



FACULTEIT INGENIEURSWETENSCHAPPEN

Vakgroep Civiele Techniek

Voorzitter: Prof. dr. ir. P. Verdonck

**EXPERIMENTELE MODELLERING VAN CORONAIRE
CHIRURGIE**

door Kristof Mahieu

Promotor: Prof. dr. ir. Pascal Verdonck

Copromoter: Prof. dr. Guido Van Nooten

Begeleiding: dr. ir. Tom Claessens

Scriptie ingediend tot het behalen van de academische graad van
burgerlijk werktuigkundig-elektrotechnisch ingenieur

Academiejaar 2006–2007

Voorwoord

Meestal wordt het woord vooraf pas geschreven in de uren voorafgaand aan de finale print. Voor dit afstudeerwerk is dat niet anders.

Ik herinner mij mijn motivatiebrief voor dit thesisonderwerp, ingediend bij promotor, prof. dr. ir. P. Verdonck op 22 maart 2006. Enkele fragmenten:

... Daarnaast spreekt vooral de combinatie van numerieke simulatie en experimentele metingen in dit eindwerk mij enorm aan ... het successief proces van metingen, ontwerp en optimalisatie, simulatie, realisatie en validatie via opnieuw experimentele metingen maakt van deze thesis een heel compleet project waarin ik mij graag wil engageren. Het feit dat dit alles tot stand komt via intense interactie met mensen uit de praktijk, met name de hartchirurgen van het UZ Gent, betekent voor mij een verbreding van mijn kennis en misschien wel een klein beetje een nieuwe wereld die opengaat...

... nog een aspect wat mij ertoe heeft aangezet voor dit onderwerp te gaan is het individuele karakter van de opdracht. Een eindwerk is voor mij een soort kers op de taart. Een bewijs dat je na vier of vijf jaar studeren in staat bent zelfstandig en alleen een onderwerp uit te werken in al zijn facetten: van ontwerp tot experiment en conclusie ...

Tot slot wil ik u zeggen dat dit eindwerk voor mij persoonlijk een grote uitdaging vormt die ik met veel plezier het komend jaar zal aangaan.

Meer dan een jaar later kijk graag terug op het afstudeerwerk. Het onderwerp heeft mij uitermate kunnen boeien, getuige de relatief uitgebreide literatuurstudie waarin sommige aspecten werden belicht, eerder naar aanleiding van mijn interesse dan wel met het oog op het gevoerde onderzoek.

De objectieven die in het begin van het jaar gesteld werden bleken iets te ambitieus te zijn. Het numerieke simulatie-aspect is bijvoorbeeld minder tot uiting kunnen komen. De aspecten ontwerp, optimalisatie, meting en validatie waren echter wel prominent aanwezig.

In de eerste plaats wens ik mijn promotor Prof. Verdonck te danken voor het uitschrijven van dit onderwerp. Hij slaagde erin het overzicht te bewaren, de grote lijnen aan te geven en bij te sturen waar nodig. Bovendien dank ik prof. Verdonck voor het bewaren van de back up van mijn thesistekst, voor als de nood het hoogst was.

Mijn appreciatie gaat ook uit naar co-promotor Prof. Van Nooten. Tijdens het beperkt aantal contactsessies bracht hij steeds de essentie maar ook de pijnpunten naar boven.

Ik dank graag de immer sympathieke dr. Kishan Narine die met veel geduld en vakkennis hetgeen

verwezenlijkte wat ik voordien onmogelijk achtte: een buis van 6 mm lekvrij op een buisje van 2.6 mm naaien. Ook Prof. Segers hoort in dit rijtje thuis. Zijn vakkennis en jarenlange ervaring bleken zeer waardevol bij de experimentele metingen.

Bijzondere dank gaat ook uit naar mijn begeleider, dr. ir. Tom Claessens, die erin slaagde de supervisie over het afstudeerwerk te combineren met het afleveren van zijn doctoraat en een professionele loopbaan verdeeld over universiteit en hogeschool. Ook Denis Van Loo en Peter Mortier dank ik om mij in te leiden in de wondere wereld van de numerieke simulatie.

Op logistiek vlak moet ik één iemand sterk in de verf zetten. Tom De Winter van de firma QP&S stelde kosteloos de PTFE-ents ter beschikking. Zonder zijn medewerking was dit afstudeerwerk niet geworden wat het nu is en ik wens hem daarvoor heel erg te bedanken.

Tot slot wil ik mij ook richten tot mijn onmiddellijke omgeving. Mijn ouders die mij de voorbije vijf jaar sterk ondersteunden en hun vertrouwen gaven. De klasgenoten waarbij ik terecht kon om de kleine tegenslagjes te vergeten en de kleine succesjes te vieren. Ook het praesidium van de Vlaamse Technische Kring wil ik bedanken. Zij voorzagen in een berg van ontspannende activiteiten en zorgden ervoor dat het voorbije jaar vol afwisseling en uitdaging zat. Tot slot dank ik mijn vriendin Nathalie voor haar grenzeloos geduld en begrip.

Tot slot wil ik u zeggen dat dit eindwerk voor mij persoonlijk een grote uitdaging heeft gevormd die ik met veel plezier het voorbije jaar ben aangaan.

Kristof Mahieu
Gent, 11 juni 2007

Overzicht

EXPERIMENTELE MODELLERING VAN CORONAIRE CHIRURGIE

door Kristof Mahieu

Scriptie ingediend tot het behalen van de academische graad van burgerlijk werktuigkundig-elektrotechnisch ingenieur.

Promotor: Prof. dr. ir. Pascal Verdonck

Copromotor: Prof. dr. Guido Van Nooten

Begeleiding: dr. ir. Tom Claessens

Faculteit ingenieurswetenschappen

Universiteit Gent

Academiejaar 2006-2007

De toelating tot bruikleen

De auteur geeft de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen van de scriptie te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met de betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van de resultaten uit deze scriptie.

datum:

handtekening:

Samenvatting

Een Coronary Artery Bypass Graft (CABG) operatie is een invasieve ingreep om de bloedtoevoer te herstellen naar die delen van het hart die door atherosclerotische coronairen niet meer bevoeid worden. Wanneer onvoldoende geschikte autonome bloedvaten bij de patiënt in kwestie aanwezig zijn worden synthetische ents gebruikt. De levensduur van deze ents is echter zeer beperkt. Daarom gaat men op zoek naar alternatieve configuraties waarbij de toepassing van PTFE-ents met grote diameter ($\varnothing 5 - 6$ mm) in een side-to-side configuratie en distale flow limiter er één is. De doelstelling van dit afstudeerwerk bestond erin deze nieuwe techniek op haar haalbaarheid te testen via een fysiologisch experimenteel model van de coronaire circulatie.

In deel I wordt een relatief uitgebreide literatuurstudie beschreven. Zowel de anatomie en fysiologie van bloedvaten, met in het bijzonder de coronairen, als de hemodynamica komen in respectievelijk hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3 aan bod. Er wordt vervolgens in hoofdstuk 4 uitvoerig ingegaan op de oorzaken en het vormingsproces van atherosclerotische stenoses. De literatuurstudie wordt afgesloten met een uitgebreid hoofdstuk over de CABG-ingreep. Waar de vorige hoofdstukken noodzakelijk zijn voor het begrip van het onderzoek gevoerd in dit afstudeerwerk is dit laatste hoofdstuk 5 van de literatuurstudie eerder ontsproten uit de interesse van de auteur.

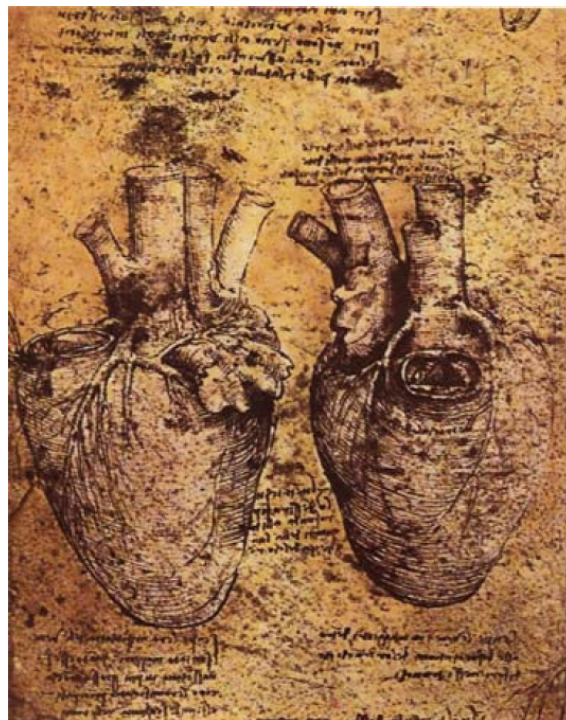
In deel II komt het eigenlijke onderzoek aan bod. De doelstellingen worden nog eens afgelijnd in hoofdstuk 6. Vervolgens wordt in verschillende stappen het experimenteel model opgebouwd. In hoofdstuk 7 wordt theoretisch nagedacht over waaraan het model moet voldoen en wordt een schema opgesteld. In hoofdstuk 8 wordt besproken hoe elk element uit het schema in realiteit kan worden gebracht. In hoofdstuk 9 is het dan tijd voor de eerste metingen. Deze worden geëvalueerd en er worden drie optimalisatiepistes voor het model opgesteld. Elke piste wordt bewandeld om uiteindelijk het finale in vitro model voor te stellen.

Vooraleer echt tot meten kan worden overgegaan, wordt het gedrag van het model bij verschillende hartritmes onderzocht. In hoofdstuk 10 worden een set referentietoestanden voorgesteld. Deze zullen de basis vormen van de metingen in hoofdstuk 11. De metingen bevatten drie luiken: het bepalen van de invloed van de stenose op het debiet, het resultaat van de conventionele overbrugging ($\varnothing 3 - 4$ mm, end-to-side) en het resultaat van de nieuwe techniek ($\varnothing 5 - 6$ mm, side-to-side, flow limiter). Elk luik wordt opgebouwd uit een inleiding, de meetresultaten, de interpretatie van de meetresultaten en de daaruitvolgende conclusies. Ten slotte worden beide overbruggingstechnieken tegenover elkaar uitgezet.

Het experimenteel deel wordt afgesloten met een discussie en bespreking van de beperkingen en er wordt een conclusie geformuleerd.

Het laatste deel van het afstudeerwerk geeft een aanzet naar ondersteunend numeriek onderzoek. Uitgangspunt is het inscannen van de anastomoses uit het experimenteel onderzoek. Resultaten van numerieke simulaties worden niet besproken.

Trefwoorden: CABG, in vitro model, stenose, anastomose, flow limiter



Figuur 1: Schets van Leonardo Da Vinci: de anatomie van hart en bloedvaten

Experimental Modelling of Coronary Surgery

Kristof Mahieu

Supervisor(s): dr. ir. T. Claessens, Prof. dr. ir. P. Verdonck, Prof. dr. G. Van Nooten

Abstract—This study investigates the possibility of using large diameter ($\varnothing 5 - 6$ mm) PTFE-grafts in a side-to-side anastomosis configuration in combination with a distal flow limiter in the execution of a Coronary Artery Bypass Graft operation. The study compares quantitatively this novel procedure with the conventional bypass technique which uses smaller PTFE-grafts ($\varnothing 3 - 4$ mm) in an end-to-side configuration. For this purpose, an experimental *in vitro* model was developed that is able to mimic the coronary circulation in such a way that the coronary pressure and flow signals under baseline conditions are approximated as realistically as possible. It was shown that a large volume was conducted through the flow limiter which pleads against the use of the flow limiter device in coronary surgery.

Keywords—Coronary Artery Bypass Graft, flow limiter, *in vitro* model

I. INTRODUCTION

CORONARY Artery Disease (CAD) is one of the main causes of death in the western world. A patient with CAD has coronary arteries that have become hardened and narrowed due to plaque buildup in their inner walls. This plaque, the stenosis, can restrict the blood flow through the coronary artery, and can eventually cut off the heart muscles' oxygen supply. This can lead to angina pectoris or even, in an advanced stage, it can cause a heart attack. One of the solutions for this pathology is a Coronary Artery Bypass Graft (CABG) intervention. This is a medical procedure where the occluded host artery is bypassed by an autonomous vein or artery from somewhere else in the body, resulting in restored oxygen supply to the myocardium. In case there is no suitable vessel available, particularly, if it has been used previously or it is of poor quality, prosthetic grafts are used. Unfortunately, replacement of arteries with purely synthetic polymeric prostheses often leads to the failure of such reconstructions when small-diameter (less than 6 mm) or low-flow locations are concerned. This is due in part to the thrombogenicity of the internal graft surface and in part also to several other factors such as the formation and growth of intimal hyperplasia (IH) around the anastomosis mainly due to a compliance mismatch between the graft and the native blood vessel [1]. For this reason, a novel treatment is suggested in case of a full or partial blockage of a coronary artery. This treatment includes implanting a 5 or 6 mm polytetrafluoroethylene (PTFE) graft from the aorta to a nearby vein through a metal 'flow limiter'.

The aim of the current study is to investigate the pressures and flows in a coronary system that was 'treated' with this bypass technique. The measurements and analyses are done after assembling a mechanical lumped experimental setup representing the physiological system.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Design of the coronary model

The model consists of three parts: a heart, a systemic circulation and a coronary circulation. The physiological basis for

K. Mahieu is with the Mechanical Engineering Department, Ghent University (UGent), Gent, Belgium. E-mail: Kristof.Mahieu@UGent.be.

the heart and systemic circulation is a simple 2-element Windkessel model which brings compliance and resistance into the model. The *in vitro* heart was modelled by a Harvard pump (Harvard apparatus, Massachusetts, USA) which covers heart rates ranging from 0 to 90 bpm and an artificial aortic valve (bileaflet valve, St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN.). The aorta was modelled as a rigid tube with a length of 230 mm and a diameter of 30 mm and is connected to a Windkessel, modelling the distal systemic compliance. Connection pieces for prosthetic grafts with various diameters (3 to 6 mm) were attached to the aorta. A passive systemic resistance, composed of 29 capillaries captured in a water-filled reservoir and a venous reservoir on atmospheric pressure are closing the systemic circulation.

Characteristically, coronary flow predominantly occurs in diastole, while it is primarily driven by aortic pressure. An explanation for this phenomenon is found in the influence of left ventricular contraction on the subendocardial myocardium, resulting in an increase in the resistance to flow during the systolic part of the cardiac cycle (Systolic Flow Impediment, SFI) [2]. This influence is considered to be the key element in the modelling of the coronary circulation. Our objective was to translate the variable resistance and volume of the subendocardial myocardium to physical elements for the development of an *in vitro* model.

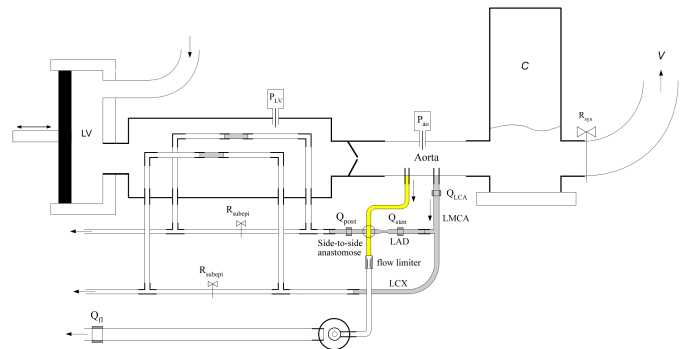


Fig. 1. Schematic of the *in vitro* experimental model.

The *in vivo* epicardial coronary network was far-reaching simplified resulting in a network comprising the left main coronary artery (LMCA) bifurcating into the left circumflex (LCX) and the left anterior (LAD) branch. The LMCA had a length of 50 mm and an inner diameter of 3 mm. Both, the LCX and LAD had a length of 85 mm and an inner diameter of 2.6 mm. All epicardial coronary arteries were collapsible silicon tubes and had a wall thickness of 0.25 mm. Static compliance was not measured. The myocardium was modelled as a resistive circuit consisting of two times two parallel rigid tubes with an inner diameter of 3 mm, representing the subepicardial and subendocardial myocardium. The variable resistance and volume of the subendocardial myocardium were represented by two collapsi-

ble tubes through the left ventricle. They were made of the same silicon as the epicardial coronaries, had a length of 20 mm, an inner diameter of 3 mm and a wall thickness of 0.25 mm. Finally, the coronary flow is released through venous outlets at atmospheric pressure.

B. Modelling of CABG-surgery

The LAD was brought into the coronary model by two rigid connection pieces which made the LAD easily replaceable. Different silicon LAD's were produced with various lesion severities ranging from 50% over 75% to 90% area stenosis. The tubes with 75% and 90% area stenosis were distal from the stenosis connected to 3, 4, 5 and 6 mm PTFE grafts (GORE-TEX®Stretch Vascular Graft, QP&S, Kampenhout, Belgium) by 6-0 *surgilene** (0.7 Metric) Blue Monofilament Polypropylene sutures in either an end-to-side anastomosis ($\varnothing 3 - 4$) or a side-to-side anastomosis ($\varnothing 5 - 6$) configuration. The suturing was performed by a cardiac surgeon. The 3 and 4 mm grafts had a length of 135 mm while the 5 and 6 mm grafts had a length of 150 mm of which 35 mm distal to the side to side anastomosis, providing the connection to the flow limiter. The limiter has an inner diameter of 1.7 mm and an outer diameter of 6.75 mm. It is connect distally to a venous reservoir at a pressure of 6 mmHg representing the vena cava inferior. The interconnecting tube has no additional resistance.

Blood is replaced by a glycerine-water mixture (30/70%) with a mass density of 1060 kg/m³ and a dynamic viscosity of 3.5 mPa.s at 25°C.

Left ventricular (P_{LV}) and aortic pressures (P_{ao}) were measured (pressure transducers, DT-XX Becton Dickinson), as these two pressure patterns are considered to be the main driving forces of coronary flow. Flow through LCA (Q_{LCA}), pre-stenosis (Q_{sten}) and post- (anastomosis) flow (Q_{post}) were measured continuously with ultrasonic Perivascular 2.5PS and 3PS probes (Transonic Systems Inc, New York, USA). Flow through the unaffected LAD (Q_{LAD}) was measured as a reference value. Flow through the limiter (Q_{fl}) was measured in a volumetric way.

III. RESULTS AND DISCUSSION

A. The coronary model

Measurements were carried out for three different heart rates: 60 bpm, 75 bpm and 90 bpm. According normal physiological reference values for $\overline{P_{ao}}$ (mmHg) and Q_{LAD} (ml/min) are listed in tabel I. Figure 2 presents signals of P_{ao} , Q_{LCA} and Q_{LAD} at a heart rate of 75 bpm. The morphology of P_{ao} and Q_{LAD} are in accordance with physiological signals while Q_{LCA} shows peaks at the moment the aortic valve closes.

Heart rate (bpm)	$\overline{P_{ao}}$ (mmHg)	Q_{LAD}	$Q_{post,3}$	$Q_{post,4}$	$Q_{post,5}$	$Q_{post,6}$
		ml/min				
60	86	87	105	118	82	79
75	107	102	116	130	81	63
87	129	123	127	141	129	111

TABLE I

Q_{POST} FOR 3, 4, 5 AND 6 MM GRAFTS AND 75% LAD AREA STENOSIS. CORRESPONDING Q_{LAD} AND AVERAGE P_{AO} ARE ALSO SHOWN.

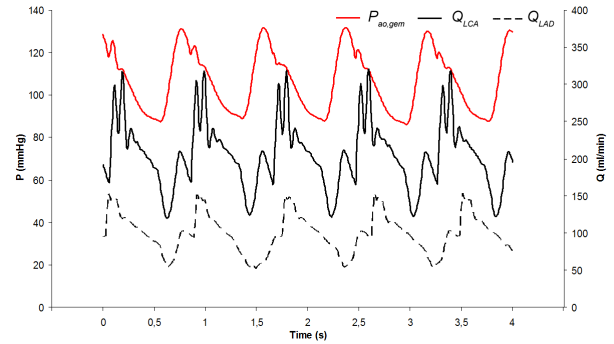


Fig. 2. Signals of P_{ao} , Q_{LCA} and Q_{LAD} at 75 bpm

Q_{sten} for the 50% area stenosis was 8% lower than Q_{LAD} . For the 75% and 90% area, a flow impediment of respectively 24.1% and 55.2% was measured. These values are higher than suggested in [3] because of the limited compliance of the stenosed area in the silicon tube.

B. The CABG-model

The flow recovery for the 3 and 4 mm grafts is remarkable. For all heart rates Q_{post} was higher than the corresponding Q_{LAD} . Recovery was higher for the 4 mm than for the 3 mm graft but the difference was smaller than expected. Q_{sten} was much lower with bypass than without and this effect was more apparent for the 4 mm graft than for the 3 mm which contributes to the small difference in recovery between both grafts. Because of the bypass, pressure distal to the stenosis is increased, impeding the flow through the stenosis. Averaged blood velocity was lower in the 4 mm (16.4 cm/s) than in the 3 mm graft (23.0 cm/s).

In contrast to the 3 and 4 mm grafts, Q_{post} for 5 and 6 mm grafts is smaller than the corresponding Q_{LAD} . Only a small fraction of the flow in the graft goes to the LAD which makes that Q_{sten} is less impeded. Consequently, flow in the graft distal to the anastomoses is high (up to 640 ml/min for 87 bpm and 6 mm graft) causing high velocities in the graft (up to 63 cm/s for 87 bpm and 5 mm graft) and in the limiter (up to 4.7 m/s) which will result in high wall shear stresses. In terms of Q_{post} the 5 mm bypass performs better than the 6 mm.

IV. CONCLUSION

3 and 4 mm bypasses perform in terms of Q_{post} better than 5 and 6 mm bypasses with flow limiter. Because pressure is increased distal to the stenosis, Q_{sten} is impeded. This effect is more obvious with an end-to-side anastomose. More than 0.5 l/min is derived from the aorta through the flow limiter without contributing to the irrigation of ischemic areas in the heart. This will cause overload of the heart. We conclude that a large diameter graft with a flow limiter is not suitable for CABG-intervention.

REFERENCES

- [1] Seifalian, A.M. and Tiwari, A. and Hamilton, G. and Salacinski, H.J., *Improving the Clinical Patency of Prosthetic Vascular and Coronary Bypass Grafts: The Role of Seeding and Tissue Engineering*, Artificial Organs, 2002, 26(4), p.307-320.
- [2] Geven, M.C.F. and Bohte, V.N. and Aarnoudse, W.H. and van den Berg, *A physiologically representative in vitro model of the coronary circulation*, Physiological Measurement, 2004, vol. 25, p.891-904.
- [3] Lim, M.J. and Kern, M.J., *Coronary Pathophysiology in the Cardiac Catheterization Laboratory*, Curr. Probl. Cardiol., 2006, vol. 31, p.493-550.

Inhoudsopgave

Voorwoord	i
Overzicht	iii
Samenvatting	iv
Extended abstract	vi
Afkortingen	xi
1 Inleiding tot afstudeerwerk	1
I LITERATUUROVERZICHT	4
2 Anatomie en fysiologie van hart en bloedvaten	5
2.1 De bloedsomloop	5
2.1.1 Algemeen	5
2.2 De bloedvaten	6
2.2.1 Anatomie van bloedvaten	6
2.2.2 fysiologie van bloedvaten	10
2.3 Het hart	14
2.3.1 Anatomie van het hart	14
2.3.2 Fysiologie van het hart	15
2.4 De coronaire circulatie	22
2.4.1 Anatomie van de coronairen	22

2.4.2	Fysiologie van de coronairen	24
2.4.3	Modelleren van SFI	28
3	Hemodynamica	29
3.1	Rheologie	29
3.1.1	De bloedsamenstelling	29
3.1.2	De algemeen geldende vergelijkingen	30
3.1.3	Het niet-Newtoniaans gedrag van bloed	31
3.1.4	Bloedstroming in capillairen	33
3.2	De stroming	34
3.2.1	Steady flow	34
3.2.2	Pulsatiele flow	36
3.2.3	Interactie van de stroming en de wand	37
4	Atherosclerose	39
4.1	Definitie	40
4.2	Epidemiologie atherosclerose	41
4.3	Ontwikkeling en lokalisatie van atherosclerose	43
4.4	Functionele indices	49
4.5	Symptomen en gevolgen van atherosclerose	53
4.5.1	Symptomen van atherosclerose	53
4.5.2	Gevolgen van atherosclerose	53
4.6	Behandelingen voor atherosclerose	57
5	Coronaire overbruggingsoperatie (CABG)	62
5.1	Soorten CABG	64
5.1.1	Enkelvoudige bypasses	64
5.1.2	Samengestelde overbruggingen	69
5.2	De ingreep	69
5.2.1	Conventionele CABG-ingreep	69

5.2.2	Minimaal Invasieve CABG-ingreep (MICABG)	69
5.2.2.1	CABG-ingreep zonder ECC (OPCABG)	69
5.2.2.2	MID-CAB	73
5.2.2.3	Port-Access™	74
5.3	De niet-automome ent	75
5.3.1	De synthetische graft	75
5.3.1.1	De biocompatibiliteit	75
5.3.1.2	De lange termijnresultaten van synthetische ents bij mensen	79
5.3.2	De allograft	79
5.4	Problemen bij CABG	80
 II EXPERIMENTEEL MODEL		82
 6 Doelstellingen van het experimenteel model		83
 7 Van realiteit naar theoretisch model: fysiologische modellering		85
7.1	Fysiologische modellering	85
7.2	Constructief ontwerp	89
7.2.1	Het Macromodel	89
7.2.1.1	Het arterieel systeem	89
7.2.1.2	De perifere weerstand	93
7.2.1.3	Het veneus systeem	93
7.2.2	Het Micromodel	94
7.2.2.1	Het coronair circuit	94
7.2.2.2	De actieve tijdsvariabele coronaire weerstand	94
7.2.2.3	De passieve coronaire weerstand	94
7.2.2.4	Het veneus coronaire circuit	95
7.3	Functioneel ontwerp	96
 8 Van theoretisch naar praktisch model		98

9	Optimalisatie van het model	107
9.1	De meetapparatuur	107
9.2	Eerste metingen	108
9.2.1	Aorta- en ventrikeldruk	109
9.2.2	Debiet door de LCA	111
9.2.2.1	Literatuur	111
9.2.2.2	Interpretatie van de meetresultaten (meting 1)	113
9.3	Optimalisatie	117
9.3.1	Beperken van de onderdruk in de actieve weerstand	117
9.3.2	Inkorten van de subendocardiale coronairen	122
9.3.3	Optimalisatie van het aortadrukprofiel	127
9.3.4	Conclusie na optimalisatie	131
9.3.5	Vergelijking met eerdere studies	133
10	Afregelen van de modelparameters	135
11	Metingen	139
11.1	Stenoses zonder overbrugging	139
11.1.1	Inleiding	139
11.1.2	Meetresultaten	140
11.1.3	Interpretatie van de meetresultaten	141
11.1.4	Reproduceerbaarheid	143
11.2	Stenoses met end-to-side overbrugging ($\varnothing 3$ en 4 mm)	145
11.2.1	Inleiding	145
11.2.2	Meetresultaten	147
11.2.3	Interpretatie van de meetresultaten	148
11.2.4	Conclusies	155
11.3	Stenoses met side-to-side overbrugging ($\varnothing 5$ en 6 mm) en flow limiter	156
11.3.1	Inleiding	156
11.3.2	Meetresultaten	158

11.3.3	Interpretatie van meetresultaten	160
11.3.4	Vergelijking met eerder onderzoek	165
11.3.5	Conclusies	168
11.4	Vergelijking van beide uitvoeringen	169
12	Conlusie	172
12.1	Discussie en beperkingen.	172
12.2	Conclusie	174
III	NUMERIEK MODEL	175
13	Aanloop naar numeriek onderzoek	176
13.1	Ondersteunend numeriek onderzoek	176
13.1.1	Interactie van Q_{ent} en Q_{sten} ter hoogte van een end-to-side anastomose . .	176
13.1.2	Interactie van Q_{ent} en Q_{sten} ter hoogte van een side-to-side anastomose .	178
13.2	Numeriek onderzoek op basis van de in vitro anastomose-geometrie.	179
13.2.1	Visualisatie d.m.v. CT-beelden	180
13.2.1.1	De CT-scanner	180
13.2.1.2	De pre-processing	180
13.2.1.3	De processing	182
13.2.1.4	De post-processing	182
13.2.2	Toepassing: inscannen van de anastomoses	182
13.3	Numeriek onderzoek van de stroming in de flow limiter	191
13.4	Besluit	191
A	Algoritme voor de keuze van een gepaste ent	192
B	Transonic PR/PS-series	194
	Lijst van figuren	196
	Lijst van tabellen	205

Tabel met afkortingen

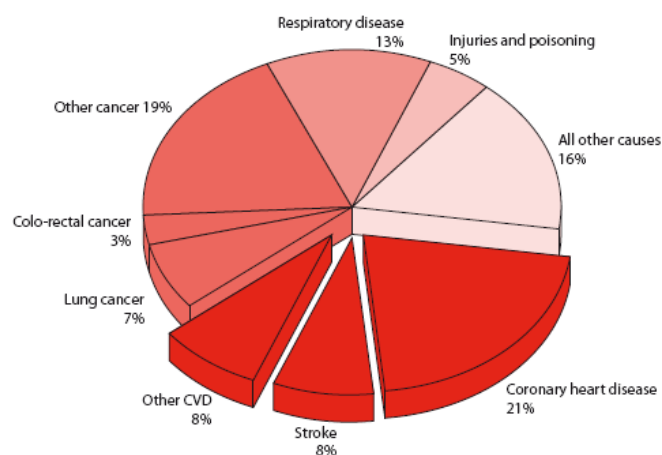
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Artery Disease
CAD	Computer Aided Design
CAS	Coronary Artery Stenosis
CFR	Coronary Flow Reserve
CHD	Coronary Heart Disease
CO	Cardiac Output
CPB	Cardio-Pulmonary Bypass
CT	Computer Tomography
CVA	Cerebro-Vascular Accident
CVD	Cardiovascular Disease
DBP	Diastolic Blood Pressure
DCA	Directional Coronary Atherectomy
DES	Drug Eluting Stent
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EC	Endothelial Cell
ECC	Extra-Corporal Circuit
ECG	Elektrocardiogram
EDV	End Diastolic Volume
EF	Ejection Fraction
ESV	End Systolic Volume
FDA	Food and Drug Administration
FFR	Fractional Flow Reserve
GEA	Gastroepiploic Artery
HDL	High Density Lipoproteine
HR	Heart Rate
HSR	Hyperaemia Stenosis Reserve
IEA	Inferior Epigastric Artery
IH	Intimal Hyperplasia
IMA	Internal Mammary Artery
IMT	Intima Media Thickness
ITA	Internal Thoracic Artery
IVUS	Intravascular Ultrasound

LAD	Left Anterior Descending coronary artery
LCX	Left Circumflex coronary artery
LDL	Low Density Lipoproteine
LIMA	Left Internal Mammary Artery
L(M)CA	Left (Main) Coronary Artery
MAP	Main Aortic Pressure
MI	Myocardial Infarct
MICABG	Minimal Invasive Coronary Artery Bypass Graft
MIDCAB	Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass
MLD	Minimal Lumen Diameter
MRA	Magnetic Resonance Angiography
NO	Nitric Oxyde
OPCABG	Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft
OSI	Oscillatory Shear Index
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PP	Pulse Pressure
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
PTFE	Poly-Tetra-Fluoro-Ethylene
QCA	Quantitative Coronary Angiography
RA	Radial Artery
RIMA	Right Internal Mammary Artery
R(M)CA	Right (Main) Coronary Artery
ROI	Region of Interest
RPD	Right Posterior Descending coronary artery
SBP	Systolic Blood Pressure
SFI	Systolic Flow Impediment
SMC	Smooth Muscle Cell
SV	Stroke Volume
SVG	Saphenous Vein Graft
TPR	Total Perifer Resistance
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
WSS	Wall Shear Stress

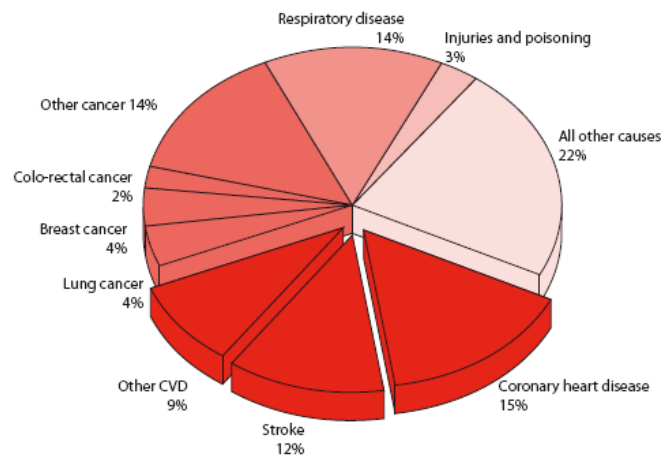
Hoofdstuk 1

Inleiding tot afstudeerwerk

In België zijn hart- en vaatziekten (Eng. *Cardiovascular Disease* of CVD) doodsoorzaak nummer één. Ongeveer één overlijden op vier is eraan te wijten. Dit verschijnsel komt terug in andere Europese landen, de Verenigde Staten van Amerika en algemeen wereldwijd. Geschat wordt dat elk jaar wereldwijd ongeveer 17 miljoen mensen overlijden aan hart- en vaatziekten [76]. In het Verenigd Koninkrijk waren cardiovasculaire aandoeningen verantwoordelijk voor 216.000 overlijdens in 2004. Meer dan één derde van de sterfgevallen (37%) is te wijten aan CVD. Ongeveer de helft van deze overlijdens (49%) wordt veroorzaakt door coronaire hartaandoeningen (Eng. *Coronary Heart Disease* of CHD). Dit maakt dat ongeveer 1 op 5 mannen en 1 op 6 vrouwen komt te overlijden aan de gevolgen van coronaire dysfunctie wat in totaal 104.000 overlijdens betekent in de UK in 2004 alleen al [3]. De meest voorkomende doodsoorzaken in de UK voor 2004 staan in tabellen 1.1 en 1.2.



Figuur 1.1: Meest voorkomende doodsoorzaken bij mannen in de UK voor 2004.



Figuur 1.2: Meest voorkomende doodsoorzaken bij vrouwen in de UK voor 2004.

Ter vergelijking: in de USA lijden 79.400.000 volwassenen (1 op 3) onder één of meerdere vormen van hart- of vaatziekten. Er wordt geschat dat 37.500.000 van hen ouder zijn dan 65 jaar. In 2004 lag CVD aan de basis van 36.3% (1 op 2.8) van alle overlijdens of 871.517 in totaal. Sinds 1900 zijn cardiovasculaire aandoeningen elk jaar (behalve 1918) verantwoordelijk voor meer sterfgevallen dan gelijk welke ander oorzaak of groep van oorzaken onder Amerikaanse burgers. Elke dag maakt deze groep van ziekteverschijnselen in de USA 2400 slachtoffers of één sterfgeval om de 36 seconden. CVD is verantwoordelijk voor meer sterfgevallen dan kanker, longaandoeningen, ongevallen en diabetes mellitus samen [105].

Aan de basis van hart-en vaataandoeningen (en dus ook coronaire aandoeningen) ligt een ongezonde en onaangepaste levensstijl (vetrijk voedsel, roken, alcohol, tekort aan lichamelijke beweging) en psycho-sociale problemen zoals stress op het werk en depressie. Een hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte en overgewicht zijn direct meetbare lichamelijke risico-factoren. Daarnaast verhoogt ook diabetes de kans op CVD [3].

Uit figuren 1.1 en 1.2 komt CHD duidelijk naar voor als de belangrijkste doodsoorzaak. CHD wordt veroorzaakt door een tekort aan bloedtoevoer naar het hartweefsel via de coronaire slagaders. Deze gebrekkige toevoer wordt veroorzaakt doordat de slagaders vernauwen of volledig dichtslibben. Dit fenomeen wordt stenose genoemd en wordt veroorzaakt door atherosclerose. Atherosclerose is een gecompliceerd en langdurig proces waarbij vetachtige stoffen in de wand van grote en middelgrote slagaders worden afgezet en daardoor langzaam vernauwen. Een tekort aan bloedtoevoer kan leiden tot pijn in de borst en in ernstige gevallen hartinfarct (Eng. *Myocardial Infarct* of MI).

De initiatie en ontwikkeling van atherosclerose wordt door verschillende factoren bepaald.

Er bestaan in de moderne geneeskunde verschillende ingrepen die ervoor moeten zorgen dat de bloedtoevoer naar het hartweefsel hersteld wordt. Naast stenting is een overbrugging (Eng. *Coronary Artery Bypass Graft* of CABG) één van de bekendste ingrepen. Het belangrijkste nadeel is hier de kans op optreden van restenose (hervernauwing) ter hoogte van de anastomose (de plaats waar de ent op de coronaire wordt aangesloten). Vooral synthetische ents met een kleine diameter ($\varnothing 3 - 4$ mm) blijken zeer gevoelig om dicht te slibben. Daarom gaat men op zoek naar alternatieve overbruggingstechnieken. Eén van de mogelijkheden is ents met een grotere diameter ($\varnothing 5 - 6$ mm) te gebruiken in combinatie met een *flow limiter*. Zoals de naam het zelf zegt moet deze het debiet door de ent beperken.

Ondanks eerdere experimenten met een negatief resultaat [104] werd deze benadering door een Amerikaans bedrijf gecommmercialiseerd. Na enkele fatale incidenten ging het bedrijf in kwestie overkop.

Bedoeling van dit afstudeerwerk is het testen en evalueren van de overbruggingstechniek met ents met een grote diameter ($\varnothing 5 - 6$ mm) en flow limiter voor coronaire chirurgie aan de hand van een experimenteel model van de coronaire circulatie.

Deel I

LITERATUUROVERZICHT

Hoofdstuk 2

Anatomie en fysiologie van hart en bloedvaten

Om inzicht te krijgen in de coronaire bloedstroming is het nuttig eerst een breder kader te creëren. Dit doen we door eerst algemeen de anatomie en fysiologie van het hart en de bloedsomloop te beschrijven. In dit hoofdstuk beschrijven we de werking en eigenschappen van het hart en de bloedsomloop en gaan we dieper in op de kransslagaders.

Referenties: [80],[22],[71]

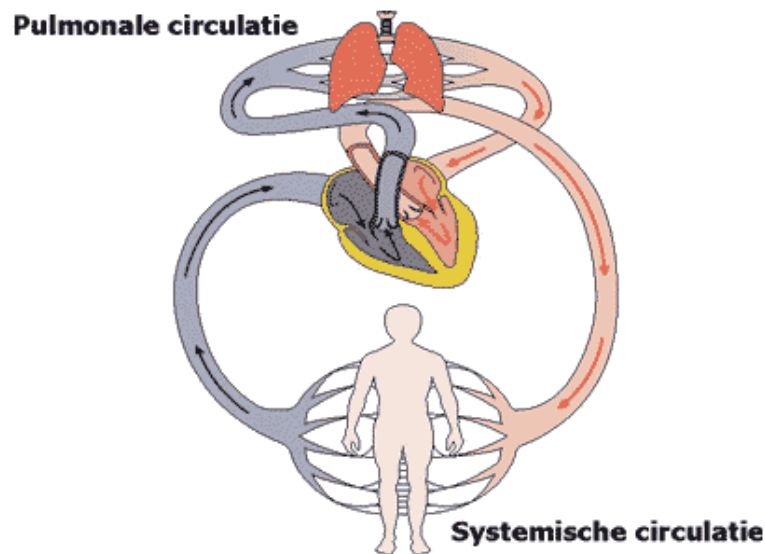
2.1 De bloedsomloop

2.1.1 Algemeen

Het bloedvatenstelsel of de bloedsomloop bij de mens is het gesloten systeem van vaten waar bloed door stroomt. De vaten verbinden het hart en de organen en zorgen voor de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen, voor de afvoer van afvalstoffen en koolstofdioxide, het constant houden van de zuurtegraad en voor circulatie van hormonen en afweerstoffen. De tweede taak van het netwerk is het uitdempen van drukpulsen door het hart gegenereerd zodat de bloedstroom ter hoogte van de organen stationair is.

Het bloedvatenstelsel is op te delen in twee circuits: de grote (systemische) en de kleine (pulmonale) bloedsomloop, elk met een hoog (*arterieel*) en laag (*veneus*) drukgedeelte (zie figuur 2.1).

De grote bloedsomloop start in de linkerhartkamer (*linkerventrikel*) waar het via de *aortaklep* toegang heeft tot de aorta zelf. Het eerste deel van de aorta wordt de *aorta pars ascendens* ($\varnothing 3.0$ cm) genoemd. Hier takken, meteen na de aortaklep, de kransslagaders (*coronairen*) af. Daarna volgt de aortaboog met drie aftakkingen: de rechter halsslagader (*carotis communis*) samen met de rechter subclaviale slagader, de linker halsslagader en de linker subclaviale slagader. Ten slotte eindigt de aorta in de *aorta pars descendens* ($\varnothing 2.5$ cm) en de abdominale aorta ($\varnothing 1.8-2$



Figuur 2.1: De grote en de kleine bloedsomloop.

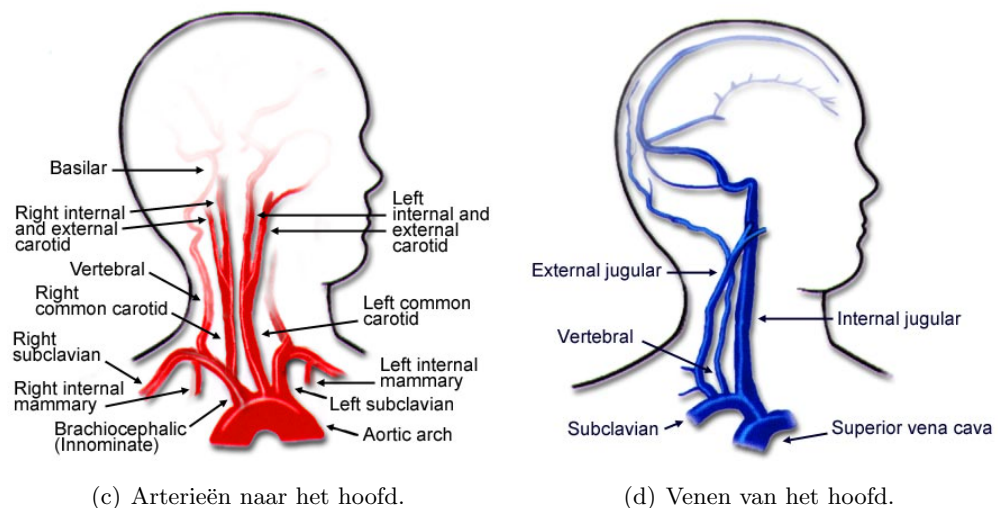
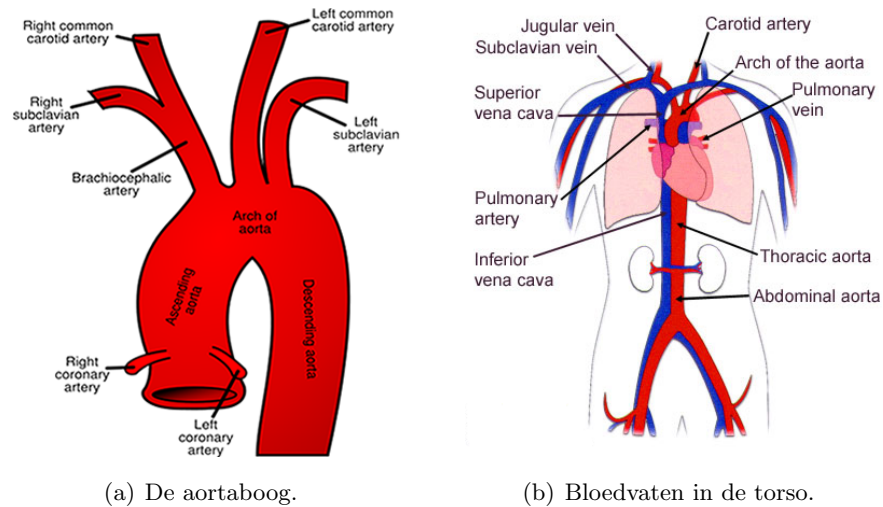
cm). Vanuit de periferie van het lichaam wordt het bloed via de venen of aders terug naar het hart gevoerd. De aders monden uit in de holle aders (Lat. *vena cava superior* en *vena cava inferior*). Beide holle aders staan in verbinding met de rechterhartboezem (*rechteratrium*). Figuur 2.2 geeft een overzicht van de belangrijkste aders en slagaders. Het zuurstofarme bloed aanwezig in het rechteratrium stroomt via de *tricuspidalisklep* naar de rechterkamer (*rechterventrikel*). Bij contractie wordt het bloed doorheen de pulmonale klep via de longslagaders (*arteria pulmonalis*) naar de longen gepompt met een normale gemiddelde bloeddruk van 15 mmHg. In de longen neemt het bloed zuurstof op en geeft er koolstofdioxide af. Nadien stroomt het nu zuurstofrijke bloed naar het linkerhartboezem (*linkeratrium*) alwaar het doervloeit naar het linkerventrikel via de *mitralis- of bicuspidalisklep*. Figuur 2.3 toont de belangrijkste onderdelen van het menselijk hart.

Het totale bloedvolume bij een mens bedraagt ongeveer 4.5-5.5 liter en bevindt zich voor ca. 80% in het lagedruksysteem (2-4 mmHg) dat de venen, de rechterhelft van het hart en de vaten van de kleine bloedsomloop omvat. Vanwege zijn hoge rekbaarheid en capaciteit dient het lagedruksysteem als een bloedreservoir.

2.2 De bloedvaten

2.2.1 Anatomie van bloedvaten

Bloedvaten hebben geen constante diameter. De dwarsdoorsnede van een slagader wordt geleidelijk kleiner naarmate die zich verder van het hart bevindt, een eigenschap die met de term *tapering* wordt aangeduid. Een aftakking heeft steeds een kleinere diameter dan de stam maar

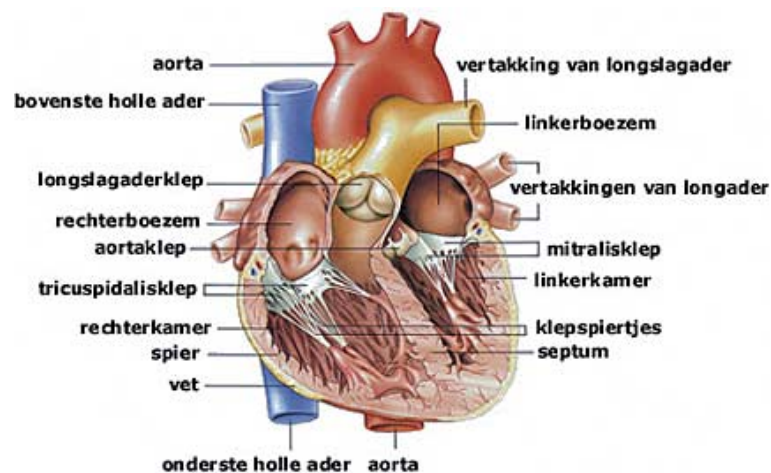


Figuur 2.2: Overzicht van belangrijke venen en arterieën.

de som van de diameters van alle aftakkingen is steeds groter dan de oorspronkelijke diameter. Vanaf bepaalde doorstroomoppervlaktes geeft men verschillende namen aan bloedvaten:

Aorta en grote slagaders verdelen het bloed over de periferie. Hun doorsnede varieert van 3 tot 0.06 cm [2]. Aangezien zij direct onderhevig zijn aan het pulsatieve debietsverloop door het hart opgelegd moeten zij een *windketelfunctie* vervullen (zie ook sectie 2.2.2). Door hun elasticiteit (*compliantie*) veranderen deze vaten de stootsgewijze bloedstroom bij het begin van de aorta in een gelijkmatige stroming distaal van het hart.

De kleine slagaders en arteriolen Bloedvaten met een diameter kleiner dan $600 \mu\text{m}$ noemen we *arteriolen*. Deze vaten hebben een gemiddelde diameter van $20 \mu\text{m}$ [2] en zijn de kleinste bloedvaten die nog door zacht spierweefsel (één tot maximaal twee lagen) worden opgebouwd. Arteriolen zijn de eerste oorzaak van vasculaire weerstand. Ze worden soms



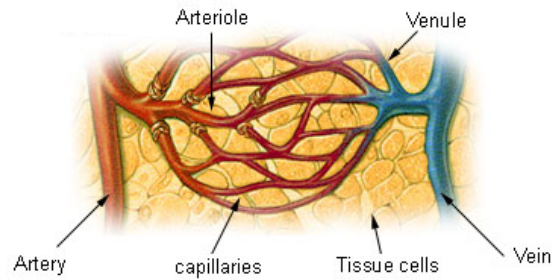
Figuur 2.3: Anatomie van het hart.

weerstandsvaten genoemd en zijn verantwoordelijk voor 50% van de totale perifere weerstand (Eng. *Total Perifer Resistance* of TPR). Dit komt omdat de TPR sterker beïnvloed wordt door hun afzonderlijke kleine straal ($R \sim \frac{1}{r^4}$) dan door hun totale doorstroomoppervlakte ($A \sim \frac{1}{r^2}$). Elke verandering in straal weegt sterk door op de TPR zodat deze arteriolen het debiet in sterke mate kunnen regelen. De bloeddruk daalt evenredig met de straal.

Capillairen (zie figuur 2.4) zijn de kleinste bloedvaten in het menselijk lichaam en hebben een diameter tussen 5 en 10 μm (gemiddeld 9 μm [2]). Hun aantal is zo groot dat, ondanks hun kleine diameter, hun gezamenlijke doorstroomoppervlakte groot is en ervoor zorgt dat hun bijdrage aan de TPR slechts 27% bedraagt [2]. Het capillaire bed verzorgt de directe bloedtoevoer naar de organen. Hun wand is samengesteld uit één laag cellen, het endothelium. Deze wand is zo dun dat het bloed allerlei moleculen zoals water, zuurstof en vetten via diffusie en osmose met het weefsel kan uitwisselen. Per dag wordt op die manier, zonder rekening te houden met de nierwerking, ongeveer 20 liter vloeistof naar het interstitium (*intercellulaire ruimte*) weggefilterd.

Venulen met een gemiddelde diameter van 25 μm [2] draineren het weefsel en organen van zuurstofarm bloed rijk aan afvalstoffen zoals koolstofdioxide en ureum. Op die manier wordt 18 van de 20 liter geresorbeerd. De resterende 2 liter komt pas via de omweg van de lymfe opnieuw in de bloedbaan. Venulen worden daarom, samen met de capillairen, ook wel *uitwisselingsvaten* genoemd. Venulen hebben drie lagen: een endothelium als membraan, een elastische spierlaag en een buitenlaag van bindweefsel met grote treksterkte.

Venen of aders verzamelen alle bloed van de venulen en monden uiteindelijk uit in de bovenste en onderste holle ader. Ze zijn vaak voorzien van terugslagkleppen. Venen hebben een dikke collageen buitenlaag die hen voldoende sterkte geeft om uit te rekken en als bloedreservoir te dienen. Ze worden ook *capaciteitsvaten* genoemd.



Figuur 2.4: De overgang van het arterieel naar het veneus gedeelte op capillair niveau.

Naast de diameter verandert ook de structuur van de bloedvatwand. Algemeen onderscheiden we drie verschillende lagen:

De tunica intima Dit is de binnenste laag en bestaat uit een dunne monolaag epitheelcellen ($0.5-1 \mu\text{m}$) die het endothelium vormen. Deze laag is volgens de stromingsrichting van het bloed en dus meestal evenwijdig met de as van het vat georiënteerd. Dit is onder invloed van de wandschuifspanningen (Eng. *Wall Shear Stress* of WSS) [69]. Bovendien wordt onder invloed van de WSS de proliferatie en migratie van EC's gestimuleerd [4].

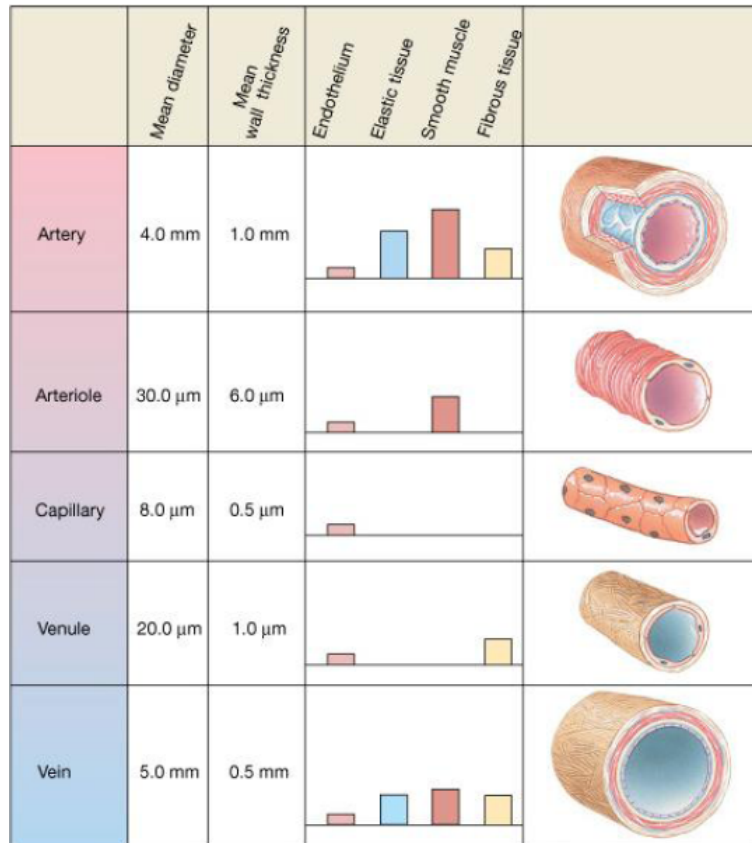
Het endothelium speelt vooral een belangrijke vasomotorische rol en wordt sterk beïnvloed door hemodynamische factoren. In normale omstandigheden is deze laag glad en ontspannen. Deze situatie wordt onderhouden door de constante afgifte van vasoactieve producten met stikstofoxide NO in het bijzonder. Onder invloed van verschillende stimuli zoals een laag zuurstofgehalte of verhoogde shear stress zal de productie van deze stoffen toenemen, zowel in het lumen als in de bloedvatwand, met vasodilatatie van zowel het betreffende als meer distale bloedvaten als gevolg.

De tunica media Deze middelste laag is dikker en bestaat voornamelijk uit zachte spiercellen en een extra-cellulaire matrix, versterkt met lagen elastisch weefsel. De spiercellen liggen min of meer concentrisch rond het bloedvat en spelen een belangrijke rol in het mechanisch gedrag van de slagader (vasodilatatie of vasoconstrictie). Bij venen is deze laag zeer dun en bij kleine bloedvaten onbestaande. De intima en media laag zijn door een elastisch weefsel, de interne laminae of *lamina elastica interna*, gescheiden.

De tunica adventitia Deze laag bestaat hoofdzakelijk uit bindweefsel (*collageen*) en is de meest prominente laag in venen. Deze laag zorgt voor de ondersteuning van het bloedvat en verleent het zijn grote treksterkte. In grote bloedvaten wordt deze laag supplementair bevloeid door '*vaso vasorum*' of vrij vertaald: 'bloedvaten van bloedvaten'. In deze laag bevinden zich ook zenuwvertakkingen (*nervi vascularis*). Soms is een elastisch membraan aanwezig tussen de media en adventitia laag.

De relatieve hoeveelheid van de verschillende componenten in de bloedvatwand wijzigt doorheen de bloedsomloop. Algemeen vermindert het elastine gehalte en vergroot de spierlaag samen met

de relatieve wanddikte naarmate het bloedvat zich verder van het hart bevindt. Dit betekent ook dat de bloedvatwand stijver wordt. Dit wordt ook *elastic tapering* genoemd. In figuur 2.5 wordt een overzicht gegeven van samenstelling van verschillende bloedvatwanden.



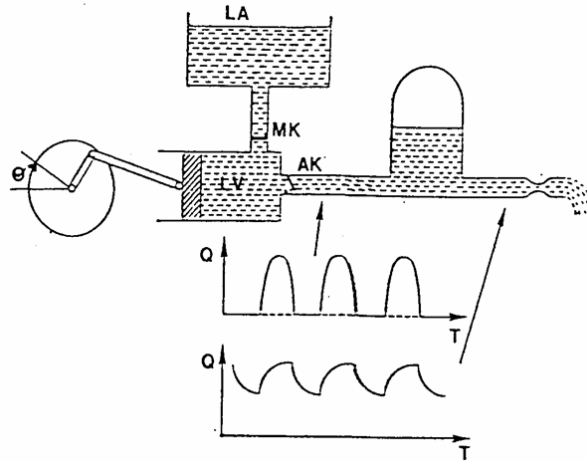
Figuur 2.5: Overzicht van de samenstelling van verschillende bloedvatwanden.

2.2.2 fysiologie van bloedvaten

De stroming van bloed kan worden beschreven aan de hand van een aantal fysiologische parameters die door het bloedvat zelf worden bepaald.

Compliantie Met compliantie wordt verwezen naar de elasticiteit van onze bloedvaten. Tijdens de uitpersfase (*systole*) van het hart wordt de bloedvatwand door de hoge druk uitgerekt zodat een deel van het uitgeperste volume in het vergrote lumen wordt opgeslagen. Na sluiting van de aortaklep trekt de wand weer samen en houdt zo het bloed ook tijdens de diastole in stroming. De pulsatieve stroming uit het hart wordt dus tot een meer continue stroming afgevlakt. Stephen Hales [1733] maakte een analogon tussen het buffer reservoir van een compressiekamer van een verbrandingsmotor en de elastische vasorestrictie van onze bloedvaten (zie figuur 2.6).

Aangezien de elasticiteit van onze bloedvaten van zeer elastisch tot stijf evolueert distaal



Figuur 2.6: Het windketelmodel van Stephen Hales [80].

van het hart, verliezen deze laatste vaten hun buffercapaciteit en dus ook hun vermogen om druk- en debietsgolven uit te dempen. Quantitatief kunnen we deze passieve responsie (actieve responsie is door hormonale of neurale impulsen getriggerd) van het bloedvat uitdrukken met volgende formule:

$$C = \frac{\partial V}{\partial P} \quad \left[\frac{\text{cm}^3}{\text{mmHg}} \right] \quad (2.1)$$

met ∂V de corresponderende volumeverandering op een verandering in druk ∂P . De normaalwaarde voor compliantie is 1.1 ml/mmHg [60] of met andere woorden als de druk 1 mmHg stijgt, kan het volume met 1.1 ml toenemen. Arteriële compliantie is leeftijdsafhankelijk en neemt af met ouder worden. De compliantie wordt ook beïnvloed door ziekteverschijnselen zoals atherosclerosis (zie hoofdstuk 4) en hypertensie. Hypertensie werkt namelijk een verdikte bloedvatwand (*intimale hyperplasie IH*) met lagere elasticiteit in de hand. Compliantie kan voor een bloedvat op lokale basis gedefinieerd worden via een compliantie-coëfficiënt CC [111]:

$$CC = \frac{\frac{\Delta V}{L}}{\frac{\Delta P}{L}} = \frac{\Delta A}{\Delta P} = \frac{\pi \frac{(D+\Delta D)^2}{4} - \pi \frac{D^2}{4}}{\Delta P} \approx \frac{\pi D}{2} \frac{\Delta}{\Delta P} \quad \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{mmHg}} \right] \quad (2.2)$$

Deze vergelijking drukt de relatie uit tussen druk- en diameterverandering. Via de formule voor de wandspanning (zie vergelijking 2.8) kan de CC-parameter met de elasticiteitsmodulus gelinkt worden:

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon} = \frac{\frac{\Delta P \cdot D}{2t}}{\frac{\Delta D}{D}} = \frac{\pi D^3}{4t \cdot CC} \quad [\text{mmHg}] \quad (2.3)$$

t stelt hier de wanddikte voor. Gebruiken we de Moens-Korteweg golfsnelheid (zie vergelijking 3.20) dan kunnen we de compliantie-coëfficiënt schrijven in functie van deze golfsnelheid:

$$CC = \frac{\pi D^3}{4t \cdot \frac{c_w^2 \rho D}{t}} = \frac{\pi D^2}{4c_w^2 \rho} \quad \left[\frac{mm^2}{mmHg} \right] \quad (2.4)$$

Zo kunnen we meteen zien dat bij afnemende compliantie de pulsgolfsnelheid c_w gaat toenemen.

Weerstand Door de geometrische tapering worden bloedvaten steeds smaller distaal van het hart. Uit de formule van **Hagen-Poiseuille** met l de lengte van het beschouwde bloedvat, η de viscositeit van het bloed en r de inwendige straal:

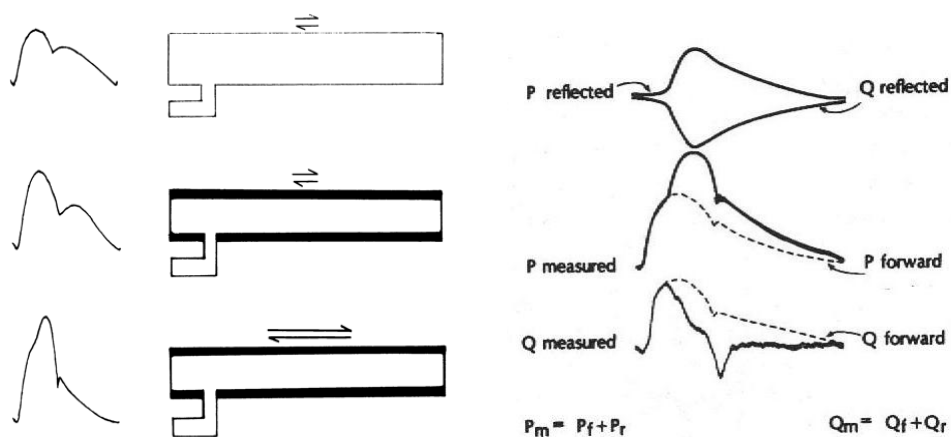
$$R = 8 \cdot l \cdot \frac{\mu}{\pi \cdot r^4} \quad \left[\frac{mmHg}{sec \cdot ml} \right] \quad (2.5)$$

blijkt dat de weerstand R omgekeerd evenredig is met de vierde macht van de inwendige straal zodat een daling van de straal met bijvoorbeeld 16% reeds een verdubbeling van de weerstand teweeg brengt. Dat de stijging van de weerstand zich vertaalt in een grotere drukval leidt men af uit volgende formule:

$$\Delta P = Q \cdot R \quad [Pa] \quad (2.6)$$

Zoals reeds gezegd vindt de grootste drukval plaats ter hoogte van de arteriolen. De normaalwaarde voor de perifere weerstand is $1.25 \text{ mmHg} \frac{sec}{ml}$ [60]. Doordat de som van de doorstroomsecties van dochtertakken steeds groter is dan die van de stam stijgt de totale doorstroomsectie snel, wat, aangezien het debiet constant is, in een daling van de snelheid resulteert.

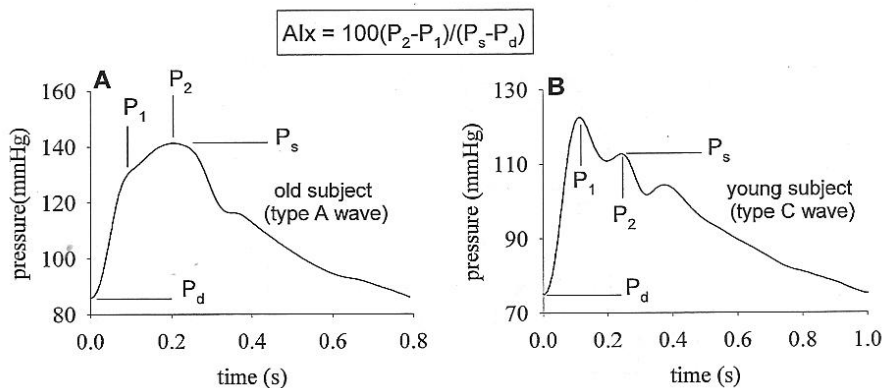
Golfreflectie Door geometrische en elastische veranderingen in de bloedsomloop ontwikkelen zich reflectiegolven in zowel druk als debiet. Deze zijn een resultaat van continue reflectie als gevolg van 'tapering' die zich met lokale reflecties ter hoogte van zijtakken samenstelt [112]. De reflecties bepalen in sterke mate de uiteindelijke vorm van deze golfprofielen. De uiteindelijke druk- en debietsgolf stellen zich samen als de som van de voorwaartse en gereflecteerde component. De golfreflectie zorgt, samen met het windketeffect, voor het diastolische debiet [67]. De golfvorm is sterk afhankelijk van de leeftijd. Bij jongeren zijn de slagaders elastischer waardoor de golfsnelheid c_w veel lager is dan bij ouderen. Dit betekent dat het de voorwaartse golf meer tijd kost om het reflectiepunt te bereiken en dat het op analoge wijze langer duurt vooraleer de gereflecteerde golf de aorta bereikt. Hierdoor treedt er interferentie op. Het resulterend buigpunt vindt voor jongeren plaats na de systolische druk (SBP) terwijl dit voor ouderen ervoor is (zie figuur 2.7(b)). Dit verhoogt in het laatste geval de maximale druk en werkt de ejectie tegen waardoor het slagvolume lager ligt. Dit alles draagt bij tot een verhoogde hartbelasting [113]. Dit wordt duidelijk geïllustreerd via het in vitro experiment op figuur 2.7(a).



(a) Samenstelling van een voorwaartse en gereflecteerde drukgolf bij (boven) een compliante wand; (midden) een stijve wand; (onder) een stijve wand en met grotere golfamplitude.

(b) Decompositie van de arteriële druk en debiet in een voorwaartse en een gereflecteerde golf [91, 113].

Figuur 2.7: Samenstelling van een voorwaartse en een gereflecteerde golf.

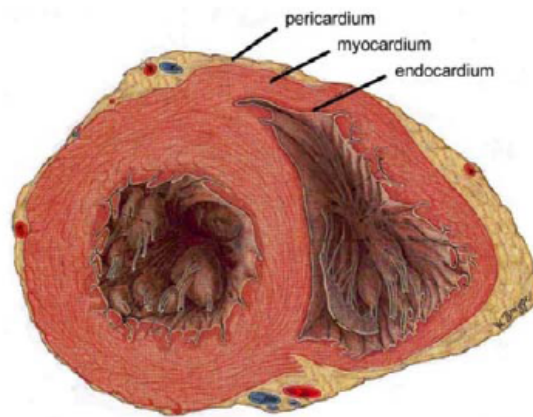


Figuur 2.8: De augmentatie-index (Aix) wordt gedefinieerd als de verhouding van ΔP en de pulsdruk PP met ΔP het verschil tussen SBP en de druk P_i van het inflectiepoint. Type A golfvormen (oudere personen hebben een inflectiepoint voor de SBP resulterend in een positieve Aix terwijl voor type C golfvormen (jongeren) het inflectiepoint na de SBP plaatsvindt en Aix dus negatief is [80].

2.3 Het hart

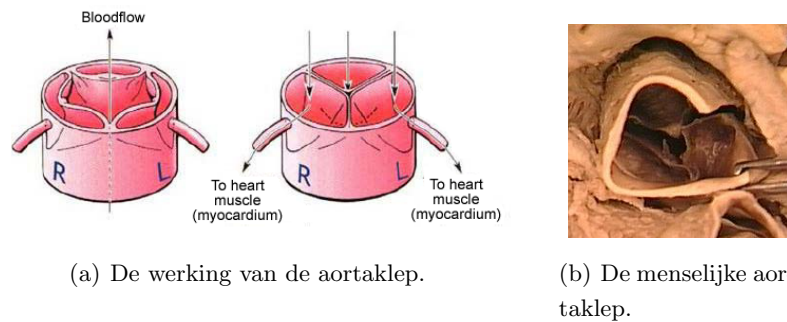
2.3.1 Anatomie van het hart

Het hart is gelegen in het *mediastinum* (ruimte tussen de twee longen) in de thoraxholte achter het borstbeen en wordt omsloten door het *pericardium*. Dit pericardium bestaat uit twee lagen (*viscerale en parietale pericardium*) met daartussen een vloeistof die de wrijving, veroorzaakt door het kloppen van het hart, opvangt. Het hart is verdeeld in vier kamers: twee atria (bovenste kamers) en twee ventrikels (onderste kamers). Het linker- en rechterdeel van het hart zijn door het *septum* gescheiden. De hartwand zelf bestaat uit een spierlaag, het *myocardium*, omgeven door een binnenlaag, het *endocardium* en een buitenlaag, het *epicardium*. De ontwikkeling van het myocardium is sterk afhankelijk van de locatie en de functie.



Figuur 2.9: De verschillende lagen in de hartwand [99].

De vena cava superior en inferior verzamelen zuurstofarm bloed in het rechteratrium waar het langs de tricuspidalisklep in het rechterventrikel stroomt. Contractie van de spiervezels in het myocardium perst het bloed langs de pulmonalisklep in de longslagaders en de longen (kleine bloedsomloop). Via de longaders komt het nu zuurstofrijke bloed in het linkeratrium, stroomt door de mitralisklep (ook wel bicuspidalisklep genoemd) naar het linkerventrikel alwaar het na contractie langs de aortaklep de aorta en arterieel systeem bereikt (grote bloedsomloop)(zie ook figuur 2.3). De aortaklep bestaat uit drie halvemaanvormige flexibele klepbladen: de sinussen van Valsalva (zie figuur 2.10). De hartwand van de ventrikels, is gezien hun contractiearbeid, veel dikker in vergelijking met de atriumwanden. Bovendien wordt het bloed in het linkerventrikel op een veel hoger drukk niveau getild als in het rechterventrikel waardoor het myocardium van deze eerste meer ontwikkeld dient te zijn.



Figuur 2.10: De aortaklep.

2.3.2 Fysiologie van het hart

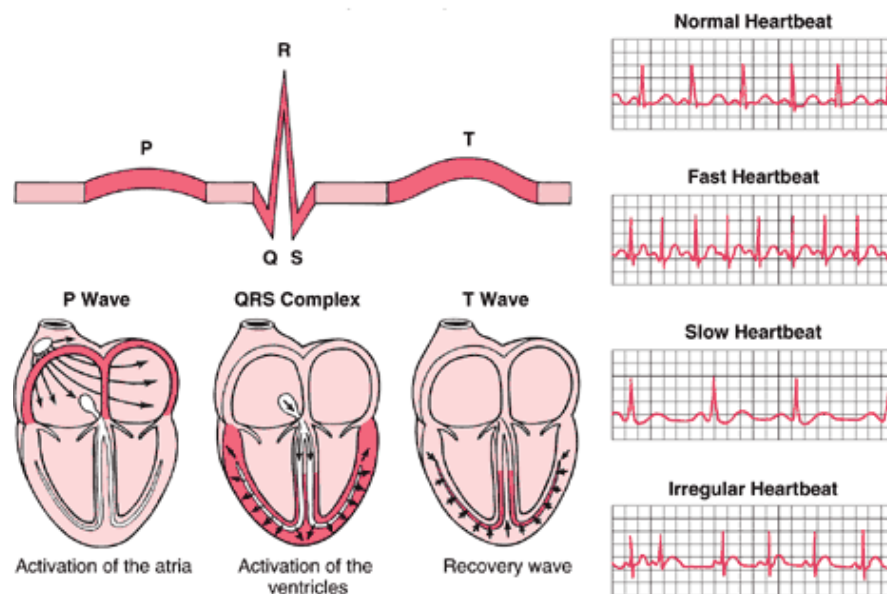
1. Elektrische aspecten

Het hart wordt het eenvoudigst beschreven als een elektrische pomp. De aandrijving van deze pomp wordt door zenuwpulsen langs een geleidingspad verzorgd. Wanneer een elektrische excitatiegolf (depolarisatiegolf) de hartspier stimuleert wordt calcium vrijgemaakt op celniveau. Dit induceert een mechanische contractieresponsie. Alle elektrische activiteit is terug te vinden in het elektrocardiogram (ECG).

De sinusknoop triggert elke hartslag en is de zogenaamde natuurlijke pacemaker van het hart. De impuls van deze knoop propageert eerst door het atriale netwerk en veroorzaakt daar contractie van de atria (P-golf). De puls bereikt vervolgens de *atrioventriculaire knoop* (AV-knoop) die zich bovenaan het interventriculair septum bevindt. Vandaaruit verspreidt het signaal zich over de ventrikels via de *Bundel van His* die aftakt in de *Purkinjevezels* die op hun beurt de ventrikels doen samentrekken (QRS-complex). Deze laatste puls heeft een hoge amplitude in het ECG gezien de grote hartspiermassa die geactiveerd wordt. De tijd tussen de P-golf en het QRS-complex is de tijd die de puls nodig heeft om de AV-knoop te bereiken en de vertraging die in de knoop optreedt. Uiteindelijk genereert de ventriculaire repolarisatie nog een T-golf. Figuur 2.11 geeft het ECG en toont meteen de bijhorende actie van de hartspier.

2. Mechanische aspecten

Het hart kan gezien worden als een dubbele pomp die de drijvende kracht is voor de grote en de kleine bloedsomloop. In dit kader is het linkerhart een drukpomp en het rechterhart een volumepomp. De werking van het hart wordt door vier actiefasen beschreven. Met deze vier fasen kan een druk/volume-diagram (zie figuur 2.12) opgesteld worden dat in een volledige hartcyclus het arbeidsdiagram van het hart vastlegt.



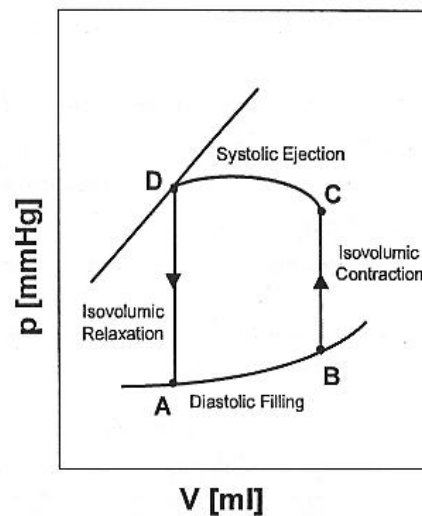
Figuur 2.11: Het ECG en bijhorende fases in de hartcyclus.

Systole (40% van de tijd) Tijdens de *isovolumetrische contractiefase of pre-ejectionele fase* (ca. 50ms) stijgt de ventrikeldruk net zo lang tot de diastolische aortadruk (bijv. 80 mmHg) wordt bereikt waardoor de aortaklep opent. Tijdens de daaropvolgende *ejectiefase* (ca. 210 ms in rust) wordt het ventrikelvolumen verminderd met het slagvolume terwijl de druk nog verder toeneemt. Het slagvolume SV bedraagt ongeveer twee derden (70-90 ml) van het bloedvolume aanwezig in het ventrikel op het eind van de diastole, *het einddiastolisch volume EDV* (bijv. 100-140 ml). De ejectiefractie $EF = \frac{EDV}{SV}$ bedraagt dan 65%. Na het bereiken van de maximale of systolische druk SBP (120mm Hg) verandert het volume weinig maar daalt de druk tot onder de aortadruk waardoor de aortaklep zich sluit. Het volume op het eind van de systole wordt het *eind-systolische of residuele volume ESV* genoemd. Algemeen wordt de systolische functie beschreven als de capaciteit van het linkerventrikel om te contraheren en het slagvolume op hoge druk de aorta in te persen. De factoren die de systolische functie bepalen zijn de voorbelasting, de contractiliteit van het hart en de nabelasting [128].

Diastole (60% van de tijd) In de isovolumetrische relaxatiefase (ca. 60ms) daalt de ventrikeldruk exponentieel tot deze onder het drukniveau van het atrium komt waardoor de mitraalklep opent. Tijdens de daaropvolgende vullingsfase (500 ms) van het ventrikel vindt in eerste instantie een 'early' of 'rapid filling' (E-golf) plaats tot een drukevenwicht in atrium en ventrikel wordt bereikt. Hoewel deze E-golf slechts 30% van de tijd van de diastole in beslag neemt is ze verantwoordelijk voor 80% van de ventrikelvulling. De L-golf (*diastasis*) is, als ze aanwezig is, vooral afkomstig van de

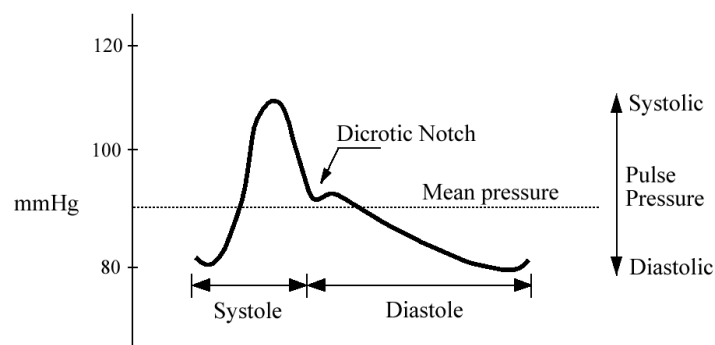
longaders. Tenslotte zorgt atriumcontractie (A-golf) voor het resterende (15-25%) bloedvolume. Algemeen wordt de diastolische functie beschreven als de mogelijkheid van het linkerventrikel om te ontspannen en het slagvolume op de lage druk van het linkeratrium te laten binnenstromen. Het zijn de preload van het linkeratrium, de mitralisklep (i.e. het drukverlies over de klep) en de relaxatie en de compliantie van het linkerventrikel die de diastolische functie bepalen [128].

Contractie van linker- en rechteratrium en van linker- en rechterventrikel gebeurt steeds tegelijk.

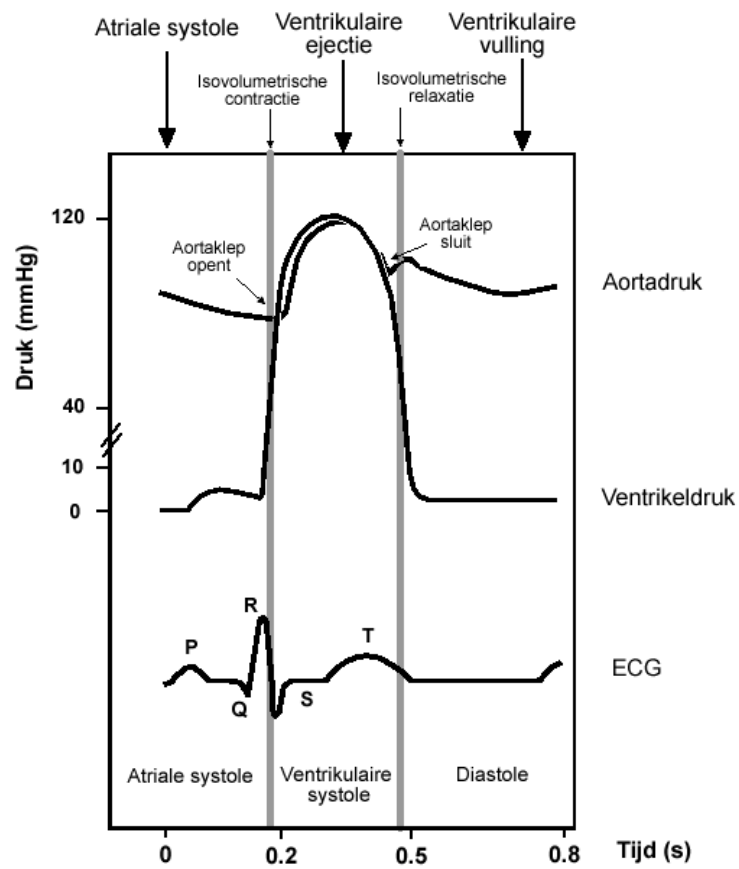


Figuur 2.12: De ventriculaire hartcyclus vastgelegd in een PV-diagram met P en V respectievelijk de druk in en volume van het linker ventrikel. A: mitralisklep opent, B: mitralisklep sluit, C: aortaklep opent, D: aortaklep sluit.

