

g 5th 17249

UNIVERSITEIT GENT  
FACULTEIT VAN DE TOEGEPASTE WETENSCHAPPEN

# STUDIE VAN DE BLOEDSTROOM DOORHEEN DE MITRAALKLEP

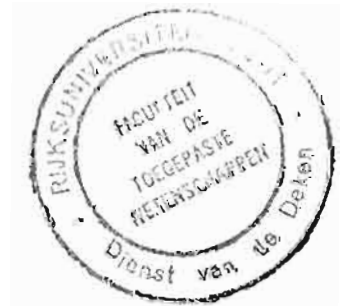
---

DEEL I

ECHOCARDIOGRAFISCH ONDERZOEK VAN DE NATUURLIJKE  
MITRAALKLEP, MITRAALKLEPGEBREKEN EN  
KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

ir. P. VERDONCK

PROMOTOR : Prof. Dr. ir. R. VERHOEVEN



Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad  
van Doctor in de Toegepaste Wetenschappen

December 1992



LBS 485.712

1993 B 91

## DANKWOORD

---

Dit proefschrift draag ik op aan wijlen Denis Dhondt, gewezen eerste technicus aan het Laboratorium voor Hydraulica en onverwacht overleden op 22 juni 1991 ten gevolge van een plots hartfalen. Hij hielp samen met C. Van Durme mijn schetsen om te zetten in een tastbare hartsimulator.

Vele personen ben ik mijn erkentelijkheid verschuldigd voor de realisatie van dit proefschrift. Drie personen wil ik in het bijzonder danken :

- Prof. Dr. ir. R. Verhoeven, mijn promotor voor het in mij gestelde vertrouwen, zijn begeleiding en aanmoediging.
- Atle Kleven (ingenieur Universiteit Trondheim, Noorwegen), mede-ontwerper van de hartsimulator
- Nathalie Van Peteghem, mijn lieve echtgenote voor haar begrip en steun.

Verder wil ik de volgende personen danken, in alfabetische volgorde :

- Anteunis M. (eerste tekenaar, Laboratorium voor Hydraulica) voor zijn meesterlijk tekenwerk;
- De Vynck I. (professor, Laboratorium van Technische Chemie) voor de samenstelling van de simulatievloeistof;
- Dhondt D. (†) (eerste technicus, Laboratorium voor Hydraulica) voor de bouw van de hartsimulator;
- Fronteau C. (wetenschappelijk medewerker, Laboratorium voor Hydraulica, V.U.B.) voor haar wetenschappelijke medewerking tijdens haar afstudeerwerk;
- Heirman L. (germanist) voor haar nauwgezet en kritisch nazicht van de tekst;

- Lacroix E. (professor, Laboratorium voor Normale en Pathologische Fysiologie), mijn leermeester fysiologie;
- Missault L. (cardioloog, Facultair Centrum voor Cardiologie) voor de vlotte samenwerking en leerrijke dia's;
- Pieters W. (directeur Sonotron), voor het beschikbaar stellen van de Vingmed CFM 750;
- Segers P. (wetenschappelijk medewerker, Laboratorium voor Hydraulica) voor zijn wetenschappelijke medewerking tijdens zijn afstudeerwerk;
- Thienpont K. (eerste correspondentie, Laboratorium voor Hydraulica) voor haar uiterst verzorgde dactylografie;
- Vandenbogaerde J. (cardioloog, Maria Voorzienigheidsziekenhuis, Kortrijk), initiator van dit onderzoek;
- Van Daele M. (hoofdtechnicus, Laboratorium voor Hydraulica) voor de bouw van de hartsimulator;
- Van Durme C. (hoofdtechnicus, Laboratorium voor Hydraulica) voor de bouw van de hartsimulator;
- Van Nooten G. (professor, Hartchirurgie) voor zijn interesse en opvolging.
- "Volvo-fonds" en "Eigen Onderzoeksfonds" van de Universiteit Gent voor hun betoelaging.

Gent, December 1992

ir. P. VERDONCK

## INLEIDING

---

Het embryo van dit proefschrift ontstond in mei 1989 op Flanders Technology. Samen met Prof. Dr. ir. R. Verhoeven en dr. R. Hombrouckx presenteerde ik er op de stand van de RUG de bidirectionele bloedpomp "Ariadne 1" (een bloedpomp geschikt voor éénnaald huisdialyse). Naast ons stelde cardioloog dr. Vandenbogaerde de eerste beschikbare kleuren echocardiograaf (toestel voor onderzoek van de hartholten berustend op registratie van teruggekaatste ultrasone golven) van het Universitaire Ziekenhuis Gent voor. Op mijn vraag of alle beeldinformatie correct gecorreleerd kan worden met bepaalde pathologie antwoordde hij ontkennend. Dr. Vandenbogaerde vervolgde : "Wat wij nodig hebben is een hartsimulator waarbij wij in laboratoriumomstandigheden onafhankelijk van elkaar alle determinanten van de stroming doorheen een kunstmatige hartklep kunnen wijzigen en de invloed van iedere wijziging op de stroming doorheen de klep kunnen evalueren met behulp van echografie. Een dergelijk fysisch hartmodel kan een aanzet zijn tot een beter begrip en tot standaardisatie van echografische data."

Bovenvermelde ontmoeting beïnvloedde mijn beslissing om in juli 1989 mijn mandaat als assistent aan het Laboratorium voor Hydraulica te verlengen met als doel een hartsimulator te bouwen. Al snel kwam ik tot het inzicht dat er deskundige hulp nodig was voor de elektronische sturing van het model. In september 1989 maakte ik samen met Prof. Dr. ir. R. Verhoeven en dr. Vandenbogaerde kennis met Prof. Dr. ir. B. Angelsen (Hoofd Biomedisch Departement, Universiteit van Trondheim, Noorwegen) in wiens laboratorium men reeds enige ervaring had met de sturing van een eenvoudig model voor de stroming doorheen de aorta. Deze ontmoeting resulteerde in een principieovereenkomst voor samenwerking op voorwaarde dat de nodige fondsen verzameld konden worden. Hiertoe werd een voorstel ingediend bij het Eigen Onderzoeksfonds van de Universiteit Gent. Dit voorstel werd door de toenmalige Raad van Beheer in zijn vergadering van juli 1990 betoelaagd met een bedrag voor 985.000,- BEF.

In september 1990 ging ik naar het "XII Congress of the European Society of Cardiology" te Stockholm, Zweden waar ik Prof. Dr. ir. B. Angelsen een uitgewerkt voorstel voorlegde. In december 1990 werd ik uitgenodigd door Prof. Dr. ir. B. Angelsen om in Trondheim kennis te maken met ir. Atle Kleven (Burgerlijk Elektrotechnisch Ingenieur). Samen ontwikkelden wij de hartsimu-



lator. Atle was verantwoordelijk voor het elektronisch gedeelte, ikzelf voor het mechanisch en hydraulisch gedeelte. Mijn reiskosten naar Scandinavië werden steeds gedragen door het "Volvo-fonds" van de Universiteit Gent. Op Flanders Technology International editie 1991 stelden wij onze hartsimulator aan het publiek voor.

In tussentijd had ik mij ingewerkt in de cardiovasculaire fysiologie (de werking van het hart in het algemeen en de stroming doorheen de mitraalklep in het bijzonder), en de toepassing van echografie als niet-invasief diagnostisch hulpmiddel. Literatuurstudie maakte mij duidelijk dat de vraag van dr. Vandenbogaerde ook een oplossing kon krijgen met behulp van mathematische modellering. Gelet op de in het Laboratorium voor Hydraulica aanwezige ervaring wat betreft de succesvolle combinatie van fysische en mathematische modellering, besloten mijn promotor en ikzelf beide paden gelijktijdig te bewandelen om aldus de kans op succes te vergroten. Het voorlopige resultaat is dit proefschrift samengesteld uit 3 delen :

- Deel I : Echocardiografisch onderzoek van de natuurlijke mitraalklep, mitraalklepebreken en kunstmatige hartkleppen.
- Deel II : Mathematische modellering van de stroming doorheen en de beweging van de natuurlijke mitraalklep.
- Deel III : Hartsimulator voor echografisch onderzoek van kunstmatige hartkleppen.

