac{Q_w}{R_w} \rho_g \quad (12)$$

Voor de inspiratie: differentiëren van (4) en substitutie in (8) geeft:

$$\dot{\dot{m}}_1 = (\rho_I - \rho_g) \dot{\dot{V}} - \dot{\rho}_g V_g - \rho_g \dot{V}_g \quad (13)$$

Substitutie van (11), (13) en (12) in (7):

$$\left(\dot{V} + \frac{Q_w}{R_w} + C_w \dot{Q}_w + \dot{C}_w Q_w + \dot{V}_g\right) \rho_g + (V_g + C_w Q_w) \dot{\rho}_g = \rho_I \dot{V} + \rho_B / R_w \quad (14)$$

Voor de expiratie: differentiëren van (4) en substitutie in (9) geeft:

$$\dot{m}_I = -(\rho_A - \rho_g) \dot{V} - \dot{\rho}_g V_g - \rho_g \dot{V}_g \quad (15)$$

Substitutie van (11, (15) en (12) in (7) geeft:

$$\left(-\dot{V} + \frac{Q_w}{R_w} + C_w \dot{Q}_w + \dot{C}_w Q_w + \dot{V}_g\right) \rho_g + (V_g + C_w Q_w) \dot{\rho}_g = -\rho_A \dot{V} + \rho_B / R_w \quad (16)$$

Vergelijkingen met constante coëfficiënten

De differentiaalvergelijkingen (14) en (16) voor $\rho_g(t)$, welke respectievelijk voor de inspiratie en de expiratie gelden, kunnen in het algemeen alleen numeriek worden opgelost.

In het volgende nemen we aan dat alle grootheden, die in de vergelijkingen (14) en (16) voorkomen, behalve ρ_g , constant zijn. Voor de inspiratie en de expiratie zijn de constante volumestromen respectievelijk $\dot{V} = \dot{V}_I$ en $\dot{V} = \dot{V}_E$. $C_w, Q_A, Q_w, R_w, \rho_I, \rho_A, \rho_B, V_g, \dot{V}_E$ en \dot{V}_I zijn dus constant.

De vergelijkingen (14) en (16) kunnen m.b.v. (1) en (2) geschreven worden als

$$y + a\dot{y} = b \quad (17)$$

waarin a en b positieve constanten zijn, zie tabel 1.

De oplossing daarvan is: (18)

$$y = (y_0 - b)e^{-\frac{t-t_0}{a}} + b$$

met $y_0 = y(t_0)$

Bovendien: $\lim_{t \rightarrow \infty} y = b$ (19)

Tabel 1

	a	b	index voor a en b
inspiratie	$\frac{C_w Q_w + V_g}{\dot{V}_I + Q_w/R_w}$	$\frac{(\rho_I \dot{V}_I / \rho_A) + Q_A/R_w}{\dot{V}_I + Q_w/R_w}$	I
expiratie	$\frac{C_w Q_w + V_g}{-\dot{V}_E + Q_w/R_w}$	$\frac{-\dot{V}_E + Q_A/R_w}{-\dot{V}_E + Q_w/R_w}$	E

Voor $y_0 > b$ is $y(t)$ een dalende functie van de tijd, voor $y_0 < b$ een stijgende.

Een grafiek van deze functie $y(t)$ kan verkregen worden door uit te gaan van de grafiek

$$y = e^{-t/a} \quad \text{of} \quad y = -e^{-t/a} \quad (20)$$

respektievelijk voor een dalende of een stijgende functie en vervolgens deze grafiek evenwijdig te verschuiven. Eerst over een afstand b in de positieve richting van de y -as, daarna in de richting van de tijdas, totdat de grafiek door een bekend punt gaat, bv. het beginpunt van de in- of uitademing.

Als \dot{V}_I onbeperkt toeneemt ($\dot{V}_I = \infty$) dan nadert a_I tot 0 en b_I tot ρ_I/ρ_A .
 Als $-\dot{V}_E$ onbeperkt toeneemt ($\dot{V}_E = -\infty$) dan nadert a_E tot 0 en b_E tot 1.

De alcoholconcentratie bij afwisselend in- en uitademen

Tot dusver is de relatieve alcoholconcentratie $y(t)$ van het gas in de luchtweg van het model berekend voor één aparte inademing en voor één aparte uitademing. Nu wordt de functie $y(t)$ behandeld voor elkaar afwisselende in- en uitademingen, voor elk waarvan de corresponderende grootheden C_w , Q_A , Q_w , R_w , ρ_I , ρ_A , ρ_B , V_g en \dot{V} weer constant verondersteld worden, zodat daarvoor een vergelijking van het type (18) geldt.

De ademcycli worden genummerd, elk bestaat uit een inademing en de daaropvolgende uitademing. Fig. 3.

De functie $y(t)$ wordt verdeeld in functies $I_n(t)$ en $E_n(t)$ welke respectievelijk behoren bij de n° inademing en de n° uitademing.

$$\text{voor } t_{n-1} \leq t \leq t'_n \quad y = I_n(t) \quad (21)$$

$$\text{voor } t'_n \leq t \leq t_n \quad y = E_n(t) \quad (22)$$

waarbij $n = 1, 2, 3, \dots$

Bij de overgang van de n° inademing naar de n° uitademing heeft y de waarde N_n

$$N_n = I_n(t'_n) = E_n(t'_n) \quad (23)$$

Bij de overgang van de n° uitademing naar de $(n+1)^{\circ}$ inademing heeft y de waarde M_n

$$M_n = E_n(t_n) = I_{n+1}(t_n) \quad (24)$$

Dikwijls zal M_n een maximum en N_n een minimum van $y(t)$ zijn.

Indien voor elke aparte in- of uitademing het begintijdstip en de coëfficiënten a en b bekend zijn en van de eerste ademcyclus bovendien M_0 of N_1 , dan kan men de gehele grafiek $y(t)$ construeren. Men kan namelijk voor elke inademing en uitademing apart, in de natuurlijke volgorde werkend, de grafiek $I(t)$ of $E(t)$ construeren, b.v. met de methode van evenwijdige verschuiving van een der grafieken (20).

In het bijzondere geval dat voor alle uitademingen de constante volumestromen \dot{V}_E gelijk zijn, zijn ook de coëfficiënten a_E en b_E voor alle uitademingen gelijk. Dan moet men bij de methode van de evenwijdige verschuiving de grafiek

$$y = b_E + e^{-t/a_E} \quad (25)$$

alléén langs de tijdas verschuiven om alle functies $E_n(t)$ te verkrijgen.

Men kan hiervan in omgekeerde zin gebruik maken bij de verwerking van meetresultaten, die aan dit model met gelijke V_E voldoen: De gemeten curven van alle uitademingen apart kunnen door evenwijdige verschuiving langs de tijdas tot dekking gebracht worden met één curve, waaruit dan a_E en b_E eenvoudig kunnen worden berekend. Die curve heeft namelijk de vergelijking

$$y = b_E \pm e^{-\frac{t-t^*}{a_E}} \quad (26)$$

waarin t^* een constante is.

Indien voor alle inademingen \dot{V}_I gelijk is geldt daarvoor een analoge beschouwing.

In het volgende geval zijn de volumestromen zowel bij alle inademingen als bij alle uitademingen resp. \dot{V}_I en \dot{V}_E .

De alcoholconcentratie bij regelmatig ademen

Bij volkomen regelmatige ademhaling zijn in het beschouwde model de volgende grootheden voor alle ademcycli gelijk: T , T_I , T_E , \dot{V}_I , \dot{V}_E , a_I , a_E , b_I , b_E .

De tijdpatronen $I_n(t)$ en $E_n(t)$ hoeven echter niet voor alle ademcycli gelijk te zijn, evenmin M_n en N_n . Zie fig. 3.

$$T = \text{de periode} \quad ; \quad T = T_I + T_E = t_n - t_{n-1} \quad (27)$$

$$T_I = \text{de inademingstijd} \quad ; \quad T_I = t'_n - t_{n-1} \quad (28)$$

$$T_E = \text{de uitademingstijd} \quad ; \quad T_E = t_n - t'_n \quad (29)$$

De funkties $I_n(t)$ en $E_n(t)$ hebben allen de vorm (18):

$$I_1(t) = (M_0 - b_I) e^{-\frac{t-t_0}{a_I}} + b_I \quad (30)$$

$$I_n(t) = (M_{n-1} - b_I)e^{-\frac{t-t_{n-1}}{a_I}} + b_I \quad (31)$$

$$E_1(t) = (N_1 - b_E)e^{-\frac{t-t'_1}{a_E}} + b_E \quad (32)$$

$$E_n(t) = (N_n - b_E)e^{-\frac{t-t'_n}{a_E}} + b_E \quad (33)$$

met $n = 1, 2, 3, \dots$

De hierin voorkomende M_n en N_n ($n = 1, 2, 3, \dots$) kunnen uitgedrukt worden in de parameters van het systeem en een beginwaarde M_0 . Daartoe worden eerst recurrente betrekkingen (38) en (39) voor M_n en N_n afgeleid en daaruit de formules (47), (48), (52) en (50).

Substitutie van (31) en (23) geeft met (28):

$$N_n = (M_{n-1} - b_I)e^{-\frac{T_I}{a_I}} + b_I \quad (34)$$

voor $n = 1$ wordt dit:

$$N_1 = (M_0 - b_I)e^{-\frac{T_I}{a_I}} + b_I \quad (35)$$

substitutie van (33) in (24) geeft met (29):

$$M_n = (N_n - b_E)e^{-\frac{T_E}{a_E}} + b_E \quad (36)$$

na vervanging van n door n-1:

$$M_{n-1} = (N_{n-1} - b_E) e^{-\frac{T_E}{a_E}} + b_E \quad (37)$$

voor n = 2, 3, 4, ...

substitutie van (34) in (36) geeft:

$$\begin{aligned} M_n &= \left\{ (M_{n-1} - b_I) e^{-\frac{T_I}{a_I}} + b_I - b_E \right\} e^{-\frac{T_E}{a_E}} + b_E = \\ &= p \cdot M_{n-1} + q_E \end{aligned} \quad (38)$$

substitutie van (37) in (34) geeft:

$$\begin{aligned} N_n &= \left\{ (N_{n-1} - b_E) e^{-\frac{T_E}{a_E}} + b_E - b_I \right\} e^{-\frac{T_I}{a_I}} + b_I = \\ &= p \cdot N_{n-1} + q_I \end{aligned} \quad (39)$$

voor n = 2, 3, 4, ...

met
$$p = e^{-\left(\frac{T_I}{a_I} + \frac{T_E}{a_E}\right)} \quad (40)$$

$$q_E = -b_I p + (b_I - b_E) e^{-\frac{T_E}{a_E}} + b_E \quad (41)$$

$$q_I = -b_E p + (b_E - b_I) e^{-\frac{T_I}{a_I}} + b_I \quad (41)$$

(42)

De recurrente betrekkingen (38) en (39) voor M_n en N_n hebben de vorm

$$x_n = p \cdot x_{n-1} + q \quad (0 < p < 1; n = 1, 2, 3, \dots) \quad (43)$$

waarvoor gelden:

$$x_n = p^n(x_0 - x_\infty) + x_\infty \quad (44)$$

$$x_n = p^{n-1}(x_1 - x_\infty) + x_\infty \quad (45)$$

$$x_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} x_n = \frac{q}{1-p} \quad (46)$$

(44) en (46) toegepast op M_n :

$$M_n = p^n (M_0 - M_\infty) + M_\infty \quad (n = 1, 2, 3, \dots) \quad (47)$$

$$M_\infty = \frac{q_E}{1-p} \quad (48)$$

(45) en (46) toegepast op N_n :

$$N_n = p^{n-1} (N_1 - N_\infty) + N_\infty \quad (n = 2, 3, \dots) \quad (49)$$

$$N_\infty = \frac{q_I}{1-p} \quad (50)$$

Uit de limiet van (34) voor $n = \infty$ en (35):

$$N_1 - N_\infty = (M_0 - M_\infty) e^{-\frac{T_I}{a_I}} \quad (51)$$

substitutie van (51) in (49) geeft:

$$N_n = p^{n-1} e^{-\frac{T_I}{a_I}} (M_0 - M_\infty) + N_\infty \quad (52)$$

De grootheden M_n en N_n , die in de formules (31) en (33) voorkomen, worden door de formules (47) en (52) uitgedrukt in de parameters van het model en de beginwaarde M_0 . Daarbij worden M_∞ en N_∞ gegeven door de formules (48) en (50) en p , q_E en q_I door (40), (41) en (42).

De quasi-stationaire toestand

De quasi-stationaire toestand van het model met de regelmatige ademhaling, waarvoor de formules (30) t/m (33) gelden, wordt gedefinieerd als een toestand waarin de alcoholconcentratie-patronen steeds na de tijd T worden herhaald (zie fig.3).

$$I_{n+1}(t + T) = I_n(t) \quad \text{voor } t_{n-1} \leq t \leq t'_n$$

$$E_{n+1}(t + T) = E_n(t) \quad \text{voor } t'_n \leq t \leq t_n$$

Voor de quasi-stationaire toestand geldt:

$$M_n = M_0 = M_\infty \quad (53)$$

$$N_n = N_1 = N_\infty \quad (54)$$

De eerste in- en uitademing worden als volgt berekend:

Substitutie in (30) van achtereenvolgens (53), (48) en (41) levert:

$$I_1(t) = \frac{1}{1-p} \times (b_E - b_I) \left(1 - e^{-\frac{T_E}{a_E}}\right) \cdot e^{-\frac{t-t_0}{a_I}} + b_I \quad (55)$$

voor $t_0 \leq t \leq t_0 + T_I$

Substitutie in (32) van achtereenvolgens (54), (50) en (42) levert:

$$E_1(t) = \frac{-1}{1-p} \times (b_E - b_I) \left(1 - e^{-\frac{T_I}{a_I}}\right) \cdot e^{-\frac{t-t'_1}{a_E}} + b_E \quad (56)$$

voor $t_0 + T_I \leq t \leq t_0 + T$

Bij het model met de regelmatige ademhaling nadert een niet quasi-stationaire toestand met het toenemen van de tijd tot de quasi-stationaire toestand. Als voorbeeld naderen daarbij M_n en N_n tot M_∞ en N_∞ , welke volgens (48) en (50) onafhankelijk zijn van de beginvoorwaarden t_0 en M_0 en dus gelijk zijn aan die van de quasi-stationaire toestand.

Voorbeelden:

De invloed van de wijze van ademen op de relatieve alcoholconcentratie $y(t)$ van het gas in de luchtwegen wordt gedemonstreerd met behulp van een aantal voorbeelden aan het model met constante coëfficiënten en regelmatige ademhaling.

Bij deze voorbeelden zijn de volgende waarden gekozen.

. voor de luchtweg:

$$C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3; Q_A = Q_w = 2 \cdot 10^{+3}; R_w = 2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3; V_g = 0.$$

. voor het ingeademde gas: $\rho_I = 0$

. voor de wijze van ademen: verschillende combinaties van V_T , T_I en T_E , zoals aangegeven in tabel 2.

. Voor de beginwaarde van y zijn twee verschillende waarden genomen:

1) $y = 1$ ($M_0 = 1$) aan het begin van de 1e inademing (bovenste curve)

2) $y = 0$ ($N_1 = 0$) aan het begin van de 1e uitademing (onderste curve)

Bij elke regel van tabel 2 zijn \dot{V}_I , \dot{V}_E , a_I , a_E , b_I en b_E berekend en zijn vervolgens de bijbehorende grafieken geconstrueerd met behulp van de methode van evenwijdige verschuiving van de grafieken (20). De grafieken zijn getekend totdat de quasi-stationaire toestand praktisch bereikt is.

Bij het laatste voorbeeld volgt na de inademing een adempauze T_{Ip} en na de uitademing een adempauze T_{Ep} .

Voor de expiratoire gedeelten van de grafieken zijn interessant omdat in principe ρ_g aan het uitgeademde gas bij de luchtwegopening gemeten kan worden.

In fig. 4 zijn combinaties van V_T , T_I en T_E weergegeven, waarbij $T_I = T_E$.

Grafieken met gelijke V_T staan boven elkaar.

Grafieken met (ongeveer) gelijke $T_I (=T_E)$ staan naast elkaar.

In Fig. 5 zijn 2 combinaties weergegeven waarbij $T_I \neq T_E$. Deze kunnen vergeleken worden met de combinatie in Fig. 4, waarbij $V_T = 2 \text{ l}$ en $T_I = T_E = 2 \text{ s}$.

In Fig. 6 volgt op elke in- en uitademing een adempauze.

Vergelijk de grafiek met de combinatie in Fig. 4, waarbij $V_T = 5 \text{ l}$ en $T_I = T_E = 5 \text{ s}$.

De invloed van de ventilatie op de limietwaarden M_∞ en N_∞ wordt nader toegelicht voor die gevallen waarin $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$ (en dus ook $T_I = T_E$) met behulp van een voorbeeld waarbij voor C_w , Q_A , Q_w , R_w en V_g de boven aangegeven waarden aangehouden worden.

In Fig. 7 zijn de extreme waarden M_∞ en N_∞ voor enkele vaste waarden van V_T ($V_T = 0, 0,5, 1, 2, 5 \text{ l}$ en ∞) getekend als functie van \dot{V}_I . Bovendien zijn b_E en b_I als functie van \dot{V}_I weergegeven. Voor deze curven geldt:

1. Als V_T onbeperkt toeneemt, dan nadert de curve voor M_∞ tot die voor b_E en de curve N_∞ tot die voor b_I .
2. Als V_T tot nul nadert, dan naderen de curven voor M_∞ en N_∞ tot elkaar; de limietcurve is aangeduid met $V_T = 0$.
3. De curven voor M_∞ en N_∞ liggen in de velden welke begrensd worden door de curven voor b_E en b_I en de limietcurve ($V_T = 0$); deze grenzen zijn gestreept getekend.

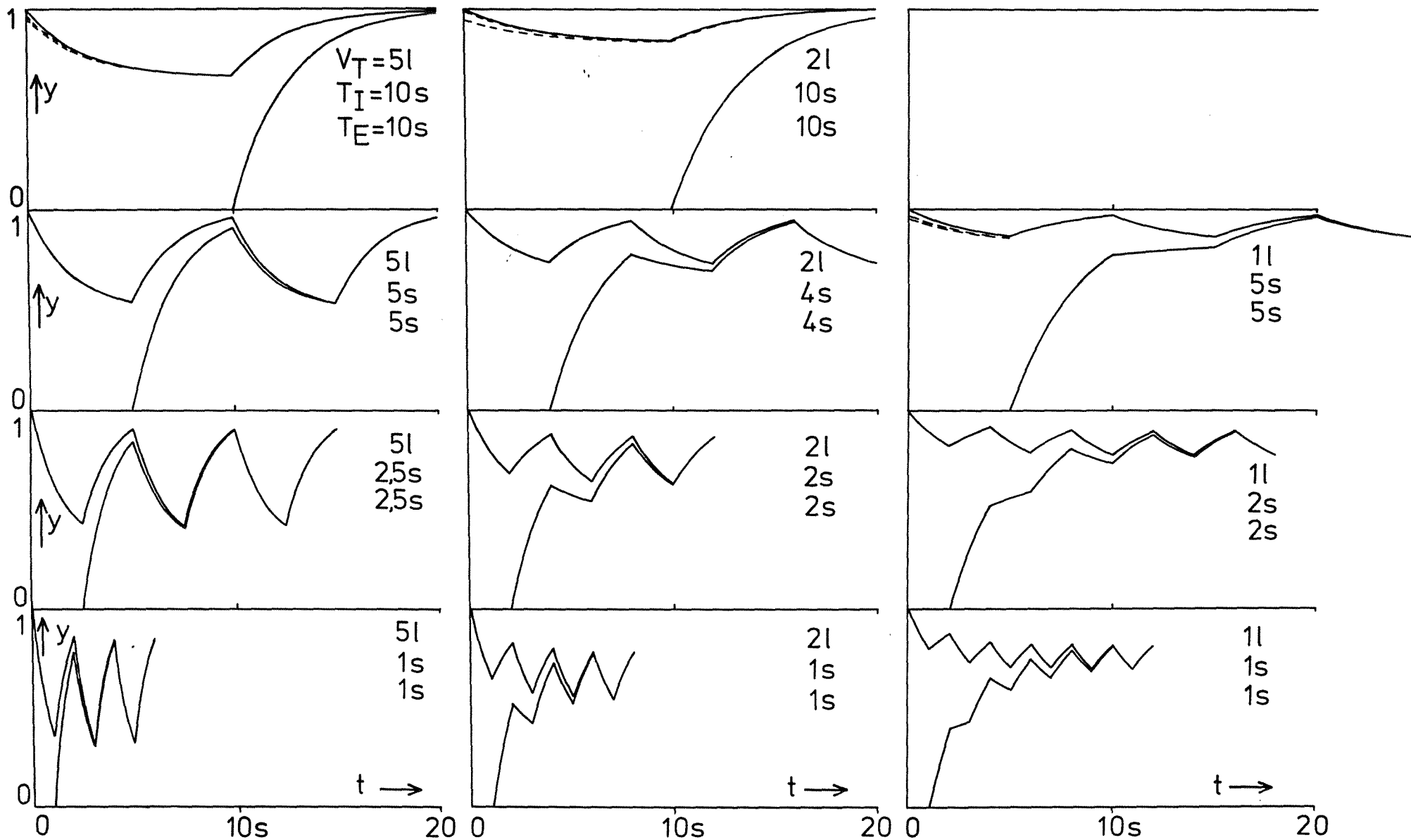


Fig. 4

Fig. 7

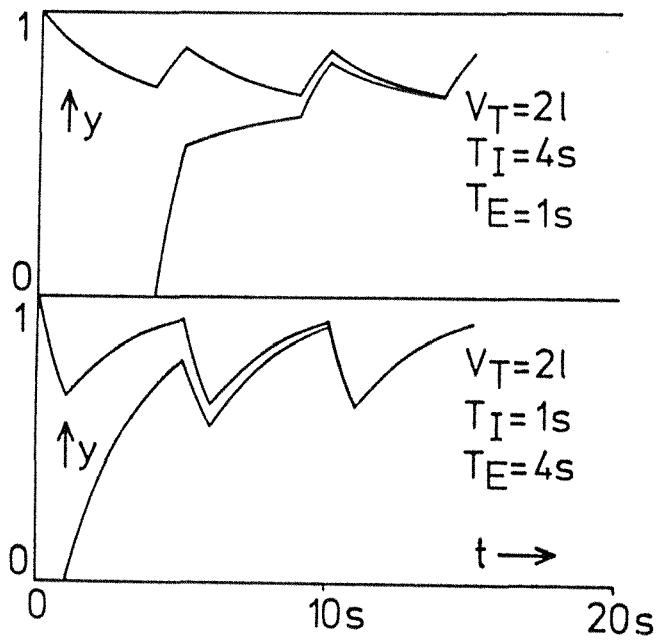
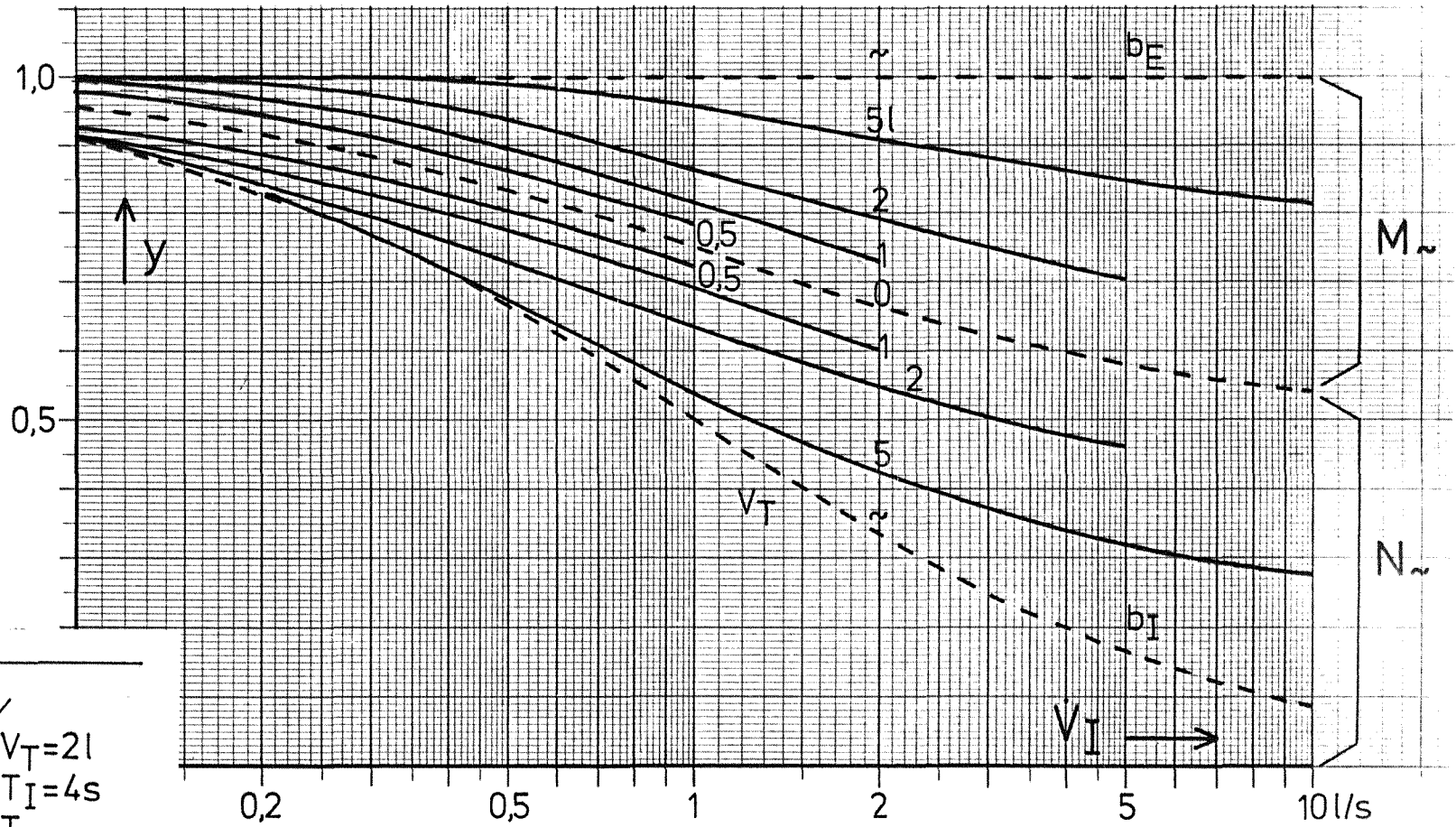