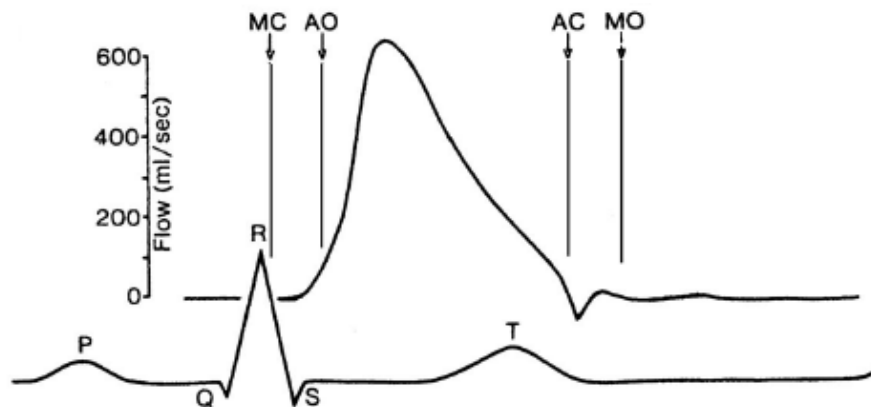
Figuren 2.13, 2.14 en 2.15 geven het verloop van aortadruk, ventrikeldruk en aortadebiet samen met het ECG in de tijd.



Figuur 2.13: Het verloop van de aortadruk met enkele karakteristieke parameters [54].



Figuur 2.14: Het verloop van de aortadruk en ventrikeldruk samen met het ECG [54].



Figuur 2.15: Het verloop van het aortadebiet [80].

3. Reguleringen

Op de verschillende reguleringsmechanismen van de bloedsomloop wordt bij de sectie 2.4.2 over coronaire circulatie dieper ingegaan.

4. Parameters

We kunnen de werking van het hart kwantificeren aan de hand van een aantal parameters. Het hartritme (Eng. *Heart Rate* of HR) is het aantal hartcycli per minuut (bpm). Het geëjecteerd bloedvolume per minuut wordt de *cardiac output CO* genoemd en wordt bepaald door:

$$CO = HR \times SV \quad \left[\frac{l}{min} \right] \quad (2.7)$$

De gemiddelde CO voor een 'normale' volwassen man in rust is ongeveer 5-6 l/min. Bij een gemiddelde hartslag van 72 bpm is het slagvolume dan ongeveer 70-80 ml. De CO geeft een idee over het zuurstofverbruik van het myocard en wordt gestuurd door het ortho-sympatisch zenuwstelsel. De waarden zijn sterk afhankelijk van de metabolische behoeftes in de periferie van het lichaam en maximale waarden zullen bijvoorbeeld stijgen door fysieke training. Factoren die de cardiac output bepalen zijn

- Hartfrequentie en ritme
- Nabelasting
- Contractiliteit van het myocardium
- Voorbelasting

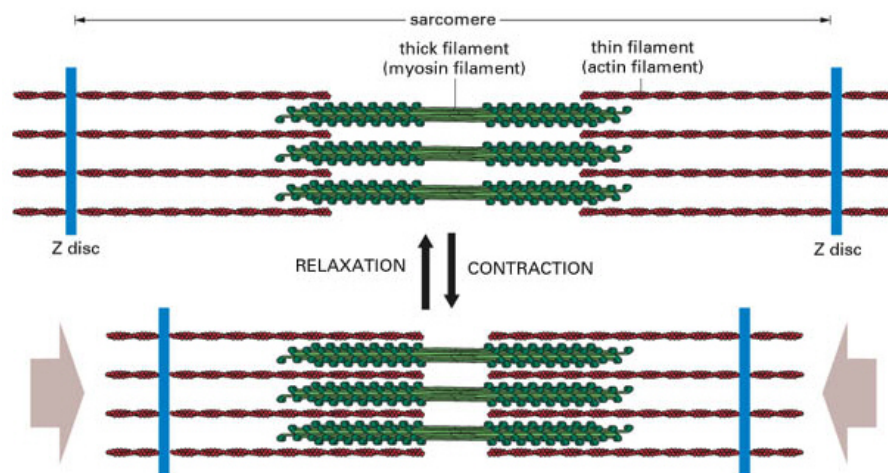
Het verband tussen contractiekracht en voorbelasting werd vastgelegd in de wet van **Frank-Starling**:

Hoe meer bloed er het ventrikel binnenstroomt tijdens de diastole, hoe groter het slagvolume.

Dit betekent dat de contractiekracht van de spiervezels moet toenemen en dat dit dus een direct gevolg is van de verhoogde belasting (uitrekking) van elke spiervezel. Op die manier kunnen we de wet ook als volgt formuleren:

De mechanische kracht ontwikkeld door het hart is evenredig met de initiële uitrekking van de myocardvezels (= voorbelasting) corresponderend met de EDV.

Het myocardium bestaat uit hartspiervezels of *myocyten* (100 μm lang, 20 μm diameter) die opgebouwd zijn uit *myofibrillen*. De basisunits van deze myofibrillen zijn sarcomeren. Sarcomeren (1.6-2.2 μm) zijn op hun beurt samengesteld uit dikke myosine en dunne actine filamenten. Bij het opvullen van het ventrikel worden de sarcomeren uitgerekt (zie figuur 2.16).

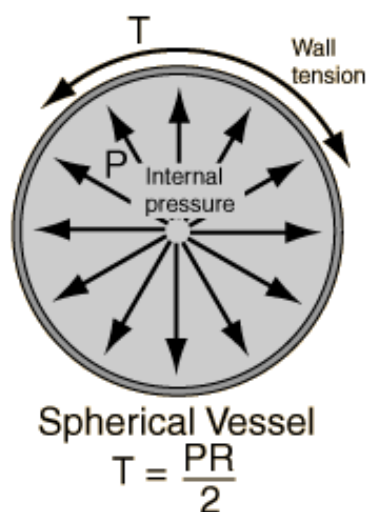


Figuur 2.16: Hoe verder het myosine en actine filament uit elkaar worden getrokken, hoe krachtiger de contractie.

De *voorbelasting of einddiastolische wandspanning* kan geschat worden via de **Wet van Laplace** (zie figuur 2.17):

$$\sigma_{wand} = \frac{T}{t} = \frac{P \cdot R}{2 \cdot t} \quad \left[\frac{N}{m^2} \right] \quad (2.8)$$

met σ_{wand} de wandspanning, P en R respectievelijk de druk en diameter van linkerventrikel en t de dikte van de hartspierwand. Met de contractiliteit wordt de verandering in contractiekracht bedoeld, onafhankelijk van de vezellengte. Interactie tussen de actine en myosine filamenten na de vulling van het ventrikel veroorzaakt samentrekking en dus krachtopbouw. Verhoogde contractiliteit wijst op een intensifiëring van de verbinding tussen de actine en myosine elementen van het sarcomeer [128].



Figuur 2.17: De wet van Laplace in de wand van een bolvormig volume.

De nabelasting is de druk die het linker ventrikel moet ontwikkelen om de aortaklep te openen of m.a.w. de nabelasting is de weerstand waartegen het ventrikel zich ledigt. De golfvormen van druk en debiet net voorbij de aortaklep typeren eveneens de hartwerking. Ze worden beschreven via een aantal parameters:

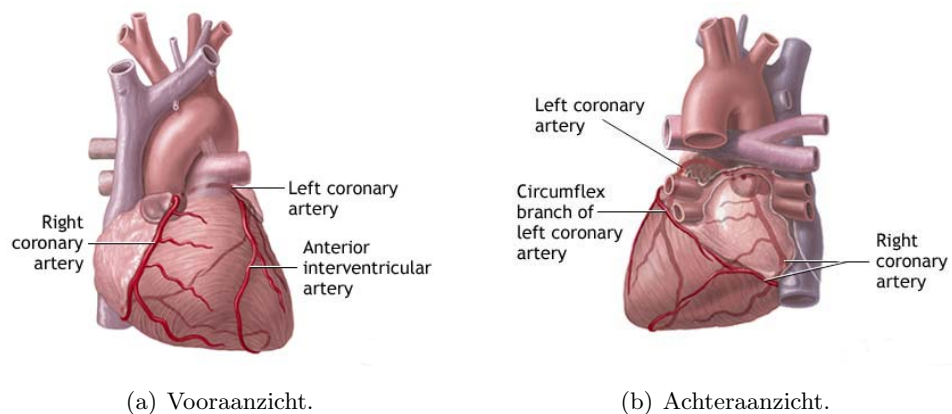
- systolische of maximale druk SBP
- de gemiddelde druk MAP
- de diastolische of minimum druk DBP
- de pulsdruk $PP = SBP - DBP$
- eind-systolische druk ESP is het intermediair minimum of *dicrotic notch* op het sluitingsmoment van de aortaklep

De vorm van de golven is sterk afhankelijk van de plaats en pompkarakteristieken. Zo zal bijvoorbeeld bij afnemende compliantie de PP groter worden.

2.4 De coronaire circulatie

2.4.1 Anatomie van de coronairen

Net zoals elk orgaan heeft ook het hart nood aan zuurstofrijk bloed. De irrigatie van het hart wordt door het coronaire slagadernetwerk verzorgd. Indien deze voorziening niet voldoet, treedt een toestand van *ischemie* (zuurstoftekort) op wat kan leiden tot een hartinfarct. De anatomie van het coronaire netwerk is voor elk individu verschillend maar de meest voorkomende situatie is die waarbij 2 kransslagaders aftakken ter hoogte van de aorta sinus, net na het linker en rechter aortaklepblad. In 38% van alle mensen takken meer dan 2 coronairen rechtstreeks af van de aorta en in uitzonderlijke gevallen (<1%) wordt het hart door slechts één coronaire bevoeid [61]. In alle gevallen spreekt men van epicardiale en myocardiale coronairen, capillairen en het collateraal netwerk.



Figuur 2.18: Tekening van het coronaire netwerk.

Epicardiale coronairen Vertrekkend van de aorta sinus vernauwen deze coronairen van 2-4 mm naar 400 μm en vormen het begin van het coronaire netwerk. De *Left Main Coronary Artery* of *LCA* (Lat. *Truncus Communis*) deelt zich in de *Left Anterior Descending coronary artery* (*LAD*) en de *Left Circumflex coronary artery* (*LCX*). De *LAD* heeft over heel haar verloop verschillende septale en diagonale takken. De *LAD* is meestal de voornaamste coronaire en bevoeit de voorwand (anterior gedeelte) van het linkerventrikel. Occlusie van de *LAD* kan de pompcapaciteit van het hart met 65% doen dalen [124].

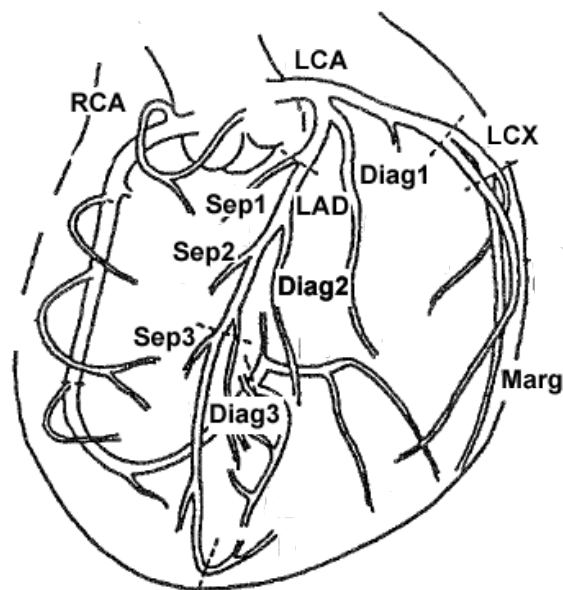
De *LCX* is verschillend van persoon tot persoon. De *LCX* kan bestaan uit een hoofdtak (Lat. *Ramus Angularis*) met één of meerdere marginale takken (Lat. *Ateria Obtusa Marginalis*) en de *Postero-laterale eindtak(ken)*. De *LCX* bevoeit voornamelijk de achterzijde (postero-lateraal gedeelte) van het linkerventrikel.

Naast een linker splitst ook een rechter coronaire af van de aorta. De *Right Coronary Artery* of *RCA* bevoeit voornamelijk het rechterventrikel en het diafragmatisch deel van het linkerventrikel (goed voor 25% - 35% van het linkerventrikel). De *Right Marginal Branch* of *RMB* (Lat. *Arteria Acuta Marginalis*) takt af in het proximale deel van de

RCA naar het rechterventrikel en splitst zich in de *Right Posterior Descending coronary artery* (RPD) en de atrio-ventrikulaire tak welke eindigt in postero-laterale takken. In 15% van de gevallen wordt de RPD echter door de LCA geleverd.

Met uitzondering van de septale tak die tot in het septum doordringt, bestrijken deze grotere coronairen het volledige epicardium. In het geval waar de PDA en de arterie naar de arterio-ventriculaire knoop van de RCA aftakken spreekt men van 'een rechts dominant systeem' (80%). *Linker dominantie* is wanneer deze van de LMCA komen (20%) en men spreekt tenslotte van een *gebalanceerd systeem* (10%) als de posterior ventrikulaire wanden door verschillende takken van de RCA en de circumflexa worden bevoeid [99, 33].

Stenose door arteriosclerose (zie 4) komt vooral voor in deze epicardiale coronairen en is de oorzaak van myocardiale ischemie. Gezonde epicardiale coronairen hebben een verwaarloosbare weerstand en worden daarom *geleidingsvaten* genoemd. In figuren 2.18 en 2.19 wordt een impressie gegeven van de ligging en vorm van het epicardiale coronaire netwerk.



Figuur 2.19: Schets van het epicardiaal coronaire netwerk [103].

Myocardiale coronairen De myocardiale coronairen vormen de verlenging van de epicardiale, hebben een diameter kleiner dan $400\ \mu\text{m}$ en dringen het myocardium binnen. Deze coronairen zijn niet langer zichtbaar op een angiogram en kunnen in geval van stenose niet meer op mechanische manier (door middel van PTCA of stenting, zie sectie 4.6) herbevoeid worden. Deze coronairen worden ook weerstandsvaten genoemd. Hun wijzigbare diameter (en dus weerstand) zorgt voor regulatie van het debiet in overeenstemming met de energiebehoefte. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen enerzijds het proximale gedeelte ($100\text{--}400\ \mu\text{m}$) dat gereguleerd wordt door het autonome zenuwstelsel en de endotheelfuncties en

anderzijds het distale gedeelte ($<100 \mu\text{m}$) dat vooral beïnvloed wordt door de perfusiedruk en het myocardiale metabolisme. Het distale gedeelte is verantwoordelijk voor 50-55% van de weerstand van het totale coronaire bloedvatennetwerk [129].

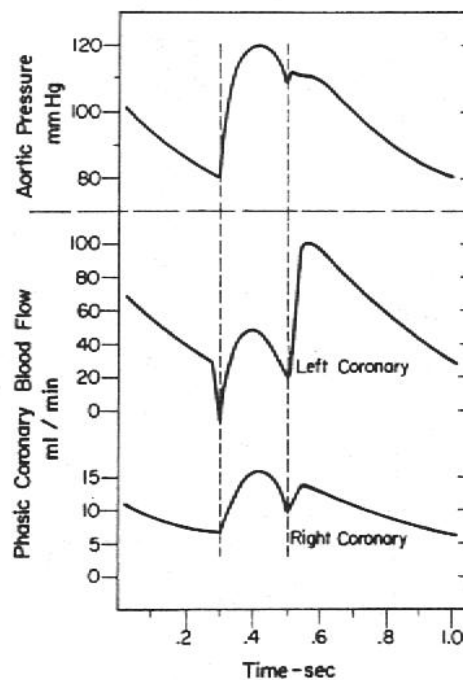
Capillairen Het capillaire bed vormt een dicht netwerk van dunne bloedvaten ($5 \mu\text{m}$) met een dichtheid van 3500 vaten/ mm^2 . Zij doorweven de hartspier en zorgen ervoor dat elke myocyte minstens door één capillair wordt bevoeid.

Collateraal netwerk Dit netwerk is een verzameling overbruggende bloedvaten die de coronairen onderling verbinden. Het debiet dat ze voeren is klein maar in geval van stenose breidt dit netwerk zich uit en levert een aanzienlijke bijdrage in de bevoeiing van de ischemische zone distaal van de stenose (zie sectie 4.5). De verschillende drukgradiënten van gestenoseerde vaten en gezonde vaten zorgt voor een verhoogde stroomsnelheid ter hoogte van vertakkingen. De verhoogde wandspanning activeert het endothelium dat de vorming van groeifactoren (zoals heparine) initieert.

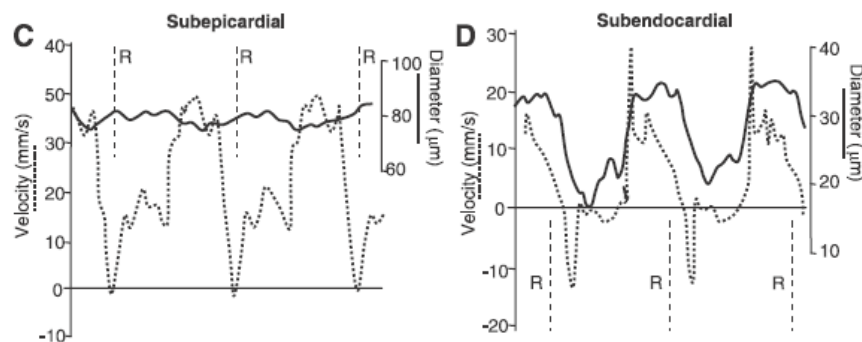
2.4.2 Fysiologie van de coronairen

Het coronaire debiet bedraagt ongeveer 5 tot 10% van de CO of ongeveer 0.25 l/min in rustcondities [39]. De bloedtoevoer naar perifere weefsels gebeurt tijdens de volledige hartcyclus maar voornamelijk gedurende de systole. Dit is in tegenstelling met het debietsverloop door de coronairen. De oorzaak is de mechanische interactie tussen de samentrekkende hartwand en de myocardiale coronairen. Deze interactie resulteert in een verlaagde coronaire instroom en een verhoogde coronaire veneuze uitstroom als het hart contraheert. Dit fenomeen is het sterkst aanwezig in het linkerventrikel en wordt daar met '*Systolic Flow Impediment*' of SFI aangeduid (zie ook 2.4.3). Aangezien het rechterhart meer een volumepomp dan wel een drukpomp is de intramyocardiale druk er lager. De SFI is er minder prominent zodat ook tijdens de systole bevoeiing plaatsvindt. Dit blijkt ook uit figuur 2.20. Het aantal weerstandsvaten in het subendocardium is licht hoger dan in het subepicardium. Als gevolg daarvan is het debiet in de subendocardiale lagen $\sim 10\%$ hoger dan in de subepicardiale lagen. De grotere invloed van hartspiercontractie op het subendocardium (zie figuur 2.21) is dus gedeeltelijk gecompenseerd door het verschil in aantal bloedvaten. Het verschil in gemiddeld debiet tussen de twee verschillende lagen is over het algemeen klein [116].

Onder normale rustcondities heeft 100 gram hartspierweefsel 8 tot 10 ml zuurstof per minuut nodig. Het dichte coronaire capillairbed komt tegemoet aan deze hoge zuurstofvraag. De extractie van zuurstof aan coronair bloed is uiterst efficiënt en dicht bij het maximum. Dit betekent dat enkel een verhoogd debiet soelaas kan brengen bij een verhoogde zuurstofvraag zodat deze beide in een lineair verband staan (De wet van Fick) [22]. Het coronaire debiet kan verviervoudigen tijdens intense fysieke inspanning.

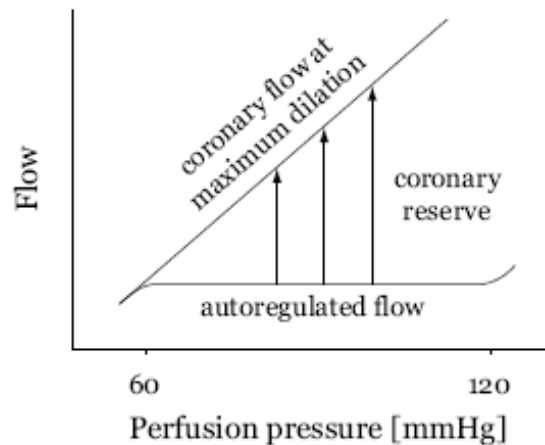


Figuur 2.20: Effect van SFI: coronaire perfusie vindt voornamelijk plaats tijdens de diastole [9].



Figuur 2.21: Verandering van diameter en snelheid in het subepicardium (links) en het subendocardium (rechts) [129].

De coronaire perfusie wordt op een aantal manieren gereguleerd. Er zijn twee verschillende soorten mechanismen: extrinsieke zoals humorale of zenuwgestuurde regulatie en intrinsieke zoals autoregulatie. Deze laatste regulering beschrijft het mechanisme dat het bloeddebiet en dus de zuurstoftoevoer constant houdt bij variërende perfusiedruk (bereik van 60 tot 120 mmHg [22]). Dit wordt gerealiseerd door de weerstandsvaten of myocardiale bloedvaten. Bij hoge perfusiedruk vernauwen deze hun diameter (i.e. verhogen hun weerstand) zodat het debiet constant blijft. De verhouding van het maximale debiet (i.e. debiet bij maximale vasodilatatie, ook wel *hyperaemia* genoemd) bij een bepaalde perfusiedruk en van het huidige debiet wordt de *debietreserve*. De debietreserve is grafisch voorgesteld in figuren 2.22 en 2.24.

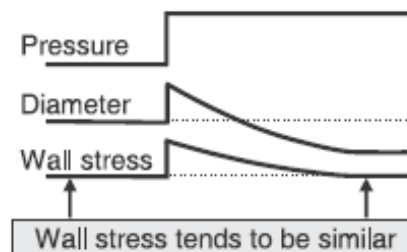


Figuur 2.22: De sigmoïde lijn toont hoe het coronair debiet onder basale omstandigheden (aortadruk tussen 60 en 120 mmHg) door de autoregulatie wordt beheerst. De rechte stelt het maximum haalbare debiet voor als een lineaire functie van de perfusiedruk. Het verschil tussen beide functies is de coronaire debietreserve [22].

Verandering in diameter van de myocardiale arteriolen wordt door een aantal factoren beïnvloed [129]:

- **Myogene regulatie**

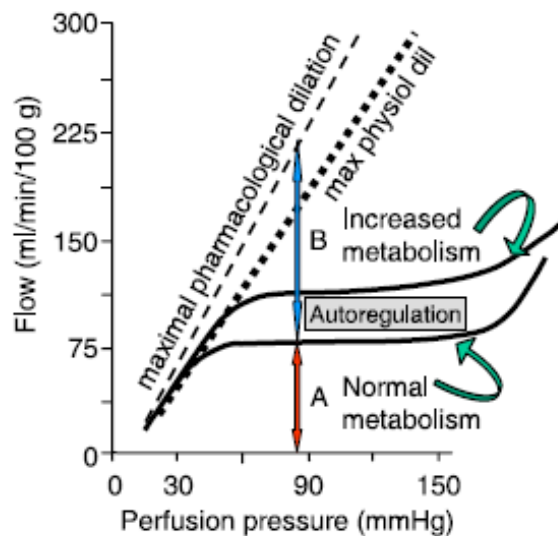
De drukgradiënt over de bloedvatwand induceert circumferentiële spanningen (Eng. *hoop stress*). Myogene regulatie werkt in die zin dat ze de circumferentiële spanningen zal proberen constant te houden door vernauwing of verbreding van het bloedvat. Bij een stijging van de bloeddruk zal de diameter van het bloedvat in eerste instantie vergroten wat leidt tot grotere circumferentiële spanning. Daarna gaan de spiervezels van het myocardium samentrekken: de diameter verkleint en de spanning daalt. Het omgekeerde gebeurt bij een drukdaling. Dit is ook te zien op figuur 2.23.



Figuur 2.23: De myogene responsie. Een stijging van de bloeddruk doet de diameter en dus ook de wandspanning van het bloedvat toenemen. Dit veroorzaakt spiercontractie waardoor de diameter daalt en het niveau van de wandspanning hersteld wordt [129].

- **Metabolische regulatie of functionele hyperaemia**

Dit intrinsiek mechanisme past het debiet aan, rekening houdend met de momentane myocardiale belasting of metabolische zuurstofvraag. Metabolische regulatie bepaalt het niveau van de autoregulatiecurve. Dit is ook te zien op figuur 2.24. Deze regulatie wordt getriggerd door een aantal metabolieten die door het hartspierweefsel zowel luminaal als abluminaal worden vrijgegeven. Vasoactieve producten als adenosine, koolstofdioxide CO₂, zuurtegraad, zuurstof en K⁺-ATP blijken een belangrijke rol te spelen.



Figuur 2.24: Het niveau van de sigmoïde autoregulatie curve wordt bepaald door het metabolisme. De debietreserve is de verhouding van het maximale debiet (o.i.v. farmacologische vasodilatoren) en het debiet onder basale omstandigheden: $(B+A)/A$ [129].

- **Regulatie gebaseerd op de endotheliumwerking**

Aangezien drukgradiënten zich nauwelijks laten voelen in de myocardiale coronairen moeten andere factoren vasoactiviteit in gang zetten. De werking van het endothelium blijkt een primaire rol te spelen. Wandschuifspanningen worden veroorzaakt door de wrijving tussen fluïdum en bloedvatwand en induceren de afgifte van stikstofoxide NO door het endothelium. De wandschuifspanning wordt zo constant mogelijk gehouden. Verhoogd debiet en dus verhoogde schuifspanning laat de afgifte van NO toenemen. Deze NO zorgt voor een verwijding (vasodilatatie) van het bloedvat.

- **Reactieve hyperaemia**

Reactieve hyperaemia is de intrinsieke reactie na het verwijderen van een occlusie waarbij het debiet 3 tot 5 maal het debiet van voordien overstijgt.

De eerste drie mechanismen werken samen in een complexe interactie. Desalniettemin kunnen we een zekere volgorde vaststellen. Als de perfusiedruk stijgt zal eerst de endothelium gebaseerde

en myogene responsie geactiveerd worden en daarna, als hartspiercontractiliteit en metabolisme toenemen, zal de metabolische regulatie starten [129].

2.4.3 Modelleren van SFI

Zoals in vorige paragraaf reeds gezegd werd, wordt de bevoeiing van het hart tijdens de systole tegengewerkt terwijl veneuze uitstroom verhoogt. Bij contractie van de hartwand daalt het vasculaire volume en stijgt dus de weerstand. Het hartspierweefsel is ook stijver waardoor de compliantie van de bloedvaten daalt en dus ook het volume-accumulatievermogen. Deze daling in volume zorgt dat bloed uit de myocardiale coronairen wordt geperst zodat er zelfs stroomomkering kan vastgesteld worden aan arteriezijde bij het begin van de systole [5, 52]. De grootte van de SFI hangt af van de perfusiedruk en contractiliteit van de hartspier. Veneuze uitstroom wordt bepaald door contractiliteit en veneuze druk.

Er zijn twee mechanismen verantwoordelijk voor het SFI-fenomeen. Ten eerste veroorzaakt de contractie van het hart via de generatie van ventriculaire druk voor een intramyocardiale druk of met andere woorden voor een drukverhoging rond de bloedvaten in het myocardium. Deze drukverhoging verlaagt de *transmurale druk* (druk over de coronaire bloedvatwanden) waardoor de diameter en dus het volume daalt. Dit vormt de basis voor het watervalmodel. Bovendien verhoogt ook de weerstand. Ten tweede is er ook een directe bijdrage van de hartspierwerking op het coronair bloedvatenstelsel. De hartspier wordt stijver tijdens de systole, wordt korter en dikker wat leidt tot een diameterreductie (zoals ook het ventrikel kleiner wordt bij contractie) [129].

In de loop der tijd zijn een aantal modellen opgesteld om deze effecten te simuleren. Geen enkel model op zich beschrijft het fenomeen volledig correct. De bijdrage van de verschillende modellen hangt af van de contractiliteit, de spierweefsellaag, etc. Dergelijke modellen zijn bijvoorbeeld het watervalmodel, het intramyocardiaal pompmodel, het variabel elastantiemodel, het spierverkortings- en verdikkingsmodel en het vasculair vervormingsmodel.

Hoofdstuk 3

Hemodynamica

3.1 Rheologie

3.1.1 De bloedsamenstelling

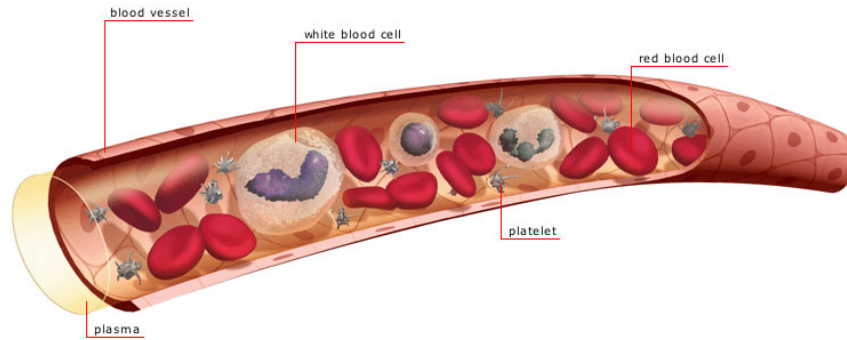
Bloed is geen homogene vloeistof maar een suspensie van cellen in plasma. Dit plasma is een geelachtige vloeistof bestaande uit 90 gewichtsprocent water en 8% proteïnen: fibrinogeen, globuline en albumine. Het volumeprocent opgeloste cellen in het bloed is de hematocrietwaarde en varieert bij een normaal mens tussen 40 en 50%. De suspensie omvat volgende cellen:

rode bloedcellen (erythrocyten) Deze vormen het grootste aandeel opgeloste cellen. Ze zijn biconcaaf en bestaan uit hemoglobine (Hb) dat door een elastisch celmembraan is omgeven. Deze cellen kleuren het bloed. Hun elasticiteit wordt duidelijk o.i.v. schuifspanning. In een stilstaand fluidum gaan rode bloedcellen complexen (*rouleaux*) met cross-links vormen terwijl ze onder hoge schuifspanning (bijvoorbeeld bij fysieke inspanning) langgerekt naast elkaar gaan liggen. Dit zorgt ervoor dat ze een primaire invloed hebben op de rheologie en viscositeit van het bloed.

Hun primaire functie is transport van zuurstof naar levend weefsel. De diameter bedraagt ongeveer $8.5 \mu\text{m}$ en ze zijn 1 tot $2.5 \mu\text{m}$ dik. Het volume bedraagt $87 \mu\text{m}^3$ en de oppervlakte $163 \mu\text{m}^2$. Door de biconcave vorm is de opp/vol-verhouding groot wat een efficiënte gasuitwisseling toelaat.

witte bloedcellen (leucocyten) Soorten zijn *monocyten*, *lymfocyten*, *neutrophielen*, *cosinophielen* en *basophielen*. Monocyten die de bloedcirculatie verlaten en naar het weefsel migreren ontwikkelen zich tot macrofagen. Deze zijn samen met monocyten en neutrofielen gekend onder de naam *fagocyten* omdat ze in staat zijn vreemde partikels in zich op te nemen (*fagocytose*). Witte bloedcellen staan in voor het immuunsysteem en verdedigen het lichaam tegen lichaamsvreemde deeltjes zoals bacteriën. Ze zijn kleurloos, onregelmatig van vorm en groter dan rode bloedcellen. Voor elke witte bloedcel zijn er 500 rode.

bloedplaatjes (trombocyten) Bloedplaatjes zijn belangrijk voor de bloedstolling. Ze worden geactiveerd door een plotse stijging of langdurige blootstelling aan schuifspanning. Daarbij scheiden ze o.a. 'serotonine' af dat kapotte bloedvaten doet contraheren. De levensduur van een bloedplaatje is gemiddeld 10 dagen.



Figuur 3.1: De samenstelling van het bloed.

3.1.2 De algemeen geldende vergelijkingen

Bloed is een niet-Newtoniaanse, onsamendrukbare vloeistof (zie figuur 3.2). De vergelijkingen voor de beschrijving van de bloedstroom die in beschouwing kunnen worden zijn de wet van behoud van massa (vgl 3.1) en behoud van momentum (vgl 3.2) of de Navier-Stokes vergelijkingen [127] :

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0 \quad (3.1)$$

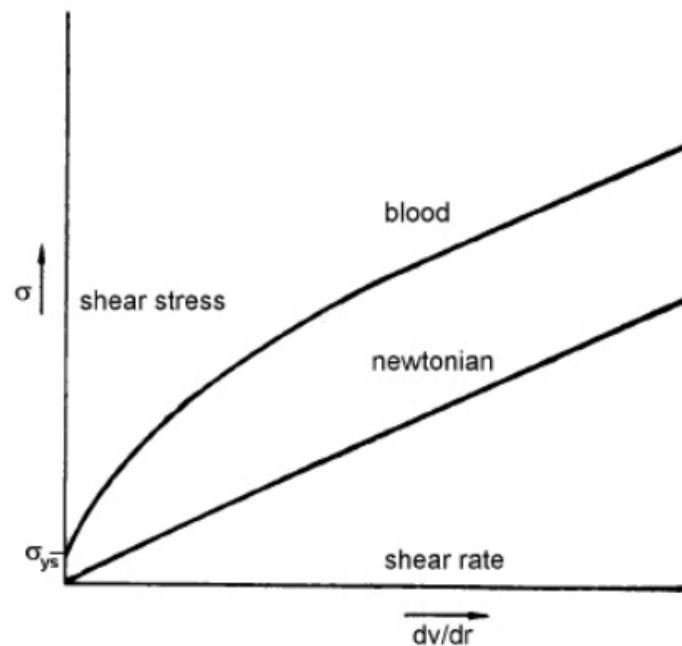
$$\frac{\delta \vec{v}}{\delta t} + (v \cdot \nabla) \vec{v} = \frac{1}{\rho} (-\nabla p + \nabla \cdot \overline{\overline{SS}}) \quad (3.2)$$

met \vec{v} [m/s], de snelheidsvector, p [Pa] de statische druk, ρ [kg/m³] de dichtheid en $\overline{\overline{SS}}$ [Pa] de spanningstensor. Deze laatste kan ook geschreven worden als:

$$\overline{\overline{SS}} = \mu [(\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^T) - \frac{2}{3} \nabla \cdot \vec{v} I] \quad (3.3)$$

met I de eenheidstensor en μ de dynamische moleculaire viscositeit.

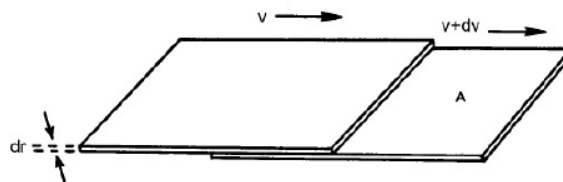
De spanningstensor is een maat voor de wrijvingskrachten uit het bloed. Deze wrijvingskrachten zijn voor laminaire stroming afhankelijk van de snelheidsgradiënt en de dynamische viscositeit. De snelheidsgradiënt is op zijn beurt afhankelijk van de geometrie van het bloedvat en het bloeddebiet. De dynamische viscositeit is een eigenschap van het bloed.



Figuur 3.2: Het viskeus gedrag van een newtoniaans fluidum versus dat van bloed.

3.1.3 Het niet-Newtoniaans gedrag van bloed

Als een schuifspanning wordt uitgeoefend op een vloeistof, dan zal die vloeistof een zekere weerstand vertonen tegen vervorming. Zo kan een vloeistof in beweging beschouwd worden als oneindig dunne, over elkaar glijdende laagjes met elk een verschillende snelheid (laminaire stroming). De interne wrijving tussen aanpalende lagen wordt dan gedefinieerd als de dynamische viscositeit μ (zie figuur 3.3). Anders geformuleerd: de schuifspanning die moet opgewekt worden om twee vloeistoflagen te bewegen tegen de weerstand aanwezig tussen die lagen is proportioneel tot de afschuifsnelheid. De evenredigheidsconstante is de viscositeit.



Figuur 3.3: Concept van interne wrijving of 'viscositeit' tussen glijdende lagen fluidum.

Newtoniaanse vloeistoffen hebben per definitie een constante μ , dus onafhankelijk van de afschuifsnellheid. Dit wordt in onderstaande formule vastgelegd:

$$\tau = \mu \frac{du}{dy} \quad \left[\frac{N}{m^2} \right] \quad (3.4)$$

met τ de afschuifspanning, μ de viscositeit en $\frac{du}{dy}$ de afschuifsnellheid (Eng. *shear rate*).

Bloed is echter een Niet-Newtoniaanse vloeistof. Algemeen kunnen we volgende viscositeitswet opstellen:

$$\tau = \tau_0 + \mu \left(\frac{du}{dy} \right)^n \quad (3.5)$$

De bloedviscositeit hangt af van de afschuifsnellheid, het hematocriet en de plasmaviscositeit. Plasma kan echter als Newtoniaans worden beschouwd [85] met een viscositeit van 1.3 mPa.s bij 37°C. Het plasma is verantwoordelijk voor de temperatuursafhankelijkheid van het bloed. De viscositeit van plasma i.f.v. de temperatuur wordt beschreven door:

$$\mu_p = \exp \left(-5.54 + \frac{1800}{T} \right) \quad [mPa.s] \quad (3.6)$$

Bloed gedraagt zich enkel Newtoniaans bij grote buisdiameters of hoge afschuifsnellheid. Bij lage afschuifsnellheid wordt gebruik gemaakt van een aantal modellen:

1. Casson Model

$$\sqrt{\tau} = K\sqrt{\gamma} + \sqrt{C} \quad (3.7)$$

met K^2 de Casson viscositeit, C de kritieke afschuifspanning (Eng. *yield stress*) tussen $3 \cdot 10^{-4}$ en $2 \cdot 10^{-2}$ Pa en γ de afschuifsnellheid.

2. Quemada's Model [24],[102]

Dit is het meest volledige model en drukt de afhankelijkheid uit van de afschuifsnellheid γ [1/s], van de plasmaviscositeit μ_p [Pa.s] en van het hematocriet H [%].

$$\mu = \frac{\mu_p}{\left(1 - \frac{1}{2}kH\right)^2} \quad \text{met} \quad k = \frac{k_0 + k_\infty \sqrt{\gamma_r}}{1 + \sqrt{\gamma_r}} \quad \text{en} \quad \gamma_r = \frac{\gamma}{\gamma_c} \quad (3.8)$$

k_0 [-] is de intrinsieke viscositeit van de celsuspensie bij afschuifsnellheid nul en is afhankelijk van het hematocriet:

$$\ln(k_0) = 3.874 - 10.410H + 13.800H^2 - 6.738H^3 \quad (3.9)$$

Op analoge wijze wordt k_∞ gedefinieerd bij oneindige afschuifsnellheid. k_∞ is eveneens afhankelijk van H :

$$\ln(k_\infty) = 1.3435 - 2.803H + 2.711H^2 - 0.6479H^3 \quad (3.10)$$

γ_c [1/s] is de kritische afschuifsnellheid en is ook functie van het hematocriet:

$$\ln(\gamma_c) = -6.1508 + 27.923H + 25.6H^2 + 3.697H^3 \quad (3.11)$$

Quemada houdt rekening met de stijging van de viscositeit bij een toename van de hematocrietwaarde H .

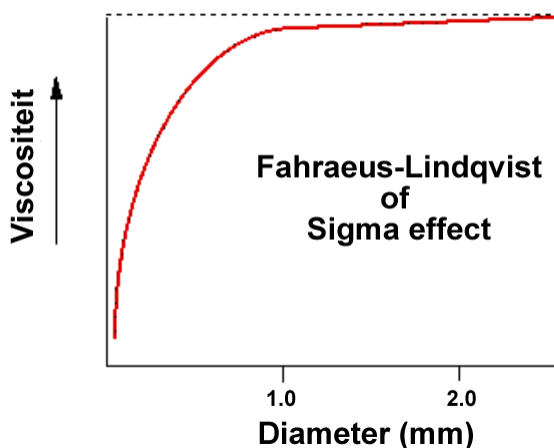
3. Quemada vs. Casson

De combinatie van beide modellen levert:

$$\tau = \frac{\sqrt{\mu_0}}{1 - \frac{1}{2}kH} \sqrt{\gamma} + \sqrt{\mu_0 \mu \gamma_c \frac{H}{2} \frac{k_0 - k_\infty}{(1 - \frac{1}{2}kH)^2}} \quad (3.12)$$

3.1.4 Bloedstroming in capillairen

Bij stroming van bloed in kleine capillairen bij hoge afschuifsnelheid lijkt de viscositeit af te nemen. We zeggen dat bloed een 'shear-thinning fluid' is [101]. De viscositeit neemt proportioneel af met de capillaire diameter en dit effect wordt voelbaar voor diameters $\leq 0.3\text{mm}$. Dit wordt ook het **Fahraeus-Lindqvist effect** of **sigma-effect** genoemd (zie figuur 3.4). Het fenomeen kan fysisch verklaard worden. De rode bloedcellen vervormen, aligneren zich naar de richting van de stroming en migreren naar de as van het capillair. Er ontstaat zo nabij de bloedvatwand een cel-vrije laag (hematocriet nul), ook wel de *plasma skimming layer* genoemd, met lagere viscositeit. De modellen van Whitmore en Haynes beschrijven de viscositeit in een capillair als functie van de bloedvat diameter. De vergelijking van Lerche geeft het hematocriet ($H(r)/H_0$) i.f.v. de dimensieloze straal (r/r_0) en een parameter n afhankelijk van de hoofd hematocriet-waarde H_0 . Hierop verder ingaan zou ons echter te ver leiden.



Figuur 3.4: Het Fahraeus-Lindqvist of sigma effect.

Bloed is dus geen Newtoniaanse vloeistof maar haar viscositeit hangt af van temperatuur, hematocriet, afschuifspanning en buisdiameter. Voor deze thesis gaan we echter uit van een constante viscositeit van het bloed omdat ons vooral de bloedstroom interesseert in grote epicardiale coronairen ($> \varnothing 2\text{mm}$) waar er geen Fahraeus-Lindqvist effect speelt. Algemeen wordt voor bloed een dynamische viscositeit van 3.5 of 3.75 mPa.s aangenomen en een massadichtheid van 1060 kg/m^3 [22].

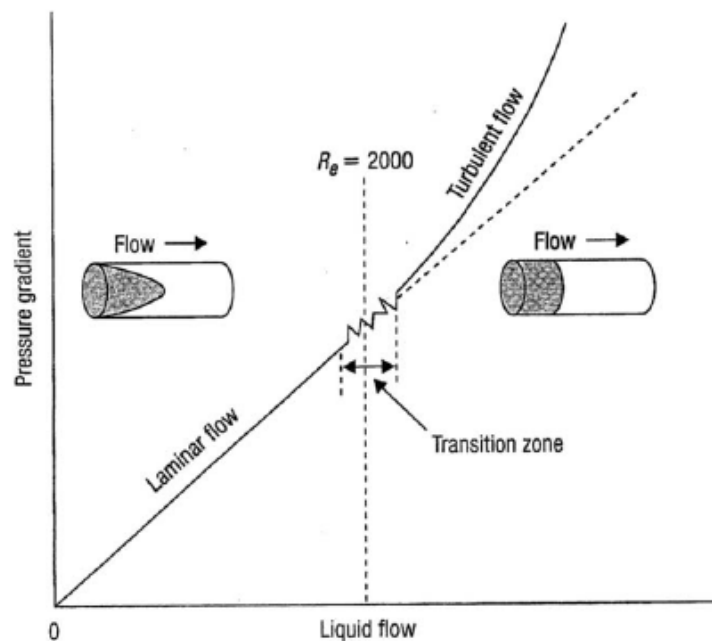
3.2 De stroming

3.2.1 Steady flow

Bij een stationaire stroming is het debiet constant. De parameter die het heersende stromingsprofiel bepaalt is het Reynoldsgetal (Re) dat als volgt wordt berekend:

$$Re = \frac{V_{gem} \cdot D \cdot \rho}{\mu} = \frac{Q/(\pi \cdot D^2/4) \cdot D \cdot \rho}{\mu} \quad [-] \quad (3.13)$$

met V_{gem} [m/s] de gemiddelde snelheid, D [m] de diameter van het bloedvat, ρ [kg/m³] de bloed-densiteit en μ [mPa.s] de dynamische viscositeit. Het Reynoldsgetal drukt voor een stroming uit hoe de inertiekrachten zich verhouden t.o.v. de visceuze krachten. Het stromingsprofiel wordt bij hoge Reynoldsgetallen vooral bepaald door inertiewetten terwijl het bij lage Reynoldsgetallen vooral de viscositeit is die bepaalt hoe het profiel er uitziet. In het eerste geval spreekt men van turbulente stroming, in het tweede van laminaire. In bloedvaten ligt het transitier Reynoldsgetal in de buurt van 2000 [71] (zie ook figuur 3.5).



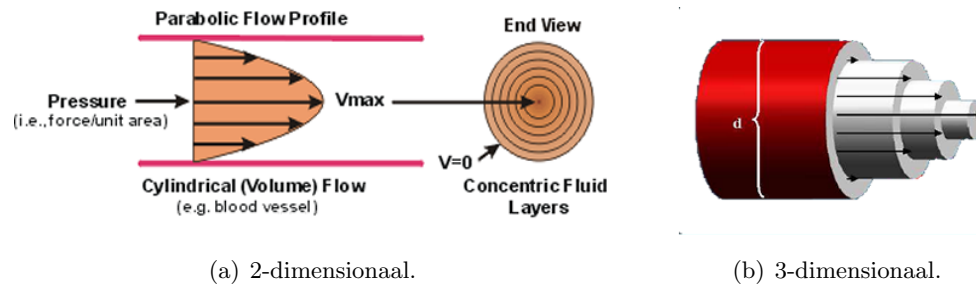
Figuur 3.5: De transitie van laminaire naar turbulente stroming gebeurt voor bloed bij een Reynoldsgetal van ongeveer 2000 [71].

Voor een cilindrische buis is het laminaire stromingsprofiel in functie van de straal r parabolisch (zie ook figuur 3.6) en beschreven door volgende Hagen-Poiseuille vergelijking:

$$v = \frac{P_1 - P_2}{4\mu L} (R^2 - r^2) \quad (3.14)$$

waarin $(P_1 - P_2)$ de drukval is over een cilindrische buis met lengte L en straal R . Hieruit kan het debiet berekend worden met:

$$Q = \int_0^R 2\pi v r \cdot dr \quad (3.15)$$



Figuur 3.6: Laminair stromingsprofiel in een cilindrische buis beschreven door de Hagen-Poiseuille vergelijking.

Wanneer we formule 3.14 in formule 3.15 stoppen, bekomen we voor het debiet:

$$Q = \frac{\pi R^4 (P_1 - P_2)}{8\mu L} \quad \left[\frac{cm^3}{s} \right] \quad (3.16)$$

Combineren we deze uitdrukking 3.16 met vergelijking 2.6 dan vinden we meteen uitdrukking 2.5 terug voor de weerstand van een bloedvat. De theoretische afleiding van het stromingsprofiel maakt een aantal veronderstellingen:

- Het fluïdum moet homogeen zijn met een viscositeit onafhankelijk van de afschuifsnelheid of m.a.w. Newtoniaans
- De snelheid aan de wand is nul: de no-slip conditie
- De wand is stijf en lang in vergelijking met de inlaat
- De stroming is laminair, volledig ontwikkeld en tijdsafhankelijk.

De constante viscositeit wordt enkel in bloedvaten met een diameter van 1 mm of meer bereikt. Om aan de voorwaarde van de stijve wand te voldoen mag het beschouwde bloedvat echter niet te groot zijn. De wand van grote arterieën is vaak te compliant en kan niet zomaar als stijf gemodelleerd worden. Ook voor het stationaire karakter geldt dat het bloedvat onder beschouwing niet te groot mag zijn. In te grote bloedvaten zal een pulsatiele stroming aanwezig zijn. De no-slip conditie wordt algemeen aangenomen [45].

Bij toenemend debiet kan de stroming onstabiel of transiënt en uiteindelijk turbulent worden. De drukgradiënt neemt dan exponentieel toe met het debiet. De gemiddelde schuifspanning

neemt toe wat in een verhoogd energieverlies door warmtedissipatie resulteert. Bovendien wordt het snelheidsprofiel vlakker en de schuifspanning samen met de algemene weerstand verhoogt met de turbulentie. Er zal wel steeds een dunne laminaire wandlaag zijn [71].

In het algemeen mag men veronderstellen dat de stroming laminair is behalve bij systolisch piekdebiet in de grootste slagaders zoals de aorta ascendens of net voorbij de pulmonaliskleppen in de longslagaders.

3.2.2 Pulsatiele flow

In grote slagaders is de stroming niet tijdsonafhankelijk maar pulserend. De onderstaande impulsvergelijking van Navier-Stokes beschrijft de beweging van een visceus, onsamendrukbaar fluidum in een cilindrische buis:

$$\frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v}{\partial r} - \frac{1}{\nu} \frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{1}{\mu} \frac{\partial p}{\partial z} \quad (3.17)$$

Het is vooral Womersly [131] die onderzoek deed naar deze stroming en die een dimensieloze parameter (het Womerslygetal α) ontwikkelde die de mate aangeeft waarin de stroming tijdsafhankelijk is:

$$\alpha^2 = \frac{R^2 \omega}{\nu} \quad \text{of} \quad \alpha = \frac{D}{2} \cdot \sqrt{\frac{(2\pi \cdot HR/60) \cdot \rho}{\mu}} \quad [-] \quad (3.18)$$

In deze formules zijn D en R [m] respectievelijk de diameter en de straal van het bloedvat, HR het hartritme in bpm, ρ [kg/m³] de densiteit van het bloed, μ [mPa.s] de dynamische viscositeit en $\nu = \mu/\rho$ [m²/s] de kinematische viscositeit. ω is gelijk aan $2\pi \cdot HR/60$. Het getal van Womersley drukt de verhouding uit van de inertiekrachten tot de visceuze krachten in een pulsatiele stroming.

De golfvorm van druk en debiet wordt bepaald door samenstelling van een voorwaartse en gereflecteerde golf en dus ook door de snelheid c_w waarmee die golven door het lichaam propageren. Algemeen wordt de golfsnelheid veroorzaakt door de vloeistof-wand interactie gedefinieerd als:

$$c_w^2 = \frac{\partial p}{\rho \partial S/S} \quad (3.19)$$

met S de doorstroomsectie van het bloedvat.

Als we verder een dunwandig bloedvat, een constante wandspanning en een constante inwendige druk mogen veronderstellen, is de Moens-Korteweg vergelijking, die de golfsnelheid aan de elasticiteitsmodulus van de wand linkt, geldig:

$$c_w = \sqrt{\frac{Et}{\rho D}} \quad \left[\frac{m}{s} \right] \quad (3.20)$$

met E de elasticiteitsmodulus van de wand [Pa] en t de wanddikte [m].

3.2.3 Interactie van de stroming en de wand

Zoals in paragraaf 2.2.1 beschreven is een bloedvatwand anisotropisch en samengesteld uit verschillende lagen waarvan hun onderlinge verhouding afhangt van de afstand tot het hart. Geometrische tapering kan door een eenvoudige exponentiële functie beschreven worden:

$$A(z) = A_0 e^{-\left(\frac{k_t z}{R_0}\right)} \quad [mm^2] \quad (3.21)$$

Hierbij zijn A_0 en R_0 de oppervlakte en de straal van de doorstroomsectie, z de variabele langs de as van de buis en k_t de tapering factor, variërend van 0.02 tot 0.05 afhankelijk van de plaats in het bloedvatennetwerk [18]. De dikte van het bloedvat neemt af met de straal. Voor coronairen wordt volgende formule gebruikt [96]:

$$h = A \cdot R^b \quad [mm] \quad (3.22)$$

Waarin de parameter A gelijk is aan 3.87 en b gelijk is aan 0.63. Algemeen rekent men echter met een isotropisch dunwandig en cilindrisch model. Behalve voor pulsatiele stroming waar visco-elastische effecten meespelen, wordt enkel elastisch gedrag gemodelleerd. De elasticiteitsconstante van de aorta ascendens is bijvoorbeeld 6.58^{E5} Pa.

De druk op de wand van een cilindrische buis kan door de **formule van Laplace** berekend worden (zie ook figuur 3.7):

$$T = P \cdot R \quad \left[\frac{N}{m} \right] \quad (3.23)$$

met P de bloeddruk en R de straal van het lumen. Door T te delen door de *intima-media thickness* IMT bekomt men de wandspanning:

$$\sigma_{wand} = \frac{P \cdot R}{IMT} \quad \left[\frac{N}{m^2} \right] \quad (3.24)$$

De vloeistof-wand interactie kan via een aantal hemodynamische parameters gekwantificeerd worden:

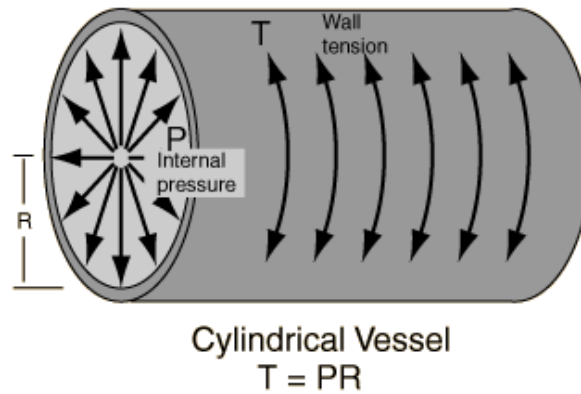
1. wandschuifspanningen (WSS)

De wandschuifspanning wordt algemeen berekend als:

$$WSS = \mu \sqrt{\frac{1}{2} \bar{\bar{D}} : \bar{\bar{D}}} \quad (3.25)$$

Hierin is μ de dynamische viscositeit van bloed en $\bar{\bar{D}}$ de deformatietensor. Deze formule vereenvoudigt zich voor een ééndimensionale stroming tot:

$$\tau = \mu \frac{du}{dy} \quad (3.26)$$



Figuur 3.7: De wet van Laplace in de wand van een cilindrisch volume.

Uitgaande van deze algemene formule kan dan de gemiddelde WSS voor laminaire stroming met debiet Q in cirkelvormige stijve buizen met straal r en met een poiseuille snelheidsprofiel afgeleid worden:

$$\overrightarrow{WSS} = \tau_w = 4 \cdot \frac{\mu}{\pi} \cdot \frac{Q}{r^3} \cdot \overrightarrow{e_{ax}} = 8 \cdot \frac{\mu \cdot v}{D} \cdot \overrightarrow{e_{ax}} \quad \left[\frac{N}{m^2} \right] \quad (3.27)$$

met e_{ax} de axiale eenheidsvector.

2. Oscillatory Shear Stress (OSI)

Het is aangetoond dat endotheelcellen de neiging hebben zich te aligneren volgens de richting van de stroming van het bloed. Er vindt geen aligering plaats als er geen constante prominente stromingsrichting aanwezig is, als de stroming oscillerend is of als de schuifspanning niet gericht is volgens de hoofdstroming. Uit het laatste volgt een definitie voor de Oscillatory Shear Index OSI [25]:

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \overline{\tau} dt \right|}{\int_0^T |\overline{\tau}| dt} \right) \quad [-] \quad (3.28)$$

OSI wordt hier als de fractie van de hartslag gedefinieerd waarin de schuifspanning niet gericht is volgens de gemiddelde stroming. T is de tijd tussen twee hartslagen, en τ is de WSS. De OSI is gelijk aan 0 als de WSS altijd in dezelfde richting werkt. Wanneer de schuifspanning oscilleert rond het nulpunt zal de OSI toenemen met 0.5 als theoretisch maximum. In de literatuur zijn nog andere definities te vinden. Zo wordt in [122] de OSI beschreven als de verhouding van het bloedvolume in de recessieve richting gedeeld door het volume in dominante en recessieve richting. De OSI is ook een maat voor de tijdsduur dat een deeltje bij de wand blijft [59].

Het gebrek aan aligering van de endotheelcellen (bij hoge OSI-index dus) kan circulerende monocytten activeren en kan de aanhechting ervan aan de vaatwand bevorderen. Op die manier kan atherosclerose geïnitieerd worden.

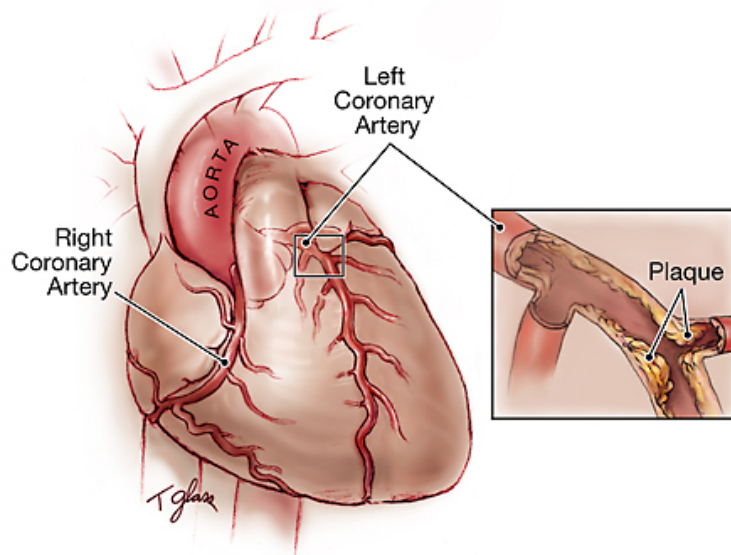
Hoofdstuk 4

Atherosclerose

Aderverkalking (atherosclerose) is een ziekte waarbij gedurende vele jaren verdikking van de vaatwand optreedt door de vorming van atherosclerotische plaques welke tot vernauwing van arteriën kunnen leiden. Dit kan als gevolg hebben dat de aangedane arterie die een orgaan van voedingsstoffen en zuurstof zou moeten voorzien tekort schiet, waardoor er een infarct kan optreden. Zo kan een atherosclerotische plaque in een kransslagader van het hart (zie figuur 4.1) leiden tot een myocardinfarct, dat niet zelden de dood tot gevolg heeft.

Hart- en vaatziekten vormen wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak. Atherosclerose ligt ten grondslag aan het overgrote deel van deze aandoeningen.

Referenties: [107],[40]



Figuur 4.1: Tekening van een menselijk hart met een vernauwing ter hoogte van een bifurcatie, veroorzaakt door coronaire atherosclerose.

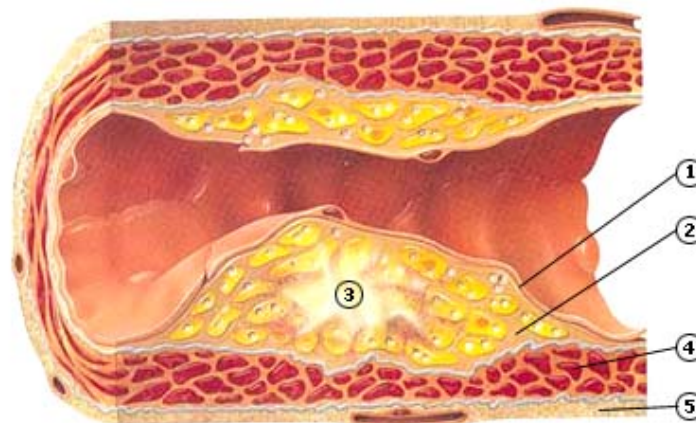
4.1 Definitie

Atherosclerose is een speciale vorm van arteriosclerose. Arteriosclerose is een algemene term voor verschillende ziekten waarbij de wand van een arterie dikker en minder elastisch (cfr. verharding of sclerosis) wordt. Er bestaan verschillende types:

Atherosclerose obliterans Dit is de meest voorkomende vorm van arteriosclerose. Coronaire atherosclerose is de progressieve aantasting van de epicardiale coronaire waarbij zich plaque, samengesteld uit vetstoffen, cholesterol, calcium en fibrine, ontwikkelt in de intimale cellagen waardoor de celwand verdikt (*intimale hyperplasie IH*). Deze plaque veroorzaakt een progressieve vernauwing van het lumen waardoor de bloedtoevoer wordt bemoeilijkt (zie figuur 4.2). Een lokale coronaire plaque-afzetting wordt een *Coronary Artery Stenosis* (CAS) genoemd. De ontwikkeling van atherosclerose obliterans wordt in volgende paragraaf behandeld.

Arteriolosclerose Deze vorm situeert zich ter hoogte van de arteriolen. Arteriolosclerose bestaat onder twee vormen. Bij de eerste vorm (*hyaline arteriolosclerosis*) verdikt de wand door de afzetting van een roos amorf materiaal (Eng. *hyalinization*) en is typisch bij hoge bloeddruk, diabetes en gevorderde leeftijd. De tweede vorm is *hyperplastische arteriolosclerose*: een concentrische reduplicatie van de intimale spiercellen o.i.v. zeer hoge bloeddruk.

Mönckeberg arteriosclerose De Engelse term is *Mönkeberg medial calcific sclerosis*. Hierbij gaat de het spierweefsel van de tunica media gaan verkalken en wordt de wand dus minder elastisch. Er treedt geen vernauwing van het lumen op.



Figuur 4.2: Dwarsdoorsnede van een stenose. 1. endothelium, 2. elastisch weefsel, 3. vetophoping met necrotische kern, 4. zachte spiercellen, 5. collageenlaag

Er is waakzaamheid geboden bij de kwantificatie van stenoses. In de literatuur zijn twee verschillende definities voor een stenose gangbaar. Enerzijds spreekt men van een diameterstenose

en anderzijds van een oppervlaktestenose. Formules worden hieronder gegeven:

$$\text{diameterstenose} = \frac{d_{ref} - MLD}{d_{ref}} \cdot 100\% \quad (4.1)$$

$$\text{oppervlaktestenose} = \frac{d_{ref}^2 - MLD^2}{d_{ref}^2} \cdot 100\% \quad (4.2)$$

MLD staat hier voor 'Minimal Lumen Diameter'. Met deze definitie is een diameterstenose van 50% veel ernstiger dan een oppervlaktestenose van 50%. Onderstaande tabel maakt de vergelijking.

Diameter Stenose	Oppervlakte Stenose
30%	50%
50%	75%
70%	91%

Tabel 4.1: Vergelijking diameter vs oppervlakte stenose

4.2 Epidemiologie atherosclerose

Aan de hand van uitgebreide studies is een sterk verband gevonden tussen een aantal risicofactoren en de prevalentie voor de ontwikkeling van atherosclerose.

- **Genetische voorbeschiktheid**

Hypertensie en abnormale cholesterolniveaus zijn vaak erfelijk zodat ook het risico op arterieel vaatlijden wordt doorgegeven.

- **Cholesterol [107]**

Er is een verhoogd risico als de totale cholesterol meer bedraagt dan 190 mg% (gewichtsperscentage in mg per dl bloed). Er zijn echter twee verschillende cholesterolindicatoren: de *de lage densiteit lipoproteïnen* (LDL) en de *de hoge densiteit lipoproteïnen* (HDL). Een hoge concentratie LDL (>190 mg%) heeft een positieve correlatie met de vorming van atherosclerose, net als een te laag niveau aan HDL (<40 mg%). Een teveel aan HDL (>60 mg%) blijkt in tegendeel een beschermend effect te hebben. Gemodificeerde LDL-partikels (bijv. door oxidatie [118]) is één van de belangrijkste factoren in het aantasten van endotheel en de onderliggende zachte spiercellen. De LDL-partikels worden door macrofagen in de wand opgenomen. Dit leidt tot de vorming van lipide-peroxiden en vergemakkelijkt de accumulatie van cholesterolesters wat in de vorming van schuimcellen resulteert.

Daarnaast blijkt ook een teveel aan triglyceriden (>150 mg%) een negatieve invloed uit te oefenen.

- **Roken**

Een van de belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling atherosclerose is roken. Roken zorgt voor een verlaging van de 'goede' cholesterol HDL en een verhoging van de 'slechte', de LDL. Daarnaast trekken de bloedvaten samen onder invloed van nicotine waardoor de bloeddorstrooming in vernauwde (gesenoseerde) vaten verder bemoeilijkt wordt. Bij rokende patiënten wordt vooral de abdominale aorta aangetast.

- **Diabetes mellitus**

Het verhoogde glycohemoglobine niveau dat gepaard gaat met diabetes blijkt één van de oorzaken van stenosevorming te zijn. Glycatie¹ (Eng. *glycation*) bij diabetes modificeert bovendien de LDL's zodat ze hetzelfde effect hebben als geoxideerde LDL's (zie paragraaf Cholesterol) [107].

- **Hypertensie**

De druk in het weefsel rond een bloedvat is de referentiedruk (0 mmHg). De bloeddruk wordt dus volledig door de wand i.e. de intima en de media laag opgevangen. Een verhoogde druk zal de wandspanning opvoeren. De wand gaat zich hermodelleren en de IMT verhoogt. De IMT is dus een maat voor de gemiddelde bloeddruk. Een verhoogde IMT bevordert de aanmaak van plaque. Een normale bloeddrukwaarde is 140/90 mmHg. Er kan nog opgemerkt worden dat een dikkere wand minder compliant is. Dit verlies aan compliantie zorgt voor een snellere reflectie van de drukgolf waardoor de piek van de reflectiegolf dichterbij de piek van de voorwaartse golf ligt. De piek van de samengestelde golf is dus hoger. Atherosclerose kan dus ook hypertensie in de hand werken.

Angiotensin II wordt vaak in hogere concentraties teruggevonden bij patiënten met hypertensie. Naast het veroorzaken van hoge bloeddruk draagt het ook rechtstreeks bij tot atherogenese door de groei van gladde spiercellen te stimuleren. Dit kan tot hypertrofie leiden.

- **Obesitas en gebrek aan fysieke activiteit**

Zwaarlijvigheid, gekwantificeerd aan de hand van de *Body Mass Index* is een sterke indicator voor atherosclerose in de RMCA. Een BMI van meer dan 25 houdt een ernstig risico in.

- **Andere oorzaken**

Een hoge concentratie aan homocysteïne kan een oorzaak zijn van atherosclerose op zeer jonge leeftijd. Homocysteïne is toxisch voor het endothelium, is trombotisch, verhoogt de collageen productie en vermindert het NO-gehalte [78].

De mogelijkheid bestaat dat atherosclerose geïnduceerd kan worden door een tweetal infectueuze micro-organismen: *herpesvirussen* en *C. pneumoniae*. Op dit moment is er echter nog geen direct bewijs geleverd dat deze organismen atherosclerose kunnen veroorzaken [70].

¹Glycatie: binding van een suikermolecule, bv. glucose, aan een proteïne of lipide zonder de controle van een enzym

Dit zijn allemaal systeemfactoren die de prevalentie voor stenosevorming bepalen. Zij verklaren echter niet waarom bepaalde zones in het bloedvatenstelsel gevoeliger zijn voor stenosevorming dan andere. Het is vooral de geometrie en hemodynamische factoren die verantwoordelijk zijn voor de lokalisatie van stenoses.

4.3 Ontwikkeling en lokalisatie van atherosclerose

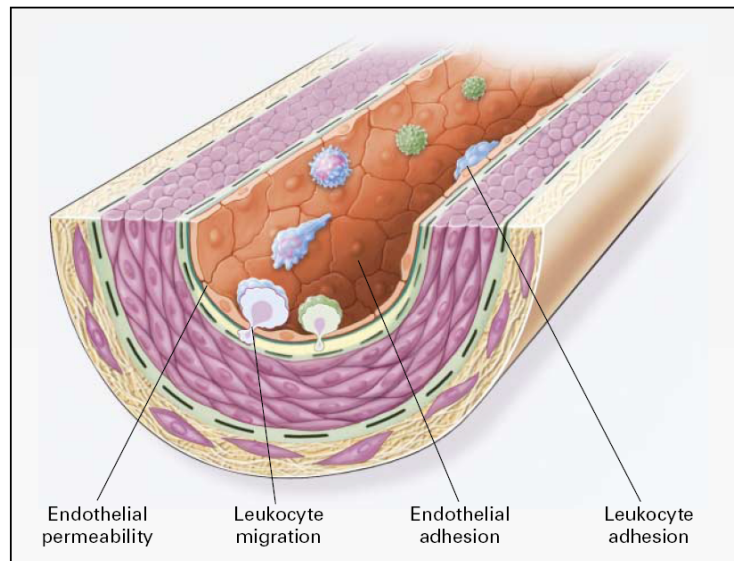
Er zijn verschillende hypothesen die de ontwikkeling van atheroma's beschrijven

- **Klassieke hypothese: de vetophoping o.i.v. van endothele dysfuncties**

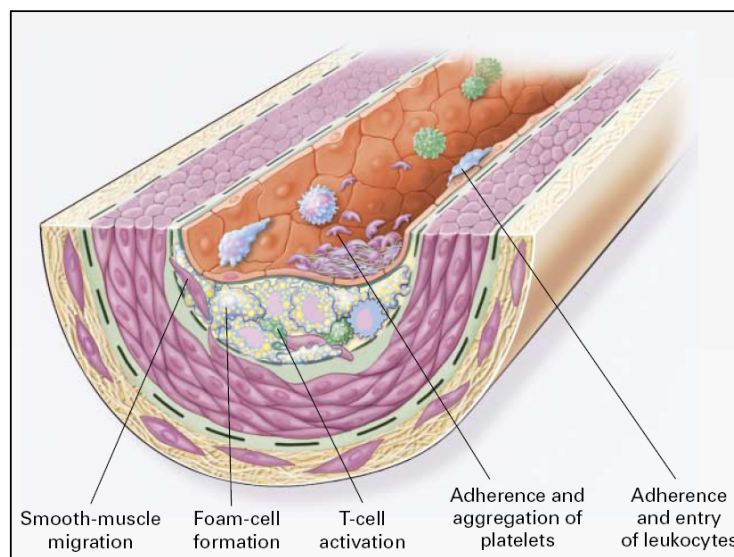
In een eerste stap verhoogt de permeabiliteit van het endothelium o.i.v. bijvoorbeeld een onbalans in NO, prostacylin, angiotensin II, etc. Op plaatsen waar de turbulentie hoog is en de WSS laag, vormen zich adhesiemoleculen voor bijvoorbeeld leukocyten. Door de verhoogde permeabiliteit migreren deze leukocyten naar de subendotheliale ruimte (zie figuur 4.3). Er vormt zich een afzetting (Eng. *fatty streak*) door subintimale ophoping van lipoproteïnen en T-lymfocyten. De lipoproteïnen associëren zich met proteoglycanen (componenten van de extracellulaire matrix). Dit leidt tot de productie van extra adhesiemoleculen en het aantrekken van meer leukocyten. Monocyten en T-lymfocyten worden geactiveerd en bepalen de locatie van de inflammatoire reactie via de secretie van cytokines. Monocyten-macrofagen (zie ook 3.1.1) vermenigvuldigen en fagocyteren vetten. Ze worden zo onder invloed van geoxideerde LDL-partikels omgevormd tot schuimcellen. Gladde spiercellen gaan onder invloed van groeifactoren migreren, vermenigvuldigen en worden uiteindelijk ook tot schuimcellen getransformeerd. Daarnaast worden ook andere materialen zoals bindweefsel en elastine geaccumuleerd. Bloedplaatjes worden aan het endotheel gehecht en aggregeren (zie figuur 4.4). Wanneer ze geactiveerd worden laten ze cytokines en groeifactoren vrij die tot de celproliferatie bijdragen. De fatty streak groeit nabij de randen en evolueert verder naar een vette kern met een fibreuze kap die ook *atheroma* of *atherosclerotische plaque* wordt genoemd. De kern is het resultaat van lipideaccumulatie, apoptose en necrose (zie figuur 4.5). Door de voortdurende accumulatie en activatie van macrofagen komen een groot aantal enzymen vrij die de fibreuze kap (vooral aan de rand) verdunnen en ook de vaso vasorum van de stenose kunnen aantasten [123]. Bovendien zijn de randen van de kap onderhevig aan de grootste schuifspanning [21] en zijn ze niet ondersteund door atheromeus materiaal [91]. Hierdoor kan een breuk van de kap aan de rand van de plaque optreden, resulterend in thrombus vorming en occlusie van het bloedvat (zie figuur 4.6).

- **Alternatieve hypothese I: microtraumata komen eerst**

Dit is de zogenaamde *response-to-injury* hypothese en postuleert dat het lokaal ontbreken van endotheel de eerste stap is naar atherosclerose [108]. Tegenwoordig gaat men meer uit van dysfuncties van het endotheel dan wel het ontbreken ervan als oorzaak van atherosclerose.

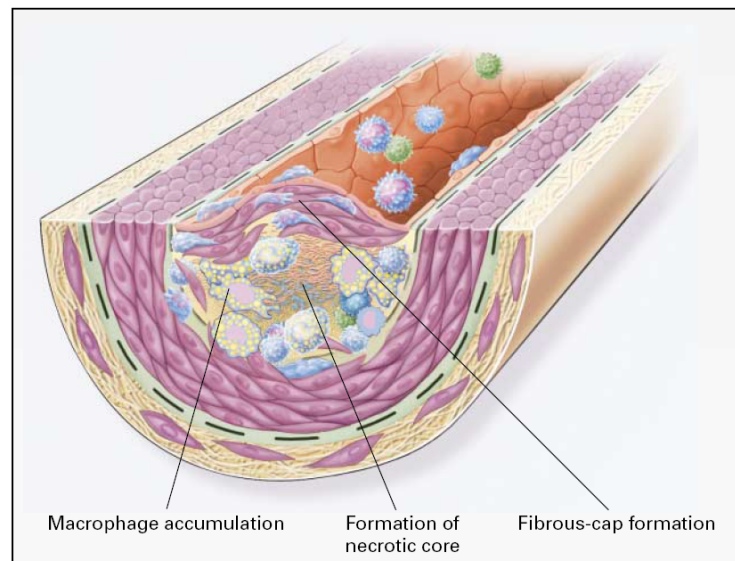


Figuur 4.3: Endothele dysfunctie bij atherosclerose. Tijdens de eerste fase in de vorming van atherosclerose vergroot de permeabiliteit van het endothelium voor lipoproteïnen en andere stoffen in het plasma [43].

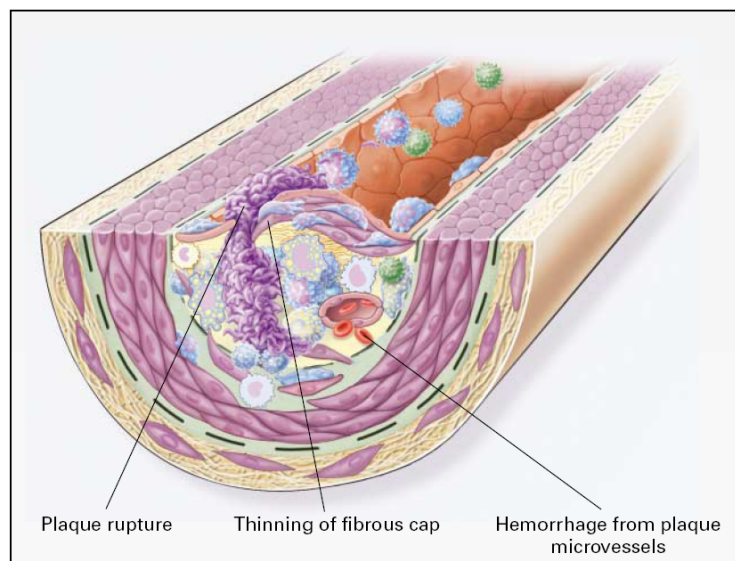


Figuur 4.4: Vorming van vetafzetting (Eng. *fatty streak*) bij atherosclerose. Vetafzettingen bestaan initieel uit monocyten en macrofagen (schuimcellen) samen met T-lymfocyten. Later komen daar door migratie gladde spiercellen bij [43].

Het endotheel is onderhevig aan schuifspanningen. Overmatige schuifspanningen leiden tot het ontstaan van microtraumata van het endothelium van de vaatwand (zie figuur 4.7). De beschadigde endotheelcellen produceren VCAM's (Vascular Cell Adhesion Molecules). Circulerende monocyten worden door deze VCAM's vastgehouden en migreren naar de suben-

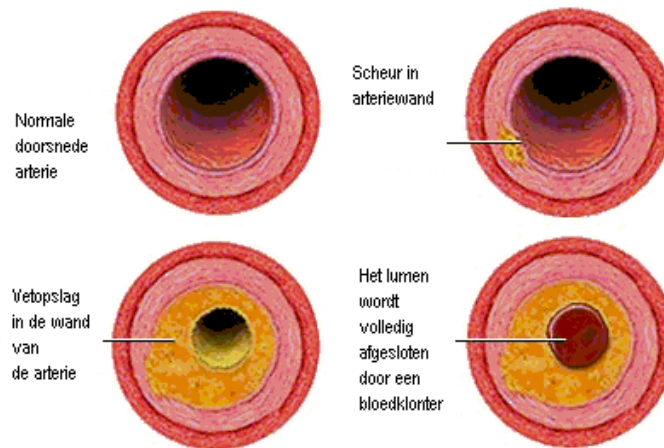


Figuur 4.5: Vorming van een voortgezette en gecompliceerde ophoping. Een fibreuze kap scheidt de vetophoping van het lumen. De kap is een soort fibreuze genezingsresponsie. De kap bevat een mengsel van leukocyten, lipiden en afgestorven materiaal. De ophoping breidt uit aan de randen door voortdurende adhesie van leukocyten [43].



Figuur 4.6: Onstabiele stenose. De fibreuze kap verdunt door de voortdurende influx en activatie van macrofagen. Hierbij komen enzymen vrij die de matrix van de ophoping vernietigen. De vorming van een trombus en occlusie van de slagader kan het gevolg zijn [43].

dotheliale ruimte. Tot macrofagen omgezette monoccyten eindigen als schuimcellen. Gladde spiercellen gaan migreren van de media naar de intima laag, vermenigvuldigen, produceren collageen en matrixmoleculen en worden uiteindelijk ook tot schuimcellen omgevormd.



Figuur 4.7: Progressieve vorming van atherosclerose naar aanleiding van microtraumata in het endothelium.

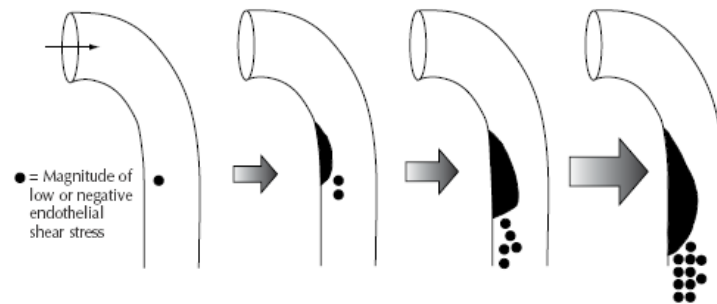
- **Alternatieve hypothese II: atherosclerose is een ontstekingsziekte [107]**

Bij deze hypothese wordt vooropgesteld dat het ontstekingsmechanisme volgend op een beschadiging van het endotheel primordiaal is in het ontstaan en de ontwikkeling van atherosclerose. Onder invloed van de inflammatoire reactie gaan gladde spiercellen prolifereren en zich mengen met de ontstekingszone. Op die manier wordt een *intermediaire* verdikking gevormd. Als de ontstekingsreactie niet geneest blijven lymfocyten en macrofagen vanuit het bloed naar de wand migreren en vermenigvuldigen. Activatie van deze cellen leidt naar excretie van cytokines en groeifactoren die verder schade aanrichten en kunnen lijden tot necrose. De cyclus van accumulatie van mono-nucleaire cellen, migratie en proliferatie van gladde spiercellen en de aanmaak van fibreus weefsel met uiteindelijk de vorming van een fibreuze kap leidt naar een *gevorderde en gecompliceerde* verdikking.

