
Samenvatting

Electrische Impedantie cardiography, ook wel bio-impedantie cardiografie genoemd, is ooit geïntroduceerd als een goedkope en niet-invasieve manier om parameters van de hartfunctie en bloedsomloop te meten. Met deze methode wordt geprobeerd om de hartfunctie parameters te bepalen uit elektrische impedantie veranderingen die gemeten worden over de borstkas. Hiervoor wordt door middel van een aantal electrodes een stroom door het lichaam gestuurd en met andere electrodes wordt de spanning over de borstkas gemeten als functie van de tijd. Met de gemeten spanning en bekende geïnjecteerde stroom kan de magnitude van de elektrische impedantie (EI) van de borstkas berekend worden.

Een van de hartfunctie gerelateerde parameters die mogelijk met de EI van de borstkas bepaald kan worden is de hoeveelheid bloed die per hartslag in de aorta wordt gepompt. Dit heet het Slag Volume (SV). Het idee is dat door het pompen van bloed in de aorta, de diameter van de aorta toeneemt en als gevolg daarvan de EI van de borstkas afneemt. Daarom wordt aangenomen dat een hartsynchrone afname van het EI-sigitaal, gerelateerd is aan SV. Alhoewel deze denkwijze simpel lijkt, laat de uitgebreide literatuur over dit onderwerp zien dat er een aantal valkuilen zijn.

De meest fundamentele tegenwerping is dat het meest gebruikte elektrische model van de thorax, het zogenoemde parallelle cilinder model, niet adequaat is. Dit model gaat er vanuit dat de enige bron van het EI-sigitaal de aorta is (die gerepresenteerd wordt door een cilinder) en dat de aorta omsloten wordt door een andere cilinder die de thorax voorstelt. De elektrische eigenschappen van de thorax worden als tijdsonafhankelijk gezien, in ieder geval als de tijdsduur van een aantal hartslagen wordt beschouwd. Er zijn echter andere mogelijke bronnen van het EI-sigitaal, zoals andere grote bloedvaten (longslagader, vena cava), het hart, spierweefsel, de longen. Om het slagvolume te kunnen berekenen moet de bijdrage van de aorta aan het EI-sigitaal dus gescheiden kunnen worden van de bijdragen van de andere bronnen.

Zelfs als het mogelijk is de bijdrage van de aorta te isoleren, dan blijft er een ander probleem bestaan. De elektrische eigenschappen van bloed veranderen als dit gaat stromen. Als het hart bloed pompt in de aorta, zorgen mogelijk twee verschillende processen voor een meetbare verandering van het EI-signaal. Ten eerste zal een toename van de diameter van de aorta zorgen voor een afname van de EI. Ten tweede zullen door het gaan stromen van het bloed de rode bloedcellen zich gaan oriënteren in de stroomrichting en bij hogere stroomsnelheden zelfs van vorm gaan veranderen. Als gevolg hiervan zal de soortelijke weerstand van bloed afnemen en dit veroorzaakt ook een afname van de EI. Als SV uit het EI-signaal bepaald moet worden is het dus van belang om te weten wat de relatie is tussen het pompen van bloed in de aorta, de diameter verandering van de aorta en de verandering van soortelijke weerstand van het bloed.

Stel dat een gemeten EI verandering van de borstkas veroorzaakt zou worden door alleen diameter veranderingen (of equivalent daar aan volume veranderingen) van de aorta. Dan moet de vraag gesteld worden hoe SV uit de volume verandering van de aorta bepaald kan worden? Tijdens de hartcyclus stroomt bloed niet alleen de aorta in, maar gelukkig stroomt er ook bloed uit de aorta naar de rest van het lichaam. Hiervoor moet gecorrigeerd worden als SV bepaald wordt uit volume veranderingen van de aorta. Dit wordt het 'uitstroom-probleem' (Engels: Outflow-problem) genoemd en het is tot nu toe nog niet adequaat opgelost. Er is dus nog geen goede schatter van SV op basis van het EI-signaal.