Het is een lijvig werk geworden omwille van het feit dat het aan onze universiteit een eerste proefschrift is van een burgerlijk bouwkundig ingenieur in het domein van de biomedische technieken, waardoor ik mij genoodzaakt voelde de lezer-ingenieur eerst in te leiden in de vakgebieden van de cardiovasculaire fysiologie, cardiologie en zelfs hartchirurgie.

Het interdisciplinaire karakter van dit onderzoek heeft mij enerzijds leren luisteren en praten met "anders denkenden" (medici). Al vlug kwam ik tot de conclusie dat beide partijen hierbij water bij de wijn moeten doen. Dit laatste manifesteert zich bijvoorbeeld in het aanwenden van millimeter kwik als dimensie voor bloeddruk. Dit in tegenspraak met voorschriften van het Système Internationale. Een basisformule aangewend in de cardiologie luidt nu éénmaal :

$$\Delta p \approx 4 v^2$$

met  $v$  de bloedsnelheid in meter per seconde en  $\Delta p$  de drukgradiënt over een hartklep in millimeter kwik. De lezer begrijpt dat het geen zin heeft deze formule te herschrijven met  $\Delta p$  uitgedrukt in kiloPascal, indien dit proefschrift leesbaar wil zijn voor medici. Anderzijds heb ik ook de leesbaarheid voor ingenieurs willen verhogen door de uitgebreide medische terminologie te verklaren.

Ik hoop met dit onderzoekswerk een bijdrage te kunnen leveren tot de wetenschappelijke ondersteuning van de dagelijkse beslissingen van cardiologen en hartchirurgen en tevens een aanzet te geven om nog andere bouwkundige ingenieurs te motiveren biomedisch onderzoek te verrichten om aldus een ingenieuze bijdrage te leveren tot de verbetering van de kwaliteit van het menselijk leven.

December 1992.

ir. P. VERDONCK.

# DEEL I

---

---

## ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN DE NATUURLIJKE MITRAALKLEP, MITRAALKLEPGEBREKEN EN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

---

---

Deel I is in het bijzonder bestemd voor niet-"hart"specialisten. Hoofdstuk 1 geeft een bondige samenvatting van de fysiologie van het cardiovasculaire systeem : ligging, bouw en functie van het hart en het bloedvatensysteem. Vervolgens wordt de werking van het hart beschreven met aandacht voor de dynamica van de hartcyclus. Tenslotte wordt in dit hoofdstuk de regeling van het hartdebiet en het druk-volume verband van het linker ventrikel behandeld.

Hoofdstuk 2 beschrijft de anatomie en de fysiologie van de mitraalklep. De mitraalklep is een complex apparaat dat de harmonieuze werking vereist van het linker atrium, de mitraalring, de klepbladen, de chordae tendineae, de papillaire spieren en de ventriculaire wand. Tevens verschaft het de lezer inzicht omtrent gangbare methoden voor onderzoek van het hart in het algemeen en de mitraalklep in het bijzonder : anamnese, lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek, electrocardiografie, catheterisatie, echocardiografie en isotopenonderzoek.

De belangrijkste stoornissen van een mitraalklep zijn een mitraalklepstenose al dan niet gepaard gaande met mitraalklepinsufficiëntie. Deze mitraalklepgebreken worden in-vivo hemodynamisch geëvalueerd met behulp van echografie (hoofdstuk 3). Patiënten met een aangetaste mitraalklep kunnen tijdelijk met medicijnen geholpen worden. Wanneer de aantasting verder schrijdt biedt enkel chirurgie een blijvende oplossing : klepreconstructie of klepvervangning. Een overzicht van de bestaande kunstmatige hartkleppen wordt gegeven in hoofdstuk 4. De stroming doorheen een kunstmatige hartklep wordt in-vivo geëvalueerd met behulp van echografie (hoofdstuk 5).

Tenslotte geven hoofdstukken 6 en 7 een overzicht van de niet-invasieve methoden ter bepaling van de mitraalkleppoppervlakte en het hartdebiet ter hoogte van de mitraalklep. Hoofdstuk 8 vat de besluiten samen.

# INHOUDSTAFEL

---

---

## DEEL I

### ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN DE NATUURLIJKE MITRAAL- KLEP, MITRAALKLEPGEBREKEN EN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

HOOFDSTUK 1 : FYSIOLOGIE VAN HET CARDIOVASCULAIRE SYSTEEM . . . . .	1
1. INLEIDING . . . . .	1
2. HET BLOEDVATENSTELSEL . . . . .	1
2.1. De bloedsomloop . . . . .	1
2.2. De perifere circulatie . . . . .	4
3. HET HART . . . . .	6
3.1. Ligging en bouw van het hart . . . . .	6
3.2. Functie van het hart . . . . .	9
3.3. Werking van het hart . . . . .	9
3.3.1. Historiek . . . . .	9
3.3.2. Algemeen . . . . .	10
3.3.3. Prikkeloverdracht . . . . .	11
3.3.4. Dynamica van de hartcyclus . . . . .	12
3.3.5. Het elektrocardiogram . . . . .	17
4. REGELING VAN HET HARTDEBIET . . . . .	19
4.1. Het hartdebiet . . . . .	19
4.2. Determinanten van het hartdebiet . . . . .	19
4.3. De preload of voorbelasting . . . . .	20
4.3.1. Definitie . . . . .	20
4.3.2. Klinische parameter . . . . .	21
4.3.3. De systolische arbeid . . . . .	21
4.3.4. Het verband preload - systolische arbeid . . . . .	22
4.3.5. Determinanten . . . . .	23
4.4. Het inotropisme of de contractiliteit . . . . .	24
4.4.1. Definitie . . . . .	25
4.4.2. Klinische parameter . . . . .	26
4.4.3. Verband inotropisme - preload - systolische arbeid . . . . .	26

4.5.	De afterload of nabelasting . . . . .	27
4.5.1.	Definitie . . . . .	27
4.5.2.	Klinische parameter . . . . .	27
4.5.3.	Het verband afterload - systolische arbeid - slagvolume . . . . .	27
4.6.	Druk - volume diagram van het linker ventrikel . . . . .	28
4.7.	Samenvatting . . . . .	30
5.	REFERENTIES . . . . .	31
 <b>HOOFDSTUK 2 : BESCHRIJVING EN ONDERZOEK VAN DE MITRAALKLEP . . . . .</b>		<b>32</b>
1.	INLEIDING . . . . .	32
1.1.	Ligging en bouw . . . . .	32
1.2.	Functie . . . . .	34
2.	DE ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE MITRAALKLEP . . . . .	35
2.1.	De klepbladen . . . . .	35
2.1.1.	Algemeen . . . . .	35
2.1.2.	Het voorste klepblad . . . . .	35
2.1.3.	Het achterste klepblad . . . . .	36
2.1.4.	Het openen en sluiten van de mitraalklep . . . . .	39
2.2.	Het linker atrium . . . . .	39
2.3.	De chordae tendineae . . . . .	40
2.4.	De papillaire spieren en de linker ventrikelwand . . . . .	43
2.4.1.	Ontleding . . . . .	43
2.4.2.	Werking . . . . .	45
2.5.	De annulus . . . . .	45
3.	DE PATHOLOGIE VAN DE MITRAALKLEP . . . . .	47
4.	ONDERZOEK VAN DE MITRAALKLEP . . . . .	48
4.1.	Anamnese . . . . .	48
4.2.	Lichamelijk onderzoek . . . . .	48
4.3.	Röntgenonderzoek van het hart . . . . .	49
4.3.1.	Röntgendoorlichting . . . . .	49
4.3.2.	Röntgenfotografie . . . . .	50
4.3.3.	Angiocardiografie . . . . .	50
4.3.4.	Coronarografie . . . . .	50
4.4.	Elektrocardiografie . . . . .	51
4.5.	Catheterisatie . . . . .	52
4.5.1.	Catheteronderzoek van het rechterhart . . . . .	52
4.5.2.	Catheteronderzoek van het linkerhart . . . . .	52
4.5.3.	Vloeistofgevulde catheter-manometersysteem . . . . .	54