Fig. 5

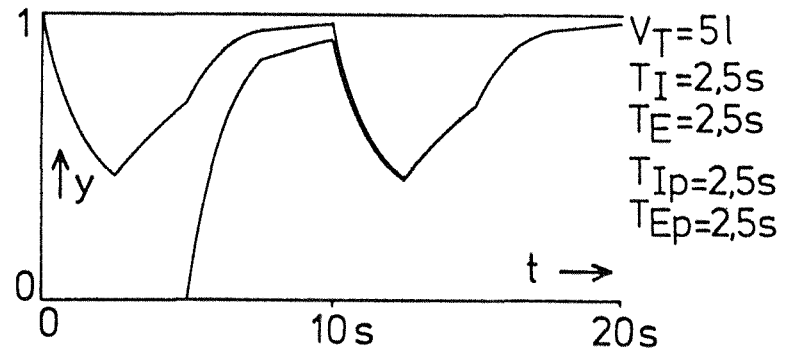


Fig. 6

Opmerking bij blz.25 :

Uit de figuren 7, 8 en 9 kan men zien dat het kwalitatieve gedrag van M_∞ bij toenemende waarden van \dot{V}_I en een vaste waarde van V_T verschillend kan zijn:

fig.	Q_A	Q_w	R_w	M_∞
7	2000	2000	$2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3$	neemt af
8	2000	2500	$2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3$	neemt af als V_T voldoende klein is (b.v.1 l) neemt toe als V_T voldoende groot is (b.v.10 l)
9	2000	2000	∞	blijft gelijk
9	2000	2500	∞	blijft gelijk

TABEL 2

Fig.	V_T	T_I	T_E	\dot{V}_I	\dot{V}_E	bijzonderheden
	(1)	(s)	(s)	(1/s)	(1/s)	
4	5		10		0,5	
4	5		5		1	
4	5		2,5		2	
4	5		1		5	
4	2		10		0,2	
4	2		4		0,5	
4	2		2		1	
4	2		1		2	
4	1		5		0,2	
4	1		2		0,5	
4	1		1		1	
5	2	4	1	0,5	2	
5	2	1	4	2	0,5	
6	5		2,5		2	$T_{IP} = 2,5 \text{ s}; T_{EP} = 2,5 \text{ s}.$

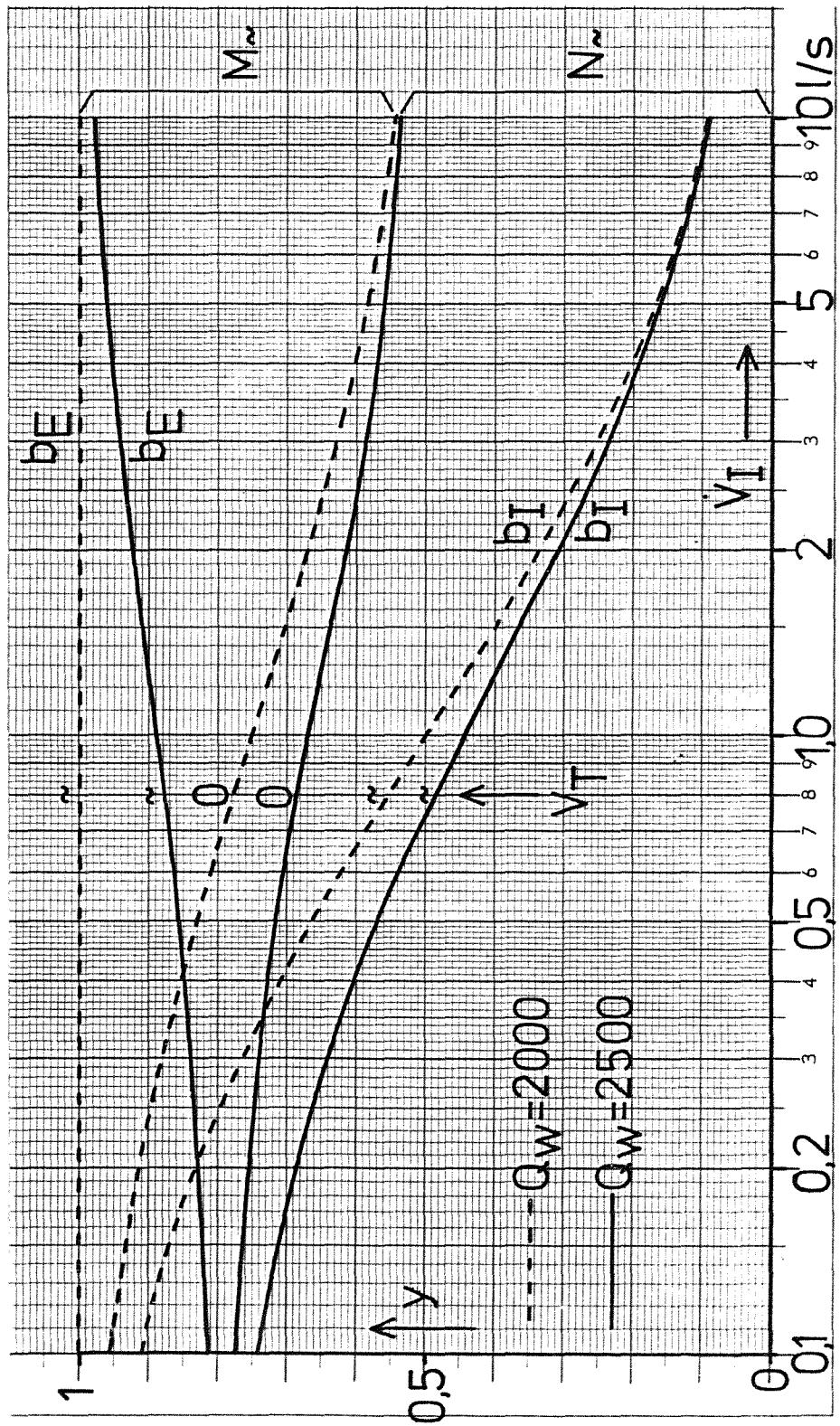


Fig. 8

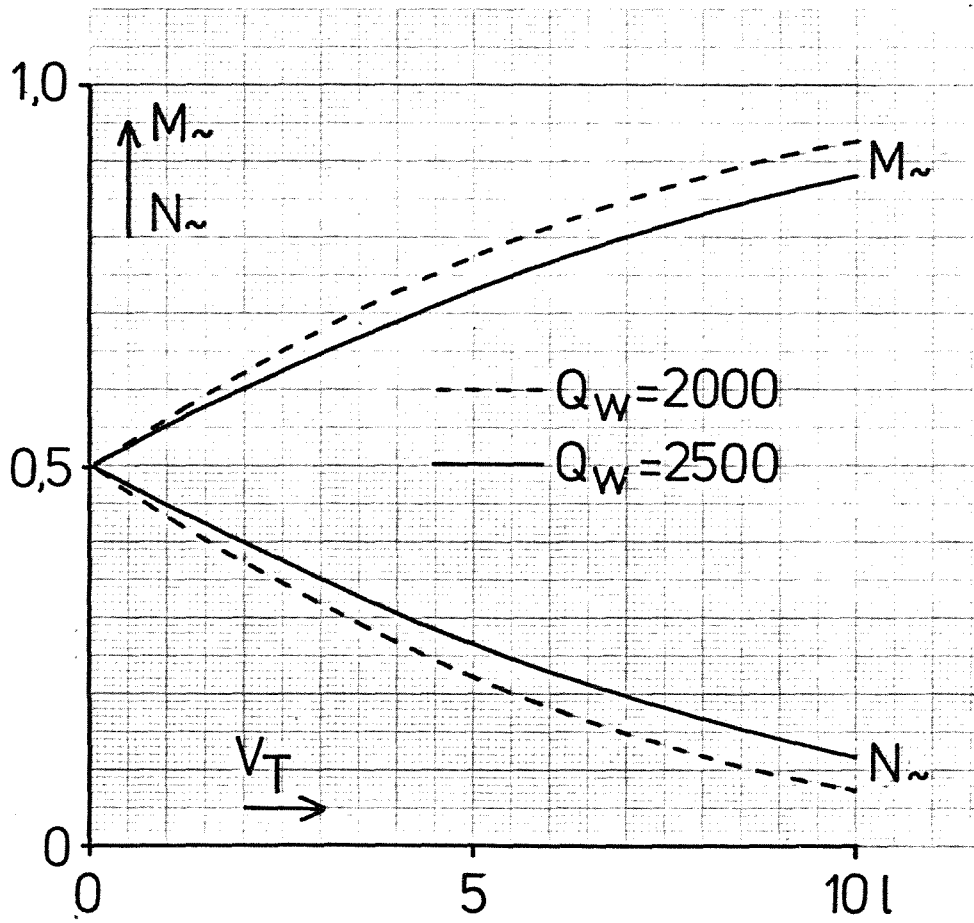


Fig. 9

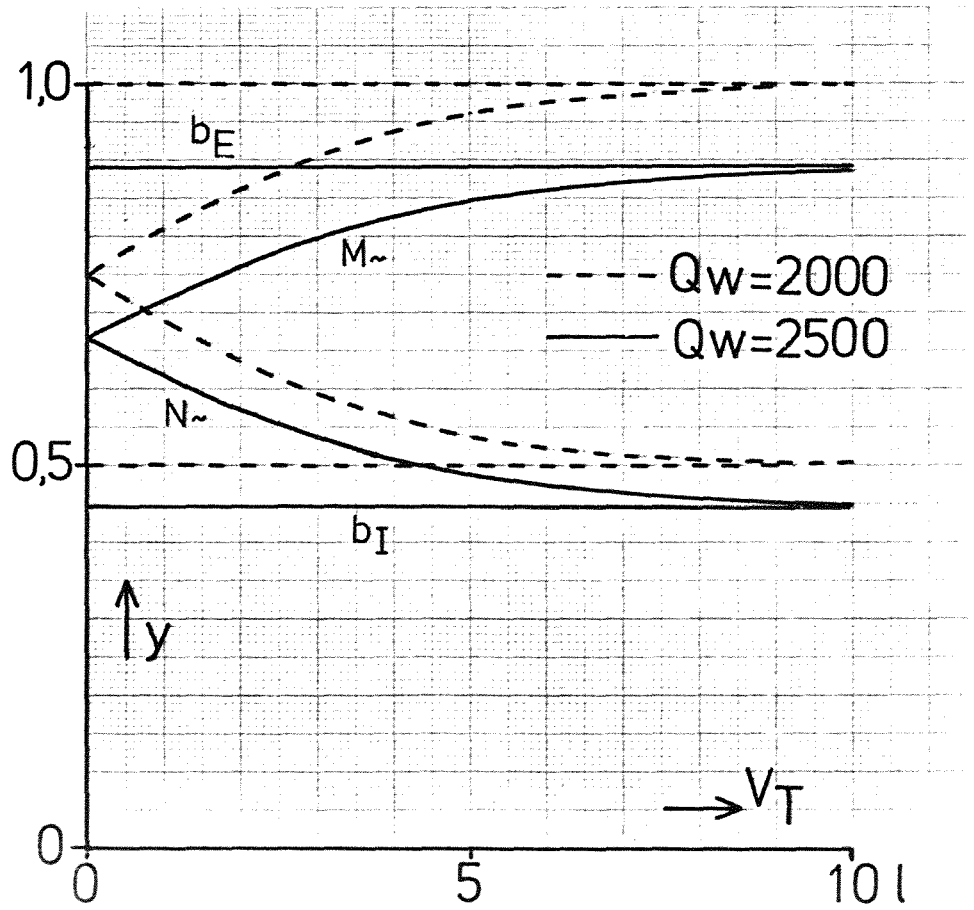


Fig. 10

De invloed van een verandering van Q_w

In de voorgaande voorbeelden (Fig. 4 t/m 7) is steeds $Q_w = Q_A = 2000$ gekozen. In het nu volgende voorbeeld wordt de invloed gedemonstreerd van het niet gelijk zijn van Q_w en Q_A . Daartoe wordt t.o.v. het voorbeeld bij Fig. 7 alleen de waarde van Q_w veranderd van 2000 in 2500.

In de beide figuren 8 en 10 zijn ter vergelijking zowel voor $Q_A = Q_w = 2000$, als voor $Q_A = 2000$ en $Q_w = 2500$, de volgende curven geconstrueerd.

In Fig. 8 zijn de grenzen van de velden van de curven voor M_∞ en N_∞ als functie van \dot{V}_I afgebeeld.

In Fig. 10 zijn de curven voor b_E , b_I , M_∞ en N_∞ als functie van V_T getekend bij één waarde van \dot{V}_I en wel $\dot{V}_I = 1$ l/s.

Voor $Q_A = Q_w = 2000$ gelden de streepjeslijnen; voor $Q_A = 2000$ en $Q_w = 2500$ de getrokken lijnen.

De betekenis van R_w

De betekenis van de diffusieweerstand blijkt bij het weglaten van de diffusie van alcohol tussen de mucus op de wand en het bloed. In dat geval is $R_w = \infty$; substitutie hiervan (met $\rho_I = 0$ en $V_g = 0$) in de betreffende formules levert:

$$\begin{aligned} b_E &= 1 \\ b_I &= 0 \\ M_\infty &= \frac{1}{1 + e^{-V_T/C_w Q_w}} \\ N_\infty &= 1 - M_\infty. \end{aligned}$$

M_∞ en N_∞ zijn nu onafhankelijk geworden van \dot{V}_I , \dot{V}_E en Q_A .

In Fig. 9 zijn als voorbeeld hiervan M_∞ en N_∞ uitgezet tegen V_T . Hierbij is weer $C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$ gekozen en verder $Q_w = 2000$ (streepjescurven) of $Q_w = 2500$ (getrokken curven). Men vergelijk ook Fig. 9 met Fig. 10.

Inademingsgas met alcohol

In de hierin voorafgaande voorbeelden, waarbij de figuren 4 t/m 9 behoren, was de alcoholconcentratie ρ_I van het ingeademde gas steeds nul. Nu wordt de invloed behandeld van alcohol in het ingeademde gas; daardoor veranderen alle (relatieve) alcoholconcentraties in het model. Het gaat hierbij om de invloed van de relatieve alcoholconcentratie, ρ_I/ρ_A , van het ingeademde gas.

Volgens tabel 1 is b_I een lineaire functie van o.a. ρ_I/ρ_A en zijn a_I , a_E en b_E onafhankelijk van ρ_I/ρ_A . Als gevolg daarvan zijn in de quasi-stationaire toestand ook M_∞ en N_∞ lineair afhankelijk van ρ_I/ρ_A (formules (48), (50), (40), (41) en (42)).

Dit wordt toegelicht met twee voorbeelden waarbij:

$$\dot{V}_I = -\dot{V}_E = 1 \text{ l/s}, T_I = T_E = 5 \text{ s en verder weer } C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3, R_w = 2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3 \text{ en } V_g = 0.$$

In het ene voorbeeld wordt $Q_A = Q_w = 2000$ gekozen in het andere voorbeeld $Q_A = 2000$ en $Q_w = 2500$.

Van deze beide voorbeelden zijn in Fig. 11 de grootheden b_E , b_I , M_∞ en N_∞ uitgezet tegen ρ_I/ρ_A (allen rechte lijnen). Voor $Q_A = Q_w = 2000$ gelden de gestippelde curven, voor $Q_A = 2000$ en $Q_w = 2500$ de getrokken curven.

Uit Fig. 11 blijkt het volgende: Indien men voor 2 verschillende waarden van ρ_I (b.v. $\rho_I = 0$ en $\rho_I = 4 \cdot 10^{-4} \text{ kg/m}^3$), in overigens gelijke stationaire toestanden van het model (met $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$), de alcoholconcentraties ρ_g , welke behoren bij M_∞ en N_∞ zou kunnen meten, dan zou men ρ_A daaruit kunnen vinden. Dit kan b.v. grafisch als volgt: (Fig. 12) Zet de gemeten concentraties ρ_g behorende bij M_∞ en N_∞ uit tegen ρ_I en trek daarna door deze punten de rechten behorende bij M_∞ en N_∞ . Hun snijpunt heeft een waarde ρ_I , die gelijk is aan de gezochte ρ_A . Achteraf gesproken kan men dit ook inzien m.b.v. symmetrieoverwegingen bij het model.

Verder is in Fig. 11 de rechte $\dot{y} = \rho_I/\rho_A$ getekend (gestippeld). In het punt waar deze de grafiek van M_∞ snijdt geldt voor de daarbij behorende waarden $\rho_I/\rho_A = M_\infty$.

Voor $Q_A = Q_w = 2000$ vindt dit plaats bij $\rho_I/\rho_A = 1$ of $\rho_A = \rho_I$; voor $Q_A = 2000$ en $Q_w = 2500$ bij $\rho_I/\rho_A = 0,88$, of $\rho_A = 1,14 \rho_I$.

Aangepaste concentratie van het inademingsgas

Een andere mogelijkheid is dat voor elke inademing van het model een aparte constante alcoholconcentratie ρ_I van het inademingsgas gekozen wordt. Dat kan bijvoorbeeld als volgt:

Men kiest bij regelmatige ademhaling voor elke inademing een concentratie ρ_I die gelijk is aan de eindconcentratie M van de voorafgaande uitademing. Men verwacht dat daardoor vrij snel een quasi-stationaire toestand ontstaat, waarvoor $\rho_I/\rho_A = M_\infty$. (57)

Met $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$ kan deze limiet M_∞ vrij eenvoudig berekend worden uit de formules (48), (41), (40) en die van tabel 1:

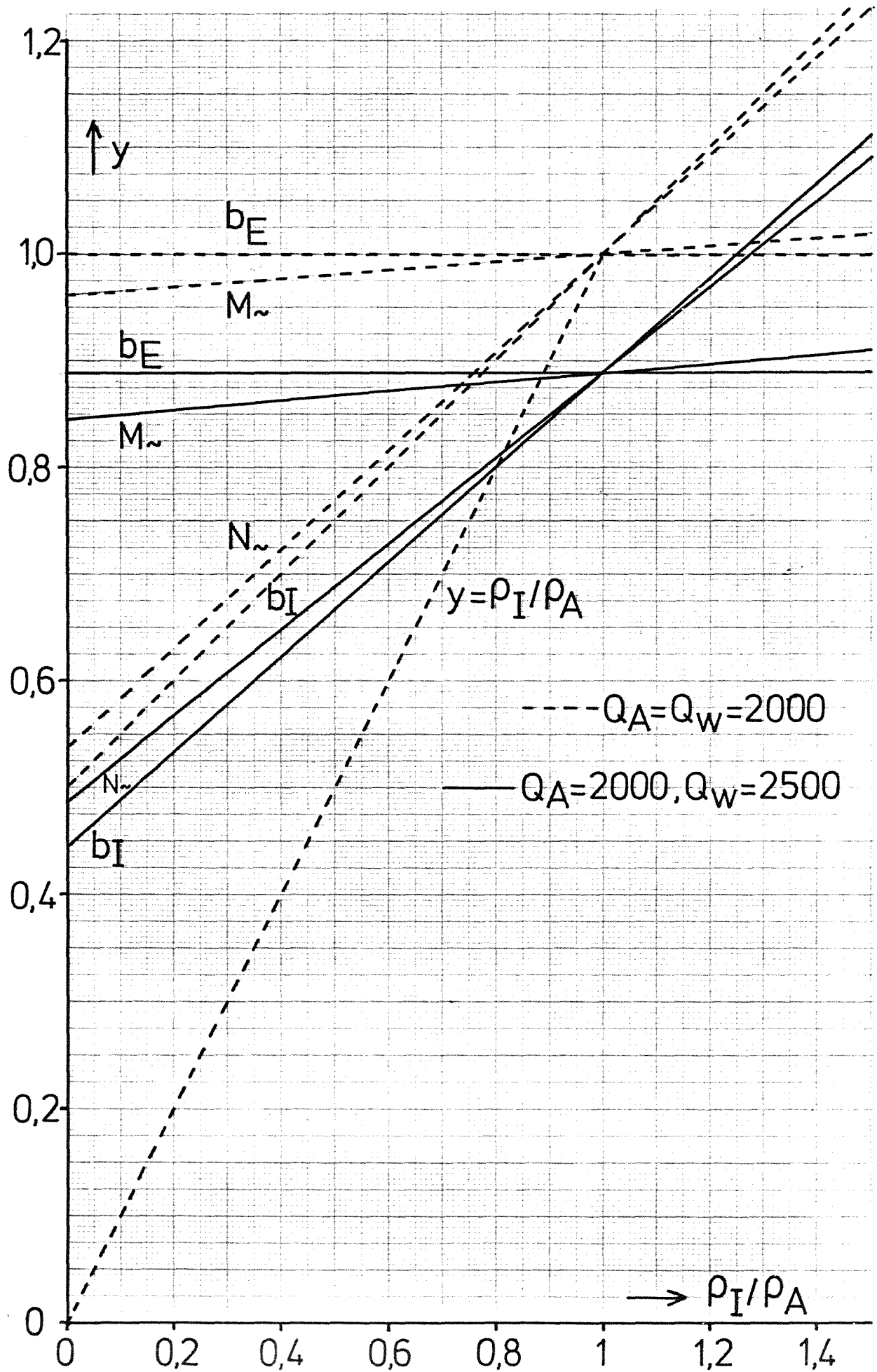


Fig. 11

$$M_{\infty} = \frac{\rho_I}{\rho_A} = \frac{\dot{V}_I + \frac{Q_A}{R_w} (1 + e^{-T_I/a_I})}{\dot{V}_I + \frac{Q_w}{R_w} (1 + e^{-T_I/a_I})} \quad (58)$$

Het gedrag van M_{∞} wordt toegelicht:

Men kan M_{∞} zien als een functie van \dot{V}_I en $V_T (V_T = T_I \cdot \dot{V}_I)$. Uit de formule (58) volgt: als $Q_A = Q_w$ of $R_w = \infty$, dan is $M_{\infty} = 1$ en $\rho_I = \rho_A$; als $Q_A \neq Q_w$ en $R_w =$ eindig, dan $M_{\infty} \neq 1$.

Van dit laatste geval wordt een voorbeeld gegeven in Fig. 13. Daarbij is $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$, $Q_A = 2000$, $Q_w = 2500$, $C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$, $R_w = 2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3$ en $V_g = 0$. In Fig. 13 is ρ_I/ρ_A getekend als functie van V_T voor enkele vaste waarden van \dot{V}_I ($\dot{V}_I = 0, 2, 1$ en 5 l/s).