In dit proefschrift worden de bovenstaande problemen behandeld door het stellen van de volgende fundamentele vragen:

1. Kan de bijdrage van de aorta aan het EI-signaal gescheiden worden van de bijdragen van andere mogelijke bronnen?
2. Kan de bijdrage aan het EI-sigaaal van de verandering van de soortelijke weerstand van bloed door stroming gequantificeerd worden?
3. Kan het 'uitstroom-prombleem' worden opgelost.

Een meer praktische vraag die ook aan de orde komt is:

4. Kan het aantal electrodes dat nodig is voor EI cardiografie worden gereduceerd?

Het reduceren van het aantal electrodes dat nodig is om het EI-signaal te meten is comfortabeler voor de patiënt en praktischer voor medisch personeel, met name als gemeten moet worden op de Intensive Care.

Is de aorta de belangrijkste bron van het EI-signaal?

In *hoofdstuk 2* wordt een methode geïntroduceerd waarmee bloed volume veranderingen van organen in de borstkas gemeten kunnen worden. Het EI-signaal wordt gemeten met een rij electrodes die dicht bij elkaar zijn geplaatst over de hele borstkas. Met een special ontworpen schatter wordt zo de totale oppervlakte verandering van alle organen in plakken van de borstkas gemeten. Deze metingen zijn uitgevoerd op drie mannelijke proefpersonen en de resultaten zijn vergeleken met oppervlakte veranderingen van de organen die met Magnetic Resonance Imaging (MRI) zijn gemeten. Uit deze laatste metingen zijn oppervlakte veranderingen van de aorta, vena cava, de carotiden en het hart gemeten. Met de EI-metingen en MRI-metingen zijn de volume veranderingen van deze organen in de hele borstkas bepaald en in het gedeelte van de borstkas waar de aorta boog zich bevindt.

De resultaten tonen een opmerkelijke overeenkomst tussen de volume veranderingen gemeten met EI en met MRI. De volume veranderingen gemeten met EI dicht bij het hart corresponderen goed met volume veranderingen gemeten met MRI waarbij bijdragen van de aorta, vena cava, carotiden en het hart zijn meegenomen. Als de volume veranderingen op een grotere afstand van het hart worden gemeten met EI (met de electrodes aan de zijkant van de borstkas geplaatst), dan is de overeenkomst goed met gemeten MRI volume veranderingen waarbij de bijdrage van het hart is weggelaten. Dit resultaat toont aan dat de aorta niet de enige bron van het EI signaal is, als het signaal over de hele borstkas gemeten wordt. Het gevolg hiervan is dat het parallelle cilinder model geen goede representatie is van (de elektrische eigenschappen van) de borstkas. De bijdrage van het hart is aanzienlijk en verkleint de totale gemeten volume verandering met eenderde tijdens systole (dit is de fase van

de hartcyclus waarin bloed in de aorta gepompt wordt en het hart in volume afneemt).

De resultaten in dit hoofdstuk laten echter ook zien dat de zaken anders liggen als het gebied waarin volume veranderingen worden gemeten, wordt gereduceerd tot het gebied in de borstkas waarin de aorta boog zich bevindt. In dit geval komen de volume veranderingen die met EI zijn gemeten goed overeen met volume veranderingen van de aorta die met MRI gemeten zijn. Daarbij komt nog dat EI-metingen dicht bij het hart bijna gelijk zijn aan EI-metingen verder weg van het hart (correlatie coëfficiënten tussen deze metingen lagen tussen de 0.932 en 0.987). Dit suggereert dat in het gebied van de aorta boog de aorta de belangrijkste bron is en dat het parallelle cilinder model valide is.