4.5.4. Cathetertiptransducer . . . . .	55
4.5.5. Besluit . . . . .	56
4.6. Fonocardiografie . . . . .	56
4.7. Echografie . . . . .	57
4.7.1. Inleiding . . . . .	57
4.7.2. Fysische principes van ultrasone diagnose . . . . .	58
4.7.3. M-mode echografie . . . . .	60
4.7.4. Twee-dimensionale echografie . . . . .	61
4.7.5. Doppler echografie . . . . .	65
4.7.6. Drie-dimensionale echografie . . . . .	70
4.7.7. Besluit . . . . .	70
4.8. Isotopenonderzoek van het hart . . . . .	70
5. REFERENTIES . . . . .	72

### HOOFDSTUK 3 : HEMODYNAMISCHE EVALUATIE VAN MITRAALKLEPGEBREKEN

MET BEHULP VAN ECHOGRAFIE . . . . .	73
1. INLEIDING . . . . .	73
2. MITRAALKLEPSTENOSE . . . . .	73
2.1. Pathologie en therapie . . . . .	73
2.2. Echografisch onderzoek van mitraalklepstenose . . . . .	75
2.2.1. Algemeen . . . . .	75
2.2.2. Verband pieksnelheid - drukgradiënt . . . . .	77
2.2.3. Verband mitraalkleppervlakte - drukgradiënt . . . . .	80
2.3. Besluit . . . . .	81
3. MITRAALKLEPINSUFFICIENTIE . . . . .	85
3.1. Pathologie en therapie . . . . .	85
3.2. Echografie . . . . .	88
3.2.1. Algemeen . . . . .	88
3.2.2. Planimetrie . . . . .	89
3.2.3. Echografische bepaling van de regurgitatie- fractie . . . . .	91
3.2.4. Fluidodynamische modellering . . . . .	91
3.3. Besluit . . . . .	94
4. REFERENTIES . . . . .	96

### HOOFDSTUK 4 : KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN . . . . . 101

1. INLEIDING . . . . .	101
2. MITRAALKLEPGEBREK : HERSTELLEN OF VERVANGEN . . . . .	101
3. MECHANISCHE KLEP VERSUS BIOLOGISCHE KLEP . . . . .	103

4.	MECHANISCHE HARTKLEPPEN . . . . .	104
4.1.	Inleiding . . . . .	104
4.2.	"Caged-ball"-klep van Starr-Edwards . . . . .	104
4.3.	"Tilting disc"-kleppen . . . . .	106
4.3.1.	Björk-Shiley schijfklep . . . . .	106
4.3.2.	Medtronic-Hall schijfklep . . . . .	108
4.4.	"Bileaflet"-kleppen . . . . .	108
4.4.1.	St. Jude Medical "bileaflet"-klep . . . . .	108
4.4.2.	Bicarbon Sorin . . . . .	109
4.4.3.	Andere types . . . . .	111
5.	BIOLOGISCHE KLEPPEN . . . . .	112
5.1.	Inleiding . . . . .	112
5.2.	Homografts . . . . .	112
5.3.	Xenografts . . . . .	113
5.3.1.	Natuurlijke varkenskleppen . . . . .	113
5.3.2.	Pericardkleppen . . . . .	116
6.	BESLUIT . . . . .	118
7.	REFERENTIES . . . . .	119
 <b>HOOFDSTUK 5 : ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN . . . . .</b>		<b>122</b>
1.	INLEIDING . . . . .	122
2.	M-MODE ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	122
3.	TWEE-DIMENSIONALE ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	123
4.	DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	124
5.	KLEUREN DOPPLER . . . . .	128
6.	TRANSESOFAGALE ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	129
7.	BESLUIT . . . . .	130
8.	REFERENTIES . . . . .	131
 <b>HOOFDSTUK 6 : OPPERVLAKTEBEPALING VAN DE MITRAALKLEPOPENING . . . . .</b>		<b>136</b>
1.	INLEIDING . . . . .	136
2.	HISTORISCH OVERZICHT . . . . .	136
3.	HYDRAULISCHE MODELLERING . . . . .	137
4.	BESPREKING VAN DE VERSCHILLENDE METHODEN . . . . .	141
4.1.	De formule van Gorlin . . . . .	141
4.1.1.	Gorlin R. en Gorlin S.G. . . . .	141
4.1.2.	Cohen en Gorlin . . . . .	142
4.2.	Hakki . . . . .	143
4.3.	Angel . . . . .	143

4.4.	Canon . . . . .	144
4.5.	Libanoff en Rodbard . . . . .	145
4.6.	Hatle en Angelsen . . . . .	145
4.7.	Yang en Goldberg . . . . .	146
4.8.	Thomas . . . . .	148
4.9.	Shoucri en Dumesnil . . . . .	150
4.10.	Planimetrie . . . . .	159
5.	OVERZICHT VAN DE VERSCHILLENDE METHODEN . . . . .	159
5.1.	Invasieve methoden . . . . .	160
5.2.	Niet-invasieve methoden . . . . .	160
6.	METINGEN IN VIVO . . . . .	160
6.1.	Meetresultaten . . . . .	161
6.2.	Bespreking van de meetresultaten . . . . .	162
7.	INVLOED VAN DE VORM VAN DE OPENING . . . . .	163
7.1.	Vooraf . . . . .	163
7.2.	Theoretische achtergrond . . . . .	163
7.3.	Resultaten volgens Thomas . . . . .	164
7.4.	Resultaten volgens Segal . . . . .	166
8.	BESLUIT . . . . .	167
9.	REFERENTIES . . . . .	168
 HOOFDSTUK 7 : HARTDEBIETMETING . . . . .		171
1.	INLEIDING . . . . .	171
2.	HISTORIEK . . . . .	171
3.	INVASIEVE METHODEN . . . . .	173
3.1.	Vooraf . . . . .	173
3.2.	Methode van Fick . . . . .	173
3.3.	Verdunningsmethode . . . . .	174
3.4.	Thermodilutie . . . . .	178
4.	ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	179
4.1.	Algemeen . . . . .	182
4.2.	Methoden . . . . .	183
4.2.1.	Vooraf . . . . .	183
4.2.2.	Planimetren . . . . .	184
4.2.3.	Touche . . . . .	184
4.2.4.	Rasmussen . . . . .	186
4.2.5.	Fisher . . . . .	186
4.2.6.	Hoit . . . . .	188
4.3.	In-vivo metingen . . . . .	189



4.4. Discussie . . . . .	192
4.4.1. Bepaling van de mitraalkleppervlakte . . . . .	192
4.4.2. Bepaling van de snelheid . . . . .	194
5. BESLUIT . . . . .	195
6. REFERENTIES . . . . .	196
HOOFDSTUK 8 : BESLUITEN DEEL I . . . . .	198
1. HET HARTDEBIET . . . . .	198
2. DE MITRAALKLEP . . . . .	199
3. ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	199
4. KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN . . . . .	201