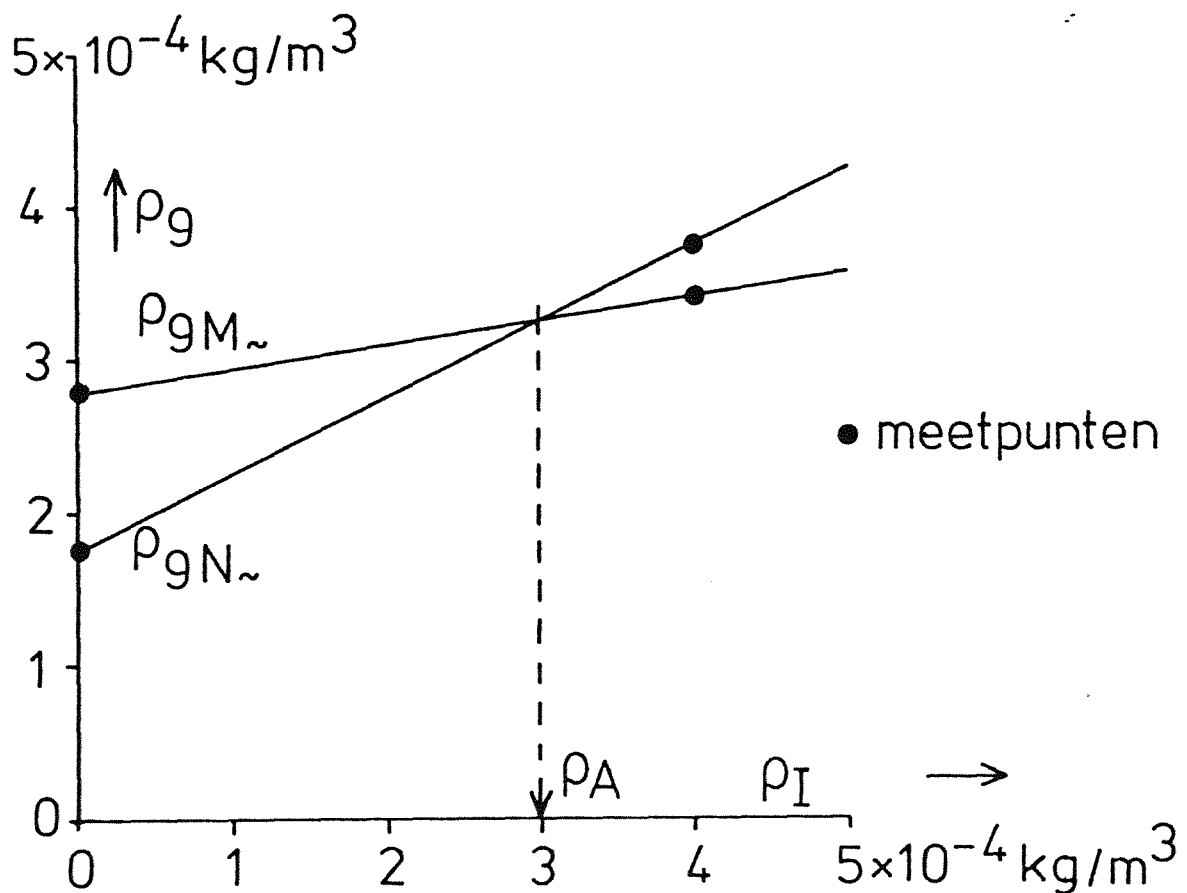


Fig. 12

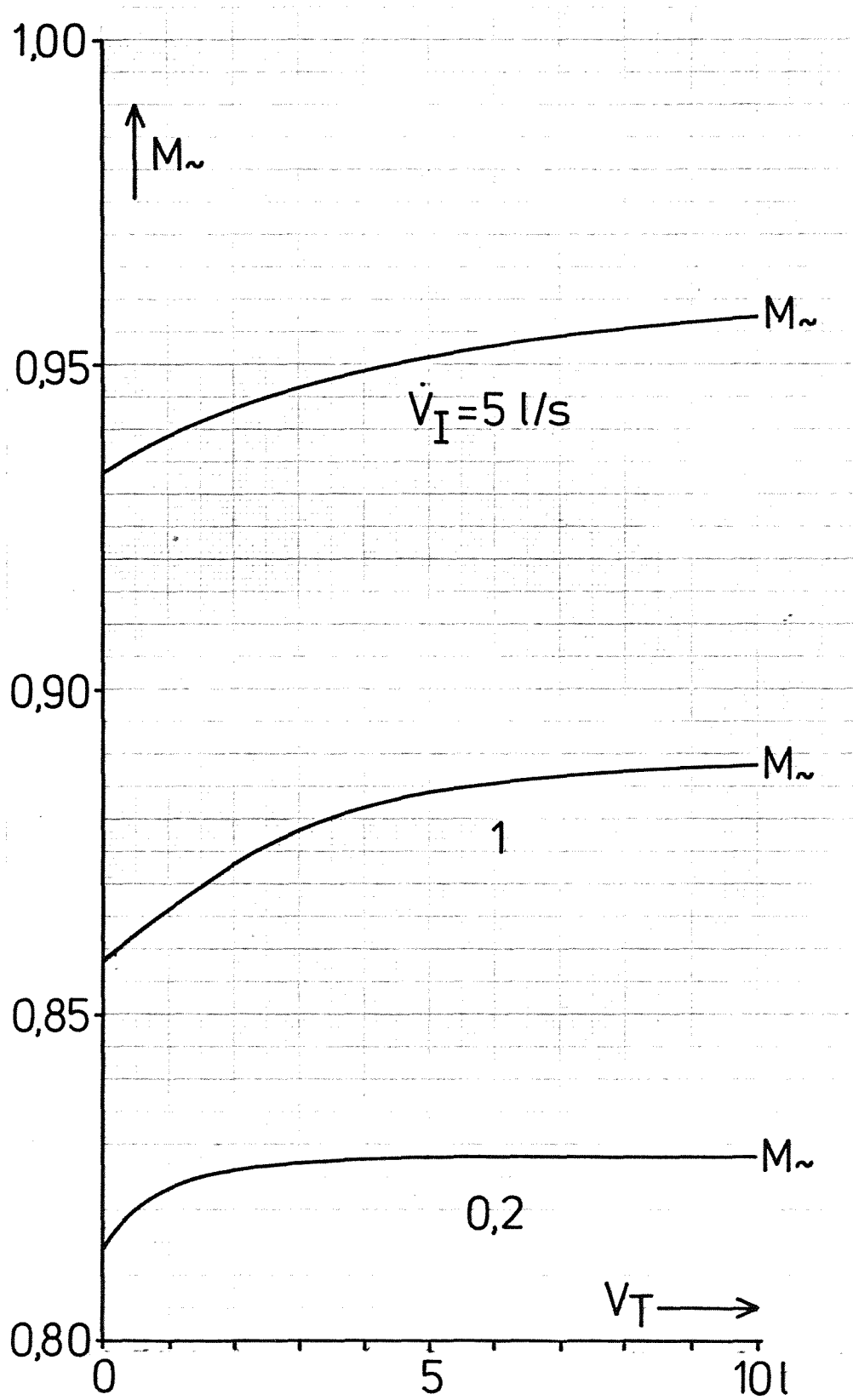


Fig. 13

Rebreathen

Een speciale vorm van ademen, waarbij geen gewone (buiten-)lucht ingeademd wordt, noemt men "rebreathen".

Bij het zgn. rebreathen wordt de uitgeademde lucht weer ingeademd. Dit gebeurt b.v. als een persoon afwisselend in en uit een overigens gesloten zak ademt, waarbij het gas in de zak voortdurend gemengd wordt.

De alcoholconcentratie ρ_B , die aan het eind van een uitademing in de zak aanwezig is, blijft gedurende de daarop volgende inademing constant:

$$\rho_I = \rho_B \quad (59)$$

en verandert weer tijdens de volgende uitademing.

Afgezien van de beperkingen die samenhangen met de veranderende O_2 en CO_2 -concentratie in de zak, zal bij regelmatig ademen op den duur een quasi-stationaire toestand ontstaan waarbij ρ_B constant wordt en onafhankelijk van het volume van de zak.

In het algemeen wordt verwacht dat tijdens het rebreathen de alcoholconcentratie van het uitgeademde gas dichter bij de alveolaire concentratie ligt dan tijdens het ademen van buitenlucht. In hoeverre dit het geval is zal nagegaan worden voor de quasi-stationaire toestand.

De quasi-stationaire toestand tijdens rebreathen

Eerst wordt de alcoholconcentratie ρ_B in de zak berekend en daarna de maximale en minimale relatieve alcoholconcentraties van het uitgeademde gas (M_∞ en N_∞). Bij elke inademing wordt evenveel alcohol uit de zak opgenomen als er bij de daaropvolgende uitademing aan toegevoegd wordt:

$$\int_{t_0}^{t_1'} \rho_B \cdot \dot{V}_I \cdot dt = \int_{t_1'}^{t_1} \rho_g \cdot (-\dot{V}_E) dt \quad \text{of}$$

$$T_I \cdot \dot{V}_I \cdot \rho_B = -\dot{V}_E \cdot \int_{t_1'}^{t_1} \rho_g dt = -\rho_A \cdot \dot{V}_E \cdot \int_{t_1'}^{t_1} E_1(t) \cdot dt \quad (60)$$

met (1), (22) en

$$z_\infty = \rho_B / \rho_A \quad (61)$$

z_∞ is de relatieve alcoholconcentratie in de zak aan het eind van een uitademing in de quasi-stationaire toestand.

Uit (59) en (61) volgt $\rho_I / \rho_A = z_\infty \quad (62)$

Door achtereenvolgens formule (56), de formules voor b_I en b_E (Tabel 1) en formule (62) te substitueren in vergelijking (60), ontstaat een nieuwe vergelijking waaruit z_∞ in principe opgelost kan worden.

Dit wordt echter alleen in het volgende geval uitgevoerd:

De quasi-stationaire toestand tijdens rebreathen met $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$.

In het bijzondere geval waarin

$$\dot{V}_I = -\dot{V}_E \quad (63)$$

(en dus ook $T_I = T_E$ en $a_I = a_E$) worden de formules vereenvoudigd. De oplossing kan dan geschreven worden als:

$$z_\infty = \frac{b_E - s}{1 - s} \quad (64)$$

$$\text{met: } s = \frac{a_I}{T_I} \cdot \frac{1 - e^{-T_I/a_I}}{1 + e^{-T_I/a_I}} \cdot \frac{\dot{V}_I}{\dot{V}_I + Q_w/R_w} \quad (65)$$

Nu z_∞ bekend is kunnen de bijbehorende waarden van M_∞ en N_∞ gevonden worden door in volgorde te berekenen:

- a_I, a_E, b_I en b_E met behulp van tabel 1, (62) en (63),
- p, q_E en q_I met behulp van (40), (41) en (42),
- M_∞ en N_∞ met behulp van (48) en (50).

Verder geldt in het algemeen:

$$\left. \begin{array}{l} \text{als } b_I < b_E, \text{ dan } b_I < N_\infty < z_\infty < M_\infty < b_E \\ b_I = b_E, \text{ dan } b_I = N_\infty = z_\infty = M_\infty = b_E \\ b_I > b_E, \text{ dan } b_I > N_\infty > z_\infty > M_\infty > b_E \end{array} \right\} \quad (66)$$

De vraag rijst wanneer ρ_B gelijk aan ρ_A is, of anders gesteld wanneer geldt:

$$z_\infty = 1 \quad (67)$$

Uit (63), (64) en tabel 1 volgt

$$z_\infty = 1 + \frac{Q_A - Q_w}{R_w (\dot{V}_I + Q_w/R_w)} \cdot \frac{1}{1 - s} \quad (68)$$

Opdat $z_\infty = 1$ is een noodzakelijke en voldoende voorwaarde dat $Q_A = Q_w$ of $R_w = \infty$.

In dat geval is volgens tabel 1 ook $b_E = 1$ en $b_I = 1$ en volgens (66) dus $M_\infty = N_\infty = 1$. Anders gezegd:

Alleen indien de partitiecöefficienten Q_A en Q_w gelijk zijn of er geen diffusie van alcohol plaatsvindt tussen de mucus op de luchtwegwand en het bloed, dan is in de stationaire toestand de alcoholconcentratie in de zak gelijk aan de alveolaire concentratie; daarbij is bovendien de alcoholconcentratie van het uitgeademde gas constant en gelijk aan de alveolaire concentratie.

In het algemeen is $Q_A \neq Q_w$ én $R_w = \text{eindig}$, zodat $z_\infty \neq 1$; dan is volgens tabel 1 $b_I \neq b_E$ en dan geldt volgens (66) òf $N_\infty < z_\infty < M_\infty$ òf $N_\infty > z_\infty > M_\infty$.

Dit geval wordt nader onderzocht. Daartoe wordt in formule (65) gesubstitueerd:

$$T_I = V_T / \dot{V}_I \quad (69)$$

zodat (65) overgaat in:

$$s = \frac{a_I \dot{V}_I}{V_T} \cdot \frac{\dot{V}_I}{\dot{V}_I + Q_w/R_w} \cdot \frac{1 - e^{\frac{-V_T}{a_I \dot{V}_I}}}{1 + e^{\frac{-V_T}{a_I \dot{V}_I}}} \quad (70)$$

Door middel van de formules (64) en (70) is z_∞ uitgedrukt als functie van V_T en \dot{V}_I :

$$z_\infty = z_\infty(V_T, \dot{V}_I) \quad (71)$$

waarvoor geldt:

$$\begin{array}{l|l} \lim_{V_T \rightarrow \infty} z_\infty = b_E & \lim_{\dot{V}_I \rightarrow \infty} z_\infty = 1 \\ \lim_{V_T \rightarrow 0} z_\infty = \frac{\dot{V}_I + 2Q_A/R_w}{\dot{V}_I + 2Q_w/R_w} & \lim_{\dot{V}_I \rightarrow 0} z_\infty = Q_a/Q_w \end{array}$$

Enkele voorbeelden van formule (71) voor de quasi-stationaire toestand tijdens rebreathen, met $Q_A \neq Q_w$, $R_w =$ eindig en $\dot{V}_I = -\dot{V}_E$, worden gegeven in de figuren 4 en 15. Daarbij zijn steeds $Q_A = 2000$, $Q_w = 2500$, $C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$, $R_w = 2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3$ en $V_g = 0$ gekozen, evenals dit bij fig. 8 en 10 het geval was.

In Fig. 14 is z_∞ getekend als functie van \dot{V}_I voor enkele vaste waarden van V_T . Ook is b_E als functie van \dot{V}_I weergegeven. Men vergelijk Fig. 14 en Fig. 8. In Fig. 15 zijn z_∞ , M_∞ en N_∞ getekend als functie van V_T voor één waarde van \dot{V}_I ($\dot{V}_I = 1 \text{ l/s}$). Bovendien zijn b_E en b_I als functie van \dot{V}_I weergegeven. Men vergelijk Fig. 15 met Fig. 10.

De curve voor M_∞ in Fig. 15 wijkt slechts weinig af van die in Fig. 13 voor $\dot{V}_I = 1 \text{ l/s}$.

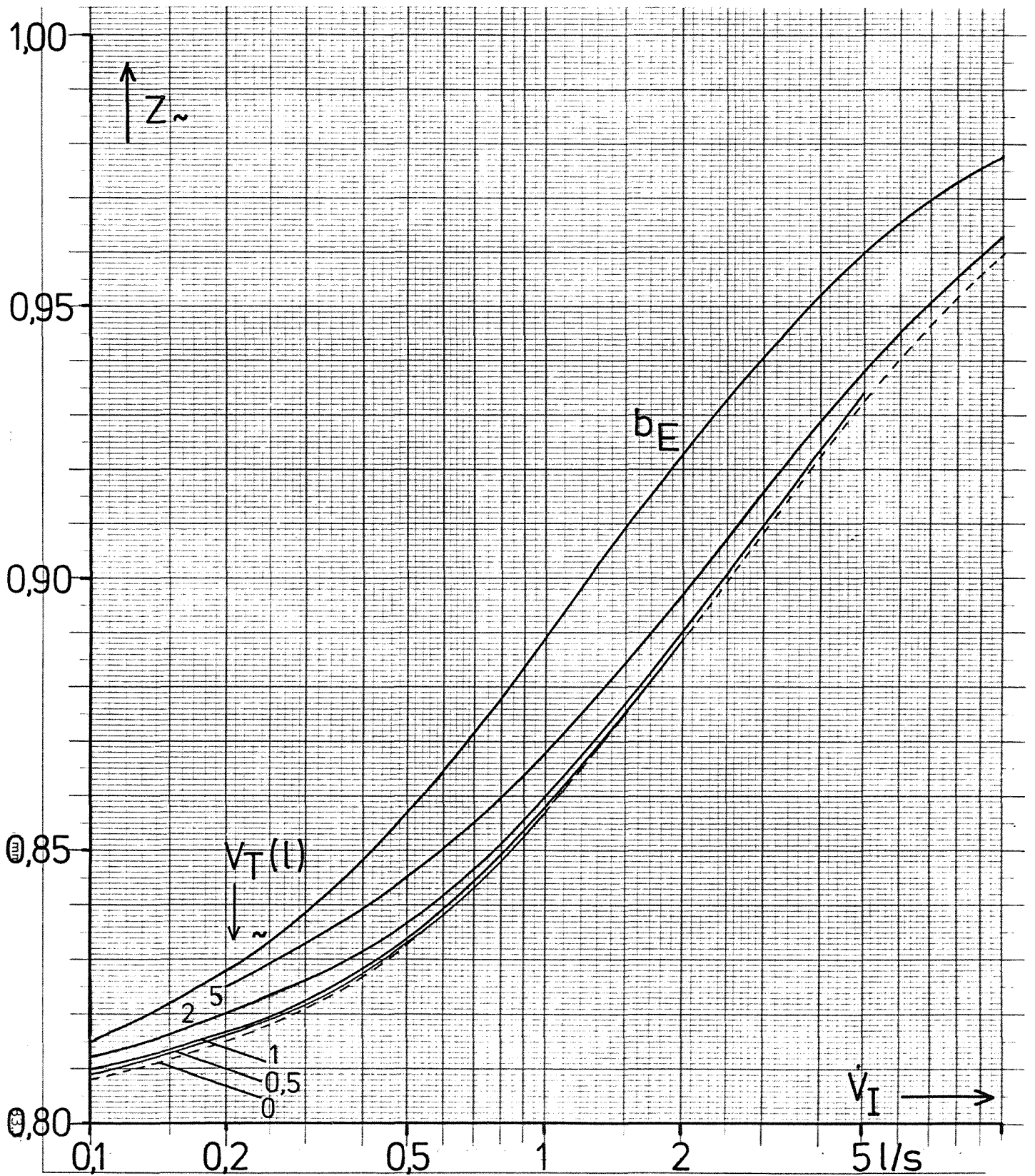


Fig. 14

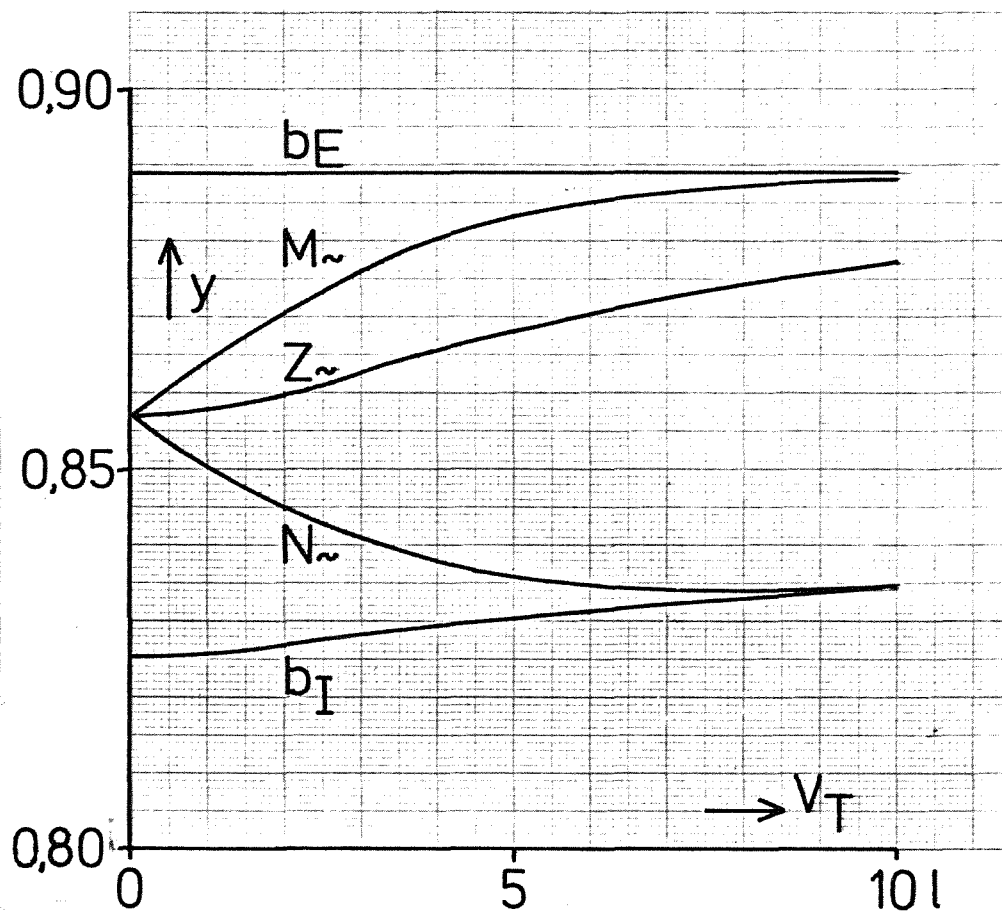


Fig. 15

Hoofdstuk 3 - ELEKTRISCHE ANALOGONS

Van het model (fig. 1) voor het alcohol transport in het respiratore systeem kan men in principe een elektrisch analogon maken. Dat biedt de mogelijkheid de daarin ondergebrachte eigenschappen van het systeem kwalitatief en kwantitatief te onderzoeken.

Voor het vereenvoudigde model in fig. 2 is een elektrisch analogon weergegeven in de figuren 16 en 17, die respektievelijk voor het inademen en het uitademen gelden.

Hierbij wordt uitgegaan van de volgende analogieën tussen de grootheden in het fysisch model en het elektrische analogon, zie tabel 3.

Tabel 3

fysisch model	symbool	elektrisch analgon
massa van de alcohol	m	lading
massastroom van de alcohol	\dot{m}	stroom
concentratie van de alcohol	ρ	spanningsverschil

Opgemerkt moet worden dat er ook andere elektrische analogons mogelijk zijn.

Elk zo'n elektrisch analogon (fig.16 en 17) bevat enkele spanningsbronnen, 2 weerstanden en 1 condensator. De laatste is getekend als 2 parallele condensatoren i.v.m. de afleiding van de formules. De waarden van de diverse elektrische grootheden staan er in de analogons bijgeschreven. De uitgang geeft in onbelaste toestand de spanning ρ_g . Deze analogons voldoen aan de vergelijkingen (3) t/m (9) en dus ook aan de daaruit afgeleide vergelijkingen (14) en (16).