Drie bezwaren kunnen op dit moment aangetekend worden, waarvan twee van fundamentele aard en een van een meer praktische aard. Het eerste fundamentele bezwaar betreft de electrode configuratie waarmee gemeten is. De EI-signalen zijn gelijktijdig aan de linker kant en rechter kant van de borstkas gemeten. Als het EI-signalen alleen links of rechts gemeten worden, dan wordt de goede overeenkomst met MRI mogelijk niet gevonden. Het tweede fundamentele bezwaar betreft de bijdrage van de afname van de soortelijke weerstand van bloed door het gaan stromen van bloed. Bij het ontwikkelen van de EI schatter in *hoofdstuk 2* is ervan uitgegaan dat de soortelijke weerstand van stromend bloed 10% kleiner is dan dat van stilstaand bloed. Deze aanname zal hard gemaakt moeten worden. Het derde bezwaar van meer praktische aard betreft de plaatsing van de electrodes. Voor klinisch gebruik is het niet wenselijk dat de electrodes precies in het gebied van de aorta boog moeten worden geplaatst om een goede schatting te van de volume verandering van de aorta te kunnen krijgen.

In *hoofdstuk 3* worden zowel het fundamentele als het praktische bezwaar van de electrode configuratie onderzocht. Het doel was om te onderzoeken of het aantal electrodes voor EI cardiografie gereduceerd kan worden. Daarmee wordt een gedeelte van het praktische bezwaar wegenomen. Tijdens het onderzoek werd echter ook een indicatie verkregen of EI-signalen die afzonderlijk links en rechts gemeten worden, overeenkomen met signalen die gelijktijdig links en

rechts gemeten worden. Uit vergelijking van zes verschillende electrode configuraties blijkt dat er een groot verschil is tussen de verschillende signalen. Dit wijst er op dat het fundamentele bezwaar betreffende de electrode configuratie terecht lijkt.

Kan de bijdrage aan het EI-sigaal van de verandering van de soortelijke weerstand van bloed door stroming gequantificeerd worden?

Alhoewel er in de literatuur consensus is over het feit dat de soortelijke weerstand van bloed verandert als bloed gaat stromen, is de grootte van het effect in-vivo nog onderwerp van debat. Waar sommigen op basis van in-vitro experimenten concluderen dat de afname wel 20% kan zijn ten opzicht van stilstaand bloed, beargumenteren anderen dat dit een overschatting van het zogenoemde resistiviteit-effect is. Sommige schattingen komen niet verder dan een afname van 5% van de soortelijke weerstand van stromend bloed in-vivo.

In *hoofdstuk 4* wordt een theorie ontwikkeld, die de conductiviteit (dit is het reciproke van de soortelijke weerstand) van stromend bloed berekent, op basis van oriëntatie en vervorming van rode bloedcellen door schuifspanning. De resultaten verkregen met deze theorie laten een goede overeenkomst zien met resultaten verkregen uit in-vitro experimenten. De theorie is ontwikkeld op basis van de aanname dat bloed laminair en stationair stroomt in een starre buis, de zogenaamde Poisseuille-stroom. In-vivo, echter, is het stroom-profiel van bloed niet laminair en zeker niet stationair. Het theoretische resultaat kan echter beschouwd worden als een 'worst-case' scenario van het te verwachten effect, omdat het niet laminair en stationair zijn van de bloedstroom in-vivo, de mate van oriëntatie en vervorming vermindert. Het gevolg is dat de te verwachten afname van de soortelijke weerstand in-vivo dus altijd minder zal zijn dan de berekende afname op basis van Poisseuille-stroom.

In *hoofdstuk 5* wordt de theorie uit *hoofdstuk 4* gecombineerd met de methode die geïntroduceerd is in *hoofdstuk 2*. Weer zijn EI-signalen gemeten op de borstkas met electrodes die dicht bij elkaar zijn geplaatst. Ook zijn met MRI weer de oppervlakte veranderingen van de organen in de borstkas gemeten, maar daar bovenop is ook de stroomsnelheid van bloed in de aorta bepaald. De metingen zijn verricht op vier proefpersonen (twee mannen en

twee vrouwen). Uit de metingen is een schatting van de fout verkregen die optreedt als de pulstiele verandering van de soortelijke weerstand van bloed tijdens de hartcyclus wordt verwaarloosd in de berekening van het aorta volume. De resultaten laten zien dat de fout die geïntroduceerd wordt ligt tussen de 2% en 10%, afhankelijk van het stroomprofiel van bloed. Er mag dus geconcludeerd worden dat de verandering van de soortelijke weerstand van bloed maar een kleine bijdrage levert aan een eventueel gemeten verschil tussen volume veranderingen van de aorta die gemeten zijn met EI en MRI.