## SYMBOLENLIJST

---

---

c	:	concentratie
e	:	wanddikte bloedvat
g	:	zwaartekrachtversnelling
m	:	massa
p	:	druk
$p_a$	:	atriale druk
$p_v$	:	ventriculaire druk
r	:	inwendige straal of correlatiecoëfficiënt
s	:	afstand
t	:	tijd
$t_{AS}$	:	tijdstip atriale systole
$t_{VS}$	:	tijdstip ventriculaire systole
u	:	gemiddelde snelheid
v	:	snelheid
z	:	hoogte
A	:	oppervlakte
AAO	:	anti-anatomische oriëntatie
AKO	:	aortakleppervlakte
AO	:	anatomische oriëntatie
Ao	:	aorta
AV	:	atrioventriculair
BV	:	bloedvolume
C	:	compliantie of coëfficiënt
$C_a$	:	compliantie linker atrium
$C_n$	:	netto compliantie
$C_v$	:	compliantie linker ventrikel
CI	:	cardiac index
D	:	diameter
DVT	:	diastolische vullingstijd
ED	:	Edwards Duromedics (kunstmatige hartklep)
EDSL	:	eind-diastolische sarcomeerlengte
EF	:	ejectiefractie
EKG	:	electrocardiogram
EKO	:	effectieve kleppervlakte
ES	:	eind-systolisch

EXC	:	excentriciteit
GKO	:	geometrische kleppervlakte
HD	:	hartdebiet
HF	:	hartfrequentie
HF <sub>max</sub>	:	maximale hartfrequentie
HMV	:	hartminuutvolume
HRD	:	hechtingsring-diameter
KO	:	kleppervlakte
LA	:	linker atrium
LV	:	linker ventrikel
MKO	:	mitraalkleppervlakte
P	:	druk
$\bar{P}$	:	gemiddelde arteriële bloeddruk
P <sub>d</sub>	:	diastolische bloeddruk
P <sub>dif</sub>	:	differentiële of polsdruk
P <sub>s</sub>	:	systolische bloeddruk
PI	:	performantie-index
PRU	:	peripheral resistance unit
Q	:	debiet
R	:	weerstand
Re	:	Reynoldsgetal
RV	:	regurgitatievolume
SI	:	stenotische index
SJM	:	Saint Jude Medical (kunstmatige hartklep)
SO	:	Sorin Bicarbon (kunstmatige hartklep)
SV	:	slagvolume
T	:	spanning
T <sub>c</sub>	:	duur van de atriale contractie
TPW	:	totale perifere weerstand
T <sub>0.5</sub>	:	drukhalfwaardetijd
U	:	maximale gemiddelde snelheid
V	:	volume
VC	:	veneuze capaciteit
V <sub>st</sub>	:	sluitingsvolume
V <sub>l</sub>	:	lekvolume
VEDV	:	ventriculair eind-diastolisch volume
VESV	:	ventriculair eind-systolisch volume
VTI	:	velocity-time integral
VTK	:	veneuze terugkeer

$\alpha$	:	hoek klepbladen ten overstaan van de klepas in gesloten stand
$\beta$	:	hoek klepbladen ten overstaan van de klepas in open stand
$\gamma$	:	openingshoek of soortelijk gewicht
$\xi$	:	ladingsverliescoëfficiënt
$\mu$	:	dynamische viscositeit
$\nu$	:	kinematische viscositeit
$\varphi$	:	snelheidscoëfficiënt
$\psi$	:	contractiecoëfficiënt
$\theta$	:	debietcoëfficiënt
$\rho$	:	soortelijke massa
$\Delta$	:	gradiënt



# HOOFDSTUK 1

---

## FYSIOLOGIE VAN HET CARDIOVASCULAIRE SYSTEEM

---

### 1. INLEIDING

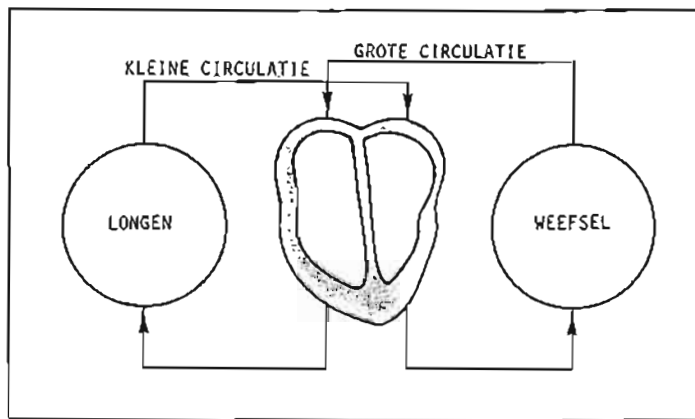
Het menselijk lichaam is een ingewikkeld meercellig organisme waarin cellen voedingsstoffen uit de directe omgeving opnemen en afvalprodukten aan die omgeving afstaan. Daar lichaamscellen enkel stoffen kunnen opnemen die opgelost zijn, bestaat de omgeving van de cellen uit een waterige substantie, het weefselvocht. Dit weefselvocht dient enerzijds voortdurend voldoende zuurstof en voedingsstoffen te bevatten om de cellen in leven te houden en anderzijds moet het instaan voor de afvoer van de afbraakprodukten. Om deze functies te waarborgen heeft zich bij meercellige organismen een circulatiesysteem ontwikkeld waardoor cellen in stand worden gehouden. Het bekendste gedeelte van dit circulatiesysteem is het hart- en bloedvatenstelsel : het cardiovasculaire systeem. Dit systeem heeft tot doel een voldoende hoeveelheid bloed per tijdseenheid, onder voldoende druk ter beschikking stellen van de weefsels.

### 2. HET BLOEDVATENSTELSEL

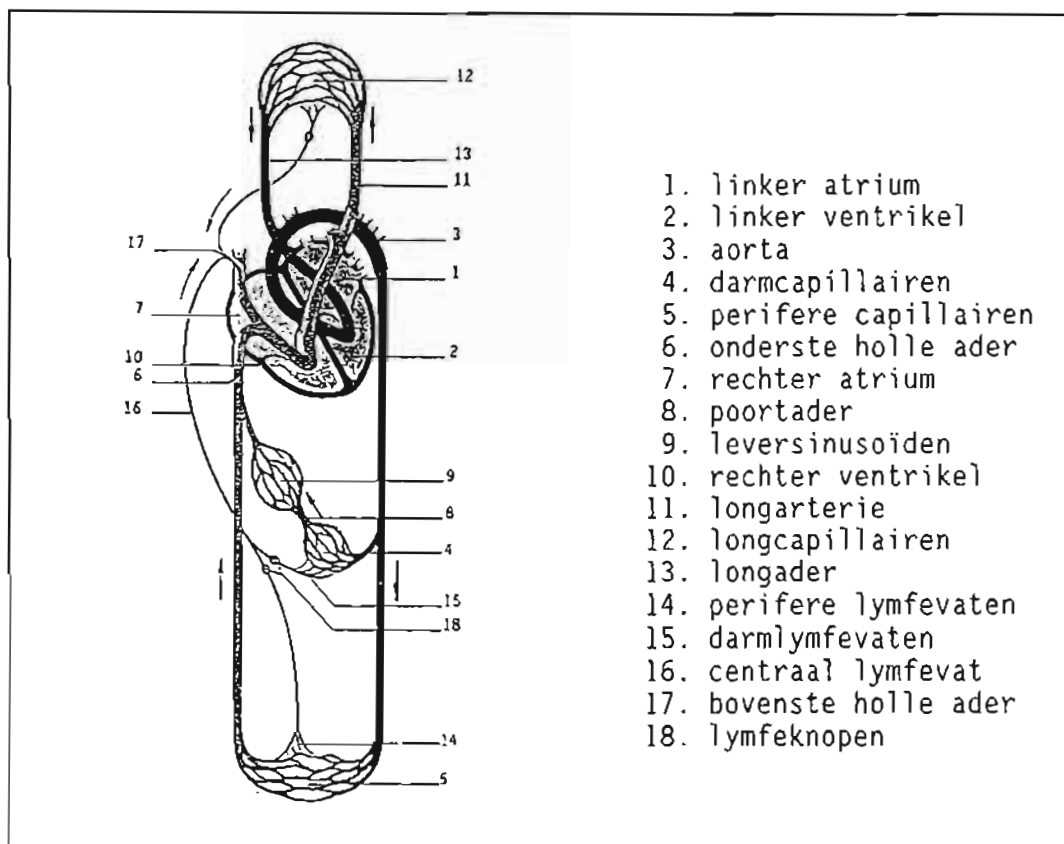
#### 2.1. De bloedsomloop

Het bloedvatenstelsel vormt anatomisch een gesloten buizensysteem waarin het bloed met grote snelheid door de activiteit van het hart wordt rondgepompt. Naargelang van hun functie kunnen bloedvaten ingedeeld worden in bloedvaten die het bloed van het hart afvoeren (slagaders of arteriën) en vaten die het bloed weer naar het hart terugvoeren (aders of venen). Op de overgang tussen beide liggen de haarvaten- of capillairnetten, waarin de stofwisseling plaatsvindt. Het bloed stroomt vanuit het hart via de slagaders naar de arteriolen. Deze vertakken zich op hun beurt in capillairen of haarvaten die zich samenvoegen tot venulae, om van daaruit via de grote venen