De initiatie van deze processen is zeer sterk bepaald door hemodynamische factoren in interactie met het endothelium en de geometrie van de arterieën onder beschouwing. Vernauwingen ontstaan dus zeker niet op willekeurige plaatsen.

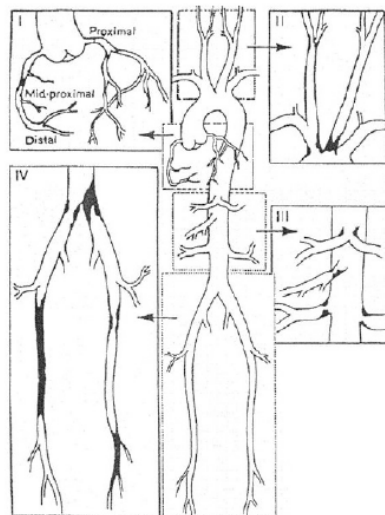
1. Lokale geometrie en WSS

De lokale intravasculaire stroomprofielen worden het sterkst bepaald door de lokale geometrie zoals vertakkingen en afbuigingen [83]. Figuur 4.8 illustreert hoe er na een bocht progressieve en zelfversterkende atherosclerose kan optreden. DeBakey et al [31] beschreef vijf plaatsen in ons bloedvatstelsel die het meest kans hebben door atherosclerose getroffen te worden: de coronaire slagaders, de hoofdaftakkingen van de aortaboog, de abdominale aorta en zijn viscerale en ileofemorale aftakkingen (zie figuur 4.9). Niet toevallig is dit steeds ter hoogte van bifurcaties of in het geval van het coronaire netwerk in een complex gebogen en vertakt systeem. Specifiek blijkt de bifurcatie van de LCA in de



Figuur 4.8: Evolutie van atherosclerotische plak ten gevolge van alternerende en negatieve schuifspanningen in een coronaire. Initieel ontwikkelt zich een vetafzetting op de binnenwand van een slagader net na de bocht ten gevolge van lage bloedsnelheid en schuifspanning. De afzetting veroorzaakt een verdere verstoring met nog lagere schuifspanning in het zog van de afzetting. Dit werkt verdere ontwikkeling van atherosclerose in de hand. Het resultaat van dit zelfversterkend proces is de vorming van een onstabiele ophoping[40].

LAD en de LCX een hoge affectiviteit voor atherosclerose te vertonen. Het zijn vooral de buitenwanden van de bifurcatie die aangetast worden terwijl de binnenste wanden en de distale wanden minder affectie tonen. De geometrie gaat vooral de grootte van de schuifspanning bepalen. Veranderingen van de wandschuifspanning hebben een enorme impact op de endotheelfunctie en op atherogenese (vorming van atherosclerose).

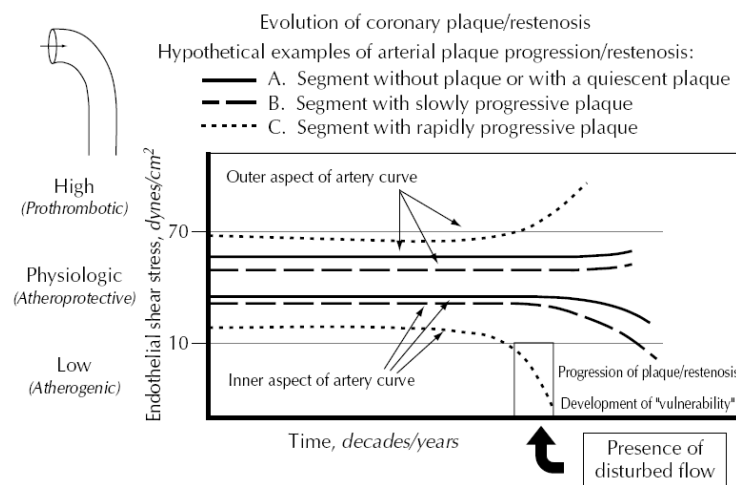


Figuur 2.17: Verschillende risicogebieden voor atherosclerose in de bloedsomloop [16].

Figuur 4.9: Verschillende risicogebieden voor atherosclerose in de bloedsomloop [30].

- De coronaire secties worden beïnvloed door humorale, metabolische en structurele veranderingen van het endothelium stroomopwaarts. Zo versterkt WSS bijvoorbeeld de excretie van prostacyclin, een sterke vasodilator en bloedplaat-antiaggregator. Deze stoffen kunnen dysfuncties van het endothelium stroomafwaarts veroorzaken. De vorming van afzettingen (cf. klassieke hypothese) vindt bij voorkeur plaats in zones waar tijdens een deel van de hartcyclus de WSS laag of retrograad is. Zones met verstoorde stroming en oscillerende schuifspanning [66] moedigen de accumulatie van vetten en cholesterol aan samen met de activering van VCAM's en groeifactoren die de proliferatie en migratie van zachte spiercellen initiëren. Zones met hogere WSS lijken de wand tegen atherogenesis te beschermen. Dit werd in verschillende studies aangetoond [77], [133].
- Aan de andere kant berokkent een te hoge schuifspanning schade aan het endothelium onder de vorm van microtraumata door een erosie-mechanisme (cf. alternatieve hypothese I) [47, 44].

Het blijkt dus dat zowel een te hoge als een te lage wandschuifspanning nefast is (zie ook figuur 4.10).



Figuur 4.10: Een hypotetisch schema over de vorming van atherosclerotische plak met betrekking tot de WSS. De verticale as duidt de coronaire schuifspanning aan ter hoogte van het endothelium. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie zones: de normale fysiologische waarde: 10 tot 70 dynes/cm² (1 dyne/cm² = 10⁻¹ Pa), abnormaal hoge waarden: >70 dynes/cm² en abnormaal lage waarden (<6 dynes/cm²). De horizontale as beschrijft de tijd in decennia (jonge en middelbare leeftijd) of jaren (middelbare en hogere leeftijd) [30].

2. Drukpulsen en cyclische omtreksrek

Naast de geometrie spelen ook de drukpulsen een belangrijke rol. Onder invloed van deze pulsen wordt in de bloedvatwand een cyclische omtreksrek geïnduceerd. Studies wezen uit

dat deze repetitieve rek een structurele (morfologisch) en functionele (bv. genexpressie en eiwitproductie) invloed heeft op endothelium cellen. Cyclische circumferentiële rek stimuleert de productie van plasminogen² activator wat de thrombogeniciteit van het endothelium tegen gaat. Tegelijk wordt de expressie van intracellulaire adhesiemoleculen geactiveerd wat dan weer de plaquevorming stimuleert [43]. De invloed van cyclische omtreksrek moet nog verder onderzocht worden om de exacte invloed op atherosclerose te bepalen

3. Andere invloeden

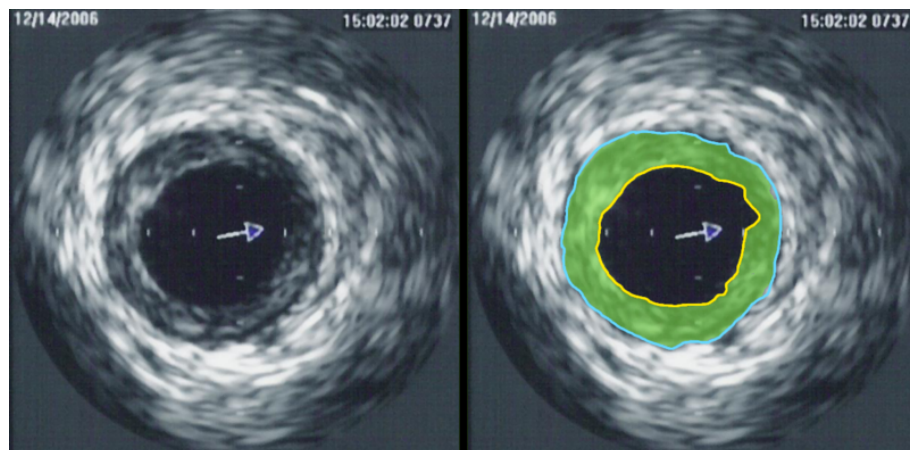
In mindere mate hebben ook debiet, compliantie en niet-Newtoniaanse effecten hun invloed.

Het samenspel van al deze complexe lokale effecten is doorslaggevend voor de plaats waar zich atherosclerose gaat manifesteren. Dit bewijst ook meteen het feit dat iemand met aanleg voor CHD (Coronary Heart Disease) niet overal en zeker niet tegelijk in het coronaire netwerk stenoses gaat ontwikkelen [40].

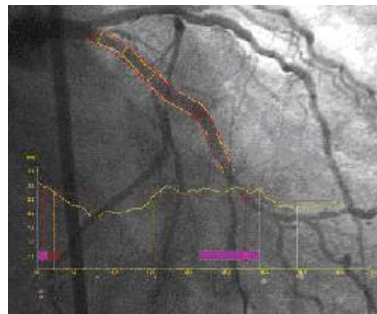
4.4 Functionele indices

Coronaire angiografie of *coronografie* (via contraststof en röntgenstralen) is meestal de standaard voor de diagnose van CHD. Preciese karakterisatie is echter niet steeds mogelijk door de beperkte twee- en driedimensionale resolutie. Er wordt ook geen informatie over de bloedvatwand gegeven noch over de functionele ernst van de stenose (m.a.w. de mate waarin de stenose de myocardiale druk-debiet relatie aantast). Calcificatie en overlappende bloedvatsegmenten bemoeilijken de diagnose. *Kwantitatieve Coronaire Angiografie* (QCA) moet de blote oog interpretatie (Eng. 'eyeballing') vervangen door automatische detectie van de randen van een stenose (zie figuur 4.11(b)). Hoewel QCA ondubbelzinniger en reproduceerbaarder is, bevat deze techniek nog steeds de meeste nadelen van de conventionele 'eyeball'-interpretatie. Tegenwoordig wordt coronografie ondersteund door technieken met ultrageluid (Eng. *Intravascular Ultrasound* of IVUS, zie figuur 4.11(a)) en MRA (Magnetic Resonance Angiography) [25]. Artsen zijn daarnaast echter op zoek naar kwantitatieve indices die hen vertellen over de aard en de ernst van een stenose. In het bijzonder zegt zo'n parameter iets over de coronaire debietreserve. De ideale index is onafhankelijk van bloeddruk, het hartritme en de contractiliteit. Er moet een vaste normaalwaarde zijn, onafhankelijk van de patiënt of de coronaire slagader die onderzocht wordt. De index moet een duidelijk onderscheid kunnen maken tussen vernauwingen die wel en niet reversibele ischemie kunnen veroorzaken. Daarenboven zou de index rekening moeten houden met het effect van collaterale circulatie. Last but not least moet de index gemakkelijk te bepalen zijn [94].

²Plasmine is een belangrijk enzym dat fibrineklonters degradeert (fibrinolyse). Plasmine is een serine protease dat als plasminogen in de bloedsomloop wordt vrijgegeven.



(a) Visualisatie met ultrageluid (IVUS-techniek).



(b) Visualisatie met QCA.

Figuur 4.11: Visualisatie van coronairen (met atherosclerose).

In wat volgt worden een aantal voorstellen voor functionele indices besproken [94]:

1. Coronary Flow Reserve (CFR)

In 1979 werd het concept door Gould et al. [50] geïntroduceerd om de ernst van een stenose te kwantificeren. CFR is de verhouding van het hyperemisch debiet (bij maximum dilatatie en dus minimale vasculaire weerstand) tot het rustdebiet voor een gegeven coronaire slagader (S staat voor stenosed):

$$CFR = \frac{\text{hyperemisch debiet}}{\text{rustdebiet}} = \frac{Q_{max}^S}{Q_{rest}^S} \quad (4.3)$$

De CFR reflecteert echter de haemodynamische impact van zowel de epicardiale stenose als die van de microvasculaire weerstand in het limiteren van het maximale debiet. Het is bij een abnormale CFR-waarde niet meteen duidelijk welke factor verantwoordelijk is. Zo kan een verlaagde CFR op zowel een verlaagd maximaal debiet als een verhoogd rustdebiet of op beide wijzen. De vasculaire weerstand wordt bijvoorbeeld beïnvloed door leeftijd, diabetes mellitus, myocardiaal infarct, linkerventrikel hypertrofie, etc. Op die manier treedt er zelfs in ruime mate variabiliteit op tussen patiënten met niet gestenoseerde coronairen. CFR kan daarom niet aanzien worden als een stenose-specifieke index. Om die reden is door

Gould et al. een relatieve CFR (rCFR) bepaald als de verhouding van het maximale debiet in de gestenoseerde coronaire tot die in een gezonde [51]:

$$rCFR = \frac{\text{gestenoseerd hyperemisch debiet}}{\text{referentie hyperemisch debiet}} = \frac{Q_{max}^S}{Q_{max,ref}^N} \quad (4.4)$$

Het is aangetoond dat de rCFR onafhankelijk is van de aortadruk en een goede index is voor de significantie van een coronaire stenose als er een gezonde referentie coronaire aanwezig is. De normaalwaarde van rCFR varieert tussen 0.8 en 1.0 [27]. Het grote nadeel van rCFR is dat de index niet kan gebruikt worden in drietakslijden aangezien er in dat geval geen gezonde referentie coronaire is. Bovendien blijkt dat rCFR geen goed beeld geeft bij patiënten met myocardiaal infarct of regionale linkerventrikel dysfunctie [62].

2. Fractional Flow Reserve (FFR)

De Fractional Flow Reserve is geïnspireerd op het idee van Young [132] die ervan uitging dat de ernst van een stenose moest onderzocht worden op basis van zijn effect op het maximale debiet. De FFR wordt gedefinieerd als de verhouding van de myocardiale flow in een gestenoseerd coronair segment tijdens hyperaemia tot de hyperemische flow in het hypotetische niet-gestenoseerde geval. De FFR duidt dus op de fractie van het normale maximale myocardiale bloeddebiet dat nog bereikt wordt ondanks de stenose:

$$FFR_{myo} = \frac{\text{gestenoseerd hyperemisch debiet}}{\text{normaal hyperemisch debiet}} = \frac{Q_{max}^S}{Q_{max}^N} \quad (4.5)$$

Er werd aangetoond dat de FFR_{myo} gemakkelijk kan berekend worden via drukmetingen proximaal (aortadruk P_{ao}) en distaal (P_d) van de stenose [28]. De FFR_{myo} is dan bij benadering de verhouding van deze twee drukken [80]:

$$FFR_{myo} = \frac{Q_{max}^S}{Q_{max}^N} = \frac{\frac{P_d - P_v}{R_{myo,S}}}{\frac{P_{ao} - P_v}{R_{myo,N}}} = \frac{P_d - P_v}{P_{ao} - P_v} \approx \frac{P_d}{P_{ao}} \quad (4.6)$$

Er wordt hierbij verondersteld dat de centrale veneuze druk P_v , die gelijk wordt verondersteld aan de coronaire tegendruk, verwaarloosbaar is. In tegenstelling met CFR heeft de FFR_{myo} een uniforme normaalwaarde van 1.0 voor elke patiënt en voor elke coronaire slagader en deze waarde wordt niet beïnvloed door hartritme, bloeddruk of contractiliteit. De reproductiviteit is hoog aangezien drukken met grote precisie kunnen opgemeten worden. Bovendien hebben drukmetingen een duidelijke spatiale resolutie zodat verschillende stenoses onafhankelijk gekwantificeerd kunnen worden. FFR_{myo} waarden variëren van 0.25 (volledige occlusie) tot 1.0 (volledig gezonde coronaire). Er werd vastgesteld dat de drempelwaarde voor ischemie voor patiënten met stabiele angor en met een stenose in één coronair 0.75 bedraagt. Dit betekent dat een stenose als significant wordt beschouwd als de $P_d < 0.75 \times P_{ao}$ tijdens hyperemie [95]. FFR_{myo} wordt als een zeer stenose-specifieke index beschouwd, onafhankelijk van de basis hemodynamica, microvasculaire weerstand en met een uniforme normaalwaarde van 1.

In de praktijk kan de toestand van hyperemie opgewekt worden door het intracoronair of

intraveneus toedienen van adenosine of papaverine. De P_{ao} wordt met een grotere katheter opgemeten terwijl men de P_d via een ultradunne drukprobe opneemt.

Ondanks het reeds bewezen nut is de tegendruk op de coronaire flow nog stof tot discussie. Als deze gelijk wordt gesteld aan P_v kan ze weldegelijk verwaarloosd worden. Er wordt echter voorgesteld de tegendruk gelijk te stellen aan de *nul-debietsdruk* P_{zf} die beduidend hoger is. Door deze P_{zf} in rekening te brengen daalt de FFR_{myo} licht. Het effect is het grootst bij lage FFR_{myo} -waarden [22]. De zero-flow druk P_{zf} is de druk die het intredende bloed moet hebben om te kunnen stromen door de coronaire die blootgesteld is aan de uitwendige weefseldruk. Op die manier wordt een aangepaste index $FFR_{myo,c}$ voorgesteld:

$$FFR_{myo,c} = \frac{P_d - P_{zf}}{P_{ao} - P_{zf}} \quad (4.7)$$

3. Hyperaemia Stenosis Resistance (HSR_v)

Bij deze index wordt gebruik gemaakt van een gecombineerde druk- en snelheidsmeting. De HSR_v wordt als volgt gedefinieerd:

$$HSR_v = \frac{\Delta P}{v} \quad \left[\frac{mmHg}{cm \cdot s} \right] \quad (4.8)$$

waarin ΔP de hyperemische drukgradiënt bij stenose is ($P_a - P_d$) en v de gemiddelde pieksnelheid bij hyperaemia. Deze index meet de beperking die de stenose aan het maximale debiet oplegt. De drempelwaarde voor reversibele ischemie wordt op $>0.8 \frac{mmHg}{cm \cdot s}$ tijdens hyperaemia vastgelegd [86]. Gecombineerde druk- en snelheidsinformatie resulteert in een hogere diagnostische accuraatheid. Net als de FFR_{myo} heeft HSR_v een standaard normaalwaarde, $HSR_v = 0$, onafhankelijk van de basiscondities. De reproduceerbaarheid is zeer hoog en HSR_v is gevoeliger en specifiekere dan FFR_{myo} [20].

4. Coronaire thermodilutie en FFR

De katheter voor de drukmetingen voor de bepaling van de FFR kan uitgerust worden met thermistoren. Het tijdsverschil T tussen het vertrek van een saline bolus op kamertemperatuur voor de stenose en de aankomst ervan distaal van de stenose is een maat voor de snelheid van de bloedstroom en dus ook voor het debiet [29]. Vertrek en aankomst worden gemeten via temperatuurs-afhankelijke weerstanden. Op die manier kan de CFR eveneens opgemeten worden:

$$CFR = \frac{T_{at \text{ rest}}}{T_{at \text{ hyperaemia}}} \quad (4.9)$$

Simultane metingen van CFR en FFR beschrijven de druk-debiet relatie volledig.

4.5 Symptomen en gevolgen van atherosclerose

4.5.1 Symptomen van atherosclerose

Atherosclerose van de kransslagaders geeft aanleiding tot ischemie (zuurstoftekort) van het myocard en tot de klacht van *angor pectoris*. *Angor pectoris* beschrijft de klinische symptomen die het gevolg zijn van een onvoldoende bloedtoevoer naar het hart. Ischemie van het hart kan te wijten zijn aan:

- een stabiele vernauwing door een atherosclerotische plaque (meestal 50% diameterstenose) leidend tot ofwel *stabiele angina pectoris* ofwel tot sluimerende ischemie. De patiënt voelt een vaag thoracaal ongemak bij een inspanning, emotie, of koude. Het gevoel is zelden scherp gelokaliseerd en straalt vaak uit naar de linker boven- of onderarm, de kaak of het epigastrium³. Een 90% diameterstenose wordt als kritiek beschouwd maar men gaat vaak al over tot een chirurgische ingreep bij een 70% stenose. De gouden standaard voor de diagnose van een coronaire stenose is coronografie.

Door de stenose kan de bloedstroom zo traag worden dat er stolling optreedt. Bypasses en in het bijzonder synthetische grafts vereisen een hoger debiet om patent te blijven. Bij een verminderd debiet gaan ze snel tromboseren.

- een vernauwing door atherosclerotische plaque met plaque ruptuur en daarop trombusvorming. Dit kan leiden tot een arterieel embolus dat een acuut coronair syndroom (*onstabiele angor pectoris* of myocardinfarct) veroorzaakt. De klonter blijft vaak vastzitten ter hoogte van een splitsing.

Ischemie van het hart ontstaat als het zuurstofaanbod kleiner is dan de vraag. Het aanbod wordt bepaald door het coronaire debiet dat op zijn beurt gedetermineerd wordt door de coronaire weerstand, de perfusiedruk tijdens de diastole, de duur van de diastolische periode, het hemoglobinegehalte en de ontladingscapaciteit van de hemoglobine naar het weefsel. Determinanten van het O₂-verbruik zijn het hartritme, de systolische bloeddruk of afterload als maat voor de myocardiale wandspanning, de diastolische wandspanning (preload) en de myocardiale contractiliteit. Klinisch wordt het dubbelproduct *ritme* × *systolische druk* gebruikt als maat voor het myocardiaal O₂-verbruik.

4.5.2 Gevolgen van atherosclerose

De vetrijke letsels of atheroma zullen tenslotte calcium opnemen, worden bros en kunnen evolueren naar instabiliteit i.e. snelle groei, plaque-ruptuur en trombose van het bloedvat. Wanneer een bros atheroma breekt dringt bloed binnen hetgeen het atheroma nog vergroot. Er ontstaat een intravasculair bloedstolsel of *thrombus*. Deze trombose kan het vat volledig afsluiten

³Het epigastrium is het centrale bovendeel van de abdomen

wat aanleiding geeft tot een acuut myocardinfarct (AMI). De thrombus kan echter ook beperkt blijven, helen en bijdragen tot een verdere vernauwing van het bloedvat. De vette massa (Eng. *fat embolus*) wordt door de bloedstroom meegevoerd en kan de bloedcirculatie op een andere plaats verminderen of zelfs helemaal blokkeren.

De toestand van zuurstofdeficiet die uit blokkage volgt heeft een aantal mechanische gevolgen. Ischemisch myocard trekt niet meer samen tijdens de systole en ontspant onvolledig tijdens de diastole.

- Bij volledige afsluiting van het bloedvat treedt een *infarct* op. Dit is het afsterven van hartweefsel en de omvorming tot littekenweefsel.
- Bij een tijdelijke afsluiting (instabiele angor) kan de mechanische dysfunctie tot dagen aanhouden maar kan het myocardweefsel nog recupereren (*myocardiale stunning*)
- Ernstige en chronische vernauwing van een coronaire leidt tot een toestand van laag debiet en lage functie (*hibernatie*) die weken of maanden na revascularisatie kan herstellen.
- Chronische vernauwing van de coronairen kan leiden tot littekenvorming en sclerose zonder duidelijk infarct (*ischemische cardiomyopathie*).

Naast de effecten van een (gedeeltelijke) blokkage op het myocardium zijn er ook een aantal hemodynamische gevolgen.

1. Toename van de weerstand

Het is duidelijk dat een stenose een bijkomende weerstand gaat veroorzaken in serie met de distale microvasculaire weerstand waardoor de perfusiedruk naar het myocardium daalt. De weerstand van de stenose is direct gerelateerd met de morfologie van de stenose. Als bloed voorbij de stenose stroomt, gaat energie verloren, resulterend in een drukgradiënt (ΔP) over de stenose. Uitgaande van een vereenvoudigde formule van Bernoulli wordt het drukverlies door twee factoren beschreven: het visceus wrijvingsverlies en de verliezen door afscheiding na de stenose. Dit geeft algemeen ([71]):

$$\Delta P = f_1 \left(\frac{1}{A_s^2}, l, \dot{Q} \right) + f_2 \left(\frac{1}{A_s^2}, \frac{1}{A_n^2}, \dot{Q}^2 \right) \quad (4.10)$$

of eenvoudiger

$$\Delta P = f_1 \cdot Q + f_2 \cdot Q^2 \quad (4.11)$$

De eerste term beschrijft de wrijvingsverliezen en staat in een linear verband met het debiet. De tweede term bevat inertie- en uitlaatverliezen, evenredig met het kwadraat van Q . A_s is de oppervlakte van de vernauwde sectie, A_n die van het onaangetast bloedvat, l de lengte van de stenose en Q het debiet in ml/min. De verliescoëfficiënten f_1 en f_2 zijn

functie van de geometrie en rheologie (densiteit en viscositeit van het bloed) en kunnen als volgt worden uitgewerkt (zie ook figuur 4.12):

$$f_1 = \frac{8\pi\mu l}{A_s^2} \quad (4.12)$$

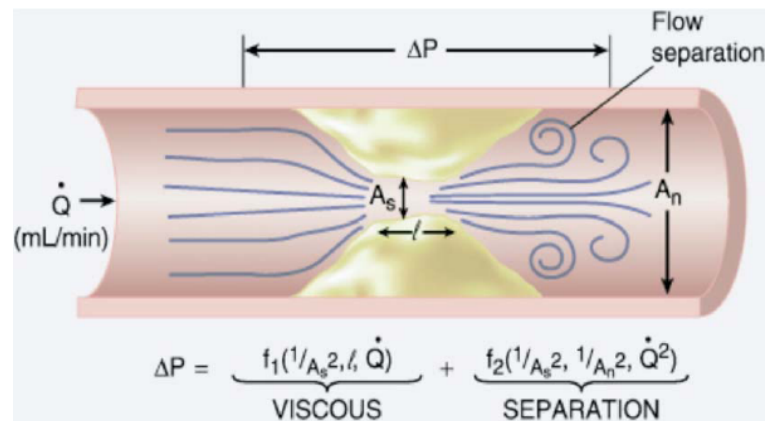
$$f_2 = \frac{\rho}{2} \cdot \left(\frac{1}{A_s} - \frac{1}{A_n} \right)^2 \quad (4.13)$$

Na invullen van de geschikte numerieke waarden wordt formule 4.11:

$$\Delta P = \frac{1.8 \cdot Q}{d_{sten}^4} + \frac{6.1 \cdot Q^2}{d_{sten}^4} \quad (4.14)$$

Uit relatie 4.11 is gemakkelijk de weerstand te berekenen als de helling, zijnde de afgeleide van de drukval over de stenose.

$$R_s = \frac{d(\Delta P)}{dQ} = \frac{1.8}{d_{sten}^4} + \frac{12.2 \cdot Q}{d_{sten}^4} \quad (4.15)$$



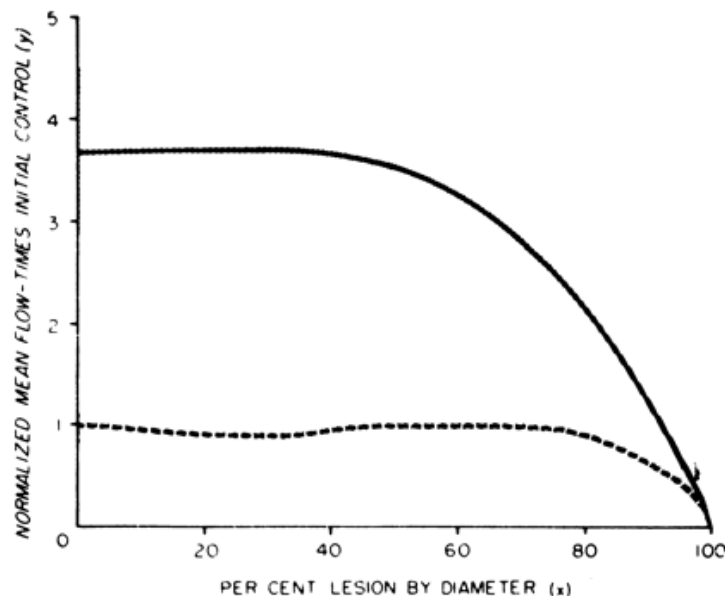
Figuur 4.12: Drukverlies over een stenose. Men onderscheidt twee verschillende soorten ladingsverlies: viskeuze wrijvingsverliezen f_1 (lineair met het debiet) en inertieverliezen door stroomafscheiding en recirculatiefenomenen f_2 (evenredig met het kwadraat van het debiet). [71].

Het is duidelijk dat de belangrijkste factor van stenoseweerstand de diameter van de stenose is. Aangezien de weerstand omgekeerd evenredig is met de vierde macht van deze diameter kan bij een ernstige stenose een relatief kleine diameterverandering significante hemodynamische gevolgen hebben. Als de diameter van de stenose bijvoorbeeld van 80% naar 90% evolueert, verdrievoudigt de weerstand.

De lengte van de stenose heeft meestal een beperkte invloed. Enkel als arteries over een lange afstand vernauwen kan turbulentie en bijhorende energiedissipatie in warmte een impact op de wand hebben.

2. Daling van de Coronary Flow Reserve CFR

Om in geval van stenose het bloeddebiet op voldoende hoog niveau te houden zullen de distale weerstandsvaten onder invloed van de autoregulatie dilateren om zo de toegenomen weerstand te compenseren. Het bloeddebiet in rusttoestand blijft op deze manier constant voor stenoses die de diameter van het lumen tot 10 à 15% van de oorspronkelijke waarden herleiden. Aangezien de weerstandsvaten op die manier in rustconditie reeds een deel van hun dilatatiecapaciteit gebruiken zal het maximale of hyperemische debiet (bijvoorbeeld tijdens fysieke inspanning) wel snel gelimiteerd worden. Deze beperking vindt reeds plaats bij een diameterstenose van 45 tot 60% [71]. De coronaire reserve beschreven door vergelijking 4.3 daalt dus. Hoe groter de stenose, hoe meer dilatatievermogen er reeds gebruikt wordt in rustcondities en hoe lager de CFR [22]. Vanaf een diameterstenose van 90% is het vermogen van het bloedvat om het debiet te verhogen bij bijvoorbeeld een fysieke inspanning volledig teniet gedaan. Die wordt ook op figuur 4.13 geïllustreerd..



Figuur 4.13: Invloed van een stenose op het debiet (genormaliseerd t.o.v. het debiet onder basale condities) in normale en hyperemische omstandigheden [71].

3. Uitbreiding van het collateraal netwerk

Bestaande bloedvaten die normaal weinig debiet voeren kunnen een significante rol gaan spelen in de zuurstoftoevoer naar het hart als de toevoer beperkt wordt door stenose of occlusie van epicardiale coronairen. De collaterale bloedvaten laten zuurstoftoevoer rondom de stenose toe naar een andere slagader in de buurt of naar de zelfde maar distaal van de stenose. De Brabander en Schaper [26] bestudeerden de invloed van ischemie op de ontwikkeling van het collateraal netwerk in het hart van honden en stelden vast dat na drie weken de omvang ervan met een factor 10 en na zes maanden met een factor 20 was toegenomen.

4.6 Behandelingen voor atherosclerose

CAD kan in een vroeg stadium onder controle gehouden worden door een combinatie van een gewijzigde levensstijl (rookstop, dieet, afslanken en regelmatig sporten) en het innemen van een aantal geneesmiddelen die bloedvaten doen dilateren, bloeddruk laten dalen of het hartritme afremmen (β -blokkers, nitroglycerine en Ca-kanaal blokkers) [87].

Niettemin is er bij ernstig coronair lijden de noodzaak invasief te interveniëren. Met ernstig coronair lijden bedoelt men doorgaans coronair lijden dat in aanmerking komt voor een percutane of chirurgische revascularisatietechniek:

- aanwezigheid van een hoofdstamstenose (RCA of LCA)
- meerdere stenosen met verminderde ejectiefractie van linkerventrikel
- tweetakslijden met o.a. stenose op de LAD proximaal van de eerste septale tak
- drietakslijden (stenose op de drie grote epicardiale coronairen)

Er worden twee belangrijke therapieën onderscheiden: de percutane ingreep en de chirurgische ingreep.

1. De Percutane Coronaire Interventie (PCI)

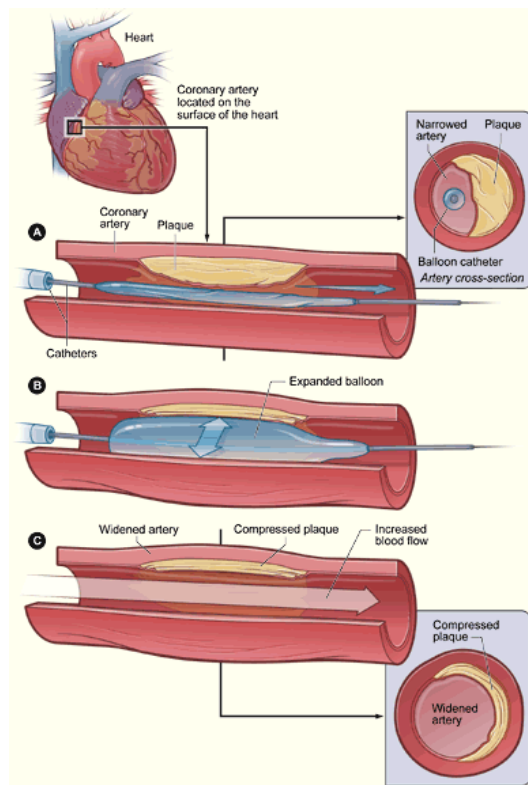
Ongeveer één derde van CAD-patiënten ondergaat een percutane ingreep [87]. Bij percutane procedures wordt toegang tot een bloedvat verworven via een naald door de huid. Daarna wordt een leidraad door het lumen van de naald in het bloedvat gebracht. Het is over deze draad dat katheters in de bloedsomloop kunnen gebracht worden. Deze katheters kunnen vloeistoffen onttrekken of inbrengen en allerlei hulpmiddelen afleveren op specifieke plaatsen (organen) in het lichaam. De ingreep gebeurt onder lokale verdoving, neemt 1 à 2 uur in beslag en de dag nadien mag de patiënt het ziekenhuis alweer verlaten. Het grootste nadeel van de ingreep is de grote kans op restenose.

- **Percutane Transluminale Coronaire Angioplastie (PTCA) of ballondilatatie**

PTCA werd voor het eerst uitgevoerd in 1977 door Andreas Gruentzig. Tegenwoordig worden in de VS alleen al jaarlijks één miljoen PTCA-ingrepen uitgevoerd [87]. Er wordt startend in de femorale slagader (of brachiale slagader in de arm) een leidraad in de bloedbaan gebracht en tot in gestenoseerde coronaire doorgeschoven. Over deze leidraad wordt een ballon geschoven tot in de zone waar hij wordt opgeblazen. De plaque wordt samengedrukt en de slagader wordt uitgerokken (zie figuur 4.14). Alles wordt via angiografie gevisualiseerd.

Er worden een aantal problemen met PTCA gedetecteerd: de media wordt overstrekt en zal zich trachten te hermodelleren naar zijn oorspronkelijke vorm (Eng. *elastic recoil*), de plaque wordt niet verwijderd maar herverdeeld, de plaque kan

breken en een thrombus vormen en in één derde van de gevallen treedt restenosis op⁴ [36].



Figuur 4.14: Verschillende stappen bij een PTCA-ingreep.

- **Atherectomie**

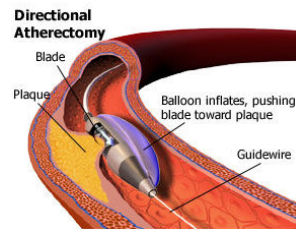
Het concept van transkatheter atherectomy werd voor het eerst door Simpson geïntroduceerd [115] om de problemen van mechanisch opgelegde dilatatie en herverdeling van plaque bij PTCA op te lossen. Bij atherectomy wordt door middel van een hulptoestel lokaal in de coronaire de atherosclerotische plaque verwijderd. Twee verschillende methodes worden toegepast: rotationele en directionele coronaire atherectomy (DCA). Bij de eerste wordt een hogesnelheidsboor ingebracht. Deze verpulvert de plaque in partikels kleiner dan rode bloedcellen die stroomafwaarts door de coronairen worden afgevoerd. Bij DCA wordt een scalpel ingebracht waarmee de plaque wordt weggeschrapt en opgevangen in een kamer (zie figuur 4.15).

- **Stents**

Een stent is een endovasculaire metalen of polymere structuur dat in de vernauwing wordt ontplooid om de doorstroomoppervlakte te vergroten. De stent blijft ter plaatse in de slagader om de doorstroomoppervlakte te behouden (zie figuur 4.16). Stents werden voor het eerst klinisch gebruikt in 1993 en werden in 1997 door de FDA⁵ er-

⁴www.angioplasty.org, mei 2007

⁵Food and Drug Administration, Dept. of Health and Human Services, USA, <http://www.fda.gov>



Figuur 4.15: Tekening van een DAC-ingreep.

kend. Stenting voorkomt acute elastische 'recoil' en hermodellering van het bloedvat en volgt daarom meestal op een PTCA-ingreep. Niettemin blijken stents niet in staat restenosis tegen te gaan door het optreden van neointimale proliferatie van gladde spiercellen (Eng. *neo-intimal scar tissue*) als een genezingsreactie op de beschadiging van het endotheel. Een te sterke proliferatie (intimale hyperplasia) veroorzaakt een ingroei van de stent en is de eerste oorzaak van restenose. *In Stent Restenosis (ISR)* wordt soms tot in 40% van de gevallen vastgesteld [46]. Hieruit blijkt dat de voortdurende medicatie na de ingreep niet volstaat. Daarom wordt recentelijk veel onderzoek verricht naar medicijn-eluerende stents (Eng. *Drug Eluting Stents, DES*). Een polymeer coating degradeert en laat constant een bepaalde hoeveelheid medicijn vrij (bijv. Rapamycin, Paclitaxel, Everolimus,...)⁶. Deze zijn anti-thrombotisch, verminderen de immuunreactie van het lichaam op de stent (anti-inflammatoir), gaan excessieve celproliferatie tegen en bevorderen het genezingsproces i.e. de endothele celgroei. Er bestaat echter heel wat onduidelijkheid en twijfel over de positieve lange termijn resultaten van DES.

Er zijn twee verschillende types op de markt: enerzijds de stents uit materiaal met lage vloeigrens die door een ballon worden ontplooid en anderzijds de stents met vormgeheugen die in staat zijn zelf te expanderen [92]. Het bekendste gebruikte materiaal is daar Nitinol⁷. Recent wordt ook onderzoek verricht naar bio-resorberende stents uit Magnesium (Mg)⁸.

2. De chirurgische revascularisatie

Als het resultaat van een percutane ingreep niet bevredigend is of als ze te veel opnieuw moet worden uitgevoerd wegens restenose gaat men vaak over tot een chirurgische ingreep.

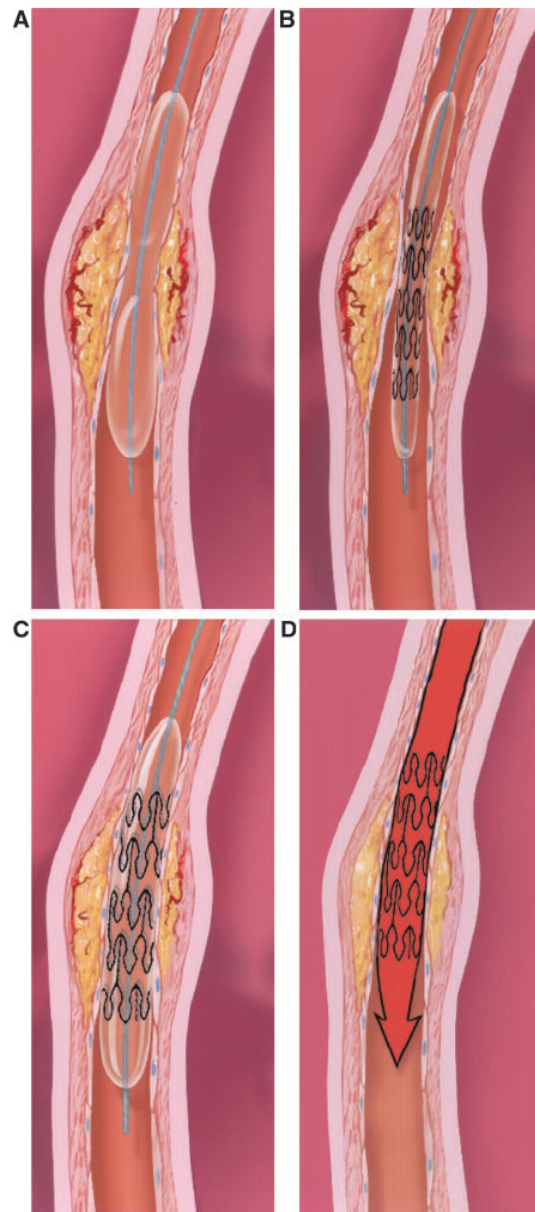
• Endarterectomie

In plaats van de plaque op percutane wijze te verwijderen kan dit ook chirurgisch. Hierbij wordt een incisie gemaakt in de gestenoseerde coronaire en wordt de plaque direct van de wand van het bloedvat gescheiden. Deze procedure wordt meestal in grotere slagaders toegepast, zoals bijvoorbeeld de carotis.

⁶Lecture notes van Matthieu De Beule, Institute of Biomedical Technology, Ghent, Belgium

⁷<http://www.nitinol.info>, november 2006

⁸<http://www.cardiosource.com/ExpertOpinions/hottopics/article.asp?paperID=199>, november 2006



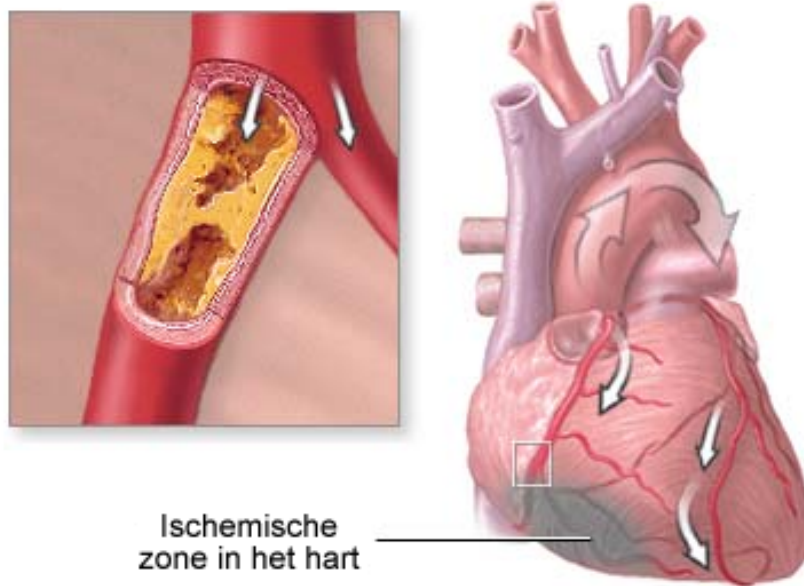
Figuur 4.16: Ballondilatatie en stenting: een katheter met een ballon wordt in de vernauwde zone van de coronaire gebracht en opgeblazen (A). De stent wordt ter hoogte van de stenose gepositioneerd (B). Wanneer de ballon opgeblazen wordt, expandeert de stent en drukt tegen de slagaderwand (C). De ballon wordt leeggelaten en verwijderd. De stent blijft ter plaatse en houdt de coronaire open (D).

- **Coronaire overbruggingsoperatie**

Bij 10% van CAD-patiënten gaat men over tot een coronaire overbruggingsoperatie (Eng. *Coronary Artery Bypass Graft*) [87]. Zoals de naam het zelf zegt worden gestenoseerde coronairen overbrugd met autonome of synthetische bloedvaten zodat de ischemische zone alsnog bevoeid wordt. In hoofdstuk 5 wordt dieper ingegaan op deze procedure.

De keuze tussen percutane angioplastie of chirurgische overbruggingen is niet eenduidig. Wanneer de anatomie geschikt is voor beide technieken, dan zijn deze evenwaardig op vlak van overleving op korte en lange termijn, doch met percutane angioplastie is er een hogere kans op recidief angor wegens restenose. Diabetespatiënten waar de overlevingskans na angioplastie op meerdere coronairen minder goed is dan na CABG, vormen een uitzondering. Beide technieken evolueren dermate snel (DES, off-pump CABG) dat de keuze interdisciplinair en individueel moet gemaakt worden aan de hand van het algemene beeld van de patiënt (leeftijd, mobiliteit, diabetes,...) en zijn anatomie (tortueuze of gecalcificeerde letsels, bifurcatieletsels,...).

Stenose in de rechter coronaire slagader



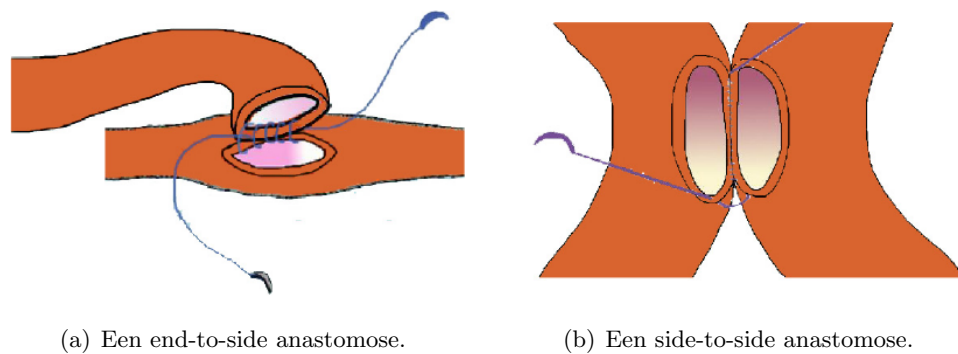
Figuur 4.17: Tekening van een stenose in de rechter coronaire met de bijhorende ischemische zone.

Hoofdstuk 5

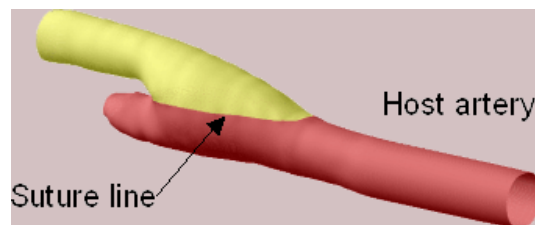
Coronaire overbruggingsoperatie (CABG)

De coronaire overbruggingsoperatie (Eng. *Coronary Artery Bypass Graft*) (CABG) is één van de meest gekende chirurgische ingrepen bij coronair hartlijden. Termen als *Aorta-Coronary Bypass* (ACB) of *Coronary Artery Graft Surgery* (CAGS) worden soms gebruikt om dezelfde ingreep aan te duiden. Zoals de naam het zelf zegt, worden gestenoseerde coronairen (Eng. *host*) overbrugd met autonome of synthetische bloedvaten (Eng. *graft*), ook wel ents genoemd, zodat de ischemische zone alsnog bevoeid wordt. Het betreft een sterk invasieve ingreep waarvoor meestal pas geopteerd wordt bij ernstige angina, multipole gestenoseerde vaten of als andere maatregelen niet toereikend bleken.

De plaats waar de overbrugging op de coronaire wordt gehecht heet de *anastomose*. Hierbij maakt men een onderscheid tussen een *end-to-side* en een *side-to-side* anastomose (zie figuur 5.1). In het eerste geval wordt het uiteinde van de graft op de coronaire aangebracht. Dit wordt meestal onder een zo klein mogelijke hoek gedaan om turbulenties te beperken (zie figuur 5.2). Bij de *side-to-side* anastomose worden graft en host zijdelings aan elkaar verbonden en loopt de graft door naar andere anastomoses. Deze configuratie wordt een samengestelde graft genoemd. Deze bevestigingswijze kan onder verschillende hoeken worden uitgevoerd. Wanneer bloedvat en ent kruiselings onder een 90° hoek worden bevestigd, spreekt men ook van een diamantconfiguratie.



Figuur 5.1: Tekening van twee mogelijke uitvoeringen van een anastomose.



Figuur 5.2: Een end-to-side anastomose wordt zo uitgevoerd dat de hoek tussen de coronaire en de ent zo klein mogelijk is om turbulenties te beperken.

In 1962 werd door Sabiston een eerste CABG operatie uitgevoerd met een sapheneuze ader (Eng. *saphenous vein*) op de RCA [109]. In 2004 werden in de Verenigde Staten alleen al 427.000 overbruggingen (waarvan 303.000 mannen en 124.000 vrouwen) uitgevoerd¹.

Niet alle coronairen komen in aanmerking voor een overbrugging. Meestal wordt een diameterondergrens van 1 à 1.5 mm aangenomen. Een volledig gecalcificeerde (sclerotische) kransslagader komt eveneens niet in aanmerking. Het dient opgemerkt dat een overbrugging de metabolische oorzaken van CAD niet wegneemt en dat zelfs na een succesvolle operatie zich nieuwe obstructies kunnen vormen, zowel in de rest van het coronaire net als in de bypass zelf. Een succesvol uitgevoerde overbrugging blijft normaal 10 tot 15 jaar operationeel. Deze prognose is echter sterk afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Een CABG bij jonge patiënten heeft meer kans op slagen.

¹<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4439>, mei 2007

5.1 Soorten CABG

5.1.1 Enkelvoudige bypasses

Er zijn verschillende manieren om een coronaire overbrugging uit te voeren en vaak worden ze tegelijk voor een meervoudige overbrugging toegepast (tot maximaal vijf). Elke (autonome) ent heeft specifieke kenmerken en eigenschappen die gerelateerd zijn met de oorspronkelijke functie. De verschillen situeren zich bij de anatomie, contractiliteit, vasospasme-gevoeligheid, receptie voor specifieke vasoconstrictors, endotheelfunctie (afscheiding van *Endothelium-derived Relaxing Factor* (EDRF)) en de gevoeligheid voor atherosclerose [56]. De keuze hangt vaak af van het instituut waar de ingreep plaats vindt.

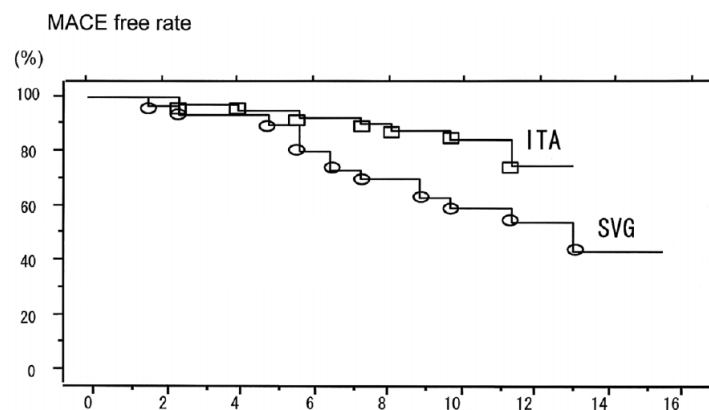
Saphenous Vein Graft (SVG) Oorspronkelijk werden alle overbruggingen uitgevoerd met sapheneuze aders (Eng. *Saphenous Vein Graft* uit de onderbenen. Daarbij heeft de *vena saphena magna* de voorkeur op de *vena saphena parva*. Aders uit de bovenbenen worden niet gebruikt wegens hun te grote diameter ($\varnothing 5-6$ mm \leftrightarrow $\varnothing 2-3$ mm voor coronairen). De terugstroomkleppen worden ofwel weggehaald ofwel wordt de ader in omgekeerde richting geanastomoseerd. De ader wordt met de proximale anastomose aan de aorta gehecht en met de distale net voorbij de geoccludeerde coronaire (zie figuur 5.4(a)).

Het voordeel is dat deze bloedvaten gemakkelijk te preleveren zijn, een grote diameter hebben ($\varnothing 3-5$ mm) en opgebouwd zijn uit stevig weefsel wat de chirurgie vergemakkelijkt. Bovendien kunnen verschillende segmenten gebruikt worden. Indien de sapheneuze ader niet geschikt blijkt of reeds gebruikt is maakt men in een zeldzaam geval gebruik van de cephalische en de basilische ader uit de arm.

De resultaten van ader-overbruggingen zijn nochtans niet eenduidig positief. Een jaar na de operatie blijken 93% van de overbruggingen nog goed te functioneren. Echter na vijf jaar ontwikkelt meer dan 17% van de veneuze ents gedeeltelijk of totale obstructies en na tien jaar vertoont tot 60% van de sapheneuze ents significante stenoses [12, 34]. Dit heeft vooral te maken met het feit dat een vene een arterie moet vervangen. Er zijn een aantal substantiële verschillen tussen beide soorten bloedvaten. Venen blijken gevoeliger voor vasoactieve elementen [57], ze worden enkel door vaso vasorum gevoed terwijl arteries ook langs het lumen van zuurstofrijk bloed worden voorzien [125] en de vene moet zich aanpassen aan de hoge arteriële drukken waardoor het intima gaat prolifereren. De vene gaat wel arterialiseren maar vertoont op termijn toch hetzelfde ziektepatroon met stenosen. Tegenwoordig gaat de overbrugging gepaard met intensieve medicatie. De zogenaamde *statines* verbeteren de endothele dysfuncties, stabiliseren atherosclerotisch plak en wijzigen de inflammatoire respons en trombusvorming [106].

Internal Thoracic Artery (ITA) Deze ent wordt ook wel *Internal Mammary Artery* (IMA) genoemd. Door de middelmatige tot slechte resultaten met veneuze ents is men op zoek gegaan naar geschikte slagaders. Kolesov voerde in 1967 voor het eerst een CABG uit

met de linker thorax slagader [65]. De linker en rechter thorax slagader takken af van respectievelijk de linker en rechter subclaviale slagader en liggen elk aan een zijde van het *sternum* (borstbeen). Hun distale uiteinde wordt van de borstkaswand gedissecteerd en op de gestenoseerde coronaire aangesloten. Doordat het proximale gedeelte van de ent niet wordt losgemaakt worden ze *in situ* grafts genoemd. In het meest algemene geval wordt de *linker arteria mammaria* (LIMA) op de LAD aangesloten (zie figuur 5.4(b)) en worden venen gebruikt om andere coronairen te overbruggen [34]. Er zijn verschillende voordelen verbonden aan het gebruik van thorax slagaders. Aangezien het slagaders betreft, zijn ze gewend aan hoge drukken en vertonen ze geen proliferatie van de intima. Door hun *in situ*-karakter moeten ze maar één keer geanastomoseerd worden. Bovendien kunnen ze zich sterk aanpassen (tot zes maal hun oorspronkelijke diameter) en zijn door hun structuur zeer resistent tegen arteriosclerose. De performantie (Eng. *patency-rate*)² na 1 jaar blijkt 95%, na 5 jaar 93%, na 10 jaar 88% en zelfs na 20 jaar blijkt de ontwikkeling van vernauwingen eerder zeldzaam [34, 72, 16]. Figuur 5.3 vergelijkt de performantie van een SVG- en een ITA-ent met betrekking tot hartfalen (Eng. *Major Adverse Cardiac Event of MACE*).



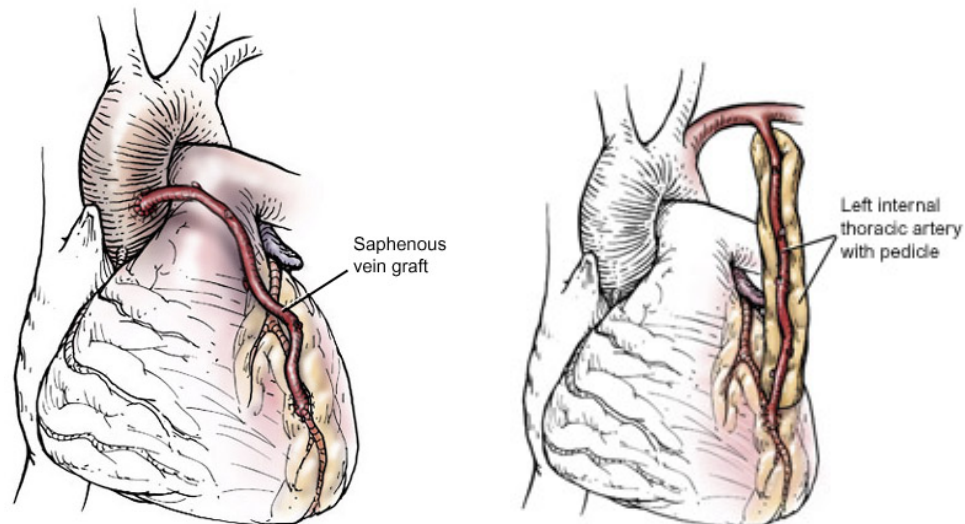
Figuur 5.3: Uit de vergelijking van de performantie van een ITA- en een SVG-ent blijkt de ingreep met de ITA-ent veel minder te moeten afrekenen met hartfalen.

Voortgaande op de positieve resultaten bij de LIMA-ent wordt ook de Rechter Internal Mammary Artery (RIMA) gebruikt. Deze is vanuit chirurgisch oogpunt moeilijker te gebruiken door de talrijke aftakkende collateralen. De RIMA kan gebruikt worden als vrije ent (Eng. *free graft*) of als samengestelde ent met de LIMA. Praktijkstudies tonen zeer goede lange en korte termijn resultaten. Recent onderzoek wijst uit dat het gebruik van bilaterale ITA-ents waarbij de RIMA (i.p.v. een sapheneuze ent) rechtstreeks op een andere coronaire wordt aangesloten de lange termijn performantie ten goede komt en dat er ondanks een verhoogd risico op sternale infectie betere resultaten geboekt worden in

²patency beschrijft de kans dat een graft open blijft of dat er zich geen significante stenose ontwikkelt

vergelijking met de RIMA als vrije ent [73, 35].

Talrijke studies zijn het er over eens dat de algemene resultaten van IMA-enting veel beter zijn dan deze met aders [134, 74, 64]. Een follow-up studie in Japan [6] stelt minder hartfalen en een betere performantie vast.



(a) Tekening van een sapheneuze vene (SVG) als ent naar de LAD.

(b) Tekening van de linker thorax slagader (LIMA) als ent naar de LAD (standaard in huidige coronaire chirurgie).

Figuur 5.4: Voorbeeld van een vrije SVG-ent (links) en een in situ LIMA-ent (rechts).

De Gastroepiploic Artery GEA Door het succes van arteriële ents zijn chirurgen verder op zoek gegaan naar mogelijke slagaders voor gevallen waar de IMA niet geschikt of reeds gebruikt is. Aangezien de maag sterk geïrrigeerd wordt via verschillende wegen kan de GEA gepreleveerd worden. De gastroepiploische slagader wordt meestal als een in situ (Eng. *pedicle*) graft gebruikt voor de proximale PDA [121]. Het losmaken van de slagader uit het abdomen is technisch heel moeilijk en wordt daarom zelden toegepast. De GEA-bypass is gevoelig voor vasospasme³ maar blijkt door lage affectie voor atherosclerose op lange termijn goed te functioneren [119]. Er werd een performantiegraad van 94% vastgesteld 24 tot 60 maanden na de ingreep [120].

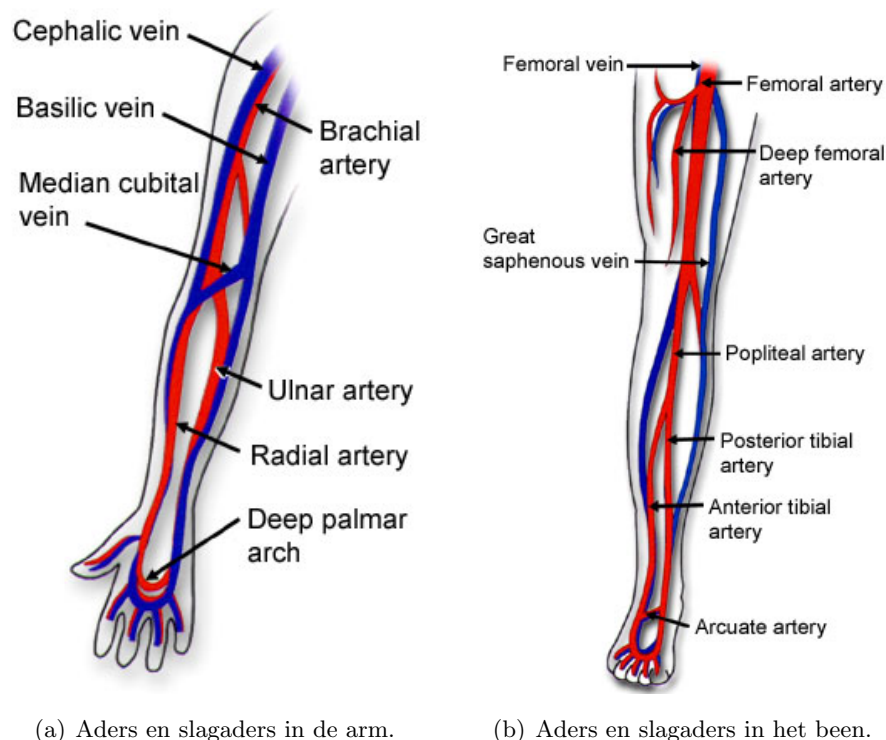
Radiale slagader (RA) van de voorarm De radiale slagader (Lat. *arteria radialis*) is een gespierde dikwandige slagader van 20 cm lang en een gemiddelde diameter van 2.5 mm. In 1973 werd voor het eerst een RA voor een CABG-operatie toegepast maar het gebruik ervan werd snel afgevoerd wegens vroegtijdige occlusie van de ent (tot 30% van de gevallen) [63, 34] en door het optreden van spasmen [41]. In 1989 wordt deze methode weer opgenomen nadat performante RA-overbruggingen tot 18 jaar na de operatie werden vastgesteld. Met aangepaste medicatie wordt het dichtslibben van de ent en het optreden van spasmen

³vasospasme treedt op ten gevolge van een verhoogde gevoeligheid aan vasoconstrictors

(d.m.v. calcium kanaal blokkers) tegengegaan [1]. Het grote voordeel van radiale slagaders is dat ze zeer gemakkelijk kunnen 'geogst' worden. Ze worden vooral gebruikt bij jonge mensen met *hyperlipidemia* (teveel aan cholesterol of triglyceriden) die gevoelig zijn aan atherosclerose [75].

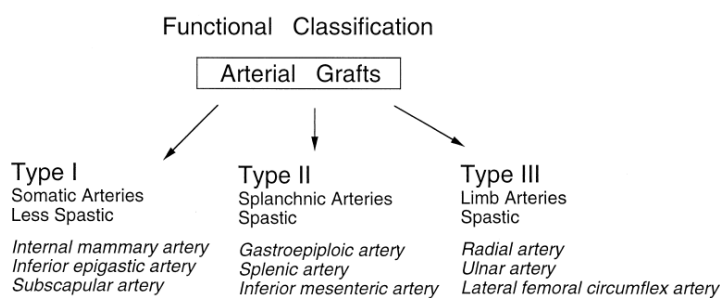
Overbruggingen met de radiale slagader zijn in tegenstelling tot de in situ ITA-en GEA-ents, vrije ents. Hun graad van performantie ligt iets lager: 90% na 1 jaar, 85% na 5 jaar en 70% na 10 jaar [68].

Andere slagaders Naast de reeds genoemde slagaders maakt men ook gebruik van de *splenische* en de *inferior mesenterische* slagader die samen met de GEA de groep van de *splanchnische ents* vormt. Zij bevoeien inwendige organen. Daarnaast worden nog de *inferior epigastrische* (IEA) en de *subscapulaire* slagader gebruikt. Ze vormen samen met de IMA de groep van de *somatische ents*. Zij bevoeien de lichaamswand. De IEA werd voor het eerst in 1990 gebruikt maar is zeer gevoelig aan atherosclerose [126] en calcificatie (Mönckeberg's arteriosclerose) [7] en wordt daarom meestal gebruikt als deel van een samengestelde Y-graft met de LIMA [15]. De eerder genoemde RA behoort tot de groep van de slagaders die de ledematen van vers bloed voorzien [56] (zie figuur 5.5). Deze functionele classificatie is ook te zien op figuur 5.6.



Figuur 5.5: Anatomische ligging van de belangrijkste aders en slagaders in armen en benen.

Prothesen Bij een gebrek aan geschikte autonome ents kan men overgaan tot het gebruik van synthetische ents of prothesen. Tot nu toe zijn er eerder slechte resultaten geboekt door



Figuur 5.6: Een classificatie van de verschillende soorten arteriële grafts volgens [56].

premature occlusie. Daarnaast is met weinig succes geëxperimenteerd met de IMA van runderen. Na één jaar bleek nog maar tussen de 14% en 50% van de ents functioneel [119, 88]. Ook wordt onderzoek verricht naar het implanteren van aders (Eng. *Cryopreserved Allograft Veins* of CAV) van menselijke donoren. Ook hier zijn de resultaten allerminst bevredigend (41% functioneel na zeven maanden) [68]. Op niet-autonome ents wordt in sectie 5.3 dieper ingegaan.

De performantie van een graft op lange termijn is van veel factoren afhankelijk. Zoals uit het voorgaande blijkt het type ent van primordiaal belang maar ook de coronaire waarop de ent geanastomoseerd is en de ervaring van de hartchirurg spelen een belangrijke rol. De gouden standaard bij CABG blijft de LIMA-ent naar de LAD. Tabel 5.1 geeft een overzicht van de biologische karakteristieken van de belangrijkste arteriële ents.

Slagader	Afmeting	Wanddikte en hyperplasie	Structuur
IMA	geschikt	+++	elastisch
IEA	nauw aan distaal uiteinde	+	gespierd elastisch
GEA	geschikt	++	gespierd
RA	geschikt	++++	gespierd

Lengte	In situ mogelijk?	Risico op spasme	Risico op atherosclerose
geschikt	ja	laag	laag
gelimiteerd	nee	laag	relatief hoog
geschikt	ja	hoog	laag
geschikt	nee	hoog	onbekend

Tabel 5.1: Overzicht van de biologische karakteristieken van de belangrijkste arteriële ents (+ tot ++++ met + de laagste score) [56]

5.1.2 Samengestelde overbruggingen

Wanneer meer dan één coronaire gestenoseerd is dienen meerdere overbruggingen uitgevoerd te worden. Dit kan door een aantal enkelvoudige ents (zie figuur 5.8) aan te brengen maar een alternatief is werken met een samengestelde of meervoudige overbrugging (Eng. *composite bypass*). Een meervoudige overbrugging werd voor het eerst toegepast door de Argentijn René Favaloro samen met andere chirurgen aan het Cleveland Ziekenhuis in 1967. Het betrof een SVG [17, 38] (zie figuren 5.7(c) en 5.7(d)).

5.2 De ingreep

5.2.1 Conventionele CABG-ingreep

De traditionele techniek waarmee een CABG-ingreep wordt uitgevoerd, gebeurt, onder algemene verdoving, via een incisie door het borstbeen of sternum (*mediale sternotomie* of *open hart operatie*). Deze snede verleent toegang tot het *anterior mediastinum* en de chirurg kan zo het hart en de aorta zien. Na de ingreep wordt de borstkas gesloten onder pericardiale en medistinale drainage zodat er geen lucht of overmatig vocht in de pleurale holte achterblijft. Terwijl de overbrugging(en) worden aangebracht, wordt de patiënt op de hart-long machine (Eng. *Cardio-Pulmonary Bypass* of CPB) aangesloten. Dit *extra-corporele circuit* (ECC) voorziet het bloed van zuurstof en pompt het door het lichaam. Het hart wordt door speciale medicatie (*cardioplegia*) stilgelegd zodat de chirurg op een comfortabele manier de anastomoses kan aanbrengen. De operatie gebeurt onder hypothermie (32°C) waardoor het zuurstofverbruik van het hart daalt. Doordat ook de bloedviscositeit toeneemt wordt bijkomend bloeddilutie toegepast.

5.2.2 Minimaal Invasieve CABG-ingreep (MICABG)

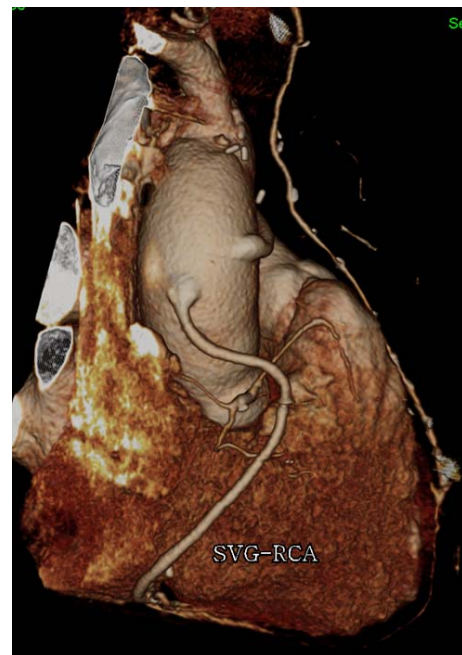
Men gaat steeds op zoek naar minder invasieve technieken om een ingreep uit te voeren zodat de patiënt minder ongemak en pijn ervaart. Bovendien versnelt het genezingsproces en lopen daardoor ook de hospitalisatiekosten sterk terug. In tegenstelling tot een conventionele CABG-ingreep probeert men enerzijds de operatie zonder het extracorporele circuit uit te voeren (Off-Pump CABG of OPCABG) en anderzijds ook de incisie te verkleinen.

5.2.2.1 CABG-ingreep zonder ECC (OPCABG)

In 1967 werd voor het eerst gerapporteerd door Kolessov over een CABG-ingreep op een kloppend hart. Het aanbrengen van de anastomoses was technisch moeilijk uitvoerbaar en de posterior hartwand was niet bereikbaar. Met de opkomst van de hart-long machine raakte deze techniek in verval. Recentelijk worden met het oog op een minimaal invasieve techniek opnieuw meer en meer operaties op het kloppend hart uitgevoerd (Eng. *off-pump CABG* (OPCABG)). Dit



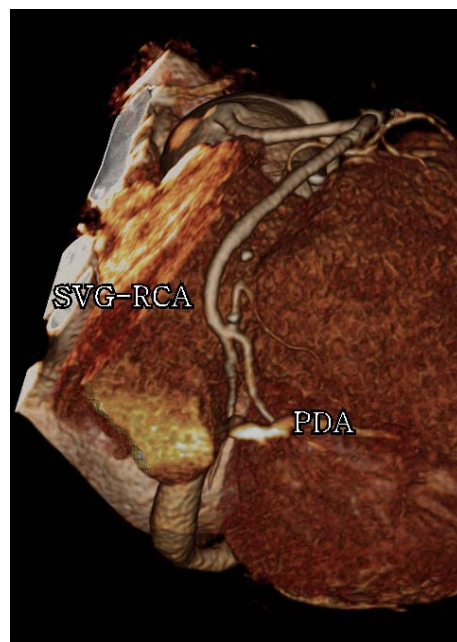
(a) LIMA-ent naar de LAD.



(b) SVG-ent naar de RCA.



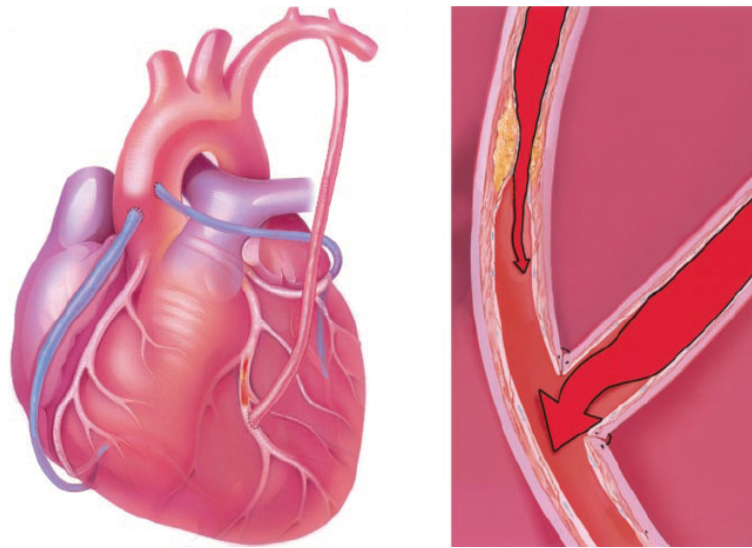
(c) Samengestelde SVG-ent naar twee marginale coronaire takken.



(d) Samengestelde SVG-ent naar de RCA en de PDA.

Figuur 5.7: Een aantal CT-beelden na verschillende CABG-ingrepen.

laat een kleinere snede toe, minder retractie van het borstbeen tijdens mediale sternotomie en eliminatie van de specifieke nadelen die met ECC gepaard gaan. CBP wordt in 1% tot 5% van de gevallen geassocieerd met beroertes of cerebrovasculair accident (CVA), bloedingen, nierfalen of



Figuur 5.8: Drie verschillende ents: een veneuze ent naar de rechter coronaire en naar de LCX en een arteriële LITA-ent naar de LAD.

een trombo-embolie [34]. Deze symptomen worden geïnitieerd door substanties van de inflammatoire reactie van het bloed op het lichaamsvreemde hart-long toestel [19]. Daarnaast wordt melding gemaakt van neurologische complicaties onder de vorm van geheugenverlies, verward zijn, verstoorde oog-hand coördinatie, depressie, etc. Deze symptomen zijn beter bekend onder de noemer *post-perfusie syndroom*. Bovendien worden de kosten van de ingreep gereduceerd met 15% tot 20%.

Bij een OPCABG-operatie wordt een deel van het hart geïmmobiliseerd door mechanische stabilisatoren [90]. Het hart wordt vertraagd tot ongeveer 60 bpm door β -blokkers, Ca-kanaal blokkers of adenosine. Er zijn verschillende mechanische technieken ontwikkeld om het hart op te heffen (*vertikaliseren*) en toegang te krijgen tot de posterior hartwand. De PDA en de marginale coronaire arteriën worden via mobilisatie van het posterior pericardium bereikt. De zone van de LCX wordt door vier polypropyleen trekhechtingen toegankelijk. De coronaire met de meeste collateralen wordt het eerst overbrugd. Alle proximale anastomoses worden tegelijk tijdens een gedeeltelijke afsluiting (*side-clamping* in plaats van *cross-clamping* zoals bij het gebruik van de hartpomp) van de aorta aangebracht [19].

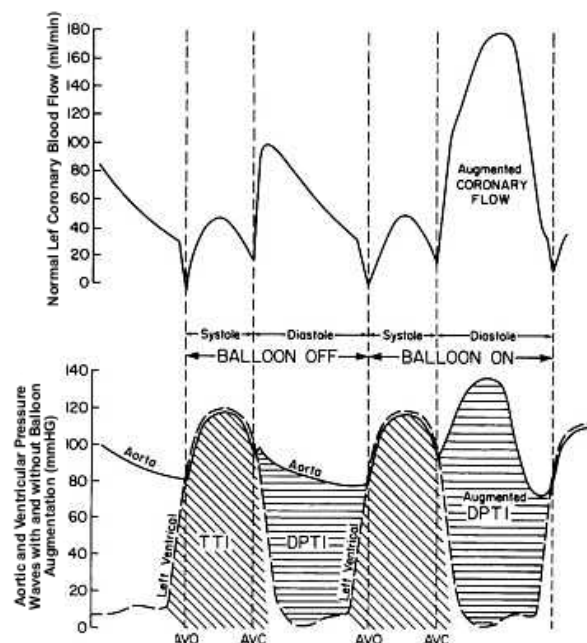
De mechanische stabilisatoren zijn van primordiaal belang. Zonder deze gespecialiseerde tools is het aantal performante overbruggingen onaanvaardbaar laag [97, 49]. Een voorbeeld van een mechanische stabilisator (zie figuur 5.11) is de Octopus[®] stabilisator die de hartwand rond de distale anastomose opspant en via onderdruk de doelcoronaire immobiliseert. Door de verbeterde mechanische stabilisatie kan tegenwoordig meer dan 90% van alle CABG-ingrepen op een veilige manier off-pump gebeuren (met de moeilijk bereikbare circumflex-coronairen inbegrepen) door een ervaren chirurg. [98].

Verschuillende studies wijzen uit dat er geen significant verschil is in de functionering van het hart, het opnieuw optreden van CAD-symptomen of de levenskwaliteit tussen patiënten die de

operatie ondergingen met en zonder het gebruik van een ECC [90]. Dit geldt voor personen die weinig risico lopen voor beroertes. Bij hoge-risico patiënten zoals oudere mensen is er wel een daling van het aantal post-operatieve beroertes vastgesteld [23]. Bij de conventionele ingreep is een veel hoger gehalte aan creatine kinase MB (CK-MB) isoenzym vastgesteld dan bij de ingreep zonder ECC. Een laag gehalte wordt met betere prognoses geassocieerd. Daarnaast worden veel minder leukocyten geactiveerd waardoor geen inflammatoire reactie wordt opgewekt doorheen het lichaam [53]. Bovendien is er bij een OPCABG-ingreep 50% minder bloedtransfusie vereist [117, 98] en is de ischemische tijd tijdens de operatie korter [19]. Ook het aantal patiënten waar post-operatief een intravasculaire pomp in de aorta (Eng. *Intra-Aortic Blood Pump* of IABP) vereist was, daalt. Aangezien patiënten sneller genezen en minder ongemak en pijn ervaren is de patiënttevredenheid veel hoger [79].

De IABP is een polyethyleen ballon die met een katheter via de femorale slagader in de aorta pars descendens wordt gebracht. Bij het begin van de diastole wordt de ballon met helium opgeblazen waardoor de coronaire perfusie en dus zuurstoftoevoer toeneemt. Bij systole wordt de ballon op een actieve manier leeggelaten waardoor de CO met 40% toeneemt en het hart minder arbeid dient te leveren en dus ook minder zuurstof O_2 verbruikt (zie figuur 5.9). Het bloed wordt als het ware uit het ventrikel gezogen en het hart wordt op een indirecte manier ondersteund.

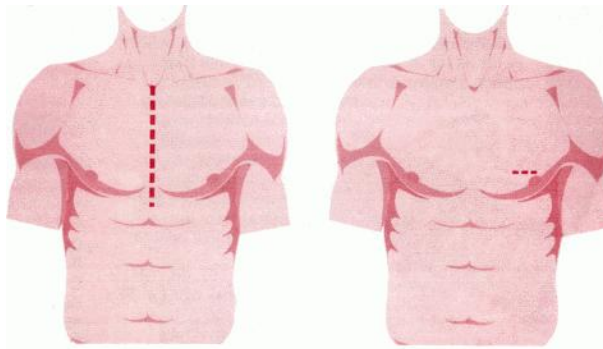
Door de snellere genezing en het dalend aantal zieke patiënten na de operatie is een algemene kostreductie met 30% vastgesteld [90, 98].



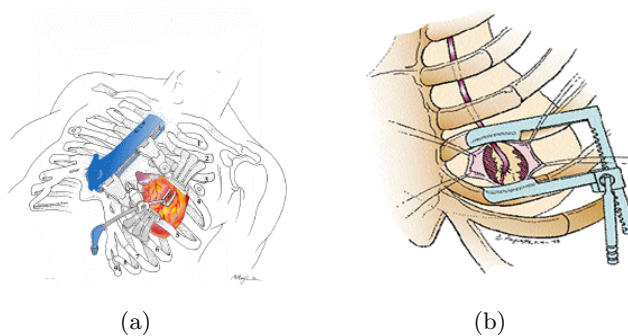
Figuur 5.9: Illustratie van de werking van een intravasculaire pomp in de aorta (IABP) aan de hand van het coronaire debiet en de druggolven in coronairen en aorta.