Waar op de borstkas is de aorta de belangrijkste bron van het EI-signaal?

In *hoofdstuk 5* is de methode die in *hoofdstuk 2* is ontwikkeld weer toegepast op vier proefpersonen, maar nu zijn de EI-signalen links en rechts op de borstkas afzonderlijk gemeten. Ook zijn de EI-signalen op de centrale lijn over het borstbeen gemeten. De resultaten bevestigen wat al was gevonden in *hoofdstuk 3*, namelijk dat er grote verschillen bestaan tussen de EI-signalen die links en rechts worden gemeten. Daar komt nog bij dat waar in *hoofdstuk 2* in het gebied van de aorta boog goede overeenstemming was tussen de EI-signalen die dichtbij en verder weg van het hart gemeten waren, de resultaten uit *hoofdstuk 5* dit tegenspreken. Er zijn grote verschillen gevonden tussen de volume veranderingen die gemeten zijn met verschillende electrode configuraties en geen van deze configuraties lijkt de volume verandering van de aorta goed te kunnen meten, met als mogelijke uitzondering een configuratie waarbij de elektroden aan de linker zijkant van de borstkas geplaatst worden. Dit is de enige configuratie die enige overeenkomst laat zien tussen de volume veranderingen die met EI zijn gemeten en de volume verandering van de aorta die met MRI gemeten is.

Een conclusie kan met zekerheid getrokken worden: het parallelle cilinder model is geen goede representatie van de elektrische eigenschappen van de borstkas, zelfs niet in het gebied van de aorta boog. Het uitbreiden van het parallelle cilinder model naar een parallelle geleidersmodel (dus onafhankelijk van de geometrie van de geleider), zoals gedaan is in *hoofdstuk 2*, lost het probleem niet op. De enige oplossing is het parallelle cilinder model te vervangen door een model dat de meervoudige bronnen van het EI-signaal in

rekening brengt. Zo een model moet tenminste aan de eis voldoen dat het de verschillende bijdragen van de organen in de borstkas op verschillende plaatsen op de borstkas op een correcte manier voorspelt.

Kan het 'uitstroom-probleem' worden opgelost?

Om het 'uitstroom-probleem' aan te pakken, is in *hoofdstuk 6* een hemodynamisch model gebruikt, op basis waarvan een SV-schatter is ontworpen die corrigeert voor het wegstromen van bloed uit de aorta tijdens de hartcyclus. Deze schatter bevat drie onafhankelijke variabelen: het tijdsinterval tussen twee opeenvolgende hartslagen; het tijdsinterval waarin het hart bloed pompt in de aorta; en de volume verandering van de aorta tussen eind-diastole en eind-systole. Verder is het parallelle cilinder model gebruikt om de volume verandering van de aorta te relateren aan de EI verandering van de aorta. Simulatie resultaten laten zien dat deze schatter beter presteert dan traditionele schatters die ofwel niet, danwel niet adequaat corrigeren voor de uitstroom van bloed uit de aorta. De voor de hand liggende vraag is nu hoe deze schatter presteert op signalen gemeten aan patiënten of gezonde proefpersonen. Voor dat dit kan gebeuren, moeten echter twee belangrijke obstakels overwonnen worden.

Ten eerste is in dit proefschrift aangetoond dat het parallelle cilinder model geen goede representatie van de thorax is. Dit betekent niet dat de, in dit proefschrift geïntroduceerde, uitstroom correctie niet valide is. De uitstroom correctie is gebaseerd op het hemodynamische model en is dus onafhankelijk van het elektrische model van de thorax. Het elektrische model is alleen nodig om volume veranderingen van de aorta te relateren aan gemeten EI veranderingen, maar zoals hierboven uiteen is gezet is nog niet vast te stellen welk elektrisch model of welke electrode configuratie het meest geschikt is om de klus te klaren.