weer terug te stromen naar het rechterhart. Vanuit het hart stroomt het bloed via de longslagader naar de longen, van waaruit het via vier venen terug naar het hart stroomt. Er wordt aldus onderscheid gemaakt tussen grote en kleine circulatie (figuur 1).



Figuur 1 : Schematische voorstelling van de bloedsomloop.

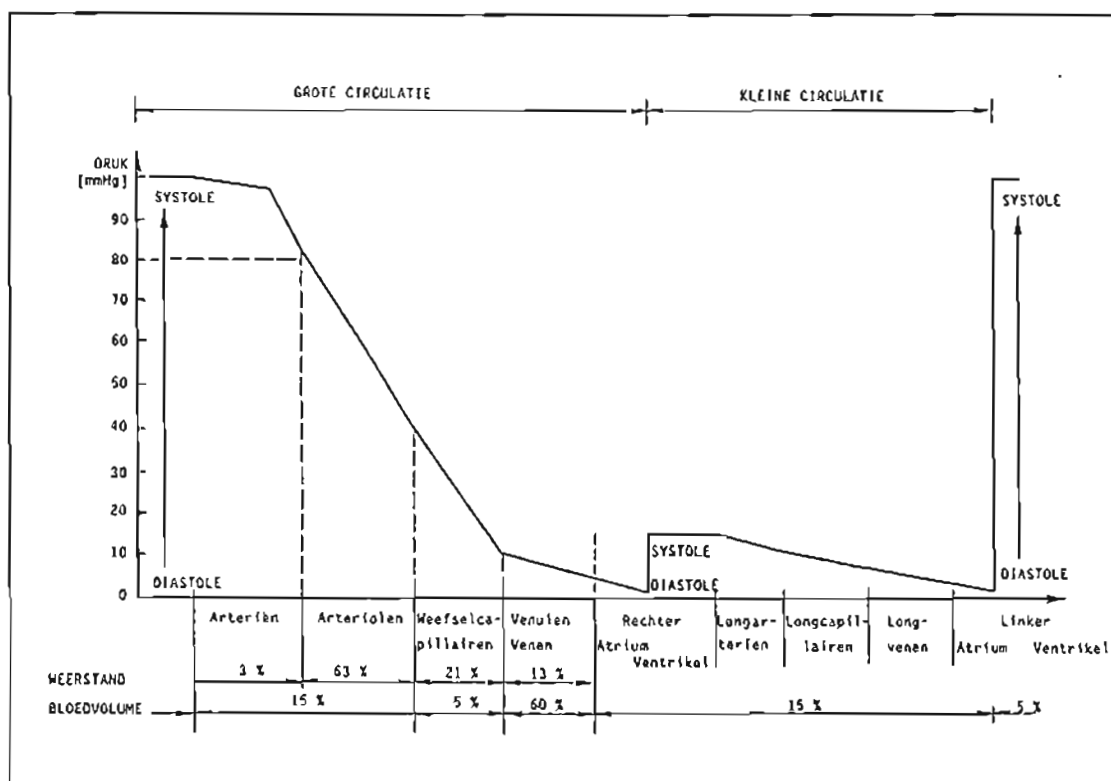


Figuur 2 : Gedetailleerde weergave van de bloedsomloop.

De circulaties hebben functioneel een heel eigen betekenis. De grote circulatie (perifere circulatie) heeft een transportfunctie, waaronder het overbrengen van zuurstof uit de longen naar de cellen van het organisme en het opnemen van afvalproducten (stofwisseling van de cellen). Kenmerkend voor de grote circulatie is het driefasisch verloop van het drukverval (figuur 3):

- van linker ventrikel tot arteriolen : 100 mmHg - 80 mmHg
- van arteriolen tot capillairen : 80 mmHg - 10 mmHg
- van venulen tot rechter atrium : 10 mmHg - 0 mmHg

De kleine circulatie (pulmonale circulatie) dient vooral om het bloed in de longen opnieuw te beladen met zuurstof en er koolzuur af te staan (ademhaling). In tegenstelling met de grote circulatie verloopt het drukverval over de kleine circulatie continu : rechter atrium (15 mmHg) - linker ventrikel (0 mmHg). Dit lineaire drukverval is een gevolg van de homogene verdeling van de geringe weerstand over één vaatgebied (figuur 3).



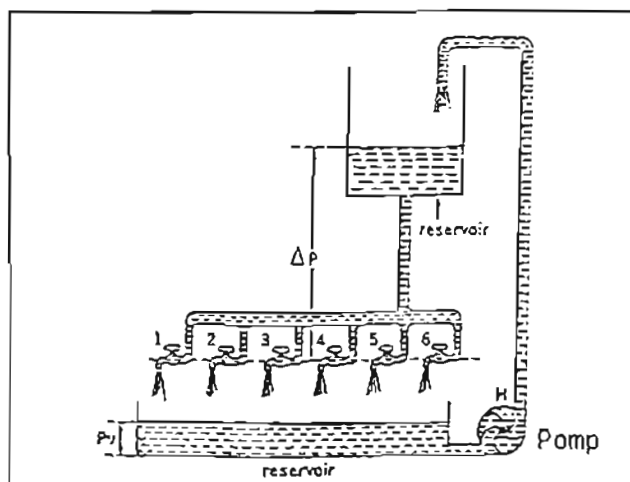
Figuur 3 : Schematische voorstelling van de gemiddelde bloeddruk in het cardiovasculair systeem.



Behalve het transport van bloed vervult het vaatstelsel nog een belangrijke, zij het misschien minder opvallende functie : het vormt een reservoir voor het bloed. Het kan een extra bloedhoeveelheid opslaan (vooral in de venen) zonder dat er per minuut ook meer bloed door de weefsels stroomt.

## 2.2. De perifere circulatie

Het hartdebit wordt continu verdeeld over de verschillende organen en vaatgebieden in functie van de metabole en/of niet metabole behoeften. Vanuit anatomisch standpunt kunnen zes grote, parallel geschakelde gebieden onderscheiden worden : (1) hersenen, (2) myocard, (3) huid, (4) nieren, (5) gastro-intestinale organen en (6) skeletspieren. Bij een constante arteriële bloeddruk ( $\Delta p$  : constante drukgradiënt tussen aorta en rechter atrium) treedt een wijziging in een lokaal debiet op door een gewijzigde lokale weerstand (openen van een kraan in figuur 4).