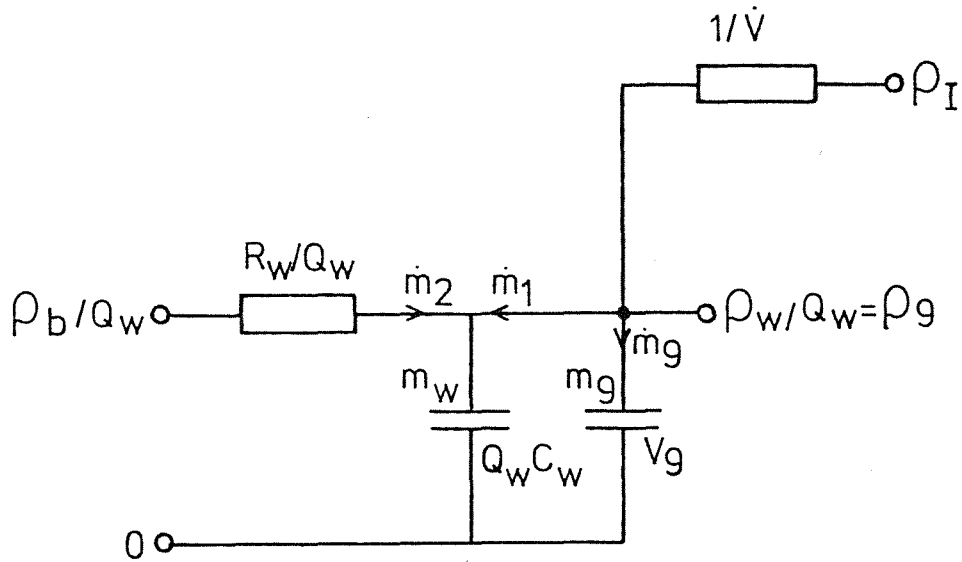


Fig. 16

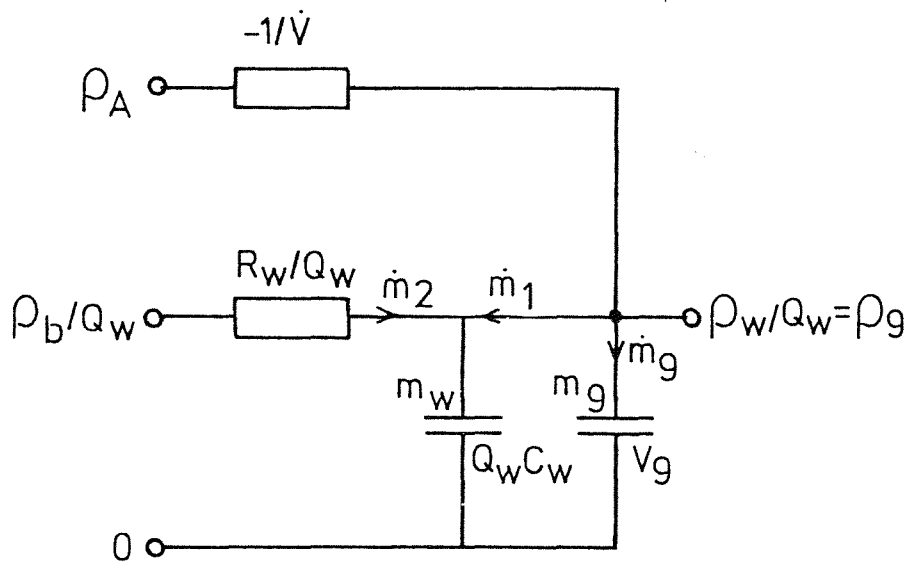


Fig. 17

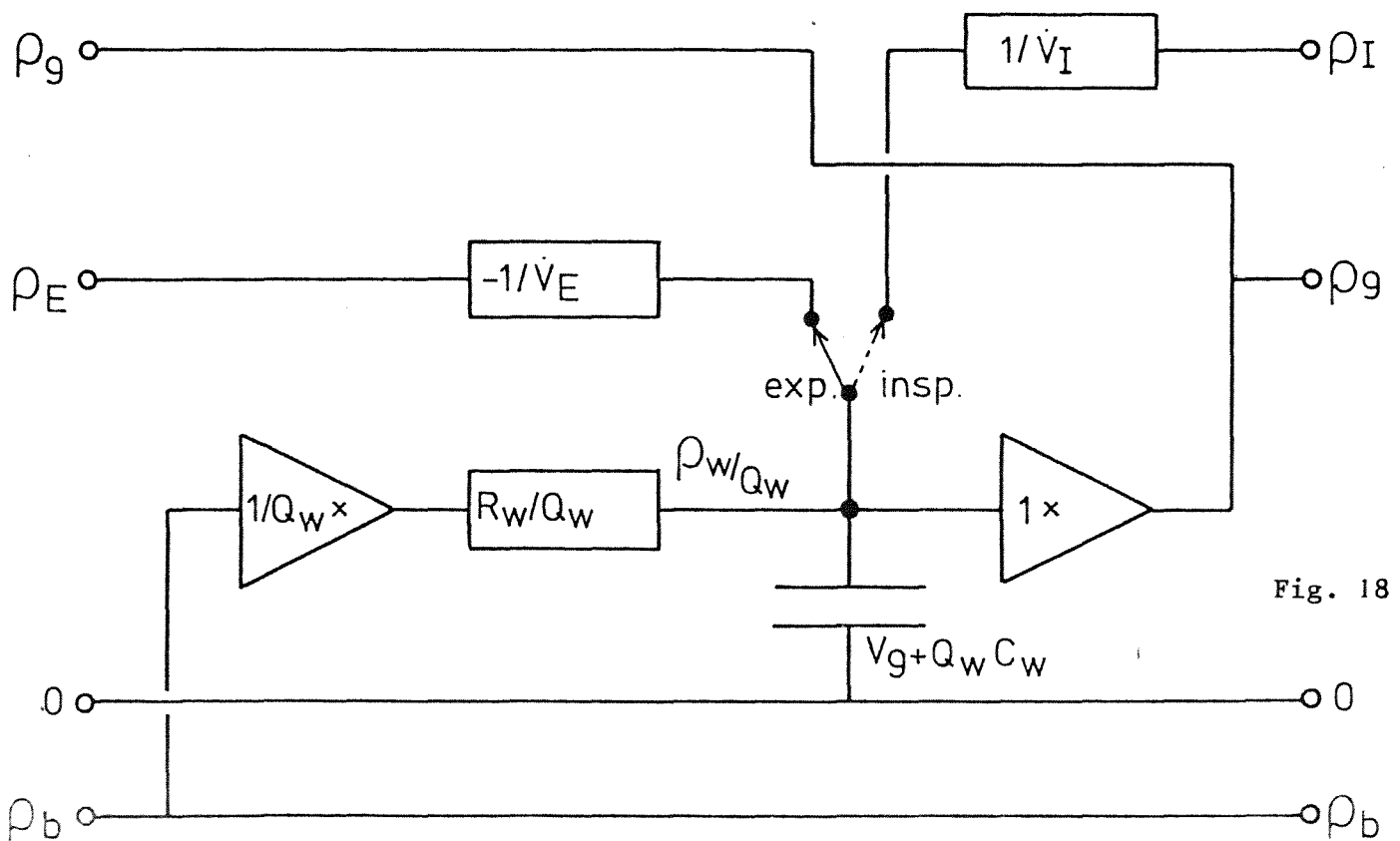


Fig. 18

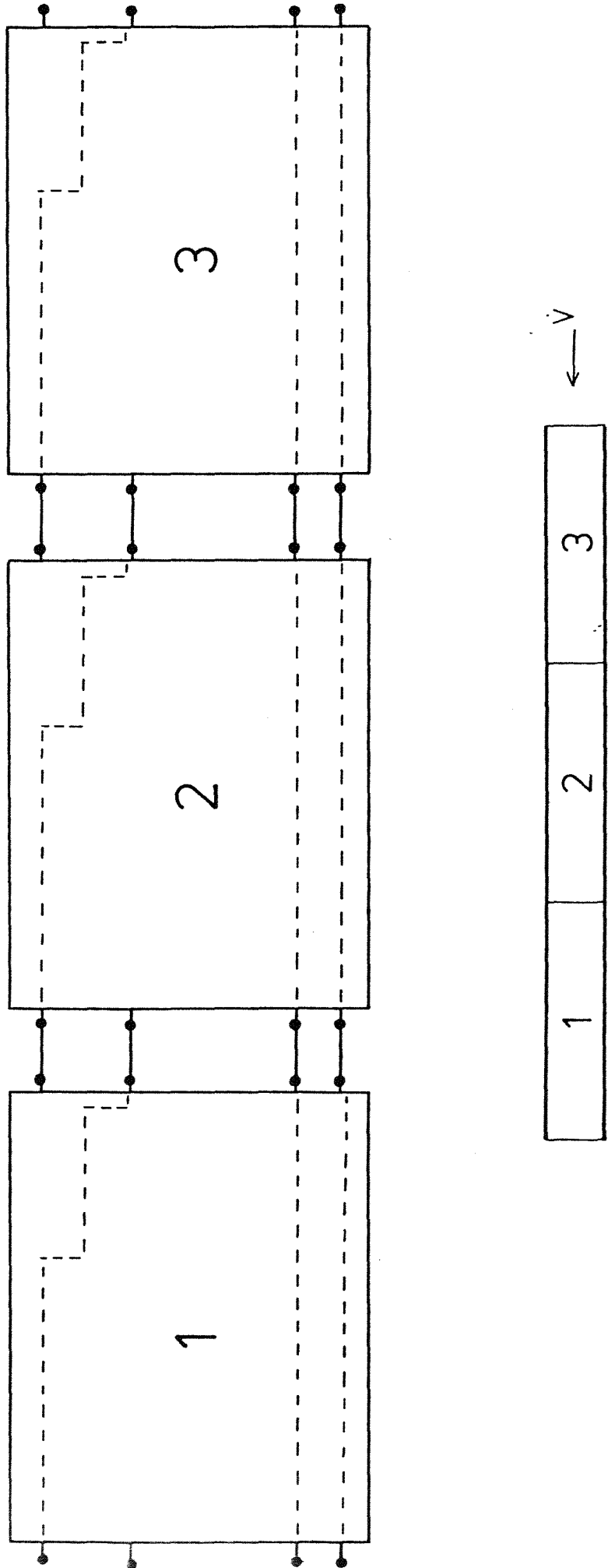


Fig. 19

De fysische realisatie van deze analogons wordt in belangrijke mate vereenvoudigd, indien de grootheden C_w , Q_w , R_w , V_g en V constant zijn; de concentraties ρ_A , ρ_b en ρ_I behoeven niet constant te zijn. Een variabele weerstand met de waarde $1/|\dot{V}|$ zou maken dat de volumestroom \dot{V} ook niet constant hoeft te zijn. Bij die realisaties moeten om praktische redenen wijzigingen aangebracht worden, waarop hier niet wordt ingegaan.

De analogons hebben punten van overeenkomst met het elektrische analogon van Slemeyer, en wel met zijn compartiment 2. De gegevens in het artikel van Slemeyer zijn te summier voor een nauwkeurige vergelijking. Een verschil is dat Slemeyer een extra vertragingstijd in het analogon¹⁵ aanbrengt, hetgeen in het hier gegeven model niet nodig is.

De elektrische analogons voor inspiratie en expiratie (fig. 16 en 17) kunnen als bouwstenen gebruikt worden bij een verdere uitbreiding van het model.⁶ Voorbeelden daarvan zijn:

- 1) Er kan afwisselend in- en uitgeademd worden met constante volumestromen resp. \dot{V}_I en \dot{V}_E . Een schakelaar bepaalt de stromingsrichting (fig. 18). Bij het omschakelen blijft de lading m_w+m_g op de condensator gelijk (bij het van richting verwisselen van de ademhaling blijven de hoeveelheden alcohol in de mucus op de luchtwegwand en in het gas in de luchtweg gelijk).
- 2) Een in- of uitademing kan verdeeld worden in meerdere tijdvakken met verschillende constante volumestromen. Voor elk zo'n tijdvak krijgt de schakelaar een aparte stand. Bij elke constante volumestroom behoort een aparte weerstand.
- 3) De luchtweg kan in segmenten worden verdeeld. Per segment kunnen verschillende alcoholconcentraties aanwezig zijn. Voor elk segment apart geldt een model dat overeenkomt met fig. 2 en een elektrisch analogon dat overeenkomt met fig. 18. Het elektrisch analogon voor de gehele luchtweg ontstaat nu door die voor de opeenvolgende segmenten met elkaar door te verbinden (fig. 19). De schakelaars in alle segmenten veranderen synchroon van stand.

- 4) De luchtweg kan in twee delen vertakt worden. De volumestroom in elk der takken moet bekend zijn. Fig.20 geeft het elektrisch analogon voor een vertakking van de luchtweg met de drie aangrenzende segmenten.
- 5) De aan- en afvoer van het bloed naar de luchtwegwand kan een beperking vormen voor het alcohol transport: het bloed in de capillairen van de luchtwegwand heeft overal dezelfde alcohol concentratie ρ_c (en niet meer ρ_b zoals eerder verondersteld werd). Dat bloed heeft een capaciteit C_c voor alcohol. De volumestroom van dat bloed bedraagt \dot{V}_b . Dit resulteert in een uitbreiding van het analogon met een weerstand en een condensator tot dat in fig.21.
- 6) De bloedvoorziening van de alveolaire capillairen en de diffusie door de wand van de alveolen zou ook invloed op het alcoholtransport kunnen hebben. Daarom wordt het analogon voor de bronchiaalboom uitgebreid met een analogon voor de alveolen. Het schema daarvan komt overeen met dat van de voorgaande figuur 21.

De wand van de luchtweg wordt nu de wand van de alveolus. Het volume V_g van het gas in de luchtweg wordt het variabele volume van het gas in de alveolus ($V=V_g$). Tijdens de expiratie stroomt er geen gas naar de alveolus, daardoor vervalt de weerstand ter waarde $-1/\dot{V}_E$ in het analogon. Het analogon voor de alveolus is afgebeeld in fig.22. Hierop kan weer een segment aansluiten. De componenten krijgen andere waarden.

- 7) Bij het z.g. "rebreathen" wordt het uitgeademde gas steeds weer ingeademd. Daartoe wordt b.v. in en uit een zak geademd. De zak heeft een variabel volume V_B (bag). Het gas in de zak wordt voortdurend gemengd en heeft de alcoholconcentratie ρ_g . Daarbij is $\dot{V} = -\dot{V}_B$. Het elektrische analogon voor de rebreathing bag wordt gegeven in fig. 23. Dit analogon kan men afgeleid denken uit fig.18. De linkerzijde van fig.23 kan aansluiten op een segment.

Opmerking: Bij de analogons voor een alveolus (fig.22) en een rebreathing bag (fig.23) verdient het aanbeveling de variabele capaciteit apart te simuleren.

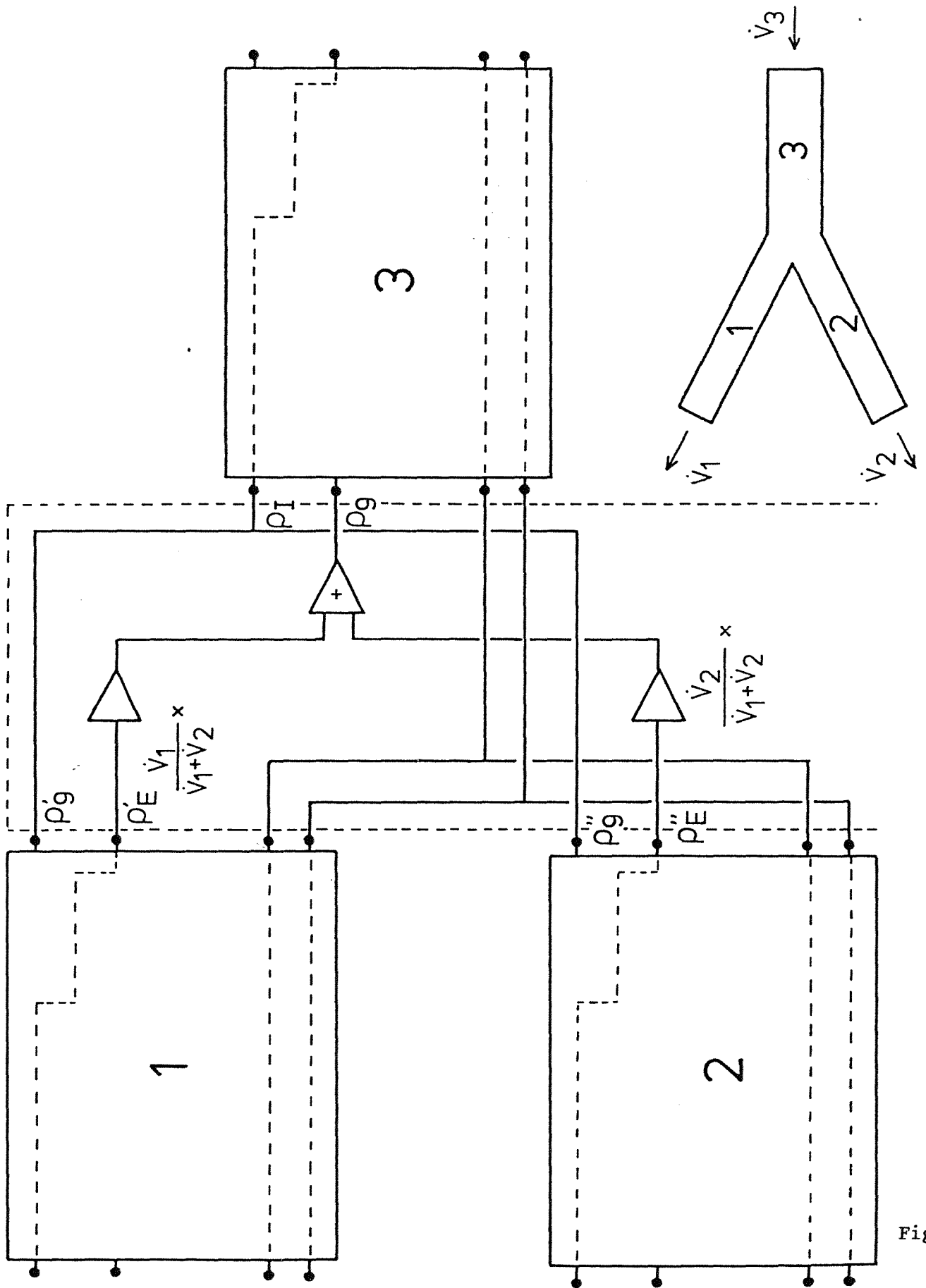


Fig. 20

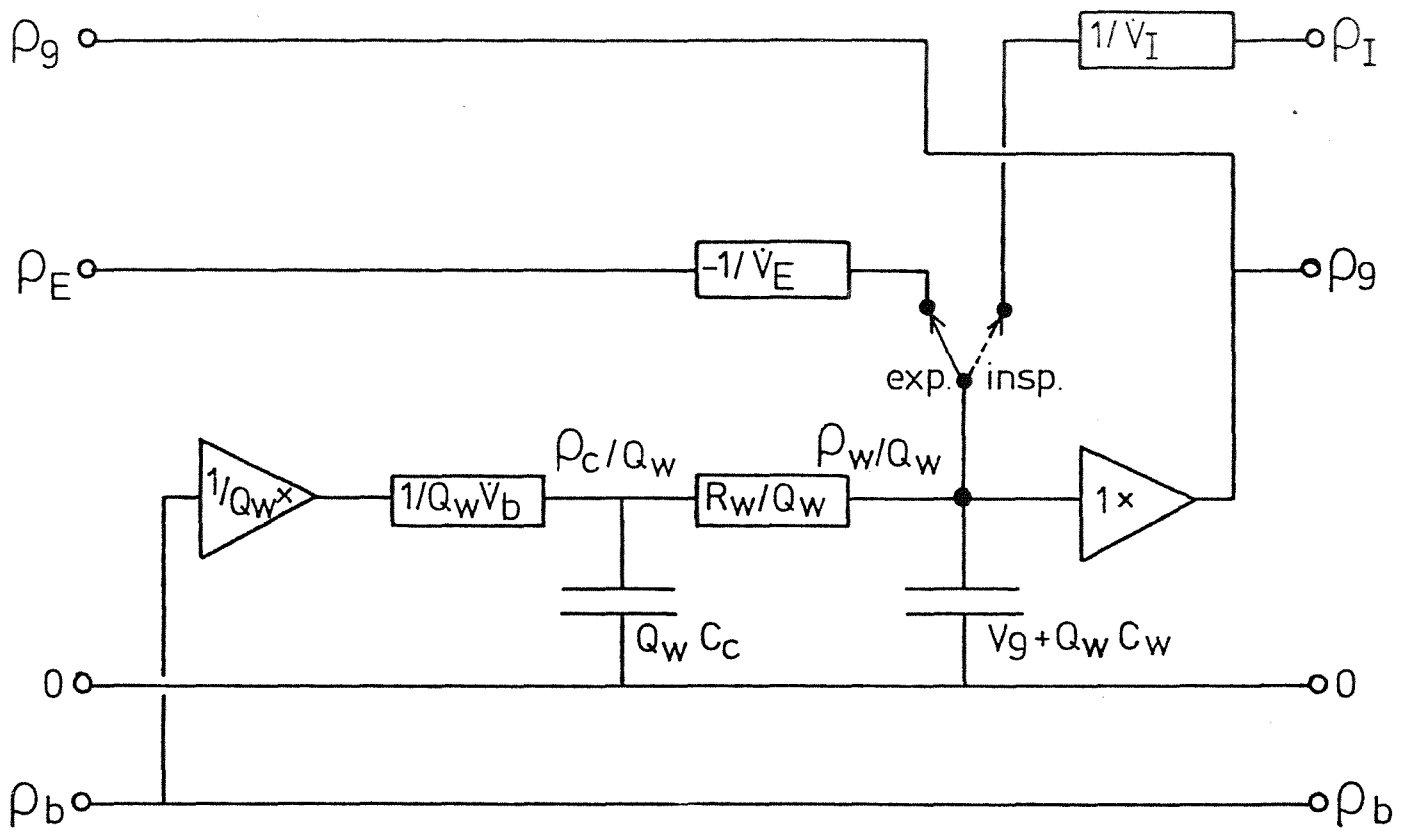


Fig. 21

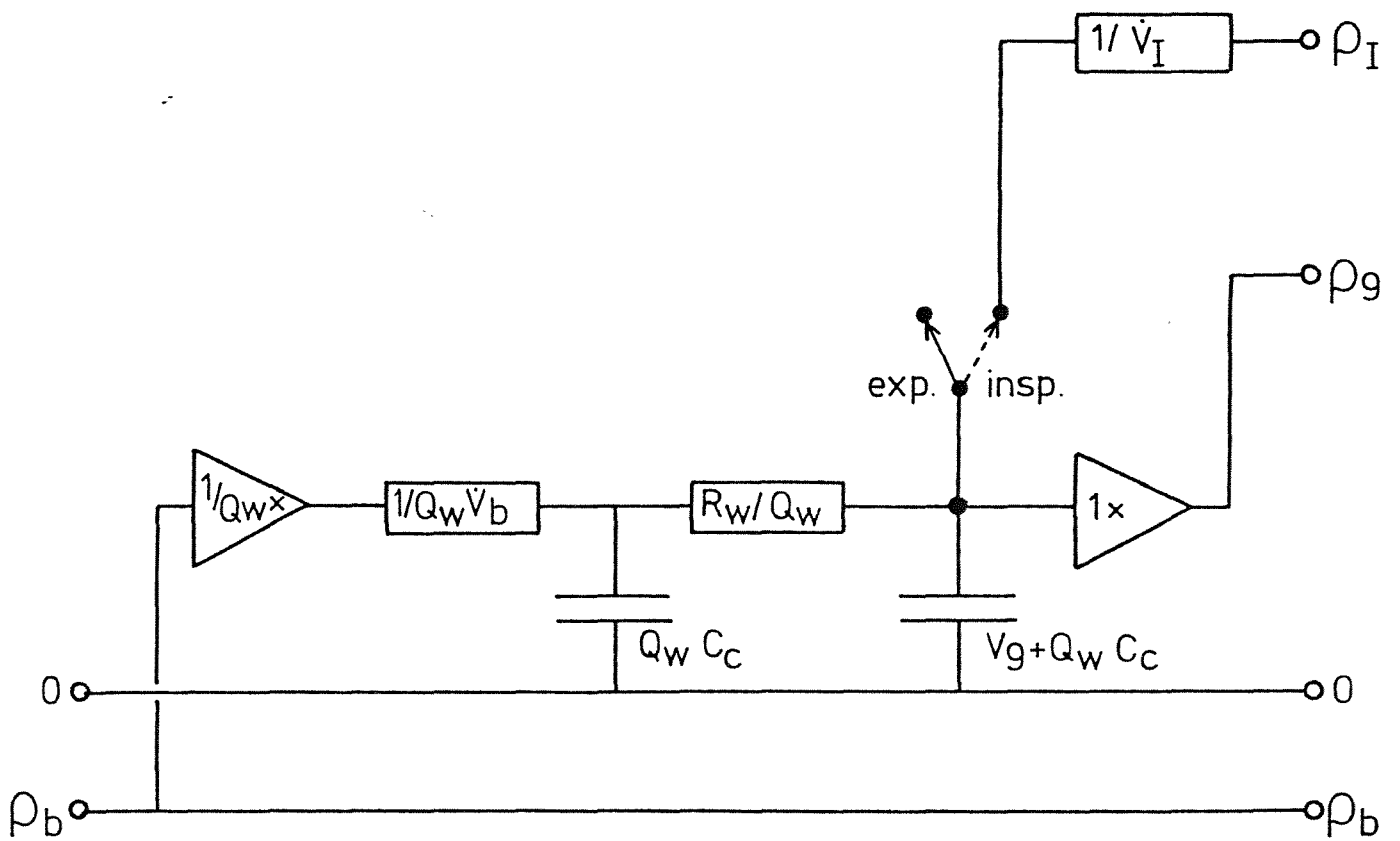


Fig. 22

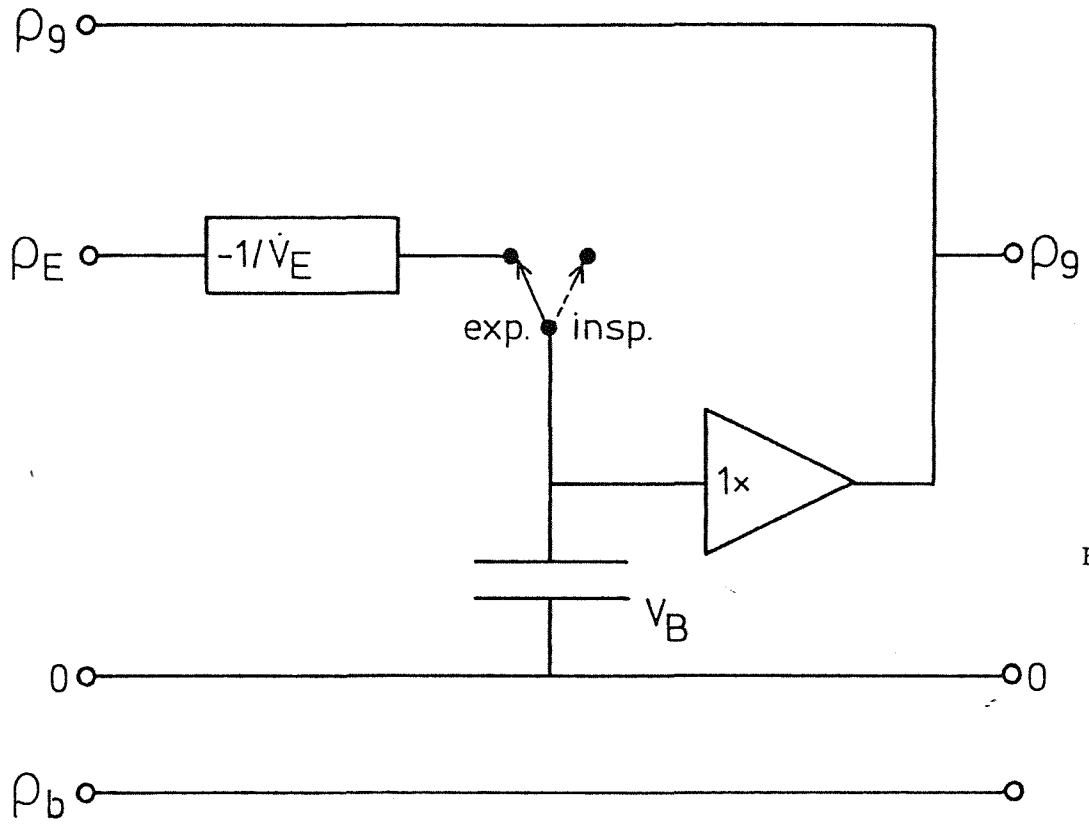


Fig. 23

8) Men kan een elektrisch analogon construeren voor het alcohol transport in een bronchiaalboom, bestaande uit een luchtweg die zich herhaaldelijk vertakt en waarvan de takken eindigen in alveolen. Dat analogon kan samengesteld worden uit deelanalogs voor luchtwegsegmenten, splitsingen en alveolen. Indien een deel van het analogon, vanaf een vertakking t/m de alveolen, symmetrisch is (zowel wat betreft de componenten als de volumestroom), dan kan men die vertakking en de helft van het symmetrische deel weglaten. Wanneer er veel symmetrie in het analogon verondersteld wordt leidt dat tot belangrijke vereenvoudigingen.