5.2.2.2 MID-CAB

Met het oog op een minimaal invasieve ingreep probeert men de mediale sternotomie te beperken. Daartoe kan men een hemi-sternotomie toepassen waarbij slechts een deel van het borstbeen wordt doorgezaagd. Wanneer men nog een stap verder gaat wordt sternotomie vervangen door een 5 à 10 cm kleine incisie. Meestal ligt de snede tussen de ribben aan de linkerkant van de persoon (zie figuur 5.10). Een mechanisch retractietoestel duwt de ribben uit elkaar (zie figuur 5.11). Door de linker long in te klappen geeft de incisie toegang tot de LAD en diagonale takken. In plaats van sternotomie spreekt men van een *linker anterior thoractomie*. Analoog geeft een incisie aan de rechter zijde toegang tot de rechter coronaire. De combinatie van de ingreep zonder ECC met een mini-thoractomie wordt een MID-CAB-ingreep (Eng. *Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass*) genoemd en werd voor het eerst toegepast in 1994 [10].



Figuur 5.10: Vergelijking van de incisie bij mediale sternotomie (links) en linker anterior mini-thoractomie (rechts).



Figuur 5.11: Tekening van het gebruik van een rib-retractor (hier een octopus-stabilisator) in de vierde intercostale ruimte bij een MID-CAB-ingreep.

De techniek wordt meestal wegens de beperkte toegankelijkheid toegepast wanneer slechts één, maximaal twee coronairen aangetast zijn. Meestal gaat het om anterior coronairen zoals de LAD. Niettemin gaat men op zoek naar bredere toepassingen. Zo is de *inferior* of *subxyphoid*

benadering een MID-CAB toepassing waarbij de GEA als in situ ent wordt gebruikt voor de bypass van de PDA of voor het distale deel van de rechter coronaire. Daarnaast bestaat de *laterale MID-CAB* benadering waarbij een vrije RA-graft een circumflex coronaire overbrugt via een posterior thoractomy in plaats van de normale linker anterior incisie. Door meerdere gerichte incisies is het eveneens mogelijk verschillende ents en zelfs samengestelde ents aan te brengen tijdens dezelfde MID-CAB-operatie.

Eén derde van alle MID-CAB-ingrepen zijn reoperatief van aard. Door de directionele aard van de ingreep worden perifere bypasses (die performant maar sclerotisch kunnen zijn) niet geraakt en worden de risico's van resternotomie en CBP geëlimineerd [79]. Een groot deel van deze reoperatieve ingrepen zijn inferior en lateraal [42].

Het gemiddelde verblijf in het ziekenhuis na de ingreep wordt ingekort van 8 dagen voor een conventionele CABG-ingreep naar 4 dagen voor MID-CAB. Patiënten gaan na 2 à 3 weken opnieuw aan het werk waar dat vroeger tot 6 weken duurde.

5.2.2.3 Port-Access™

Naast de OPCABG en MID-CAB wordt nog een derde techniek gebruikt: de *Port-Access*-methode. Deze zogenaamde Port-Access™-techniek werd aan Stanford [37] ontwikkeld en gebeurt met behulp van een ECC. Vasculaire toegang voor het ECC wordt via de femorale ader en slagader gerealiseerd. Er wordt een drievoudige katheter ingebracht met een opblaasbare ballon voor endovasculaire aorta-occlusie. De katheter zorgt voor de aanvoer van cardioplegia en decompressie van het linkerventrikel. Met het ECC en de toegang via verschillende kleine poorten kan met behulp van videoscopie de CABG-ingreep worden uitgevoerd. Verschillende zones van het hart worden toegankelijk en de anastomoses kunnen op een kwalitatieve manier worden uitgevoerd op het immobiele hart.

De endovasculaire aorta-occlusie is de meest kritische fase. Er mogen zich geen calcificaties of plaques bevinden en de diameter mag maximaal 3,5 cm zijn. Dit wordt preoperatief gescreend via transthoracale echocardiografie (TTE) en wordt intraoperatief geverifieerd met transesophageale (via de slokdarm) echocardiografie (TEE)). De plaatsing van de ballon wordt door echocardiografie en fluoroscopie gevisualiseerd. De operatieduur is merklijk langer in vergelijking met de andere technieken. In tegenstelling tot MID-CAB kan met de Port-Access™-techniek elk coronair segment op relatief eenvoudige wijze overbrugd worden. Van alle MICABG-ingrepen werd in 1998 80% zonder ECC uitgevoerd en 20% via de port access techniek [89]. Het grote voordeel is de snelle genezing door het vermijden van de extreem invasieve mediale sternotomie. [130]

Het gebruik van de verschillende technieken hangt sterk af van de ernst van de CAD en de ervaring en inschatting van de chirurg. Aan de Clinic of Cardiac Surgery in Leipzig maakt men gebruik van een algortime of flow chart om zo rigoureus de best passende CABG-ingreep voor die bepaalde patiënt te selecteren [32] (zie bijlage A).

5.3 De niet-automome ent

Als geen geschikte aders of slagaders voor CABG worden gevonden kan men opteren voor niet-autonome ents. Dit zijn artificiële ents of allografts.

5.3.1 De synthetische graft

Synthetische ents zijn uit niet-biologisch materiaal opgebouwd en vervullen dus enkel de structurele functie van een overbrugging: geleiden van de bloedstroom. Alle andere fysiologische functies van het bloedvat zijn niet aanwezig.

5.3.1.1 De biocompatibiliteit

Referentieartikel: [11]

Een artificiële ent wordt slechts gebruikt in geval van nood, wanneer geen enkele andere ader of slagader geschikt geacht wordt. De polymere wand van deze ents is namelijk sterk trombogeen zodat men heel wat problemen met premature occlusie ondervindt. Bij grote ents (diameter >5 mm) is er meestal geen probleem zolang het debiet hoog genoeg is (bv. bij de aorta pars ascendens). Bij lage debieten gaan bloedplaatjes afzetten en vormen zich klonters wegens de afwezigheid van anticoagulante stoffen die normaal door het endothelium afgescheiden worden. Omwille van dezelfde reden gaat bloed in ents met een kleine diameter (\varnothing 3-4 mm) coaguleren met in de meeste gevallen een snelle occlusie tot gevolg. Daarnaast kan er zich door het verschil in compliantie intimale hyperplasia vormen ter hoogte van de anastomoses [114].

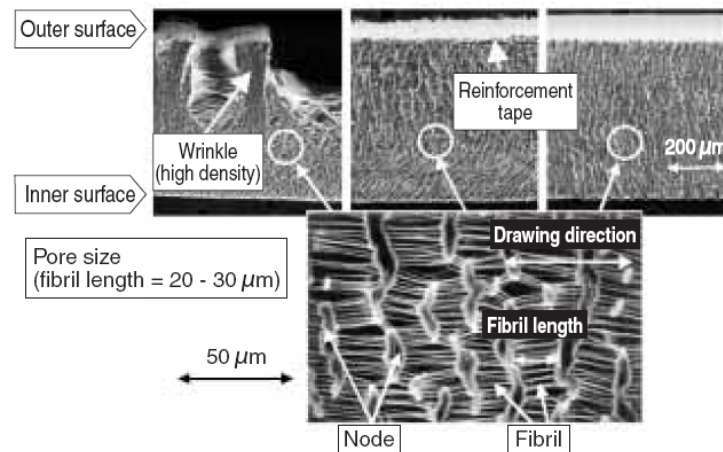
Om toch met een aanvaardbaar resultaat kleinere bloedvaten te kunnen overbruggen worden syntetische ents met een zo groot mogelijke biocompatibiliteit ontworpen. Dit betekent dat men streeft naar de groei van een endothele laag aan de binnenkant van de ent. Dit wordt op drie manieren bereikt:

1. Het materiaal

Het materiaal mag in contact met plasma-eiwitten en bloedcellen niet te reactief zijn (dus niet trombogeen) en er wordt naar dezelfde mechanische eigenschappen gestreefd als bij autonome bloedvaten (bv. sterkte in axiale en radiale richting en compliantie). Bij artificiële ents worden een drietal basispolymeren algemeen gebruikt: geweven polyethyleen terephthalaat (PET) of *Dacron*, geëxpandeerd polytetrafluoroethyleen (ePTFE) of *Teflon* en polyurethaan. Vaak worden ents met mono- en polyfilament polyesterdraad versterkt [11] en ook polypropyleen wordt gebruikt.

De eigenschappen van het materiaal hangen sterk af van de productieprocedure. ePTFE bestaat uit kleine harskorrels met daartussen in axiale richting fibrillen. Deze fibrillen omgeven de poriën van de ent (zie figuur 5.12). Via de poriën kan weefsel groeien en de ent inbedden. Door de lengte van de fibrillen te vergroten (van 20 μ m naar 60 μ m) stijgt de

porositeit en door het ordenen van de harskorrels stijgt de axiale sterkte [55]. De optimale internodale afstand of poriënlengte is verschillend bij proefdieren als bij mensen.



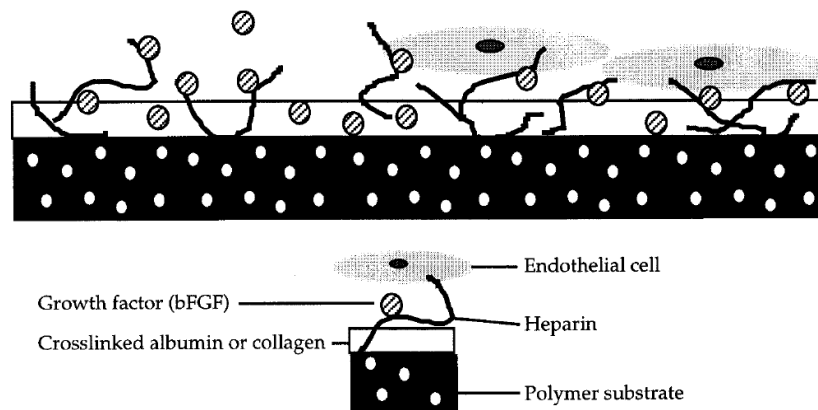
Figuur 5.12: Een SEM-beeld van een doorsnede van een ePTFE-ent. ePTFE vertoont een microstructuur met een matrix van hars (nodes) en fibrillen in één richting georiënteerd. Tussen de fibrillen zijn poriën. Om de sterkte in de axiale richting te verhogen worden aan het oppervlak hoge-densiteitsplooiën in het materiaal aangebracht.

2. Behandelen van de lumenwand

Door de wand te behandelen verhoogt men de biocompatibiliteit. Chemische groepen aan het oppervlak kunnen gewijzigd of toegevoegd worden. Door hydrolysatie van PET met NaOH worden carboxylgroepen gevormd die dienen als ankers voor de covalente binding met plasma-albumine. Gamma-bestraling en rf-DG-OES (radiofrequency Glow Discharge Optical Emission Spectroscopy) wijzigen het oppervlak zodat albumine kan binden. Functionele groepen waarop collageen en fibronectine⁴ binden en die op hun beurt EC's aantrekken, worden toegevoegd.

Met de impregnatie van de ent met collageen of gelatine wordt een betere endothelisatie, een snellere genezing en verlaagd trombogene karakter bereikt. Bovendien dicht het de poriën van de ent zodat *preclotting* (i.e. het impregneren van de ent met bloed zodat de poriën voor korte tijd met fibrine en bloedplaatjes dichtslibben) overbodig wordt. Aangezien collageen op zichzelf sterk trombogene is, wordt het gebonden met gluteraldehyde of formaldehyde en wordt heparine toegevoegd. Heparine gaat de proliferatie van gladde spiercellen (Eng. *smooth muscle cells* of SMC's) tegen en reduceert de activatie en aanhechting van bloedplaatjes. Voor gelatine wordt carbodiimide als cross-linker gebruikt. Naast heparine worden groeifactoren (vb. bFGF, zie figuur 5.13) die de proliferatie van EC's promoten en ook antibiotica tegen infecties toegevoegd. Naast collageen en gelatine vertoont ook een fibrine- en lamininedichting een uitstekende biocompatibiliteit [114].

⁴Fibronectine is een glycoproteïne (combinatie van een proteïne en oligo-saccharide) dat componenten van de extra-cellulaire matrix bindt (collageen, fibrine, heparine...)



Figuur 5.13: Schematische representatie van het zaaien van endotheelcellen. De EC's worden op heparine gebonden dat via albumine collageen op het polymeer substraat is vastgemaakt. Groeifactor bFGF moedigt de proliferatie van het endotheel aan.

3. Inbedden van autologe endotheelcellen

Dichtingscoatings zoals collageen maken preclotting overbodig, verhogen de hemocompatibiliteit van de ent en zorgen voor de aanhechting van verschillende additieven. Daarnaast kunnen ze worden gebruikt als matrix voor het aanbrengen van endotheelcellen. Endotheelcellen werden in 1978 voor het eerst door Herring et al. [58] 'uitgezaaid' door verrijkt bloed als verdichtingsemulsie te gebruiken. Het zaaien gebeurde hier in één stap. Tegenwoordig brengt men EC's aan in twee fasen. Men vertrekt van een hoeveelheid endotheelcellen in serum geëmulgeerd. Deze oplossing wordt onder aangepaste omstandigheden gecultiveerd zodat na 4-6 weken voldoende EC's gevormd zijn om het lumen van de ent te bedekken (6×10^4 EC/cm²). Na deze eerste fase wordt de EC-emulsie in de ent gegoten. Deze werd voordien gecoat met bijvoorbeeld een fibrine-matrix en groeifactoren. De EC's sedimenteren onder invloed van de zwaartekracht. Na het aanhechten van de EC's wordt de ent 8 à 10 dagen in een incubator bewaard. Er ontwikkelt zich een celcultuur waarin de binding tussen de EC's en de matrix rijpt en de EC's kunnen prolifereren. Via scanning en transmissie-elektronmicroscopie kan men na 10 dagen een gebonden monolaag endotheelcellen waarnemen. Nadien kan de graft via een gewone routine bypass-ingreep geïmplantéerd worden. Er hoeven geen anticoagulantia toegediend te worden.

De EC's kunnen van verschillende oorsprong zijn. Meestal worden ze enzymatisch uit het lumen van een autonome ader verwijderd en in serum opgelost. Daarnaast worden ook de endotheelcellen van microbloedvaten in vetweefsel gebruikt. Daartoe wordt vet van het omentum (dik membraan rond de abdominale holte) en subcutaan vet dat door liposuctie wordt weggenomen, gebruikt. Grootste probleem hierbij is het elimineren van contaminerende cellen zoals fibroblasten⁵.

⁵Fibroblasten onderhouden de extra-cellulaire matrix en voorzien in een structureel ondersteuning voor veel weefsels

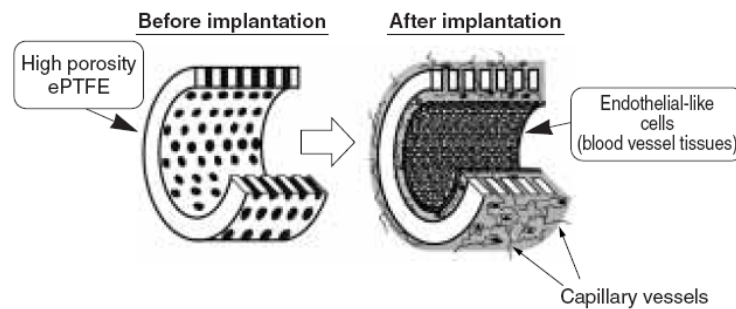
Het zaaien van EC's wordt toegepast bij omstandigheden van lage druk of debiet of bij kleine ent-diameters.

Het grootste probleem bij het zaaien van EC's is de binding met de matrix. In de eerste 20 minuten na implantatie wordt een grote wash-out van endotheelcellen waargenomen. Door constant op een kunstmatige manier schuifspanning aan de ent op te leggen voor de implantatie (perconditioneren van de ent) wordt de adhesie verhoogd. Daarnaast wordt veel onderzoek verricht naar geschikte proteïnen die een sterke binding met EC's aangaan. Naast fibronectine wordt met tal van synthetische eiwitten geëxperimenteerd. Meestal binden ze naast endotheelcellen ook met bloedplaatjes wat de levensduur van de graft niet ten goede komt. Daarnaast wordt ook onderzoek verricht naar genetisch gemanipuleerde EC's.

De meeste in vivo tests gebeuren bij honden. Waakzaamheid is echter geboden aangezien ents die in honden worden geïmplantieerd de neiging vertonen spontaan te endotheliseren, dit in tegenstelling tot humane ents. Ents en procedures met uitstekende resultaten bij honden bleken bij mensen verre van succesvol.

De lange tijdspanne tussen het 'oogsten' van de endotheelcellen en de daadwerkelijke overbrugging is één van de grootste nadelen verbonden met dergelijke behandelde ents. Hierdoor komt de techniek niet in aanmerking voor urgentiegevallen. Bovendien zijn maar weinig ziekenhuizen uitgerust met apparatuur voor het ontwikkelen van celculturen. Het aanbrengen van EC's in één fase (zonder celcultivering) kan een oplossing bieden maar de resultaten zijn eerder teleurstellend. Daarom gaat men op zoek naar alternatieven. Naast het promoten van de groei van een endotheellaag via vreemde endotheelcellen kan ook de migratie van EC's van omliggend weefsel aangemoedigd worden. Door de ent met een laser te perforeren verhoogt de porositeit (zie figuur 5.14). De resulterende gaatjes (50-100 μm) laten transmurale capillaire groei toe. Daarnaast worden ook specifieke eiwitten gebruikt om transmurale revascularisatie te bewerkstelligen.

Door de ontwikkeling van *tissue engineering* bestaat de ambitie cardiovasculaire bloedvaten in vitro te 'produceren'. Deze bloedvaten bieden als ents niet enkel een structurele oplossing maar vervullen ook de fysiologische functies van bijvoorbeeld een coronaire. Deze grafts groeien bij jonge patiënten gewoon mee. In afwachting van deze nieuwe ontwikkelingen draagt het zaaien van EC's op geïmpregneerde of gecoatete ents met additieven de voorkeur weg.



Figuur 5.14: Door de graft d.m.v. laserstralen te perforeren ontstaan poriën ($50\text{-}100\ \mu\text{m}$) die de groei van transmurale haarvaatjes toelaten.

5.3.1.2 De lange termijnresultaten van synthetische ents bij mensen

De lange termijn resultaten van synthetische ents zonder meer zijn meestal ontgoochelend. Na één jaar blijkt 40% van de grafts geoccludeerd. Dit aantal stijgt tot 85% na 4 jaar. Enkel grafts met hoog debiet en drukniveau blijken langer patent [82]. Ents met een grote diameter ($>5\text{mm}$) blijven veel langer performant (10 jaar of meer) dan ents met een kleine diameter [11]. Dat is de reden dat artificiële ents voor bloedvaten met een diameter kleiner dan 5 mm zelden worden gebruikt [55]. In [55] stelt men dat geen enkele synthetische ent met een diameter kleiner dan 4mm voldoende performant blijkt na 12 weken, zelfs niet in honden.

De ingreep gaat bovendien gepaard met intensieve inname van anticoagulantia en medicijnen die het aantal bloedplaatjes verminderen.

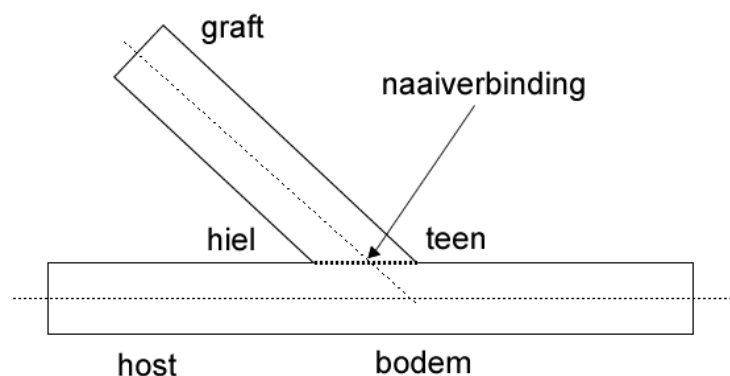
Verschillende studies claimen met de endotheelcelbehandeling een opmerkelijke stijging van de performantie. Laube et al. [68] rapporteert 90.5% succesvolle CABG-ingrepen met $\varnothing 4\text{mm}$ ePTFE implants in een postoperatieve periode tussen 7.8 en 48 maanden in vergelijking met 59% tot 64.3% bij ents zonder endotheelcellen. Hiermee komt men in de buurt van de performantie van veneuze ents. Het lumen bleek met een homogene endotheellaag bedekt. Zilla et al. en Meinhart et al. [135, 84] stelden eveneens een verhoogde levensduur vast bij grafts met een diameter van $\varnothing 6\text{mm}$ behandeld met EC's voor een femorale-popliteale ent (in het bovenbeen). Voorzichtigheid is echter geboden bij het interpreteren van resultaten. Vergelijking tussen verschillende studies is vaak onmogelijk door het grote aantal variabelen (diameter van de ent, materiaal van de ent, positie van de ent, soort EC's, gebruik van anticoagulantia,...

5.3.2 De allograft

Allografts zijn meestal gedoneerde arteries of venen die bij lage temperatuur bewaard worden. Er dienen geen anticoagulantia toegediend te worden, ze zijn niet trombogene en infecteren niet. Het grootste probleem situeert zich bij de bewaring [114].

5.4 Problemen bij CABG

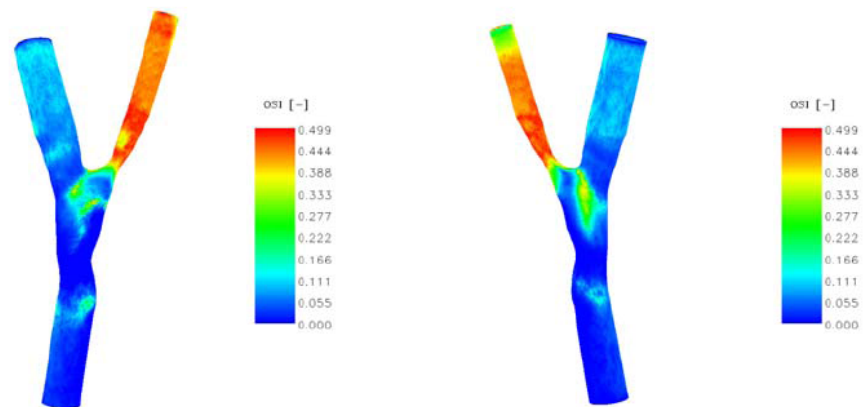
De levensduur van de CABG-ingreep wordt vooral beperkt door het optreden van intimale hyperplasie (IH) ter hoogte van de distale anastomose en algemene restenose. IH treedt vooral op in vier specifieke regio's van de anastomose: de hiel, de teen, naaiverbinding en de bodem recht tegenover de anastomose. Deze locaties zijn terug te vinden in figuur 5.15.



Figuur 5.15: Zones bij een end-to-side anastomose die gevoelig zijn voor de vorming van IH.

Veel verschillende factoren beïnvloeden de vorming van IH en restenose. Fysiologische, biomechanische (compliantie) en materiaalkundige (vooral bij synthetische ents) verschillen ter hoogte van de verbinding kunnen aanleiding geven tot de vorming van IH. Ook de verwonding van de coronaire door de chirurgische ingreep ter hoogte van de naaiverbinding kan een factor zijn. Men acht echter hemodynamische factoren de belangrijkste bij de initiatie en ontwikkeling van IH in de anastomose [100]. Door het gewijzigd stromingspatroon treden oscillerende schuifspanningen op langs de wand (vooral bij teen en bodem) resulterend in een grote en langdurige schuifspanningsgradiënt (Eng. *Wall Shear Stress Gradient* of WSSG) [25]. In de zone rond de hiel treedt een recirculatiezone op met lage WSS waardoor er zich deeltjes kunnen afzetten. In de gestenoseerde tak wisselt de stroming constant van richting en is de OSI-index permanent hoog (zie figuur 5.16).

Zoals reeds in paragraaf 4.3 besproken speelt de geometrie een belangrijke rol bij de vorming van atherosclerose en intimale hyperplasie. De anastomose configuratie is dan ook van cruciaal belang. Men gaat ervan uit dat een kleine hoek tussen coronaire en ent de vorming van IH in de tijd beperkt [100].



Figuur 5.16: Numerieke simulatie van de OSI-index in een end-to-side anastomose [25].

Deel II

EXPERIMENTEEL MODEL

Hoofdstuk 6

Doelstellingen van het experimenteel model

Het aanbrengen van een overbrugging is één van de meest gekende chirurgische ingrepen bij een ernstige coronaire stenose. Artsen maken gebruik van een breed gamma aan aders en slagaders maar bij sommige patiënten blijkt het aantal autonome ents ontoereikend. De oorzaak kan zijn dat de ents al gebruikt werden voor een eerdere ingreep of omdat de kwaliteit te wensen overlaat. Vaak worden bij deze patiënten synthetische ents aangewend. De levensduur van deze ents is echter beperkt. Geen enkele ent met een diameter kleiner of gelijk aan 3 of 4 mm blijkt voldoende performant. Dit is deels te wijten aan de thrombogeniciteit van het binnenoppervlak van ent maar ook andere factoren zoals de vorming en proliferatie van intimale hyperplasie (IH) rond de anastomose door het compliantieverschil tussen de ent en de coronaire zijn betrokken in het vroegtijdig falen [114]. Ents met een grotere diameter (5 - 6 mm) blijken langere tijd te blijven functioneren [82, 11, 55].

Met een overbrugging worden gestenoseerde coronairen met een diameter van 2 à 3 mm behandeld. Wanneer ents met een grotere diameter (5 - 6 mm) op een coronaire in een end-to-side configuratie worden bevestigd, ontstaan er ter hoogte van de anastomose hevige turbulenties met een verhoogde WSS als gevolg [mondelinge communicatie met Prof. Van Nooten]. Zoals reeds besproken in sectie 4.3 is dit nefast voor de levensduur van de ingreep.

Om toch ents te kunnen gebruiken met een grote diameter wordt een nieuwe behandelwijze voorgesteld. Hierbij wordt een PTFE-buis (Poly-Tetra-Fluoro-Ethyleen) side-to-side distaal van de stenose aan een coronaire bevestigd. De connectie wordt gerealiseerd door een metalen verbindingstukje. Dit hulpstukje bestaat uit twee holle metalen buisjes die aan elkaar worden bevestigd zoals aangeduid op figuur 6.1(a). Distaal van de anastomose wordt op de synthetische ent een metalen flow limiter aangesloten (zie figuur 6.1(b)). Deze moet het debiet dat door de ent van de aorta wordt afgetapt, beperken. Uiteindelijk wordt de ent afwaarts op een holle ader aangesloten.

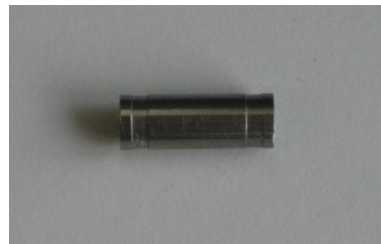
In een vroeger experiment werd de ent met connector en limiter in vijf gezonde varkens ingeplant. Alle dieren stierven in de eerste uren tot dagen na de ingreep [104]. Eén mogelijke oorzaak is dat er hemolyse optreedt ter hoogte van de metalen onderdelen. Een tweede mogelijke verklaring is overbelasting van het hart omdat de flow limiter nog een te groot debiet voert.

De eerste bedoeling is de coronaire circulatie (drukken en debieten) op een correcte fysiologische wijze te simuleren via een in vitro experimenteel model. Op het experimentele model moeten heel gemakkelijk verschillende vereenvoudigde coronaire circuits kunnen worden aangesloten. Deze circuits kunnen voorzien worden van één of meerdere stenoses en/of overbruggingen. Op die manier kan ook de invloed en het gedrag van een overbrugging nagegaan worden. Het is de bedoeling een vergelijking te maken tussen de traditionele ents met kleine diameter (3 of 4 mm) in een end-to-side configuratie en de alternatieve ingreep met de flow limiter, toegepast op ents van 5 of 6 mm diameter

In deel II van het afstudeerwerk wordt eerst besproken hoe het experimenteel model werd ontworpen, opgebouwd en geoptimaliseerd. Nadien wordt een protocol opgesteld om alle ents in gelijkaardige omstandigheden te kunnen testen. Uiteindelijk worden de resultaten van de metingen gepresenteerd en geanalyseerd.



(a) De metalen connector.



(b) De metalen flow limiter.

Figuur 6.1: Foto's van de metalen hulpstukjes voor een nieuwe overbruggingstechniek.

Hoofdstuk 7

Van realiteit naar theoretisch model: fysiologische modellering

In dit hoofdstuk wordt conceptueel nagedacht over de in vitro modellering van de grote bloedsomloop en coronaire circulatie. De bedoeling is om te bepalen welke elementen we in ons model dienen op te nemen. Het resultaat is een uitgetekend schema dat de basis zal zijn voor de bouw van het experimenteel model.

7.1 Fysiologische modellering

Het doel van fysiologische modellering is algemeen de realiteit in vivo via een model nabootsen. Hierbij kan men proberen de functionaliteit van een fysiologisch proces te simuleren maar evenzeer kan het nabouwen van de anatomie van een deel van het lichaam het onderwerp van een model zijn. Er bestaan verschillende manieren om iets te modelleren. In dit hoofdstuk worden drie manieren kort voorgesteld en toegepast op de modellering van het bloedvatenstelsel. Bijzondere aandacht gaat naar de in vitro modellering.

1. **Wiskundige modellering** Verschillende wiskundige modellen werden in de loop van vorige eeuw opgesteld om de eigenschappen van de bloedstroming in gelijk welk deel van de bloedsomloop te berekenen. Een bijzondere groep van modellen zijn de *lumped parameter modellen*. Deze modellen bundelen continu verdeelde eigenschappen (vb. weerstand, compliantie, inertie, . . .) in één element. Dergelijke elementen zijn bijvoorbeeld elektrische componenten. Hierbij wordt een analogie wordt gelegd tussen elektrische en hydraulische netwerken (zie tabel 7.1). Deze analogie wordt kort in twee voorbeeldjes toegelicht omdat dit zeer illustratief is voor de opbouw van het in vitro hydraulisch model.

Hydraulisch		Elektrisch	
Grootheid	Dimensie	Grootheid	Dimensie
Voltage	Volt [V]	Druk	mmHg
Stroom	Ampère [A]	Debiet	ml/s
Weerstand	Ohm [ω]	Stromingsweerstand	mmHg/(ml/s)
Capaciteit	Farad [F]	Compliantie	ml/mmHg
Inductantie	Henri [H]	Inertie	mmHg/(ml/s ²)

Tabel 7.1: Analogie tussen het hydraulische en het elektrische netwerk.

• **Vervangingscircuit voor een stukje arterie**

In een infinitesimaal stuke slagader voldoet de bloedstroom steeds aan de bewegingsvergelijking van Newton en de continuïteitsvergelijking. Deze worden gegeven door:

- De ééndimensionale bewegingsvergelijking van Newton

$$-\frac{dP}{dx} = L \cdot \frac{dQ}{dt} + R \cdot Q \quad (7.1)$$

- De continuïteitsvergelijking

$$-\frac{dQ}{dx} = C \cdot \frac{dP}{dt} \quad (7.2)$$

De weerstand R veroorzaakt het spanningsverlies (*drukverlies*) in het segment van de coronaire, ten gevolge van visceuse dissipatie. De inductantie L wordt gebruikt om de *inertie* van de bloedstroom in het segment te modelleren. De capaciteit C stelt de *compliantie* van het bloedvat voor. Dit is de mate waarin het vat, door elastische vervorming, bloed kan accumuleren en terug kan vrijgeven. Deze formules zijn geldig indien wordt uitgegaan van de Poiseuille stromingstheorie [93].

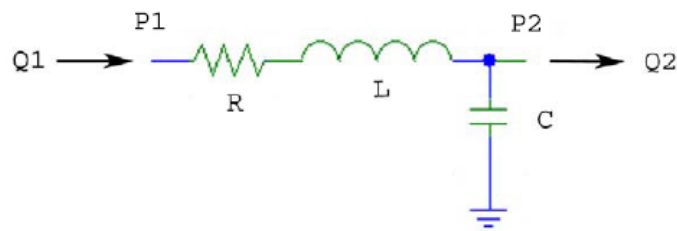
Indien we vergelijkingen 7.1 en 7.2 over een klein stuk coronaire met lengte l integreren, krijgen we de volgende vergelijkingen:

$$P_2 - P_1 = L \cdot l \cdot \frac{dQ}{dt} + R \cdot l \cdot Q \quad (7.3)$$

en

$$Q_2 - Q_1 = C \cdot l \cdot \frac{dP}{dt} \quad (7.4)$$

Deze formules stellen het klein elektrische netwerk voor dat in figuur 7.1 wordt voorgesteld.



Figuur 7.1: Elk segment van het coronaire netwerk (met lengte l) kan gesimuleerd worden door een elektrisch netwerk zoals dit. Het debiet is analoog aan de stroom en de druk is analoog aan de spanning [25].

R , L en C worden door volgende formules omschreven:

$$R = \frac{128 \cdot \mu \cdot l}{\pi \cdot D^4} \quad [\Omega] \quad (7.5)$$

$$L = \frac{4 \cdot \rho \cdot l}{\pi \cdot D^2} \quad [H] \quad (7.6)$$

$$C = \frac{\pi \cdot D^3 \cdot l}{4 \cdot E \cdot h} \quad [F] \quad (7.7)$$

Hierbij stellen we:

D = diameter van de doorsnede van de coronaire slagader

l = lengte van het beschouwde segment van de coronaire slagader

ρ = bloed dichtheid

μ = bloed viscositeit

E = Elasticiteit als Young's modulus van de coronaire slagaderwand

h = dikte van de wand van de coronaire slagaders

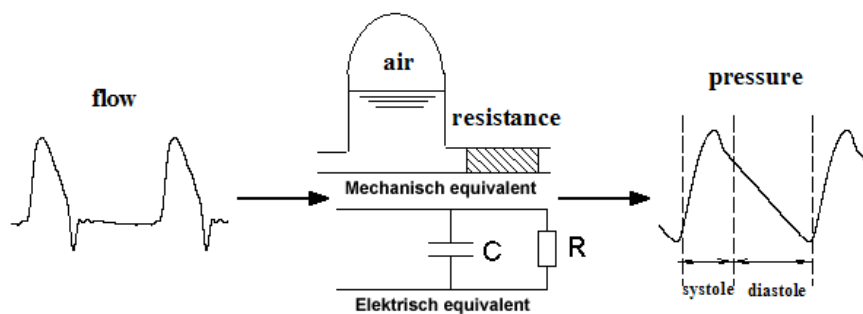
Op deze manier is het mogelijk een volledige arteriële boom (bv. het coronaire netwerk) te segmenteren en elk segment door een elektrisch circuit te vervangen. Op deze manier kan men overal de druk en het debiet gaan bepalen.

Het *buis model* is eveneens een lumped parameter model. Er wordt echter geen gebruik gemaakt van het elektrisch analogon. Elk segment wordt in de plaats daarvan vervangen door een uniforme cilinder met een dunne wand en interne visceuze, elastische en inertiaële eigenschappen [80].

- **Het 2- en 3-Windkessel model**

Het is, steunend op de analogie tussen een elektrisch en hydraulisch circuit, mogelijk een elektrische schakeling uit te tekenen die, mits een geschikte ingang een spanningsprofiel genereert dat lijkt op het profiel van de aortadruk. Het eenvoudigste model is het 2-element Windkesselmodel, gebaseerd op de Windketeltheorie van

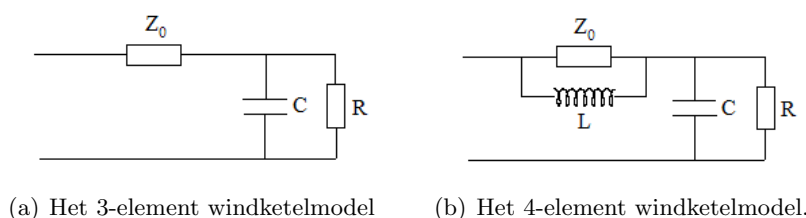
Stephen Hales (zie paragraaf 2.2.2). In het hydraulisch model (zie figuur 7.2) lijken de windketel en de weerstand in serie te staan. Nochtans wordt bij elke persslag een evenwicht gevormd tussen de fractie die in de ketel geaccumuleerd wordt en de fractie die rechtstreeks via de weerstand wordt afgevoerd. Deze twee volumes kunnen dus als parallel stromend beschouwd worden. Dit verklaart de vorm van het elektrisch 2-element windketelanaloon.



Figuur 7.2: Het 2-element windketelmodel: analogie tussen het hydraulisch en het elektrisch model. Ingang is het aortadebiet en uitgang is de aortadruk.

Als het frequentiespectrum van de aortadruk wordt uitgerekend blijkt het 2-element model enkel de eerste harmonischen goed te benaderen. Bij hoge frequenties gedraagt de capaciteit zich als een kortsluiting en wordt de ingangsimpedantie nul. Nochtans ondervinden hoge harmonischen in vivo een karakteristieke impedantie Z_0 . Dit is een theoretische waarde en geeft de verhouding van druk en debiet in een oneindige lange, uniforme buis. Er treden in dat geval dus geen reflecties op. Hoge harmonischen blijken inderdaad geen invloed te ondervinden van reflecties. Het 2-element model wordt geoptimaliseerd tot een 3-element model door met de karakteristieke impedantie rekening te houden (zie figuur 7.3(a)).

In het 3-element model laat Z_0 zich nu echter ook voelen bij lage frequenties. Dit wordt opgelost door in parallel met Z_0 een inductantie te plaatsen (het 4-element model, zie figuur 7.3(b)). Deze inductantie gedraagt zich bij lage frequenties als een kortsluiting en bij hoge frequenties als een zeer sterke impedantie.



Figuur 7.3: Geoptimaliseerde windketelmodellen.

2. **Numerieke modellering** De wiskundige modellen in de vorige paragraaf laten toe de

globale druk en debiet te berekenen of voorspellen doorheen het volledig arteriële netwerk. Aangezien alle kenmerken van het bloedvat verzameld worden in een ééndimensionaal segment is het echter niet mogelijk lokale drukken en spanningen te berekenen. Voor dergelijk onderzoek gaat men over naar numerieke simulaties met behulp van eindige elementen softwarepakketen voor vloeistofdynamica (Eng. *Computational Fluid Dynamics* of CFD). Hiervoor kan een virtueel mechanisch model gebouwd worden in een designmodule (bv. SolidWorks), maar ook de stroming door een reëel bestaande geometrie kan numeriek berekend worden. Hiervoor kan het onderdeel onder beschouwing met een (micro-) CT scanner worden ingelezen. Aan het ingescande onderdeel worden dan randvoorwaarden voor de stroming opgelegd. Op deze manier kunnen allerlei lokale parameters van de stroming berekend worden (bv. WSS). Op deze modelleringstechniek wordt in deel III ingegaan.

3. **Experimentele in vitro modellering** Voorgaande modellen zijn theoretische, virtuele modellen. We kunnen het arteriële netwerk of een deel ervan ook in vitro met een experimenteel model nabootsen. Het betreft meestal een sterk vereenvoudigde representatie van de werkelijkheid die de belangrijkste fysiologische kenmerken simuleert. Het is deze techniek die in dit afstudeerwerk aan bod komt.

7.2 Constructief ontwerp

In deze sectie wordt nagedacht over welke elementen we in het experimenteel model dienen op te nemen en welke eigenschappen de componenten dienen te hebben.

7.2.1 Het Macromodel

Het macromodel is een vereenvoudiging van de grote bloedsomloop in het menselijk lichaam en vormt dus een gesloten circuit. Het bevat een hogedruk- en een lagedrukdeel, van elkaar gescheiden door een perifere weerstand. Voor de modellering van het macromodel wordt het 2-element windketelmodel uit sectie 7.1 gebruikt.

In de volgende paragrafen wordt stap voor stap een in vitro equivalent gezocht voor de onderdelen van de grote bloedsomloop. Tegelijk wordt dieper ingegaan op de theoretische achtergrond en functie van de verschillende onderdelen.

7.2.1.1 Het arterieel systeem

Het hogedrukdeel van het in vitro model is het equivalent van het arterieel bloedvatenstelsel. De hoofdkenmerken van het hoge drukgedeelte zijn pulsatiele stroming en compliantie. De pulsatiele stroming wordt eenvoudig door een pomp (hier een Harvard pomp) geleverd terwijl compliantie en weerstand via het 2-element windketelmodel ingebracht worden.

Het hart Aangezien enkel de grote bloedsomloop ons interesseert, wordt het rechterhart niet vertaald naar een in vitro element. Ook het linkeratrium is voor dit model van geen betekenis. Enkel het linkerventrikel blijft over. Het ventrikel en zijn functie wordt door een cardiovasculaire simulator gemodelleerd. Deze moet fysiologische aortadrukken genereren. Op de pomp worden twee kleppen aangesloten. De aanzuigklep is het equivalent van de mitralisklep terwijl de persklep de aortaklep voorstelt. De aanzuigslag van de pomp stelt de vulling van het linkerventrikel tijdens de diastole voor, terwijl de persslag tijdens de systole plaatsvindt.

De aorta Aan de aorta ontspringt het coronaire circuit. Ook de overbruggingen worden op de aorta aangesloten. Er is ervoor gekozen de aorta stijfwandig te modelleren. Reden hiervoor is het onberekenbaar gedrag van een grote compliantie buis in het model. De kans is namelijk reëel dat een dergelijke buis in samenstelling met de windketel niet-fysiologische drukgolven en reflecties genereert die het signaal van de aortadruk en eventueel van het coronair debiet kunnen verstoren. Later zal blijken dat de lengte van de stijfwandige aorta een niet te verwaarlozen invloed heeft op het profiel van de aortadruk.

De grote slagaders De grote slagaders die aftakken van de aorta worden in het model niet expliciet gemodelleerd. Nochtans hebben ze door hun compliantie het vermogen bloed te accumuleren tijdens de systole en dus moet deze eigenschap in het model terug te vinden zijn. De compliantie van aorta en grote slagaders wordt gecombineerd en via één windketel in het in vitro model gebracht. Een windketel is een vloeistofkolom met erboven een afgesloten luchtvolume. Tijdens de systole stijgt het vloeistofniveau in de ketel en wordt de lucht samengedrukt. Die extra vloeistof in de ketel is het volume dat in vivo door de uitzetting van de aorta en het perifeer slagaderstelsel geaccumuleerd wordt. Onder invloed van de overdruk in het luchtvolume wordt de geaccumuleerde vloeistof tijdens de diastole uit de ketel geperst. Op die manier wordt een meer gelijkmatige stroming distaal van de ketel bekomen. De windketel kan slechts werken als er distaal ervan een weerstand geïnstalleerd wordt zoals het 2-element windketelmodel voorschrijft.

We gaan wat dieper in op de werking van de windketel via een mechanisch-mathematisch model. Het luchtvolume in de windketel kan wiskundig gemodelleerd worden als een veer waarvan de veerconstante afhankelijk is van het volume. De massa van de vloeistof in de windketel en in de buis tussen windketel en veneus reservoir (zie verder) vormt de massa die aan de veer is opgehangen.

Algemeen kan een massa m , die opgehangen is aan een veer met veerconstante k , zonder aangrijpende kracht trillen met een pulsatie $\omega = \sqrt{\frac{k}{m}}$. Deze wordt de *eigenpulsatie* genoemd. De veerconstante k wordt gedefinieerd als de verandering van de kracht bij een lengteverandering van de veer met één eenheid: $k = \frac{dF}{dx}$. Bij een mechanische veer is k constant. Voor de pneumatische veer varieert k echter bij uitzetting en inkrimping. Als y de naar beneden gerichte hoogteschaal voor het vloeistofniveau is, dan geldt $k = -\frac{dF}{dy}$. Volumewijzigingen van de vloeistofkolom die aan de veer hangt situeren zich steeds in de windketel zodat $dy = \frac{dV}{A_w}$ met

A_w de grondoppervlakte van de windketel. Als het vloeistofvolume in de buis tussen windketel en veneus reservoir verwaarloosd wordt, kan dF als volgt geschreven worden:

$$dF = A_w \cdot dp \quad (7.8)$$

zodat

$$\frac{dF}{dy} = A_w^2 \cdot \frac{dp}{dV} \quad (7.9)$$

In de windketel mag de toestandsverandering isotherm beschouwd worden zodat $pV = c^{te}$. Differentiatie geeft:

$$p \cdot dV + V \cdot dp = 0 \quad (7.10)$$

$$\frac{dp}{dV} = -\frac{p}{V} \quad (7.11)$$

$$k = -\frac{dF}{dy} = A_w^2 \cdot \frac{p}{V} \quad (7.12)$$

Voor elke waarde van y neemt k een andere waarde aan. $\frac{dp}{dV}$ stelt de elasticiteit van een luchtvolume voor. De reciproke daarvan is de compliantie $\frac{\Delta V}{\Delta p}$. De compliantie neemt sterk af bij hogere drukken.

Uit formule 7.12 volgt dus dat de veerconstante stijgt met toenemende druk. Eenvoudigheids halve wordt voor de veerconstante de gemiddelde waarde genomen. k wordt dan:

$$k = A_w^2 \cdot \frac{P_g}{V_g} \quad (7.13)$$

De gemiddelde druk in de windketel P_g wordt ingesteld met de perifere weerstand (zie verder) en is constant voor een bepaald hartritme. De veerconstante bij een bepaald hartritme wordt dus afgeregeld via het gemiddeld luchtvolume V_g in de windketel.

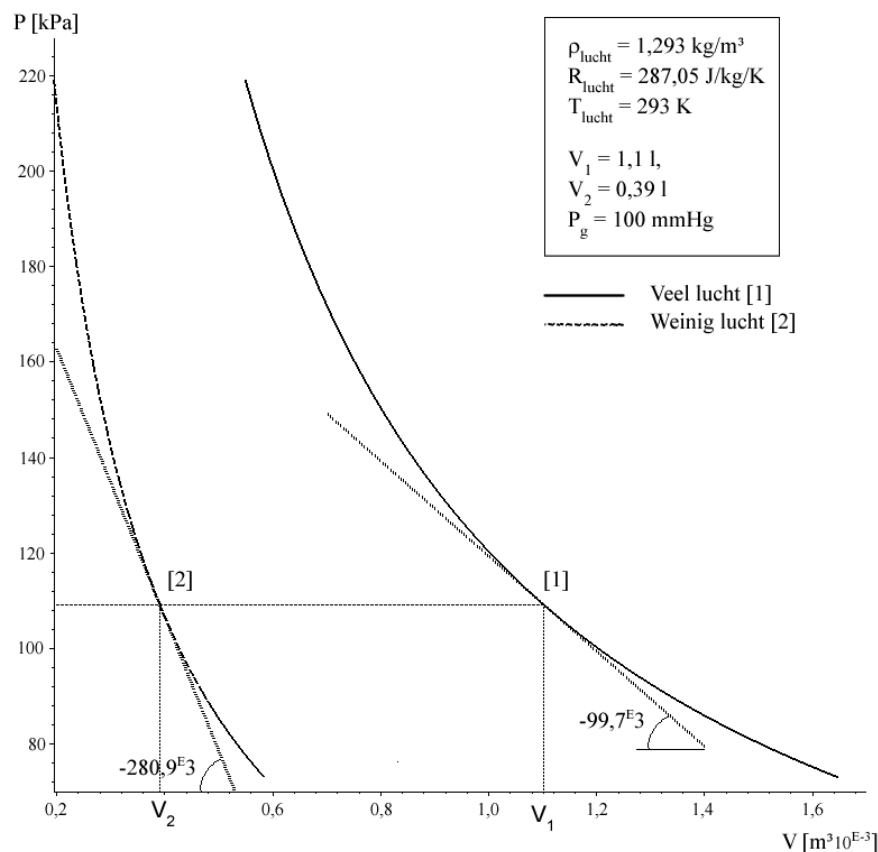
De hoeveelheid lucht of met andere woorden de veerconstante k in dit mechanische-mathematisch model bepaalt de pulsdruk PP in de aorta. Bij elke toestand wordt tijdens de systole (aortaklep open) een evenwicht gevormd tussen de vloeistofaccumulatie in de windketel en de afvoer van fluïdum uit de windketel naar het veneus reservoir. Een groot luchtvolume ($V_g = V_1 = 1.1l$, zie fig. 7.4) heeft een kleine veerconstante en is dus sterk samendrukbaar. Dit volgt ook uit de krachtvergelijking van de veer:

$$F_{gem} = k \cdot \Delta x \quad (7.14)$$

F_{gem} wordt door de pomp geleverd en is constant voor verschillende luchtvolumes in de windketel. Met een constante F_{gem} en een kleine k moet Δx en dus ΔV groot zijn. De rechter karakteristiek in figuur 7.4 leert dat in dit geval voor een bepaalde volumeaccumulatie in de ketel, de drukstijging en daling ten opzichte van P_g beperkt blijft. De afgeleide bij V_1 bedraagt $-99.7E3$ kPa/l. Als het luchtvolume nu sterk verkleind wordt ($V_g = V_2 = 0.39l$) stelt zich een nieuw evenwicht in. k is nu veel groter waardoor het accumulatievermogen veel kleiner wordt. Met dit kleiner luchtvolume wordt de linker isothermische curve op figuur 7.4 berekend. De afgeleide bij V_2 bedraagt nu $-280.9E3$ kPa/l en is dus veel groter in vergelijking met de eerste

werkingstoestand. Dit betekent dat een kleine volumewijziging een grote drukverandering te weeg zal brengen. Vandaar dat er bij deze toestand een lagere minimale aortadruk ($P_{ao,min}$) en een hogere maximale aortadruk ($P_{ao,max}$) wordt opgemeten of met andere woorden, de pulsdruk in de aorta is groter.

De conclusie is dat door het luchtvolume in de windketel te wijzigen en tegelijk de gemiddelde aortadruk constant te houden de maximale (systolische) en daarmee gekoppeld de minimale (diastolische) aortadruk kan ingesteld worden.



Figuur 7.4: Isotherme P-V-curves bij twee verschillende gemiddelde luchtvolumes $V_1 = 1.1l$ en $V_2 = 0.39l$ in de windketel en bij een gemiddelde druk P_g van 100 mmHg.

Het lucht/vloeistof- volume in de ketel beïnvloedt ook het dynamisch gedrag van het model. De vloeistof in de windketel vertegenwoordigt een aanzienlijk deel van het totale volume dat in het model aanwezig is. De massa van de vloeistof in de windketel heeft met andere woorden een sterk aandeel in de totale inertie van het model. Wanneer via de perifere weerstand (zie verder) een nieuwe gemiddelde aortadruk wordt ingesteld (i.e. de veerconstante wordt plots gewijzigd) is de snelheid waarmee de nieuwe stationaire toestand in de aortadruk wordt bereikt sterk afhankelijk van het luchtvolume in de windketel. Het blijkt dat hoe groter het luchtvolume, hoe langer het duurt voor een nieuwe evenwichtstoestand wordt bereikt.

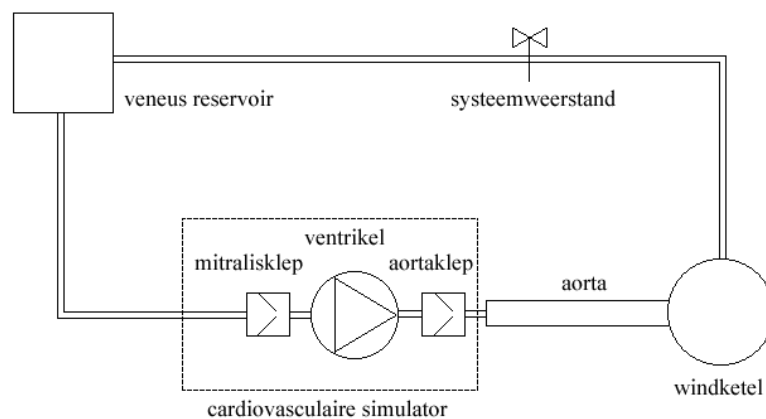
Daarnaast heeft het vloeistofvolume in de windketel ook invloed heeft op de vorm van het profiel van de aortadruk. Bij het sluiten van de aortaklep worden in de aorta drukgolven geïnduceerd. Afhankelijk van de hoogte van de vloeistofkolom in de windketel zullen deze golven op verschillende manieren reflecteren op het open uiteinde tussen de aorta en de windketel en aldus het drukprofiel beïnvloeden.

7.2.1.2 De perifere weerstand

Arteriolen en capillairen zijn samen verantwoordelijke voor bijna 80% van de totale perifere weerstand. Ter hoogte van deze kleine slagaders gaat het arteriële netwerk ook over in het veneuze gedeelte. De TPR wordt in vitro met een perifere (systeem-) weerstand gerealiseerd. Deze bepaalt de gemiddelde aortadruk via de relatie $P_{ao,gem} = CO \times TPR$. De perifere weerstand is in vivo geen constante maar is onderhevig aan een aantal regelmechanismen die ervoor zorgen dat de TPR afhankelijk is van $P_{ao,gem}$ en CO . De autoregulatie is het belangrijkste voorbeeld van een dergelijk mechanisme (zie ook paragraaf 2.4.2). De conclusie is dat weerstand regelbaar dient te worden uitgevoerd.

7.2.1.3 Het veneus systeem

Het drukniveau in het veneus systeem is zeer laag. De holle aders worden in vitro als een veneus reservoir op atmosferedruk gemodelleerd. Het circulatiedebiet stroomt vrij in in dit reservoir en de hartpomp zuigt eruit aan.



Figuur 7.5: Schematische weergave van het macromodel. Elementen zijn: de cardiovasculaire simulator met twee kleppen, de aorta, een windketel, een perifere weerstand en een veneus reservoir.

7.2.2 Het Micromodel

Het macromodel van de grote bloedsomloop is in vorige paragraaf geschetst. Het is echter de coronaire circulatie die in dit onderzoek onze interesse wegdraagt. Daartoe wordt ingezoomd op de het hart en de aorta en wordt een zogenaamd *micromodel* binnen het reeds ontworpen macromodel gebouwd. Dit micromodel is een dan representatie van de coronaire circulatie.

7.2.2.1 Het coronair circuit

In het voorgestelde model wordt enkel het linker coronair netwerk gemodelleerd. Met oog op de uiteindelijk bedoeling van de opstelling, i.e. het simuleren van een stenose in de LAD met een overbrugging, wordt het epicardiale coronaire netwerk sterk vereenvoudigd. De LCA ontspringt aan de aorta en splitst zich in de LAD en de LCX. Alle septale, marginale en diagonale aftakkingen worden weggelaten.

De myocardiale coronairen worden als een resistief circuit gemodelleerd. Dit circuit bestaat uit 2×2 parallelle stijve buisjes (2 voor de LCX en 2 voor de LAD). Van elke parallel paar wordt één buisje verondersteld in het subendocardiaal myocardium te liggen en één in het subepicardiaal myocardium.

7.2.2.2 De actieve tijdsvariabele coronaire weerstand

De grootste uitdaging bij de bouw van een fysiologisch aanvaardbaar model van de coronaire circulatie is het incorporeren van de invloed van ventriculaire contractie op de coronaire druk-debietrelatie. Dit wordt algemeen als het sleutelement van een goed coronair model beschouwd. Hoewel het coronair debiet a priori gedreven wordt door de aortadruk, vindt, zoals reeds in paragraaf 2.4.3 aangehaald, het grootste deel van de bloedtoevoer plaats tijdens de diastole. Die faseverschuiving tussen de aortadruk (die het hoogst is tijdens de systole) en het coronaire debiet wordt met de term *systolic flow impediment* (SFI) aangeduid.

Om de systolisch contractie voelbaar te maken moet op de één of andere manier de ventriculaire druk uitwendig aan het coronair circuit opgelegd worden. Dit geldt in het bijzonder voor de subendocardiale coronairen waar de SFI zich het sterkst laat voelen (zie figuur 2.21) [129]. Op die manier wordt een actieve tijdsvariabele weerstand gecreëerd. In hoofdstuk 8 wordt de in vitro realisatie besproken.

7.2.2.3 De passieve coronaire weerstand

Naast de myocardiale bloedvaten in het subendocardium zijn er nog deze in het subepicardium. Samen met de arteriolen en de capillairen worden die in veel mindere mate door de ventriculaire contractie beïnvloed [129]. De arteriolen en capillairen hebben wel een significant aandeel in de

totale coronaire weerstand. Dit duidt op de noodzaak van een extra passieve weerstand.

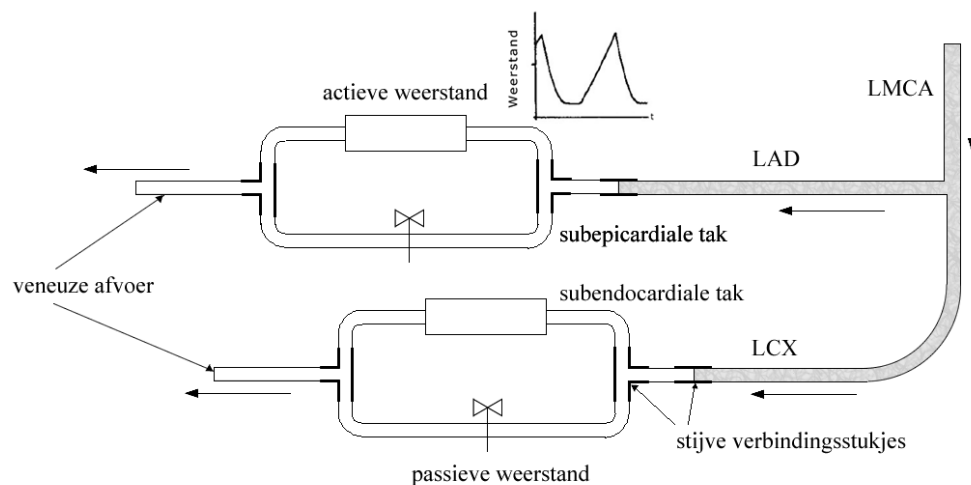
Voor modelleringsdoeleinden kunnen het subepicardium en het subendocardium als elk een laag in de hartwand beschouwd worden. Deze twee lagen worden parallel bevoeid. Op die manier wordt de passieve weerstand (subepicardium) in parallel met de actieve (subendocardium) geplaatst. Het gaat hier om een vergaande simplificëring maar ze helpt ons te begrijpen waarom actieve en passieve weerstand in parallel kunnen geplaatst worden.

De passieve weerstand bepaalt het gemiddelde coronaire debiet. Zo kan bijvoorbeeld een basale toestand evenals een hyperemische werkconditie ingesteld worden. De hyperemische toestand is in dit onderzoek echter van geen belang.

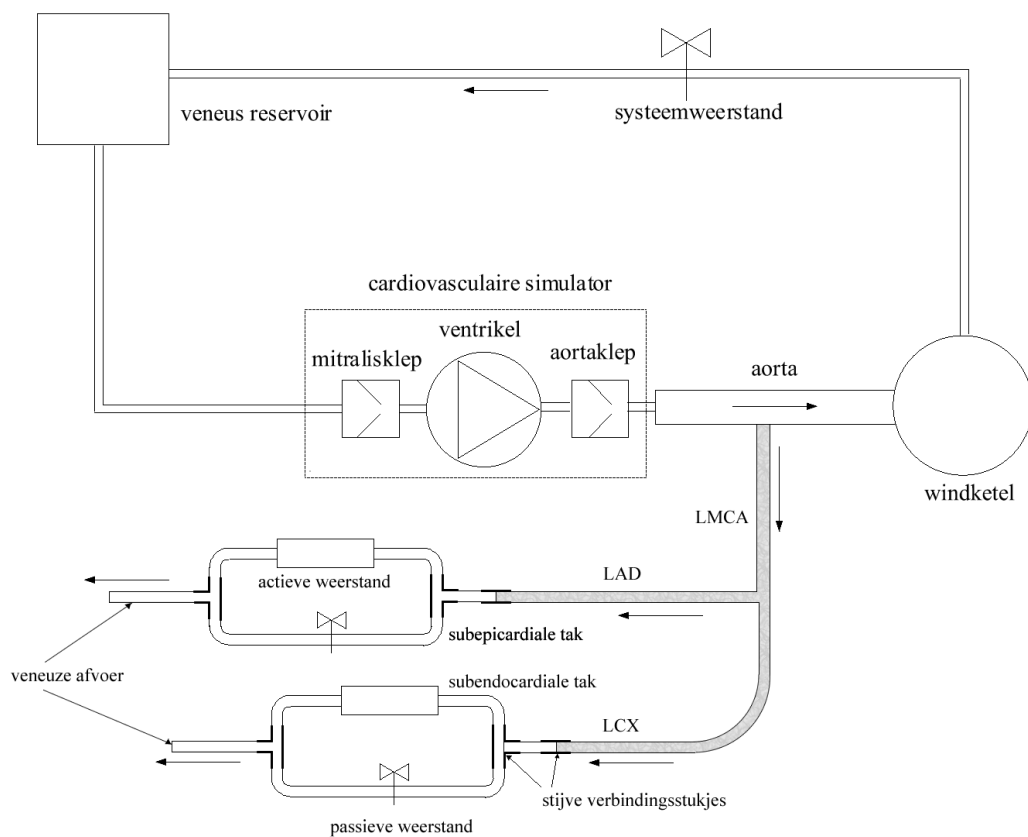
7.2.2.4 Het veneus coronaire circuit

Net als bij het macromodel begint in het micromodel distaal van de weerstanden het lage-drukdeel. In dit veneus deel komt het coronair debiet op atmosferedruk te staan.

In figuur 7.6 wordt het micromodel schematisch weergegeven. Bij de actieve weerstand wordt het beoogde profiel in de tijd gegeven [14]. In figuur 7.7 wordt het micromodel en het macromodel in één gezamenlijk schema gepast.



Figuur 7.6: Schematische weergave van het micromodel. Elementen zijn: het vereenvoudigd coronair netwerk (LCA, LCX en LAD), de actieve en passieve weerstanden en de veneuze afvoer.



Figuur 7.7: Het micromodel en het macromodel in één gezamenlijk schema gegoten.

7.3 Functioneel ontwerp

Naast bovenstaande constructieve richtlijnen moet het model aan een aantal voorwaarden voldoen. Deze hebben enerzijds betrekking op de aortadruk en anderzijds op de coronaire hemodynamica:

- **Voorwaarden opgelegd aan de aortadruk:**

1. De druk in de aorta moet bij verschillende hartritmes regelbaar zijn. Dit betekent dat het moet mogelijk zijn zowel de gemiddelde druk als de pulsdruk in te stellen.
2. Het drukprofiel moet zo goed mogelijk overeenstemmen met dat in een menselijke aorta.

- **Voorwaarden opgelegd aan de coronaire hemodynamica:**

1. Het coronaire debiet moet instelbaar zijn.
2. Het profiel van het coronaire debiet moet zo goed mogelijk overeenstemmen met de fysiologische curve in een menselijk coronair circuit.

In de rest van de tekst wordt een onderscheid gemaakt tussen het *kwantitatief* en het *kwalitatief* gedrag van druk en debiet. Met kwantitatief gedrag wordt de variatie van *gemiddelde waarden* bedoeld. Kwalitatief gedrag beschrijft de variatie en kwaliteit van het *profiel* van druk of debiet. Hier wordt bijvoorbeeld rekening gehouden met oscillaties, niet-fysiologische pieken, etc. Aortadruk en coronair debiet moeten zowel kwantitatief (gemiddelde waarde) als kwalitatief (de vorm van het profiel) overeenstemmen met de signalen die onder verschillende fysiologische (bijvoorbeeld bij verschillende hartritmes) en pathologische omstandigheden in het menselijk lichaam gegenereerd worden.

Zoals reeds bij het constructief ontwerp besproken vervult elk onderdeel van het schema één of meerdere functies. De windketel bepaalt de pulsdruk in de aorta terwijl de perifere weerstand de gemiddelde aortadruk vastlegt. $C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$ en $R = \frac{\bar{P}}{CO}$ zijn de achterliggende vergelijkingen. Het profiel van de aortadruk wordt door veel elementen beïnvloed. Het verplaatsingsprofiel in de tijd (x-t-diagram) van de zuiger in de Harvardpomp bepaalt het hartritme en de relatieve lengte van systole en diastole. Het vloeistofvolume in de windketel bepaalt de manier waarop drukgolven in de aorta op het open uiteinde reflecteren. De lengte van de aorta beïnvloedt de manier waarop die golfreflecties met de aortadruk interfereren. De actieve coronaire weerstand realiseert de SFI en heeft dus een belangrijke invloed op de vorm van het coronaire debiet. De actieve weerstand laat echter niet toe het gemiddelde coronaire debiet te regelen. Dat kan dan weer wel via de passieve weerstand.

Hoofdstuk 8

Van theoretisch naar praktisch model

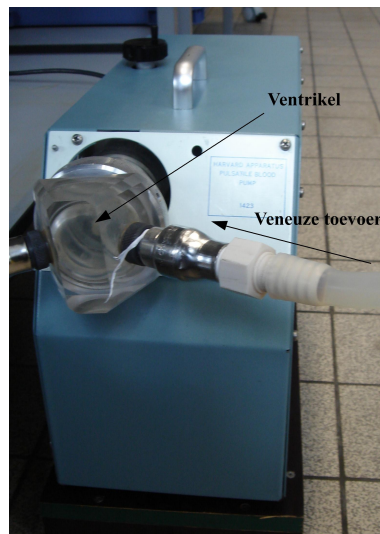
In dit hoofdstuk wordt elk onderdeel van het model in figuur 7.7 constructief besproken.

1. De cardiovasculaire simulator

Het pulsatiel debiet en daarmee ook de druk in de aorta moet door een cardiovasculaire simulator geleverd worden. In het model wordt hiervoor een Harvard pomp (Harvard apparaat, Massachusetts, Verenigde Staten) gebruikt (zie figuur 8.1). Deze pomp genereert door middel van een heen en weer bewegende zuiger in een cilindervormige ruimte (die in het model het linkerventrikel representeert) een pulsatiel debiet. Instelbare parameters zijn het hartritme (tot maximaal 87 bpm), het slagvolume (tot maximaal 100 ml/slag) en de verhouding van de systole tot de diastole. Tijdens de experimenten werd steeds een verhouding van $\frac{\text{systole}}{\text{diastole}} = \frac{0.25}{0.75}$ op de Harvardpomp ingesteld. In vivo bedraagt deze verhouding ongeveer $\frac{0.40}{0.60}$. Tijdens de metingen blijkt dat het drukprofiel dat in de aorta wordt gegenereerd dichter bij deze laatste waarde aanleunt en dat de systole/diastoleschaalverdeling op de pomp mogelijk onbetrouwbaar is. Tussen de pomp en het veneus reservoir is een metalen aanzuigklep gemonteerd. Tijdens de aanzuigslag opent de klep onder invloed van de onderdruk die door de zuiger wordt gecreëerd. De klep stelt zo de cilindervormige ruimte in verbinding met het vloeistofreservoir.

2. De aortaklep

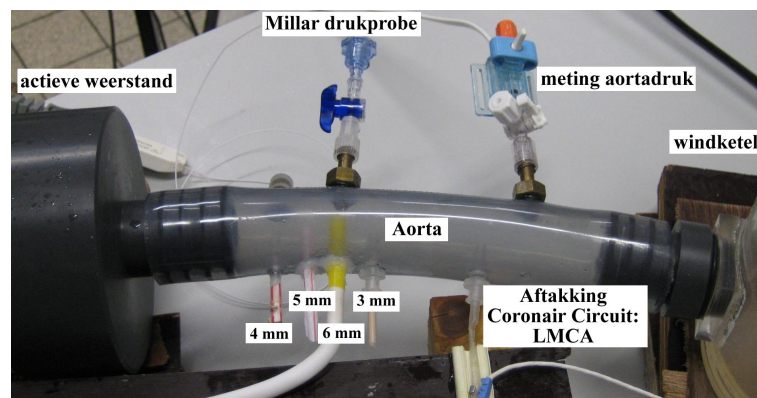
De aortaklep bevindt zich tussen de cardiovasculaire simulator en de aorta. Het betreft een mechanische klep met twee klepblaadjes (bifleaflet valve, St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN). De uitwendige diameter van de klep bedraagt 40 mm terwijl de inwendige diameter 25 mm meet.



Figuur 8.1: De cardiovasculaire simulator: een Harvardpomp.

3. De aorta

De aorta is een weinig compliante en relatief flexibele dikwandige (4 mm) plastic buis met een lengte van 37.5 cm (+ 4 cm aan weerszijden voor de aansluiting) en een inwendige diameter van 30 mm. Ze vormt de verbinding tussen de Harvardpomp en de windketel. Op de aorta worden verschillende toegangen voor drukmeters gemonteerd evenals een aansluiting voor de LCA. Daarnaast is het mogelijk ents van verschillende diameters (3, 4, 5 en 6 mm) op de aorta aan te brengen (zie figuur 8.2). In tegenstelling tot de in vivo situatie takken de overbruggingen af voor het coronaire circuit terwijl deze laatste normaal gezien kort na de aortaklep ontspringt. Dit is enkel en alleen om constructieve redenen en heeft wegens de stijve wand van de aorta geen invloed op het debiet in de ent of coronairen.



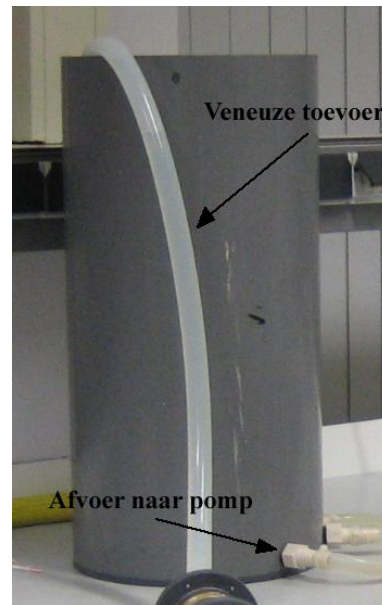
Figuur 8.2: De aorta: een weinig compliante buis met aansluitingen voor 3, 4, 5 en 6 mm ents en de LCA. Daarnaast kan een Millar drukprobe en een druksensor voor het meten van de aortadruk aangesloten worden.

4. De windketel

De windketel is op de aorta aangesloten en brengt de aorta- en perifere compliantie in het model. De ketel is 45 cm hoog en heeft een inwendige diameter van 95 mm. Het luchtvolume in de windketel is met een ventiel bovenaan regelbaar (zie figuur 8.3(a)).



(a) De windketel.



(b) Het veneus reservoir op atmosferedruk.

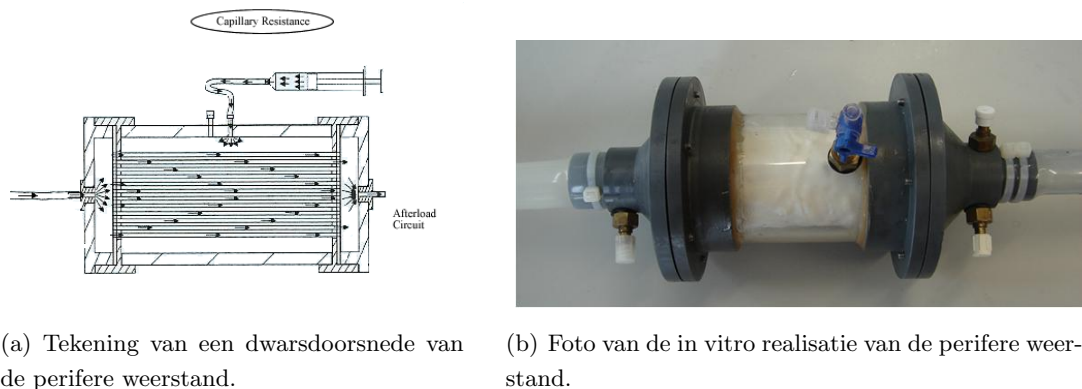
Figuur 8.3: Foto's van de in vitro realisatie van het veneus reservoir en de windketel.

5. De perifere weerstand

De perifere weerstand is passief en regelbaar en wordt distaal van de windketel gemonteerd. Het element is samengesteld uit 29 capillairen die een samendrukbare vloeistofdoorgang vormen (zie figuur 8.4(a)). Deze doorgang bevindt zich in een luchtdicht afgesloten reservoir dat met water kan worden gevuld (zie figuur 8.4(b)) (Segers, Fostier et al. 1999). Door meer water in het reservoir te brengen stijgt de druk en wordt de vloeistofdoorgang samengedrukt. Via de relatie 2.5 wordt op die manier de weerstand beïnvloed. Door de r^4 in de noemer is deze relatie sterk hyperbolisch. Een kleine wijziging in de vernauwing veroorzaakt een grote verandering van de weerstand. Dit bemoeilijkt enigszins de afregeling.

6. Het veneus reservoir

Het vloeistofreservoir waaruit de pomp aanzuigt staat op omgevingsdruk (referentiedruk nul) en stelt de holle aders voor (zie figuur 8.3(b)). De afvoer van vloeistof na de perifere weerstand is op dit reservoir aangesloten en maakt het systeemmodel zo tot een gesloten hydraulisch circuit.



(a) Tekening van een dwarsdoorsnede van de perifere weerstand.

(b) Foto van de in vitro realisatie van de perifere weerstand.

Figuur 8.4: De perifere weerstand

7. Het coronaire circuit

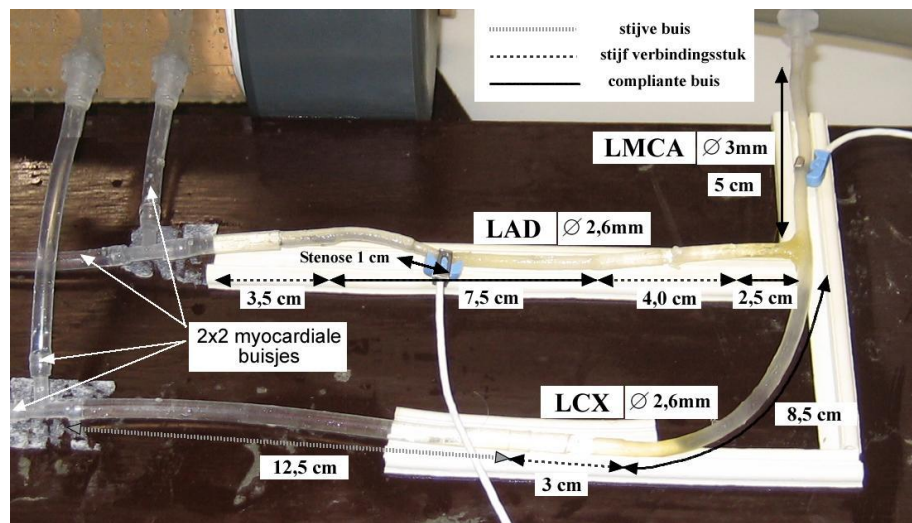
De coronairen worden op het labo zelf gemaakt. Er worden na elkaar 6 lagen silicone op een ijzeren mal aangebracht. Na het 'schilderen' van elke laag wordt de mal met de silicone gedurende 2 uur op 150°C in een oven gebakken. Het resultaat is een compliant buisje dat voldoende sterk is (wanddikte ± 0.25 mm) om aan gemiddelde bloeddrukken te weerstaan en dat tegelijk de compliantie van natuurlijke coronairen benadert, doch overstijgt.

Het model van het coronaire circuit wordt in de huidige opstelling sterk vereenvoudigd. Het netwerk wordt gereduceerd tot de LCA die opsplitst in de LAD en de LCX. Aangezien de materiaaleigenschappen (bijv. compliantie) van de siliconen coronairen niet gekend zijn, is het moeilijk een equivalente lengte en diameter van de LCA, LAD en LCX te berekenen zodanig dat deze de weerstand en compliantie hebben van hun volledige boom (dus met alle aftakkingen inbegrepen). Daarnaast moet rekening gehouden worden met de constructieve haalbaarheid. De diameter van de metalen mallen is te klein om taps uitgevoerd te kunnen worden. Bovendien zijn geen twee coronaire circuits hetzelfde. Lengtes en diameters van coronaire slagaders variëren sterk van persoon tot persoon.

De lengte en diameter van de verschillende compliantie buisjes is uiteindelijk een compromis tussen wat in de literatuur [103] wordt gevonden, het resultaat van mondelinge communicatie met Prof. Van Nooten en het constructief haalbare.

Op figuur 8.5 wordt de lengte en diameter van de compliantie delen van het vereenvoudigde netwerk aangegeven.

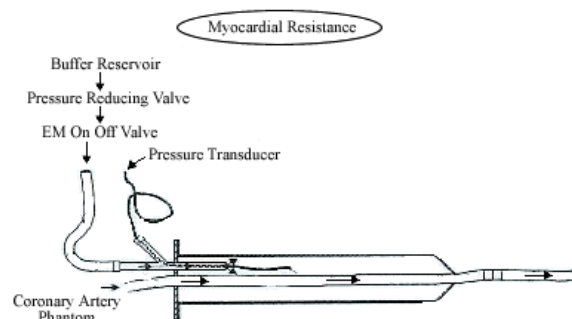
Het myocardiale netwerk bestaat uit 2×2 parallelle stijve buisjes met een binnendiameter van 3 mm een een dikke wand (0,5 mm). Via stijve verbindingstukjes (plastic rietjes) wordt het compliantie epicardiale netwerk met het myocardiale deel verbonden. Daarnaast maken deze verbindingstukjes het mogelijk om op een vlotte en eenvoudige manier stenoses en overbruggingen te verwisselen. De hoek die de LAD maakt ter hoogte van de bifurcatie met de LCX bedraagt 90° graden.



Figuur 8.5: In vitro model van het vereenvoudigd coronair circuit. Op de figuur staat aangeduid waar buisjes compliant of stijf zijn, telkens met bijhorende lengte en diameter.

8. De actieve tijdsvariabele weerstand

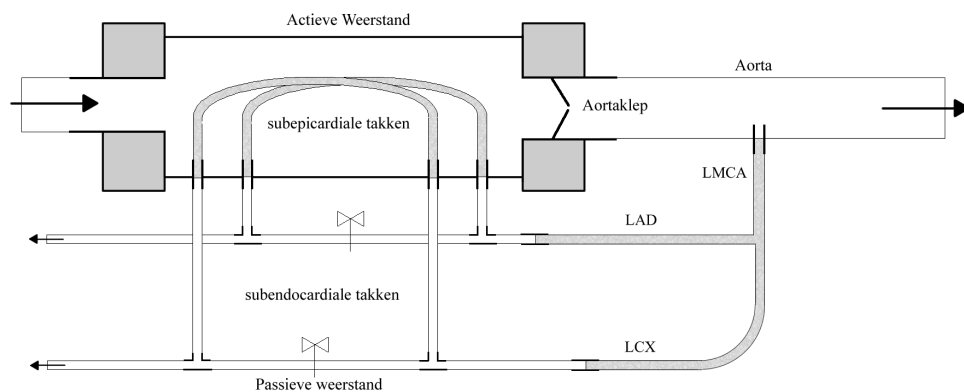
De realisatie van de SFI kan op verschillende manieren. In [80] wordt gebruik gemaakt van een computergestuurde tijdsvariabele coronaire weerstand die tijdens de systole het coronaire debiet inhibeert. Het met lucht gevulde reservoir van de weerstand (zie figuur 8.6) waarin ook de compliante coronaire ligt is via een elektromagnetische on/off klep met een bufferreservoir van het pneumatisch circuit van de cardiovasculaire simulator verbonden. Wanneer de elektromagnetische on/off klep sluit bevindt de tijdsvariabele weerstand zich in de passieve toestand. Wanneer de klep opent wordt de hoge druk van het bufferreservoir op het luchtreservoir overgebracht en wordt de coronaire samengedrukt. Op die manier wordt het stuk coronaire in de actieve weerstand in fase met de systole in het linkerventrikel gecollabeerd.