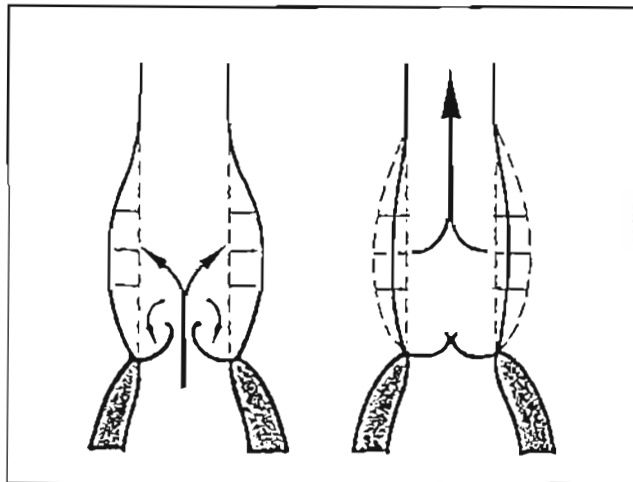


Figuur 4 : Hydraulische voorstelling van de perifere circulatie.

Functioneel kunnen de bloedvaten ingedeeld worden in dempings-, weerstands-, capaciteits- en uitwisselingsvaten.

Het bloed wordt aangevoerd en afgevoerd uit de vaatgebieden door geleidingsvaten die slechts een geringe weerstand bieden aan de bloedstroom, zodat het transport geschiedt met een zeer gering drukverval. De grote en middelgrote arteriën (tot diameter groter dan 1 mm) hebben naast hun geleidingsfunctie van linker ventrikel naar de organen en weefsels van de vaatgebieden ook een dempingsfunctie wegens hun grote elasticiteit. Zij verminderen

de sterke drukwijzigingen die optreden door het discontinu uitpompen van het bloed tijdens de hartcyclus (diastole = vulling, systole = lediging) en zetten de discontinue ejectie van het slagvolume om tot een continue stroming in de weefsels (het windketelprincipe).



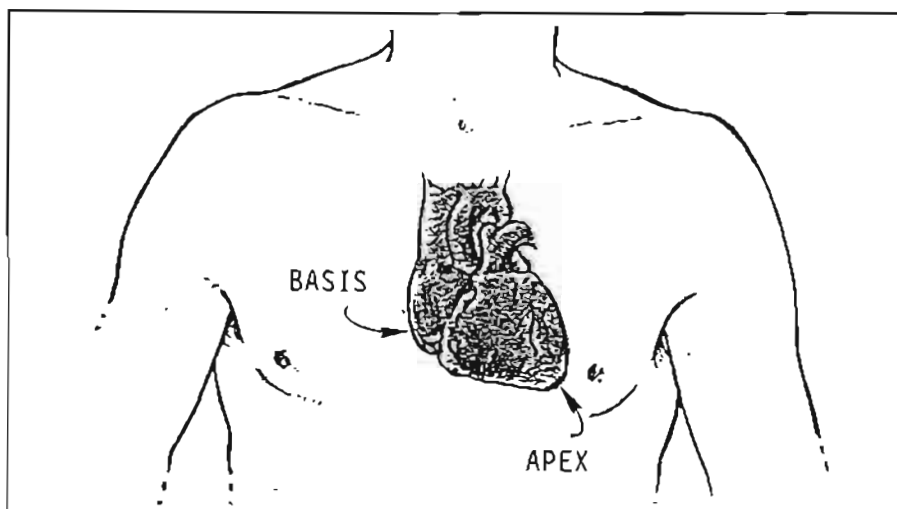
Figuur 5 : Het windketelprincipe.

De venulen (diameter kleiner dan 1 mm) en venen hebben naast hun geleidingsfunctie van de periferie naar het rechter atrium ook een capaciteitsfunctie. Door hun grote uitzetbaarheid (compliantie) bevatten ze het grootste gedeelte van het bloedvolume (meer dan 60 % liggend, 70-75 % staande). In de weefsels eindigen de kleine arteriën in arteriolen (diameter 50 tot 200  $\mu\text{m}$ ) waaruit het capillair netwerk ontstaat dat uitmondt in de venulen. Het in serie geplaatste systeem van arteriolen, capillairen en venulen (= microcirculatie) waarvan de lengte slechts een paar mm is, vormt de grootste weerstand (meer dan 90 %, zie figuur 3) tegenover de hartejectie. Hierbij is het aandeel van de arteriolen het grootst (meer dan 60 %), terwijl de weerstand die ze bieden variabel is. Ze worden derhalve functioneel als weerstandsvaten bestempeld.

### 3. HET HART

#### 3.1. Ligging en bouw van het hart

Het hart is gelegen in de borstholte, tussen de beide longen, helemaal vooraan achter de borstwand. Het heeft ongeveer de grootte van een vuist en de vorm van een afgeronde kegel waarvan de basis gericht is naar achter, boven en rechts terwijl de punt (apex) uitsteekt naar voor, onder en links.



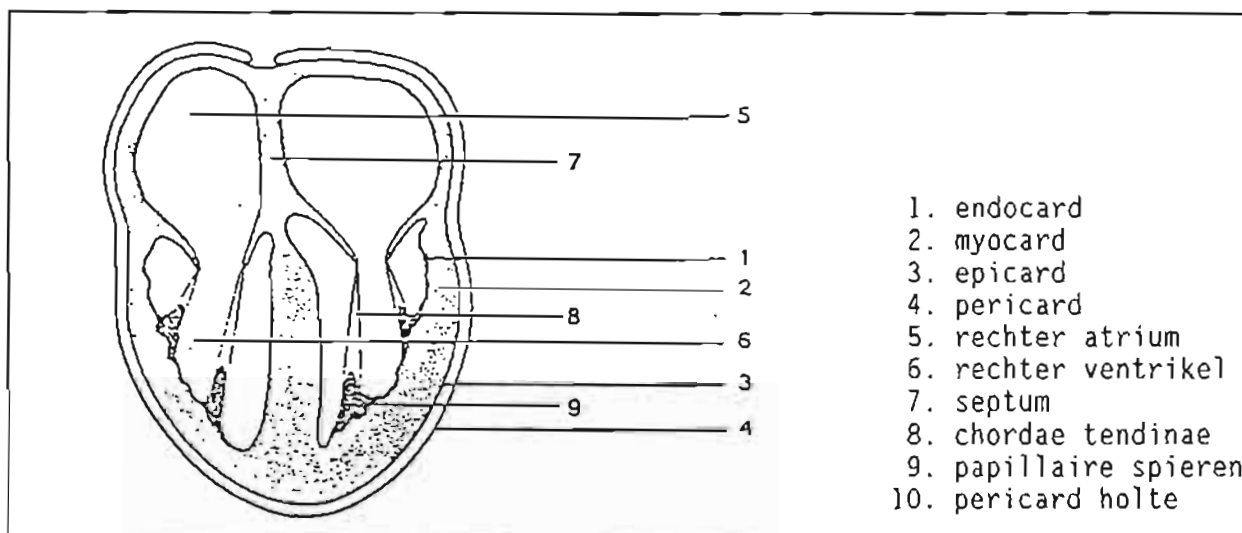
Figuur 6 : Ligging van het hart in de borstholte.