De veranderlijke volumestroom kan b.v. benaderd worden door een aantal opeenvolgende tijdvakjes met verschillende constante volumestromen.

Het elektrische analogon en een computermodel

Het elektrische analogon voor het fysische model van het alcoholtransport in de bronchiaalboom kan gebruikt worden voor de organisatie van een computerprogramma dat de berekening van het alcoholtransport uitvoert (Slemeyer 1980).

Dit zal toegelicht worden, uitgaande van een fysisch model voor het alcoholtransport in de bronchiaalboom. De bronchiaalboom bestaat uit een aantal takken, dichotome splitsingen en alveolen. Het elektrische analogon vormt een afspiegeling van de bronchiaalboom en is samengesteld uit de deelanalogs van alle takken, splitsingen, alveolen, terwijl het analogon van elke tak uit de deelanalogs van één of meer segmenten in serie bestaat. Deze elektrische deelanalogs werken allen tegelijk en gedurende het gehele tijdvak dat gesimuleerd wordt.

Een andere mogelijkheid is de deelanalogs niet allen tegelijk maar om de beurt te laten werken. Hiervan zal een voorbeeld gegeven worden. Daarbij moet duidelijk onderscheid gemaakt worden tussen ingangssignalen en uitgangssignalen. Deze zijn in een tabel aangegeven en wel per in- of uitademing en tevens per deelanalogon. Tabel 4.

Een bijzondere eigenschap van de gebruikte deelanalogs is dat hun werking niet beïnvloed wordt door de elektrische belasting van hun uitgang(en). Zij

kunnen daardoor losgekoppeld worden gebruikt. Elk deelanonon kan dan afzonderlijk gedurende één in- of uitademing normaal werken, mits het zijn normale ingangssigna(a)l(en) aangeboden krijgt en behalve bij een splitsing bovendien de normale beginwaarde voor ρ_g krijgt. Die beginwaarde is gelijk aan de eindwaarde van ρ_g voor datzelfde deelanonon bij de voorgaande uit- of inademing.

Indien de uitgangssignalen van de afzonderlijke, gedurende één in- of uitademing werkende, deelanonons in een uitleesbaar geheugen worden opgenomen, dan kan een volgorde aangegeven worden waarin alle deelanonons om de beurt kunnen werken en waarbij voor elk deelanonon dat aan de beurt is het ingangssignaal reeds in het geheugen aanwezig is.

Tabel 4

adem- richting	deel- anonon	Fig. voor schema en notatie	ingangs- signaal	uitgangs- signaal
inademing	segment	18 of 21	ρ_I	ρ_g
	alveolus	22	ρ_I	ρ_g
	splitsing	20	ρ_I	ρ_g' of ρ_g''
	rebr. bag	23	-	g
uitademing	segment	18 of 21	ρ_E	ρ_g
	alveolus	22	-	ρ_g
	splitsing	20	ρ_E' of ρ_E''	ρ_g
	rebr. bag	23	ρ_E	ρ_g

Aan de takken van de luchtwegen wordt daartoe eerst een generatie-nummer toegekend: de luchtpijp heeft nummer nul, de hoofdbronchi hebben nummer één, enz. Na elke vertakking neemt het generatienummer één toe. De volgorde voor de afzonderlijk werkende deelanalogs kan nu als volgt beschreven worden:

- 1) De afzonderlijke in- of uitademingen worden stuk voor stuk in de natuurlijke volgorde afgewerkt.
- 2) Voor de eerste in- of uitademing moeten voor alle deelanalogs, behalve voor de splitsingen, de beginwaarden ρ_g aangenomen worden; b.v. alle beginwaarden ρ_g worden gelijk nul gesteld.
- 3) Per in- of uitademing, die aan de beurt is, worden alle deelanalogs stuk voor stuk éénmaal in werking gesteld.
- 4) Bij een inademing, die gesimuleerd moet worden, kunnen de takken in de volgorde van de generatienummers in werking worden gesteld. Voor takken met gelijke generatienummers is de volgorde willekeuring.
- 5) Voor een tak, die bij de onder 4) genoemde inademing aan de beurt is om gesimuleerd te worden, kunnen de deelanalogs in werking gesteld worden in de volgorde die correspondeert met de stromingsrichting; indien aanwezig moet de daaropvolgende vertakking direkt daarna in werking worden gesteld.
- 6) Bij de volgende inademingen kunnen alle deelanalogs in dezelfde volgorde in werking worden gesteld als bij 4) en 5) bepaald is.
- 7) Bij een uitademing die gesimuleerd moet worden, kunnen de takken in de volgorde van afnemende generatienummers in werking worden gesteld. Voor takken met gelijke generatienummers is de volgorde willekeurig.
- 8) Voor een tak, die bij de onder 7) genoemde uitademing aan de beurt is om gesimuleerd te worden, wordt eerst de eventuele stroomopwaarts gelegen vertakking in werking gesteld en daarna de deelanalogs van die tak in de volgorde welke korrespondeert met de stromingsrichting.
- 9) Bij volgende uitademingen kunnen alle deelanalogs in dezelfde volgorde in werking worden gesteld als bij 7) en 8) bepaald is.

In plaats van steeds één deelanalogon één in- of uitademing te laten simuleren, kan men het uitgangssignaal van dat deelanalogon ook door een computer laten berekenen.

De bemonsterde volumestroom wordt daartoe in het geheugen opgeslagen, evenals de overige constant veronderstelde parameters van de deelanalogs. Per regel van tabel 4 wordt een subprogramma geschreven om het uitgangssignaal te berekenen en op te slaan.

De deelanalogs worden in de boven beschreven volgorde afgewerkt. Per deelanalogon dat aan de beurt is wordt het betreffende subprogramma gekozen en worden de bijbehorende parameters en het ingangssignaal (tabel 4) aangeboden, waarna het uitgangssignaal wordt berekend en opgeslagen.

De geschetste organisatie van het computerprogramma vormt zo een afspiegeling van het per deelanalogon laten werken van het totale analogon voor het alcoholtransport in de bronchiaalboom.

Hoofdstuk 4 - HET EXPERIMENTELE ONDERZOEK

De meetopstelling

De meetopstelling is voor dit onderzoek geconstrueerd uitgaande van de daarvoor opgestelde eisen. In de loop van het onderzoek wordt de meetopstelling steeds aangepast aan de gebleken behoeften.

De eisen voor de meetopstelling

Voor de meetopstelling zijn de volgende eisen en wensen geformuleerd:

- a. diverse soorten inademingsgas kunnen geleverd worden
- b. verschillende wijzen van ademen zijn mogelijk
- c. er kan snel op een ander inademingsgas omgeschakeld worden zonder overgangsverschijnselen
- d. het inademingsgas en het uitgeademde gas worden van elkaar gescheiden gehouden
- e. aan het ingeademde gas kunnen diverse grootheden worden gemeten en geregistreerd
- f. aan het uitgeademde gas kunnen diverse grootheden worden gemeten en geregistreerd
- g. er kan eventueel afwisselend in en uit een zak geademd worden (rebreathen)
- h. de ademhaling wordt slechts in geringe mate beïnvloed door de meetopstelling
- i. de proefpersoon ondervindt een minimaal ongemak
- j. de meetopstelling kan eenvoudig gereinigd worden
- k. de meetopstelling kan eenvoudig aangepast worden aan de gewijzigde behoeften

De uitvoering van de meetopstelling

De letters verwijzen naar de corresponderende eisen.

- a) Als inademingsgas wordt op verschillende wijzen geconditioneerde omgevingslucht gebruikt. De volgende combinaties van temperatuur en vochtigheid zijn daarbij gekozen mede in verband met hun sterk uiteenlopende energiecoëfficiënten (E). In de grafiek van bijlage 5 zijn deze combinaties met cirkeltjes aangegeven.

temperatuur van de lucht	relatieve vochtigheid	E (kJ/m ³)
37°C (lichaamstemperatuur)	vrijwel verzadigd	0
37°C	vrijwel droog	100
25°C (kamertemperatuur)	vrijwel verzadigd	65
25°C	vrijwel droog	115
5°C (koud)	half verzadigd	130

Een aanwezige klimaatoven (Vötsch) zou weliswaar lucht van al deze condities kunnen leveren, maar kan dit niet snel na elkaar. Daarom is een andere oplos-

sing gekozen; het ontwerp daarvan is schematisch weergegeven in Fig.24 . De lucht van de bedoelde condities wordt als volgt verkregen:

- . verzadigde lucht van 37° C uit een (Vötsch) klimaatoven, welke vast daarop ingesteld staat
- . lucht van 5° C uit een (Westinghouse) koelkast
- . droge lucht van 37° C door de lucht van 5° C via een warmtewisselaar welke in de klimaatoven van 37° C geplaatst is, te leiden
- . droge lucht van 25° C door de lucht van 5° C via een warmtewisselaar van 25° C te leiden
- . verzadigde lucht van 25° C door de omgevingslucht over een groot wateroppervlak van 25° C te voeren.

De conditie van de aangeboden lucht is onafhankelijk van de afname van dat gas. Die conditie blijft tot aan het mondstuk (of het Y-stuk) gelijk, dankzij het feit dat de bijbehorende slangen enz. op de betreffende temperatuur en van binnen droog gehouden worden.

- b) Er wordt gebruik gemaakt van een mondstuk en een neusklem; de maximale ventilatie en de geforceerde uitademing zijn mogelijk
- c) Het omschakelen van het inademingsgas gebeurt door het aansluiten van een andere slang op het Y-stuk. Fig. 25.
- d) Het mondstuk past direct op een Y-stuk (Fig.25). In de inlaat en de uitlaat daarvan zijn éénrichtingsventielen aangebracht. Het is noodzakelijk dat deze in de sperrichting goed sluiten (De gebruikte ventielen zijn van een soepele kunststof vervaardigd, het zijn gewijzigde ventielen van een spirograaf. Deze ventielen worden aangetaast door het gas en gaan dan lekken).
- e) Aan het ingeademde gas kunnen de volgende grootheden gemeten worden:
 - . de temperatuur
 - . de vochtigheid m.b.v. een psychrometer (nat en droog been principe)
 - . de ademvolumestroom m.b.v. een pneumotachograaf.
- f) Aan het uitgeademde gas kunnen worden gemeten:
 - . de alcoholconcentratie m.b.v. de Intoxilyzer¹⁴Direct voor de mond en continu (op de plaatsen A, B en C in Fig.25):
 - . de alcoholconcentratie m.b.v. de vlamionisator (bijl. 7 en 8)
 - . de temperatuur m.b.v. een thermistorprobe, deel uitmakend van een snelle en van de volumestroom onafhankelijke temperatuurmeter (MFI)
 - . de CO₂-concentratie m.b.v. een snelle CO₂-meter (Jaeger)

Verder vanaf de mond:

- . de ademvolumestroom (continu) m.b.v. een pneumotachograaf
- . het ademvolume door integreren van de ademvolumestroom
- . de gemiddelde vochtigheid, na opvangen van het uitgeademde gas in een zak, m.b.v. de psychrometer.

Bij alle metingen van de alcoholconcentratie in het uitgeademde gas worden de slangen en leidingen van de mond tot en met de meetplaats op een temperatuur van minstens 37°C gehouden en van binnen droog gehouden, teneinde condensatie van waterdamp en uitwisseling van alcohol tussen het gas en het water te voorkómen (bijl. 4).

- g) Bij het "rebreathen" levert het Y-stuk tezamen met de twee slangen naar de rebreath bag een vrij groot gasvolume op, dat niet direct aan de menging in de zak deelneemt. In verband daarmee wordt de zak direct op een mondstuk aangesloten, waardoor een minimale dode ruimte ontstaat. Daarbij worden dan het volume van de zak en het ademvolume zó gekozen, dat het vertragende effect van de dode ruimte en het volume van de zak op het bereiken van de quasi-stationaire toestand minimaal wordt. Dit volume van de zak is $\approx 0,5$ l (zie bijl. 6).
- h) De weerstand voor de ademhaling wordt beperkt door het gebruik van korte, wijde slangen en het vermijden van vernauwingen. De dode ruimte voor de ademhaling is gering omdat het volume van het Y-stuk tussen de mond en de ventielen zo klein mogelijk gemaakt is.
- i) Het mondstuk is enigszins beweegbaar opgesteld en kan in de juiste stand gezet worden voor de zittende proefpersoon.

De meetprogramma's

Het meetprogramma voor één proefpersoon bestaat uit diverse onderdelen en wel voor de ademalcohol-meting uit:

- . het innemen van de alcohol (b.v. 100 ml jenever)
- . een pauze van minstens 20 minuten; vooral in het begin van deze periode verandert de ademalcoholconcentratie snel en onregelmatig
- . het ongeveer 5 minuten lucht van de nieuwe conditie inademen nadat de conditie van het in te ademen gas gewijzigd is, teneinde een nieuw temperatuurevenwicht te bereiken
- . een voorgeschreven ademwijze kort vóór de eigenlijke meting
- . een voorgeschreven ademwijze (of manoeuvre) tijdens de ademalcoholmeting
- . de vorige drie punten kunnen naar behoefte gevariëerd en herhaald worden.

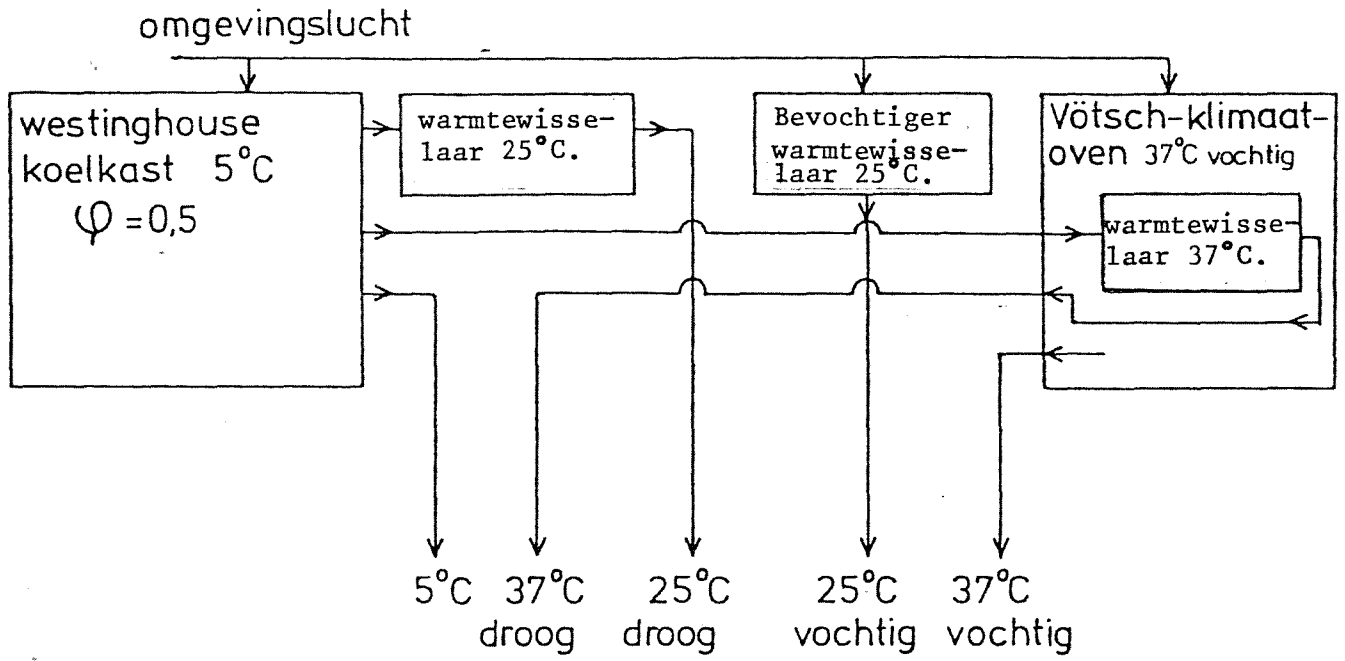


Fig. 24

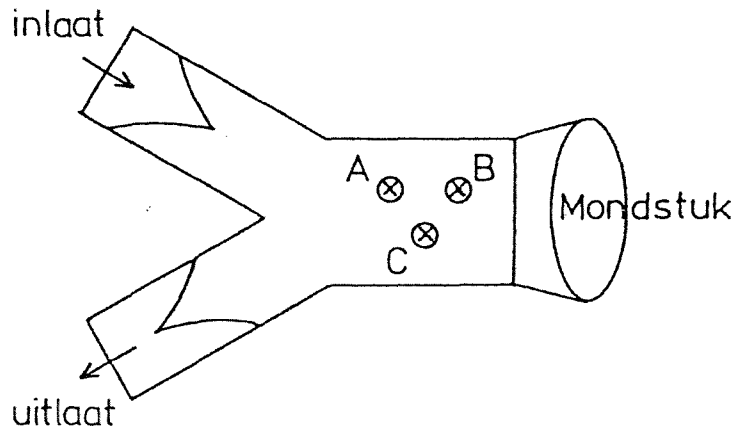


Fig. 25

Experiment 1

Meetprogramma

Bij de mond wordt de alcoholconcentratie en de gastemperatuur continue gemeten. Het meetprogramma bestaat uit 6 blokken van ongeveer 10 minuten, waarbij afwisselend warme vochtige lucht (+ 35°C en praktisch verzadigd) of koude lucht (+ 5°C) ingeademd wordt.

Elk blok bestaat uit:

- . 5 min. normaal ademen
- . maximaal ventileren
 - . bij de 8^o (9^o) ademcyclus daarvan geforceerd uitademen (d.i. zo krachtig en zo snel mogelijk)
 - . bij de 9^o (10^o) ademcyclus daarvan
 - . snel maximaal inademen
 - . 15 s adem inhouden (maximaal ingeademd)
 - . geforceerd uitademen
- . 1 min normaal ademen
- . gewoon meten met de Intoxilizer.

Resultaten en konklusies

Per uitademing wordt de maximale waarde voor de alcoholconcentratie genomen. Bij de 5 minuten normaal ademen is de quasi-stationaire toestand bereikt. Bij het maximale ventileren wordt de quasi-stationaire toestand voor de temperatuur en de alcoholconcentratie praktisch bereikt. Zie voorbeeld in Fig. 26. Bij de metingen met warme lucht blijft de temperatuur van het uitgeademde gas gelijk, zowel bij het maximaal ventileren als bij de geforceerde uitademingen. Bij de metingen met koude lucht is de temperatuur van het uitgeademde gas lager dan bij de metingen met warme lucht.

Bij de metingen met koude lucht daalt de temperatuur van het uitgeademde gas tijdens het maximaal ventileren en deze herstelt zich weer gedurende de adem-pauze van 15 s.

T.g.v. het afnemen van de bloedalcoholconcentratie tijdens deze metingen nemen alle uitslagen af.

Voor de 3 metingen met warme lucht zijn de meetresultaten gemiddeld, evenzo voor die met koude lucht. Bij deze middeling is tevens gecorrigeerd voor een constante afname van de bloedalcoholconcentratie. Zie tabel:

	warne lucht (willekeurige eenheid)	koude lucht (willekeurige eenheid)	koud / warm
normaal ademen	92 (0,89)	84 (0,77)	0,91 (0,87)
begin maximale ventilatie	130	97	0,75
eind " "	89 (0,85)	82 (0,82)	0,92 (0,96)
geforceerde expiratie nã adem inhouden	114 (0,99)	107 (0,91)	0,94 (0,92)
gewone meting met de Intoxilyzer	(andere eenheid)		
	125	124	0,99

Ter vergelijking zijn tussen haakjes de berekende relatieve alcoholconcentraties y van het model gegeven. Voor het model zijn weer de gebruikelijke ronde waarden gekozen:

$$C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3, R_w = 2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3, V_g = 0, \rho_I = 0,$$

voor de warme lucht $Q_A = Q_w = 2000$, voor de koude lucht $Q_A = 2000$ en $Q_w = 2500$,

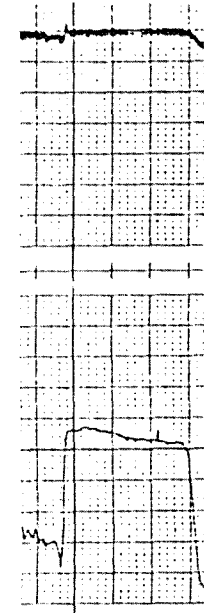
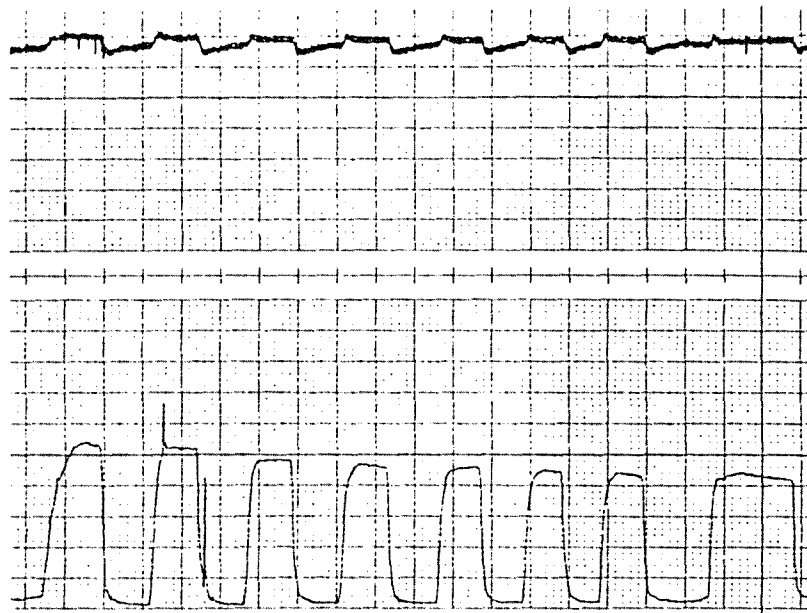
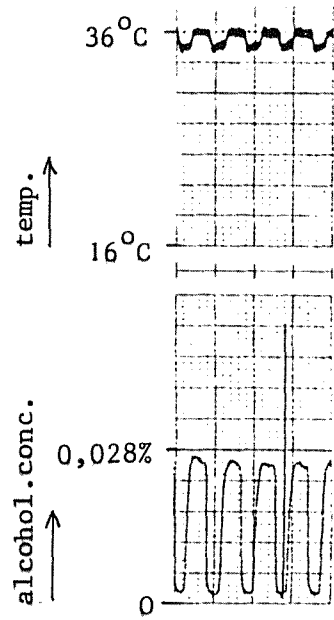
voor normaal ademen $V_T = 1 \text{ l}$, $\dot{V}_I = -\dot{V}_E = 0,5 \text{ l/s}$,

voor maximaal ventileren en voor de geforceerde expiratie $V_T = 5 \text{ l}$ en $-\dot{V}_E = 5 \text{ l/s}$.