Figuur 8.6: Tekening van de pneumatische actieve weerstand, gebruikt voor de realisatie van de SFI [80].

In tegenstelling met de huidige opstelling is na de actieve myocardiale weerstand een passief weerstandselement in serie geschakeld in plaats van in parallel. Deze passieve weerstand stelt de weerstand voor van de arteriolen en capillairen in de hartwand. Er wordt dus verondersteld dat de volledige hartwand in dezelfde mate onderhevig is aan de SFI. Op die manier wordt geen onderscheid gemaakt tussen subepicardium en subendocardium. In [22] wordt dezelfde pneumatische eenheid gebruikt.

Voor het huidige model wordt voor de werkwijze van [48] geopteerd (zie figuur 8.7). De variabele weerstand en volume van het subendocardium wordt verwezenlijkt door twee samendrukbare buisjes in een cilinder aan te brengen. Deze cilinder staat rechtstreeks in contact met het ventrikel en geldt dus als een uitbreiding ervan. De twee buisjes in deze cilinder worden verondersteld zich in het subendocardium te bevinden.



Figuur 8.7: Schematische weergave van het concept gebruikt voor de realisatie van de actieve weerstand in het micromodel.

De ventriculaire cilinder werd speciaal voor deze opstelling ontworpen. De cilinder is uit plexiglas vervaardigd zodat door visuele inspectie de werking van de weerstand kan gecontroleerd worden en waardoor ook eventueel scheurtjes in één van de compliante buisjes niet onopgemerkt blijven.

Twee aansluitkoppelen worden op de plexi-buis geschroefd. Aan de ene kant wordt daarop de Harvardpomp aangesloten terwijl aan de andere kant de aortabuis wordt aangebracht. De plexicilinder voorziet in vier uitwendige aansluitingen voor de subendocardiale coronairen (zie figuur 8.10). Inwendig worden de compliante buisjes rechtstreeks op de cilinderwand aangesloten. Deze buisjes zijn uit hetzelfde materiaal (gelaagde silicone) vervaardigd als de epicardiale takken. Ze hebben een lengte van 100 mm en een diameter van 3 mm. [48] gebruikte één compliant buisje van 100 mm en een diameter van 4 mm. In de huidige opstelling is het variabele volume dus iets groter. De equivalente stromingsweerstand van de twee buisjes samen is anderhalf keer de weerstand van 1 buisje van 4 mm. Hadden we 2 buisjes van 2.8 mm diameter gebruikt dan was het variabele volume gelijk aan dat van

1 buisje van 4 mm maar was de doorstromingsweerstand dubbel zo groot. Er is dus voor een compromis geopteerd.

Distaal van de cilinder komen de subepicardiale en subendocardiale takken via een T-vormig hulpstuk opnieuw samen. Distaal van het T-stuk wordt het coronair debiet zonder verdere weerstand op atmosferedruk geloosd.

Op de plexibuis wordt een aansluitstuk voor een druksensor voorzien en bovenaan wordt een ontluchtingsventiel aangebracht. Hierop is het mogelijk een spuit aan te brengen waarmee de cilinder luchtledig kan worden gezogen.

9. Het ondersteunend kader

Om reproduceerbare metingen uit te voeren over een lange tijdsspanne is een stabiele opstelling vereist. Het micromodel wordt daartoe ondersteund door een vast kader. De epicardiale coronairen worden op deze ondersteuning steeds op dezelfde manier gerangschikt. Op die manier is de geometrische configuratie van het micromodel doorheen alle metingen gelijk.

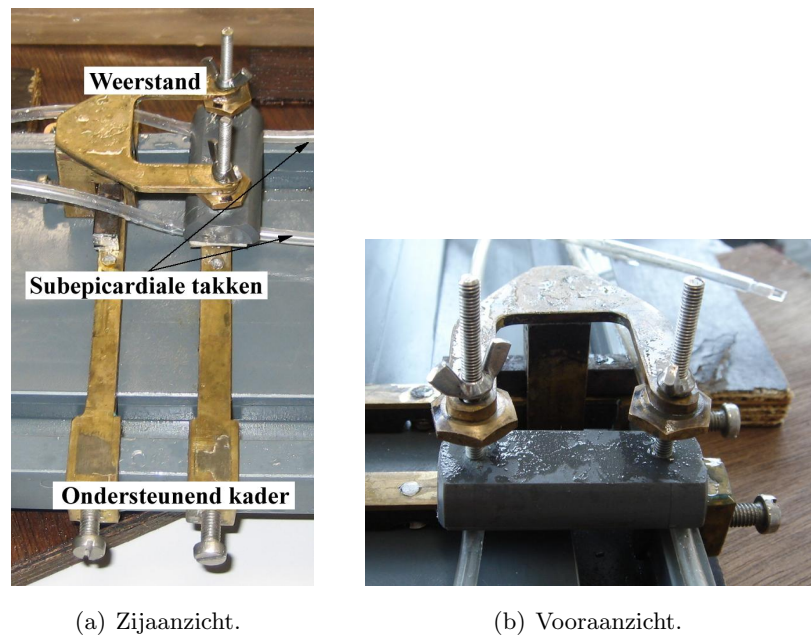
10. De passieve coronaire weerstand

De passieve coronaire weerstand bevindt zich in het huidige model ter hoogte van de subepicardiale coronairen en wordt op het ondersteunend kader bevestigd. In tegenstelling tot het model in [80] staat deze weerstand in parallel met de actieve weerstand. De weerstand laat via twee regelschroeven toe het debiet door beide subepicardiale takken apart te regelen (zie figuur 8.8). Net als bij de systeemweerstand bepaalt de doorstroomsectie het weerstandsniveau. Een minieme bijstelling van de regelschroeven kan door de vorm van relatie 2.5 een significante debietswijziging induceren. De stabiliteit van de montage van de weerstand is dan ook van groot belang.

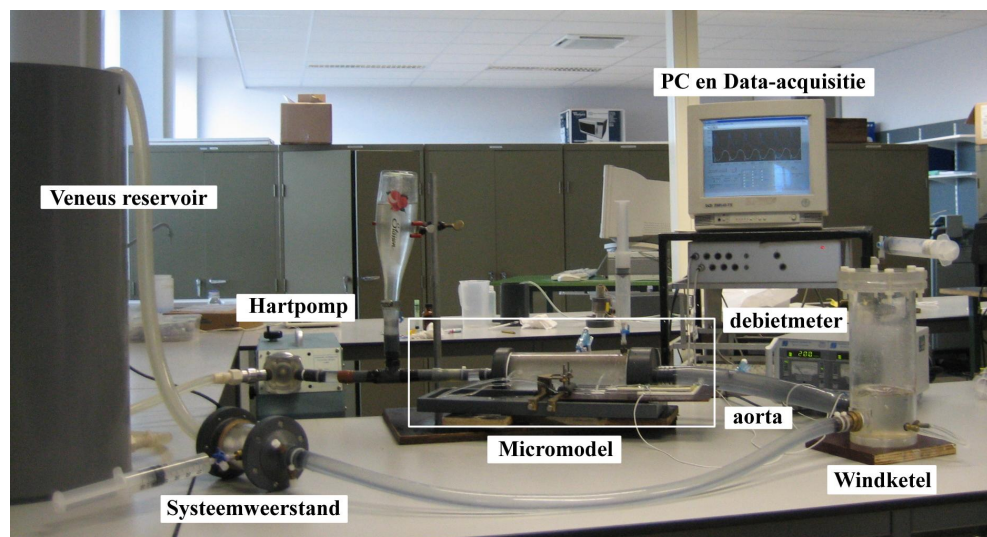
11. Het fluïdum

Als fluïdum wordt een water-glycerinemengsel gebruikt dat op kamertemperatuur een gelijkaardige dynamische viscositeit vertoont als bloed op 37°C, namelijk 3.5 mPa.s. De verhouding is 30% glycerine en 70% water. De densiteit bedraagt 1060 kg/m³ [22].

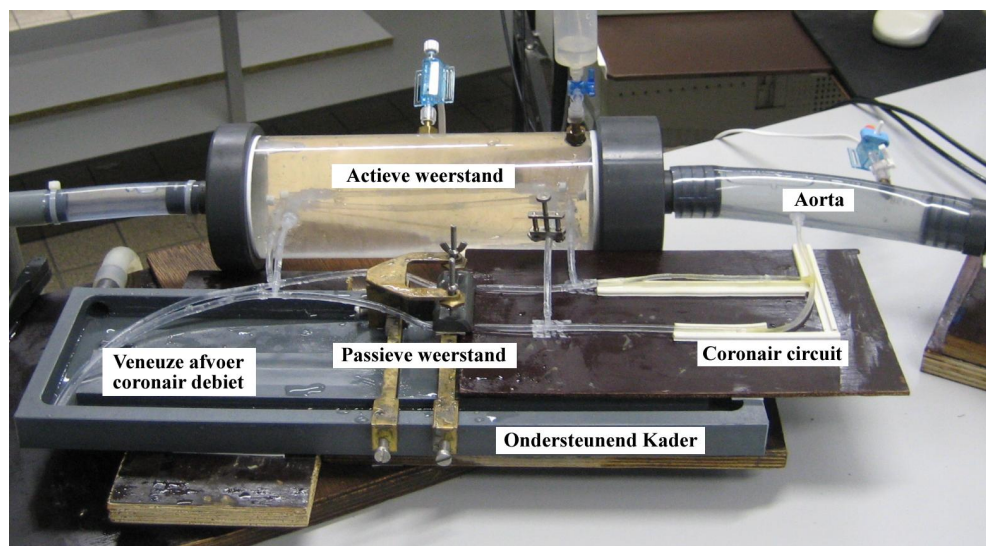
In figuur 8.9 wordt een overzicht getoond van de volledige experimentele opstelling. Het micromodel wordt in figuur 8.10 uitvergroot.



Figuur 8.8: Foto's van de in vitro realisatie van de passieve coronaire weerstand.



Figuur 8.9: Foto van de volledige experimentele opstelling.



Figuur 8.10: Foto het micromodel.

Hoofdstuk 9

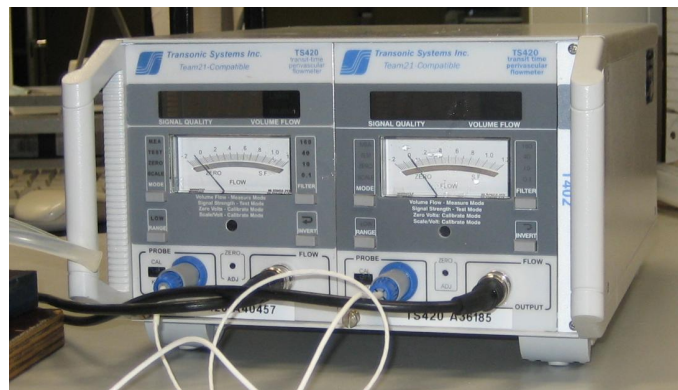
Optimalisatie van het model

Eens het model volledig opgebouwd is, kan er voor het eerst fluïdum door worden gestuurd om lekken te detecteren en om de werking van de kleppen na te gaan (watertest). Het laat ook toe de werking van de actieve weerstand te controleren.

9.1 De meetapparatuur

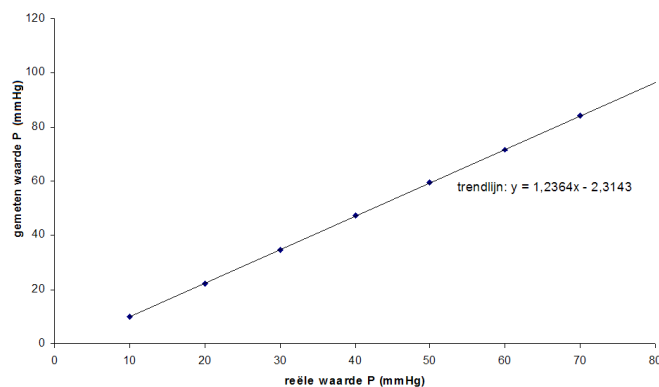
De aortadruk en ventrikeldruk worden opgemeten met behulp van 2 druktransducers (DT-XX Becton Dickinson). Voor de debietmeting wordt gebruik gemaakt van twee *Transonic TS420 Perivascular* modules gemonteerd in een *T402 console* (Transonic Systems Inc, New York, Verenigde Staten)(zie figuur 9.1). Op elk van de modules wordt een meetprobe aangesloten van de *PR/PS-series* (zie bijlage B). Het zijn probes die bij in vivo experimenten op ratten worden gebruikt. Voor de metingen wordt gebruik gemaakt van de 2.5PS en de 3PS probe. De debietmeetmodules zijn voorzien van een indicator die de kwaliteit en de sterkte van het signaal door middel van een schaalverdeling van 0 tot 5 beoordeelt. Elke debietmeting is uitgevoerd bij een signaalkwaliteit van minimum 3/5. Het is enkel mogelijk het debiet te meten op de compliantie delen van het circuit en mits het gebruik van een voldoende hoeveelheid transmissiegel.

De gebruikte druk- en debietsensoren worden door een acquisitiemodule uitgelezen op een pc en via een meetmodule in LabVIEW (National Instruments Inc.) gevisualiseerd. Op de pc verschijnt een spanning, evenredig aan de opgemeten druk of debiet. Het is steeds nodig het verband tussen spanning en gemeten grootte nauwkeurig te bepalen door middel van herhaaldelijk ijken. Bij de debietmeters is een ijkingsfunctie met twee referentiesignalen ingebouwd. Controle van het nulsignaal en bijvoorbeeld een signaal van 200 ml/min met de uitgelezen waarde door de acquisitiemodule volstaat als ijking. Bij de drukmetingen wordt voor en na elke reeks metingen een ijkmeting uitgevoerd. Deze ijkmetingen gebeuren door middel van een vloeistofkolom. Op die manier wordt een voldoende nauwkeurige ijkingskarakteristiek berekend. De onderstaande



Figuur 9.1: Een T402 meetconsole van Transonic Systems Inc.

grafiek toont een voorbeeld van zo'n karakteristiek. De vergelijking van de trendlijn legt het verband vast tussen de uitgelezen waarde en de reële druk. Drukken tot 70 mmHg maken deel uit van de calibratie.

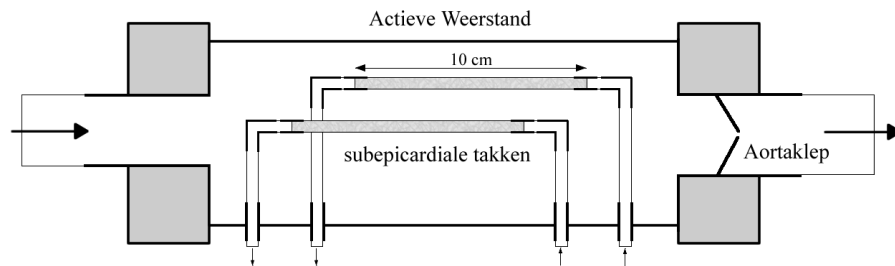


Reële druk [mmHg]	Uitgelezen waarde op pc
10	10.0
20	22.4
30	34.8
40	47.2
50	59.6
60	71.8
70	84.2

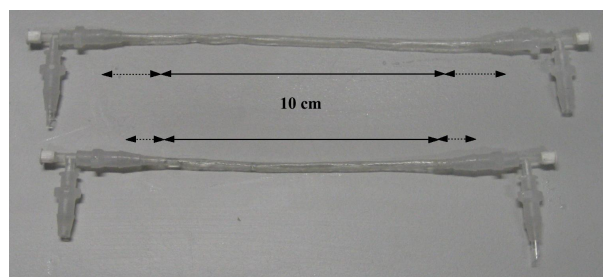
Tabel 9.1: Ijkingskarakteristiek.

9.2 Eerste metingen

Tijdens een eerste test wordt knik in de inwendige compliante buisjes van de actieve weerstand vastgesteld. Hierdoor is het subendocardiaal debiet zo goed als nihil. Als oplossing wordt voorgesteld de compliante buisjes niet rechtstreeks op de wand van de cilinder aan te sluiten maar ze met behulp van een stijve hulpconstructie in een rechte lijn in de cilinder in te bouwen (zie figuur 9.2 en foto 9.3). Een tweede experiment leert dat knik nu niet meer voorkomt en dat de buisjes mooi open en dicht gaan.



Figuur 9.2: Uitvoering van de actieve weerstand met een inwendige stijve hulpconstructie om knik te voorkomen.



Figuur 9.3: Foto van de in vitro realisatie van de coronairen in de actieve weerstand.

METING 1

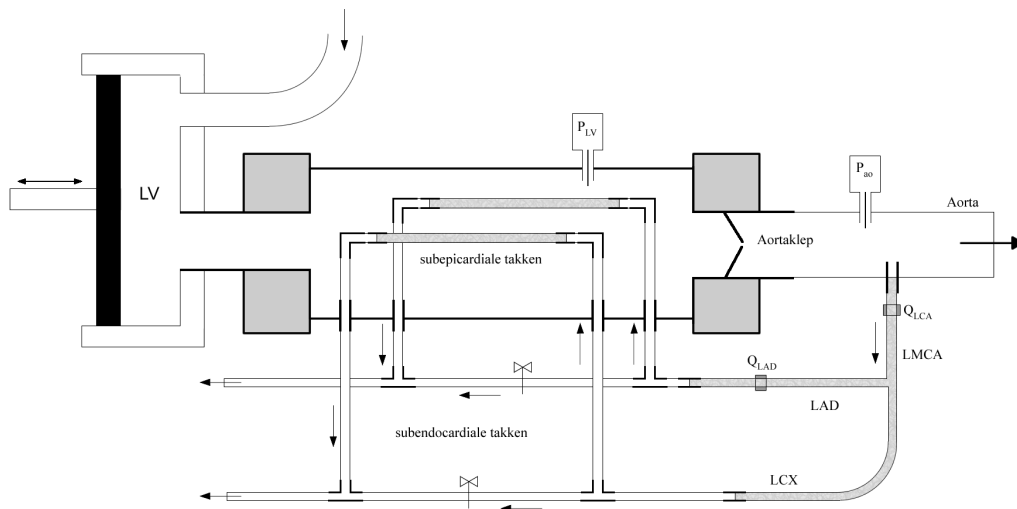
Nu kan een eerste meting van de aortadruk P_{ao} en coronair debiet Q_{LCA} gebeuren. Tegelijk wordt ook de ventrikeldruk P_{LV} gemeten. Figuur 9.4 toont de plaatsen waar debieten en drücken worden opgenomen. Bij deze eerste meting wordt nog niet strikt rekening gehouden met de fysiologische waarden van P_{ao} en Q_{LCA} maar is het eerder de bedoeling een kwalitatief idee te krijgen van de output van het model.

9.2.1 Aorta- en ventrikeldruk

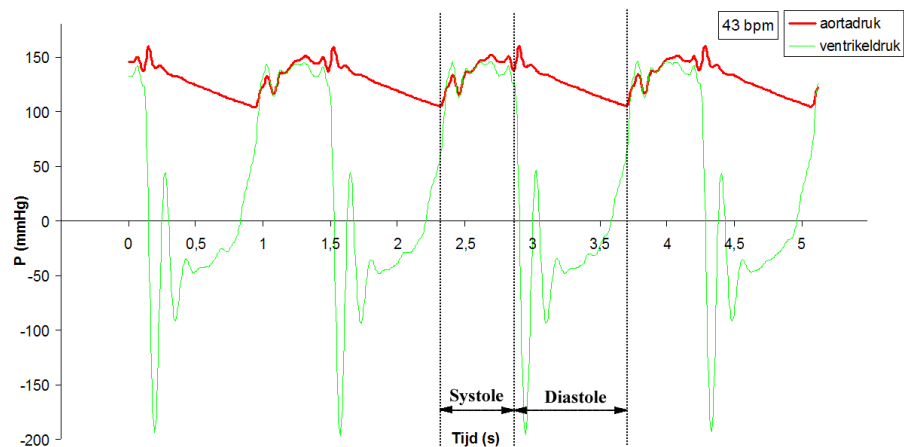
Uit het P_{LV} -profiel in figuur 9.5 is duidelijk het moment af te leiden waar de aortaklep opent en sluit. Deze twee tijdstippen leggen de systole vast. Het sluiten van de aortaklep (i.e. het einde van de systole) vindt een tijdje na de maximale systolische aortadruk plaats. Het is het moment waar de zuiger van de Harvardpomp door zijn bovenste dode punt gaat en het wordt gekenmerkt door een scherpe daling in de ventrikeldruk wat wijst op een nogal abrupte sluiting van de aortaklep.

Op figuur 9.5 is te zien dat P_{LV} progressief stijgt door de diastolische vulling tot wanneer de aortadruk, die tijdens de diastole is blijven dalen, wordt bereikt en de aortaklep opent. Dit luidt het begin in van een nieuwe systole.

Het profiel van de aortadruk is kwalitatief in overeenstemming met fysiologische curves (zie figuur 9.6) maar is onderhevig aan nogal wat oscillaties tijdens de systole. Bovendien is de drukpiek bij



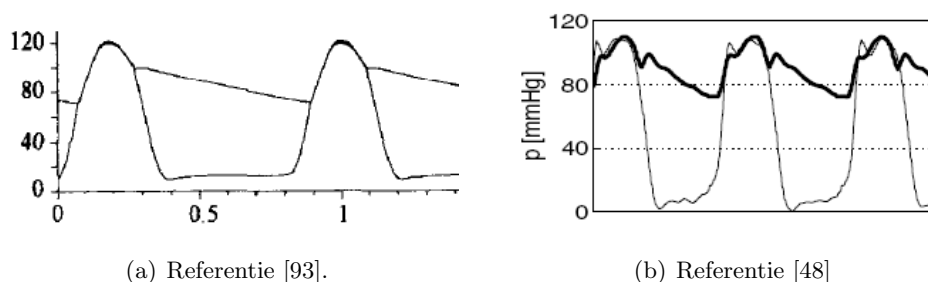
Figuur 9.4: Uitvoering van de actieve weerstand met een inwendige stijve hulpconstructie om knik te voorkomen.



Figuur 9.5: Aortadruk en ventrikeldruk bij meting 1.

het sluiten van de aortaklep, de dicrotic notch, zeer prominent aanwezig (19 mmHg piek naar piek) en is de amplitude ervan (109 mmHg) groter dan de SBP. Dit is niet in overeenstemming met in vivo profielen en wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de opbouw van een drukgolven in de aorta met reflecties op de windketel.

De onderdruk in de actieve weerstand (die eigenlijk een uitbreiding is van het ventrikel) is bovendien zeer sterk negatief (-196 mmHg) terwijl de fysiologische minimum ventrikeldruk niet of nauwelijks niet onder nul gaat (zie figuur 2.14 en 9.6). De sterk negatieve druk die we opmeten wordt veroorzaakt door de zuiger die tijdens de diastole vloeistof aanzuigt uit het veneus reservoir (zie figuur 9.4). Hierbij wordt een onderdruk gecreëerd die door de gesloten aortaklep ook in het ventrikel heerst.



Figuur 9.6: Theoretische profielen van de aorta- en ventrikeldruk.

9.2.2 Debiet door de LCA

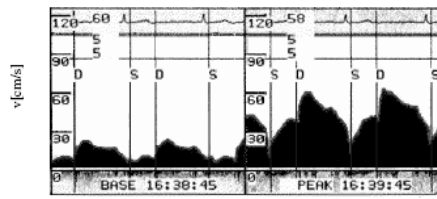
9.2.2.1 Literatuur

In de literatuur zijn verschillende profielen van coronaire debieten te vinden (zie figuur 9.7). Als we de bloedaccumulatie in de coronairen gelijk aan nul nemen of met andere woorden de coronairen stijf onderstellen, mogen we algemeen debiet- en snelheidsprofielen over elkaar leggen. In [48] wordt het in vivo coronair snelheidsprofiel in de LCA weergegeven (figuur 9.7(a)). Links in figuur 9.7(a) wordt de toestand in basale omstandigheden gegeven en rechts staat de hyperemische toestand. Het profiel links lijkt sterk op het debietprofiel van figuur 9.7(b) maar ook het profiel onder hyperemie vertoont sterke gelijkenissen.

Het theoretisch debietprofiel in figuur 9.7(c) wijkt tijdens de diastole af van de twee voorgaande profielen. Het debiet daalt hier geleidelijk in de plaats van een plateau te vormen. In figuur 9.7(d) is de SFI dan weer zeer sterk uitgesproken.

De opmerkelijke verschillen zijn grotendeels te wijten aan de plaats waar het debiet in het coronaire netwerk wordt opgenomen. Simulaties met behulp van lumped parameter modellen tonen aan dat de vorm van het profiel sterk plaatsafhankelijk is. Pietrabissa [93] simuleerde het debiet op verschillende plaatsen in het coronaire netwerk. De resultaten worden in figuur 9.8 getoond. Het valt op dat het debiet door de LCA en de LAD (figuur 9.8(b) en figuur 9.8(c)) weinig lijkt op de profielen van figuur 9.7. Wel is er een sterke gelijkenis tussen het profiel in de tweede septale tak van de LAD (figuur 9.8(d)) en het profiel in figuren 9.7(a) en 9.7(b).

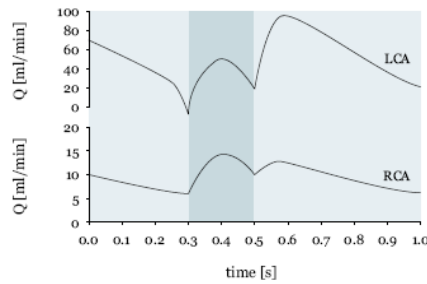
In [13] wordt eveneens het debiet door de LAD en de LCX en hun voornaamste aftakkingen berekend (zie figuren 9.9(a) en 9.9(b)). Dit maal is het numeriek model gebaseerd op de geometrie van een echt varkenshart (zie figuur 9.9(c)). De bijhorende profielen lijken zeer sterk op die in figuur 9.7(c).



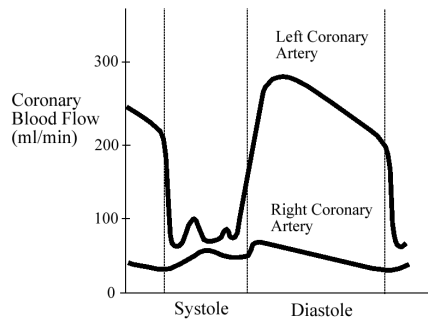
(a) Een *in vivo* Doppler-snelheidsprofiel in de LCA: links basale toestand, rechts hyperemische toestand [48].



(b) Debiet in een niet nader genoemde coronaire [81].

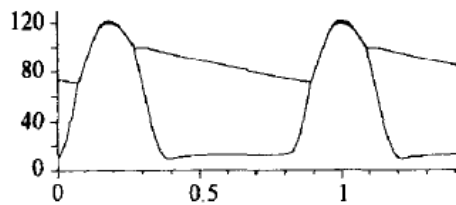


(c) Debiet in LCA en RCA [8].

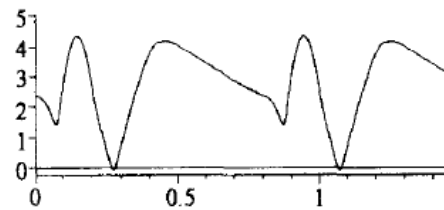


(d) Debiet in LCA en RCA [54].

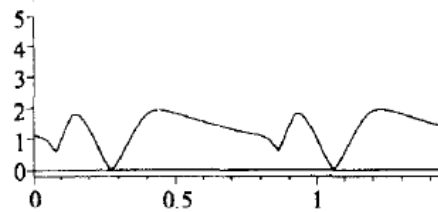
Figuur 9.7: Coronaire debieten in LCA en RCA van verschillende auteurs.



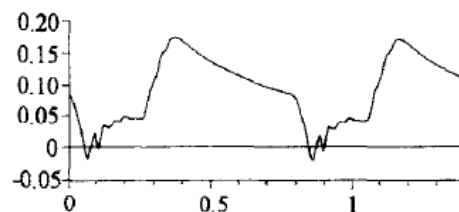
(a) Druk in aorta en ventrikel



(b) Druk in de LCA

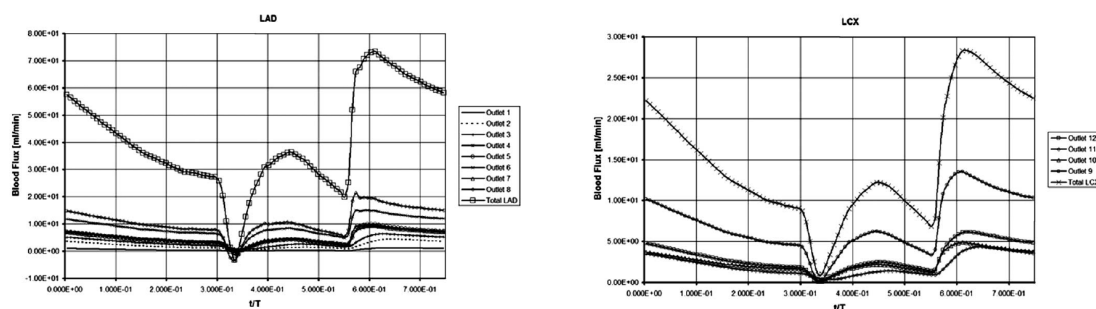


(c) Druk in de LAD



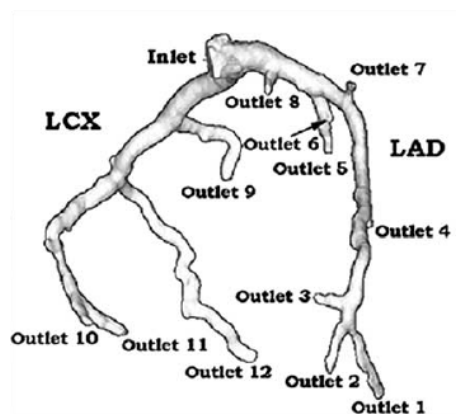
(d) Druk in de SPT2 (2^{de} septale tak)

Figuur 9.8: Debieten op verschillende plaatsen in het coronaire net, berekend met een lumped parameter model [93].



(a) Debieten in de LAD en aftakkingen van de LAD.

(b) Debieten in de LCX en aftakkingen van de LCX.



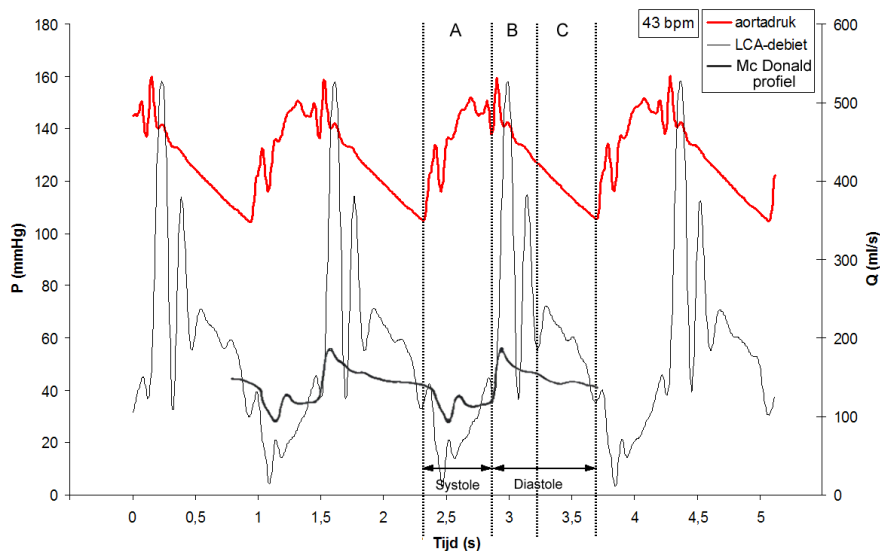
(c) Geometrie van het coronaire netwerk.

Figuur 9.9: Debieten in LCA en LAD berekend met een numeriek model op basis van het coronaire netwerk in een varkenshart [13].

9.2.2.2 Interpretatie van de meetresultaten (meting 1)

In figuur 9.10 wordt naast P_{ao} ook het Q_{LCA} weergegeven. Dit wordt met de 2.5PS probe in de LCA opgemeten, een tweetal centimeter voor de bifurcatie. Bij het sluiten van de aortaklep worden de subendocardiale coronairen door de grote negatieve druk in de actieve weerstand plots opengetrokken. Dit veroorzaakt een grote debietpiek ($Q_{LCA,max}$) die tijdens de diastole wordt uitgedempt. Met de dalende aortadruk daalt ook het coronaire debiet. Het minimum debiet ($Q_{LCA,min}$) wordt een fractie van een seconde na het openen van de aortaklep bereikt. Op dat moment zijn de subendocardiale coronairen reeds afgesloten. Tijdens de systole stijgt Q_{LCA} o.i.v. de stijgende aortadruk. Enkel de subepicardiale takken die niet onderhevig zijn aan de SFI voeren nu debiet. Wanneer we het profiel van Q_{LCA} in grafiek 9.10 met de profielen van figuren 9.7, 9.9 en 9.8 vergelijken, merken we het meest gelijkenissen met figuur 9.7(b) en figuur 9.8(d). In figuur 9.10 wordt het Mc Donald-profiel [81] van figuur 9.7(b) over het opgemeten debiet gelegd.

Het debietprofiel in grafiek 9.10 kan ruwweg in drie zones opgedeeld worden. Eerste zone is de systolische zone (A), daarna komt de transiënt-diastolische zone (B) en uiteindelijk de diastolische zone (C). Het grootste verschil met profielen uit de literatuur situeert zich in de transiënt-diastolische zone waar een zeer grote debietspiek ($Q_{LCA,max} = 528 \text{ ml/min}$) bij het sluiten van de aortaklep optreedt. Het reduceren van $Q_{LCA,max}$ zal in een optimalisatieproces één van de hoofddoelen zijn.



Figuur 9.10: Aortadruk en coronair debiet Q_{LCA} bij meting 1. A: systolische zone, B: transiënt-diastolische zone, C: diastolische zone. Ook het profiel van figuur 9.7(b) is weergegeven.

Meting 1 werd onder de kwantitatieve voorwaarden van tabel 9.2 gedaan. In het vervolg van de scriptie wordt met $P_{ao,min}$ de minimale of diastolische aortadruk bedoeld, $P_{ao,max}$ is gelijk aan de SBP, $P_{ao,gem}$ is de gemiddelde aortabloeddruk, P_{LV} is de druk in het linkerventrikel, Q_{LCA} is het gemiddeld debiet door de LCA, $Q_{LCA,max}$ is het maximale debiet door de LCA (en is meestal gelijk aan de waarde van de debietspiek net na het sluiten van de aortaklep), Q_{LAD} is het debiet door de LAD zonder stenose, Q_{sten} is het debiet door de stenose in de LAD (dus voor de anastomose), Q_{post} is het LAD-debiet net na de anastomose en Q_{fl} is het debiet door de flow limiter.

Om de SFI te kwantificeren wordt het aandeel van het systolische en diastolische debiet tijdens één cyclus berekend. Nemen we van voorgaand experiment de cyclus tussen 0.95 s en 2.33 s dan loopt de systole tot 1.51 s. Daarmee neemt de systole 41% van de tijdsduur van de hartritme voor zijn rekening. Het gemiddelde systolische debiet is 1.46 ml/s, dat van de diastole bedraagt 4 ml/s of 2.74 keer dat van de systole. Het totale systolische volume tijdens één hartritme is 0.824 ml, dat van de diastole 3.258 ml. Hiermee wordt slechts 20% van het slagvolume tijdens de systole geleverd. Het model realiseert dus weldegelijk een extra weerstand tijdens de systole.

Meting 1		
Grootheid	Dimensie	Getalwaarde
Hartritme	[bpm]	43
P_{LV}	[mmHg]	-195.6
$P_{ao,min}$	[mmHg]	104
$P_{ao,max}$	[mmHg]	150
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	129
Q_{LCA}	[ml/min]	185
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	528

Tabel 9.2: Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 1.

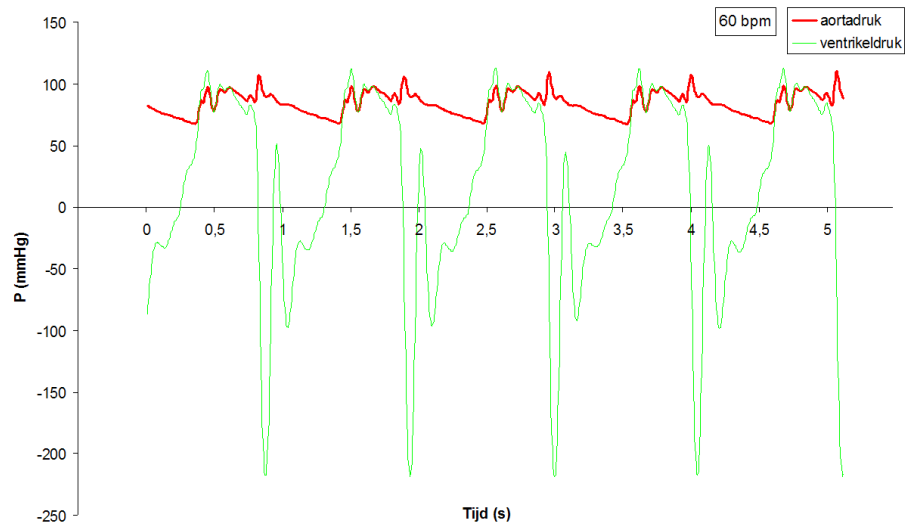
Meting 1 was een eerste voorzichtige poging om een idee te krijgen van de output van het model, vandaar het lage hartritme. In de volgende metingen wordt het hartritme verhoogd en wordt de invloed op de curves onderzocht.

METING 2 EN 3

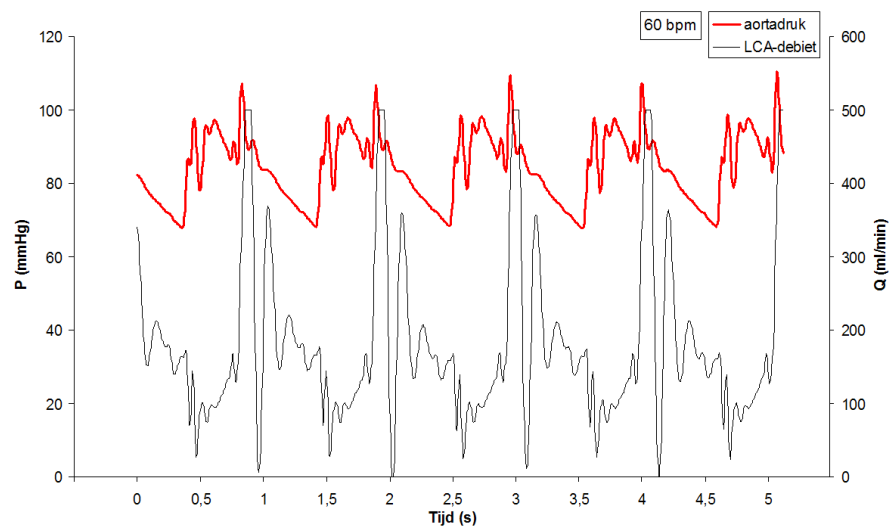
Het hartritme wordt nu tot respectievelijk 60 bpm en 70 bpm verhoogd. Uit figuur 9.11 blijkt dat de onderdruk in de actieve weerstand onder de -200 mmHg duikt (zie ook tabel 9.3). Het piekdebiet in figuur 9.12 is nog iets meer uitgesproken. De piek wordt door de meetapparatuur begrensd op 500 ml/min. De uitdemping van de piek is bovendien veel slechter als bij 43 bpm. P_{ao} blijft niet gespaard van de introductie van nog meer oscillaties. Bij 70 bpm is de situatie zo mogelijk nog slechter. De uitdemping van de debietpiek schommelt nu tot onder nul (zie figuur 9.13). Aangezien we met ons model tot 87 bpm willen gaan dringt zich een structurele oplossing op om $Q_{LCA,max}$ te beperken.

Kwantitatief			
Grootheid	Dimensie	Meting 2	Meting 3
Hartritme	[bpm]	60	70
P_{LV}	[mmHg]	-218.5	-222,6
$P_{ao,min}$	[mmHg]	67.6	84.6
$P_{ao,max}$	[mmHg]	110.5	127.6
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	84.4	102.9
Q_{LCA}	[ml/min]	176.3	188.6
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	>500	>500

Tabel 9.3: Kwantitatieve karakteristieken van meting 2 en 3.



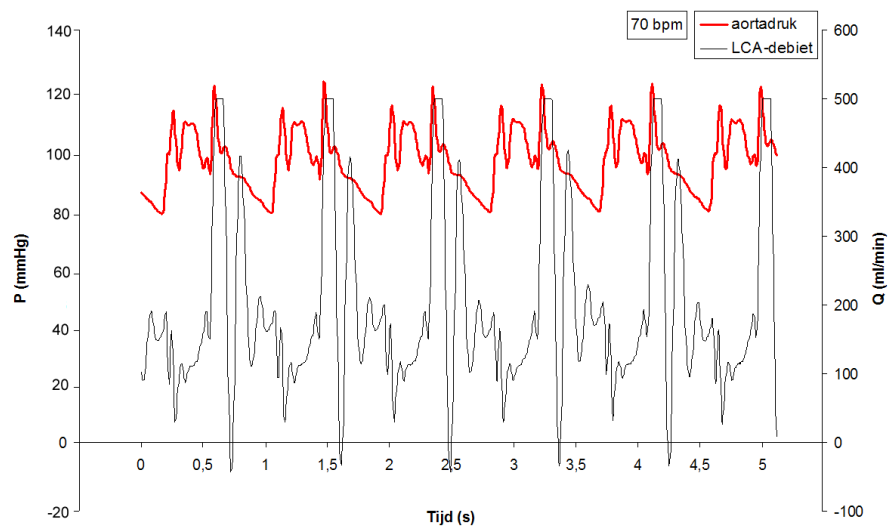
Figuur 9.11: P_{ao} en P_{LV} bij meting 2.



Figuur 9.12: P_{ao} en Q_{LCA} bij meting 2.

Om het model te optimaliseren dienen eerst de mogelijke oorzaken voor de hoge debietspiek onderscheiden te worden. Zoals reeds aangehaald, treedt bij het sluiten van de aortaklep een zeer groot drukverschil op tussen de aorta en de actieve weerstand. Dit komt enerzijds door de grote onderdruk in de ventrikulaire cilinder en anderzijds door de hoge aortadruk op dat moment (wegens de significante aortic notch). Hierdoor worden de buisjes zeer abrupt opengetrokken. Gedreven door de hoge aortadruk zal het coronair debiet zeer snel gebruik maken van deze extra doorgang. Dit veroorzaakt de grote dQ/dt .

Daarnaast kan ook het volume van de twee opengetrokken buisjes in beschouwing genomen worden. Beide buisjes zijn 10 cm lang en hebben een diameter van 3 mm. Hun gezamenlijk



Figuur 9.13: P_{ao} en Q_{LCA} bij meting 3.

volume bedraagt 1.41 ml. Dit betekent dat 1.41 ml extra fluïdum in een fractie van een seconde aangezogen wordt. Tegenover de 4.082 ml coronair debiet per hartslag van meting 1 is dit een niet te verwaarlozen hoeveelheid die deels verantwoordelijk kan zijn voor de piek.

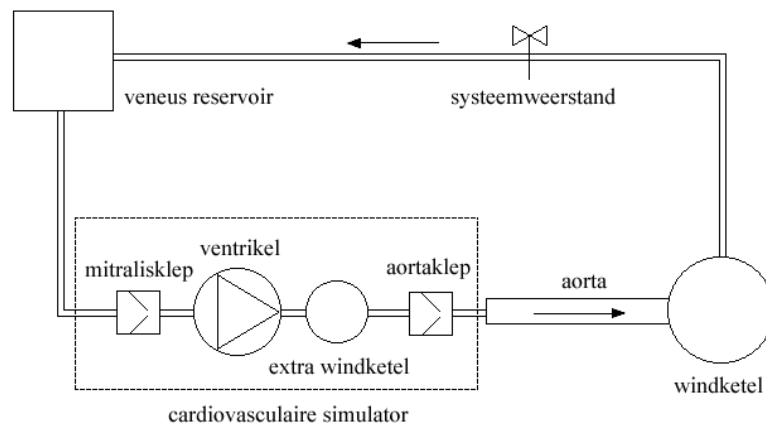
Samenvattend kan het experimentele model op drie punten geoptimaliseerd worden:

1. Beperken van de sterk negatieve druk in de actieve weerstand
2. De golfvorm van de aortadruk optimaliseren zodat de dicrotic notch minder prominent aanwezig is
3. Het inkorten van de subendocardiale coronairen in de actieve weerstand

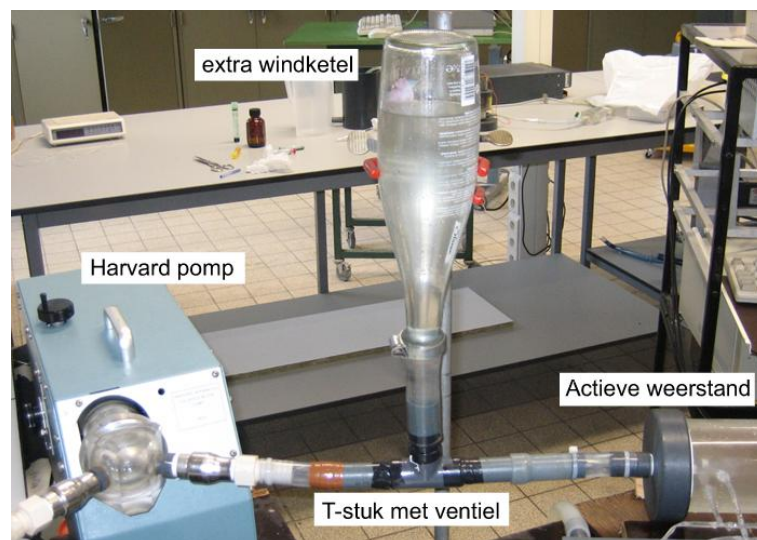
9.3 Optimalisatie

9.3.1 Beperken van de onderdruk in de actieve weerstand

Eén manier om de onderdruk te beperken is het inbouwen van een afgesloten vloeistofreservoir tussen de Harvardpomp en de ventrikulaire cilinder (zie figuur 9.14). Op die manier zou de pomp voor een deel moeten aanzuigen uit dit reservoir in plaats vanuit de actieve weerstand. Bovendien zorgt de hydrostatische druk van de vloeistofkolom in het reservoir voor een zekere overdruk in de cilinder waardoor een deel van de daar heersende onderdruk wordt gecompenseerd. Het reservoir dat we gebruiken bestaat uit een omgekeerde fles, een statief en een plastic T-stuk dat voorzien is van een ventiel (zie figuur 9.15). Hiermee kan lucht aan de fles worden toegevoegd maar is het onmogelijk vloeistof uit de fles te halen. De waterkolom in de fles is ongeveer 30 cm hoog zodat de extra hydrostatische druk ongeveer 22 mmHg bedraagt.



Figuur 9.14: Aangepast schema van het macromodel met een extra windketel tussen de hartpomp en de aortaklep.



Figuur 9.15: Foto van de extra windketel.

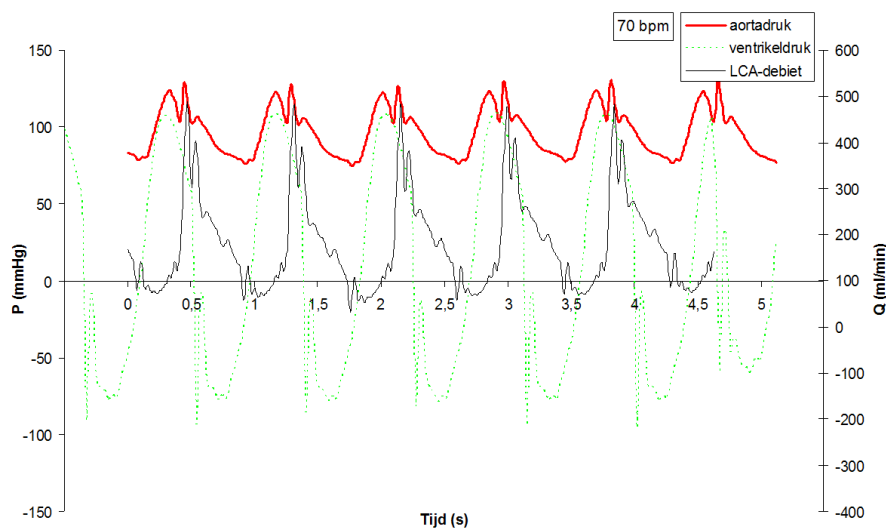
METING 4

Meting 3 wordt nu hernomen met toevoeging van een extra reservoir. Deze is gevuld met vloeistof tot op een viertal centimeter van de bodem. In feite is het reservoir niets anders dan een extra windketel. Met de fles is er dus ook een extra compliantie ingevoerd. Dit is voelbaar bij de afregeling van de perifere windketel. Deze windketel moet nu tot op een zestal centimeter van de top met vloeistof gevuld worden om een fysiologische SBP te bereiken. Hierdoor bedraagt het luchtvolume in de windketel nu ongeveer 0.4 l waar dat voordien 1.1 l was. De fles en de perifere windketel vervullen nu samen de functie van de ene systeemwindketel voordien. De fles heeft echter geen fysiologisch equivalent en wordt puur uit optimalisatieoverwegingen ingebouwd. P_{ao} ,

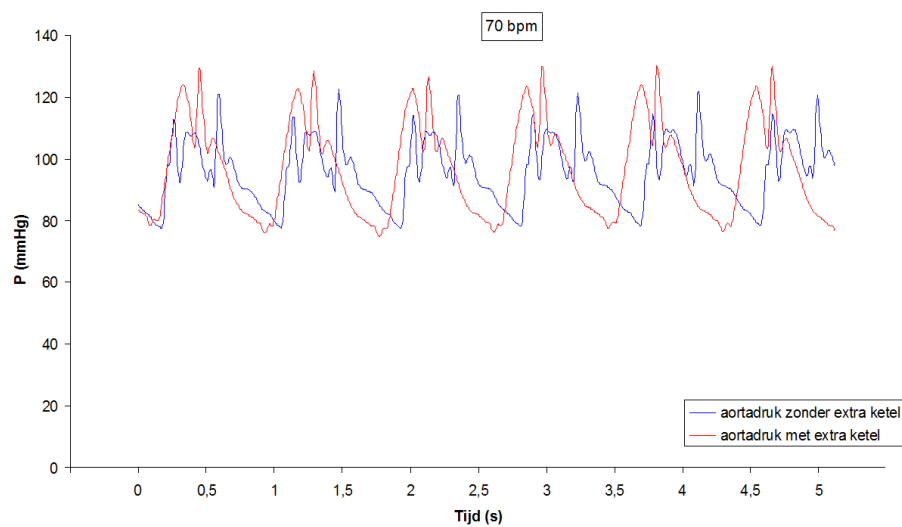
Q_{LCA} en P_{LV} bij 70 bpm worden in figuur 9.16 getoond. Zoals beoogd is de onderdruk zeer sterk gereduceerd: van -220 mmHg naar -95.4 mmHg (zie tabel 9.4). De invloed op $Q_{LCA,max}$ is echter beperkt. Deze is nog steeds zeer groot (488.9 ml/min). Wat wel verdwenen is in vergelijking met meting 3, is de sterk schommelende uitdemping van de piek. Waarschijnlijk heeft dit ook te maken met het grotere vloeistofvolume en dus kleinere luchtvolume in de afwaartse ketel. De veerconstante van de pneumatische veer is daardoor vergroot van 626 N/m naar 1664 N/m. Hierdoor oscilleert het vloeistofniveau in de ketel minder en worden er minder golven doorheen het model geïnduceerd. Dit heeft ook duidelijk een invloed P_{ao} die nu veel minder rimpel vertoont (zie figuur 9.17).

Kwantitatief			
Grootheid	Dimensie	Meting 3	Meting 4
Hartritme	[bpm]	70	70
P_{LV}	[mmHg]	-220	-95.4
$P_{ao,min}$	[mmHg]	84.4	74.8
$P_{ao,max}$	[mmHg]	127.6	130.4
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	102.9	97.1
Q_{LCA}	[ml/min]	188.6	183.5
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	>500	488.9

Tabel 9.4: Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 3 en 4.



Figuur 9.16: P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 4.

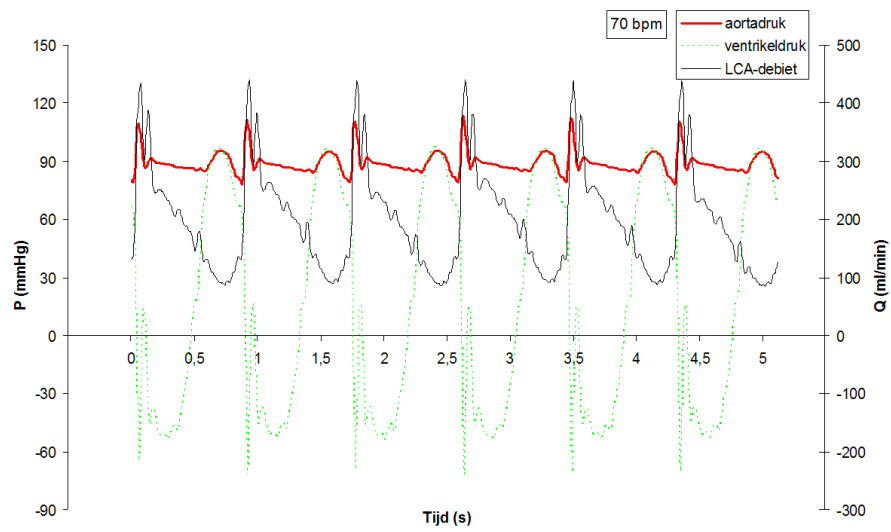


Figuur 9.17: Vergelijking van P_{ao} bij meting 3 zonder extra windketel en meting 4 met extra windketel.

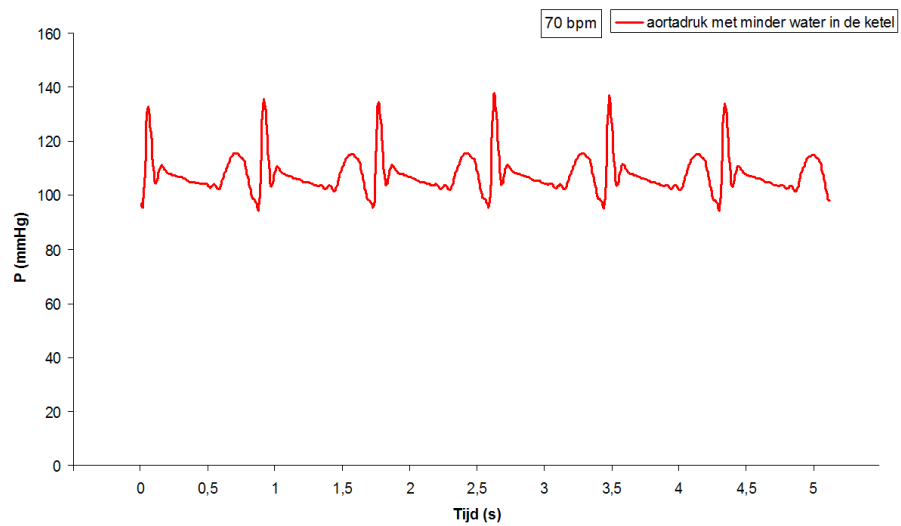
METING 5

In een tweede poging om $Q_{LCA,max}$ naar beneden te halen wordt het luchtvolume in de fles vergroot. De fles is nu voor de helft met lucht en voor de helft met vloeistof gevuld. Doordat het groter luchtvolume in de fles nu meer kan uitzetten in vergelijking met het kleine volume van meting 4 zuigt de pomp nu voor een groot deel aan uit de fles. Hierdoor daalt ook het aangezogen debiet uit het veneus reservoir.

Figuur 9.18 toont de resultaten. De onderdruk in de weerstand is gedaald van -95.4 mmHg naar -72.1 mmHg. De invloed op $Q_{LCA,max}$ blijft echter beperkt: een daling met 48 ml/min (zie tabel 9.5). P_{ao} is bovendien sterk vervormd door de extra compliantie die met opwaartse ketel is ingevoerd (zie figuur 9.19). De pomp zuigt voor een groot deel aan uit de fles waardoor de CO sterk is gedaald. Hierdoor moet de systeemweerstand bijna volledig afgesloten worden om $P_{ao,gem}$ op niveau te krijgen. Dit levert problemen op bij lage hartritmes omdat daar de CO nog lager is. Ook hogere hartritmes zijn problematisch aangezien daar hogere gemiddelde aortadrukken dienen gehaald te worden. Zelfs met volledig afgesloten perifere weerstand (dus met CO gelijk aan het coronair debiet) wordt de vereiste gemiddelde aortadruk niet gehaald. Hetzelfde probleem stelt zich bij 70 bpm als we nog minder vloeistof in de fles doen. De CO is met een gesloten perifere weerstand nul en de aortadruk komt niet meer op niveau.



Figuur 9.18: P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 5.



Figuur 9.19: P_{ao} bij meting 5.

Kwantitatief			
Grootheid	Dimensie	Meting 4	Meting 5
Hartritme	[bpm]	70	70
P_{LV}	[mmHg]	-95.4	-72.1
$P_{ao,min}$	[mmHg]	74.8	78.1
$P_{ao,max}$	[mmHg]	130.4	113.3
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	97.1	89.1
Q_{LCA}	[ml/min]	183.5	196.3
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	488.9	440.1

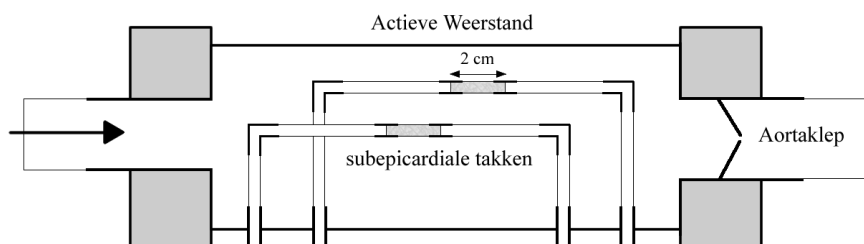
Tabel 9.5: Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 4 en 5.

Om te voorkomen dat de pomp volledig uit de fles aanzuigt (en dus de CO gelijk aan nul is) in plaats van uit het veneus reservoir zou een extra persklep tussen de pomp en de fles kunnen geplaatst worden. Op deze manier wordt echter een afgesloten volume tussen deze persklep en de aortaklep gecreëerd. De pomp genereert geen onderdruk meer in de actieve weerstand en de buisjes worden niet meer opengetrokken: de werking van de actieve weerstand gaat verloren.

Uit deze eerste optimalisatie-ingreep blijkt het invoeren van een extra windketel tussen de Harvardpomp en de actieve weerstand een positieve invloed te hebben op de vorm van de P_{ao} en Q_{LCA} . Het hoge piekdebiet blijft echter prominent.

9.3.2 Inkorten van de subendocardiale coronairen

Een tweede optimalisatiepiste was het inkorten van de compliante buisjes in de actieve weerstand. Door enkel een kort eindje compliant uit te voeren en de rest in stijve buis wordt het variabel volume beperkt. De ventrikelwerking zou bewaard moeten blijven aangezien uit eerdere visuele inspectie bleek dat de buisjes over de volledige lengte sloten en open gingen. De lengte van het compliante deel van de buisjes wordt van 10 cm naar 2 cm gereduceerd (zie figuur 9.20).



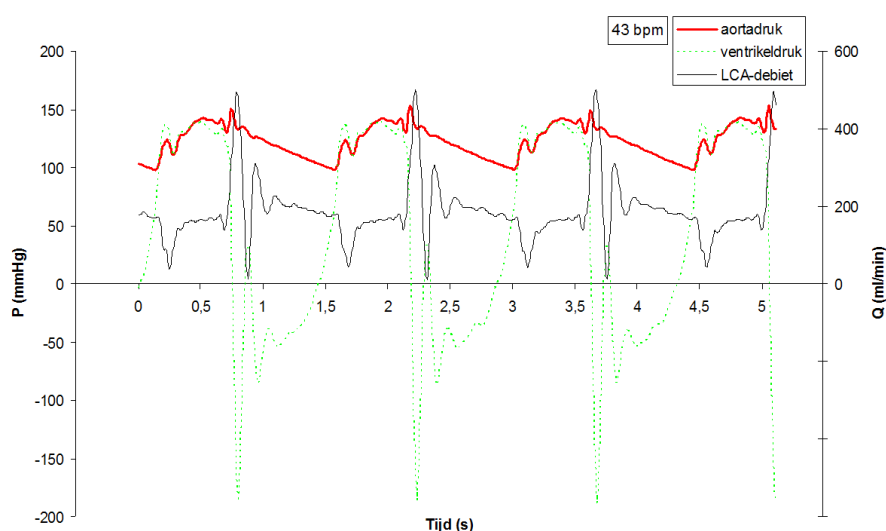
Figuur 9.20: Tekening van de actieve weerstand met verkorte coronairen.

METING 6

We hernemen meting 1 (43 bpm). De kwantitatieve gegevens worden vergeleken in tabel 9.6. In grafiek 9.21 worden P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} van meting 6 weergegeven. In vergelijking met de debietcurve in meting 1 is een lichte verbetering merkbaar bij $Q_{LCA,max}$: van 528 ml/min naar 500 ml/min. Q_{LCA} is in de systolische zone meer plateauvormig zoals ook in figuur 9.7(b) het geval is. Het aandeel van het systolische debiet is wel toegenomen van 20% naar 32%. De oscillatie in de transiënte zone is een stuk slechter met één diepe neerwaartse piek. Q_{LCA} in de diastolische zone is eveneens meer plateauvormig wat opnieuw goed met het profiel in figuur 9.7(b) overeenstemt.

Kwantitatief			
Grootheid	Dimensie	Meting 1	Meting 6
Hartritme	[bpm]	43	43
$P_{ao,min}$	[mmHg]	104	97.9
$P_{ao,max}$	[mmHg]	150	153.1
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	129	123
Q_{LCA}	[ml/min]	188.6	185.8
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	528	500
Systolisch debiet	[ml/min]	87.46	148.75
Diastolisch debiet	[ml/min]	239.85	213.36
Systolisch aandeel	[ml/slag]	0.82 (20%)	1.44 (32%)
Diastolisch aandeel	[ml/slag]	3.26	3.0

Tabel 9.6: Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 1 en 6.



Figuur 9.21: P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 6.

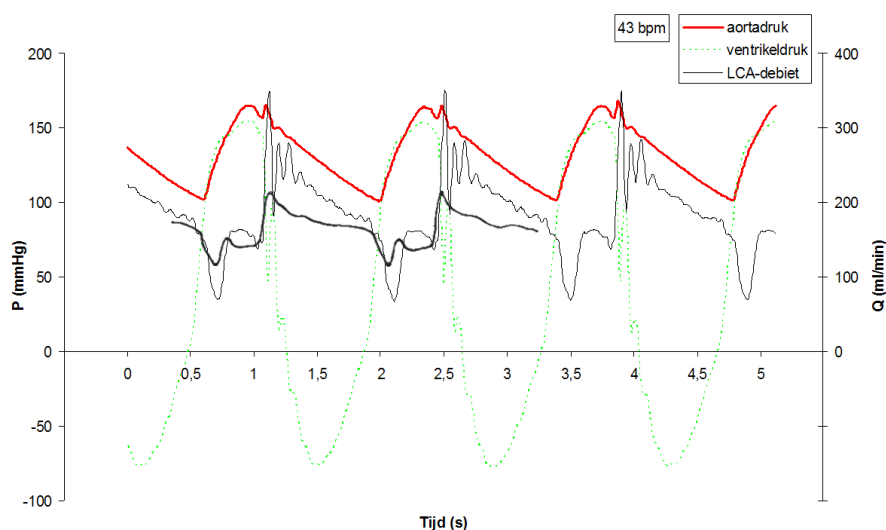
De conclusie is dat het inkorten van de endocardiale coronairen minder impact heeft op $Q_{LCA,max}$ dan verwacht. In de systolisch en diastolische zone is wel een vormelijke verbetering merkbaar in vergelijking met de langere buisjes.

De invloed van de diameter van de buisjes in de actieve weerstand op het profiel van Q_{LCA} is niet onderzocht omdat daarvoor een structurele aanpassing van de actieve weerstand nodig was. Nochtans brengt een verhoging van de diameter een significante daling van de stromingsweerstand met zich mee zonder dat het variabele volume sterk verandert. Op die manier zou de fractie van Q_{LCA} die door de actieve weerstand gaat kunnen vergroten met als resultaat een betere realisatie van de SFI.

METING 7

Er reeds vastgesteld dat de introductie van een extra windketel de uitdemping significant stabiliseert. De combinatie van verkorte buisjes en een opwaartse windketel zou dus tot een goed resultaat moeten leiden.

Deze veronderstelling wordt bevestigd in figuur 9.22. P_{ao} vertoont weinig niet-fysiologische oscillaties en de onderdruk in de weerstand wordt tot -77 mmHg beperkt (in vergelijking met -195.6 mmHg bij meting 1). $Q_{LCA,max}$ is met 351 ml/min nog steeds groot maar toch al een stuk kleiner in vergelijking met meting 1 waar een waarde van 528 ml/min werd opgemeten. Q_{LCA} overlapt ook op aanvaardbare wijze met het profiel van figuur 9.7(b). Dit profiel is ter vergelijking ook in figuur 9.22 aangebracht.



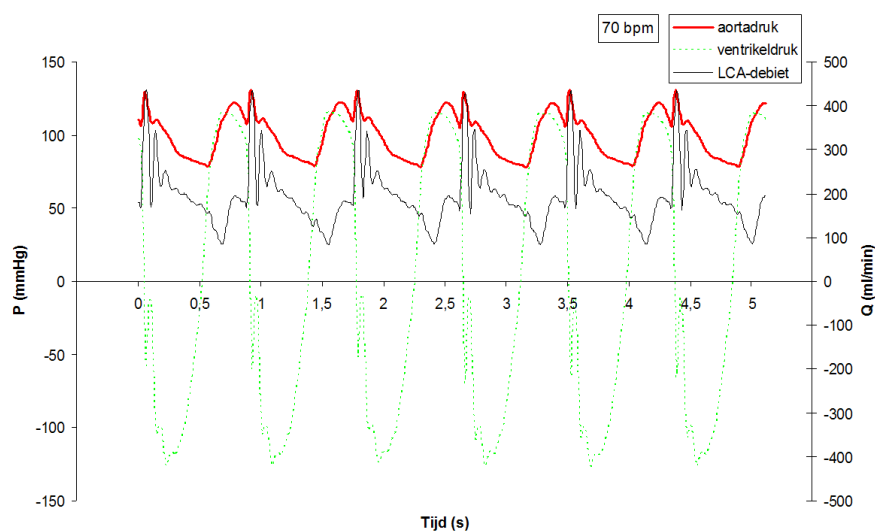
Figuur 9.22: P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 7. Ter vergelijking is het profiel van figuur 9.7(b) [81] eveneens getoond.

Meting 7		
Grootheid	Dimensie	Getalwaarde
Hartritme	[bpm]	43
P_{LV}	[mmHg]	-77.1
$P_{ao,min}$	[mmHg]	100.8
$P_{ao,max}$	[mmHg]	167.7
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	132.0
Q_{LCA}	[ml/min]	182.9
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	351.2

Tabel 9.7: Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 7.

METING 8

De resultaten bij 43 bpm zijn bevredigend. Het model dient echter ook bij hogere hartritmes fysiologische curves af te leveren. Meting 4 wordt hernomen, nu met de verkorte endocardiale coronairen. Resultaten staan in figuur 9.23. Deze zijn eerder teleurstellend. P_{ao} is sterk vervormd met een hoge dicrotic notch. Q_{LCA} vertoont opnieuw een plateau in de systolische zone. Dit is dus duidelijk een gevolg van de kortere coronairen. In tabel 9.8 worden enkele parameters van meting 4 en meting 8 vergeleken. $Q_{LCA,max}$ is sterk gestegen in vergelijking met een hartritme van 43 bpm maar is wel lager als bij meting 4.



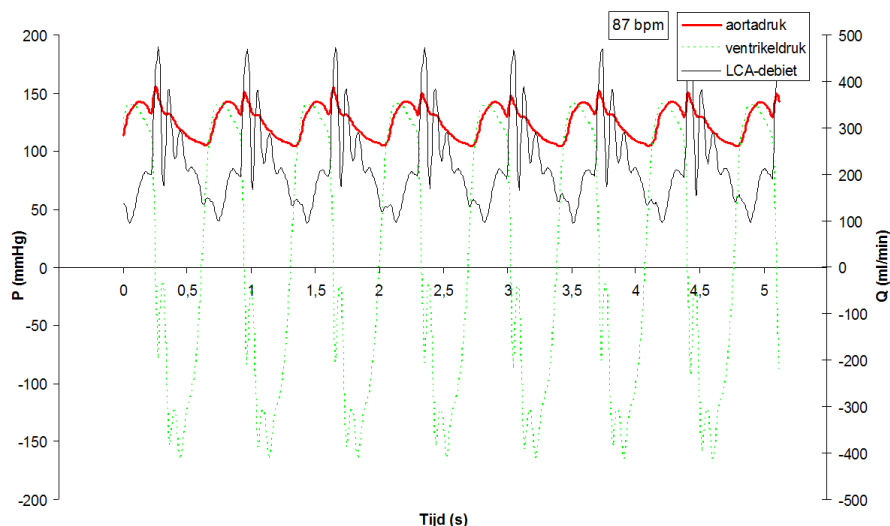
Figuur 9.23: P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 8.

Kwantitatief			
Grootheid	Dimensie	Meting 4	Meting 8
Hartritme	[bpm]	70	70
$P_{ao,min}$	[mmHg]	74.8	78.0
$P_{ao,max}$	[mmHg]	130.4	131.1
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	97.1	100.2
Q_{LCA}	[ml/min]	183.5	195.8
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	488.9	435.7

Tabel 9.8: Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 4 en 8.

METING 9

Meting 9 is het eerste experiment bij maximale hartfrequentie. De Harvardpomp kan tot 87 slagen per minuut leveren. De resultaten staan in figuur 9.24. P_{ao} is niet noemenswaardig verslechterd. $Q_{LCA,max}$ is groter als bij 70 bpm maar dit is mede te wijten aan Q_{LCA} die gestegen is van 195.8 naar 218.8 ml/min (zie tabel 9.9). Wel dringt de uitdemping van de piek tot ver door in de diastolische zone.



Figuur 9.24: P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 9.

Meting 9		
Grootheid	Dimensie	Getalwaarde
Hartritme	[bpm]	87
$P_{ao,min}$	[mmHg]	104.1
$P_{ao,max}$	[mmHg]	155.8
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	126.2
Q_{LCA}	[ml/min]	218.6
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	474.5

Tabel 9.9: Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 9.

De conclusie is dat bij een combinatie van een extra windketel en verkorte buisjes in de actieve weerstand de fysiologische waarde van het model significant verbetert bij een laag hartritme. Bij hogere hartritmies blijft een hoog piekdebiet met een lange oscillerende uitdemping aanwezig. Bovendien is ook de dicrotic notch in de aortadruk onaanvaardbaar hoog.

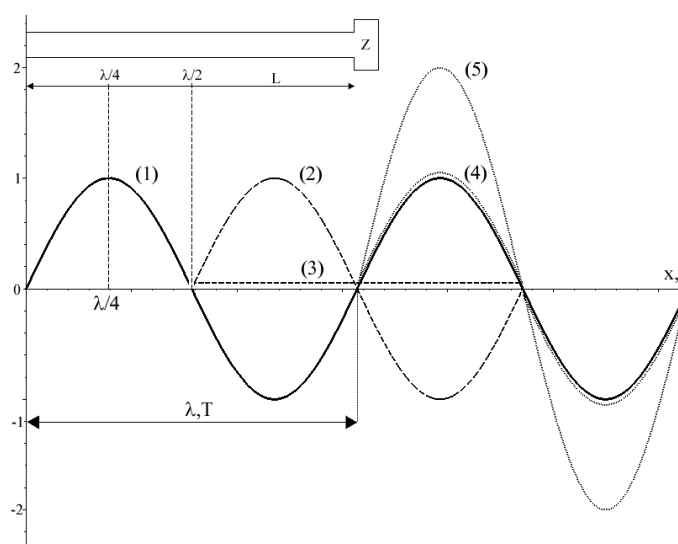
9.3.3 Optimalisatie van het aortadrukprofiel

Er rest een laatste optimalisatiepiste: het verbeteren van het drukprofiel in de aorta. In meting 2 en 3 was P_{ao} onderhevig aan sterke rimpel. Deze verdween onder invloed van het grotere vloeistofvolume in de perifere windketel. Dit groter volume kwam er door de introductie van een extra opwaartse ketel. Er blijft echter een niet-fysiologische drukpiek bestaan op het moment dat de aortaklep sluit. Vermoedelijk wordt deze veroorzaakt door drukgolven en hun reflecties die door de aortabuis lopen. De interactie van deze voorwaartse en gereflecteerde golven kan beïnvloed worden door de lengte van de aortabuis te wijzigen. Dit is eenvoudig in te zien via volgend voorbeeld.

Nemen we een eenvoudige buis met lengte L (zie figuur 9.25). Aan het ene uiteinde wordt een trilling met golflengte λ aangelegd (1) en aan het ander uiteinde bevindt zich een impedantie waarop de golf terugkaatst. Veronderstellen we dat $L = \frac{\lambda}{2}$ dan stelt de teruggekaatste golf (4) zich een halve periode later op tijdstip $t = T$ aan het begin van de buis samen met de grondgolf. De resulterende golf is (5). De grondgolf wordt dus versterkt. Nemen we echter $L = \frac{\lambda}{4}$, dan stelt de reflectiegolf (2) zich reeds op tijdstip $t = \frac{T}{2}$ samen met de voorwaartse golf. Beide golven middelen elkaar in dit geval uit (3).

Dit eenvoudig voorbeeld laat aanvoelen dat de lengte van de aortabuis wel degelijk invloed heeft op het drukprofiel.

Het is onmogelijk exact te gaan berekenen welke golven door de aorta lopen en hoe ze interageren. Het aanpassen van de aortabuis gebeurt in dat opzicht via trial and error. Zonder verdere berekening korten we de aorta in naar 15 cm (+ 2 maal 4 cm voor de aansluitingen).



Figuur 9.25: Interactie van voorwaartse en gereflecteerde golven in een buis met lengte L . (1): de grondgolf, (2): reflectie voor $L = \frac{\lambda}{4}$, (3): resulterende golf voor $L = \frac{\lambda}{4}$, (4): reflectie voor $L = \frac{\lambda}{2}$, (5): resulterende golf voor $L = \frac{\lambda}{2}$

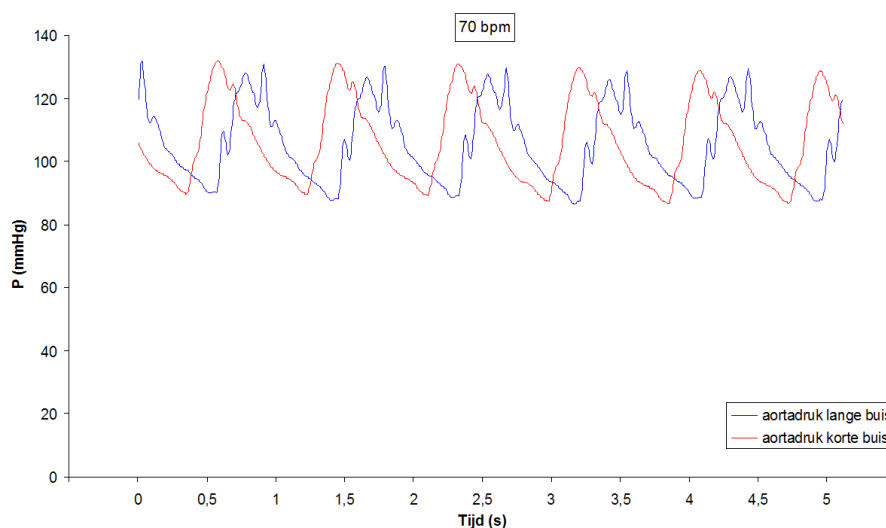
METING 10

Meting 10 onderzoekt de invloed van de verkorte aorta bij 70 bpm onder min of meer dezelfde kwantitatieve voorwaarden als bij meting 4 (zie tabel 9.10). De extra opwaartse windketel wordt weggenomen en de actieve weerstand wordt afgesloten om de invloed van vorige optimalisaties uit te sluiten.

Kwantitatief			
Grootheid	Dimensie	Meting 4	Meting 10
Hartritme	[bpm]	70	70
$P_{ao,min}$	[mmHg]	74.8	86.7
$P_{ao,max}$	[mmHg]	130.4	131.7
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	97.1	105.2
Q_{LCA}	[ml/min]	183.5	196.9

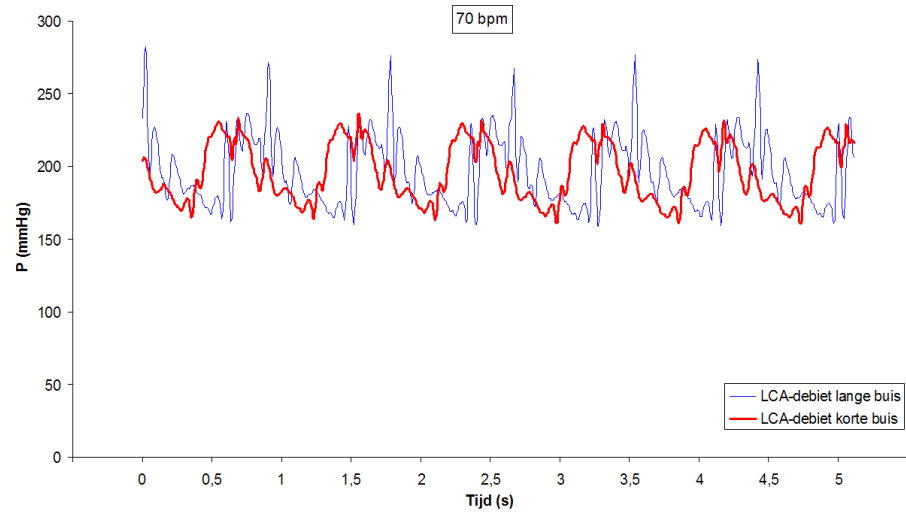
Tabel 9.10: Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 4 en 10.

De grafieken in figuren 9.26 en 9.27 vergelijken P_{ao} en Q_{LCA} voor de lange en korte aortabuis. Het profiel van P_{ao} is merkkelijk beter met de korte aortabuis. Er zijn minder oscillaties en dicotic notch is sterk gereduceerd. Leggen we P_{ao} uit figuur 9.26 naast een aantal aortadrukken uit de literatuur, dan is er een duidelijke gelijkenis te merken. Het profiel komt op aanvaardbare manier overeen met dat beschreven in figuur 9.28(c). In vergelijking met de profielen in figuren 9.28(a), 9.28(b), en 9.28(d) valt de dicotic notch iets vroeger na de systolische bloeddruk.