Ten tweede moeten voor een goede correctie het tijdsinterval tussen twee opeenvolgende hartslagen en het tijdsinterval waarin het hart bloed pompt in de aorta bepaald worden. Het eerste interval kan makkelijk uit het ECG bepaald worden, dat gelijktijdig met het EI-signaal geregistreerd wordt. Het schatten van het tweede interval echter is niet in dit proefschrift behandeld en

kan in sommige (pathalogische) gevallen tot problemen leiden. Verkeerde schattingen van het tijdsinterval waarin het hart bloed pompt in de aorta kan leiden tot grote fouten in SV schattingen.

Kan het aantal electrodes dat nodig is voor EI cardiografie worden gereduceerd?

Zoals eerder al was gezegd, is in *hoofdstuk 3* onderzocht of het aantal electrodes dat nodig is om het EI-cardiogram te meten, gereduceerd kan worden. De resultaten laten zien dat het reduceren van electrodes die de stroom in het lichaam injecteren, weinig effect hebben op de schatting van het SV.

Het reduceren van het aantal elektroden die de spanning over de borstkas meten, geeft echter aanzienlijke verschillen in SV schatting, met name als de electrodes alleen aan de rechter kant van de borstkas worden geplaatst. Deze configuratie resulteerde in een aanzienlijke verlaging van het gemiddelde SV gemeten over de hele groep proefpersonen. Als de electrodes alleen aan de linkerkant van de borstkas worden geplaatst, dan verandert het gemiddelde slagvolume gemeten over de hele groep niet significant, maar kunnen aanzienlijke verschillen (meestal reductie) optreden in SV schattingen van individuele proefpersonen. De prijs die betaald wordt voor het verminderen van het aantal spanningsmetende elektroden is een mogelijke reductie in het geschatte slagvolume.

Dit betekent echter niet dat een configuratie met twee spanning metende electrodes links minder goed presteert dan de traditionele configuratie (met spanning metende elektroden aan beide zijden van de borstkas). De enige conclusie die getrokken kan worden is dat de twee configuraties niet equivalent zijn. Om de superioriteit van een van beide electrode configuraties aan te tonen, moeten de SV schattingen van deze configuraties worden vergeleken met een referentie methode (MRI of dilutie methoden). Voordat dit gedaan kan worden moet echter de SV schatter die in *hoofdstuk 6* is ontwikkeld gevalideerd worden. Zoals gezegd moet dan eerst onderzocht worden hoe het tijdsinterval waarin het hart bloed pompt in de aorta robuust en accuraat gemeten kan worden.

Conclusie

- 1) De aorta is de belangrijkste bron van het EI-signaal van de borstkas als het signaal gemeten wordt in het gebied van de aorta boog met spanning metende electrodes die aan beide zijden van de borstkas geplaatst zijn.
- 2) Als spanning metende electrodes echter aan verschillende kanten van de borstkas afzonderlijk worden geplaatst, dan worden er grote verschillen gevonden tussen gemeten volumes.
- 3) Een gevolg hiervan is dat het parallele cilinder model geen goede representatie is van de elektrische eigenschappen van de borstkas.
- 4) Als spanning metende elektroden aan maar een kant van de borstkas geplaatst worden, dan lijkt de linkerkant de beste kant om de aorta als belangrijkste bron te kunnen meten.
- 5) De verandering van de soortelijke weerstand van bloed door pulsatiele bloed stroming is geen grote bijdrager aan het EI-signaal. In het ergste geval zal niet meer dan 10% van het EI-signaal het gevolg zijn van de verandering van de soortelijke weerstand.
- 6) Het 'uitsroom-probleem' kan opgelost worden door gebruik te maken van een hemodynamisch model van de systemische bloedcirculatie, onafhankelijk van de validiteit van het parallele cilinder model.