Het hart is een hol orgaan waarvan de wand voornamelijk uit spierweefsel bestaat dat in lagen is opgebouwd. Te onderscheiden zijn :

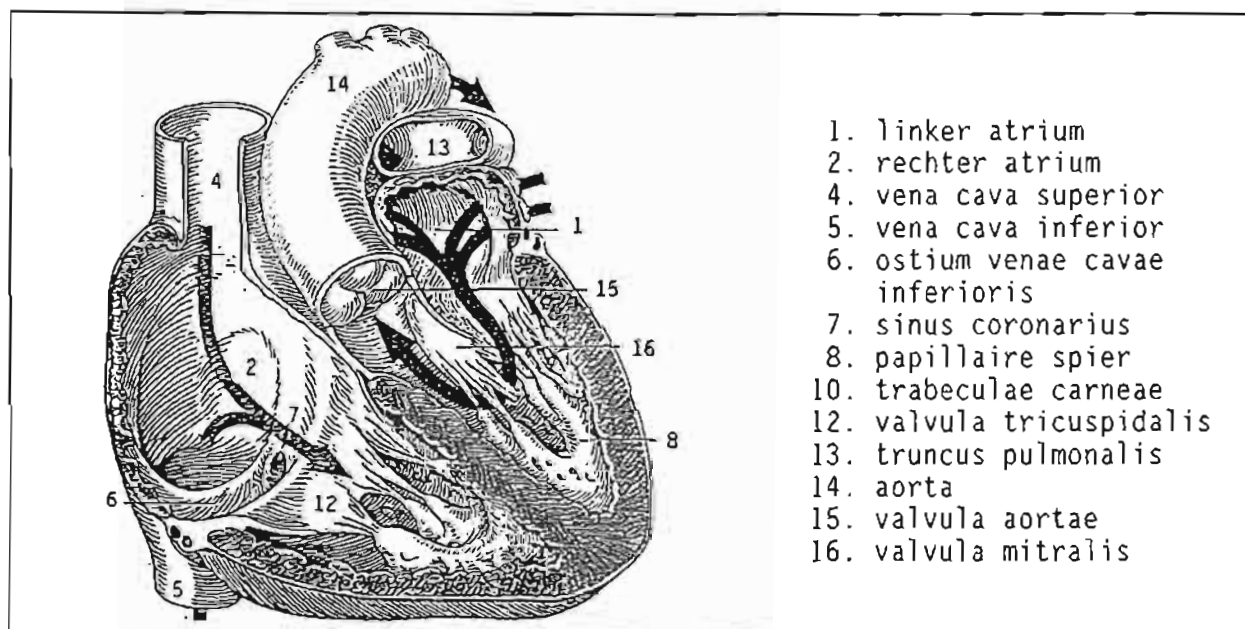
- het endocard vormt de binnenste bekleding van het hart; het bestaat uit één enkele laag endotheelcellen en is verbonden door middel van een bindweefsellagje met
- het myocard, dat de hartspierwand zelf is; de dikte varieert naargelang van de functie van het hartdeel;
- het epicard is de buitenste bekleding van het hart en gaat zonder onderbreking over in het pericard of het hartzakje dat verbonden is met losmazig bindweefsel.

De ruimte binnen het hart wordt door een tussenschot, het septum cordis, in een linker- en rechterhelft verdeeld. Iedere harthelft is opgedeeld in een boezem (atrium) en een kamer (ventrikel). De wand van de atria is duidelijk verschillend van die van de ventrikels : de spierlaag is er veel dunner waardoor de wand veel soepeler is, en de binnenkant is effen. De spierwand van de ventrikels is aanzienlijk dikker, voornamelijk in het linker ventrikel

(meer dan 1 cm ten overstaan van 0.5 cm wanddikte in het rechter ventrikel). Dit is te wijten aan de nodige arbeid die geleverd wordt bij het voortstuwten van het bloed. Bovendien is de ventriculaire wand ook veel ruwer door in reliëf komende spierbundels (trabeculae carnae).



Figuur 7 : Hartdoorsnede.

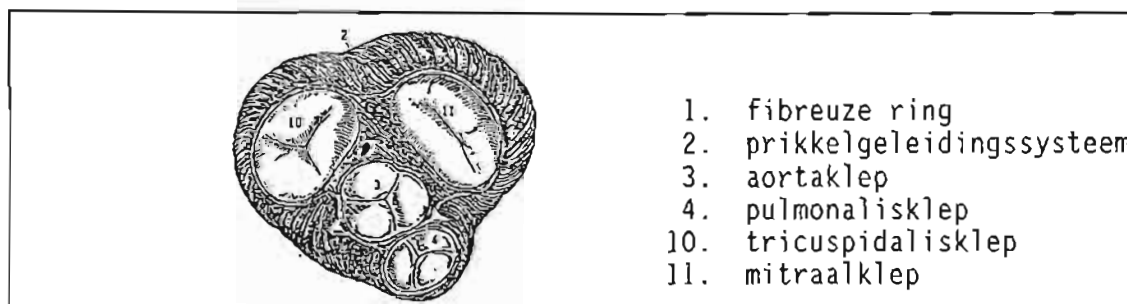


Figuur 8 : Driedimensionale voorstelling van het hart.

Uit de beide ventrikels ontspringen de grote arteriën : rechts de longslagader (arteria pulmonalis) en links de lichaamsslagader (aorta). Deze beide arteriën ontspringen eveneens ter plaatse van de fibreuze ring (annulus fibrosus) van het hart en zijn daaraan stevig verankerd. Aan het begin van de beide grote slagaders bevinden zich telkens drie halvemaanvormige kleppen

(valvulae semilunares), links de aortaklep en rechts de arteria pulmonalis-klep. Dit zijn dunne ( $\pm 0,3$  mm) vliezige klepjes, plooiën van het endocard, die als zakjes tegen de wand van de slagader zijn gestikt. Wanneer deze zakjes zich met bloed vullen, gaan ze bol staan, zodanig dat ze juist de doorgang van de grote arteriën afsluiten. Deze halvemaanvormige kleppen worden gestuurd door de drukverschillen tussen rechter ventrikel en longslagader respectievelijk linker ventrikel en aorta.

Dat deel van het septum cordis dat tussen de beide ventrikels ligt (het ventrikelseptum) bestaat voor het grootste gedeelte uit hartspierweefsel en voor een klein deel uit bindweefsel. Het atriumseptum (tussen beide atria) bestaat geheel uit bindweefsel. Op de grens tussen het atrium en het ventrikelgedeelte van het hart wordt de spierlaag onderbroken door bindweefsel, dat als een ring om beide ventrikels heen ligt : de fibreuze ring. Er zijn dus geen verbindingen tussen de spieren van het atrium en het ventrikel. Op deze ring zitten naast de valvulae semilunares de kleppen, die het atrium van het ventrikel scheiden. In de rechterharthelft treft men een drieledige klep aan (valvula tricuspidalis) en in de linkerharthelft een tweeledige (valvula bicuspidalis), die in het algemeen valvula mitralis of mitraalklep (mitralisklep) genoemd wordt. Deze atrioventriculaire kleppen zijn te beschouwen als plooiën van het endocard waartussen zich een skelet van vezelig bindweefsel bevindt, waardoor de klep een zekere stevigheid verkrijgt.



Figuur 9 : Positie van de hartkleppen.

In de beide atria monden de venen uit, die naar het hart toe leiden. In het rechter atrium bevindt zich de uitmonding van de grote lichaamsvenen, de bovenste (vena cava superior) en de onderste (vena cava inferior) holle aders die het zuurstofarme bloed uit de periferie naar het rechterhart brengen. In het linker atrium monden vier longvenen (venae pulmonalis) uit, twee komende uit elke long, die het zuurstofrijke bloed uit de longen terug voeren naar het linkerhart.

### 3.2. Functie van het hart

Het hart heeft als functie het nodige drukverschil te handhaven opdat bloedstroming doorheen het menselijk lichaam zou kunnen plaatsgrijpen. Bij iedere volledige doorstroming van het menselijk lichaam passeert het bloed tweemaal het hart. Het hart kan gemodelleerd worden als twee in serie geplaatste pompen die een constant debiet leveren (grootte-orde 5 l/min in rust). Het rechterhart dat de longcirculatie of kleine circulatie verzorgt, werkt op lage druk (gemiddelde druk ongeveer 10 mmHg). Het linkerhart dat de lichaams- of grote circulatie bedient, werkt op hoge druk (gemiddelde druk ongeveer 100 mmHg). Hierdoor is de arbeid geleverd door de hartspier, corresponderend met het linkergedeelte veel groter dan die van het rechterdeel.