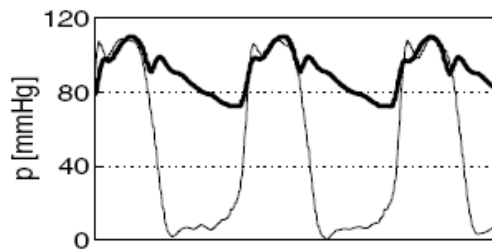


Figuur 9.26: Vergelijking van P_{ao} voor een korte en een lange aortabuis.

Ook bij Q_{LCA} in figuur 9.27 is er duidelijk verbetering merkbaar. We stellen vast dat met het afgesloten ventrikel en de lange aortabuis er ook dan een debietpiek optreedt gelijktijdig met de dicotic notch, i.e. bij het sluiten van de aortaklep. Met het verdwijnen van de dicotic



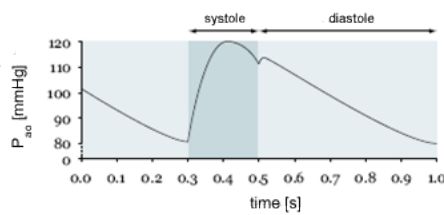
Figuur 9.27: Vergelijking van Q_{LCA} voor een korte en een lange aortabuis.



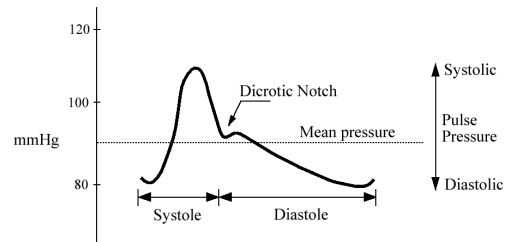
(a) In vivo profiel van aorta- (dikke lijn) en ventrikeldruk [48].



(b) Aortadruk volgens [81].



(c) Aortadruk volgens [8].



(d) Aortadruk volgens [54].

Figuur 9.28: Aortadrukken beschreven door verschillende auteurs.

notch verdwijnt ook de piek. Het blijkt dus dat zeker een deel van de debietpiek die we in vorige metingen ontmoetten door de dicotic notch wordt veroorzaakt. Het ander deel is dan afkomstig van de werking van de actieve weerstand. Met het verdwijnen van niet-fysiologische oscillaties in P_{a0} verloopt ook Q_{LCA} veel gladder. Dit is logisch aangezien met het kortsluiten van de actieve weerstand het coronair debiet volledig door de aortadruk wordt bepaald. Bij deze is ook de werking van de actieve weerstand en de realisatie van de SFI nogmaals bewezen.

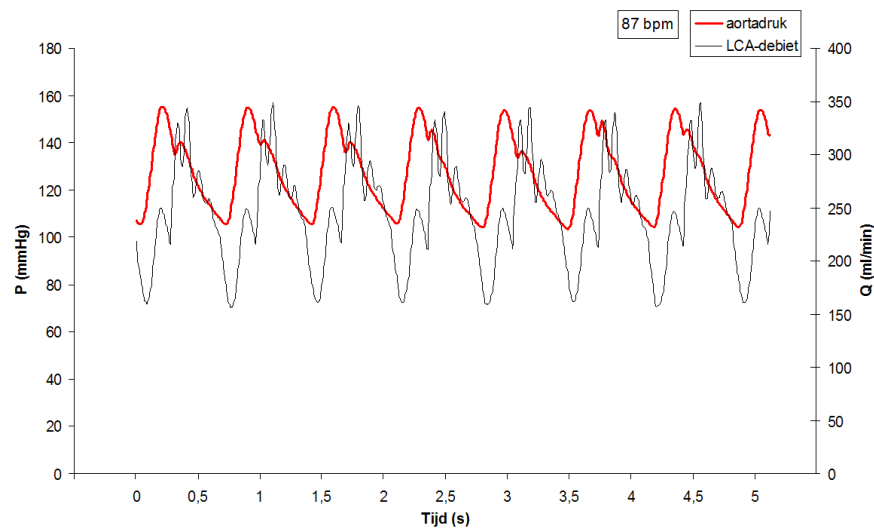
METING 11

Bij wijze van illustratie worden alle optimalisaties nu samen genomen bij hartritme 87 bpm. De kwantitatieve gegevens van deze meting 11 staan in tabel 9.11. Figuur 9.29 toont de resulterende aortadruk en coronair debiet.

Ondanks dat Q_{LCA} bij deze laatste simulatie een stuk hoger is, blijft $Q_{LCA,max}$ onder die van meting 9. Dit illustreert de belangrijke invloed van de dicrotic notch. Het belang van de notch kan men begrijpen gezien de subepicardiale fractie van het debiet volledig door de aortadruk wordt gedreven. Deze fractie is aanzienlijk. Na meting blijkt door elke endocardiale tak ongeveer 40 ml/min te gaan. Dit betekent dat in totaal een debiet van 80 ml/min door de actieve weerstand gaat. De amplitude van dit endocardiaal debiet blijkt relatief onafhankelijk van het hartritme. De rest van het coronair debiet (in dit geval 165 ml/min) gaat door de passieve epicardiale weerstand en het profiel ervan wordt, zoals gezegd, enkel door de aortadruk bepaald.

Meting 11		
Grootheid	Dimensie	Getalwaarde
Hartritme	[bpm]	87
$P_{ao,min}$	[mmHg]	103.6
$P_{ao,max}$	[mmHg]	155.3
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	127.5
Q_{LCA}	[ml/min]	245.0
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	348.5

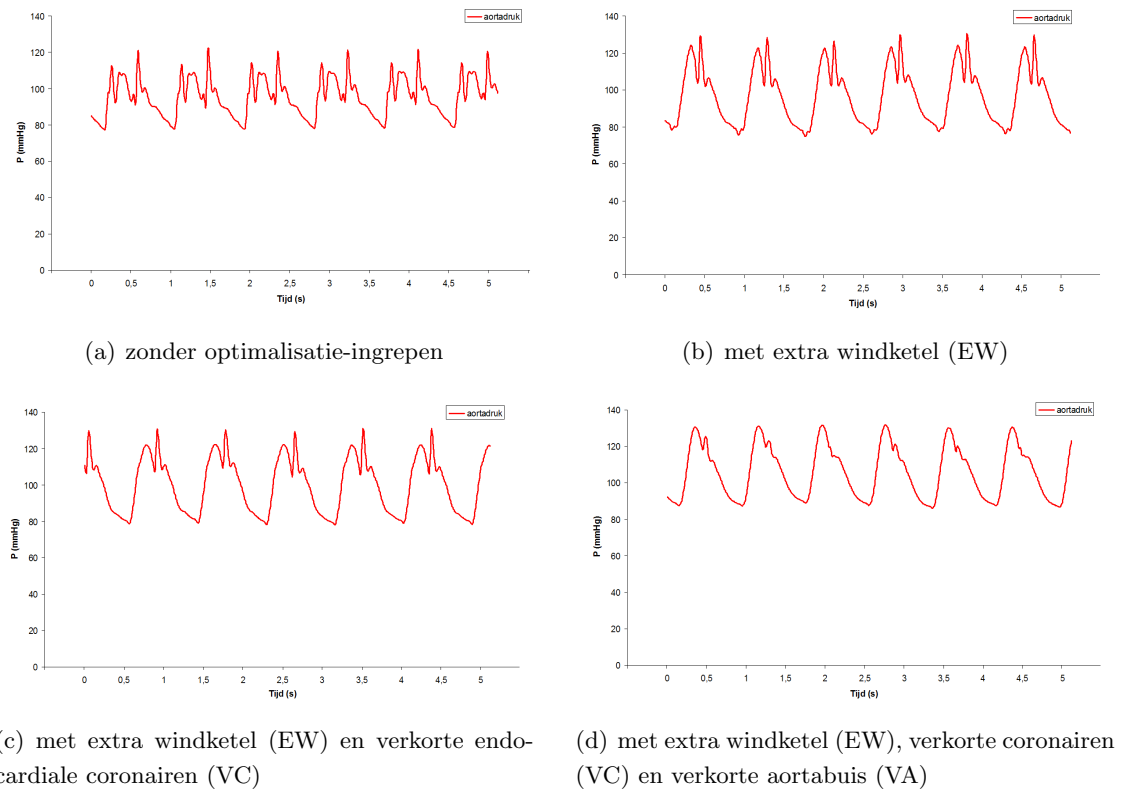
Tabel 9.11: Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 11.



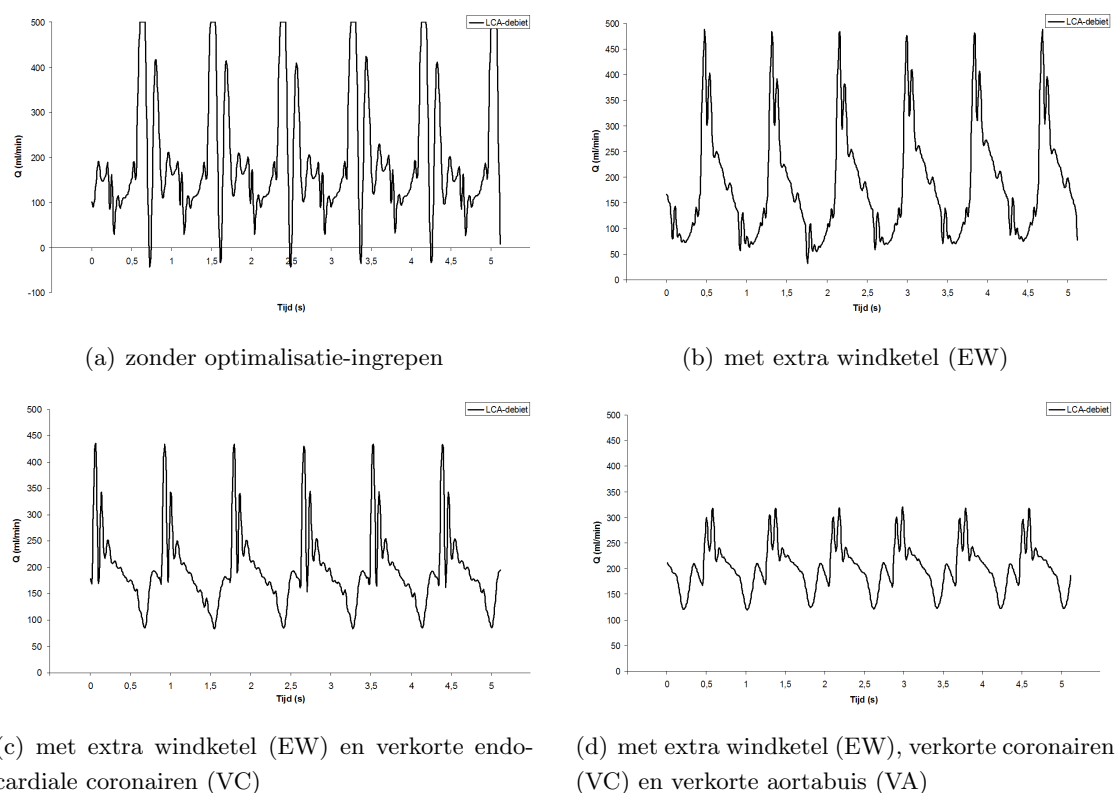
Figuur 9.29: P_{ao} en Q_{LCA} bij meting 11.

9.3.4 Conclusie na optimalisatie

Uitgaande van een vereenvoudigd fysiologisch model voor de grote bloedsomloop wordt een gesloten hydraulisch circuit, het macromodel, gebouwd. Vervolgens wordt ingezoomd op het hart en coronaire circulatie. Dit wordt in vitro gemodelleerd door de aanbouw van een micromodel waarin de actieve weerstand een belangrijke rol speelt. In een eerste meting wordt een te groot coronair piekdebiet vastgesteld op het moment van het sluiten van de aortaklep. Na analyse van het model en suggereren van mogelijke oorzaken worden drie optimalisatiescenario's voorgesteld. De drie ingrepen blijken allemaal een positieve invloed te hebben op de druk- en debietprofielen. In onderstaand overzicht wordt de progressieve beterschap in aortadruk en coronair debiet nog eens geïllustreerd. In figuren 9.30(a) tot 9.30(d) wordt P_{ao} getoond bij 70 bpm met geaccumuleerde optimalisatie-ingrepen. Hetzelfde wordt gedaan voor Q_{LCA} in figuur 9.31(a) tot 9.31(d), eveneens bij 70 bpm.



Figuur 9.30: Evolutie in P_{ao} na verschillende optimalisaties.



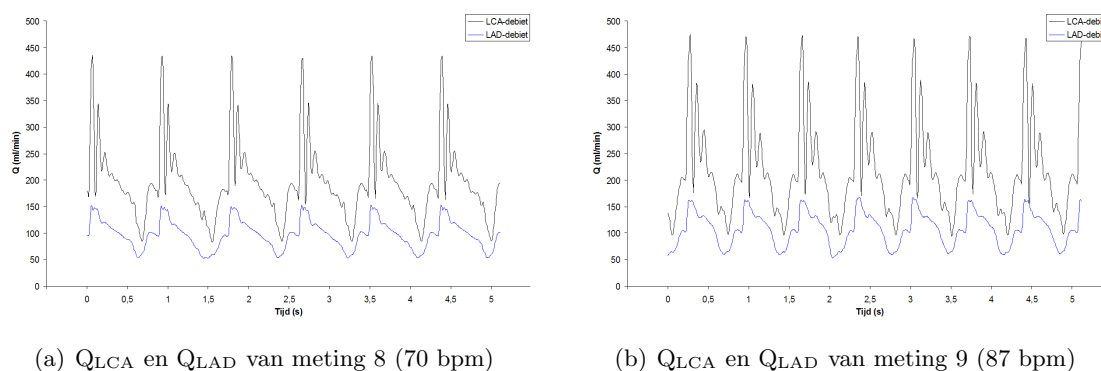
Figuur 9.31: Evolutie in Q_{LCA} na verschillende optimalisaties (70 bpm).

De kwantitatieve gegevens van deze metingen staan in tabel 9.12:

Getalwaarden horend bij figuren 9.30 en 9.32.					
Grootheid	Dimensie	-	EW	EW,VC	EW,VC,VA
Hartritme	[bpm]	70	70	70	75
$P_{ao,min}$	[mmHg]	77.4	74.8	78.0	86.1
$P_{ao,max}$	[mmHg]	122.4	130.4	131.2	131.7
$P_{ao,gem}$	[mmHg]	95.8	97.1	100.2	105.7
Q_{LCA}	[ml/min]	194.6	183.5	195.8	202.5
$Q_{LCA,max}$	[ml/min]	>500	488.9	435.7	320.5

Tabel 9.12: Bijhorende karakteristieke getalwaarden van figuren 9.30 en 9.32. EW: extra windkessel, VC: verkorte endocardiale coronairen, VA: verkorte aortabuis

Tot nu toe hebben we ons enkel bekommerd om de coronaire profielen in de LMCA. Nochtans zal in een later stadium een overbrugging aangelegd worden na een stenose in de LAD, dus na de bifurcatie met de LCX. In feite is het dus belangrijker dat in de LAD het coronair debiet fysiologisch is, zowel kwantitatief als kwalitatief. Voor meting 8 en 9 wordt in figuren 9.32(a) en 9.32(b) Q_{LCA} samen met Q_{LAD} weergegeven. Bij beide metingen valt op dat Q_{LAD} een veel mooiere vorm heeft dan Q_{LCA} . Het piekdebiet is relatief gezien veel kleiner en er is zo goed



Figuur 9.32: simultane metingen van Q_{LCA} en Q_{LAD}

als geen oscillerende uitdemping. De reden hiervoor is waarschijnlijk dat de invloed van de drukgolven en reflecties in de aortabuis veel kleiner is in de LAD dan in de LCA. De compliantie LCA dempt bovendien al een deel van de pieken uit.

9.3.5 Vergelijking met eerdere studies

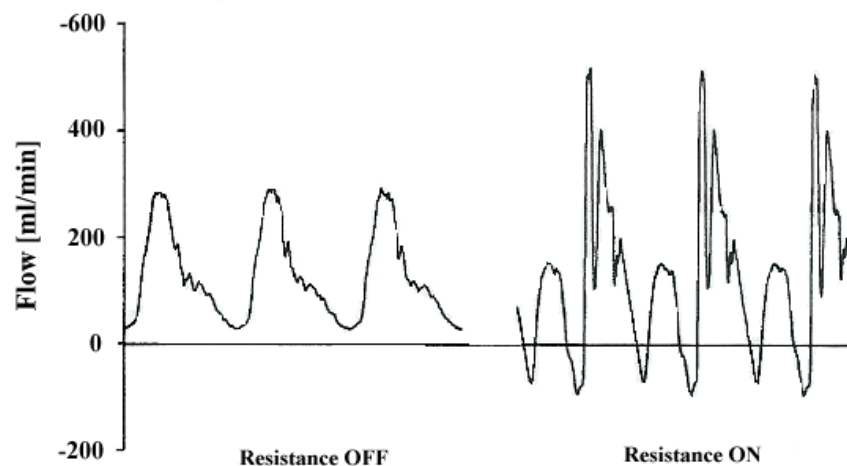
Tot slot vergelijken we het huidige profiel van het debiet door de LCA met dat van een tweetal andere in vitro simulaties.

1. Koen S. Matthys (2003) [80]

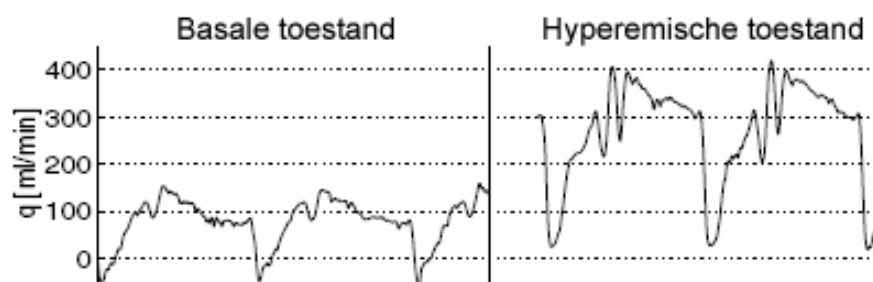
De uitvoering van de actieve weerstand in deze in vitro opstelling werd reeds in vorig hoofdstuk besproken. Figuur 9.33 toont het profiel van het coronaire debiet dat werd gerealiseerd. Ook hier treedt een grote debietpiek op bij het sluiten van de aortaklep. De piek dempt onregelmatig uit. Opvallend ook is dat Q_{LCA} onder nul duikt op het einde van de systole. De systolische en diastolische zone worden hierdoor sterk van elkaar onderscheiden. Dit is bij het huidige model niet het geval.

2. M.C. Geven et al [48]

De actieve weerstand wordt op dezelfde manier als in het huidige model uitgevoerd. Figuur 9.34 links geeft het meetresultaat voor het coronaire debiet bij 75 bpm onder basiscondities. Opmerkelijk is dat ook hier Q_{LCA} onder basale omstandigheden negatief wordt. Enkel een systolische en een diastolische zone worden onderscheiden. Onder hyperemische omstandigheden kunnen we wel drie zones in het profiel onderscheiden worden. De systolische zone start wanneer de aortaklep opent. Dit wordt door een scherpe debietval gekenmerkt. Daaropvolgend is de transiënt-diastolische zone. Deze bevat slechts één piek die niet hoger komt dan het plateau van de diastolische zone. Door de steile debietval en zonder rekening te houden met de systolische zone lijken de grafieken sterk op het profiel van figuur 9.7(d).



Figuur 9.33: Invloed van de actieve weerstand uitgevoerd volgens Matthys [80] op Q_{LCA} .



Figuur 9.34: Invloed van de actieve weerstand uitgevoerd volgens Geven et al [48] op Q_{LCA} .

Als we deze resultaten met de huidige metingen vergelijken, merken we toch een aantal fundamentele verschillen. Blijkbaar heeft het model van Geven et al niet te kampen met hoge piekdebieten bij het sluiten van de aortaklep. De debietval bij het openen van de aortaklep is bij hen ook veel nadrukkelijker dan in het huidige model. Er kunnen hiervoor een aantal plausible verklaringen gevonden worden. In hun model wordt gebruik gemaakt van een computergestuurde lineaire motor (ETB32, Parker) met twee artificiële mechanische kleppen (Bjork-Shiley klep voor de aorta, St Jude voor de mitraalklep) in plaats van de Harvardpomp die in de huidige opstelling wordt gebruikt. Daarnaast gebruikt men een compliante aorta (450 mm lang, diameter 25 mm, dikte $0,13 \pm 0,01$ mm) met een statische compliantie van 2,7 ml/kPa (0,36 ml/mmHg). Deze dempt waarschijnlijk de drukgolven die ontstaan door het sluiten van de aortaklep. In vorige paragrafen werd al aangetoond dat de pomp en de aorta een primaire invloed hebben op de aortadruk en dus ook op het coronaire debietprofiel.

Ondanks de verschillen met andere studies kunnen we stellen dat het huidige model competitief is met eerdere ontwerpen inzake het simuleren van het coronaire debiet.

Hoofdstuk 10

Afregelen van de modelparameters

Het doel van de opstelling is het inbouwen van gestenoseerde LAD-coronairen en het vergelijken van verschillende overbruggingstechnieken bij een aantal hartritmes. We kiezen ervoor te simuleren bij 60 bpm, 75 bpm en 87 bpm (de maximale frequentie die door de Harvardpomp kan geleverd worden). Om op een betekenisvolle manier de parameters van verschillende configuraties te kunnen vergelijken is er nood aan een referentietoestand voor elk hartritme. Deze toestand wordt vastgelegd door de $P_{ao,min}$ en $P_{ao,max}$ en door Q_{LCA} . De basale toestand (het lichaam in rust) wordt bij 70 bpm gedefinieerd. De parameters worden in tabel 10.1 gegeven.

Basale toestand		
Grootheid	Dimensie	Getalwaarde
Hartritme	[bpm]	70
$P_{ao,min}$	[mmHg]	80
$P_{ao,max}$	[mmHg]	120
Q_{LCA}	[ml/min]	196

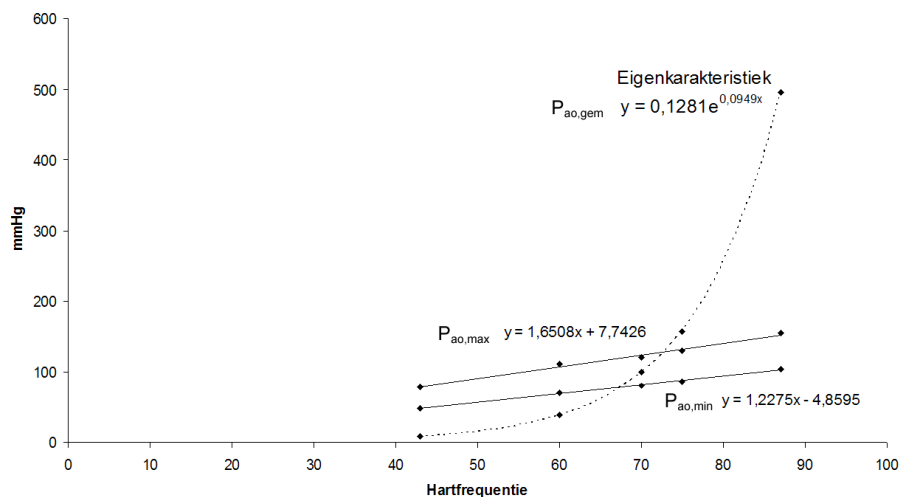
Tabel 10.1: Enkele karakteristieke getalwaarden voor het menselijk lichaam in rust (basale toestand).

De 196 ml/min is het debiet door de linker coronaire. Bij 70 hartslagen per minuut en een slagvolume van 80 ml/min bedraagt het hartminuutvolume 5.6 l/min. Tussen 4 en 5% hiervan staat in voor de bevoeiing van het hart waarvan 5/6 voor het linkergedeelte. 196 ml/min is 5/6 van 4.2% van 5600 ml.

De bedoeling van de volgende reeks metingen is het kwantitatief gedrag van het fysiologische model testen zodat we referentiewaarden kunnen opstellen bij verschillende hartritmes, vertrekkende van de basale toestand. Daartoe moet de extra opwaartse windketel achterwege gelaten worden. Door de introductie van de windketel die geen in vivo equivalent kent, is namelijk een niet-fysiologische model gebouwd. Doordat de Harvardpomp voor een deel uit die windketel aanzuigt bereikt de CO geen realistische waarden en is het gedrag van de CO

bij wijziging van het hartritme onvoorspelbaar. De windketel werd ingevoerd om de druk en debietcurves kwalitatief te verbeteren terwijl we nu enkel geïnteresseerd zijn in tijdsgemiddelde waarden.

Normaal zou het model moeten toelaten om vanuit de basale toestand (70 bpm) naar 60, 75 en 87 bpm over te gaan zonder daarbij de systeemweerstand of windketel aan te passen. Laten we echter als voorbeeld het hartritme van 70 naar 60 bpm dalen, dan daalt de gemiddelde aortadruk van 100 mmHg naar 38 mmHg. Omgekeerd stijgt de druk van 100 mmHg naar 157 mmHg bij een ritme van 75 bpm. De eigenkarakteristiek van het model met betrekking op hartritme versus aortadruk is met andere woorden sterk niet lineair en eerder exponentieel (zie figuur 10.1).



Figuur 10.1: De eigenkarakteristiek van het model: het modelgedrag bij wijzigend hartritme.

Dit betekent dat in de relatie $P_{ao} = CO \times R_{perifeer}$ de perifere weerstand geen constante waarde aanneemt bij variërend debiet maar zich exponentieel gedraagt in functie van de CO: $R_{perifeer} = f(Q) = a \cdot e^{b \cdot CO}$. Dit is niet onlogisch aangezien de perifere weerstand zich in het model als een stenose gedraagt. Bij een stenose gedraagt de drukval zich ook niet-lineair in. Ook in het menselijk lichaam is de perifere weerstand in functie van het hartritme geen constante. Verschillende regulerende vasoactieve functies spelen in op de systeemweerstand (i.e. op de doorstroomsectie van de arteriolen en capillairen). De autoregulatie die in hoofdstuk 2 werd besproken is het beste voorbeeld. Bij een verhoogd debiet dilateren de vaatjes om de drukstijging te beperken. Op die manier zal ook in het in vitro model de systeemweerstand meer opengezet moeten worden bij hogere hartritmes en omgekeerd. We bepalen zelf de minimale en maximale aortadruk corresponderend met de verschillende hartritmes. Hiervoor wordt uitgegaan van een lineair verband tussen aortadruk en hartritme (zie tabel 10.2).

Hartritme (bpm)	$P_{ao,min}$ (mmHg)	$P_{ao,max}$ (mmHg)	$P_{ao,gem}$ (mmHg)
60	70	110	86
70	80	120	100
75	86	129	107
87	103	154	129

Tabel 10.2: Karakteristieke waarden voor de aortadruk, vastgelegd in functie van het hartritme.

Nu de randvoorwaarden voor de druk bij elke referentietoestand bepaald zijn, kunnen ze elk apart in het model (nog steeds zonder opwaartse windketel) ingesteld worden door het aanpassen van de systeemweerstand en -compliantie. De coronaire weerstand blijft ingesteld op de basale toestand: 196 ml/min bij 70 bpm. Voor elke referentietoestand is het debiet door de LAD eenvoudigheidshalve gelijk genomen aan dat door de LCX. In de realiteit is het debiet door de LCX echter lager dan door de LAD. In [13] spreekt men van 29% versus 71% van het totale debiet in de linker coronaire. Aan de coronaire weerstand wordt voor de volgende metingen niet geraakt. Tabel 10.3 presenteert de coronaire debieten die bij de verschillende hartritmes worden vastgesteld. De opgemeten debieten benaderen dicht de $\frac{5}{6} \times 4.2\% \times CO$ - regel die voor Q_{LCA} onder basale omstandigheden is gebruikt (met SV gelijk aan 80 ml).

Hartritme (bpm)	Q_{LCA} (ml/min)	$\frac{5}{6} \times 4.2\% \times CO$ (ml/min)
60	171	168
75	195	195
87	202	210

Tabel 10.3: Q_{LCA} opgemeten in de referentietoestanden. De vergelijking met de $\frac{5}{6} \times 4.2\% \times CO$ - regel wordt gemaakt (SV gelijk aan 80 ml).

Als we vervolgens de referentiedrukken instellen op het model met de extra windketel worden min of meer dezelfde Q_{LCA} -waarden gemeten voor de lage hartritmes. Voor 87 bpm wordt echter in plaats van 247 ml/min 219 ml/min opgemeten. De reden hiervoor is dat de CO niet evenredig stijgt met de pulsatiefrequentie van de hartpomp. Dit heeft ook invloed op het coronair debiet. Deze vaststelling houdt in dat voor een experiment bij een bepaald hartritme kan uitgevoerd worden, steeds eerst de referentietoestand ($P_{ao,min}$, $P_{ao,max}$, $P_{ao,gem}$, Q_{LCA}) horend bij dat hartritme moet worden ingesteld. Tabel 10.4 heeft nog een overzicht van de parameters van alle referentietoestanden.

Heart rate (bpm)	$P_{ao, \min}$ (mmHg)	$P_{ao, \max}$ (mmHg)	$P_{ao, \text{gem}}$ (mmHg)	Q_{LCA} (ml/min)	Q_{LAD} (ml/min)
60	70	110	86	171	87
70	80	120	100	195	98
75	86	129	107	202	102
87	103	154	129	247	123

Tabel 10.4: Karakteristieke waarden van de referentietoestanden.

Hoofdstuk 11

Metingen

De randvoorwaarden voor elke referentietoestand liggen vast. Nu kunnen verschillende pathologieën en therapieën in het model ingebracht worden. Het is mogelijk hun individuele invloed ten opzichte van de fysiologische referentietoestanden te onderzoeken, evenals een onderlinge vergelijking te maken.

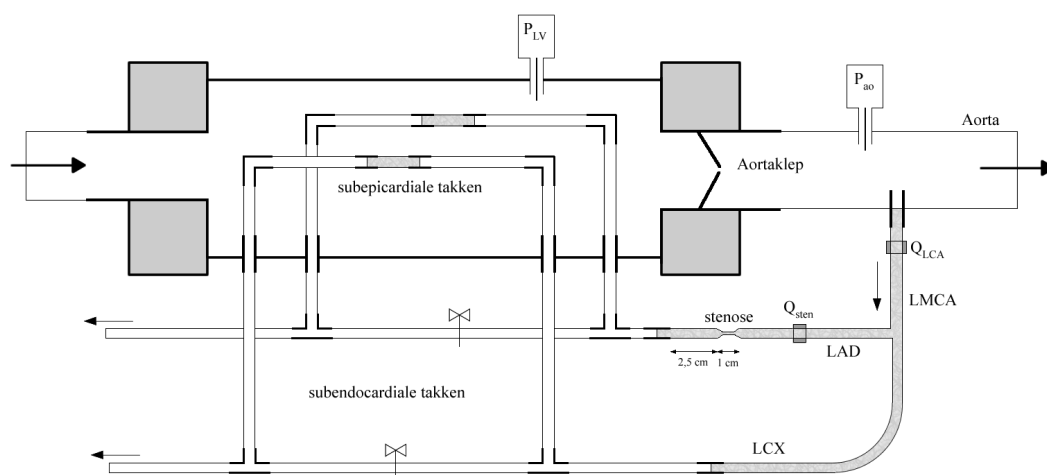
We lichten eerst kort het meetprotocol toe. Bij verschillende hartritmes moet telkens de referentietoestand (de configuratie zonder stenose in de LAD) door middel van de systeemweerstand en de afwaartse windketel ingesteld worden. Omdat dit veel tijd vergt, wordt niet elke stenose in een aparte reeks bij verschillende hartritmes opgemeten. Wel wordt één bepaalde referentietoestand ingesteld en worden na elkaar de verschillende stenoses opgemeten. Daartoe moet de LAD gemakkelijk vervangbaar zijn in het micromodel. Daarom worden een aantal stijve stukjes in het epicardiaal circuit ingebouwd.

11.1 Stenoses zonder overbrugging

11.1.1 Inleiding

Eerst wordt de invloed van een stenose in de LAD op het debiet onderzocht. Drie verschillende stenoses worden onderzocht: 50%, 75% en 91% oppervlaktstenose (of equivalent 30%, 50% en 70% diameterstenose, zie ook hoofdstuk 2 bij hartritme 60, 75 en 87 bpm. We noemen ze respectievelijk stenose 1, stenose 2 en stenose 3. Ter hoogte van de stenose betekent dit dat de diameter vernauwt van 2.6 mm naar respectievelijk 1.84 mm, 1.42 mm en 0.78 mm. Een 90% diameterstenose ($\varnothing 0.26$ mm) was constructief niet haalbaar. De stenose bevindt zich op 2.5 cm van het stijve myocardiaal gedeelte en is 1 cm lang zoals ook in figuur 11.1 wordt aangegeven.

De debieten zijn opgemeten met de 2.5 en 3PS probes. Het is enkel mogelijk debieten te meten rond de compliantie buisjes. Zowel bij deze als bij alle volgende metingen is steeds een zo kwalitatief mogelijk signaal nagestreefd. De meting werd niet opgenomen als de score minder



Figuur 11.1: Positie en afmeting van de stenose.

dan 3 op 5 was op de kwaliteitsschaal van de Transonic console. Soms duikt een meetresultaten op dat onlogisch is in het kader van andere metingen. Meestal zal een nieuwe waarde voorgesteld worden waarmee verder kan gerekend worden. De oorspronkelijke meting wordt wel steeds tussen haakjes vermeld.

11.1.2 Meetresultaten

Tabel 11.1 geeft voor de drie stenoses een overzicht van Q_{LCA} en Q_{sten} bij hartritmes 60, 75 en 87 bpm. Als referentie staat links het debiet door de LAD zonder stenose (Q_{LAD}). Zoals beschreven in het meetprotocol wordt bij elk hartritme eerst de gepaste referentietoestand ingesteld (zie tabel 10.4) voor er metingen op gestenoseerde LAD-coronairen plaatsvinden. Hierbij wordt de passieve coronaire weerstand zodanig ingesteld dat Q_{LAD} de helft is van Q_{LCA} .

Hartritme (bpm)	Debieten bij stenoses zonder overbrugging (ml/min)							
	[-]		50%		75%		91%	
	Q_{LCA}	Q_{LAD}	Q_{LCA}	Q_{sten1}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{LCA}	Q_{sten3}
60	171	87	171	81	149	67	112	35
75	202	102	199	93	180	79	170	47 (61)
87	247	123	238	112 (122)	203	90	203	59

Tabel 11.1: Q_{LCA} en Q_{sten} voor de verschillende stenoses zonder overbrugging, in ml/min. Links in de tabel staan de referentiedebieten zonder stenose (zie tabel 10.4).

11.1.3 Interpretatie van de meetresultaten

Uit tabel 11.1 kan de invloed van de stenoses berekend worden. De absolute en procentuele afnames van Q_{sten} ten opzichte van Q_{LAD} staan in tabel 11.2.

Absolute (Δ , ml/min) en procentuele (%) debietsafnames							
Hartritme (bpm)	[-] Q_{LAD} (ml/min)	50%		75%		91%	
		Q_{sten1} Δ	%	Q_{sten2} Δ	%	Q_{sten3} Δ	%
60	87	6	6.9	20	23.0	52	59.8
75	102	9	8.8	23	22.5	55 (41)	53.9 (40.2)
87	123	11 (1)	8.9 (0.8)	33	26.8	64	52.0
Gemiddeld			8.2		24.1		55.2

Tabel 11.2: Absolute (Δ in ml/min) en procentuele debietafnames ten gevolge van de stenoses op basis van de meetgegevens van tabel 11.1.

In figuur 11.2 wordt Q_{sten} voor alle stenose en hartritmes weergegeven. Het valt op dat twee metingen uit de toon vallen: Q_{sten3} bij 75 bpm (foute meting 1) en Q_{sten1} bij 87 bpm (foute meting 2). Dit blijkt ook uit de tabellen 11.1 en 11.2:

- Q_{sten1} bij 87 bpm is ongeveer gelijk aan Q_{LAD} bij 87 bpm (122 ml/min vs 123 ml/min) terwijl dit bij de andere hartritmes niet het geval is. Deze onregelmatigheid wordt nog uitvergroot in tabel 11.2. De procentuele afname (0.8%) is heel klein in vergelijking met de andere hartritmes.
- Q_{sten3} bij 75 bpm is hoger dan Q_{sten3} bij 87 bpm. Het debiet door de coronairen neemt normaal toe met stijgend hartritme (en dus stijgende aortadruk) zoals dit het geval is bij stenose 1 en stenose 2.

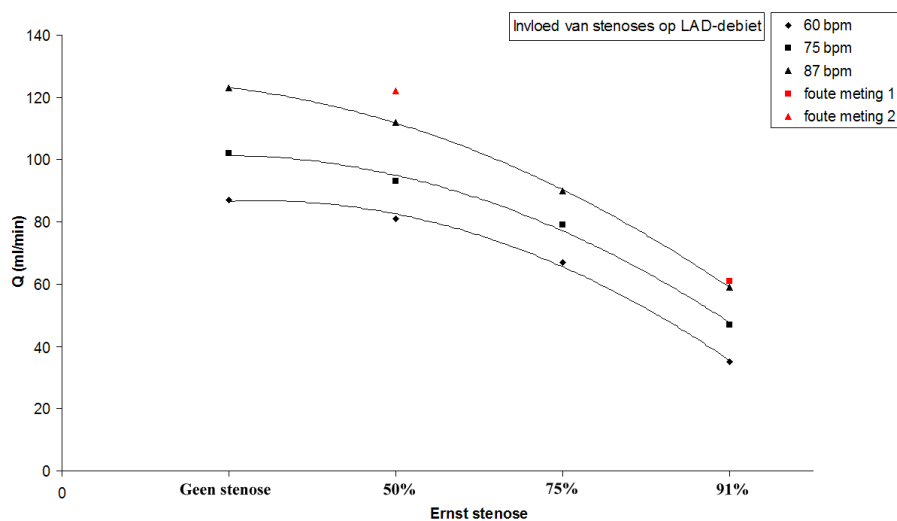
We vervangen beide foutieve metingen in tabel 11.1 zodat de waarden de trend in figuur 11.2 beter volgen. Q_{sten1} bij 87 bpm wordt dan 112 ml/min i.p.v. 122 ml/min. Q_{sten3} bij 75 bpm wordt 47 ml/min i.p.v. 61 ml/min.

Op basis van de tabellen 11.1 en 11.2 kunnen een aantal opmerkingen geformuleerd worden.

1. Invloed van stenose op Q_{LAD}

• **Vergelijking tussen stenoses**

Het blijkt dat de invloed van stenose 1 op Q_{LAD} (gemiddeld 8.2%) eerder laag is. Logischerwijs stijgt de invloed met de ernst van de stenose: 24.2% debietdaling voor stenose 2 en 55.2% voor stenose 3. Als we deze waarden vergelijken met figuur



Figuur 11.2: Invloed van stenoses op het debiet door de LAD.

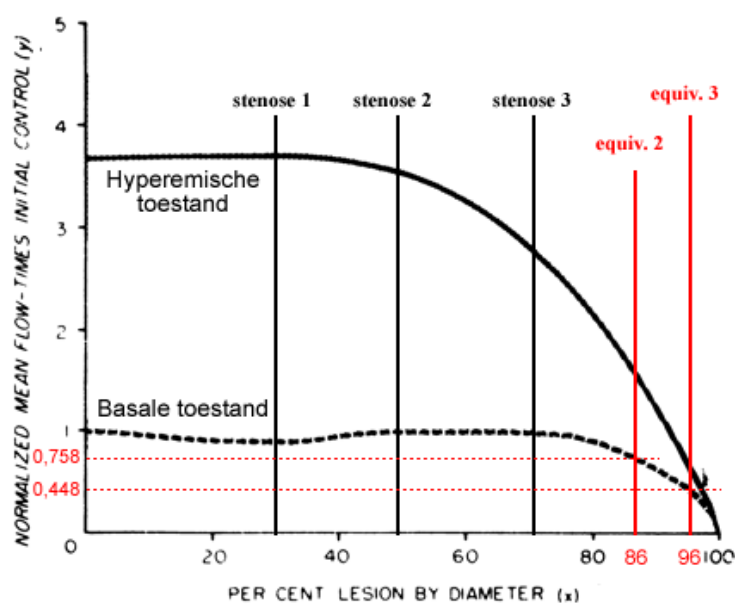
11.3 blijkt dat in vivo eigenlijk pas vanaf een diameterstenose van 70% of equivalent een oppervlaktstenose van 91% er een debietdaling optreedt. In ons experiment laat stenose 2 reeds een debietsdaling optekenen. Verklaring hiervoor is de lage compliantie van de siliconen coronairen in het model. Dit is zeker zo ter hoogte van de stenoses waar de siliconewand nog iets dikker is. De dikker wand is noodzakelijk om scheuren te voorkomen bij het verwijderen van de buisjes van de mal. Het betekent dat waar in vivo de gestenoseerde coronaire kan uitzetten en zo de oppervlakte van het lumen bewaard blijft [71], dit in vitro niet het geval is. Uit figuur 11.3 blijkt dat stenose 2 en 3 te vergelijken zijn met een 86% en 96% diameterstenose in vivo.

- **Vergelijking tussen hartritmes**

Uit figuur 11.3 blijkt dat het coronair debiet onder hyperemische toestanden reeds bij een 40% diameterstenose begint te dalen terwijl dat bij de basale toestand pas bij 70% is. We verwachten op basis daarvan dat de stenoses zich bij hogere debieten procentueel sneller en meer zullen laten voelen. Uit tabel 11.2 blijkt echter dat de procentuele afname van Q_{sten} niet consequent toeneemt met stijgend hartritme. Een uitgebreidere reeks metingen zou duidelijkheid moeten brengen.

2. Invloed van stenose op LCX-debiet (Q_{LCX})

Uit tabel 11.1 kan eenvoudig het debiet door de LCX berekend worden als het verschil tussen Q_{LCA} en Q_{sten} . Tabel 11.3 geeft een overzicht. Er is echter geen consistente trend te herkennen. Nochtans verwachten we dat de druk ter hoogte van de bifurcatie (LCA → LAD - LCX) ten gevolge van de stenose in de LAD stijgt wat zou moeten resulteren in een stijging van Q_{LCX} . Opnieuw zouden verschillende reeksen metingen duidelijkheid moeten brengen.



Figuur 11.3: Invloed van stenoses op het coronaire debiet in basale en hyperemische omstandigheden [71].

Hartritme (bpm)	Q_{LCX} (ml/min)			
	[-]	50%	75%	91%
60	84	90	82	77
75	100	106	101	123 (<i>109</i>)
87	124	126 (<i>116</i>)	113	144

Tabel 11.3: Vergelijking van het debiet door de LCX zonder en met stenose.

11.1.4 Reproduceerbaarheid

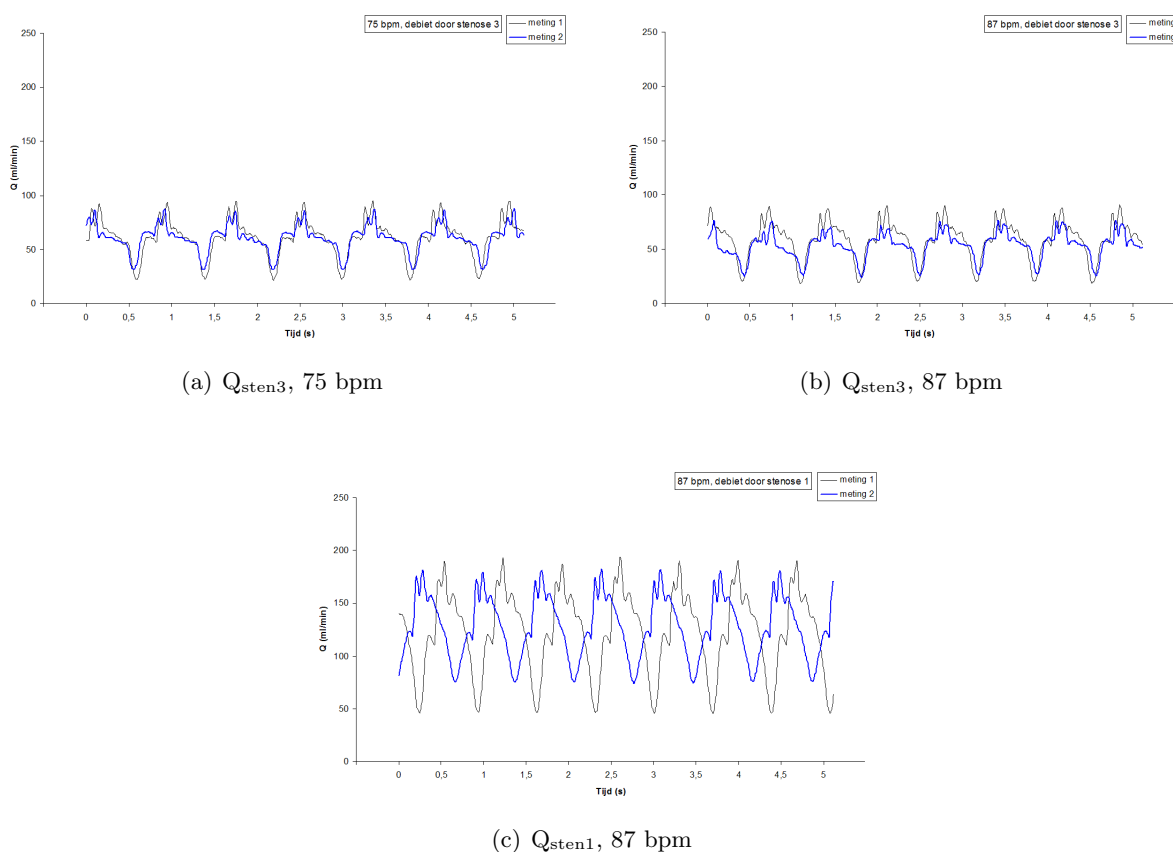
Reproduceerbaarheid van de metingen wordt getest via een tweetal steekproeven. 8 dagen na de metingen van tabel 11.1 wordt Q_{sten1} bij 87 bpm en Q_{sten3} bij 75 en 87 bpm nog eens gemeten. Resultaten staan in onderstaande tabel 11.4. De hernieuwde meetresultaten blijken

Hartritme (bpm)	Reproductiemeting (ml/min)			
	Q_{sten1}		Q_{sten3}	
	Meting 1	Meting 2	Meting 1	Meting 2
75	93	[-]	61	61
87	122	127.4	59	53

Tabel 11.4: Herhaling van een aantal metingen uit tabel 11.1.

relatief overeen te stemmen met de oude. De maximale afwijking bedraagt 10% bij stenose 3, 87 bpm. De twee correcties die eerder werden ingevoerd worden echter wel door deze hermeting tegengesproken. Meting 2 gebeurde in tegenstelling met meting 1 met een 3 mm probe om dat geen kwalitatief signaal verkregen werd met de 2.5PS probe. Bij de 3PS-probe gaf de meetconsole wel aan dat een goed signaal werd opgevangen. Tijdens het meten blijkt echter dat de positie of hoek van de probe relatief ten opzichte van de coronaire heel wat invloed heeft op het gemiddeld gemeten debiet (in de orde van 10%). Reden is dat de probe van 3 mm eigenlijk te groot is voor de coronaire met een uitwendige diameter van slechts 2.6 mm. Tijdens het meten werd zoveel mogelijk een hoek van 90° tussen probe en coronaire bewaard

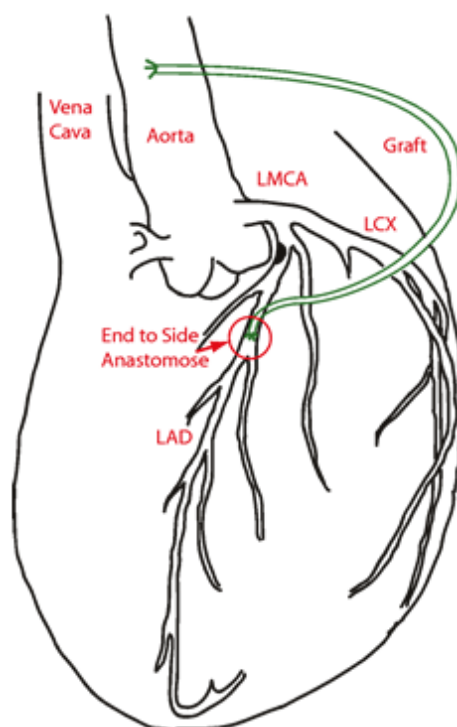
In figuur 11.4 wordt ook kwalitatief het reproductiesignaal vergeleken. Bij de nieuwe metingen blijkt het minimumdebiet een stukje hoger te liggen. De reden hiervoor is niet meteen duidelijk.



Figuur 11.4: Profielen van Q_{sten} uit tabel 11.4

De meeste van de voorgaande metingen werden niettemin slechts één keer uitgevoerd. De tabel 11.1 zou echter verschillende malen moeten worden opgesteld om te onderzoeken of dezelfde trends terugkeren. Daar is niet toe gekomen omdat de debietmeter slechts een beperkte periode ter beschikking was.

11.2 Stenoses met end-to-side overbrugginging ($\varnothing 3$ en 4 mm)



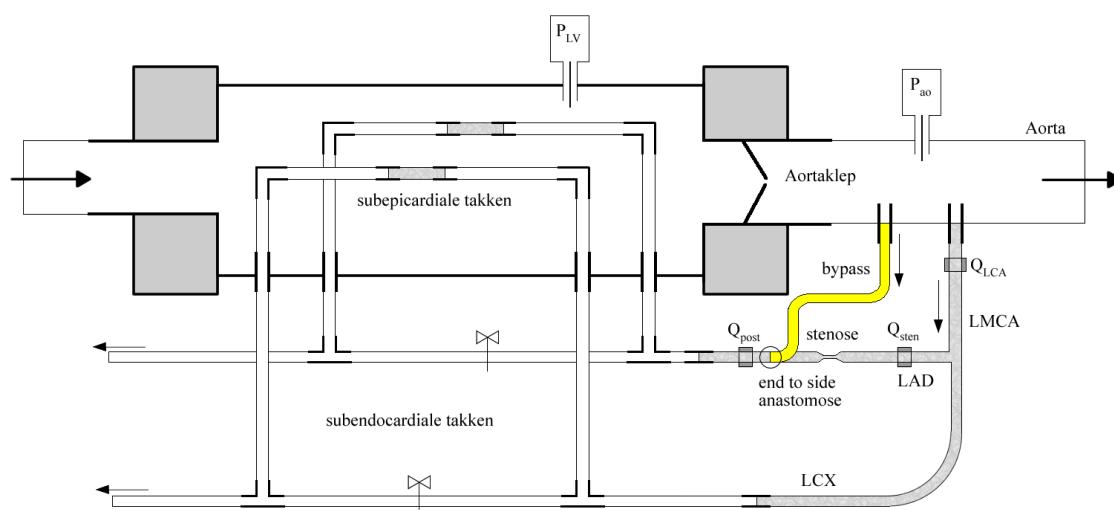
Figuur 11.5: Tekening van een overbrugginging met end-to-side anastomose

11.2.1 Inleiding

Om de ischemische toestand ten gevolge van de stenoses te verhelpen worden overbruggingingen aangelegd. De ents zijn van het type GORE-TEX® Stretch Vascular Ent (QP&S, Kampenhout, België).

Er zijn verschillende mogelijkheden om een overbrugginging aan te leggen. Een eerste mogelijkheid is een overbrugginging in de echte zin van het woord. Hierbij bevindt de proximale anastomose zich voor de stenose, op de aangetaste coronaire zelf. Distaal wordt de ent dan net na de stenose vastgenaaid met een end-to-side anastomose. Omdat vaak meerdere delen van het coronaire netwerk door atherosclerose zijn aangetast is de proximale bloedtoevoer echter nooit verzekerd. Om die reden wordt de overbrugginging proximaal vastgehecht aan de aorta. In de huidige in vitro opstelling gebeurt dit via een hard plastic verbindingsstukje. Distaal wordt, net als in vorig voorbeeld, een end-to-side anastomose gerealiseerd.

In de opstelling worden, wegens de beperkte invloed van stenose 1, enkel stenose 2 en 3 overbrugd. Van elke stenose zijn er twee exemplaren gemaakt. Telkens wordt op één van de twee een 3 mm ent en op de andere een 4 mm ent (zie tabel 11.5) genaaid. De ents hebben een lengte



Figuur 11.6: Schema van het model met een end-to-side anastomose

van 13.5 cm. De vier anastomoses werden door middel van *6-0 surgilene* (0.7 Metric) Blue Monofilament Polypropylene* draad genaaid zoals dit ook in vivo gebeurt. Veel aandacht gaat naar de symmetrie van de anastomose zodat turbulentie zoveel mogelijk vermeden wordt. In vivo slibben de gaatjes tussen de naaiverbindingen dicht door afzetting van bloedplaatjes. In vitro worden de verbindingen met sneldrooglijm afgedicht.

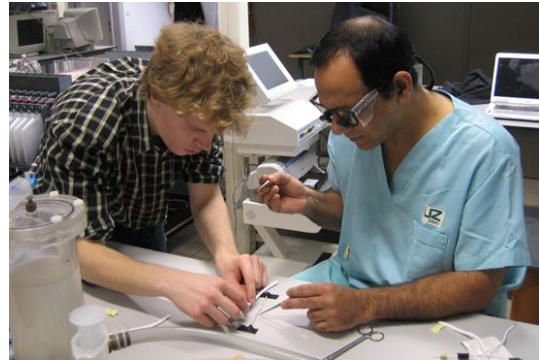
Bij het naaien van de anastomoses is steeds uitgegaan van de diameter van de ent en is rekening houdend daarmee een incisie in de coronaire gemaakt. Deze is logischerwijs groter voor de 4 mm ent dan voor de 3 mm ent. Er werd wel telkens naar gestreefd de anastomose bij stenose 2 en stenose 3 voor beide ents zo gelijk mogelijk te maken om later onderlinge vergelijkingen toe te laten.

	3 mm ent	4 mm ent
stenose 1	-	-
stenose 2	x	x
stenose 3	x	x

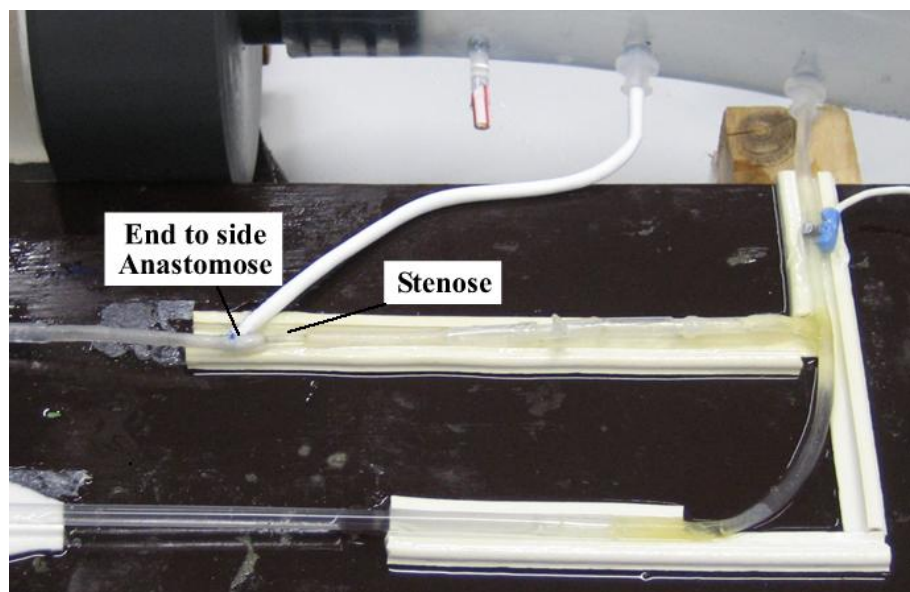
Tabel 11.5: Overzicht van de gerealiseerde end-to-side anastomoses.



(a) Foto van een ent-to-side anastomose



(b) Realisatie van een anastomose



(c) Inbouw van een ent-to-side ent in het model

Figuur 11.7: Enkele foto's m.b.t. in vitro realisaties

11.2.2 Meetresultaten

Voor elke combinatie uit tabel 11.5 wordt bij 60, 75 en 87 bpm Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} (zie figuur 11.6) opgemeten. Tabellen 11.6 en 11.7 presenteren de resultaten. Ook de debieten door stenose 2 en stenose 3 zonder overbrugging uit tabel 11.1 worden nog eens in herinnering gebracht.

Voor de lage stenosedebieten werd de *low range mode* van de Transonic modules ingeschakeld. Het is niet mogelijk met de meetprobes het debiet door de overbrugging te meten. Het goretex materiaal laat immers de ultrasonische signalen van de probes niet door.

Stenose 2								
Hartritme (bpm)	[-]		3 mm			4 mm		
	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}
60	149	67	103	20	105	88	-1.7	118
75	180	79	120	17	116 (<i>128</i>)	96	1.5	130
87	203	90	117	20	127	130	2	141

Tabel 11.6: Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} in ml/min gemeten bij stenose 2. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven.

Stenose 3								
Hartritme (bpm)	[-]		3 mm			4 mm		
	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}
60	112	35	72	8	100	87	3	112 (<i>97</i>)
75	170	47 (<i>61</i>)	122	10	105	120	5	118
87	203	59	118	9	117	131	4	137

Tabel 11.7: Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} in ml/min gemeten bij stenose 3. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven.

11.2.3 Interpretatie van de meetresultaten

Uit tabel 11.6 en tabel 11.7 kan gemakkelijk het debiet door de overbrugging berekend worden als het verschil tussen Q_{post} en Q_{sten} . Tabel 11.8 heeft een overzicht:

Debieten door de ent (ml/min)				
textbfhartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	3 mm	4 mm	3 mm	4 mm
60	85	120	92	109 (<i>94</i>)
75	99 (<i>111</i>)	128.5	95	113
87	107	139	108	133

Tabel 11.8: Debieten door de 3 en 4 mm overbrugging.

Voor overgegaan wordt naar de interpretatie van de resultaten voeren we nog het begrip *debietreserve* in. Debietreserve wordt gedefinieerd als het verschil tussen Q_{post} en de overeenkomstige Q_{LAD} (zie tabel 10.4):

$$Debietreserve = Q_{post} - Q_{LAD} \quad (11.1)$$

De debietreserve beschrijft dus de mate waarin de overbrugging de ischemische toestand herstelt (Eng. *recovery*) en is dus een maat voor de kwantitatieve prestatie van de overbrugging. De debietreserve wordt voor elke overbruggingsconfiguratie in tabel 11.9 beschreven.

Debietreserves (ml/min)				
hartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	3 mm	4 mm	3 mm	4 mm
60	18	31	13	25 (10)
75	14 (26)	28	3	16
87	4	18	-6	14

Tabel 11.9: Debietreserves voor de end-to-side anastomose.

Op basis van voorgaande tabellen kunnen al een paar opmerkingen geformuleerd worden:

1. Vaststellingen i.v.m. het kwantitatief gedrag

Deze vaststellingen kunnen gedaan worden zonder rekening te houden met geüpdatete waarden.

- **De debietreserve**

Het debietsherstel distaal van zowel stenose 2 als stenose 3 is opmerkelijk. De debietreserve is overal groter dan nul behalve voor de 3 mm overbrugging bij stenose 3 en 87 bpm.

- **Q_{sten}**

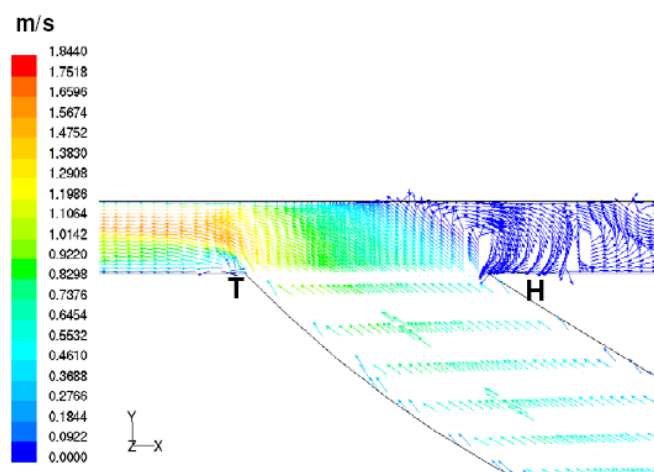
Een opvallende verschijnsel bij zowel stenose 2 als 3 is dat Q_{sten} veel lager is met een overbrugging in vergelijking met Q_{sten} zonder overbrugging. Het stenosedebiet is bovendien relatief constant over de verschillende hartritmes.

Een mogelijke verklaring is dat door de directe verbinding met de aorta de druk na de stenose hoger is dan wanneer de overbrugging er niet zou zijn. De drukval over de overbrugging is namelijk veel kleiner dan over de LCA en de gestenoseerde LAD samen. Die LCA-LAD-weg wordt dus voor een stuk kortgesloten. De druk in de overbrugging ter hoogte van de anastomose samen met de aortadruk staat in grafiek 26 (zie verder). Het verschil in amplitude tussen beide is inderdaad zeer laag. Een andere, eerder intuïtieve verklaring, is dat het debiet door de overbrugging het proximale deel van de LAD als het ware fysisch afsluit. Het feit dat de daling van het debiet door de stenose bij de 4 mm overbrugging sterker uitgesproken is als bij de 3 mm overbrugging staft deze hypothese. Het debiet door de 4 mm overbrugging is groter en zo dus ook het afsluitend effect. Om deze hypothese te onderbouwen is verder (numeriek) onderzoek vereist (zie sectie 13.1).

In de literatuur valt heel wat te lezen over de stroming in een end-to-side anastomose. Figuur 11.8 [110] toont een dergelijke anastomose van de SVG en de linker coronaire

tijdens de mid-diaстole (gesloten aortaklep). Er treedt een recirculatiezone en zelfs stroomomkering op ter hoogte van de hiel van de anastomose. Dit is ook vastgesteld wordt in onze metingen (zie figuur 11.9).

Door het verlaagde debiet door de stenose is het Q_{post} met de overbrugging lager dan men zou kunnen verwachten.



Figuur 11.8: Numerieke simulatie van de stroming ter hoogte van een end-to-side anastomose [110].

- **3 mm vs 4 mm**

Het debiet dat de 4 mm ent voert is logischerwijs overal groter dan dat door de 3 mm ent. De debietreserve bij de 4 mm ent is dan ook, op een uitzondering bij stenose 3 en 60 bpm na, overal groter dan bij de overeenkomstige 3 mm ent.

Het verschil is nochtans minder groot dan men zou kunnen vermoeden. Nemen we als voorbeeld de 3 mm ent bij 87 bpm. Het debiet door de ent is daar 107 ml/min. De snelheid aan de ingang van de overbrugging is dan $v = \frac{107 \text{E}3}{1.5^2 \cdot \pi} = 15137 \text{ mm/min} = 25.2 \text{ cm/s}$. Het overeenkomstig debiet door de 4 mm ent bedraagt 139 ml/min. De gemiddelde snelheid over de doorsnede van de ent van 4 mm bedraagt dus $\frac{139 \text{E}3}{2^2 \cdot \pi} = 11061 \text{ mm/min} = 18.4 \text{ cm/s}$. De snelheid door de 4 mm ent is dus beduidend lager als bij de 3 mm. Tabel 11.10 geeft een overzicht van de gemiddelde snelheid over de doorsnede van alle ents. Uit deze tabel blijkt dat de snelheid in de 4 mm ent consequent lager is als in de 3 mm ent.

Fluïdumsnelheden door de ents (cm/s)				
hartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	3 mm	4 mm	3 mm	4 mm
60	20.0	15.9	21.7	14.5 (<i>12.5</i>)
75	23.3 (<i>26.2</i>)	17.0	22.4	15.0
87	25.2	18.4	25.5	17.6

Tabel 11.10: De snelheid van het fluïdum in de 3 en 4 mm ents in cm/s.

2. Veronderstellingen in verband met kwantitatief gedrag

Vorige vaststellingen waren allen duidelijke trends. Door enkele meetwaarden te updaten zijn we in staat nog een bijkomende veronderstelling te formuleren. De twee meetwaarden die uit de toon vallen zijn de volgende:

- **Q_{post} Stenose 2, 3 mm, 75 bpm**

In tabel 11.6 en tabel 11.7 gaat Q_{post} steeds in stijgende lijn met het hartritme. Dit geldt ook voor het debiet (of snelheid) door de overbrugging. Enkel de meting bij stenose 2, 3 mm ent en 75 bpm verstoort deze trend. We kunnen dus redelijkerwijs veronderstellen dat het hier om een foutieve meting gaat. We stellen 116 ml/min in plaats van 128 ml/min voor. Daarmee wordt bij de 3 mm ent dezelfde procentuele stijging (10%) ten opzichte van 60 bpm gerealiseerd als bij de 4 mm overbrugging.

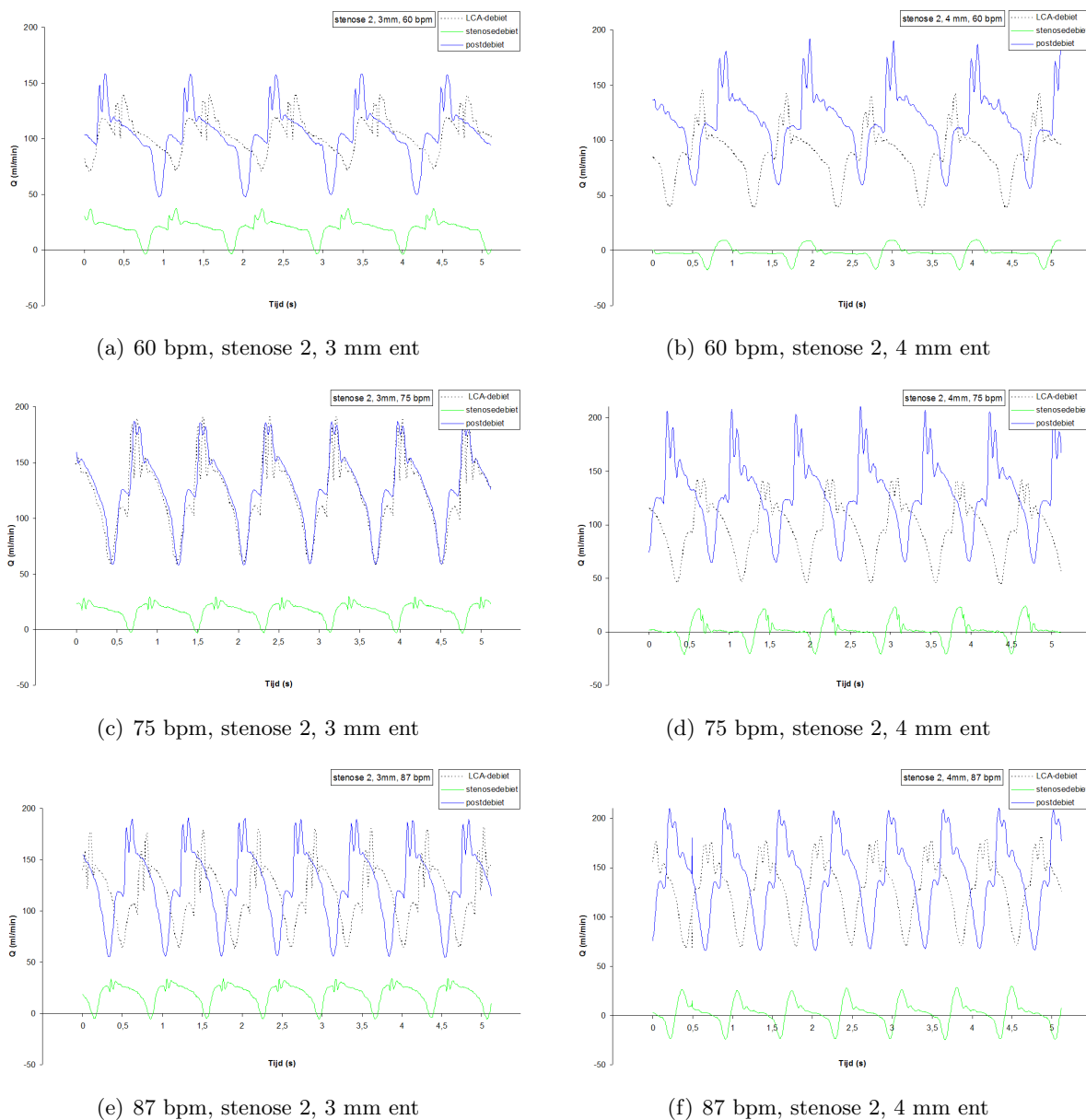
- **Q_{post} Stenose 3, 4 mm, 60 bpm**

Zoals reeds gezegd is de debietreserve bij een 4 mm ent steeds groter dan bij de overeenkomstige 3 mm ent met uitzondering van de configuratie stenose 3, 4 mm, 60 bpm. Dit is ook de enige meting waar Q_{post} bij een 4 mm ent kleiner is dan bij de overeenkomstige 3 mm ent. We stellen voor Q_{post} 112 ml/min voor in plaats van 97 ml/min. Op die manier is de procentuele stijging van Q_{post} bij overgang van 60 naar 75 bpm gelijk als bij de 3 mm overbrugging.

Rekening houdend met deze geüpdatete waarden wordt een bijkomende trend in de debietreserve zichtbaar. We stellen vast dat de debietreserve daalt met de toenemend hartritme. Q_{post} stijgt dus niet evenredig met Q_{LAD} . Deze vaststelling, samen met het feit dat het stenosedebiet onder invloed van de overbrugging verhinderd wordt, verklaart dat de debietreserve bij stenose 3, 3 mm overbrugging en 87 bpm onverwacht negatief wordt. We kunnen verwachten dat bij nog hogere hartritmies (bijvoorbeeld bij fysieke inspanning) ook de debietreserve van respectievelijk de configuraties 3 mm - stenose 2, 4 mm - stenose 3 en uiteindelijk ook van 4 mm - stenose 2 negatief zal worden en de overbrugging dus niet in staat zal zijn de fysiologische LAD-debieten voor 100% te herstellen. In vivo hoeft dit echter geen ernstig probleem te zijn. Het hart kan meestal zelf compenseren door bijvoorbeeld het collateraal net sterker te ontwikkelen [94].

3. Vaststellingen in verband met kwalitatief gedrag

Tot nu toe zijn de metingen enkel kwantitatief benaderd. Figuur 11.9 geeft bij de verschillende configuraties met stenose 2 telkens Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} . Links gaat het om de 3 mm overbrugging, rechts de 4 mm.



Figuur 11.9: Kwalitatief gedrag van Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} voor stenose 2 en een end-to-side anastomose.

Uit figuur 11.9 blijkt dat het profiel van het totale debiet nog steeds goed lijkt op de profielen die we als referentie hebben opgemeten en het model blijkt dus op dat vlak reproduceerbaar. Daarnaast stelt de figuur ons in staat een aantal opmerkingen te for-

muleren.

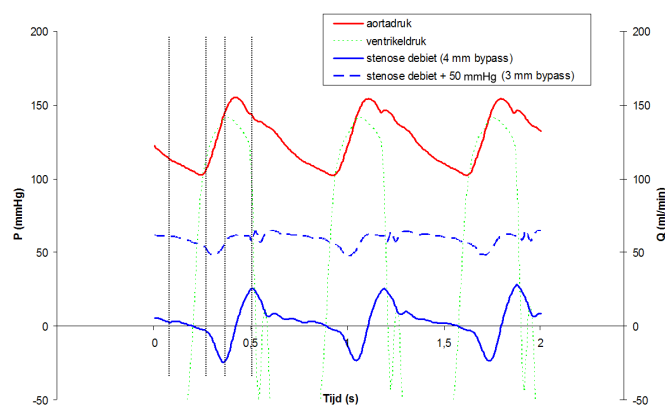
- **Vorm van Q_{post}**

Blijkbaar heeft de introductie van een overbrugging weinig of geen invloed op de vorm van het debiet door de LAD. Q_{post} loopt quasi volledig gelijk met Q_{LCA} en lijkt sterk op de Q_{sten} -curves in 11.4(c).

- **Q_{sten} bij 3 mm ents versus 4 mm ents**

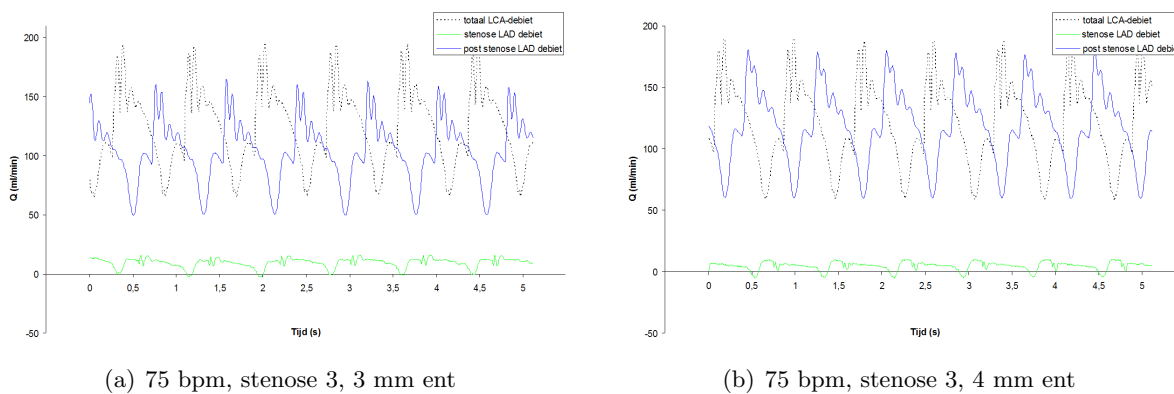
We stelden eerder al vast dat de amplitude van Q_{sten} bij de 4 mm ent lager was dan bij de 3 mm. Nu zien we dat ook de vorm van het debietprofiel sterk verschilt. Bij de 3 mm blijft Q_{sten} bijna steeds positief. Enkel in een beperkte zone rond het minimum, als de ventrikeldruk maximaal is, gaat het debiet even onder nul. De amplitude van de systolische debietpiek is nu bijna even groot als het plateau in de diastolische zone. De debietpiek bij het sluiten van de aortaklep in de transiënt-diastolische zone is zo goed als verdwenen. Het profiel lijkt nu sterk op dat van Geven et al (zie figuur 9.34). Bij de 4 mm ent heeft Q_{sten} een totaal andere vorm. We herkennen opnieuw de drie zones zoals we die eerder hebben gedefinieerd. Q_{sten} is tijdens de systole negatief. Deze systolische zone gaat over in de transiënt-diastolische zone waar Q_{sten} een positieve piek vertoont. Vervolgens daalt Q_{sten} in de diastolische zone naar een plateau waar het ongeveer nul wordt. De positieve en negatieve piek middelen elkaar uit zodat de gemiddelde waarde dicht bij nul ligt.

We proberen het verschil tussen de curves te verklaren aan de hand van figuur 11.10. Het minimum in Q_{sten} valt daar 0.15 seconde later dan het minimum in de aortadruk. Het maximum in Q_{sten} situeert zich op het moment dat de aortaklep sluit, ongeveer 0.1 seconde voorbij de maximum aortadruk. Waarschijnlijk veroorzaakt de lage druk in de aorta met enige vertraging de stroomomkering, zowel bij de 3 als bij de 4 mm overbrugging. Doordat echter bij de 4 mm overbrugging maar een zeer klein debiet door de stenose stroomt is de invloed van de aortadruk hier veel meer voelbaar, resulterend in een echte stroomomkering. Hetzelfde kan gezegd worden van de maximale aortadruk en de positieve debietpiek.



Figuur 11.10: P_{ao} , P_{LV} (tot -50 mmHg) en Q_{sten} bij 87 bpm, stenose 2, ent 3 en 4 mm

In figuur 11.11 wordt onder dezelfde omstandigheden als bij figuren 11.9(c) en 11.9(d) Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} getoond maar nu voor stenose 3 in plaats van stenose 2. Het blijkt dat er voor stenose 3 minder verschil is in Q_{sten} tussen de 3 en de 4 mm overbrugging. De negatieve debietpiek bij de 4 mm ent en stenose 3 blijft wel bestaan maar is minder prominent als bij de 4 mm ent met stenose 2. Bij stenose 3 is het effect van de aortadruk door de nauwe doorgang veel minder voelbaar. Bovendien is het verschil in stenosedebiet tussen beide overbruggingen bij stenose 3 veel kleiner.



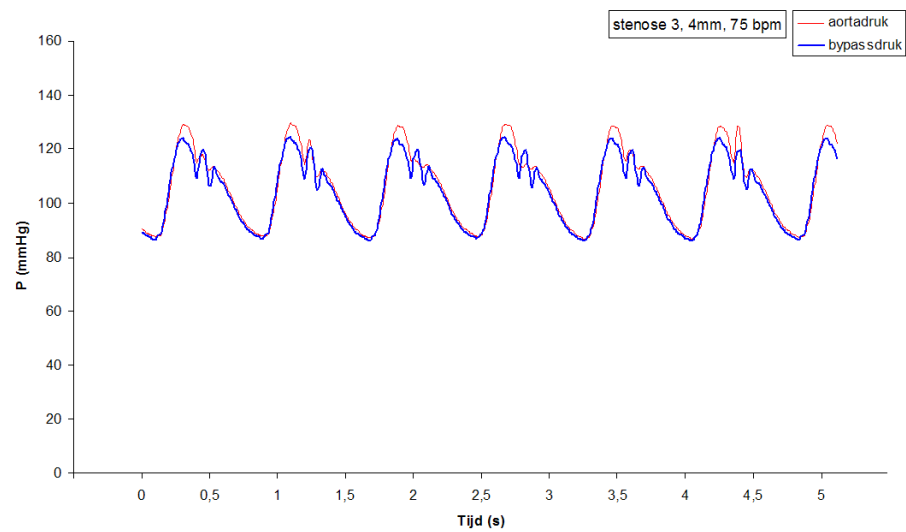
(a) 75 bpm, stenose 3, 3 mm ent

(b) 75 bpm, stenose 3, 4 mm ent

Figuur 11.11: Kwalitatief gedrag van Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} voor stenose 3 bij 75 bpm en end-to-side anastomose.

4. De arteriële druk ter hoogte van de anastomose

Tot nu toe werd enkel aandacht besteed aan de debietsprofielen. Door middel van een dunne Millar tip-catheter (SPR-524, Millar Instruments Inc) is het mogelijk het drukprofiel in de overbrugging ter hoogte van de anastomose op te meten. We doen dit voor stenose 3 bij 75 bpm en met een ent van 4 mm diameter. Het resultaat staat in figuur 11.12. Zoals verwacht is het drukprofiel niet significant verschillend aan dat in de aorta. Wel is het maximum iets lager, is de dicrotic notch iets nadrukkelijker en wordt die gevolgd door een extra piekje.



Figuur 11.12: De druk in de aorta en de druk in de ent ter hoogte van de anastomose.