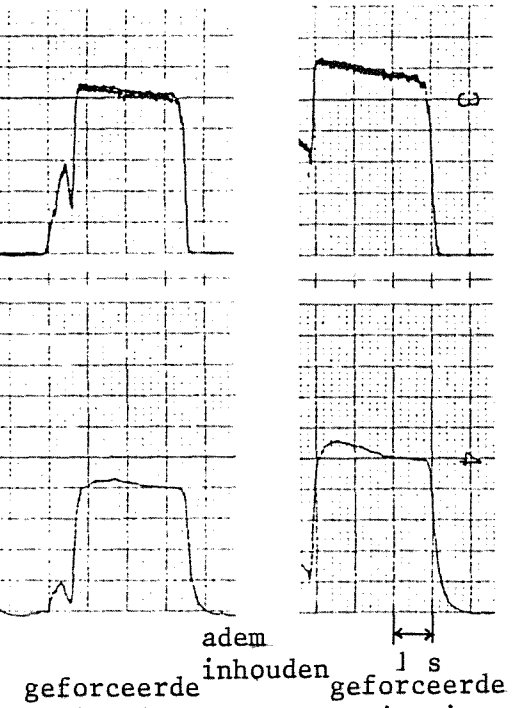
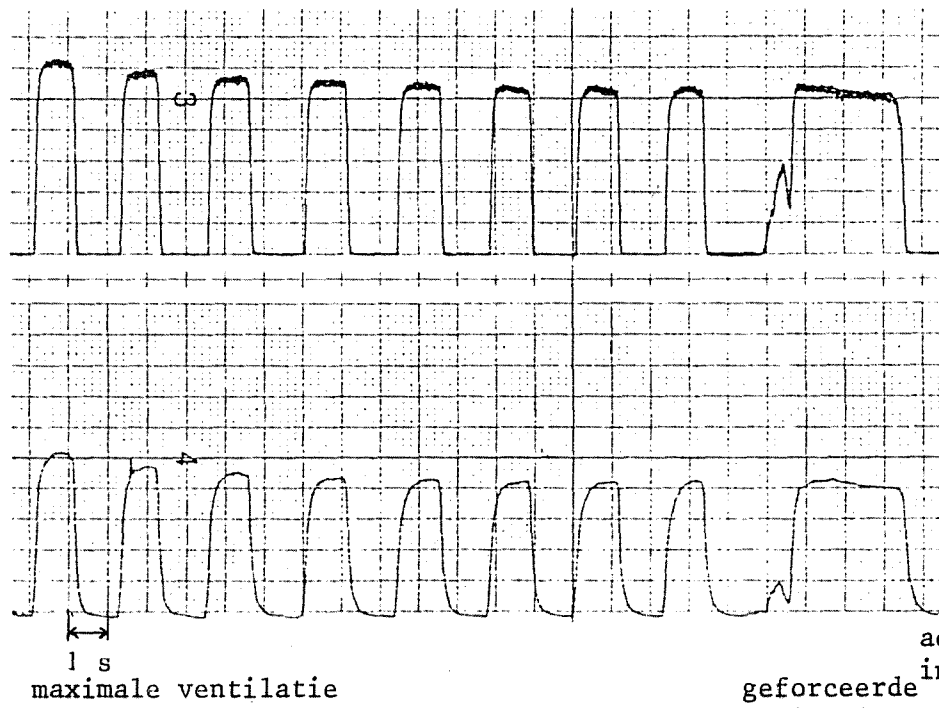
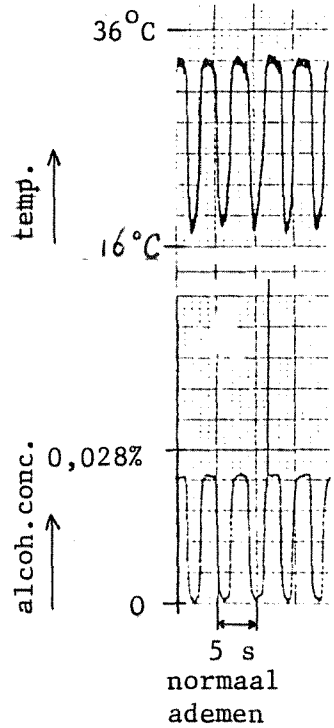
Er is een duidelijk correlatie tussen de meetresultaten en de modelresultaten. Deze meetresultaten laten zich kwalitatief verklaren door het model.

Opvallend zijn de hoge waarden van de gemeten alcoholconcentratie aan het begin van het maximaal ventileren en bij de geforceerde expiratie na het ademinhouden. De metingen van de Intoxilyzer lijken niet beïnvloed te zijn door de conditie van de ingeademde lucht. Mogelijk is de tijd tussen het geconditioneerde gas ademen en het blazen in de Intoxilyzer daarvoor te groot geweest.

ingeademd gas
35 °C
verzadigd



ingeademd gas
5 °C



normaal
ademen

maximale ventilatie

adem
inhouden
geforceerde
geforceerde

EXPERIMENT 2

Bij dit experiment wordt warme vochtige lucht ($\sim 36^{\circ}\text{C}$, verzadigd) ingeademd. Er wordt uitgegaan van de normale rustademhaling, welke telkens onderbroken wordt voor een meting.

De meting vindt plaats aan een speciale maximale uitademing, direct voorafgegaan door een adempauze (adem inhouden).

De alcoholconcentratie van het gas bij de mond wordt continu gemeten m.b.v. de vlamionisator. Per uitademing wordt de maximale concentratie bepaald. De invloed van de volgende grootheden op deze maximale concentratie wordt onderzocht:

- . het ademniveau waarop de adempauze plaatsvindt
- . de duur van de adempauze
- . de snelheid van de expiratie na de adempauze.

Het meetprogramma

Er wordt warme, vochtige lucht ingeademd. De normale rustademhaling wordt meerdere malen onderbroken met een meetperiode welke bestaat uit:

- . een in- of uitademing direct vóór de adempauze
- . een adempauze
- . een maximale uitademing direct ná de adempauze.

Elke meetperiode wordt enkele malen herhaald met een andere pauzeduur. Een nadere beschrijving en de volgorde van de meetperioden wordt in tabelvorm gegeven.

ademmanoeuvre vóór de adempauze	maximale uitademing na de adempauze	aantal malen uitgevoerd
een normale inademing	geforceerd	3
een normale inademing	met normale snelheid	3
een vrij snelle maximale inademing	geforceerd	4
een vrij snelle maximale inademing	met normale snelheid	6
een normale uitademing	met normale snelheid	3

Bij dit experiment varieerde de gevoeligheid van de vlamionisator langzaam. Er zijn geen metingen met de Intoxilyzer verricht, zodat de afname van het BAG niet bekend is.

In verband hiermee wordt bij de verwerking van de meetresultaten alleen gebruik gemaakt van het quotiënt van twee kort na elkaar m.b.v. de vlamionisator gemeten alcoholconcentraties.

Van de normale ademhaling die aan een meetperiode voorafgaat wordt de gemiddelde maximale alcoholconcentratie bepaald. Van de speciale expiratie die in die meetperiode valt, wordt de maximale alcoholconcentratie bepaald. Het quotiënt

de maximale concentratie bij de speciale expiratie

de gemiddelde maximale concentratie bij de normale ademhaling

wordt bij de verdere verwerking van dit experiment gebruikt als de "relatieve concentratie".

De "relatieve concentratie" wordt tegen de duur van de adempauze uitgezet in een grafiek (Fig. 27). De meetpunten behorende bij een zelfde soort meetperiode worden door curven benaderd.

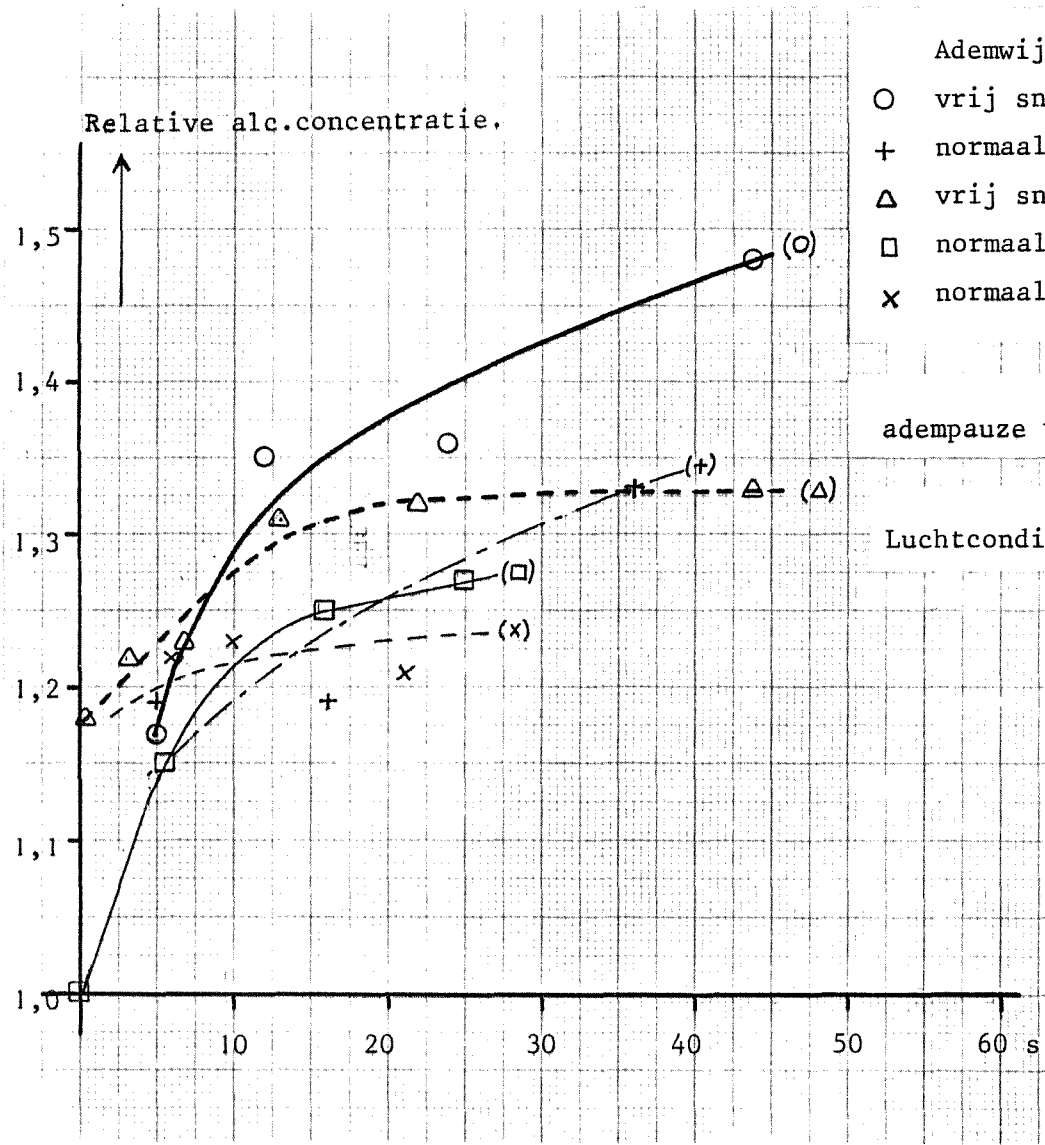
Uit de grafiek blijkt:

- a) de "relatieve concentratie" is groter dan 1
- b) de "relatieve concentratie" neemt toe met de duur van de adempauze
- c) de "relatieve concentratie" is groter na een maximale inademing dan na een normale inademing of uitademing voor de pauze
- d) de "relatieve concentratie" is bij de geforceerde expiratie groter dan bij uitademing met normale snelheid
- e) tijdens de adempauze speelt een relaxatietijd in de orde van grootte van 10 s een rol.

De punten a), b) en c) komen kwalitatief overeen met de modelvoorstelling. Punt d) komt niet overeen met de modelvoorstelling waarin $Q_A = Q_W$ (Fig. 4). Aangezien de ingeademde lucht praktisch op lichaamstemperatuur is en verzadigd met waterdamp, zal de temperatuur van de mucus op de luchtwegwand praktisch constant blijven en dus ook de bijbehorende partitiecoëfficiënt Q_W voor alcohol. (Bijlage 3). Mogelijk is dus toch $Q_A \neq Q_W$.

Punt e) veronderstelt een relaxatietijd.

In het model komt een relaxatietijd a voor in formule 18 en tabel 1. Bij de in de diverse voorbeelden gebruikte waarden voor de modelgrootheden ($C_w = 2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$; $R_w = 2 \cdot 10^6 \text{ s/m}^3$; $V_g = 0$) is tijdens een adempauze a gelijk aan 4 s. Dit is een aanwijzing dat C_w of R_w in werkelijkheid groter zijn dan in het modelvoorbeeld.



Ademwijze:

- vrij snel max in, adempauze, geforceerd uit.
- + normaal in, adempauze, geforceerd uit.
- Δ vrij snel max in, adempauze, normale snelheid uit.
- normaal uit, adempauze, normale snelheid uit.
- x normaal in, adempauze, normale snelheid uit.

adempauze vóór de uitademing met alc.meting.

Luchtconditie: Warme vochtige lucht.

Figuur 27

EXPERIMENT 3

Er wordt afwisselend warme vochtige lucht (36° C, praktisch verzadigd) en koude lucht (5° C, half verzadigd) aan de proefpersoon aangeboden om in te ademen.

Na een maximale inademing wordt op verschillende wijzen uitgeademd; tijdens die uitademingen wordt de alcoholconcentratie van het ademgas bij de mond gemeten met de vlamionisator. Tijdens de expiratie wordt het volume van het uitgeademde gas geregistreerd. De eerste meting vindt plaats 42 min. na het innemen van de alcohol.

Het meetprogramma

In volgorde worden de volgende punten uitgevoerd:

. warme vochtige lucht inademen

5 min. normaal ademen, maximale inademing, geforceerde uitademing

2 min. " " " " , langzame uitademing

. koude lucht inademen

5 min. normaal ademen, maximale inademing, geforceerde uitademing

2 min. " " " " , langzame uitademing

. warme vochtige lucht inademen

5 min. normaal ademen, maximale inademing, geforceerde uitademing

2 min. " " " " , matig snelle uitademing

2 min. " " " " , langzame uitademing

. koude lucht inademen

5 min. normaal ademen, maximale inademing, geforceerde uitademing

2 min. " " " " , langzame uitademing

2 min. " " " " , 45 s adem inhouden, geforceerde uitademing.

Meetresultaten en conclusies

De duur van de geforceerde resp. de langzame uitademing is ~ 4 s resp. 14-30 s. Bij de geforceerde, resp. de langzame uitademing wordt de maximale uitslag van de vlamionisator bereikt, nadat ~ 73 resp. 91% van het gas uitgeademd is. Bij de verwerking zijn deze maximale uitslagen gebruikt.

In een grafiek worden de logaritmen van de gemeten alcoholconcentraties tegen de tijd uitgezet. (Fig. 28).

Bij de verwerking van deze meetresultaten wordt verondersteld dat het BAG gedurende het experiment exponentieel afneemt in de tijd, dat betekent in de grafiek volgens een rechte lijn.

Aangezien bij dit experiment de richting van die rechte onbekend is, worden in de grafiek zo goed mogelijk een viertal evenwijdige, rechte lijnen getekend, waarvan elk een paar overeenkomstige meetpunten benadert. De paren meetpunten behoren tot:

- . een geforceerde uitademing bij het ademen van warme vochtige lucht
- . een langzame " " " " " " " "
- . een geforceerde " " " " " koude lucht
- . een langzame " " " " " " " "

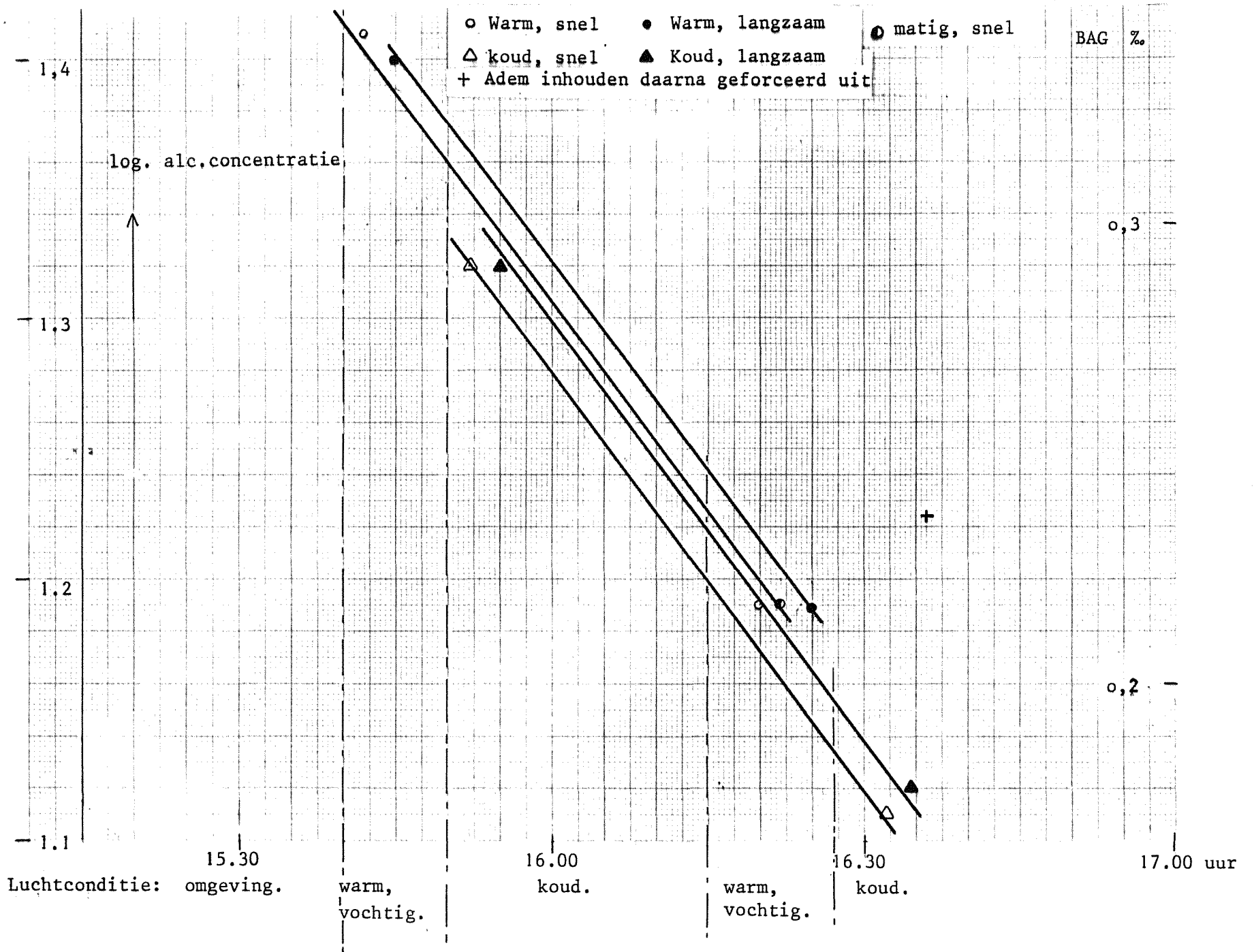
Uit de grafiek blijkt dat het viertal evenwijdige lijnen de meetpunten goed benadert.

Conclusie:

- . de metingen met warme vochtige lucht liggen $\sim 6\%$ hoger dan die met koude lucht
- . de langzame uitademingen geven een $\sim 4\%$ grotere uitslag dan de geforceerde uitademingen
- . Bij het ademen van koude lucht heeft, direct na de maximale inspiratie, een adempauze van 45 s tot gevolg dat bij de daaropvolgende geforceerde expiratie de uitslag $\sim 30\%$ groter wordt.

Kwalitatief zijn deze conclusies in overeenstemming met de modelvoorstelling.

Figuur 28



Experiment nr. 4

Bij dit experiment worden verschillende soorten metingen verricht.

De proefpersoon heeft 200 ml alcohol ingenomen.

Tussen de andere metingen door wordt meerdere malen de ademalcoholconcentratie gemeten met de Intoxilyzer.

Het volume van de rebreath bag is 450 ml. Bij het rebreathen wordt het zakje afwisselend geheel geleegd en gevuld. De omgevingstemperatuur van het zakje is 38°C.

In het gas bij de mond wordt de alcoholconcentratie continu gemeten met de vlamionisator en behalve bij de rebreathexperimenten ook de gastemperatuur.

Het meetprogramma omvat in volgorde:

kamerlucht inademen:

- . normaal ademen, rebreathen bij een vrij hoog longvolume
- . " " " " " minimaal longvolume
- . " " " " " maximaal longvolume
- . " " " " " middel longvolume
- . " " " " " middel longvolume

- . normaal ademen, 45 s adem inhouden bij max. longvolume, geforceerde expiratie
- . normaal ademen, 45 s adem inhouden bij max. longvolume, geforceerde expiratie

warme vochtige lucht inademen:

- . normaal ademen, maximale inademing, geforceerde expiratie
- . " " " " " "
- . " " " " langzame uitademing
- . " " " " geforceerde expiratie
- . " " " " langzame uitademing

koude lucht inademen:

- . normaal ademen, maximale inademing, geforceerde expiratie
- . " " " " " "
- . " " " " langzame uitademing
- . " " " " " "

warme vochtige lucht inademen.

Voor de meetresultaten met de Intoxilyzer zijn de logaritmen van de getalwaarden in een grafiek uitgezet tegen de tijd: fig.29 . De tijd is verdeeld in 4 vakken, overeenkomend met de conditie van de in te ademen lucht.

Op het oog zijn de volgende drie evenwijdige lijnen in de grafiek getrokken:

1. de regressielijn van de meetpunten in beide tijdvakken met warm vochtig gas
2. de beste lijn door de meetpunten in het kamertemperatuur tijdvak
3. de lijn door het ene meetpunt in het tijdvak met koude lucht

De lijnen voor kamerlucht resp. koude lucht zijn t.o.v. die voor warme vochtige lucht in verticale richting verschoven over afstanden die overeenkomen met een relatieve afname van de alcoholconcentratie van 5% resp. 7%. Een dergelijke afname zou ook ontstaan bij een temperatuurverlaging van het hele respiratoire systeem van $0,8^{\circ}\text{C}$. resp. $1,1^{\circ}\text{C}$. De vermelde afname van de relatieve alcoholconcentratie blijkt evenredig te zijn met de energiecoëfficiënt (bijlage 5) van het bijbehorende ingeademde gas, hetgeen overeenkomt met de theorie.

In dit geval en bij deze longventilaties geldt: de relatieve afname van de alcoholconcentratie is $6 \times 10^{-4} \times E$.

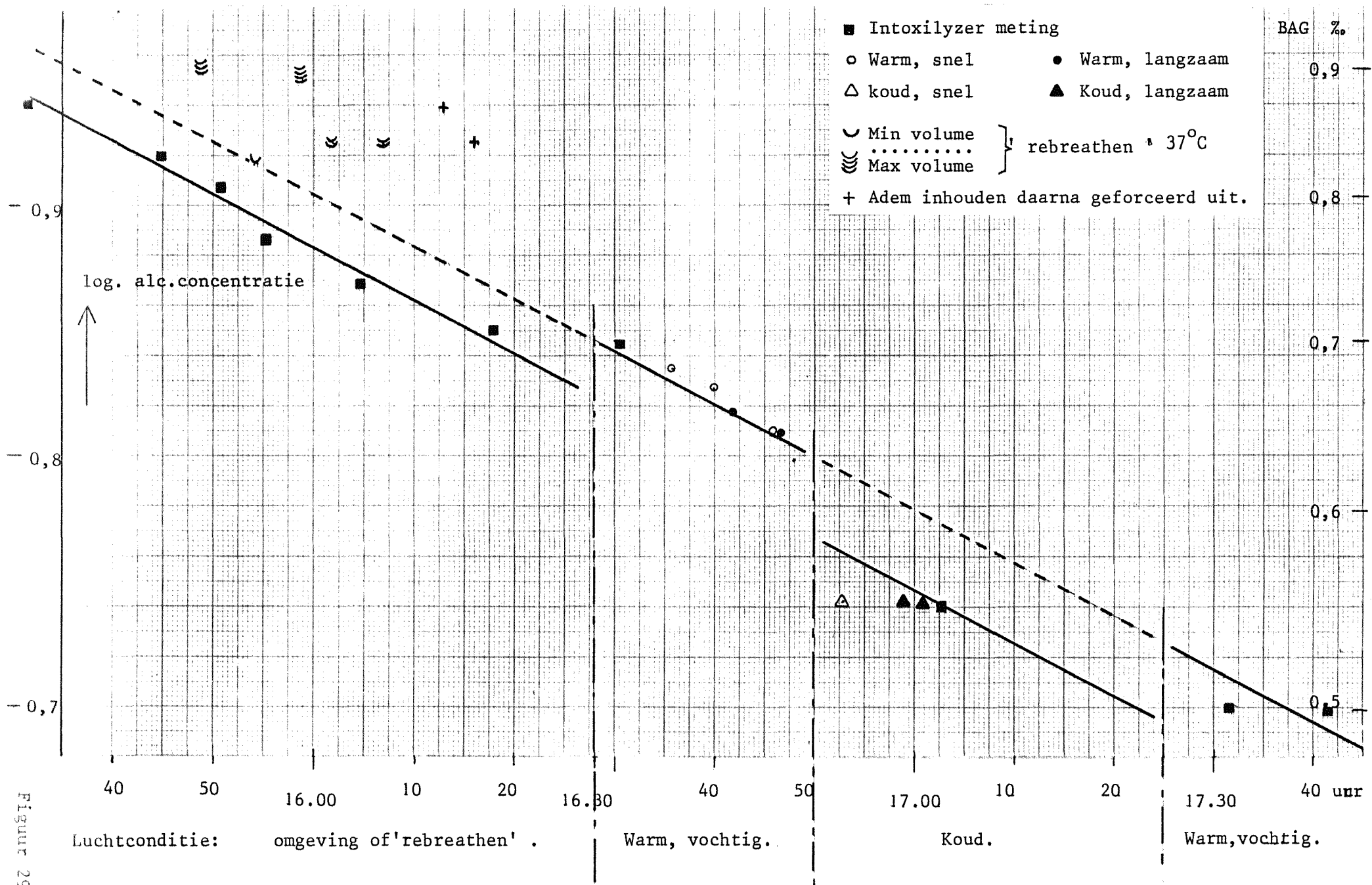
De meetresultaten van de vlamionisator zijn ook logaritmisch uitgezet tegen de tijd in de zelfde grafiek (de schaal is verschoven). Aannemende dat alle ademalcoholconcentraties evenredig met de Intoxilyzer uitslagen afnemen, kunnen de met de vlamionisator verkregen meetresultaten beschouwd worden t.o.v. de bovengenoemde regressielijn.

Bij rebreathen zijn de afwijkingen t.o.v. bovengenoemde regressielijn ongeveer evenredig met het longvolume. Bij maximaal longvolume duurt het langer voordat de maximale uitslag bereikt is en is de uitslag 10% groter dan bij minimaal longvolume.

Om dit te verklaren moet aangenomen worden dat in het model de eigenschappen van de luchtweg (V_p , Q_w) veranderen met het longvolume, òf dat het model van de luchtweg meerdere segmenten moet hebben.