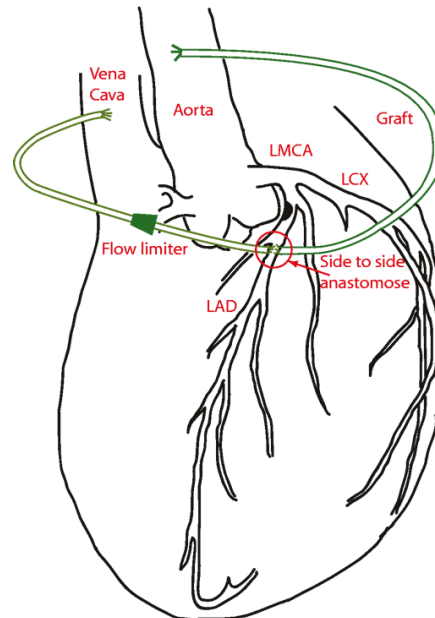
11.2.4 Conclusies

Voorgaande analyse laat ons toe een aantal conclusies te formuleren omtrent de end-to-side overbrugging:

- De debietreserve is bij bijna alle configuraties positief en is groter voor de 4 mm ent dan voor de 3 mm ent.
- Q_{post} is voor alle configuraties lager dan verwacht. Dit komt doordat Q_{sten} beduidend lager is als wanneer er geen overbrugging is aangebracht.
- De fluïdumsnelheid is beduidend lager in de 4 mm ent als in de 3 mm ent. Het verschil in debietreserve tussen de 3 mm en de 4 mm ent is bijgevolg minder groot dan verwacht.
- De debietreserve daalt in functie van het hartritme.

Doordat het stenosedebiet zeer laag wordt in aanwezigheid van een overbrugging, zal ook de WSS ter hoogte van de stenose sterk dalen. Bovendien treedt bij de 4 mm ent terugkerende stroming op waardoor de OSI-index zal stijgen. Beide vaststellingen wijzen erop dat in vivo de stenose waarschijnlijk snel volledig gaat dichtslibben en dat dit verschijnsel sneller bij een 4 mm overbrugging gaat optreden dan bij een 3 mm overbrugging.

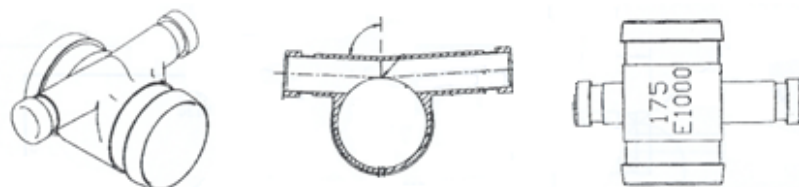
11.3 Stenoses met side-to-side overbrugging ($\varnothing 5$ en 6 mm) en flow limiter



Figuur 11.13: Tekening van een overbrugging met side-to-side anastomose en flow limiter.

11.3.1 Inleiding

Ents met een kleine diameter (3 à 4 mm) blijken in vivo een verhoogd risico te tonen om vroegtijdig dicht te slibben. Wanneer grotere diameters gebruikt worden in een end-to-side configuratie bestaat het risico dat de WSS ter hoogte van de anastomose zeer hoog wordt wat opnieuw een nefaste invloed heeft op de levensduur van de overbrugging. Daarom is men op zoek gegaan naar een alternatieve oplossing. De ent met grote diameter (5 à 6 mm) moet nu side-to-side aan de gestenoseerde coronaire bevestigd worden. Daartoe werd een metalen connector ontworpen (zie figuur 11.14).

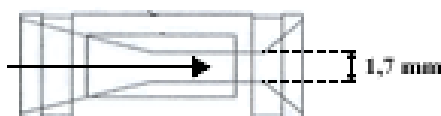


Figuur 11.14: Metalen connector voor de realisatie van een side-to-side anastomose.

De kleine buis heeft een buitendiameter van 2.45 mm en een binnendiameter van 1.8 mm. Hierop moeten de coronairen aangesloten worden. Aan beide zijden van de grote buis komt de ent. De grote buis heeft een buitendiameter van 6.75 mm en een binnendiameter van 5.425 mm. De connector bestaat in twee verschillende uitvoeringen: hoek A gelijk aan 90° en hoek A gelijk aan 87° .

In de huidige experimentele opstelling wordt echter geen gebruik gemaakt van deze connectoren. Het nut van deze hulpstukken is namelijk verre van bewezen en bovendien wordt op deze manier nog meer vreemd materiaal (metaal) in de patiënt ingebracht. De anastomoses zullen in de plaats daarvan genaaid worden zoals dat ook in vivo gebeurt.

Distaal van de anastomose wordt een flow limiter op de ent aangesloten. Deze moet verhinderen dat een te groot debiet van de aorta wordt afgetapt. Distaal van de flow limiter wordt de ent op een vena cava aangesloten. Figuur 11.15 toont een dwarsdoorsnede van de limiter. De limiter wordt aangesloten zodat het bloed in de richting van de zwarte pijl vloeit. De diameter in de vernauwde doorstroomsectie bedraagt 1.7 mm. Het is de bedoeling om ents met een diameter van 5 en 6 mm te testen.



Figuur 11.15: Doorsnede van de metalen flow limiter.

Het inbouwen van deze aangepast overbruggingstechniek vereist enkel aanpassingen in het in vitro model. Er moeten nieuwe aansluitstukjes op de aorta komen voor de grotere ents (5 en 6 mm). Zoals tabel 11.11 aangeeft dienen opnieuw 2×2 anastomoses gerealiseerd te worden. Het was de bedoeling 4 nieuwe siliconen coronairen te maken. Door het veelvuldig gebruik van de metalen mallen werd het echter steeds moeilijker de coronairen van de mal te scheiden en de buisjes scheurden keer op keer. Uiteindelijk is het gelukt nog één coronaire met stenose 2 en één met stenose 3 te maken. De 6 mm ents werden hierop vastgenaaid. Voor de andere twee coronairen zijn de coronaire-ent-verbindingen uit voorgaand experiment gerecupereerd. De 5 mm ents werden aan de andere kant van de stenose bevestigd. Tijdens het meten wordt de 3 mm ent afgeklemd. Alle side-to-side anastomoses worden in een zogenoemde *diamondconfiguratie* (hoek coronaire - ent = 90°) uitgevoerd.

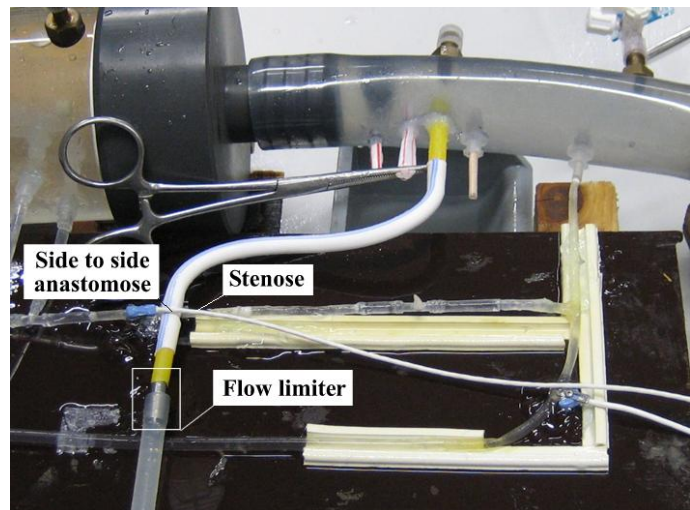
De uitwendige diameter van de limiter bedraagt 6.75 mm en kan rechtstreeks op het deel van de ent, distaal van de anastomose, aangesloten worden. Bij de 5 mm ent is een stijf verbindingstukje vereist. Op het andere uiteinde van de limiter wordt een dikwandige flexibele plastic

	5 mm ent	6 mm ent
stenose 1	-	-
stenose 2	x	x
stenose 3	x	x

Tabel 11.11: Overzicht van de gerealiseerde side-to-side anastomoses.



(a) Foto van de gerealiseerde anastomose.



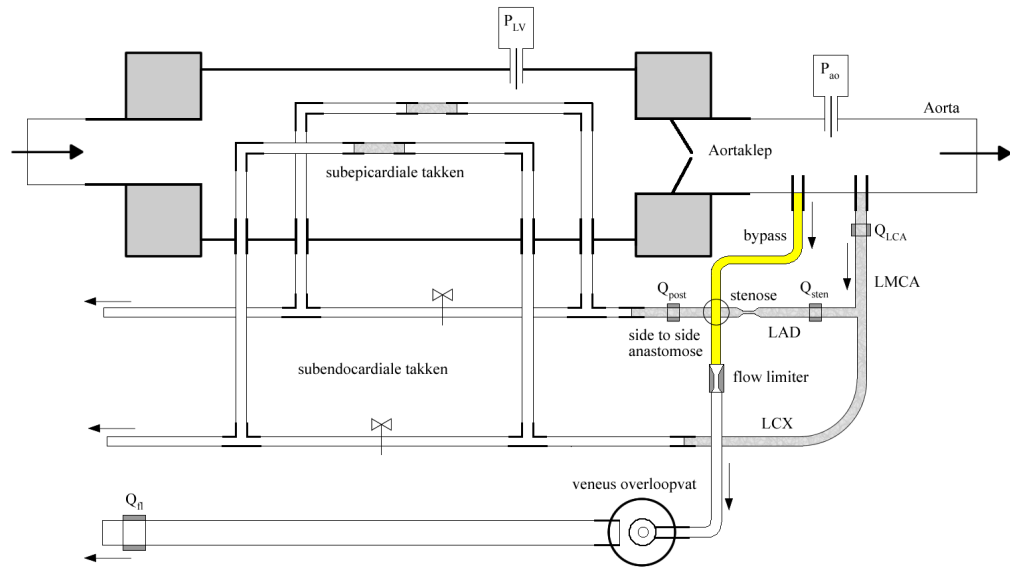
(b) Foto van de inbouw van de anastomose in het model.

Figuur 11.16: Foto's met betrekking tot de side-to-side anastomose.

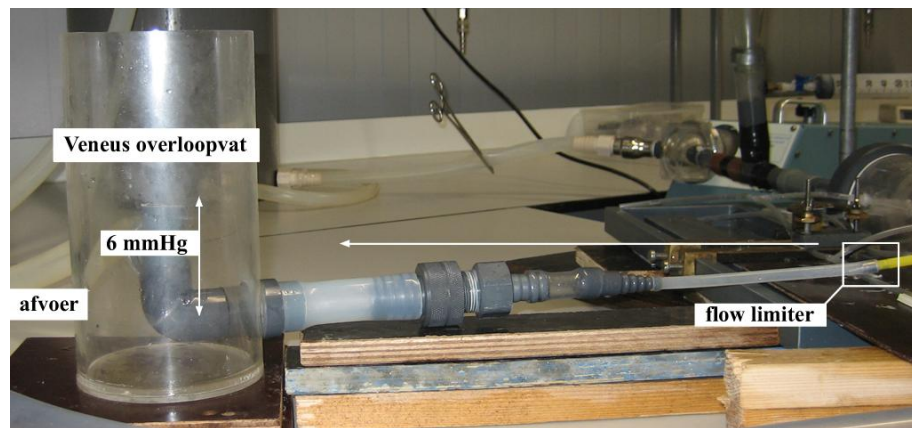
buis aangesloten. Hiermee wordt de verbinding naar een overloopvat gemaakt. Dit overloopvat is het in vitro equivalent van een holle ader. Door in het vat een verticale buis te monteren wordt een tegendruk van 6 mmHg gerealiseerd. Dit is ongeveer de druk die in een holle ader heerst. Het fluïdum wordt na het overloopvat gewoon op atmosferedruk in een reservoir opgevangen. Op die manier is het ook mogelijk het debiet door de flow limiter volumetrisch op te meten. De nieuwe configuratie wordt in figuur 11.17 getoond. De foto in figuur 11.18 geeft een beeld van de uitvoering van de overbrugging en het overloopvat.

11.3.2 Meetresultaten

Voor elke combinatie uit tabel 11.11 wordt bij 60, 75 en 87 bpm Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} opgemeten. Daarnaast wordt het debiet door de flow limiter telkens volumetrisch opgemeten. Tabellen 11.12 en 11.13 presenteren de resultaten.



Figuur 11.17: Schema van het model met inbouw van de side-to-side anastomose.



Figuur 11.18: Uitvoering van de overbrugging distaal van de flow limiter.

Hartritme (bpm)	Stenose 2									
	[-]		5 mm				6 mm			
	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{fl}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{fl}
60	149	67	126	48	82	528	121	39	79	548
75	180	79	167	58	81	578	135	37	63	596
87	203	90	183	62	129	623	191	63	111	637

Tabel 11.12: Q_{LCA} , Q_{sten} , Q_{post} en Q_{fl} in ml/min gemeten bij stenose 2. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven (zie tabel 11.1).

Stenose 3										
Hartritme (bpm)	[-]		5 mm				6 mm			
	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{fl}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{fl}
60	112	35	103	12	105	512	87	4	74	526
75	170	47 (61)	112	13	(54)	563	105	3	69	584
87	203	59	139	16	144	619	141	3	101	640

Tabel 11.13: Q_{LCA} , Q_{sten} , Q_{post} en Q_{fl} in ml/min gemeten bij stenose 3. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven (zie tabel 11.1).

11.3.3 Interpretatie van meetresultaten

Tabel 11.14 geeft een overzicht van de debieten door de ent, m.a.w. het debiet dat van de aorta wordt afgetapt. Dit debiet is te schrijven als:

$$Q_{ent,prox} = Q_{fl} + Q_{post} - Q_{sten} \quad (11.2)$$

$Q_{ent,prox}$ (ml/min)				
hartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	5 mm	6 mm	5 mm	6 mm
60	562	588	605	596
75	601	622	604	650
87	690	685	747	738

Tabel 11.14: Debieten proximaal door de ent in ml/min.

Uit Q_{post} en de overeenkomstige Q_{LAD} kan de debietreserve berekend worden. Tabel 11.15 geeft een overzicht.

Debietreserves (ml/min)				
hartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	5 mm	6 mm	5 mm	6 mm
60	-5	-8	18	-13
75	-21	-39	-48	-33
87	6	-12	21	-22

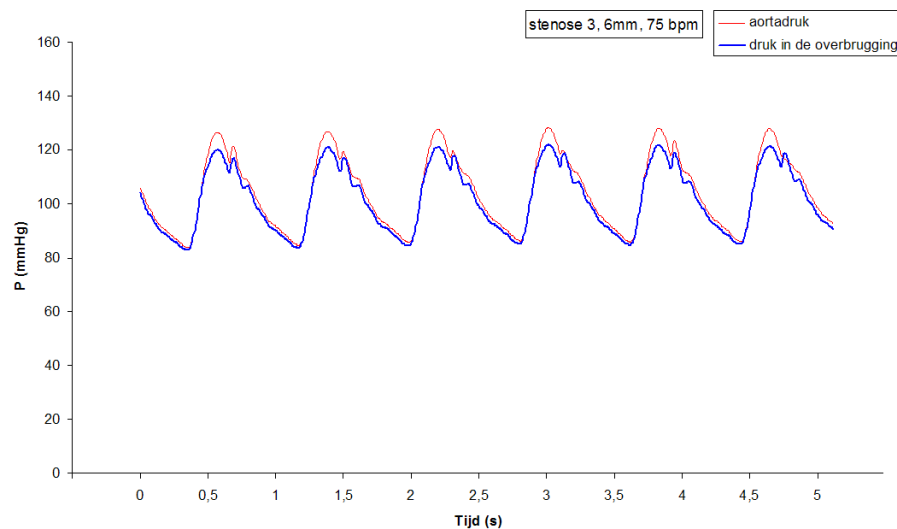
Tabel 11.15: Debietreserves voor de side-to-side anastomose in ml/min.

Met behulp van deze tabellen en de tabellen uit paragraaf 11.3.2 kunnen een aantal vaststellingen gedaan worden.

1. Q_{sten} : kwantitatieve vaststellingen• Invloed van $Q_{ent, prox}$ op Q_{sten}

Net zoals bij de end-to-side overbruggingen is Q_{sten} hier overal lager dan wanneer er geen overbrugging zou zijn. Door de directe verbinding met de aorta via de overbrugging is de druk na de stenose opnieuw groter dan zonder overbrugging. De druk in de overbrugging ter hoogte van de anastomose staat in figuur 11.19. Opnieuw is er weinig verschil met de aortadruk.

Het is mogelijk dat de debietfractie die van de overbrugging naar de LAD vloeit voor een stuk de vrije stroming door de stenose hindert. Dit gebeurt wel in mindere mate dan bij de vorige experimenten waar de overbrugging de stenosestroming zo goed als volledig bleek af te sluiten. Opnieuw zou verder (numeriek) onderzoek ons meer kunnen vertellen over de interactie van $Q_{ent, prox}$ en Q_{sten} .



Figuur 11.19: De druk in de overbrugging ter hoogte van de side-to-side anastomose en de aortadruk bij 75 bpm, stenose 3 en een 6 mm ent.

• Invloed van Q_{sten} op $Q_{ent, prox}$

Q_{sten} is veel groter bij stenose 2 als bij stenose 3. Nochtans heeft dit geen consequent positieve invloed op Q_{post} . Het lijkt er dus op dat het debiet door de stenose voor een deel verhindert dat fluïdum van de overbrugging naar de coronaire vloeit. Met andere woorden, hoe groter Q_{sten} , hoe lager de fluïdumfractie die zich ter hoogte van de anastomose van de overbrugging afsplitst. Een overzicht van die fluïdumfracties staan in tabel 11.16. Ze worden berekend als het verschil tussen $Q_{ent, prox}$ en Q_{fl} . Uit tabel 11.16 blijkt inderdaad dat de fluïdumfractie die door de overbrugging aan de LAD wordt geleverd lager is bij stenose 2 dan bij stenose 3.

$Q_{\text{ent,prox}} - Q_{\text{fl}}$ (ml/min)				
hartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	5 mm	6 mm	5 mm	6 mm
60	34	40	93	70
75	23	26	41	66
87	67	48	128	98

Tabel 11.16: De debietfractie die ter hoogte van de anastomose van de ent naar de LAD afsplitst in ml/min.

2. Q_{post} : kwantitatieve vaststellingen

• Q_{post} : 5 mm versus 6 mm overbrugging

Een opvallende vaststelling is dat Q_{post} overall groter is voor de 5 mm ent dan voor de 6 mm ent. Q_{post} bij 75 bpm, stenose 3, en een 5 mm ent is de enige uitzondering (waarschijnlijk door een foute meting). Dit is in tegenstelling tot wat men aanvankelijk zou denken. Blijkbaar heeft het grotere debiet dat door de 6 mm ents gevoerd wordt eerder een nefaste dan wel een positieve invloed op Q_{post} . Numerieke simulatie (zie sectie 13.1.2) zou ook hier duidelijkheid kunnen scheppen. Daarnaast is het ook mogelijk dat de doorgang van ent naar coronaire in de anastomose bij de 6 mm ents kleiner is als bij de 5 mm ents. Dit is echter niet zomaar te controleren.

• Debietreserve: 5 mm versus 6 mm overbrugging

Uit tabel 11.15 blijkt dat de debietreserves bijna overall negatief zijn in tegenstelling tot de debietreserves in de end-to-side configuratie (zie tabel 11.9). Zoals reeds gezegd scoort de 6 mm ent (op één uitzondering na) consequent slechter dan de 5 mm ent. Q_{post} is bij de 6 mm ent overall kleiner dan de overeenkomstige Q_{LAD} van tabel 10.4. De debietreserve is voor de 6 mm ent bijgevolg overall negatief.

Er zijn twee mogelijke verklaringen waarom de fluïdumfractie die van de overbrugging naar de LAD gaat beperkt is. Een eerste oorzaak kan zijn dat Q_{sten} dit verhindert. De tweede oorzaak is mogelijks het feit dat de flow limiter geen weerstand genoeg biedt aan de stroming door de overbrugging, distaal van de anastomose $Q_{\text{ent,dis}}$ (= Q_{fl}).

3. $Q_{\text{ent,prox}}$: kwantitatieve vaststellingen

• $Q_{\text{ent,prox}}$: 5 mm versus 6 mm overbrugging

Uit tabel 11.14 blijkt het debiet door de 6 mm ent in de buurt te liggen van het overeenkomstig debiet door de 5 mm of groter te zijn. In feite verwachten we dat $Q_{\text{ent,prox}}$ consequent en significant groter is voor de 6 mm ent aangezien de doorstroomsectie groter is. Dit blijkt niet te kloppen. Het feit dat Q_{fl} wel consequent groter is voor de 6 mm ent als voor de 5 mm ent (zie verder) is dus niet omdat deze meer debiet afneemt van de aorta maar omdat, zoals eerder gezegd, er bij de 6

mm ent minder fluïdum naar de LAD gaat ter hoogte van de anastomose. Het is niet onmogelijk dat de flow limiter een rol speelt bij het beperken van $Q_{ent,prox}$ bij de 6 mm ent.

- $V_{ent,prox}$

Tabel 11.17 geeft de snelheid in het proximale deel van de ents. De snelheid in de 6 mm ent is overal lager als bij de overeenkomstige 5 mm ent. Dit is een logisch gevolg van bovenstaande vaststelling.

Fluïdumsnelheden door de ents (cm/s)				
hartdebiet (bpm)	Stenose 2		Stenose 3	
	5 mm	6 mm	5 mm	6 mm
60	47.7	34.7	51.4	35.1
75	51.0	36.7	51.3	38.3
87	58.6	40.4	63.4	43.5

Tabel 11.17: De snelheid van het fluïdum in de 5 en 6 mm ents in cm/s.

4. Q_H : kwantitatieve vaststellingen

- Q_H

We stellen vast uit tabellen 11.12 en 11.13 dat tegelijk met de lage debietreserves van tabel 11.15 Q_H heel groot is. Het debiet varieert van minimaal 528 ml/min voor 60 bpm en de 5 mm ent naar 640 ml/min voor 87 bpm en de 6 mm ent. Voor dit maximale debiet bedraagt de snelheid door de limiter niet minder dan 4.7 m/s. Q_H neemt toe met stijgend hartritme en is groter bij de 6 mm als bij de 5 mm. Dit betekent dat een patiënt met een dergelijke overbrugging niet in staat zou zijn zware inspanningen te leveren. Het debiet door de flow limiter stijgt immers dermate dat het hart het bijkomende volume niet meer kan leveren.

Het blijkt dus dat meer dan een halve liter bloed per minuut van de aorta wordt afgeleid om vervolgens in de vena cava te worden geloosd zonder bij te dragen tot de herbevoeiing van ischemische zones. Het hart zal dit volume moeten leveren bovenop de CO onder fysiologische omstandigheden. Dit kan tot overbelasting leiden met mogelijk hypertrofie als gevolg.

De drijvende kracht achter het grote debiet door de limiter is het grote drukverschil tussen aorta (cf. referentie: 100 mmHg bij 70 bpm) en het veneus reservoir (6 mmHg). De weerstand die door de flow limiter gecreëerd wordt is klaarblijkelijk niet voldoende om het debiet naar de holle ader te beperken. We kunnen de vraag stellen of we door de weerstand van de flow limiter te vergroten (i.e. de doorstroomoppervlakte verkleinen) meer debiet door de anastomose kunnen dwingen. Tegelijk zou het debiet dat in de vena cava wordt geloosd dalen waardoor ook de belasting van het hart zou afnemen. Verder experimenteel onderzoek moet dit uitwijzen.

- **WSS**

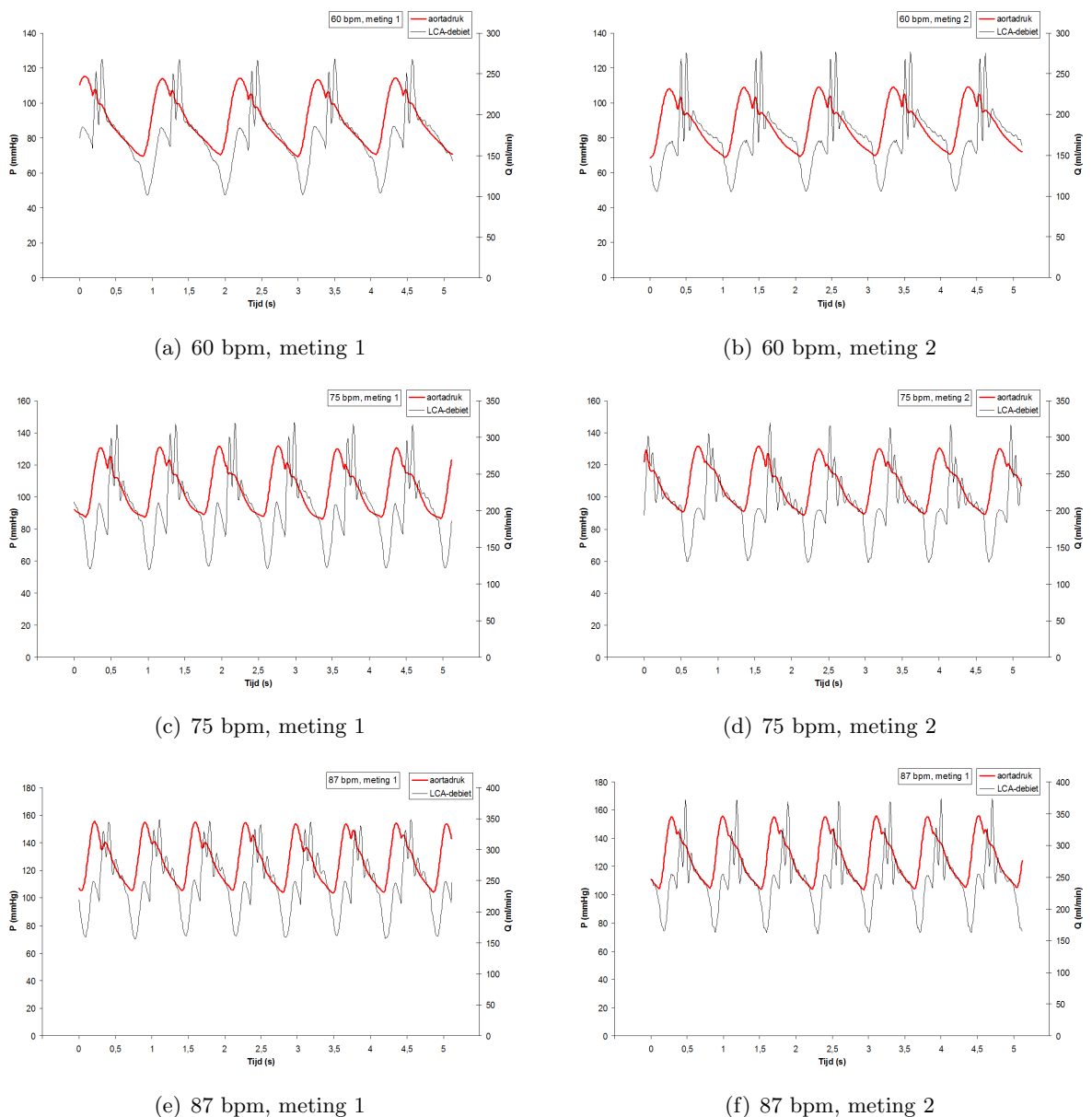
Doordat het debiet door de flow limiter zo groot is, treden ter hoogte van de vernauwing in de limiter ($\varnothing 1.7$ mm) heel erg hoge snelheden op: van 3.9 tot 4.7 m/s. We kunnen hier bijgevolg ook hoge wandschuifspanningen vinden. Via numerieke simulatie van de lokale stroming door de flow limiter kan relatief eenvoudig de WSS berekend worden.

5. Veronderstellingen in verband met kwantitatief gedrag

Vergelijken we voor zowel de 5 als de 6 mm ent Q_{post} bij stenose 2 en stenose 3 (of equivalent de debietreserve) bij de verschillende hartritmes, dan is er geen duidelijke lijn te trekken. Doordat het debiet door de stenose en het debiet door de overbrugging ter hoogte van de anastomose interfereren heeft de aard van de stenose waarschijnlijk weinig invloed op Q_{post} . Dit is echter slechts een veronderstelling en meermaals herhalen van de meting van Q_{post} bij de verschillende configuraties zou meer duidelijkheid moeten brengen.

6. Het kwalitatief gedrag

Opnieuw zijn tot nu toe enkel de kwantitatieve resultaten van de experimenten aan bod gekomen. Belangrijk in verband met de reproduceerbaarheid is ook de vorm van de curves. Figuren 11.20(a), 11.20(c) en 11.20(e) werden opgemeten voor tabel 10.4. Figuren 11.20(b), 11.20(d) en 11.20(f) werden opgemeten voor het afregelen van het model als voorbereiding op de metingen van tabellen 11.12 en 11.13, 9 dagen later. De curves links en rechts in grafieken in figuur 11.20 lijken nog steeds relatief sterk op elkaar.

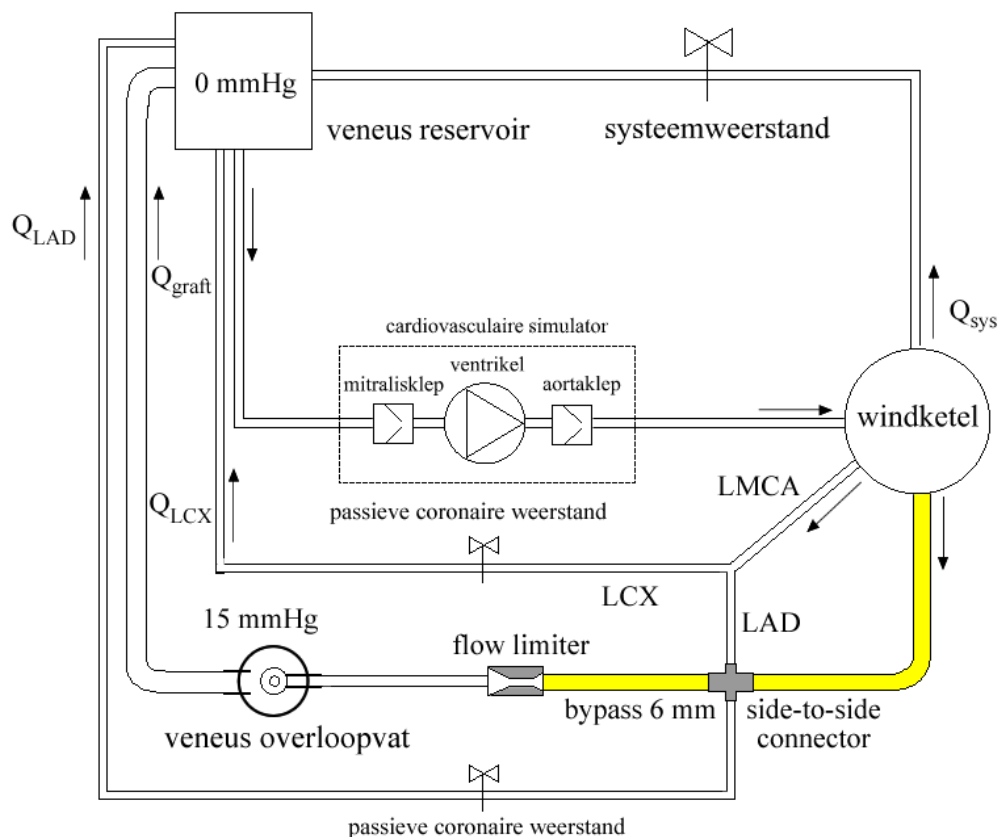


Figuur 11.20: Vergelijking van profielen van P_{ao} en Q_{LCA} .

11.3.4 Vergelijking met eerder onderzoek

Ilse Van Tricht voerde in 2004 [104] ook een aantal experimenten uit op de flow limiter. Zij heeft daarbij gebruik gemaakt van de metalen connector in plaats van een genaaide anastomose. Het model waarin met de flow limiter werd geëxperimenteerd bevatte geen actieve weerstand en er werd dus geen SFI gerealiseerd. De coronairen en overbrugging werden rechtstreeks op de windketel aangesloten. Het veneus overloopvat stond op 15 mmHg (zie figuur 11.21). Stenoses werden via afklemming gerealiseerd in plaats van ze in de coronairen in te bakken. De stenose bevond zich in de LCA. Debieten werden enkel volumetrisch opgemeten. Bij de metingen werden dezelfde hartritmes (60, 75 en 90 bpm) toegepast. Groot verschil met de huidige experimenten

is dat de aortadruk constant op 100 mmHg gemiddeld (80 mmHg minimaal en 120 mmHg maximaal) werd gehouden.



Figuur 11.21: Schema van de opstelling van Van Tricht [104].

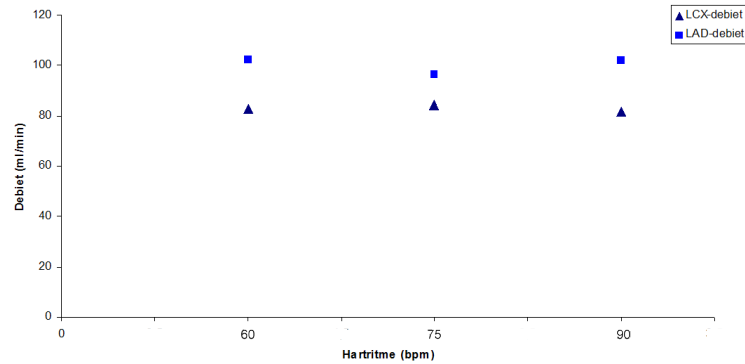
De resultaten van de experimenten waren echter niet eenduidig en de metingen bleken niet reproduceerbaar. Figuur 11.22(a) geeft het Q_{LAD} en Q_{LCX} (zie schema op figuur 11.21) bij verschillende hartritmies maar met behoud van gemiddelde aortadruk. Ook de passieve coronaire weerstanden werden niet veranderd. Uit de grafiek blijkt dat het debiet relatief constant blijft. Dit is uiteraard te verwachten aangezien de drijvende kracht voor het coronaire debiet niet de amplitude van de CO is maar wel de gemiddelde aortadruk.

Dezelfde opmerking kan gemaakt worden voor het debiet door de flow limiter. Het blijkt uit figuur 11.22(b) dat net als bij Q_{LCX} en Q_{LAD} in figuur 11.22(a) Q_{fl} relatief onafhankelijk is van het hartritme bij constante druk.

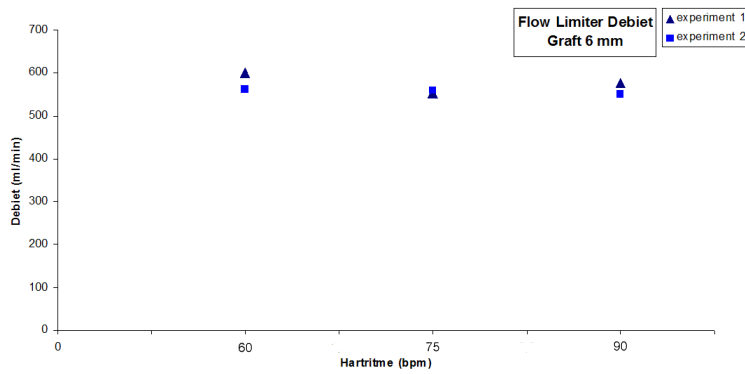
De meetresultaten in figuur 11.22(b) kunnen nu vergeleken worden met de waarden gemeten op de huidige experimentele opstelling. Zoals reeds gezegd stijgt Q_{fl} met het stijgende hartritme (zie figuur 11.23). Dit komt omdat wij wel de aortadruk lieten meestijgen met het hartritme, zoals in vivo ook het geval is.

Bij de metingen van Van Tricht werd verondersteld dat de limiter voorkomt dat bij een stijgende

CO een veel groter debiet door de ent wordt gevoerd. Uit onze metingen blijkt nu echter dat niet de limiter maar wel de constante aortadruk in figuur 11.22 hiervoor verantwoordelijk is.

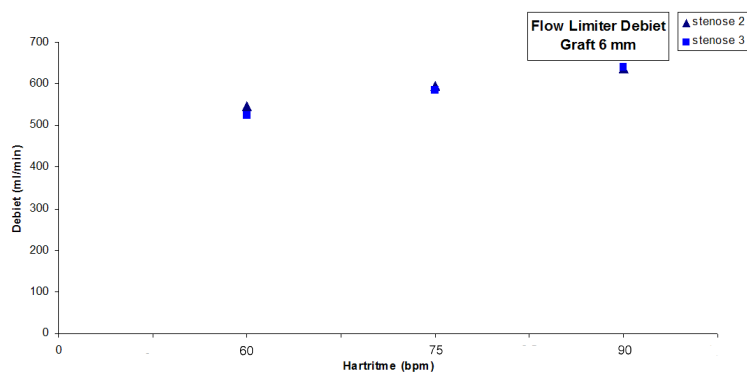


(a) Q_{LAD} en Q_{LCX} bij verschillende hartritmes en constante aortadruk ($P_{ao,gem} = 100$ mmHg).



(b) Debiet door de flow limiter bij een ent van 6 mm diameter en verschillende hartritmes.

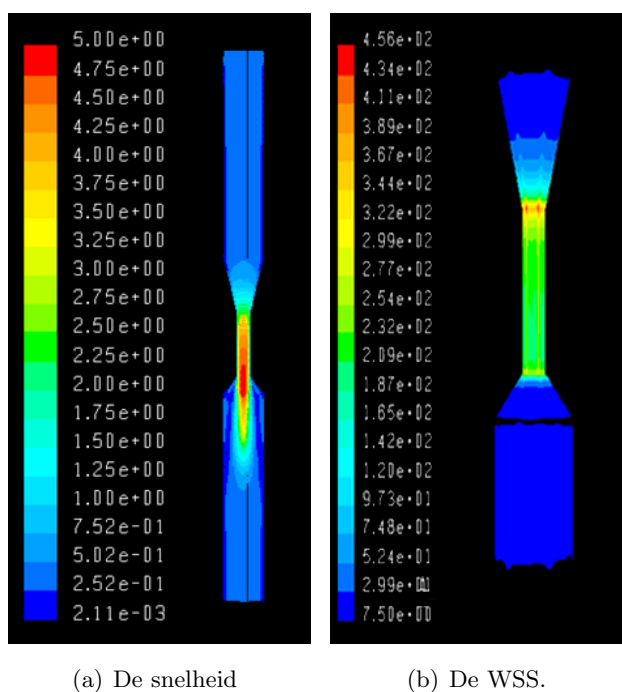
Figuur 11.22: Meetresultaten van eerder onderzoek [104].



Figuur 11.23: Debiet door de flow limiter in functie van het hartritme bij een ent van 6 mm diameter in de huidige opstelling.

Het valt wel op dat Q_{fl} in beide opstellingen dezelfde grootteorde heeft. In figuur 11.22(b) bedraagt Q_{fl} bijvoorbeeld ongeveer 550 ml/min bij 75 bpm en een gemiddelde aortadruk (windketeldruk) van 100 mmHg. In figuur 11.23 bedraagt Q_{fl} 590 ml/min, eveneens bij 75 bpm en een gemiddelde aortadruk van 108 mmHg.

Ilse Van Tricht deed, op basis van haar metingen, ook een numerieke simulatie van de stroming door de flow limiter. Ze berekende de snelheid en de WSS in een limiter (minimale inwendige diameter 1.7 mm) die 500 ml/min voert. Er werd een parabolisch stromingsprofiel opgelegd en de stroming werd constant in de tijd verondersteld. De fluïdumsnelheid stijgt tot boven de 5 m/s (zie figuur 11.24(a)). De WSS bereikt aan het begin van de nauwste sectie 456 Pa (zie figuur 11.24(b)).



Figuur 11.24: Resultaten van een numerieke simulatie van de stroming door de flow limiter in een eerder onderzoek [104].

11.3.5 Conclusies

Voorgaande analyse laat ons toe een aantal conclusies te formuleren omtrent de side-to-side overbrugging met flow limiter:

- Het debiet door de stenose en het debiet door de overbrugging interfereren ter hoogte van anastomose in die zin dat ze elkaar de vrije doorstroming verhinderen.
- De fractie van het debiet dat ter hoogte van de anastomose van de overbrugging naar de LAD stroomt is beperkt door de stromingsinteractie ter hoogte van de anastomose en door

de beperkte weerstand die de flow limiter biedt. Hierdoor is de debietreserve bij zowel de 5 mm als de 6 mm ent relatief laag.

- De 6 mm ent in vergelijking met de 5 mm ent voert minder debiet dan men zou verwachten. De fractie van het debiet dat van $Q_{ent,prox}$ naar de coronaire afsplitst en dus bijdraagt tot Q_{post} is voor de 6 mm ent kleiner dan voor de 5 mm ent waardoor de debietreserve voor de 6 mm ent kleiner is dan bij de 5 mm ent.
- Het debiet en dus ook de snelheid van het fluïdum door de flow limiter is hoog, resulterend in een hoge WSS. Het debiet door de flow limiter stijgt onder invloed van de toegenomen aortadruk bij stijgend hartritme.

11.4 Vergelijking van beide uitvoeringen

Tot slot maken we een onderlinge vergelijking tussen de ent-to-side ($\varnothing 3-4$ mm) en de side-to-side anastomose ($\varnothing 5-6$ mm) met flow limiter.

1. Vergelijking op basis van debieten (Q_{sten} en Q_{post})

In tabellen 11.20 en 11.21 zetten we beide overbruggingstechnieken tegenover elkaar uit. Op basis van deze tabellen kunnen enkele opmerkingen gemaakt worden.

- Q_{sten}

Bij stenose 2 is Q_{sten} duidelijk groter bij de side-to-side anastomose als bij de end-to-side. Bij stenose 3 is dit minder opvallend en is Q_{sten} bij de side-to-side anastomose groter of gelijk aan Q_{sten} bij de end-to-side. In vivo zal de bestaande stenose dus waarschijnlijk sneller volledig dichtgaan bij de end-to-side enting methode dan bij de side-to-side enting methode.

$$Q_{sten2}^{ETS} < Q_{sten2}^{STS}, \quad Q_{sten3}^{ETS} \leq Q_{sten3}^{STS} \quad (11.3)$$

- Q_{post}

Op een enkele uitzondering na is voor alle metingen Q_{post} groter bij de end-to-side uitvoering dan voor de side-to-side uitvoering. De debietreserve of de 'recovery' is met andere woorden groter voor de end-to-side. Als enkel dit kwantitatief aspect in overweging wordt genomen blijkt de end-to-side configuratie een betere oplossing.

$$Q_{post}^{ETS} < Q_{post}^{STS} \quad (11.4)$$

2. Vergelijking op basis van snelheden

Een overzicht van de gemiddelde snelheden door de ents staat in tabel 11.18. Voor de Side-to-side configuratie wordt $V_{ent,prox}$ gegeven. Volgende vaststellingen volgt uit deze tabellen:

- V_{ent}

De fluïdumsnelheid in de ent is zoals reeds gezegd lager voor de 4 mm ent in vergelijking met de 3 mm ent en analoog is de snelheid door de 6 mm ent lager als bij de 5 mm ent. Bij vergelijken van de end-to-side configuratie met de side-to-side configuratie blijkt de snelheid in de end-to-side overall hoger te liggen als bij de side-to-side.

V_{graft} (cm/s)								
Hartritme (bpm)	Stenose 2				Stenose 3			
	End-to-side		Side-to-side		End-to-side		Side-to-side	
	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm
60	20.0	15.9	47.7	34.7	21.7	14.5 (<i>12.5</i>)	51.4	35.1
75	23.3 (<i>26.2</i>)	17.0	51.0	36.7	22.4	15.0	<i>51.3</i>	38.3
87	25.2	18.4	58.6	40.4	25.5	17.6	63.4	43.5

Tabel 11.18: Vergelijking van de snelheid in de ent tussen end-to-side en side-to-side anastomose (cm/s).

- WSS

De WSS varieert, net als de snelheid, over een hartcyclus. In tabel 11.19 staan gemiddelde waarden voor de WSS berekend op basis van een poiseuilleprofiel. De WSS is gemiddeld het hoogst in de 5 mm ent. Daarna volgt de 3 mm, de 6 mm en uiteindelijk de 4 mm ent waar de WSS het laagst is. Ter vergelijking: de gemiddelde WSS in het arterieel systeem van een grote groep levende wezens ligt tussen 0 en 2 Pa [13].

WSS (Pa)								
Hartritme (bpm)	Stenose 2				Stenose 3			
	End-to-side		Side-to-side		End-to-side		Side-to-side	
	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm
60	2.0	1.2	2.9	1.7	2.2	1.1 (<i>0.9</i>)	3.1	1.8
75	2.3 (<i>2.6</i>)	1.3	3.1	1.8	2.2	1.1	<i>3.1</i>	1.9
87	2.5	1.4	3.5	2.0	2.6	1.3	3.8	2.2

Tabel 11.19: Vergelijking van de WSS in de ent tussen end-to-side en side-to-side anastomose (Pa) op basis van de snelheden in tabel 11.18.

Stenose 2													
[-]		End-to-side						Side-to-side					
Harritme (bpm)	[-]	3 mm			4 mm			5 mm		6 mm			
		Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten2}	Q_{post}
60	87	103	20	105	88	-1.7	118	126	48	82	121	39	79
75	102	120	17	116 (128)	96	1.5	130	167	58	81	135	37	63
87	124	117	20	127	130	2	141	183	62	129	191	63	111

Tabel 11.20: Vergelijking tussen end-to-side en side-to-side anastomose voor stenose 2 (debieten in ml/min).

Stenose 3													
[-]		End-to-side						Side-to-side					
Harritme (bpm)	[-]	3 mm			4 mm			5 mm		6 mm			
		Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{LCA}	Q_{sten3}	Q_{post}
60	87	72	8	100	87	3	112 (97)	103	12	105	87	4	74
75	102	122	10	105	120	5	118	112	13	54	105	3	69
87	124	118	9	117	131	4	137	139	16	144	141	3	101

Tabel 11.21: Vergelijking tussen end-to-side en side-to-side anastomose voor stenose 3 (debieten in ml/min).

Hoofdstuk 12

Conlusie

12.1 Discussie en beperkingen.

We herinneren er de lezer aan dat het eigenlijke doel van dit afstudeerwerk bestond uit het evalueren van een nieuwe methode voor coronaire chirurgie. Deze methode maakt gebruik van ents met een grote diameter ($\varnothing 5 - 6$ mm) die met een side-to-side anastomose aan de coronaire worden bevestigd en die distaal via een flow limiter op een holle ader worden aangesloten. Hiervoor werd een experimenteel model van de coronaire circulatie opgebouwd dat fysiologische drukken en debieten genereerd. In dit model werd de nieuwe overbruggingstechniek vergeleken met de conventionele techniek met ents met een kleinere diameter ($\varnothing 3 - 4$ mm) in een end-to-side configuratie. Het model en de metingen werden echter wel onderworpen aan een aantal beperkingen:

1. Beperkingen op het model

Zoals elk model is een in vitro model een vergaande vereenvoudiging van de realiteit. In het bijzonder is het coronaire circuit in het model sterk vereenvoudigd. Bovendien zijn op verschillende plaatsen stijve deeltjes ingebracht om gemakkelijk de anastomoses en stenoses te verwisselen. De compliantie van de coronairen werd niet gemeten maar omwille van constructieve redenen is deze een stuk hoger dan die van menselijke arterieën.

Het model op zich realiseert via de actieve weerstand weldegelijk een extra weerstand tijdens de systole zodat het coronair debiet tijdens de systole beperkt wordt. Dit resulteert in relatief fysiologische curves voor Q_{LCA} en Q_{LAD} . Nochtans blijft er heel wat ruimte voor verbetering. In het verloop van Q_{LCA} blijft ondanks de optimalisatiemaatregelen, vooral bij hoge hartritmes een piek bestaan op het moment dat de aortaklep sluit. Deze piek is bijvoorbeeld niet of minder aanwezig in de studie van Geven et al [48]. Er zijn een aantal elementen in het model die in betrekking daarmee niet verder zijn onderzocht:

- Het bleek dat de aortabuis een grote invloed had op het piekdebiet. Misschien was een andere lengte van de buis beter geweest. Meer experimenten hadden moeten uitwijzen wat de exacte invloed is van de lengte van de aortabuis.
- Er is van in het begin gekozen voor een stijve aortabuis. Er werden geen experimenten uitgevoerd met een compliante buis in silicone.
- Er werd niet onderzocht wat de invloed van de diameter van de buisjes in de actieve weerstand was op de vorm Q_{LCA} en Q_{LAD} .

Meer en uitgebreidere experimenten die de invloed van elk van deze factoren apart onderzoeken kunnen leiden naar een verdere optimalisatie van het profiel.

2. Beperkingen op de anastomoses

De anastomoses zijn zo goed mogelijk en met veel zorg uitgevoerd. Wanneer twee verschillende anastomoses met een ent met dezelfde diameter (bijvoorbeeld een 3 mm ent op een coronaire met oppervlaktestenose 75% en een 3 mm ent op een coronaire met oppervlaktestenose 90%) worden vergeleken, werd ervan uitgegaan dat de anastomoses perfect gelijk zijn. Hoewel er getracht is de anastomoses zo identiek mogelijk uit te voeren kunnen minieme verschillen in de geometrie van een anastomose een grote invloed hebben op debieten. Om er zeker van te zijn dat de anastomoses identiek zijn, zouden ze moeten ingescand worden voor ze in het experimenteel model gebruikt worden. Op die manier kan het inwendig volume vergeleken worden en kunnen anastomoses verworpen worden indien er grote verschillen blijken te zijn.

3. Beperkingen op de metingen

De grootste beperking met betrekking op de metingen is dat ze meestal slechts éénmalig zijn uitgevoerd. Vraagtekens kunnen dus gezet worden bij de reproduceerbaarheid van de metingen. Daarnaast hebben we niet echt een idee over de fout op de debietmetingen. Zoals reeds gezegd is geen enkele meting opgenomen met een signaalkwaliteit lager dan 3 op een schaal van 5. Niettemin werd vastgesteld dat de hoek tussen de meetprobe en de coronaire invloed had op de gemeten waarde (tot 10%). Waar de variabiliteit het grootst was werd de meting een aantal maal, kort achter elkaar uitgevoerd (tijdspanne van een aantal minuten) maar dit is niet systematisch gebeurd voor elke meting. De reden dat de metingen niet systematisch drie keer of meer op verschillende tijdstippen (met een tijdsverschil van uren of dagen) werden uitgevoerd is dat de debietmeter maar een beperkte periode ter beschikking was.

Door het beperkt aantal meetgegevens zijn de meeste vaststellingen onder voorbehoud. Wel werd bij de interpretatie telkens een onderscheid gemaakt tussen *vaststellingen* die gebaseerd waren op een duidelijke trend in de meetgegevens en *veronderstellingen* die door herhaalde en eventueel extra metingen (bijvoorbeeld bij andere hartritmes en percentage van stenosen) moeten onderbouwd of tegengesproken worden.

12.2 Conclusie

We zijn erin geslaagd een experimenteel in vitro model te bouwen van de coronaire circulatie dat aanvaardbare fysiologische druk- en debietprofielen genereert. Met dit model is een vergelijkende studie uitgevoerd tussen de conventionele overbruggingstechniek met een end-to-side anastomose (\varnothing ent 3 - 4 mm) en de nieuwe techniek met behulp van een flow limiter en een side-to-side anastomose (\varnothing ent 5 - 6 mm). De belangrijkste vaststellingen zijn hierbij zijn o.a. dat:

- de debietreserve (= LAD-debiet zonder stenose Q_{LAD} - LAD-debiet distaal van de anastomose Q_{post}) positief is bij de end-to-side anastomose in tegenstelling tot de side-to-side anastomose waar de debietreserve meestal negatief is. De debietreserve voor de 4 mm ent is groter dan voor de 3 mm ent terwijl de debietreserve voor de 6 mm kleiner is dan voor de 5 mm ent. De debietreserve daalt met stijgend hartritme.
- het debiet door de stenose (Q_{sten}) met een overbrugging sterk daalt in vergelijking met de situatie waarbij de overbrugging nog niet is aangebracht. Dit fenomeen is nadrukkelijker aanwezig bij de side-to-side anastomose als bij de end-to-side anastomose en ook bij de 4 mm en 6 mm ent in vergelijking met respectievelijk de 3 mm en de 5 mm ent is dit verschijnsel prominenter. Het laag debiet zal een laag niveau van WSS met zich meebrengen. Er werd bij sommige configuraties met laag stenosedebiet ook stroomomkering vastgesteld wat een verhoging van de OSI-index zal betekenen. Beide factoren, de lage WSS en de hoge OSI-index zullen het dichtslibben van de stenose bevorderen.
- de snelheid in de 4 mm en de 6 mm ent lager is dan in respectievelijk de 3 mm en de 5 mm ent
- het debiet door de flow limiter (Q_{fl}) zeer hoog (min. 0.5 l) is resulterend in grote snelheden in de flow limiter. Hierdoor wordt het hart zwaar belast. Q_{fl} neemt toe met het hartritme en is groter voor de 6 mm ent dan voor de 5 mm ent.

Afgaande op deze vaststellingen biedt de nieuwe methode voor coronaire chirurgie met ents met een grote diameter en een flow limiter geen alternatief voor de conventionele ingreep.

Deel III

NUMERIEK MODEL

Hoofdstuk 13

Aanloop naar numeriek onderzoek

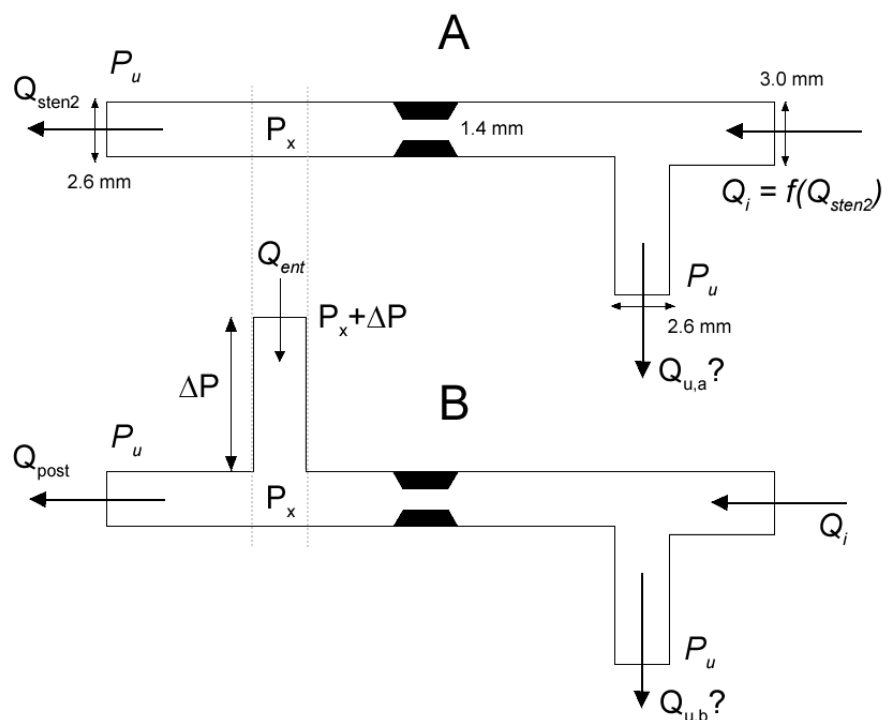
Tijdens de experimentele studie is enkel aandacht besteed aan gemiddelde waarden voor druk en debiet en zijn de overbruggingsmethodes enkel daarop afgerekend. In vivo spelen echter nog veel andere factoren een rol. De mate waarin een overbrugging in staat is een ischemische zone in het hart opnieuw van zuurstofrijk bloed te voorzien is belangrijk maar de levensduur van die ingreep is zo mogelijk nog belangrijker. In sectie 4.2 werd besproken hoe een aantal diagnostische parameters zoals de WSS en de OSI in sterke mate mee de vorming van atherosclerose gaan bepalen. Aangezien de levensduur van een overbrugging vaak beperkt wordt door het optreden van restenose, meestal ter hoogte van de anastomose, zullen deze lokale parameters een belangrijke rol spelen in de performantie van de overbrugging op korte en lange termijn. De WSS en OSI-index zijn lokale parameters die niet met een in vitro experimenteel model op te meten zijn. Hiervoor is een computermodel en een numerieke simulatie nodig.

13.1 Ondersteunend numeriek onderzoek

13.1.1 Interactie van Q_{ent} en Q_{sten} ter hoogte van een end-to-side anastomose

In deel II werd een aantal keer gezegd dat verder (numeriek) onderzoek aangewezen was om bepaalde vaststellingen te onderbouwen. Dit was ondermeer het geval in paragraaf 11.2.3. Er werd vastgesteld dat met het aanleggen van een overbrugging, Q_{sten} plots veel lager was dan wanneer geen overbrugging wordt aangebracht. Dit is belangrijk aangezien het betekent dat Q_{post} met overbrugging veel kleiner is dan de som van Q_{ent} en Q_{sten} zonder overbrugging. De meest voor de hand liggende verklaring is dat door de directe verbinding met de aorta de druk na de stenose hoger is dan wanneer de overbrugging er niet zou zijn. De drukval over de overbrugging is namelijk veel kleiner dan over de LCA en de gestenoseerde LAD samen. Die LCA-LAD-weg wordt dus voor een stuk kortgesloten. Een andere, eerder intuïtieve verklaring, is dat het debiet door de overbrugging het proximale deel van de LAD als het ware fysisch afsluit. Het feit dat de daling van het debiet door de stenose bij de 4 mm overbrugging sterker uitgesproken is als bij

de 3 mm overbrugging staft deze hypothese. Het debiet door de 4 mm overbrugging is groter en zo dus ook het afsluitend effect. Om deze hypothese te onderbouwen kunnen we de stroming berekenen in de geometrie van figuur 13.1 .



Figuur 13.1: Geometrie voor de numerieke simulatie van een end-to-side anastomose.

Nemen we als voorbeeld de configuratie met de 3 mm ent in een end-to-side anastomose bij 87 bpm. De opgemeten waarden worden in tabel 13.1 herhaald (zie ook tabellen 11.6 en 11.8).

Hartritme (bpm)	Stenose 2				
	[-]	Q _{sten2}		Q _{ent}	
		3 mm	4 mm	3 mm	4 mm
87	90	20	2	107	139

Tabel 13.1: Q_{sten2} en Q_{ent}: vergelijking zonder en met 3 en 4 mm overbruggingen voor stenose 2 en 87 bpm in ml/min.

In een eerste stap wordt geometrie A in figuur 13.1 angewend. Diameters zijn de zelfde als van de LCA, LAD en LCX in het in vitro model. P_u wordt opgelegd en bedraagt bijvoorbeeld 80 mmHg. Vervolgens wordt Q_i iteratief bepaald zodat Q_{sten2} gelijk is aan 90 ml/min (zie tabel 13.1). Bij deze toestand wordt Q_{u,a} en P_x gemeten. Q_i heeft een stationair parabolisch inlaatprofiel.

In een tweede stap wordt nu een bijkomende ingang Q_{ent} aangelegd (zie geometrie B in figuur 13.1). Q_{ent} halen we uit tabel 13.1. De lengte l wordt iteratief bepaald zodat P_x bewaard blijft en de druk ter hoogte van de 'anastomose' dus ongewijzigd blijft. Lukt dit niet met de lengte alleen, dan kan de diameter aangepast (verkleind) worden. Initieel echter wordt diameter d op 3 of 4 mm vastgesteld, opnieuw volgens tabel 13.1. $Q_{u,b}$ kan nu met $Q_{u,a}$ vergeleken worden. Is $Q_{u,b} > Q_{u,a}$ dan betekent dit dat het debiet door de stenose na aanleggen van de overbrugging gedaald is en dat $Q_{\text{ent}} > Q_{\text{sten}}$ voor een deel fysisch onderdrukt en dat onze hypothese klopt. In het andere geval is de daling van Q_{sten} uitsluitend te wijten aan de verhoogde druk distaal van de stenose. Het is mogelijk de invloed van verschillende Q_{ent} (3 vs 4 mm ent) op Q_{sten} na te gaan. De simulatie kan zowel in 2D als in 3D uitgevoerd worden.

13.1.2 Interactie van Q_{ent} en Q_{sten} ter hoogte van een side-to-side anastomose

Een opvallende vaststelling in paragraaf 11.3.3 was dat Q_{post} overal groter is voor de 5 mm ent dan voor de 6 mm ent. Dit is in tegenstelling tot wat men aanvankelijk zou denken. Blijkbaar heeft het grotere debiet dat door de 6 mm ents gevoerd wordt eerder een nefaste dan wel een positieve invloed op Q_{post} . Daarnaast is het ook mogelijk dat de doorgang van ent naar coronaire in de anastomose bij de 6 mm ents kleiner is als bij de 5 mm ents. Dit is niet zomaar te controleren. Wel kan via numerieke simulatie het verschil onderzocht worden tussen een 5 mm en een 6 mm ent onder identieke geometrische en fysische randvoorwaarden. Dit kan voor zowel stenose 2 als stenose 3. De opgemeten waarden worden in tabel 13.2 in herinnering gebracht (zie ook tabellen 11.12 en 11.13).

Hartritme (bpm)	Stenose 2				Stenose 3			
	5 mm		6 mm		5 mm		6 mm	
	Q_{sten2}	$Q_{\text{ent,prox}}$	Q_{sten2}	$Q_{\text{ent,prox}}$	Q_{sten3}	$Q_{\text{ent,prox}}$	Q_{sten3}	$Q_{\text{ent,prox}}$
60	48	562	39	588	12	605	4	596
75	58	601	37	622	13	604	3	650
87	62	690	63	685	16	747	3	738

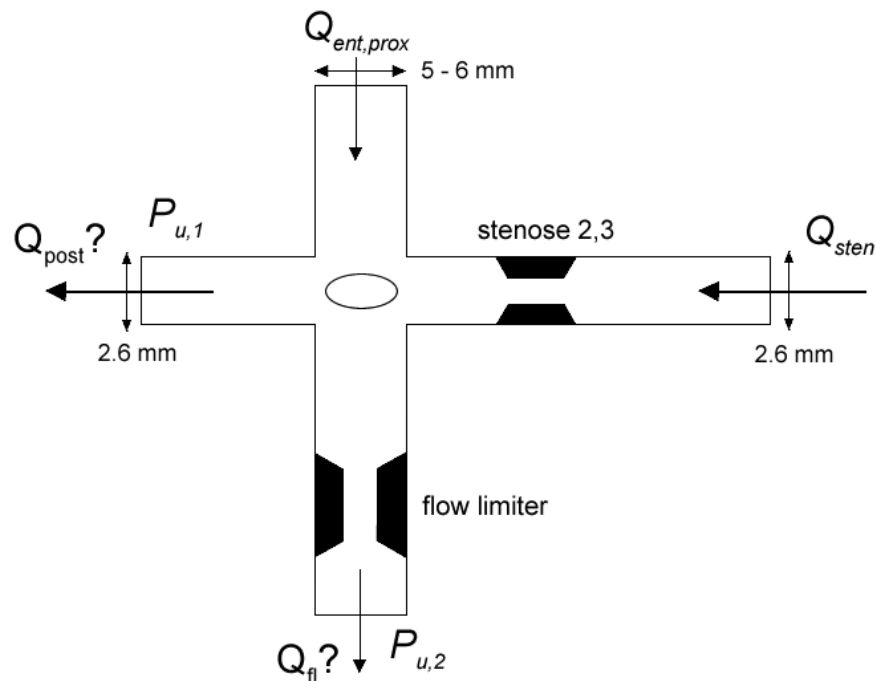
Tabel 13.2: Q_{sten} en $Q_{\text{ent,prox}}$ in ml/min: side-to-side anastomose

Door $Q_{\text{ent,prox}}$ en Q_{sten} in figuur 13.2 aan te passen volgens tabel 13.2 kan onderzocht worden of Q_{post} ook hier lager is voor de 6 mm als voor de 5 mm ent. Hierbij wordt de doorstroomoppervlakte in de side-to-side anastomose en $P_{u,1}$ en $P_{u,2}$ voor beide ents gelijk genomen. Voor $P_{u,1}$ kan bij 75 bpm het gemiddelde van de druk opgemeten in de anastomose (zie figuur 11.19: 104.3 mmHg) genomen worden terwijl voor $P_{u,2}$ de druk in het veneus overloopvat (6 mmHg) gekozen wordt.

Mocht er in tegenstelling tot de experimentele metingen blijken dat Q_{post} voor de 6 mm ent plots groter is als voor de 5 mm ent, dan kunnen we ervan uitgaan dat de doorstroomoppervlakte van de in vitro anastomoses bij de 6 mm ent kleiner was dan voor de 5 mm ent. Het spreekt vanzelf

dat bovenstaande simulatie in 3D dient uitgevoerd te worden.

Met de opstelling van figuur 13.2 kan ook de invloed van de doorstroomoppervlakte in de flow limiter en in de anastomose op Q_{post} en Q_{fl} onderzocht worden.



Figuur 13.2: Geometrie voor de numerieke simulatie van een end-to-side anastomose.

13.2 Numeriek onderzoek op basis van de in vitro anastomose-geometrie.

Veel aandacht is tot nu toe gegaan naar de invloed van Q_{ent} op Q_{sten} . Deze interactie en het lokaal stromingsgedrag wordt sterk bepaald door de geometrie van de anastomose. Strikt genomen kunnen geen conclusies getrokken worden omtrent de verschillen in Q_{sten} , Q_{post} en Q_{ent} tussen twee overbruggingen met dezelfde diameter maar met een verschillende stenose in de LAD als we er niet vanuit gaan dat beide anastomoses identiek zijn. Deze veronderstelling is tot nu steeds aangenomen. De enige manier om te verifiëren dat twee anastomoses identiek zijn (dezelfde doorstroomsectie vertonen) is deze inscannen door middel van een CT-scanner om nadien het inwendige oppervlak te visualiseren. Eens dit oppervlak geïsoleerd is, kan er bovendien een oppervlakte- en volumemesh mee gemaakt worden en kan de lokale stroming in de anastomose berekend worden. Dit laat toe een aantal experimentele metingen numeriek te onderbouwen. Bovendien kunnen zoals reeds in de inleiding van dit hoofdstuk gesuggereerd wordt, lokale stromingsparameters (zoals bijv. WSS en OSI-index) berekend worden wat moet toelaten de performantie van de overbrugging ook kwalitatief te beoordelen met oog op het

voorspellen van de levensduur van een bepaalde overbrugging.

13.2.1 Visualisatie d.m.v. CT-beelden

Vooraleer we naar de toepassing gaan geven we eerst wat uitleg bij het concept 'Computer Tomografie' of CT.

13.2.1.1 De CT-scanner

Röntgenstraling is elektromagnetische straling met een golflengte tussen 10 en 0.001 nm. Bij dergelijke korte golflengtes horen hoge energieniveaus. Deze zorgen ervoor dat röntgenstraling in tegenstelling tot het veel minder energetische zichtbare licht een veel groter penetrerend vermogen heeft.

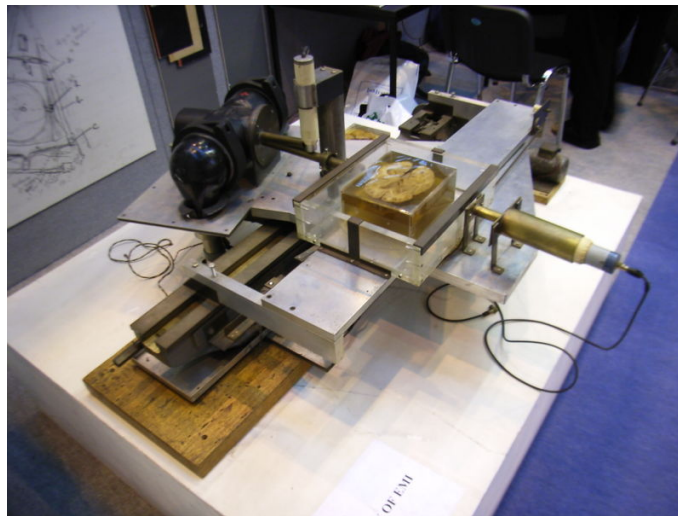
Om een röntgenfoto te maken te nemen van een bepaald object wordt de stralingsbron, de kathodestraalbuis, op zekere afstand van het object geplaatst. De straling uit de bron penetreert in meer of mindere mate het object. Onmiddellijk achter het object wordt een gevoelige plaat gezet die de overblijvende röntgenstraling registreert. De uiteindelijke röntgenfoto is gebaseerd op het verschil in attenuatie veroorzaakt door de dikte en de aard van de structuur. Hounsfield, de geestelijke vader van de CT-scanner, gaf zijn naam aan een schaal voor attenuatie van röntgenstraling. Een getal op de Hounsfield schaal stelt een grijswaarde voor tussen -1000 HU (wit) en +1000 HU (zwart). Afhankelijk van het te bestuderen object wordt de schaal van zwart tot wit beperkt tot een deel van het totale oorspronkelijke spectrum (Eng. *windowing*). Op die manier kunnen bepaalde onderdelen met een karakteristieke absorptie uit het ingescande beeld geïsoleerd worden.

In tegenstelling met de gewone radiografie is de röntgenbron van de CT-scanner niet unidirectioneel. Bij de CT wordt een smalle en uiterst gerichte bundel röntgenstraling door het object gestuurd met een zekere gecumuleerde absorptie tot gevolg. Detector en bron worden vervolgens in een cirkel rond het object bewogen en om de x aantal graden wordt een ander vlak van het object bestraald. Via aangepaste software is het mogelijk aan de hand van alle absorptiepatronen (Eng. *slices*) een driedimensionaal beeld te reconstrueren waarbij aan elke voxel afhankelijk van de maat van absorptie een grijswaarde wordt toegekend.

13.2.1.2 De pre-processing

- **3D reconstructie**

Het proces om tot een 3D reconstructie te komen kan opgesplitst worden in twee grote fasen: de segmentatie en de constructie van het volumemodel.



Figuur 13.3: Foto van een prototype van een CT-scanner.

Beelden van een CT-scanner worden opgeslagen in een DICOM-formaat (Digital Imaging and Communications in Medicine). Uit elk DICOM-beeld moet de relevante data geselecteerd worden (de ROI = Region Of Interest). Deze stap wordt de segmentatie genoemd. Na het aflijnen van de ROI in elke slice worden deze op elkaar gelegd en moet dit discrete model omgebouwd worden tot een continu volume: de 3D reconstructie.

Zowel de segmentatie als de 3D-reconstructie kunnen door middel van één software pakket uitgevoerd worden. In dit afstudeerwerk werd gebruik gemaakt van Mimics - Materialize. Mimics staat voor *Materialize's Interactive Image Control System* en is een interactieve tool voor de visualisatie, segmentatie en reconstructie van CT en MRI beelden. De ROI's krijgen in Mimics de naam '*masks*'. Het is mogelijk om van elk van de verschillende masks een 3D volume te berekenen.

Eénmaal van de gesegmenteerde beelden een 3D volume berekend werd, kan Magics (een onderdeel van het Mimics pakket) opgestart worden. Deze module brengt op het 3D volume automatisch een mesh aan. Door deze mesh te bewerken (fijner of ruwer maken) is het mogelijk het 3D volume gladder te maken en eventuele artefacten te verwijderen. De mesh die later gebruikt wordt om stroming te simuleren is niet dezelfde maar wordt in Gambit gemaakt (zie verder).

Mimics met de beschikbare STL+ en de FEA module kan een 3D model exporteren naar een waaier van formaten: Binary STL, ASCII STL, DXF, VRML 2.0 en PLY. Deze formaten geven een beschrijving van het 3D oppervlak.

- **Genereren van de mesh**

Om de numerieke simulatie uit te voeren wordt vereist dat het volume waardoor het

fluïdum stroomt, m.a.w. het lumen van het bloedvat, onderverdeeld wordt in kleine cellen. Het onderverdelen van het volume in cellen wordt 'meshen' genoemd. Voor het 3D oppervlak zoals het uit Mimics geëxporteerd wordt in Gambit wordt ingelezen voor de generatie van de volumemesh is het mogelijk dat nog een aantal geometrische onvolkomenheden moeten worden weggewerkt of dat het object in een groter model moet worden ingepast. Dit kan in een *Computer Aided Design* (CAD) programma zoals SolidWorks. Daartoe moet de STL-file uit Mimics eerst worden omgezet in een 'Acis Solid Model' (*.sat) formaat. Dit kan met de module 'MeshtoSolid' van het pakket IntelliCAD.

Eenmaal het volume in SolidWorks geoptimaliseerd is, kunnen we het exporteren naar het parasolid formaat (*.x_t) dat kan ingelezen worden in Gambit. Gambit kan de geometrie van een ingelezen object aanpassen maar wordt eigenlijk vooral gebruikt voor de generatie van de volumemesh. Een tweede pakket die hiervoor uitermate geschikt is, is T-grid. Beide pakketten worden aanvullend gebruikt.

Eens de volumemesh gegenereerd is kan de kwaliteit van de mesh gecontroleerd worden in Gambit aan de hand van de *Cell EquiAngle Skew* (EAS) die de schuinheid van de cellen nagaat. Cellen die te schuin zijn geven namelijk moeilijkheden bij het berekenen van de stromingsvergelijkingen in Fluent. In Gambit worden ook nog de randvoorwaarden aan het model opgelegd.

13.2.1.3 De processing

De voorgaande stappen behoren tot de 'pre-processing'-fase. De tweede stap is de eigenlijke simulatie waarbij de Navier-Stokes vergelijkingen worden opgelost en in elke cel van het model een aantal fysische grootheden berekend kunnen worden. Het software pakket die hiervoor gebruikt wordt is Fluent.

13.2.1.4 De post-processing

Het is belangrijk de resultaten op een aantrekkelijke manier visueel voor te stellen. Hiervoor wordt gebruikt gemaakt van een apart software pakket, een post-processor genoemd.

13.2.2 Toepassing: inscannen van de anastomoses

In het kader van dit afstudeerwerk werden 4 anastomoses, samen met hun stenose, ingescand:

- **Scan 1:** End-to-side anastomose, 4 mm ent, stenose 2
- **Scan 2:** End-to-side anastomose, 4 mm ent, stenose 3
- **Scan 3:** Side-to-side anastomose, 6 mm ent, stenose 2

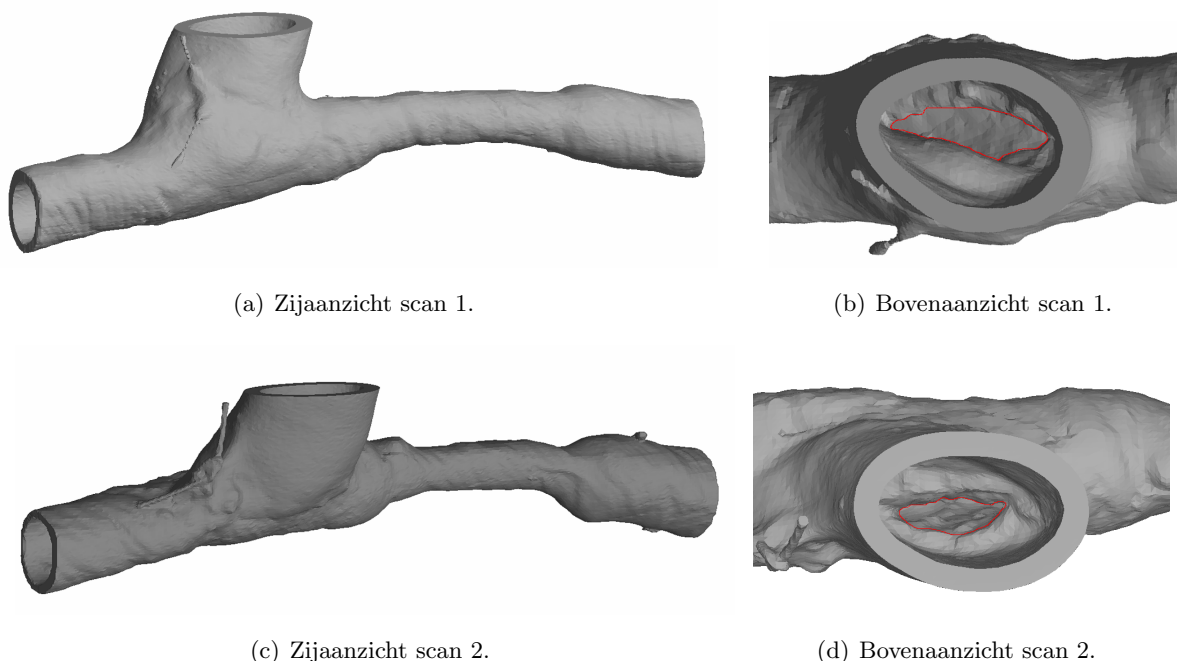
- **Scan 4:** Side-to-side anastomose, 6 mm ent, stenose 3

De anastomoses met de 3 en de 5 mm ents werden per twee op dezelfde coronaire genaaid waardoor ze zich minder leenden tot een scan.

Zoals in sectie 13.2.1 besproken vormt de output van de CT-scanner in dit geval 4 reeksen DICOM-files. Deze werden in Mimics ingebracht. Het bleek dat bij sommige scans inwendig nog fluïdum was achtergebleven. Bij scan 2 en scan 4 bleek de stenose niet volledig vrij te zijn terwijl bij scan 3 de anastomose zelf dicht was ter hoogte van de PTFE-buis. Enkel scan 1 was perfect. Het fluïdum, dat een glycerine-water mengsel is, blijkt ongeveer dezelfde absorptie te vertonen als de PTFE-ent waardoor via windowing het vocht niet uit de DICOM-beeld kon worden verwijderd. Via de segmentatietools van Mimics was het echter wel mogelijk het fluïdum uit de stenoses 'weg te snijden'. De silicone wand van de coronaire vertoonde immers wel een verschillende absorptie. Bij scan 3 was dit niet mogelijk aangezien de achtergebleven vloeistof zich in de PTFE-buis bevond en dus niet te onderscheiden was. Na de segmentatie werd eveneens in Mimics de 3D reconstructie uitgevoerd. Het resultaat is te zien in onderstaande figuren.

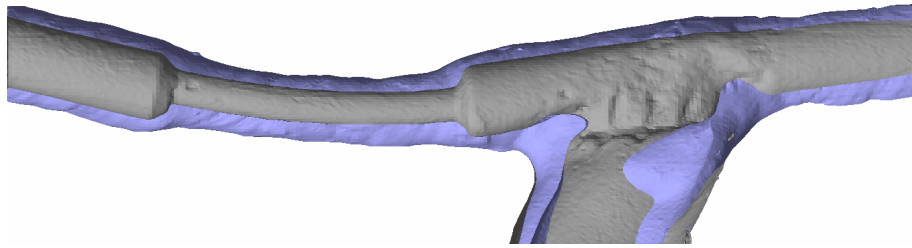
- **End-to-side anastomoses: scan 1 en 2.**

In figuur 13.4 staat het 3D gereconstrueerde beeld van de end-to-side anastomose met een 4 mm ent en stenose 2 en 3.