De geforceerde expiratie na 45 s adem inhouden geeft de grootste concentratie.

De metingen met warme en koude lucht tonen duidelijke verschillen evenals bij de Intoxilyzer. De geforceerde expiratie en de langzame expiratie na maximale inademing tonen alleen bij de koude lucht enig verschil.



FIGUUR 29

AANBEVELINGEN VOOR VERDER ONDERZOEK

Experimenteel onderzoek

Probeer bij het onderzoek van het alcoholtransport in de luchtwegen de effecten welke voortvloeien uit de verdamping van water op de luchtwegwand en de temperatuurveranderingen van de luchtwegwand te scheiden van de overige effecten.

Richt het onderzoek eerst op die overige effecten door alleen inademingsgas van lichaamstemperatuur en verzadigd met waterdamp te gebruiken.

Meet de alcoholconcentratie van het ademgas en de ademvolumestroom snel en continu.

Gebruik een alcoholconcentratie-meetinstrument dat voldoende specifiek is voor alcohol, rekening houdend met de mogelijke samenstelling van het uitgeademde gas. Een nauwkeurigheid van $\sim 1\%$ van de te meten alcoholconcentratie is daarbij gewenst.

Vergelijk steeds metingen die kort na elkaar zijn uitgevoerd.

Het wordt mogelijk geacht dat bij het hierboven aanbevolen onderzoek bij meewerkende proefpersonen reeds praktische grenzen voor de nauwkeurigheid van de ademanalyse worden bereikt. Voor het inzicht daarin wordt een verdere modelstudie aanbevolen.

Modelonderzoek

- 1) Ontwikkel een eenvoudig computermodel met constante parameters, behalve voor de ademvolumestroom, welke willekeurige functies moet kunnen aannemen.
- 2) Ga het effect na van de verdeling van de luchtweg in compartimenten.
- 3) Ga het effect na van een asymmetrische verdeling in de luchtweg.
- 4) Ontwikkel een programma om de modelparameters te schatten m.b.v. meetresultaten van het experiment.

LITERATUUR

1. Chandler Deal, E., Jr., E.R. McFadden, Jr., R.H. Ingram, Jr.: Esophageal temperature during exercise in asthmatic and nonasthmatic subjects.
2. Dubowski, K.M.: Studies in Breath-Alcohol Analysis: Biological Factors. *Z. Rechtsmedizin* 76 (1975) 93-117.
3. Ferrus, L., H. Guenard, G. Vardon and P. Varene: Respiratory water loss. *Resp.Physiol.* 39 (1980) 381.
4. Flores, A.L.: Rebreathed air as a reference for breath-alcohol testers. Report no. DOT-TSC-NHTSA-74-4, US Dept. of Transportation, Nat.Highway traffic safety adm., Res.Inst. Washington DC
5. Forrester, M.R.: A new generation of breath testing instruments and their response to interfering substances found in breath.
6. Handbook of Physiology. A Critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts. Section 3: Respiration. Eds. W.O. Fenn and H. Rahn. *Am.Physiol. Soc.* Washington DC, 1964.
7. Harger, R.N., B.B. Raney, E.G. Bridwell and M.F. Kitchel: The partition ratio of alcohol between air and water, urine and blood; estimation and identification of alcohol in these liquids from analysis of air equilibrated with them. *J.Biol.Chem* 183 (1950) 197.
8. Hepner, G.W.: Breath analysis: gastroenterological applications. *Gastroenterology* Vol.67, no 6 (1974) 1250-1256.
9. Jones, A.W., B.M. Wright and T.P. Jones: A historical and Experimental study of the breath/blood alcohol ratio. *Proc.Int.Conf.on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, Toronto* , 1974.
10. Jones, A.W.: Variability of the Blood: breath alcohol ratio in vivo. *J. of Studies on Alcohol*, Vol. 39, no.11(1978)1931-1939.
11. Jones, A.W.: Inter- and Intra-individual variations in the saliva/blood alcohol ratio during ethanol metabolism in man. *Clin.Chem.* 25/8 (1979) 1394-1398.
12. Liese, W., W.J. Warwick and G. Cumming: Water vapour pressure in expired air. *Respiration* 31 (1974) 252-261.
13. Pinkwart, C., W. Adrian, A. Slemeyer: On the collection of breath samples from unconscious subjects by using the rebreathing method.
14. SWOV: Ademanalyse-apparaten. Beproeving van apparatuur voor de bepaling van het alcoholgehalte in uitademingslucht onder laboratorium- en praktijkomstandigheden.

15. Slemeyer, A.: An analytical model describing the exchange processes of alcohol in the respiratory system.
16. Wright, B.M., T.P. Jones, A.W. Jones: Breath alcohol analysis and the blood: breath ratio.
Med.Sci.Law, Vol. 15, No.3 (1975) 205-210.

GEBRUIKTE SYMBOLEN

a, a_I, a_E - zie blz. 11 en tabel 1

b, b_I, b_E - dito

C_w - de capaciteit van de mucus op de wand van de luchtweg voor alcohol

$E_n(t) = y(t)$ voor de n° uitademing

$I_n(t) = y(t)$ voor de n° inademing

m_g - de massa van de alcohol in het gas in de luchtweg

m_w - de massa van de alcohol in de mucus op de wand van de luchtweg

\dot{m}_1 - de massastroom van de alcohol uit het gas in de luchtweg naar de mucus op de wand

\dot{m}_2 - de massastroom van de alcohol uit het bloed in de wand van de luchtweg en het omliggende weefsel naar de mucus op de wand

M_o - de waarde van $I_1(t)$ aan het begin van de 1° inademing

M_n - de waarde van $E_n(t)$ aan het eind van de n° uitademing

M_{∞} - de limiet van M_n bij regelmatige ademhaling

N_n - de waarde van $I_n(t)$ aan het eind van de n° inademing

N_{∞} - de limiet van N_n bij regelmatige ademhaling

n - het rangnummer van de ademcyclus

p, q_E, q_I - zie blz. 16

Q_A - de partiticoëfficiënt voor alcohol tussen het bloed in de longcapillairen en het gas in de alveoli.

Q_w - de partiticoëfficiënt voor alcohol tussen de mucus op de wand en het gas in de luchtwegen.

R_w - de diffusieweerstand voor alcohol tussen het bloed in de wand en het omliggende weefsel en de mucus op de wand van de luchtweg.

ρ_A - de alcoholconcentratie in het alveolaire gas

ρ_g - de alcoholconcentratie in het gas in de luchtweg

ρ_I - de alcoholconcentratie in het ingeademde gas

ρ_w - de alcoholconcentratie in de mucus op de wand van de luchtweg

ρ_b - de alcoholconcentratie in het bloed

s - zie blz. 31

t - tijd of temperatuur

t_I, t_E - temperatuur van het ingeademde resp. uitgeademde gas

t_o - begintijdstip van de 1° inademing

t_n - tijdstip einde van de n° inademing

T - periode van de regelmatige ademhaling

T_I - de inademingstijd

T_E - de uitademingstijd

- T_{IP} - tijdsduur van adempauze aan eind van een inademing
 T_{EP} - tijdsduur van adempauze aan het eind van een uitademing
 V_T - ademvolume
 \dot{V} - de volumestroom van het gas in de luchtweg: inademen positief, uitadememen negatief
 V_g - het volume van het gas in de luchtweg
 \dot{x} - de afgeleide funktie naar de tijd van een willekeurige funktie $x(t)$
 x_n - zie blz. 16
 x_∞ - zie blz. 17
 y - de relatieve alcoholconcentratie van het gas in de luchtweg t.o.v. dat in de alveolen: $y = \rho_g / \rho_A$
 z_∞ - zie blz. 30
 ρ_B - de alcoholconcentratie in de zak aan het eind van een expiratie bij het rebreathen
 ρ_E - de alcoholconcentratie van het gas dat gedurende een expiratie een segment van de bronchiaalboom instroomt.

BIJLAGE 1

DE ALCOHOLCONCENTRATIE, GROOTHEDEN EN EENHEDEN.

Om van een alcohol bevattend vloeistof- of gasmengsel de hoeveelheid alcohol per hoeveelheid mengsel aan te geven kan men uit een aantal grootheden kiezen; De genoemde hoeveelheden kunnen daarbij uitgedrukt worden als massa, als hoeveelheid stof of als volume.

In dit rapport wordt voor bovengenoemd doel bij voorkeur de "massaconcentratie" van de alcohol in het mengsel gebruikt, met het symbool ρ , zonder een nadere index voor de component alcohol. De bijbehorende SI-eenheid is kg/m^3 .

In Nederland wordt voor de massaconcentratie van alcohol in bloed dikwijls de term "bloed-alcoholgehalte" of BAG gebruikt. Dit BAG wordt dan uitgedrukt in promillen van de oude eenheid g/ml. Deze eenheid zelf wordt daarbij weggelaten. Een bloedalcoholgehalte van 1 ‰ betekent dus een alcoholmassaconcentratie gelijk aan

$$1 \text{ ‰} \times (1 \text{ g/ml}) = 0,001 \text{ g/ml} = 1 \text{ mg/ml} = 1 \text{ g/l} = 1 \text{ kg/m}^3.$$

Na het gebruik van alcoholische dranken liggen de bloedalcoholconcentraties in het algemeen in het bereik 0 - 2 kg/m^3 ; vooral het gebied van 0,2 - 1 kg/m^3 is daarbij van belang.

De volgende tabel geeft zowel voor bloed als voor uitgeademd gas (lucht) in de 3e kolom: enige grootheden welke de hoeveelheid alcohol per hoeveelheid mengsel beschrijven

de 4e kolom: de waarden van de genoemde grootheden welke corresponderen met een bloedalcoholgehalte van 1 ‰ (BAG = 1 ‰)

mengsel	bijzonderheden	grootheid welke de hoeveelheid alcohol per hoeveelheid mengsel beschrijft	waarde van de grootheid, corresponderend met 1°/°bloedalcoholgehalte
<u>bloed</u>	dichtheid bloed $=1,06 \times 10^{-3} \text{ kg/m}^3$	massaconcentratie massafractie	1 kg/m^3 $0,94 \times 10^{-3}$
<u>uitgeademd</u> <u>gas</u>	druk=101,3 kPa temp= 34°C verzadigd met H ₂ O $Q_{\text{bloed/gas}}=2100^2$	massaconcentratie hoeveelheid stof- concentratie (molaire concen- tratie) massafractie hoeveelheid stof- fractie(molaire fractie) volumefractie	$0,48 \times 10^{-3} \text{ kg/m}^3$ $10,4 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$ $0,42 \times 10^{-3}$ $0,26 \times 10^{-3}$ $0,26 \times 10^{-3}$

BIJLAGE 2

DE FACTOR 2100

Volgens de conventie van Indiana University (1972) bestaat er een fysiologisch verband tussen de alcoholconcentratie in het bloed en die van het uitgeademde alveolaire gas. Voor elke individu is de verhouding van de concentraties ongeveer gelijk en constant:

$$\frac{\text{Bloedalcoholconcentratie}}{\text{Ademalcoholconcentratie}} \approx 2,1 \times 10^3$$

Theoretische achtergronden dáarbij zijn:

- a) Het uitgeademde gas heeft een gemiddelde temperatuur van ongeveer 34°C en de gemiddelde waterdampspanning is ongeveer gelijk aan de verzadigde waterdampspanning bij 34°C.
- b) Bij equilibratie van het bloed tegen gas in vitro, bij een temperatuur van 34°C, een druk van 101,3 kPa en met waterdamp verzadigd gas, is de gemiddelde waarde voor de partitievoëfficiënt voor alcohol

$$Q_{\text{bloed/gas}} = 2100.$$

In de praktijk voldoet de factor 2100 van de conventie niet geheel. Daarom wordt deze factor aangevochten.

Instrumenten om de ademalcohol te meten geven dikwijls direct de bloedalcoholconcentratie aan. Daarbij wordt gebruik gemaakt van het bovengenoemde fysiologisch verband en de factor 2100 of een andere empirische factor.

Voor de bij dit onderzoek toegepaste "Intoxilyzer" wordt de factor 2100 aangehouden.

BIJLAGE 3

DE PARTITIECOEFFICIËNT

Definitie

In een afgesloten vat bevindt zich een vloeistofmengsel en in de ruimte daarboven (headspace) een gasmengsel. Het systeem is in thermodynamisch evenwicht. Voor elke component van dat gas geldt dat de verhouding van de concentraties van die component in de vloeistof en in het gas constant is. Dit quotiënt wordt de "partitiecöefficient" genoemd. De partitiecöefficient hangt af van de samenstelling van de vloeistof, de soort van de gascomponent, de totale druk en de temperatuur.

Ook bij equilibratie van lichaamsvloeistoffen als bloed, urine en speeksel tegen gas bestaat er zo'n constante verhouding. Aangezien de samenstelling van de lichaamsvloeistoffen varieert met de persoon, de plaats en de tijd, gebruikt men daarbij dikwijls gemiddelde waarden voor de partitiecöefficienten.

Bij de equilibratie van bloed tegen ademgas geldt:

$$Q_{\text{bloed/gas}} = \frac{\rho_{\text{alc,bloed}}}{\rho_{\text{alc,gas}}}$$

waarin: $Q_{\text{bloed/gas}}$ = de partitiecöefficient voor alcohol
 $\rho_{\text{alc,bloed}}$ = de alcoholconcentratie in het bloed
 $\rho_{\text{alc,gas}}$ = de alcoholconcentratie in het gas.

Uit de definitie volgt dat een bepaald volume bloed evenveel alcohol bevat als een volume gas dat $Q_{\text{bloed/gas}}$ maal zo groot is.

Soms wordt de omgekeerde verhouding gebruikt:

$$Q_{\text{gas/bloed}} = \frac{\rho_{\text{alc,gas}}}{\rho_{\text{alc,bloed}}} = \frac{1}{Q_{\text{bloed/gas}}}$$

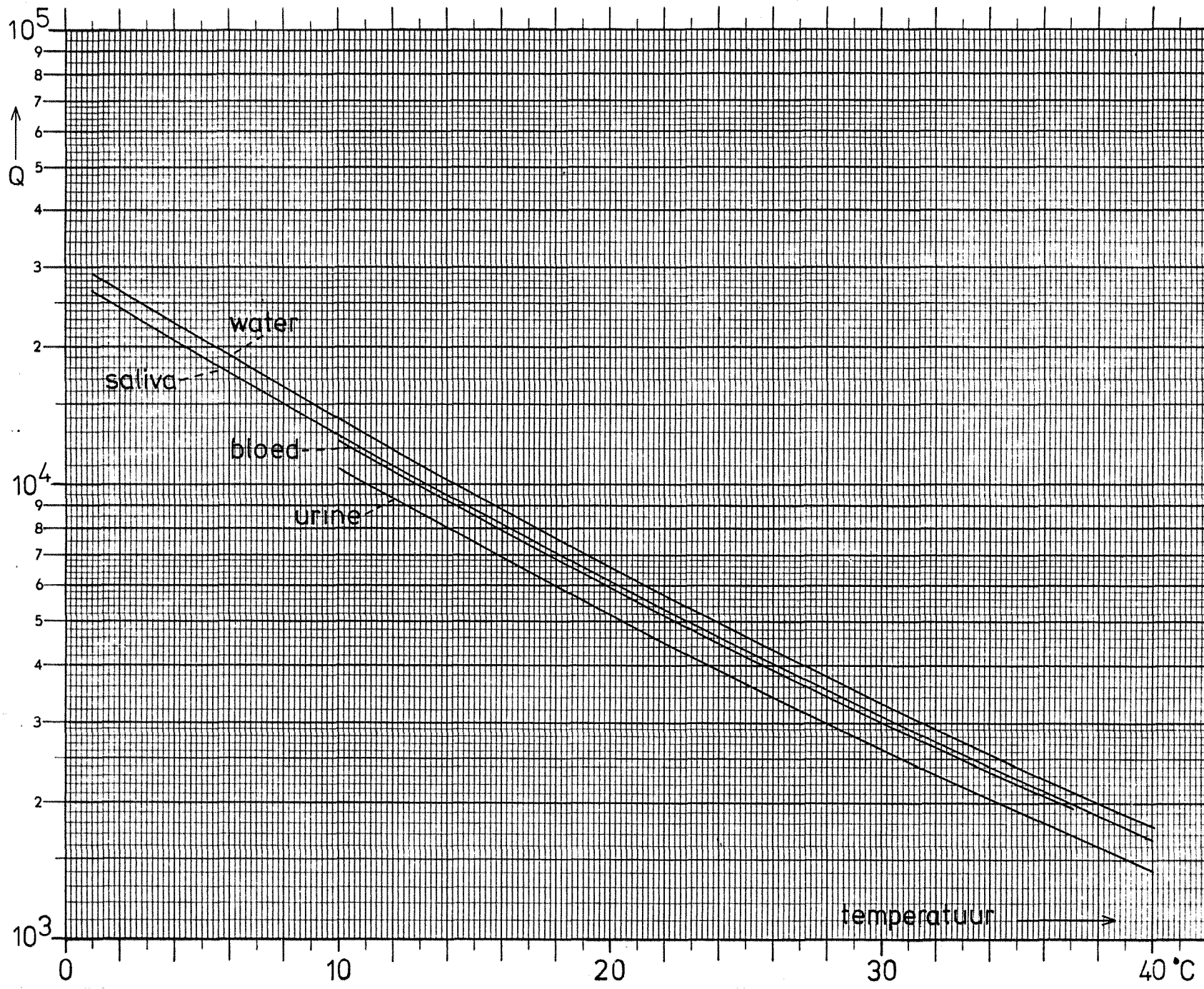
Invloed van de temperatuur

Een grafiek geeft voor enkele vloeistoffen tegen gas de partitiecöefficient voor alcohol als functie van de temperatuur. Zie figuur.

De partitiecöefficient voor alcohol bij 34°C en 101,3 kPa bedraagt voor water tegen gas 2550 en voor bloed tegen gas 2100.

De relatieve verandering van deze partitiecöefficienten met de temperatuur bedraagt 0,065/°C in de omgeving van 34°C.

Door de partitiecöefficienten logaritmisch uit te zetten (zie fig) wordt de interpolatie tussen de meetpunten vereenvoudigd.



BIJLAGE 4

DE VERANDERING VAN DE ALCOHOLCONCENTRATIE IN EEN VOCHTIG GAS

Bij het ademen van gasmengsels welke waterdamp bevatten en een gering alcoholgehalte, verandert het gasmengsel van toestand, waarbij de temperatuur, de totale druk, het volume en de partiële drukken van de componenten kunnen veranderen en waarbij eventueel door verdampen of condenseren van water de hoeveelheid waterdamp in het mengsel toe- of afneemt.

De daarbij optredende verandering van de alcoholconcentratie, ρ , in het gasmengsel wordt onderzocht.

Er worden vier gevallen behandeld: A, B, C en D.

In alle 4 gevallen wordt het gasmengsel van toestand 1 naar toestand 2 gebracht, waarbij het afgekoeld wordt.

In geval D wordt het daarna op nader aan te geven wijze in toestand 3 gebracht.

Voor die toestanden 1, 2 en 3 geldt:

$$p_1 = p_2 = p_3 = 101,3 \text{ kPa} (= 1 \text{ atm}).$$

$$T_1 = T_3 = 37^\circ\text{C}; T_2 < T_1; \text{ (de indices 1, 2 en 3 verwijzen naar de toestanden).}$$

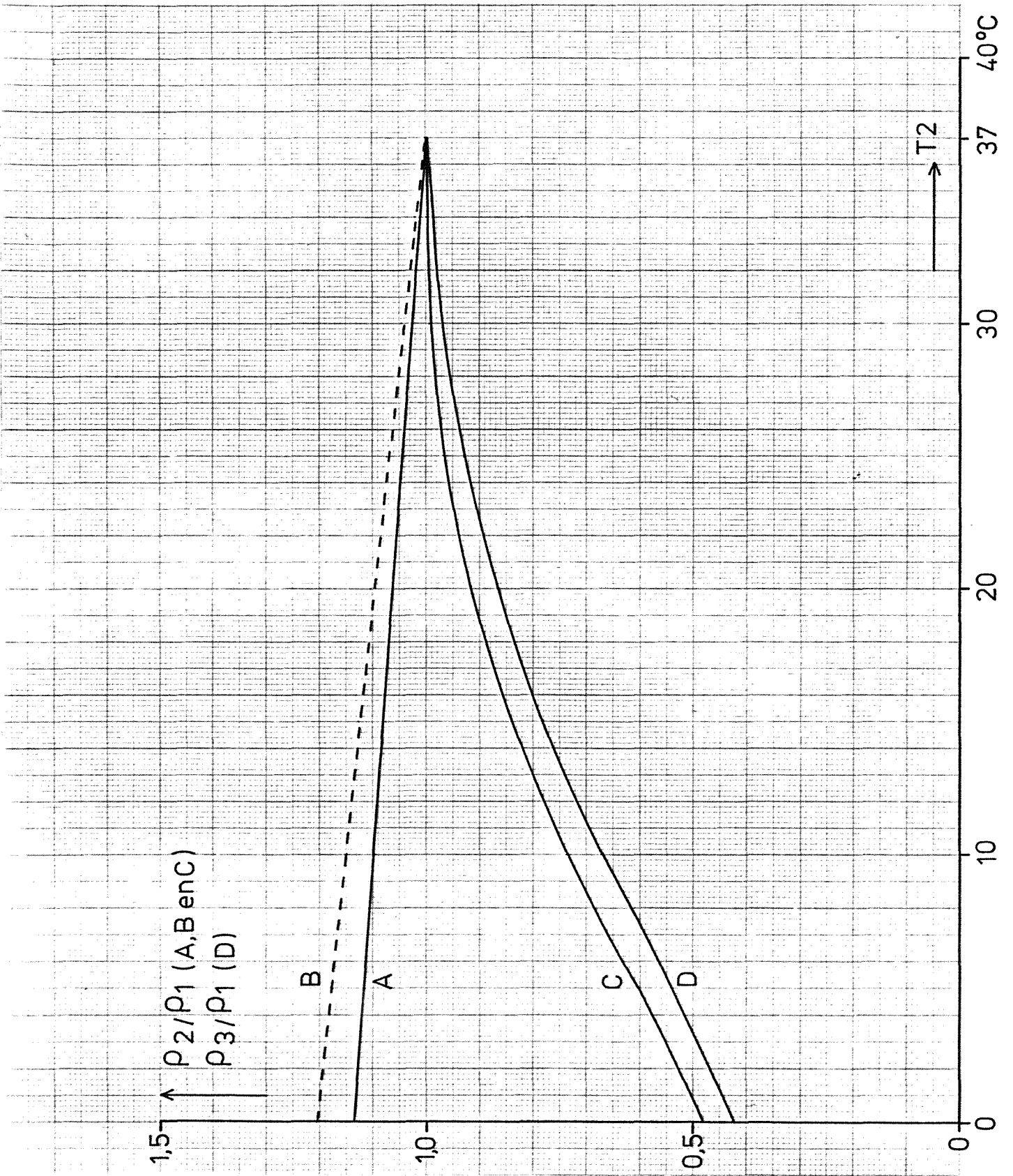
Bij deze toestandsveranderingen verandert de alcoholconcentratie van het gasmengsel. In de fig. wordt de verhouding van de alcoholconcentraties in de eindtoestand en de begintoestand aangegeven als functie van de temperatuur T_2 . De letters bij de curven komen overeen met de aanduiding van het geval.

- A) Het gas is in de toestanden 1 en 2 onverzadigd met waterdamp.
- B) Het gas is in toestand 1 verzadigd met waterdamp. Bij afkoeling naar toestand 2 treedt condensatie van waterdamp op. Er lost geen alcohol op in het gecondenseerde water. Dit is een denkbeeldig geval.
- C) Als geval B), maar er lost wel alcohol op in het gecondenseerde water; er vindt equilibratie van de alcohol plaats.
- D) Als geval C), maar daarna wordt het gas gescheiden van het water en vervolgens wordt het gas in toestand 3 gebracht.

Opmerking: Bij geval C) bevindt zich in toestand 2 een bepaalde fractie van de aanwezige alcohol in de gasfase. Deze fractie wordt juist weer gegeven door curve D.

Bij de berekening van deze curven is uitgegaan van de volgende punten:

- . voor onverzadigde gasmengsels gelden de wetten van ideale gassen,
- . de partiële druk van verzadigde waterdamp is een bekende functie van de temperatuur,
- . de partiticoëfficiënt voor alcohol bij de verdeling tussen water en lucht is een bekende functie van de temperatuur,
- . de alcoholconcentraties in het gas zijn zo laag dat de partiële druk van de alcohol verwaarloosd mag worden t.o.v. de totale gasdruk.



BIJLAGE 5

DE ENERGIECOËFFICIËNT E VAN HET GAS

De toestand van het vochtige gas (lucht) wordt beschreven met:

T = de temperatuur van het gas

p = de totale druk van het gas

p_{H_2O} = de partiële druk van de waterdamp in het gas

p_s = de verzadigingsdruk van waterdamp bij de betreffende temperatuur T

ϕ = de relatieve vochtigheid van het gas

$$\phi = \frac{p_{H_2O}}{p_s}$$

In het volgende worden 3 soorten gas onderscheiden:

soort gas	toestand van het gas				bijzonderheden
	nr.	p (kPa)	T (°C)	p_{H_2O} ϕ	
inademingsgas	1	101,3			
alveolair gas	2	101,3	37	1	$T_1 < T_3 < T_2$
uitademingsgas bij de lucht- wegopening	3	101,3		1	

De energiecoëfficiënt

Tijdens het inademen wordt gas van toestand 1 in de luchtwegen opgewarmd en verder bevochtigd tot gas van toestand 2. Zowel voor het opwarmen van het gas als voor het verdampen van het water op de wand is warmte-energie nodig. Deze warmte wordt onttrokken aan de wand, welke daarbij afkoelt.

Definitie:

$$E = \frac{\text{de aan de wand onttrokken warmte}}{\text{het volume van het ingeademde gas in toestand 2}}$$

De voor een inademing gedefinieerde energiecoëfficiënt E wordt bepaald door de toestand 1, dus door T_1 en $p_{H_2O,1}$ of ϕ_1 .

Tijdens het uitademen wordt gas van toestand 2 in de luchtwegen afgekoeld en gedeeltelijk ontvocht (door condensatie van waterdamp op de wand) tot gas in toestand 3.

Zowel bij het afkoelen van het gas als bij het condenseren van waterdamp wordt warmte-energie afgegeven aan de wand welke daardoor in temperatuur stijgt.

Definitie:

$$E = \frac{\text{de aan de wand afgegeven warmte}}{\text{het volume van het uitgeademde gas in toestand 2}}$$

De voor een uitademing gedefinieerde energiecoëfficiënt E wordt bepaald door de toestand 3, dus door T_3 (want $\phi_3 = 1$).

De grafiek voor de energiecoëfficiënt

De toestand van het gas kan afgebeeld worden in een grafiek met T en $p_{\text{H}_2\text{O}}$ als coördinaten.

In de fig. zijn curven getekend voor $p_{\text{H}_2\text{O}}$ als functie van T

a) bij enkele constante waarden van ϕ ($\phi = 0, 0,5$ en 1)

b) bij enige constante waarden van E ($E = 0, 20, 40, \dots, 140 \text{ kJ/m}^3$)

Opmerking: De curve voor $p_{\text{H}_2\text{O}}$ bij $\phi = 1$ is tevens de curve voor p_s .

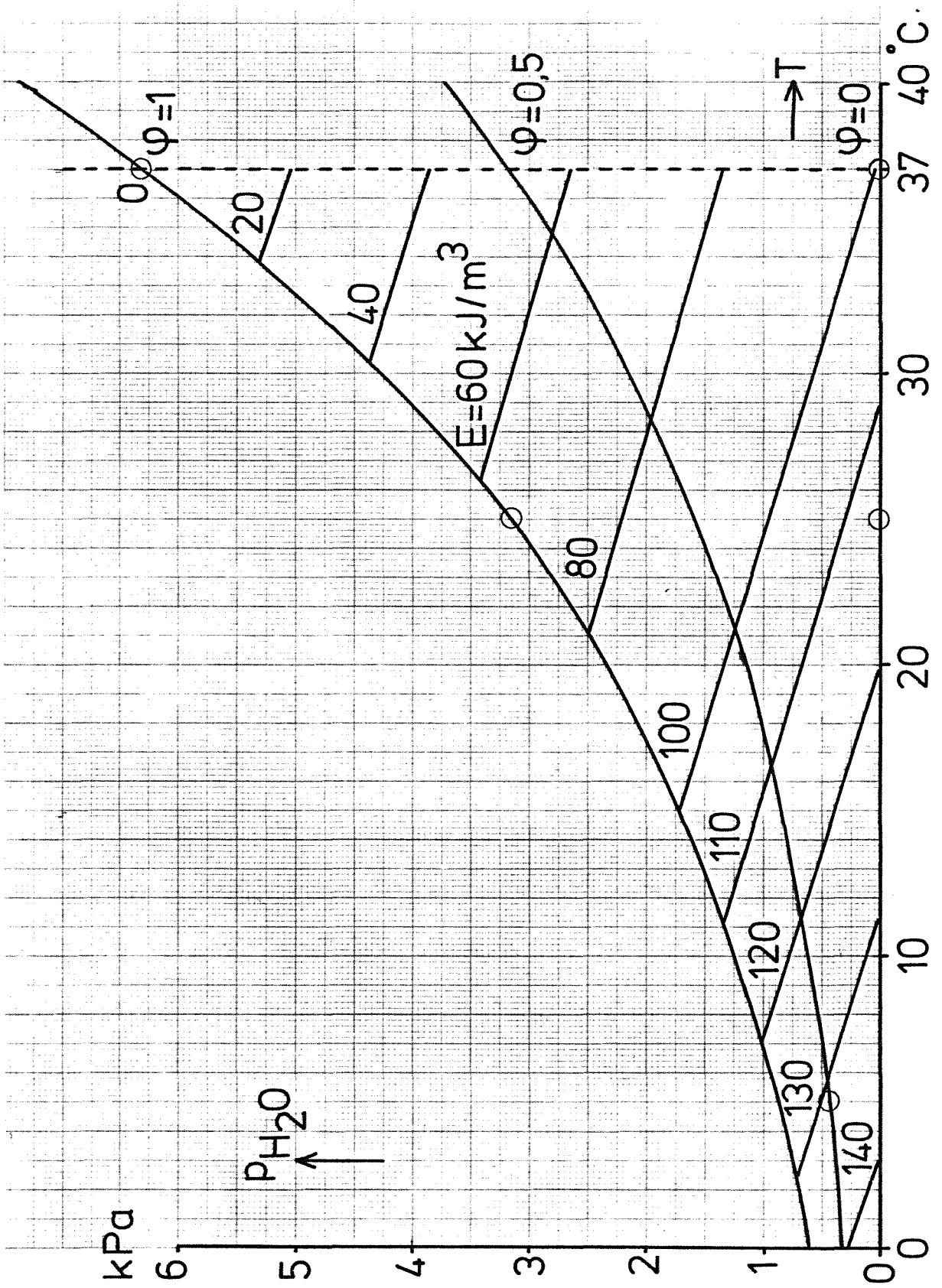
In de fig. kan bij elke toestand van het gas de bijbehorende waarde van de energiecoëfficiënt E worden afgelezen.

Voor een willekeurige in- resp. uitademing waarvan het ademvolume V_T is en waarbij een energiecoëfficiënt E behoort, is de hoeveelheid aan de lucht-wegwand onttrokken resp. afgegeven warmte-energie gelijk aan $E \times V_T$.

Bij de berekening van de grafiek zijn de volgende punten gebruikt:

- . voor onverzadigde gasmengsels gelden de wetten voor ideale gassen.
- . de dichtheid en de specifieke warmte van lucht
- . de verzadigingsdruk van waterdamp als functie van de temperatuur
- . de dichtheid van waterdamp.

Opmerking: De bovenstaande beschouwingen voor lucht gelden ook voor ademplucht met alcohol. De daarin optredende alcoholconcentraties zijn zo gering, dat hun invloed ook wat de verdampingswarmte betreft, verwaarloosd mag worden.



BIJLAGE 6

DE REBREATH BAG

Bij rebreathen in een zak wordt met regelmatig ademen na verloop van tijd een praktisch quasi-stationaire toestand bereikt, mits het cardio-respiratoire systeem niet beïnvloed wordt door de veranderende concentraties van O_2 en CO_2 in de zak. Om dit laatste te vermijden moet die quasi-stationaire toestand voldoende snel bereikt worden.

De tijd die nodig is om de quasi-stationaire toestand te bereiken hangt enerzijds af van het adempatroon (o.a. ademvolume en -frequentie), het volume van de zak en de dode ruimte van de luchtweg met de daarop aangesloten apparatuur; anderzijds van de uitwisseling van alcohol met de mucus op de luchtwegwand.

Om die benodigde tijd zo klein mogelijk te maken kan men proberen het adempatroon, het volume van de zak en de dode ruimte, zo gunstig mogelijk te kiezen.

Aangenomen wordt dat deze keuze overeenkomt met die voor het geval waarin er geen uitwisseling van alcohol met de mucus op de luchtwegwand plaatsvindt. Voor dit laatste geval kan men het volgende model gebruiken.

Beschrijving van het model

- . de ademhaling is regelmatig
- . er is volledige menging in de zak
- . de alveolaire alcoholconcentratie is constant
- . aan het eind van elke in- en uitademing is de dode ruimte geheel ververst
- . er vindt in de luchtweg geen uitwisseling van alcohol plaats tussen het gas en de mucus op de wand.

De n^o ademcyclus bestaat uit de n^o inademing, gevolgd door de n^o uitademing.

Aan het begin van de 1^o inademing wordt de persoon op de zak aangesloten.

Aan het begin van de 1^o inademing is de alcoholconcentratie in de zak nihil.

ρ_n is de alcoholconcentratie in de zak aan het eind van de n^o uitademing.

ρ_A is de alveolaire alcoholconcentratie.

A_n is de relatieve afwijking van ρ_n t.o.v. ρ_A : $A_n = \frac{\rho_A - \rho_n}{\rho_A}$

V_n is het totale volume van het ingeademde gas van de 1^o t/m de n^o inademing:

$$V_n = n \cdot V_T$$

V_T = ademvolume

V_D = volume van de dode ruimte

V_B = volume van de zak

V_g = volume van de luchtweg

relatie: $V_g \leq V_D \leq V_T \leq V_B$

Aan A_n wordt een bovengrens gesteld en wel $A_n \leq 0,01$.

De eis dat A_n zo snel mogelijk aan deze voorwaarde voldoet komt overeen met de eis dat de bijbehorende waarde V_n minimaal is,

k = de kleinste waarde van n waarvoor $A_n \leq 0,01$, dan is dus $A_{k-1} > 0,01$ en $A_k \leq 0,01$, en de genoemde eis: V_k moet zo klein mogelijk zijn.

Pas na k ademcycli is A_k voldoende klein en daarbij moet V_k ook nog zo klein mogelijk uitvallen.

Men kan bij de n^o uitademing van het model de massabalans opstellen voor de alcohol in de zak en daaruit formules afleiden met behulp waarvan de volgende grafiek geconstrueerd is:

In de grafiek is V_k/V_D uitgezet tegen V_T/V_D

1° voor constante waarden van V_T/V_B (getrokken kurven)

2° voor constante waarden van k (gestreepte kurven)

In de grafiek kan men bij elke combinatie van V_D , V_B en V_T de bijbehorende waarden van V_k/V_D en k aflezen.

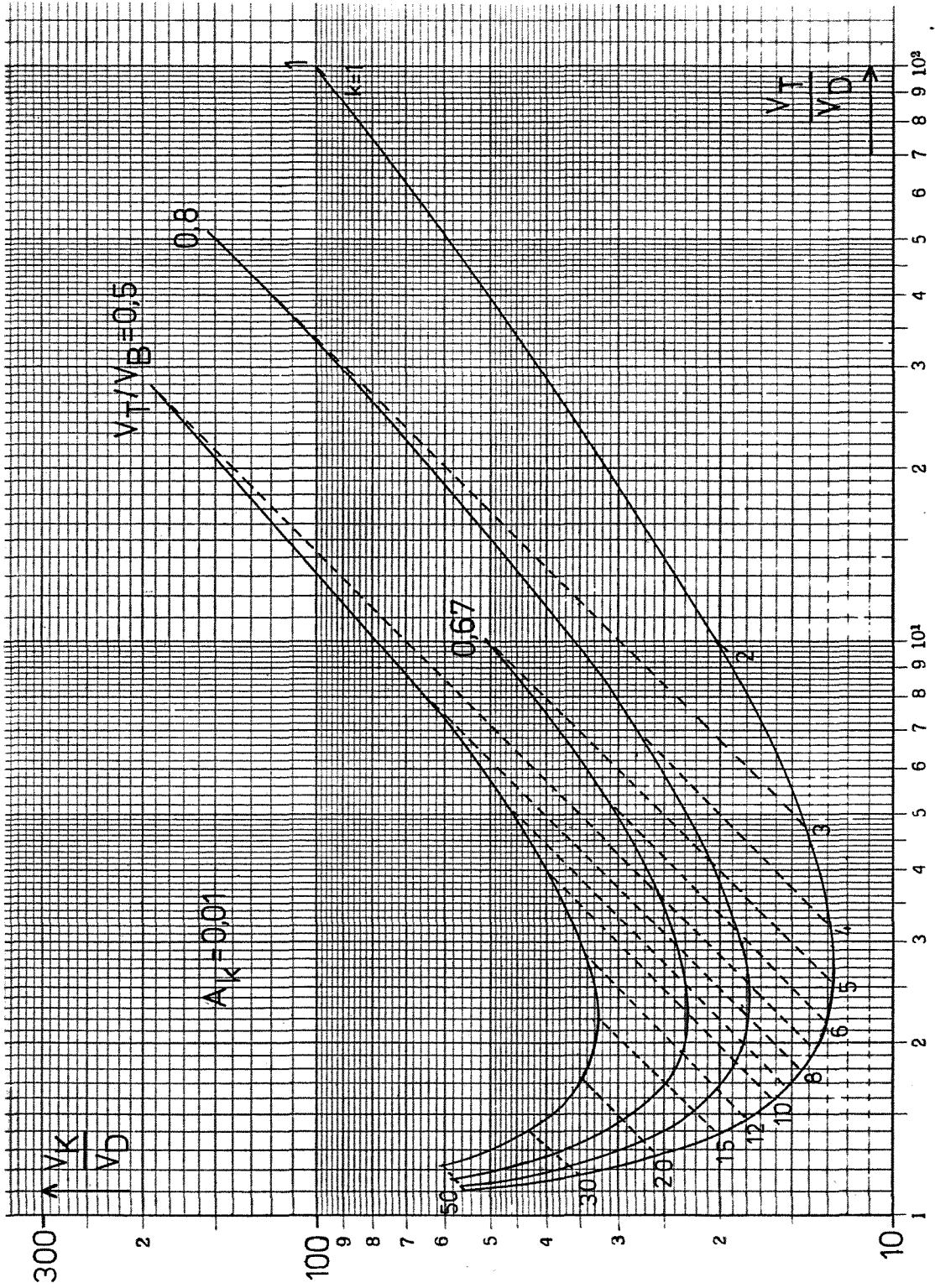
Uit de grafiek volgt: Om bij een gegeven luchtwegvolume V_g een zo laag mogelijk V_k te bereiken moet men:

1) V_D zo klein mogelijk houden (dus de dode ruimte van de apparatuur zo klein mogelijk houden)

2) $V_T \approx 2,5 \times V_D$ nemen

3) V_B zo klein mogelijk kiezen (de kleinst mogelijke waarde van V_B is V_T).

Toegepast op een normale persoon met een geschatte waarde voor V_D van 0,2 l levert dit: $V_T = 0,5$ l en $V_B = 0,5$ l, waarbij $V_k = 2,5$ l en $k = 5$.



BIJLAGE 7Het ijkgas en de simulator

De gebruikte meetinstrumenten voor het ademalcoholgehalte worden geijkt met een ijkgas dat van een zgn. "simulator" afkomstig is. De simulator bootst het uitgeademde gas na van een persoon met een bepaald bloedalcoholgehalte (BAG). De simulator levert als ijkgas vochtige lucht met een bekende alcoholconcentratie. In de simulator borrelt lucht bij een constante temperatuur van 34°C door een bekende oplossing van alcohol in water. Met behulp van de bijbehorende partiticoëfficiënt kan de alcoholconcentratie van het ijkgas ($\rho_{ijk, 34^\circ C}$) worden berekend. Ook kan deze uit de gebruiksaanwijzing van de simulator worden overgenomen.

Bij een andere temperatuur, t , van de simulator is de concentratie van het ijkgas:

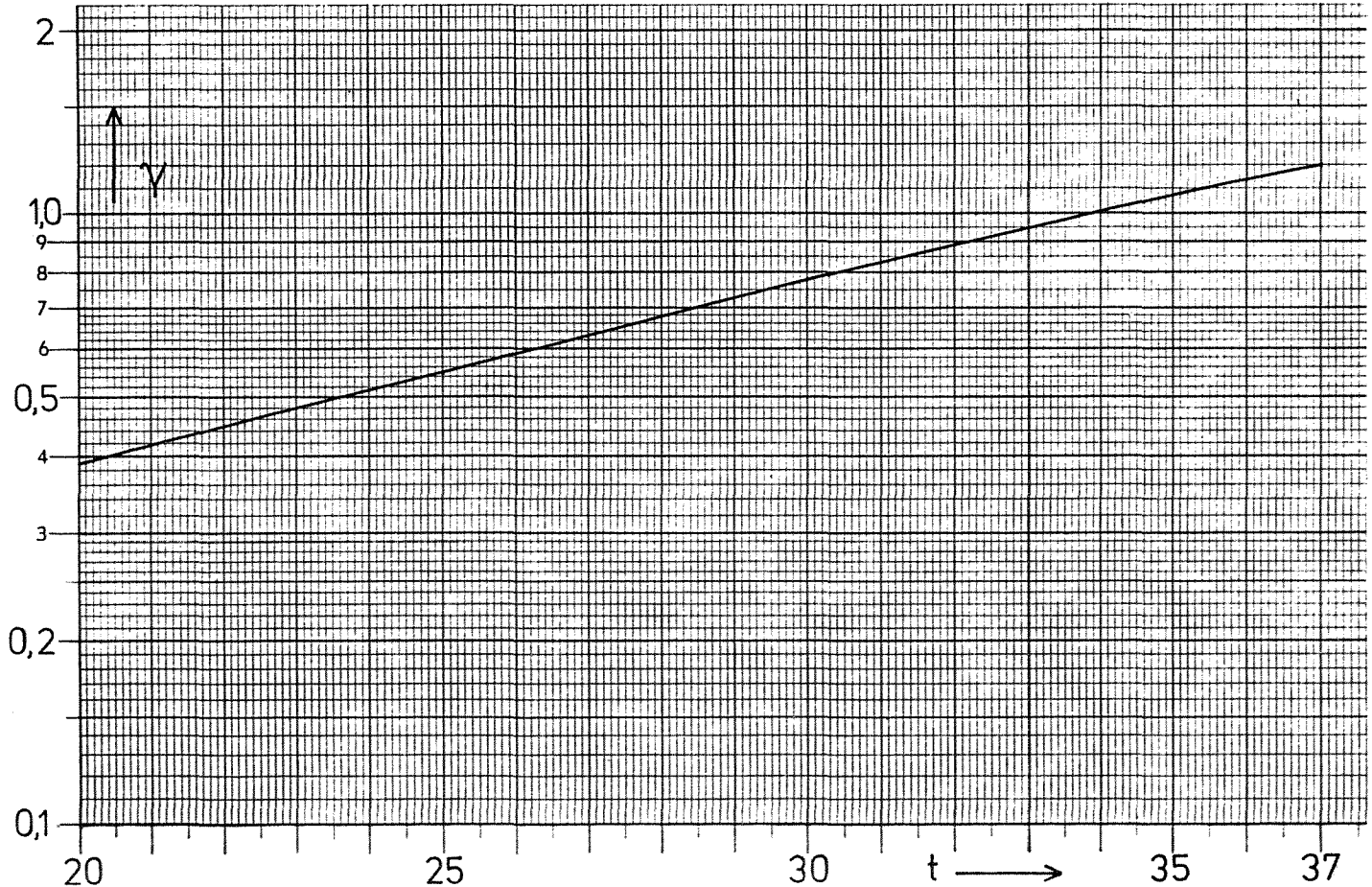
$$\rho_{ijk, t} = \gamma(t) \times \rho_{ijk, 34^\circ C}$$

met:

$$\gamma(t) = \frac{Q_{34^\circ C}}{Q_t}$$

en Q_t = de partiticoëfficiënt voor alcohol bij de temperatuur t .

De functie $\gamma(t)$ is in een grafiek uitgezet.



BIJLAGE 8De vlamionisator

Om de snelle veranderingen van de alcoholconcentratie in het ademgas bij de luchtwegopening continu te kunnen volgen en meten is gezocht naar een daar-toe geschikt meetinstrument. Daarvoor is een in het MFI aanwezige vlamionisator* gekozen. Dit instrument wordt gebruikt om snelle concentratieveranderingen van anesthesiegas te meten. De vlamionisator is vooral gevoelig voor koolwaterstofgassen en bleek voldoende gevoelig te zijn om de alcoholconcentratie in het ademgas te meten. Later bleek de insteltijd voor alcohol damp te lang te zijn.

Door een korter en dunner (verwarmd) aanzuigcapillair aan te brengen werd de insteltijd klein genoeg.

In deze vorm bleek het apparaat nogal grillig te zijn: startproblemen, verloop van het nulpunt en de gevoeligheid, ruis en spetters.

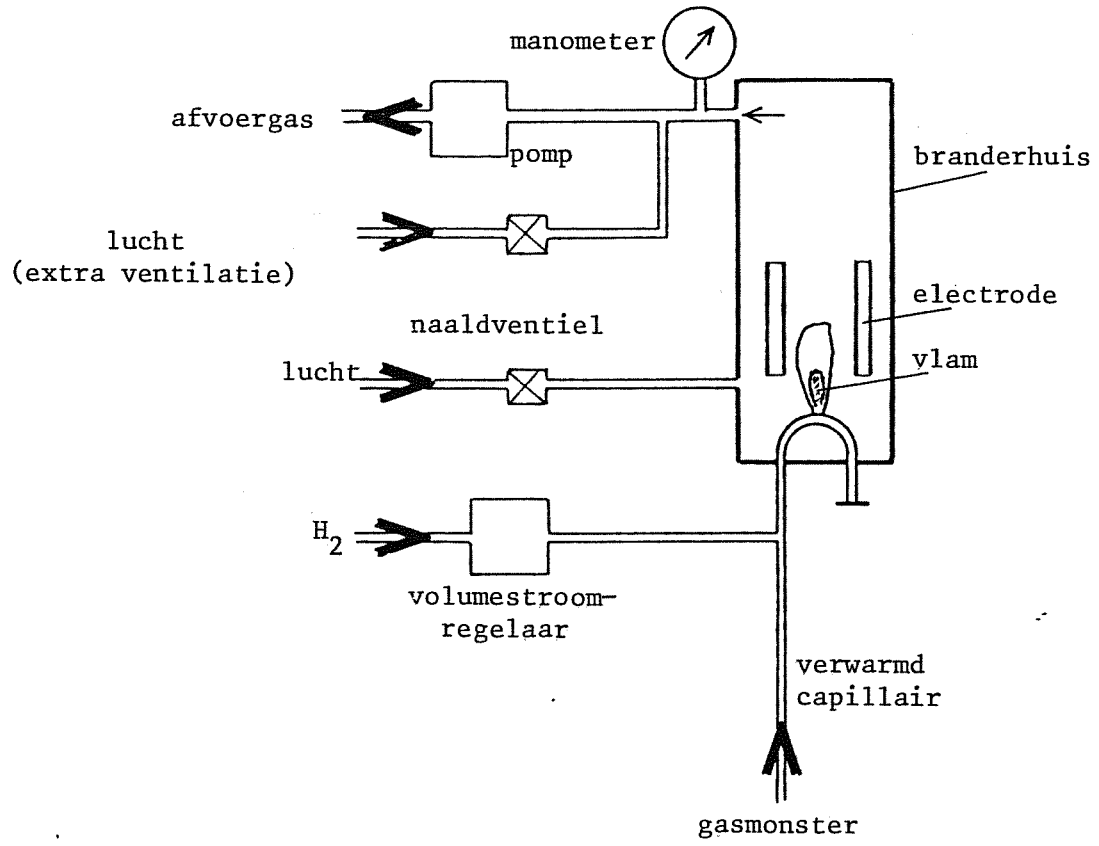
Daarvoor zijn twee oorzaken gevonden:

- a) Er trad condensatie op in de gasafvoer van de vlam waardoor alle gasstromen in het apparaat onregelmatig werden; dit is verholpen door een extra ventilatie in die gasafvoer aan te brengen, zie figuur . Daarna was de druk in het branderhuis 0,6 bar en de insteltijd van het meetinstrument $\approx 0,1$ s.
- b) De lucht in de onderzoekruimte, die door de vlamionisator aangezogen wordt, bevatte geringe concentraties koolwaterstoffen; eenmaal t.g.v. het gebruik daarvan door collega's in dezelfde onderzoekruimte, een andere keer afkomstig van schilderswerkzaamheden elders in het MFI en aangevoerd via het ventilatiesysteem van het gebouw. Ook de door de proefpersonen ingeademde lucht was hierdoor verontreinigd. De oorzaak van de storingen is weggenomen.

Een ander nulpuntsprobleem doet zich voor bij het meten aan uitgeademd gas. Voor een belangrijk deel van de proefpersonen, die geen alcohol genuttigd hadden, geeft de ionisator een langzaam verlopende uitslag. Dit verschijnsel wordt toegeschreven aan darmgassen (o.a. CH_4), die via het bloed en de longen in het ademgas terecht gekomen zijn. De betreffende personen zijn van het verdere onderzoek uitgesloten.

Met het bovenstaande rekening houdend kan redelijk met de vlamionisator gemeten worden. Een specifiek voor alcohol gevoelig meetinstrument verdient natuurlijk de voorkeur.

*Deze vlamionisator is een prototype van de Anaesthetic Gas Monitor, model AG101 van WTI (Wetenschappelijk Technische Instrumentatie BV).



Schema vlamionisator