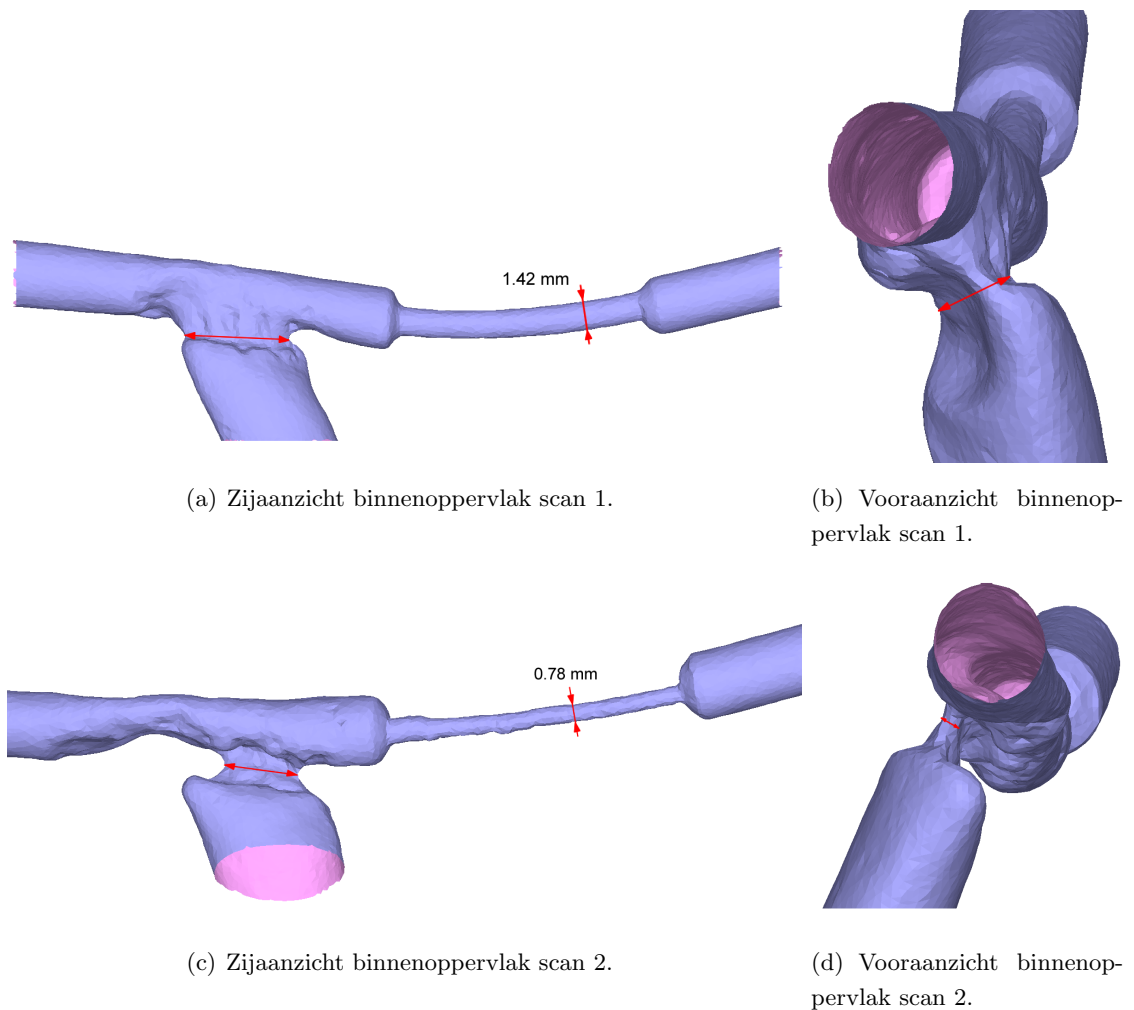
Figuur 13.4: scan 1: end-to-side, 4 mm ent, stenose 2; scan 2: end-to-side, 4 mm ent, stenose 3

We kunnen nu ook een doorsnede maken door het volume. In figuur 13.5 wordt scan 1 door een vertikaal vlak doorsneden waar het doorstroomoppervlak in de anastomose op zijn breedst is.



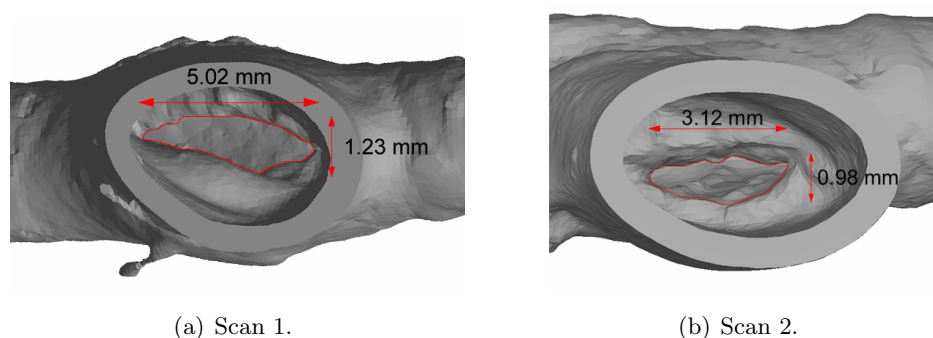
Figuur 13.5: Vertikale doorsnede van scan 3.

Via de 3D- reconstructie krijgen we al een idee van de vorm van de anastomose, zowel in- als uitwendig. Als we echter het binnenoppervlak kunnen isoleren van de rest van het volume krijgen we een zeer goed beeld van het volume dat door het fluïdum kan worden ingenomen en kunnen we mooi de doorstroomde oppervlakte in de anastomose visualiseren. Dit is mogelijk in Mimics en het resultaat staat in figuur 13.6.



Figuur 13.6: scan 1: end-to-side, 4 mm ent, stenose 2; scan 2: end-to-side, 4 mm ent, stenose 3

In het afstudeerwerk werd ervan uitgegaan dat de anastomoses van scan 1 en 2 identiek waren zodat een vergelijking van fysische grootheden mogelijk was. Door middel van de meettools in Mimics en de post-processor DeskArtes View Expert is het mogelijk de opening tussen ent en coronaire op te meten. Als referentie gebruiken we de diameter in de stenose (1.42 of 0.78 mm) of van de coronaire (2.6 mm). Op figuur 13.7 wordt de maximale breedte en hoogte van de doorstroomopening getoond.



Figuur 13.7: Afmeting van het doorstroomvlak in de end-to-side anastomose.

Het blijkt dat de doorstroomoppervlakte bij scan 2 (stenose 3) kleiner is dan als bij scan 1 (stenose 2). Dit kan invloed gehad hebben op de debieten Q_{ent} , Q_{sten} en Q_{post} . We bekijken in tabel 13.3 even opnieuw de gemeten waarden voor de ent van 4 mm en stenose 2 en 3 (zie ook tabel 11.6, 11.7 en 11.8.)

Hartritme (bpm)	4 mm ent					
	stenose 2			stenose 3		
	Q_{sten2}	Q_{post}	Q_{ent}	Q_{sten3}	Q_{post}	Q_{ent}
60	-1.7	118	120	3	112 (97)	109 (94)
75	1.5	130	128.5	5	118	113
87	2	141	139	4	137	133

Tabel 13.3: Q_{sten} , Q_{post} en Q_{ent} in ml/min voor de 4 mm ent.

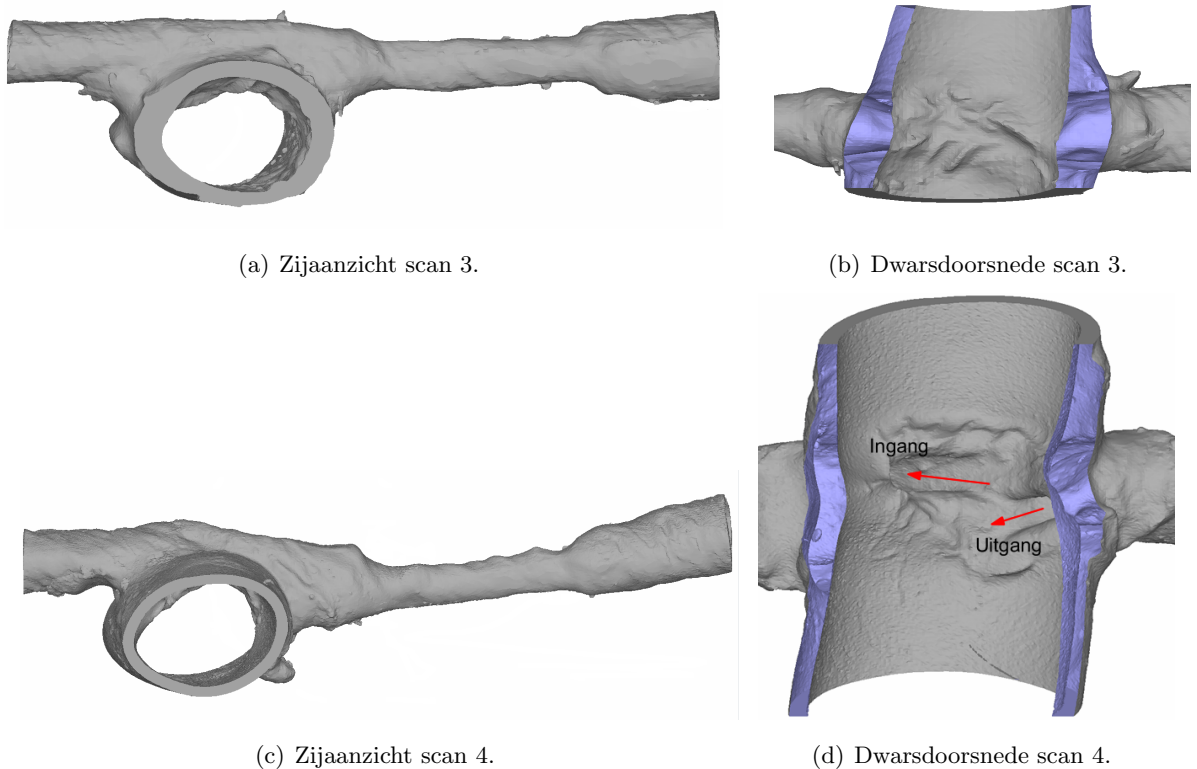
Uit tabel 13.3 blijkt inderdaad dat Q_{post} en Q_{ent} consequent kleiner zijn bij de configuratie met stenose 3 in vergelijking met stenose 2 terwijl Q_{sten} voor stenose 3 groter is dan voor stenose 2. Een verklaring voor deze laatste vaststelling kan zijn dat door het groter debiet door de ent het afsluitend effect aan de stenose groter is bij stenose 2 als bij stenose 3.

- **Side-to-side anastomoses: scan 3 en 4.**

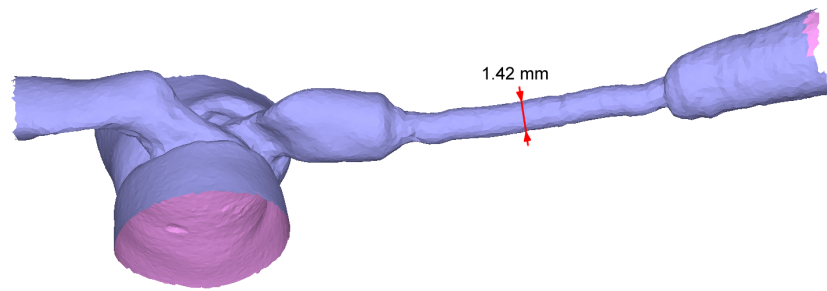
Hetzelfde kunnen we nu doen voor scan 3 en 4. De 3D reconstructie en een dwarsdoorsnede is te zien in figuur 13.8. In de doorsnede van scan 3 is te zien dat er geen doorgang is van de ent naar de coronaire door de aanwezigheid van vloeistof. Aangezien de vloeistof dezelfde absorptie vertoont als PTFE was het niet mogelijk een onderscheid te maken

tussen beide materialen. Aangezien het net de doorgang in de anastomose is die we willen onderzoeken heeft het geen nut willekeurig een doorgang te maken. Om toch de stroming bij een side-to-side ent en stenose 2 te kunnen simuleren werd scan 4 gekopieerd en werd de 90% oppervlaktestenose naar een 70% oppervlaktestenose teruggebracht. De binnenoppervlakken zijn te zien in figuur 13.10.

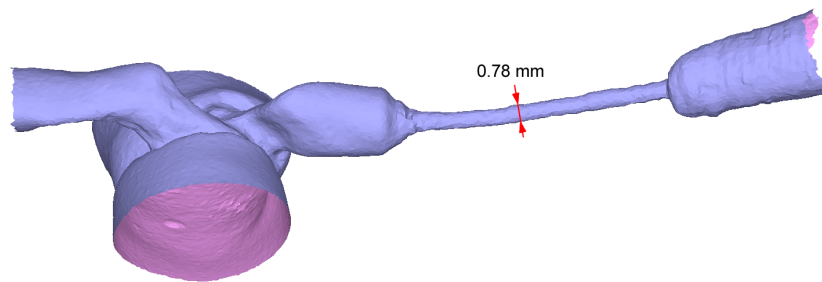
De vorm van de anastomose is voor de side-to-side volledig anders als voor de end-to-side. Het is alsof de twee uiteinden van de coronaire apart op de ent werden aangesloten terwijl de ent nochtans in één keer op de coronaire werd genaaid. Het is opnieuw mogelijk de afmetingen van de doorgangen te bepalen. Het resultaat staat in figuur 13.9. De in- en uitgang hebben een gelijkaardige ovale vorm met ongeveer dezelfde afmetingen. Doordat scan 3 niet gelukt is kunnen we nu echter geen vergelijking maken tussen stenose 2 en stenose 3.



Figuur 13.8: scan 3: side-to-side, 6 mm ent, stenose 2; scan 4: side-to-side, 6 mm ent, stenose 3

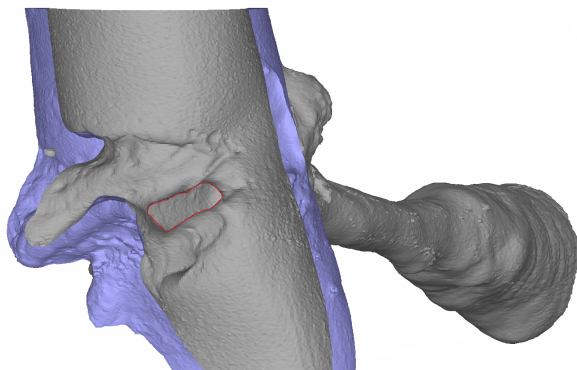


(a) Binnenoppervlak van scan 3.

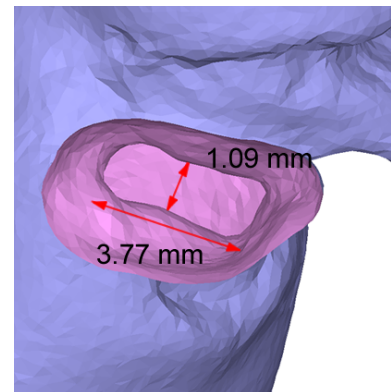


(b) Binnenoppervlak van scan 4.

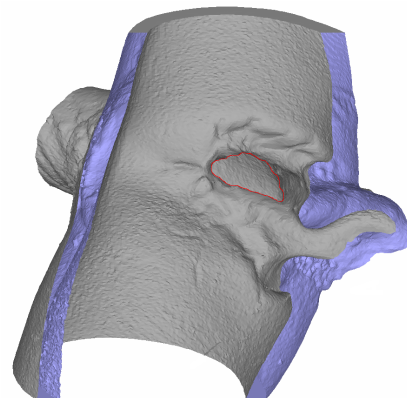
Figuur 13.9: Binnenoppervlakken van scan 3 en 4.



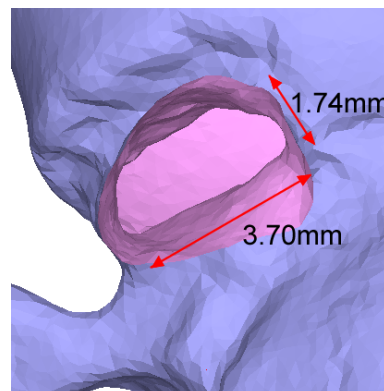
(a) 3D volume: uitgang.



(b) Binnenoppervlak: uitgang.



(c) 3D volume: ingang.



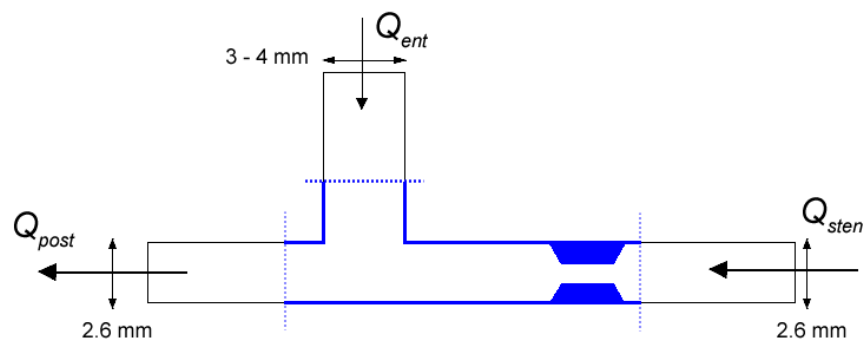
(d) Binnenoppervlak: ingang.

Figuur 13.10: Uitgang: coronaire → ent; ingang: ent → coronaire

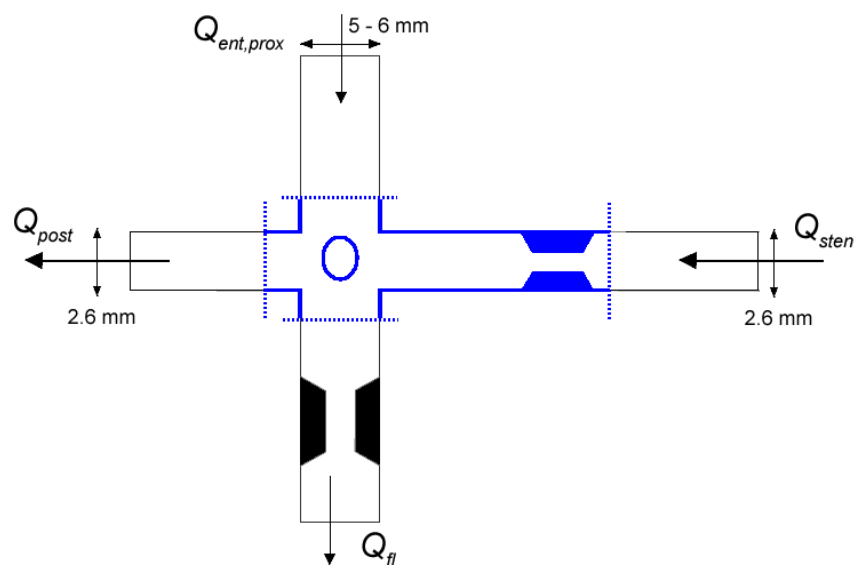
De volgende stap is het inpassen van de anastomoses in een model. Als we geïnteresseerd zijn in de lokale stroming en stromingsparameters (zoals WSS) moeten een aantal wijzigingen aangebracht worden:

- De inlaatvlakken moeten loodrecht staan op de richting van de stroming.
- Als een poisseuille stroming (en dus parabolisch profiel) in 3D wordt aangelegd, is het noodzakelijk dat dit profiel aangelegd wordt aan een cirkelvormige inlaat.
- Er moeten cilindervormige inlaatstukken aangebracht worden zodat de stroming zich kan ontwikkelen vanaf de inlaat tot aan de anastomose [25]. Het stromingsprofiel dat opgelegd wordt, is immers niet perfect hetgeen realistisch binnentreedt in de anastomose.

De aangepaste geometrie van het model voor de end-to-side en de side-to-side anastomose staat schematisch in figuren 13.11(a) en 13.11(b).



(a) End-to-side anastomose.



(b) Side-to-side anastomose.

Figuur 13.11: Modellen voor de berekening van lokale stromingsparameters.

Eens deze aanpassingen gedaan zijn kan het 3D volume gemesht worden in Gambit. De mesh zal algemeen fijner moeten zijn in de anastomose (dan in de inlaatstukken) en zeker ter hoogte van de ent-coronaire overgangen omdat daar hoge snelheidsgradiënten zullen optreden.

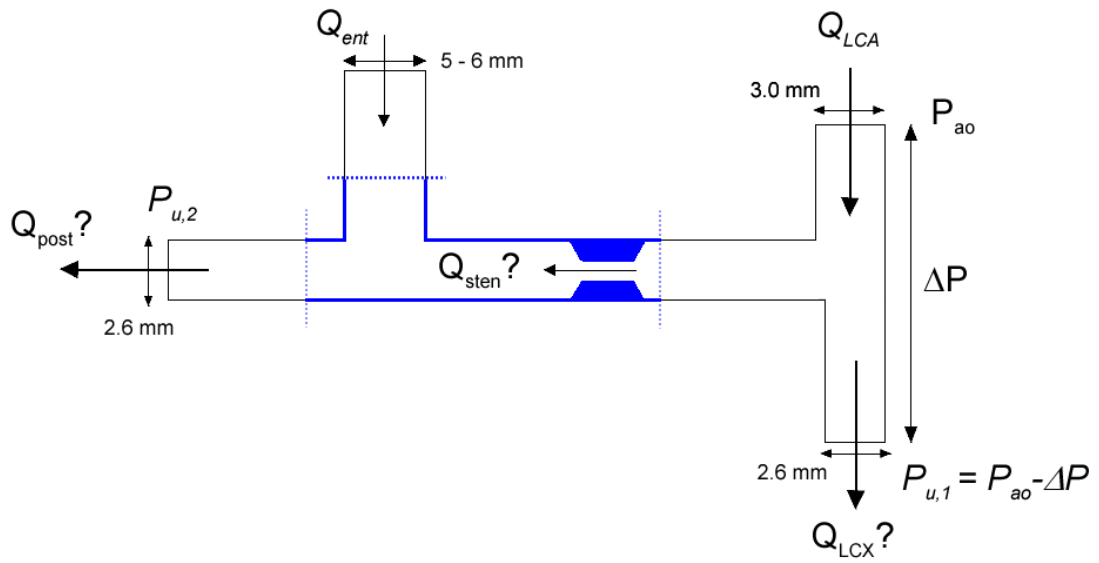
Als randvoorwaarden worden *velocity_inlets* (Q_{sten} en Q_{ent}) en *velocity_outlets* (Q_{post} en Q_{fl}) opgelegd. Deze waarden zijn terug te vinden in de tabellen met meetresultaten in paragrafen 11.2.2 en 11.3.2.

Een simulatie met deze randvoorwaarden en geometrie zal ons iets meer leren over de lokale interactie van Q_{sten} en Q_{ent} en over de plaatsen waar de WSS en de OSI-index het onregelmatigst zijn of m.a.w. waar de anastomose het gevoeligst is aan atherosclerose. De side-to-side en de end-to-side anastomose kunnen dan op vlak daarvan vergeleken worden.

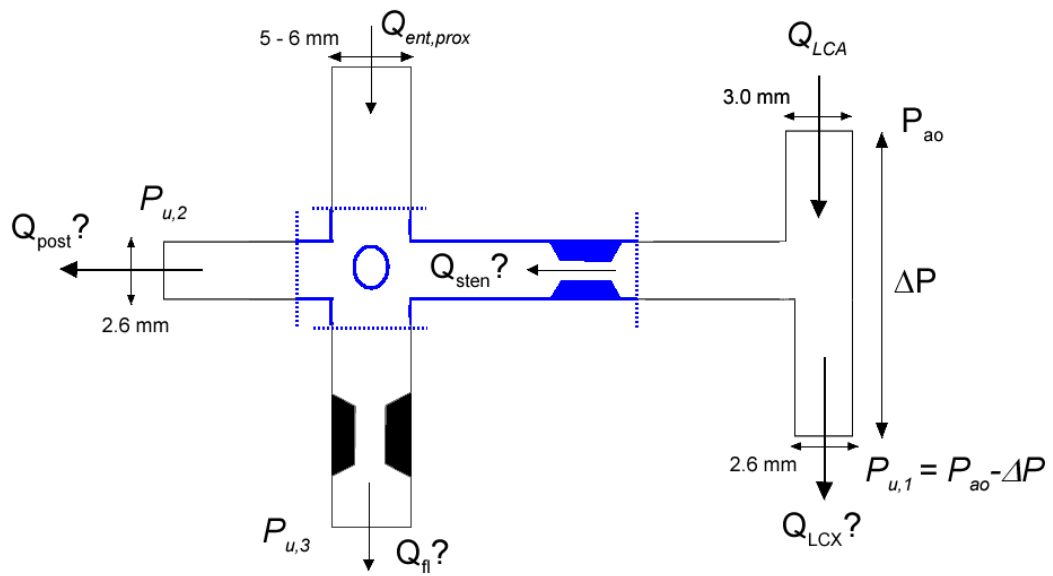
Naast het berekenen van de lokale stroming kunnen de anastomoses ook in een groter macroscopisch model ingebouwd worden. Op die manier kan een poging ondernomen worden om een aantal in vitro experimenten numeriek te herhalen met als bedoeling Q_{sten} , Q_{post} en Q_{fl} te berekenen. De aangepaste modelgeometrie is te vinden in figuur 13.12(a) en 13.12(b).

De randvoorwaarden worden gewijzigd: de *velocity_outlets* moeten nu door *pressure_outlets* vervangen worden. Probleem hierbij is dat deze drukken niet rechtstreeks in het in vitro model werden opgemeten. $P_{u,1}$ kan gedefinieerd worden als $P_{u,1} = P_{ao} - \Delta P$ met ΔP het drukverlies over de LCA en LCX terwijl $P_{u,3}$ de druk in het veneus overloopvat is (6 mmHg, zie paragraaf 11.3.1). Voor $P_{u,2}$ zal echter een gepaste keuze gemaakt moeten worden.

Door verschillende de waarden in te vullen voor Q_{LCA} en Q_{ent} of $Q_{\text{ent,prox}}$ is het nu mogelijk het gedrag van de verschillende anastomoses te onderzoeken en te vergelijken aan de hand van de waarden Q_{sten} , Q_{post} en Q_{fl} . Door in figuur 13.12(b) de diameter van de flow limiter te wijzigen kan de invloed van de verschillende limiter-weerstanden op deze debieten bepaald worden.



(a) End-to-side anastomose.



(b) Side-to-side anastomose.

Figuur 13.12: Modellen voor de berekening van Q_{sten} , Q_{post} en Q_{fl} . De randvoorwaarden staan cursief.

13.3 Numeriek onderzoek van de stroming in de flow limiter

In dit hoofdstuk is nog niks gezegd over de lokale stroming in de flow limiter. In paragraaf 11.3.3 werd vastgesteld dat de snelheid van het fluïdum door de flow limiter zeer hoog was en er werd verwezen naar de studie van Van Tricht in verband met het optreden van hoge wandschuifspanningen. Deze WSS's kunnen hemolyse veroorzaken.

Dezelfde numerieke simulatie kan herhaald worden maar er kan onderzocht worden welke de optimale vormgeving van de limiter is om de WSS te beperken en of het eventueel mogelijk zou zijn een nauwere doorstroomsectie in de limiter aan te leggen met het oog op het beperken van het debiet door de limiter.

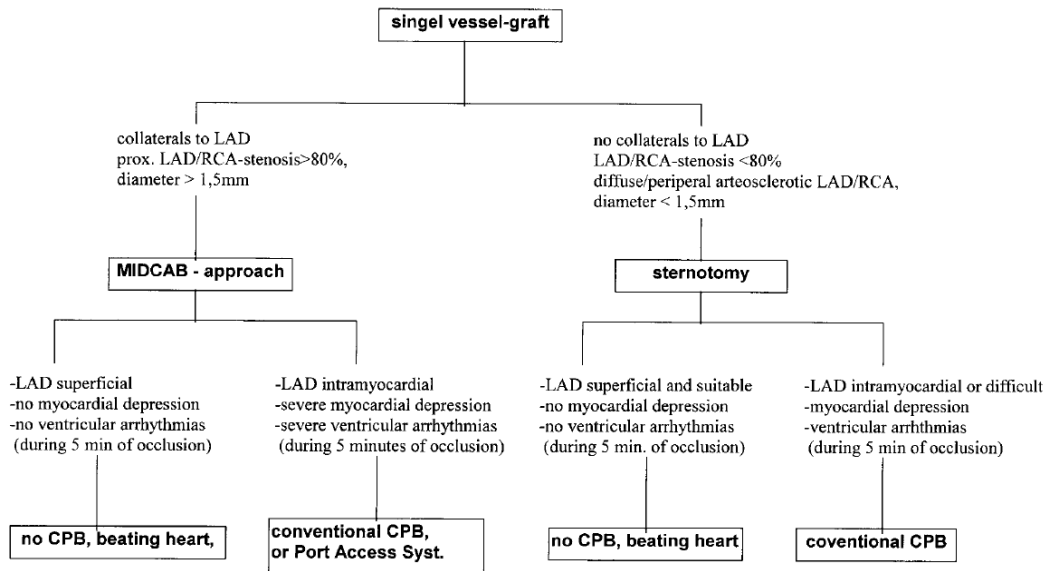
13.4 Besluit

Uit dit hoofdstuk blijkt dat er op basis van de meetresultaten van de in vitro experimenten nog heel wat verder numeriek onderzoek verricht kan worden. Vooral met betrekking tot de berekening van lokale stromingsparameters zoals de WSS en OSI-index in de anastomoses kan dit zijn nut bewijzen. We herhalen dat de anastomoses uitgevoerd werden met dezelfde materialen, kennis en kunde die ook in vivo worden toegepast en dat onderzoek van de anastomoses een waarheidsgetrouw beeld kan geven van wat in een patiënt ook gebeurt. Om een realistisch beeld te kunnen scheppen zou de stroming niet stationair maar transiënt (pulsatief) moeten gesimuleerd worden. De numerieke simulaties vallen echter buiten het tijdsbestek van dit afstudeerwerk.

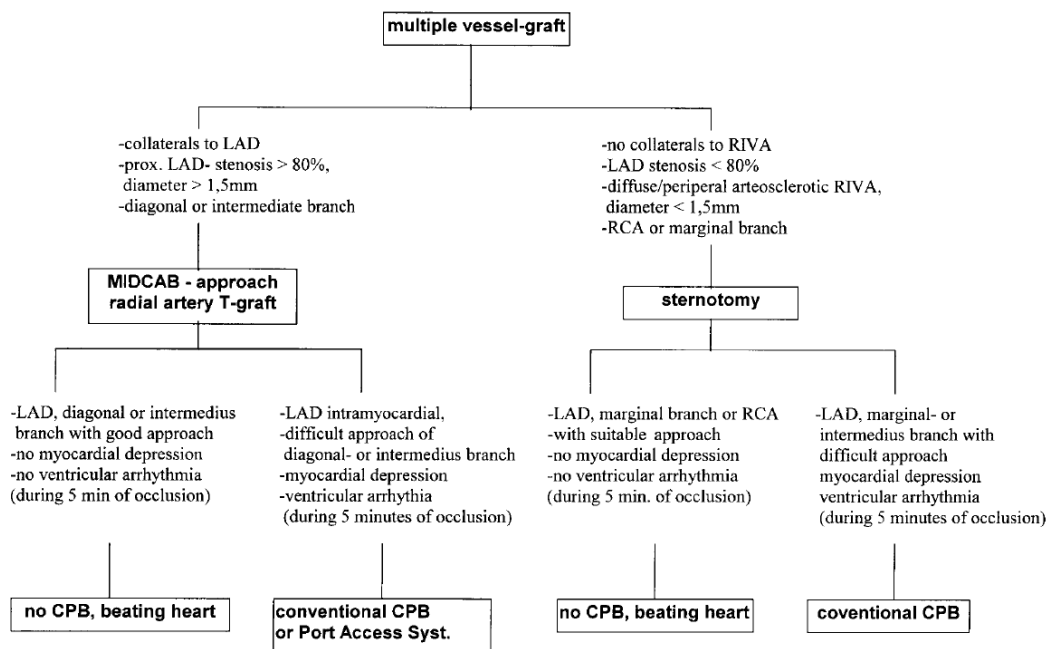
Bijlage A

Algoritme voor de keuze van een gepaste ent

Aan de Clinic of Cardiac Surgery in Leipzig maakt men gebruik van een algoritme of flow chart om zo rigoures de best passende CABG-ingreep voor die bepaalde patiënt te selecteren [32]. Bijlage bij hoofdstuk 5.



(a) Patiënten met slechts één gestenoseerde coronaire.



(b) Patiënten met meerdere gestenoseerde coronairen.

Figuur A.1: Algoritmes voor de keuze van een geschikte MICABG-ingreep [32].












Bijlage B


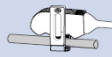

Transonic PR/PS-series

400-Series Volume Flowmeters

B6. PS-, R & V-Series Perivascular Probes for the TS420

1 — 2.5 mm Perivascular Probes

	V-Series	PS-Series	R-Series
250µm - 1mm probes			
	<p>V-Series for vessels < 1.0 mm; acute use only</p>		
1 mm probes	<p>Representative probes are actual sizes.</p>		
			 1PRB: back cable exit, J reflector  1PRS: 1 mm probe, side cable exit, J reflector with slide
1.5 mm probe			 1.5PRB: 1 mm R-Series back cable exit only; J reflector
2 mm probes			
	<p>2PSB: 2 mm S-Series probe, back cable exit, J reflector with slide</p> 		<p>2RB: 2 mm R-Series probe, back cable exit, L reflector with slide</p> 
	<p>2PSS: 2 mm S-Series probe, side cable exit, J reflector</p> 		<p>2RS: 2 mm R-Series probe with silicone flange, view from back, side cable exit</p> 
	<p>Note: 2 mm PS-Series probes are specified for smaller vessels than the 2R-Series probes</p>		
2.5 mm probes			
	<p>2.5PSS: 2 mm S-Series probe, side cable exit, J reflector with slide</p> 		Most probes sizes are available with a back or side cable configuration.
	<p>2.5PSB: back cable exit also available</p> 		
	<p>2.5PSL: new cable configuration for rat cardiac output</p>		

CODE	ORIENTATION	PS-SERIES	PR-SERIES	DESCRIPTION
B	BACK	0.5 - 20	1 - 1.5	 B-BACK perpendicular to vessel  S-SIDE: parallel to vessel  L-LATERAL (for thoracotomy)
S	SIDE	0.5 - 20	1	
L	LATERAL	1.5 - 2.5	NA	

Transonic Systems Inc.

Tel: 607-257-5300; Fax 607- 257-7256; www.transonic.com
 Europe: Tel: 31 43 407 7200; e-mail: info@transonic.nl; Fax: 3143 407 7201
 Japan: Tel: 492 26 0557; e-mail: miba@wa2.so-net.ne.jp; Fax: 492 23 0028

Figuur B.1: De 400 Series perivasculaire debietmeters van Transonic Systems Inc.

Lijst van figuren

1	Schets van Leonardo Da Vinci: de anatomie van hart en bloedvaten	v
1.1	Meest voorkomende doodsoorzaken bij mannen in de UK voor 2004.	1
1.2	Meest voorkomende doodsoorzaken bij vrouwen in de UK voor 2004.	2
2.1	De grote en de kleine bloedsomloop.	6
2.2	Overzicht van belangrijke venen en arterieën.	7
2.3	Anatomie van het hart.	8
2.4	De overgang van het arterieel naar het veneus gedeelte op capillair niveau.	9
2.5	Overzicht van de samenstelling van verschillende bloedvatwanden.	10
2.6	Het windketelmodel van Stephen Hales [80].	11
2.7	Samenstelling van een voorwaartse en een gereflecteerde golf.	13
2.8	De augmentatie-index (Aix) wordt gedefinieerd als de verhouding van ΔP en de pulsdruk PP met ΔP het verschil tussen SBP en de druk P_i van het inflectiepunt. Type A golfvormen (oudere personen hebben een inflectiepunt voor de SBP resulterend in een positieve Aix terwijl voor type C golfvormen (jongeren) het inflectiepunt na de SBP plaatsvindt en Aix dus negatief is [80].	13
2.9	De verschillende lagen in de hartwand [99].	14
2.10	De aortaklep.	15
2.11	Het ECG en bijhorende fases in de hartcyclus.	16
2.12	De ventrikulaire hartcyclus vastgelegd in een PV-diagram met P en V respectievelijk de druk in en volume van het linker ventrikel. A: mitralisklep opent, B: mitralisklep sluit, C: aortaklep opent, D: aortaklep sluit.	17
2.13	Het verloop van de aortadruk met enkele karakteristieke parameters [54].	17
2.14	Het verloop van de aortadruk en ventrikeldruk samen met het ECG [54].	18

2.15	Het verloop van het aortadebiet [80].	18
2.16	Hoe verder het myosine en actine filament uit elkaar worden getrokken, hoe krachtiger de contractie.	20
2.17	De wet van Laplace in de wand van een bolvormig volume.	20
2.18	Tekening van het coronair netwerk.	22
2.19	Schets van het epicardiaal coronair netwerk [103].	23
2.20	Effect van SFI: coronaire perfusie vindt voornamelijk plaats tijdens de diastole [9].	25
2.21	Verandering van diameter en snelheid in het subepicardium (links) en het subendocardium (rechts) [129].	25
2.22	De sigmoïde lijn toont hoe het coronair debiet onder basale omstandigheden (aortadruk tussen 60 en 120 mmHg) door de autoregulatie wordt beheerst. De rechte stelt het maximum haalbare debiet voor als een lineaire functie van de perfusiedruk. Het verschil tussen beide functies is de coronaire debietreserve [22].	26
2.23	De myogene responsie. Een stijging van de bloeddruk doet de diameter en dus ook de wandspanning van het bloedvat toenemen. Dit veroorzaakt spiercontractie waardoor de diameter daalt en het niveau van de wandspanning hersteld wordt [129].	26
2.24	Het niveau van de sigmoïde autoregulatie curve wordt bepaald door het metabolisme. De debietreserve is de verhouding van het maximale debiet (o.i.v. farmacologische vasodilatoren) en het debiet onder basale omstandigheden: $(B+A)/A$ [129]. . . .	27
3.1	De samenstelling van het bloed.	30
3.2	Het viskeus gedrag van een newtoniaans fluïdum versus dat van bloed.	31
3.3	Concept van interne wrijving of 'viscositeit' tussen glijdende lagen fluïdum. . . .	31
3.4	Het Fahraeus-Lindqvist of sigma effect.	33
3.5	De transitie van laminaire naar turbulente stroming gebeurt voor bloed bij een Reynoldsgetal van ongeveer 2000 [71].	34
3.6	Laminair stromingsprofiel in een cilindrische buis beschreven door de Hagen-Poiseuille vergelijking.	35
3.7	De wet van Laplace in de wand van een cilindrisch volume.	38
4.1	Tekening van een menselijk hart met een vernauwing ter hoogte van een bifurcatie, veroorzaakt door coronaire atherosclerose.	39
4.2	Dwarsdoorsnede van een stenose. 1. endothelium, 2. elastisch weefsel, 3. vetophoping met necrotische kern, 4. zachte spiercellen, 5. collageenlaag	40

4.3	Endothele dysfunctie bij atherosclerose. Tijdens de eerste fase in de vorming van atherosclerose vergroot de permeabiliteit van het endothelium voor lipoproteïnen en andere stoffen in het plasma [43].	44
4.4	Vorming van vetafzetting (Eng. <i>fatty streak</i>) bij atherosclerose. Vetafzettingen bestaan initieel uit monocytten en macrofagen (schuimcellen) samen met T-lymfocyten. Later komen daar door migratie gladde spiercellen bij [43].	44
4.5	Vorming van een voortgezette en gecompliceerde ophoping. Een fibreuze kap scheidt de vetophoping van het lumen. De kap is een soort fibreuze genezingsresponsie. De kap bevat een mengsel van leukocyten, lipiden en afgestorven materiaal. De ophoping breidt uit aan de randen door voortdurende adhesie van leukocyten [43].	45
4.6	Onstabiele stenose. De fibreuze kap verdunt door de voortdurende influx en activatie van macrofagen. Hierbij komen enzymen vrij die de matrix van de ophoping vernietigen. De vorming van een trombus en occlusie van de slagader kan het gevolg zijn [43].	45
4.7	Progressieve vorming van atherosclerose naar aanleiding van microtraumata in het endothelium.	46
4.8	Evolutie van atherosclerotische plak ten gevolge van alternerende en negatieve schuifspanningen in een coronaire. Initieel ontwikkelt zich een vetafzetting op de binnenwand van een slagader net na de bocht ten gevolge van lage bloedsnelheid en schuifspanning. De afzetting veroorzaakt een verdere verstoring met nog lagere schuifspanning in het zog van de afzetting. Dit werkt verdere ontwikkeling van atherosclerose in de hand. Het resultaat van dit zelfversterkend proces is de vorming van een onstabiele ophoping[40].	47
4.9	Verschillende risicogebieden voor atherosclerose in de bloedsomloop [30].	47
4.10	Een hypothetisch schema over de vorming van atherosclerotische plak met betrekking tot de WSS. De verticale as duidt de coronaire schuifspanning aan ter hoogte van het endothelium. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie zones: de normale fysiologische waarde: 10 tot 70 dynes/cm ² (1 dyne/cm ² = 10 ⁻¹ Pa), abnormaal hoge waarden: >70 dynes/cm ² en abnormaal lage waarden (<6 dynes/cm ²). De horizontale as beschrijft de tijd in decennia (jonge en middelbare leeftijd) of jaren (middelbare en hogere leeftijd) [30].	48
4.11	Visualisatie van coronairen (met atherosclerose).	50
4.12	Drukverlies over een stenose. Men onderscheidt twee verschillende soorten ladingsverlies: viskeuze wrijvingsverliezen f_1 (lineair met het debiet) en inertieverliezen door stroomafscheiding en recirculatiefenomenen f_2 (evenredig met het kwadraat van het debiet). [71].	55

4.13	Invloed van een stenose op het debiet (genormaliseerd t.o.v. het debiet onder basale condities) in normale en hyperemische omstandigheden [71].	56
4.14	Verschillende stappen bij een PTCA-ingreep.	58
4.15	Tekening van een DAC-ingreep.	59
4.16	Ballondilatatie en stenting: een katheter met een ballon wordt in de vernauwde zone van de coronaire gebracht en opgeblazen (A). De stent wordt ter hoogte van de stenose gepositioneerd (B). Wanneer de ballon opgeblazen wordt, expandeert de stent en drukt tegen de slagaderwand (C). De ballon wordt leeggelaten en verwijderd. De stent blijft ter plaatse en houdt de coronaire open (D).	60
4.17	Tekening van een stenose in de rechter coronaire met de bijhorende ischemische zone.	61
5.1	Tekening van twee mogelijke uitvoeringen van een anastomose.	63
5.2	Een end-to-side anastomose wordt zo uitgevoerd dat de hoek tussen de coronaire en de ent zo klein mogelijk is om turbulenties te beperken.	63
5.3	Uit de vergelijking van de performantie van een ITA- en een SVG-ent blijkt de ingreep met de ITA-ent veel minder te moeten afrekenen met hartfalen.	65
5.4	Voorbeeld van een vrije SVG-ent (links) en een in situ LIMA-ent (rechts).	66
5.5	Anatomische ligging van de belangrijkste aders en slagaders in armen en benen.	67
5.6	Een classificatie van de verschillende soorten arteriële grafts volgens [56].	68
5.7	Een aantal CT-beelden na verschillende CABG-ingrepen.	70
5.8	Drie verschillende ents: een veneuze ent naar de rechter coronaire en naar de LCX en een arteriële LITA-ent naar de LAD.	71
5.9	Illustratie van de werking van een intravasculaire pomp in de aorta (IABP) aan de hand van het coronaire debiet en de drukgolven in coronairen en aorta.	72
5.10	Vergelijking van de incisie bij mediale sternotomie (links) en linker anterior mini-thoractomie (rechts).	73
5.11	Tekening van het gebruik van een rib-retractor (hier een octopus-stabilisator) in de vierde intercostale ruimte bij een MID-CAB-ingreep.	73
5.12	Een SEM-beeld van een doorsnede van een ePTFE-ent. ePTFE vertoont een microstructuur met een matrix van hars (nodes) en fibrillen in één richting georiënteerd. Tussen de fibrillen zijn poriën. Om de sterkte in de axiale richting te verhogen worden aan het oppervlak hoge-densiteitsplooiën in het materiaal aangebracht.	76

5.13	Schematische representatie van het zaaien van endotheelcellen. De EC's worden op heparine gebonden dat via albumine collageen op het polymeer substraat is vastgemaakt. Groeifactor bFGF moedigt de proliferatie van het endotheel aan.	77
5.14	Door de graft d.m.v. laserstralen te perforeren ontstaan poriën (50-100 μm) die de groei van transmurale haarvaatjes toelaten.	79
5.15	Zones bij een end-to-side anastomose die gevoelig zijn voor de vorming van IH.	80
5.16	Numerieke simulatie van de OSI-index in een end-to-side anastomose [25].	81
6.1	Foto's van de metalen hulpstukjes voor een nieuwe overbruggingstechniek.	84
7.1	Elk segment van het coronaire netwerk (met lengte l) kan gesimuleerd worden door een elektrisch netwerk zoals dit. Het debiet is analoog aan de stroom en de druk is analoog aan de spanning [25].	87
7.2	Het 2-element windketelmodel: analogie tussen het hydraulisch en het elektrisch model. Ingang is het aortadebiet en uitgang is de aortadruk.	88
7.3	Geoptimaliseerde windketelmodellen.	88
7.4	Isotherme P-V-curves bij twee verschillende gemiddelde luchtvolumes $V_1 = 1.1l$ en $V_2 = 0.39l$ in de windketel en bij een gemiddelde druk P_g van 100 mmHg.	92
7.5	Schematische weergave van het macromodel. Elementen zijn: de cardiovasculaire simulator met twee kleppen, de aorta, een windketel, een perifere weerstand en een veneus reservoir.	93
7.6	Schematische weergave van het micromodel. Elementen zijn: het vereenvoudigd coronair netwerk (LCA, LCX en LAD), de actieve en passieve weerstanden en de veneuze afvoer.	95
7.7	Het micromodel en het macromodel in één gezamenlijk schema gegoten.	96
8.1	De cardiovasculaire simulator: een Harvardpomp.	99
8.2	De aorta: een weinig compliant buis met aansluitingen voor 3, 4, 5 en 6 mm ents en de LCA. Daarnaast kan een Millar drukprobe en een druksensor voor het meten van de aortadruk aangesloten worden.	99
8.3	Foto's van de in vitro realisatie van het veneus reservoir en de windketel.	100
8.4	De perifere weerstand	101
8.5	In vitro model van het vereenvoudigd coronair circuit. Op de figuur staat aangege- duid waar buisjes compliant of stijf zijn, telkens met bijhorende lengte en diameter.102	102

8.6	Tekening van de pneumatische actieve weerstand, gebruikt voor de realisatie van de SFI [80].	102
8.7	Schematische weergave van het concept gebruikt voor de realisatie van de actieve weerstand in het micromodel.	103
8.8	Foto's van de in vitro realisatie van de passieve coronaire weerstand.	105
8.9	Foto van de volledige experimentele opstelling.	105
8.10	Foto het micromodel.	106
9.1	Een T402 meetconsole van Transonic Systems Inc.	108
9.2	Uitvoering van de actieve weerstand met een inwendige stijve hulpconstructie om knik te voorkomen.	109
9.3	Foto van de in vitro realisatie van de coronairen in de actieve weerstand.	109
9.4	Uitvoering van de actieve weerstand met een inwendige stijve hulpconstructie om knik te voorkomen.	110
9.5	Aortadruk en ventrikeldruk bij meting 1.	110
9.6	Theoretische profielen van de aorta- en ventrikeldruk.	111
9.7	Coronaire debieten in LCA en RCA van verschillende auteurs.	112
9.8	Debieten op verschillende plaatsen in het coronaire net, berekend met een lumped parameter model [93].	112
9.9	Debieten in LCA en LAD berekend met een numeriek model op basis van het coronair netwerk in een varkenshart [13].	113
9.10	Aortadruk en coronair debiet Q_{LCA} bij meting 1. A: systolische zone, B: transiënt-diastolische zone, C: diastolische zone. Ook het profiel van figuur 9.7(b) is weergegeven.	114
9.11	P_{ao} en P_{LV} bij meting 2.	116
9.12	P_{ao} en Q_{LCA} bij meting 2.	116
9.13	P_{ao} en Q_{LCA} bij meting 3.	117
9.14	Aangepast schema van het macromodel met een extra windketel tussen de hartpomp en de aortaklep.	118
9.15	Foto van de extra windketel.	118
9.16	P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 4.	119
9.17	Vergelijking van P_{ao} bij meting 3 zonder extra windketel en meting 4 met extra windketel.	120

9.18	P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 5.	121
9.19	P_{ao} bij meting 5.	121
9.20	Tekening van de actieve weerstand met verkorte coronairen.	122
9.21	P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 6.	123
9.22	P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 7. Ter vergelijking is het profiel van figuur 9.7(b) [81] eveneens getoond.	124
9.23	P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 8.	125
9.24	P_{ao} , P_{LV} en Q_{LCA} bij meting 9.	126
9.25	Interactie van voorwaartse en gereflecteerde golven in een buis met lengte L . (1): de grondgolf, (2): reflectie voor $L = \frac{\lambda}{4}$, (3): resulterende golf voor $L = \frac{\lambda}{4}$, (4): reflectie voor $L = \frac{\lambda}{2}$, (5): resulterende golf voor $L = \frac{\lambda}{2}$	127
9.26	Vergelijking van P_{ao} voor een korte en een lange aortabuis.	128
9.27	Vergelijking van Q_{LCA} voor een korte en een lange aortabuis.	129
9.28	Aortadrukken beschreven door verschillende auteurs.	129
9.29	P_{ao} en Q_{LCA} bij meting 11.	130
9.30	Evolutie in P_{ao} na verschillende optimalisaties.	131
9.31	Evolutie in Q_{LCA} na verschillende optimalisaties (70 bpm).	132
9.32	simultane metingen van Q_{LCA} en Q_{LAD}	133
9.33	Invloed van de actieve weerstand uitgevoerd volgens Matthys [80] op Q_{LCA}	134
9.34	Invloed van de actieve weerstand uitgevoerd volgens Geven et al [48] op Q_{LCA}	134
10.1	De eigenkarakteristiek van het model: het modelgedrag bij wijzigend hartritme.	136
11.1	Positie en afmeting van de stenose.	140
11.2	Invloed van stenoses op het debiet door de LAD.	142
11.3	Invloed van stenoses op het coronaire debiet in basale en hyperemische omstandigheden [71].	143
11.4	Profielen van Q_{sten} uit tabel 11.4	144
11.5	Tekening van een overbrugging met end-to-side anastomose	145
11.6	Schema van het model met een end-to-side anastomose	146
11.7	Enkele foto's m.b.t. in vitro realisaties	147

11.8	Numerieke simulatie van de stroming ter hoogte van een end-to-side anastomose [110].	150
11.9	Kwalitatief gedrag van Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} voor stenose 2 en een end-to-side anastomose.	152
11.10	P_{ao} , P_{LV} (tot -50 mmHg) en Q_{sten} bij 87 bpm, stenose 2, ent 3 en 4 mm	154
11.11	Kwalitatief gedrag van Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} voor stenose 3 bij 75 bpm en end-to-side anastomose.	154
11.12	De druk in de aorta en de druk in de ent ter hoogte van de anastomose.	155
11.13	Tekening van een overbrugging met side-to-side anastomose en flow limiter.	156
11.14	Metalen connector voor de realisatie van een side-to-side anastomose.	156
11.15	Doorsnede van de metalen flow limiter.	157
11.16	Foto's met betrekking tot de side-to-side anastomose.	158
11.17	Schema van het model met inbouw van de side-to-side anastomose.	159
11.18	Uitvoering van de overbrugging distaal van de flow limiter.	159
11.19	De druk in de overbrugging ter hoogte van de side-to-side anastomose en de aortadruk bij 75 bpm, stenose 3 en een 6 mm ent.	161
11.20	Vergelijking van profielen van P_{ao} en Q_{LCA}	165
11.21	Schema van de opstelling van Van Tricht [104].	166
11.22	Meetresultaten van eerder onderzoek [104].	167
11.23	Debiet door de flow limiter in functie van het hartritme bij een ent van 6 mm diameter in de huidige opstelling.	167
11.24	Resultaten van een numerieke simulatie van de stroming door de flow limiter in een eerder onderzoek [104].	168
13.1	Geometrie voor de numerieke simulatie van een end-to-side anastomose.	177
13.2	Geometrie voor de numerieke simulatie van een end-to-side anastomose.	179
13.3	Foto van een prototype van een CT-scanner.	181
13.4	scan 1: end-to-side, 4 mm ent, stenose 2; scan 2: end-to-side, 4 mm ent, stenose 3	183
13.5	Vertikale doorsnede van scan 3.	184
13.6	scan 1: end-to-side, 4 mm ent, stenose 2; scan 2: end-to-side, 4 mm ent, stenose 3	184
13.7	Afmeting van het doorstroomvlak in de end-to-side anastomose.	185

13.8 scan 3: side-to-side, 6 mm ent, stenose 2; scan 4: side-to-side, 6 mm ent, stenose 3	186
13.9 Binnenoppervlakken van scan 3 en 4.	187
13.10Uitgang: coronaire \rightarrow ent; ingang: ent \rightarrow coronaire	187
13.11Modellen voor de berekening van lokale stromingsparameters.	188
13.12Modellen voor de berekening van Q_{sten} , Q_{post} en Q_{fl} . De randvoorwaarden staan cursief.	190
A.1 Algoritmes voor de keuze van een geschikte MICABG-ingreep [32].	193
B.1 De 400 Series perivasculaire debietmeters van Transonic Systems Inc.	195

Lijst van tabellen

4.1	Vergelijking diameter vs oppervlakte stenose	41
5.1	Overzicht van de biologische karakteristieken van de belangrijkste arteriële ents (+ tot ++++ met + de laagste score) [56]	68
7.1	Analogie tussen het hydraulische en het elektrische netwerk.	86
9.1	Ijkingskarakteristiek.	108
9.2	Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 1.	115
9.3	Kwantitatieve karakteristieken van meting 2 en 3.	115
9.4	Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 3 en 4.	119
9.5	Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 4 en 5.	121
9.6	Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 1 en 6.	123
9.7	Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 7.	124
9.8	Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 4 en 8.	125
9.9	Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 9.	126
9.10	Vergelijking van kwantitatieve karakteristieken van meting 4 en 10.	128
9.11	Enkele karakteristieke getalwaarden van meting 11.	130
9.12	Bijhorende karakteristieke getalwaarden van figuren 9.30 en 9.32. EW: extra windketel, VC: verkorte endocardiale coronairen, VA: verkorte aortabuis	132
10.1	Enkele karakteristieke getalwaarden voor het menselijk lichaam in rust (basale toestand).	135
10.2	Karakteristieke waarden voor de aortadruk, vastgelegd in functie van het hartritme.	137
10.3	Q_{LCA} opgemeten in de referentietoestanden. De vergelijking met de $5/6 \times 4.2\% \times CO$ - regel wordt gemaakt (SV gelijk aan 80 ml).	137

10.4	Karakteristieke waarden van de referentietoestanden.	138
11.1	Q_{LCA} en Q_{sten} voor de verschillende stenoses zonder overbrugging, in ml/min. Links in de tabel staan de referentiedebieten zonder stenose (zie tabel 10.4).	140
11.2	Absolute (Δ in ml/min) en procentuele debietafnames ten gevolge van de stenoses op basis van de meetgegevens van tabel 11.1.	141
11.3	Vergelijking van het debiet door de LCX zonder en met stenose.	143
11.4	Herhaling van een aantal metingen uit tabel 11.1.	143
11.5	Overzicht van de gerealiseerde end-to-side anastomoses.	146
11.6	Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} in ml/min gemeten bij stenose 2. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven.	148
11.7	Q_{LCA} , Q_{sten} en Q_{post} in ml/min gemeten bij stenose 3. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven.	148
11.8	Debieten door de 3 en 4 mm overbrugging.	148
11.9	Debietreserves voor de end-to-side anastomose.	149
11.10	De snelheid van het fluïdum in de 3 en 4 mm ents in cm/s.	151
11.11	Overzicht van de gerealiseerde side-to-side anastomoses.	158
11.12	Q_{LCA} , Q_{sten} , Q_{post} en Q_{ff} in ml/min gemeten bij stenose 2. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven (zie tabel 11.1).	159
11.13	Q_{LCA} , Q_{sten} , Q_{post} en Q_{ff} in ml/min gemeten bij stenose 3. Als referentie worden Q_{LCA} en Q_{sten} zonder overbrugging ook gegeven (zie tabel 11.1).	160
11.14	Debieten proximaal door de ent in ml/min.	160
11.15	Debietreserves voor de side-to-side anastomose in ml/min.	160
11.16	De debietfractie die ter hoogte van de anastomose van de ent naar de LAD afsplitst in ml/min.	162
11.17	De snelheid van het fluïdum in de 5 en 6 mm ents in cm/s.	163
11.18	Vergelijking van de snelheid in de ent tussen end-to-side en side-to-side anasto- mose (cm/s).	170
11.19	Vergelijking van de WSS in de ent tussen end-to-side en side-to-side anastomose (Pa) op basis van de snelheden in tabel 11.18.	170
11.20	Vergelijking tussen end-to-side en side-to-side anastomose voor stenose 2 (debieten in ml/min).	171

11.21	Vergelijking tussen end-to-side en side-to-side anastomose voor stenose 3 (debieten in ml/min).	171
13.1	Q_{sten2} en Q_{ent} : vergelijking zonder en met 3 en 4 mm overbruggingen voor stenose 2 en 87 bpm in ml/min.	177
13.2	Q_{sten} en $Q_{ent,prox}$ in ml/min: side-to-side anastomose	178
13.3	Q_{sten} , Q_{post} en Q_{ent} in ml/min voor de 4 mm ent.	185

Bibliografie

- [1] C. Acar, V. Jebara & P. M. et al. (1992). Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 54:652–60.
- [2] D. Agamemnon & S. Silbernagl (2002). *Color Atlas of Physiology*. Thieme, Stuttgart - New York, 5 edition.
- [3] S. Allender, S. P., A. Boxer & M. Rayner (2006). Coronary heart disease statistics 2006. Statistical report, British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford., Oxford.
- [4] J. Ando, H. Nomura & A. Kamiya (1987). The effects of fluid shear stress on the migration and proliferation of cultured endothelial cells. *Microvasc Res.*, 33:62–70.
- [5] G. Anrep & E. Saalfeld (1927). The effect of the cardiac contraction upon the coronary flow. *Heart*, 14:111–133.
- [6] M. Arima, T. Kanoh, T. Suzuki, K. Kuremoto, K. Tanimoto, T. Oigawa & S. Matsuda (2005). Serial angiographic follow-up beyond 10 years after coronary artery bypass grafting. *Circ J.*, 69(8):896–902.
- [7] H. Barner, K. Naunheim, A. Fiore, V. Fischer & H. Harris (1991). Use of the inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*, 52:429–36.
- [8] J. Beneken & B. De Wit (1967). A physcial approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system. In E. Reeve & A. Guyton, editors, *Physical bases of circulatory transport: Regulation and exchange.*, pp. 1–45. W.B. Saunders, Philidelphia.
- [9] R. Berne, N. Sperelakis & S. Geiger (1979). *Handbook of Physiology, Section 2 The Cardiovascular System, Vol1 The heart*, volume 1. American Physiological Society.
- [10] J. Bonatti, R. Ladurner, C. Hörmann, G. Firedrich, N. Moes, V. Mühlberger & O. Dapunt (1998). Single coronary artery bypass grafting - a comparison between minimally invasive 'off-pump' techniques and conventional procedures. *European J. of Cardio-thoracic Surg*, 14:S7–S12.

-
- [11] G. Bos, A. Poot, T. Beugeling, W. van Aken & J. Feijen (1998). Small-diameter vascular graft prostheses: Current status. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 106(2):100–115.
- [12] M. Bourassa, L. Campeau, J. Lesperance & C. Grondin (1982). Changes in grafts and coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: Results at repeat angiography. *Circulation*, 65:90–97.
- [13] E. Boutsianis, H. Dave, T. Frauenfelder, D. Poulikakos, S. Wildermuth, M. Turina, Y. Ventikos & G. Zund (2004). Computational simulation of intracoronary flow based on a real coronary geometry. *European Journal of Cardia-thoracic Surgery*, (26):248–256.
- [14] J. Bruinsma, T. Arts, J. Dankelman & J. Spaan (1998). Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic res. cardiol.*, (83):510–524.
- [15] A. Calafiore (1996). Use of inferior epigastric artery for coronary revascularization. *Operative Techniques Card Thorac Surg*, 1(147-59).
- [16] A. Cameron, G. Green, D. Brogno & J. Thornton (1995). Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol*, (25):188–192.
- [17] G. Captur (2004). Memento for rene favaloro. *Tex Heart Inst J.*, 31(1):47–60.
- [18] C. Caro, J. Pedley, R. Schroter & W. Seed (1978). The mechanics of the circulation. Oxford University Press, New York.
- [19] R. Cartier, S. Brann, F. Dagenais, R. Martineau & A. Couturier (2000). Systematic off-pump coronary artery revascularization in multivessel disease: experience of three hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(2):221–9.
- [20] S. Chameleau, M. Siebes & M. Meuwissen (2003). The association between coronary lesion severity and distal microvascular resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285:H2194–200.
- [21] G. Cheng, H. Loree, R. Kamm, M. Fishbein & R. Lee (1993). Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*.
- [22] T. Claessens, P. Van Herck, K. Matthys, P. Segers, C. Vrints & P. Verdonck (2004). Influence of zero-flow pressure on fractional flow reserve. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 3(1):147–175.
- [23] J. J. Cleveland, A. Shroyer, A. Chen, E. Peterson & F. Grover (2001). Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*, 72:1282–8.

- [24] G. Cockett (1987). The rheology and tube flow of blood. In *Handbook of bioengineering*. R. Skalak and S. Chien, London, Mc Green Hill.
- [25] J. Colaert & L. Van Laere (2006). *Computertomografiegebaseerde stromingssimulatie in een patientspecifieke anastomose*. Master's thesis, Universiteit Gent.
- [26] M. De Brabander & W. Schaper (1971). Quantitative histology of the canine coronary collateral circulation in localized myocardial ischemia. *Life Sci*, 10(857-68).
- [27] B. De Bruyne, J. Bartunek & S. Sys (1996). Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*, 94:1842–9.
- [28] B. De Bruyne, T. Baudhuin, J. Melin, N. Pijls, G. Heyndrickx & W. Wijns (1994). Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in man: validation with positron emission tomography. *Circulation*, 89:1013–22.
- [29] B. De Bruyne, N. Pijls & L. Smith (2001). Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation*, 104.
- [30] M. Debaeky & D. Glaeser (2000). Patterns of atherosclerosis: Effect of risk factors on recurrence and survival-analysis of 11,890 cases with more than 25-year follow-up. *American Journal of Cardiology*, 85:1045–1053.
- [31] M. Debaeky, G. Lawrie & D. Glaeser (1985). Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg.*, 201:115–131.
- [32] A. Diegeler, K. Krähling, M. Matin, T. Walther, R. Autschbach, R. Battelini & F. Mohr (1998). Less-invasive coronary artery bypass grafting: different techniques and approaches. *European J Cardio-thorac Surg*, 14(1):S13–S19.
- [33] P. dr. G. Van Nooten (2005). Blok ii: 'problemen van hart, longen, bloedvaten, bloedvormende organen en nieren', partim cardiologie. Cursus, eerste jaar geneeskunde, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universitair Ziekenhuis, Gent.
- [34] K. Eagle & R. e. a. Guyton (1999). Acc/aha guidelines for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*, 34:1262–346.
- [35] M. Endo, H. Nishida, Y. Tomizawa & H. Kasanuki (2001). Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 65:90–97.
- [36] C. Espinola-Klein, H. Rupprecht, R. Erbel, B. Nafe, R. Brennecke & J. Meyer (1998). Impact of restenosis 10 years after coronary angioplasty. *European Heart Journal*, (19):1047–1053.

- [37] J. Fann, M. Pompili & J. e. a. Stevens (1997). Port-access cardiac operations with the cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg*, 63:S35–9.
- [38] R. Favaloro (1969). Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 58:178–185.
- [39] E. Feigl (1983). Coronary physiology. *Physiol Rev*, 63:1–205.
- [40] C. Feldman & P. Stone (2000). Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Current Opinion in Cardiology*, 15:430–440.
- [41] R. Fisk, D. Brooks, J. Callaghan & J. Dvorkin (1976). Experience with the radial artery graft for coronary bypass. *Ann Thorac Surg*, (21):513–8.
- [42] J. Fonger & J. Doty (1998). The expanded role of minimally invasive coronary grafting. *European J Cardio-thorac Surg*, 14:S3–S6.
- [43] S. Frangos, V. Gahtan & B. Sumpio (1999). Localization of atherosclerosis. *Arc. Surg.*, 134:1142–1149.
- [44] D. Fry (1968). Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res.*, 22:165–192.
- [45] Y. Fung (1981). *Biomechanics: Mechanical properties of living tissues*. Springer-Verlag, New York.
- [46] A. Gershlick & J. Baron (1998). Dealing with in-stent restenosis. *Heart*, (79):319–323.
- [47] S. Gertz & W. Roberts (1990). Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*, 66(1368-1372).
- [48] M. Geven, V. Bohté, W. Aarnoudse, P. van den Berg, M. Rutten, N. Pijls & F. van de Vosse (2004). A physiologically representative in vitro model of the coronary circulation. *Physiological Measurement*, 25:891–904.
- [49] I. Gill, G. FitzGibbon, L. Higginson, A. Valji & W. Keon (1997). Minimally invasive direct coronary artery bypass: a series with early qualitative angiographic follow-up. *Ann Thorac Surg*, 64:710–4.
- [50] K. Gould (1978). Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res*, 43:242–53.
- [51] K. Gould, R. Kirkeeide & M. Buchi (1990). Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J AM Cardiol*, 15:495–74.
- [52] D. Gregg & D. Sabiston (1957). Effect of cardiac contraction on the coronary flow. *Circulation*, 15:14–20.

- [53] Y. Gu, M. Mariani, W. van Oeveren, J. Grandjean & P. Boonstra (1998). Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 65:420–4.
- [54] A. Guyton (1981). *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Company, 6th edition.
- [55] F. Hayashi, Y. Okuda, M. Nakata & K. Natori (2003). Development of a small diameter expanded polytetrafluoroethylene vascular graft. *Sei Technical Review* 55, New Chemistry Research and Development Department, Osaka Research and Development Laboratories.
- [56] G.-W. He (1999). Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: Biological characteristics, functional classification and clinical choice. *Ann Thorac Surg*, 67:277–84.
- [57] G.-W. He, J. Angus & F. Rosenfeldt (1988). Reactivity of the canine isolated internal mammary artery, saphenous vein, and coronary artery to constrictor and dilator substances: relevance to coronary bypass graft surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*, 12:12–22.
- [58] M. Herring, A. Gardner & J. Glover (1978). A single stage technique, for seeding vascular grafts with autogenous endothelium. *Surgery*, 84:498–504.
- [59] H. Himburg, D. Grzybowski, A. Hazel, J. LaMack, X. Li & M. Friedman (2004). Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286:1916–1922.
- [60] <http://education.edte.utwente.nl/practice/0203to/mmop/products/11/simulatie.htm> (2006). Simulatie applet voor aortadruk. World Wide Web.
- [61] W. Kahle, H. Leonhardt & W. Platzer (1992). *Sesam atlas van de anatomie, deel 2 inwendige organen*. Bosch en Keuning NV, Baarn, The Netherlands.
- [62] M. Kern (2000). Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation*, 101:1344–51.
- [63] U. Khot, D. Friedman, G. Pettersson, N. Smedira, J. Li & S. Ellis (2004). Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation*, 109(17):2086–91.
- [64] S. Kitamura, K. Kawachi, T. Kawata, S. Kobayashi, K. Mizuguchi, Y. Kameda, H. Nishioka, Y. Hamada & Y. Yoshida (1996). Ten-year survival and cardiac event-free rates in Japanese patients with the left anterior descending artery revascularized with internal thoracic artery or saphenous vein graft: a comparative study. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 97(3):202–9.
- [65] V. Kolesov (1967). Mammary artery-coronary artery anastomosis as a method of treatment of angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 54(535-44).

- [66] D. Ku & D. Giddens (1983). Pulsatile flow in a model carotid bifurcation. *Arteriosclerosis*, 3(31-39).
- [67] E. Laffon, C. Galy-Lacour, F. Laurent, D. Ducassou & R. Marthan (2003). Mri quantification of the role of the reflected pressure wave on coronary and ascending aortic blood flow. *Physiol. Meas.*, 24:681–692.
- [68] H. Laube, J. Duwe, W. Rutsch & W. Konertz (2000). Clinical experience with autologous endothelial cell-seeded polytetrafluoroethylene coronary artery bypass grafts. *J Thorac and Cardiovasc Surg*, 120(1):134–141.
- [69] M. Levesque & R. Nerem (1985). The elongation and orientation of cultured endothelial cells in response to shear stress. *J Biomech Eng.*, 107:341–347.
- [70] P. Libby, D. Egan & S. Skarlatos (1997). Roles of infectious agents atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*, 96:4095–103.
- [71] M. Lim & M. Kern (2006). Coronary pathophysiology in the cardiac catheterization laboratory. *Curr. Probl. Cardiol.*, (31):493–550.
- [72] F. Loop, B. Lytle, D. Cosgrove, R. Stewart, M. Goormastic, G. Williams, L. Golding, C. Gill, P. Taylor, W. Sheldon & W. Proudfit (1986). Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *NEJM*, 314:1–6.
- [73] B. Lytle, E. Blackstone, F. Loop, P. Houghtaling, J. Arnold, R. Akhrass, P. McCarthy & D. Cosgrove (1999). Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 117:855–872.
- [74] B. Lytle, F. Loop, D. Cosgrove, N. Ratliff, K. Easley & P. Taylor (1985). Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 89(2):248–258.
- [75] B. Lytle & G. Petterson (2005). Arterial coronary artery bypass grafts. Technical report, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic Heart and Vascular Institute.
- [76] J. Mackay & G. Mensch (2004). Atlas of heart disease and stroke. WHO Press.
- [77] A. Malek, S. Alper & S. Izumo (1999). Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 282:2035–2042.
- [78] M. Malinow (1995). Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem*, 41:173–6.
- [79] M. Mariani, P. Boonstra, J. Grandjean, C. van der Schans, S. Dusseljee & E. van Weert (1997). Minimally invasive coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *European, J Cardio-thorac Surg*, 11:881–7.

- [80] K. Matthys (2003-2004). *Assessment of Vascular Haemodynamics*. Ph.D. thesis, Ghent University.
- [81] D. Mc Donald (1960). *Blood flow in arteries*, chapter 14. Edward Arnold, London.
- [82] A. McLarty, M. Phillips, R. Holmes & H. Schaff (1998). Aortocoronary bypass grafting with expanded polytetrafluoroethylene: 12-year patency. *Ann Thorac Surg*, 65:1442–4. Case Report.
- [83] D. McMillan (1985). Blood flow and the localization of atherosclerotic plaques. *Stroke*, 16:582–7.
- [84] J. Meinhart, M. Deutsch & P. Zilla (1997). Eight years of clinical endothelial cell transplantation - closing the gap between prosthetic grafts and vein grafts. *Am Soc Artif Intern Organs*, 43:M515–M521.
- [85] E. Merrill, A. Benis, E. Gilliland, T. Sherwood & E. Salzman (1965). Pressure-flow relations of human blood in hollow fibres at low flow rates. *J. Appl. Physiol.*, 20:945–967.
- [86] M. Meuwissen, M. Siebes & S. Chameleau (2003). Intercoronary pressure and flow velocity for evaluation of coronary stenoses. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 1:471–9.
- [87] A. Michaels & K. Chatterjee (2002). Angioplasty versus bypass surgery for coronary artery disease. *Circulation*, 106:187–190.
- [88] A. Mitchell, I.M. andd Essop, P. Scott, P. Martin, N. Gupta & N. Saunders (1993). Bovine mammary artery as a conduit for coronary revascularization: long term results. *Ann Thorac Surg*, 55:120–2.
- [89] P. Nataf & M. Mack (1998). World congress of minimally invasive cardiac surgery: Overview of proceedings. *European J Cardio-thorac Surg*, 14(1):1–2.
- [90] H. Natoe, D. van Dijk, E. Jansen, W. Suyker & J. e. a. Diephuis (2003). A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Medicine*, 348:394–402.
- [91] M. O'Rourke (1995). Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*, 26(1):2–9.
- [92] K. Otsuka & C. Wayman (1998). Shape memory materials. Technical report, Cambridge University Press, New York.
- [93] R. Pietrabissa, S. Mantero, T. Marotta & L. Menicanti (1996). A lumped parameter model to evaluate the fluid dynamics of different coronary bypasses. *Med. Eng. Phys.*, (18):477–484.
- [94] N. Pijls & B. De Bruyne (1997). *Coronary Pressure*. Kluwer Academic Publishers.

- [95] N. Pijls, B. De Bruyne, K. Peels, P. Van Der Voort, H. Bonnier, J. Bartunek & J. Koolen (1996). Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*, 334:1703–8.
- [96] B. Podessera, F. Neumannb, M. Neumannc, W. Schreinerb, G. Wolleneka & R. Mallingerd (1998). Outer radius-wall thickness ratio, a postmortem quantitative histology in human coronary arteries. *Acta Anatomica*, 163:63–68.
- [97] G. Possati, M. Gaudino, F. Alessandrini, F. Zimarino, F. Glieca & N. Luciani (1998). Systematic clinical and angiografic follow-up of patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass. *J Thorac and Cardiovase Surg*, 115(4):785–790.
- [98] J. Puskas, V. Thourani, J. Marshall, S. Dempsey, M. Steiner, B. Sammons, W. Brown, J. Gott, W. Weintraub & R. Guyton (2001). Clinical outcomes, angiographic patency, and resource utilization in 200 consecutive off-pump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg*, 71:1477–84.
- [99] R. Putz & R. Pabst (1994). *Sobotta. Atlas of human anatomy*. Urban und Schwarzenberg, Munich, Germany.
- [100] A. Qiao, S. Liu & H. Zhao (2005). Numerical simulation of physiological blood flow in 2-way coronary artery bypass grafts. *Journal of Biological Physics*, 31:161–182.
- [101] A. Quarteroni (2001). Modeling the cardiovascular system - a mathematical adventure: Part ii. *SIAM News*, 34(6).
- [102] D. Quemada (unkown). General features of blood circulation in narrow vessels. In *Arteries and arterial blood flows*. C.M. Rodkiewicz.
- [103] K. Rammos, G. Koullias, T. Pappou, A. Bakas, P. Panagopoulos & s. Tsangaris (1998). A computer model for the prediction of left epicardial coronary blood flow in normal, stenotic and bypassed coronary arteries by single or sequential grafting. *Cardiovascular Surgery*, 6(6):635–648.
- [104] E. Raz (2004). Assessment of a coronary graft functioning efficiency: A study of flows and pressures in a coronary arteries model, bypassed by a novel graft device. Technical report, The Department of Biomedical Engineering, Haifa, Israel.
- [105] W. Rosamond, K. Flegal & G. Friday (2007). Heart disease and stroke statistics - 2007: Update. *Circulation* 115, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistiscs.
- [106] R. Rosenson & C. Tangney (1998). Antiatherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*, 279:1643–50.
- [107] R. Ross (1999). Atherosclerosis - an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2):115–26.

- [108] R. Ross & J. Glomset (1973). Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*, 180:1332–9.
- [109] D. J. Sabiston (1974). The coronary circulation: The william f. reinhoff lecture. *John's Hopkins Med J*, 134:314–329.
- [110] M. Sankaranarayanan, L. Chua, D. Ghista & Y. Tan (2005). Computational model of blood flow in the aorta-coronary bypass graft. *BioMedical Engineering Online*, 4(14):1–14.
- [111] P. Segers (1997). *Biomechanische modellering van het arterieel systeem voor de niet-invasieve bepaling van de arteriële compliantie*. Ph.D. thesis, Faculty of Applied Sciences, Ghent University., Ghent.
- [112] P. Segers & P. Verdonck (2000). Role of tapering in aortic wave reflection: hydraulic and mathematical model study. *Journal of Biomechanics*, 33(3):299–306.
- [113] P. Segers & P. Verdonck (2004). Vascular mechanics. Technical report, Institute Biomedical Technology, Ghent University, Ghent, Belgium.
- [114] A. Seifalian, A. Tiwari, G. Hamilton & H. Salacinski (2002). Improving the clinical patency of prosthetic vascular and coronary bypass grafts: The role of seeding and tissue engineering. *Artificial Organs*, 26(4):307–20.
- [115] J. Simpson (1993). How atherectomy began: A personal history. *Am J Cardiol*, 72:3E–5E.
- [116] N. Smith (2004). A computational study of the interaction between coronary blood flow and myocardial mechanics. *Physiol Meas*, 25:863–77.
- [117] W. Stanislaw, R. Bachowski, C. Wojciech, D. Wojciech, M. Matuszewski & E. Kucewicz (1998). Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass - initial experience of 50 cases. *J Cardio-thorac Surg*, 14(1):38–42.
- [118] D. Steinberg (1997). Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, 272:20963–6.
- [119] H. Suma (1990). Spasm of the gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg*, 49:168–9.
- [120] H. Suma, A. Amano, T. Horii, I. Kigawa, S. Fukuda & Y. Wanibuchi (1996). Gastroepiploic artery graft in 400 patients. *Eur. J Cardiothorac Surg*, 10:6–10.
- [121] H. Suma², Y. Wanibuchi, Y. Terada, S. Fukuda, T. Takayama & S. Furuta (1993). The right gastroepiploic artery graft: clinical and angiographic midterm results in 200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105:615–23.

- [122] J. Suzuki, R. Shimamoto, J. Nishikawa, T. Tomaru, T. Nakajima, F. Nakamura, W. Shin & T. Toyo-oka (unknown). Vector analysis of the hemodynamics of atherogenesis in the human thoracic aorta using mr velocity mapping. Technical report, The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan.
- [123] G. Tofler, J. Muller, P. Stone, P. Stone, S. Forman, R. Solomon, G. Knatterud & D. Braunwald (1992). Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the thrombolysis in myocardial infarction phase ii (timi 2) study group. *J Am Coll Cardiol*, 20:1049–1055.
- [124] G. Van Nooten (1998). *Hartchirurgie - Coronaire chirurgie. Syllabus Algemene Heelkunde*. Faculty of Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium.
- [125] J. Van Son, F. Smedts, J. Vincent, H. Van Lier & K. Kubat (1990). Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 99:703–7.
- [126] J. Van Son, F. Smedts, C.-Q. Yang & G.-W. He (1997). Morphometric study of the right gastroepiploic and inferior epigastric artery. *Ann Thorac Surg*, 63:709–15.
- [127] I. Van Tricht (2004-2005). *Hemodynamics of Vascular Access for Hemodialysis*. Ph.D. thesis, Ghent University.
- [128] P. Verdonck, P. Segers & S. De Mey (2001). Cardiac mechanics. Technical report, Institute Biomedical Technology, Ghent University, Ghent, Belgium.
- [129] N. Westerhof, C. Boer, R. Lamberts & P. Sipkema (2006). Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev*, 86:1263–1308.
- [130] G. Wimmer-Greinecker, G. Matheis, S. Dogan, T. Aybek, S. Mierdl, P. Kessler & A. Moritz (1999). Patient selection for port-access™ multi vessel revascularization. *European J Cardiothorac Surg*, 16(2):S43–S47.
- [131] J. Womersley (1957). Oscillatory flow in arteries: the constrained elastic tube as a model of arterial flow and pulse transmission. *Phys Med Biol*, 2:178–87.
- [132] D. Young, N. Dolvin, R. Kirleide & A. Roth (1977). Hemodynamics of arterial stenose at elevated flow rates. *Circ Res*, 41(99-107).
- [133] C. Zarins, D. Giddens, B. Bharadvaj, V. Sottiurai, R. Mabon & S. Glagov (1983). Carotid bifurcation atherosclerosis: quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res.*, 53:502–514.
- [134] R. Zeff, C. Kongtahworn, L. Iannone, D. Gordon, T. Brown & S. e. a. Philips (1988). Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: Prospective randomized study with 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg*, 45:533–536.

-
- [135] P. Zilla, M. Deutsch, J. Meinhart, R. Puschmann, T. Eberl, E. Minar, R. Dudczak, H. Lugmaier, P. Schmidt, I. Noszian & T. Fischlein (1994). Clinical in vitro endothelialization of femoropopliteal bypass grafts: an actuarial follow-up over three years. *J Vasc Surg*, 19:540–548.