### 3.3. Werking van het hart

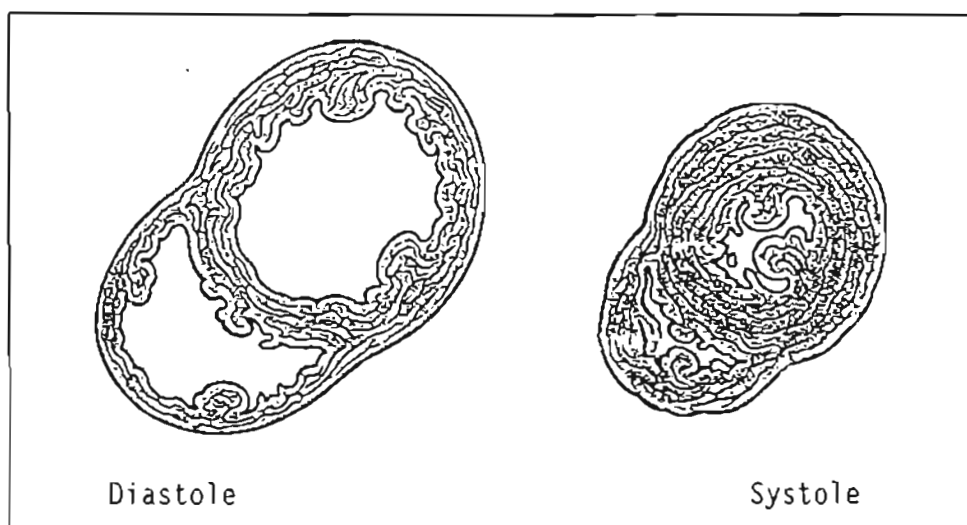
#### 3.3.1. Historiek

Sinds het einde van de vorige eeuw zijn er drie grote gedachtenstromingen omtrent de werking van het hart. Deze leiden tot een verschillende klinische benadering van het hartprobleem. Op het einde van de vorige eeuw werd het hart bekeken als een eenvoudig systeem met een input en een output waartussen het orgaan als een black box geschakeld was. De druk werd aan de in- en uitgang van het hart gemeten en daaruit werd het debiet van de hartkamers afgeleid. Een tweede gedachtengang ontstond in dezelfde periode : het hart werd als een pomp beschouwd. Drukken, debieten en volumes werden in het hart zelf gemeten zoals men eender welke pomp analyseert. De derde gedachtenstroming stak pas in het begin van de jaren '60 de kop op. Het hart werd voornamelijk als een spier gezien en vanuit de spierfysiologie werd een verklaring gezocht voor de werking van het hartsysteem.

In feite dient het hart niet als een black box, een pomp of een spier te worden bekeken maar als een integratie van de drie functies : het hart is een spierpompsysteem met extrinsieke eigenschappen afkomstig van het hemodynamisch systeem (alles wat het hart en de bloedvaten maar enigszins beïnvloedt) en inherente eigenschappen afkomstig van de hartspiercellen of myocyten.

### 3.3.2. Algemeen

Het hart is een holle spier die een ritmische activiteit ondergaat, gestuurd door het geleidingsweefsel. De ritmische activiteit kan opgedeeld worden in een contractiefase of de systole, afgewisseld met een rust-, ontspannings- of relaxatiefase, de diastole. De hartpomp werkt derhalve discontinu. Tijdens de diastole wordt bloed "aangezogen" uit de grote vaten waardoor een snelle vulling van het hart optreedt (vulling van het ventrikel). De hartspier oefent geen kracht uit op het bloed in de hartholtes. Bijgevolg staat dit bloedvolume onder zeer lage druk waardoor het bloed uit de venen het hart kan binnenstromen. De ventrikels zijn wijd, de arteriële kleppen zijn gesloten, de atrioventriculaire kleppen zijn open. De atria daarentegen zijn minder wijd. Tijdens de systole wordt het bloed met grote kracht uit het hart geperst : nu zijn de atria wijd, de atrioventriculaire kleppen gesloten, de arteriële kleppen open en de ventrikels klein.



Figuur 10 : Doorsnede van de ventrikels.

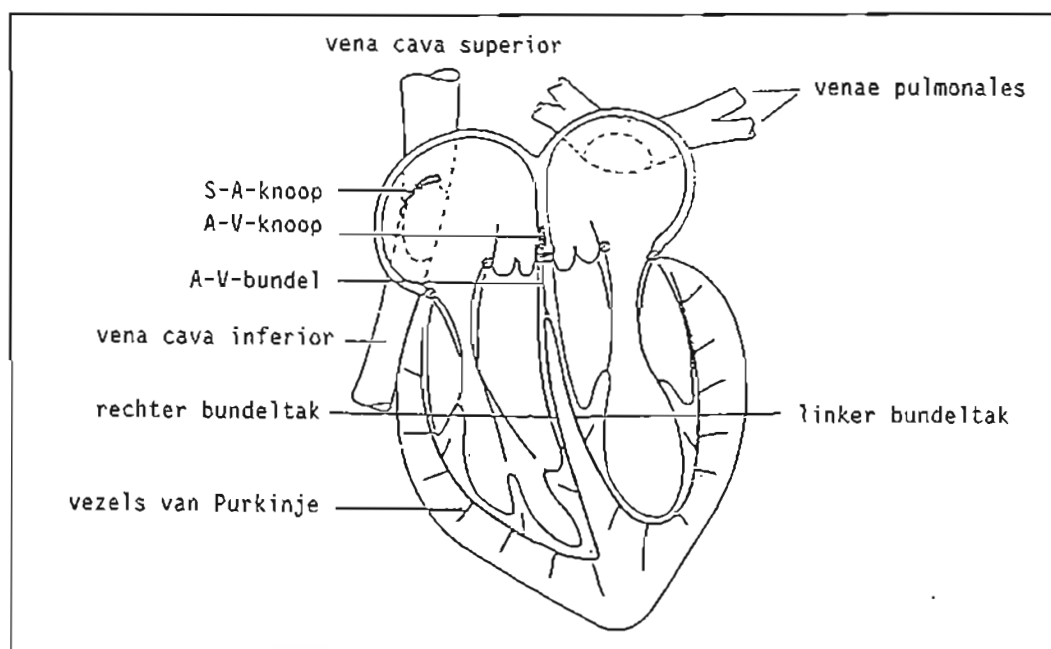
Het afwisselen van de contractiefase of systole (ledigingsfase) met de relaxatiefase of diastole (vullingsfase) tot de volgende contractiefase wordt hartcyclus genoemd. De duur van de cyclus is afhankelijk van de hartfrequentie (het aantal hartcycli per minuut). Voor een normale frequentie van 75 slagen/min duurt één cyclus 800 msec met ongeveer 500 msec diastole en 300 msec systole. Bij een frequentie stijging tot bijvoorbeeld 150 slagen/min duurt één cyclus 400 msec (diastole 150 msec, systole 250 msec). Dit betekent een proportioneel sterkere daling van de diastolische tijd ten overstaan van

de systolische. Een hartfrequentie groter dan 200 slagen/min kan in rust slechts gedurende een korte tijd aangehouden worden daar anders circulatoire insufficiëntie ontstaat door onvoldoende diastolische vulling.

### 3.3.3. Prikkeloverdracht

Voor de regeling van de autonome ritmische activiteit zorgt het geleidingsweefsel. Dit weefsel bestaat uit cellen, die in vele opzichten lijken op die van de hartspier zelf. Men beschouwt ze dan ook wel als gewijzigde spiercellen (= neuromusculair weefsel). Het geleidingssysteem bestaat uit :

- a) de sinusknop of de sino-atriale knop van Keith-Flack (S-A-knop);
- b) de atrioventriculaire knop of knop van Aschoff-Tawara (A-V-knop);
- c) de atrioventriculaire bundel of bundel van His (A-V-bundel);
- d) de vezels van Purkinje.



Figuur 11 : De geleidingsweefsels.

In de wand van het rechter atrium, op de plaats waar de vena cava superior (bovenste holle ader) in het atrium uitmondt, ligt een groepje van deze geleidingscellen. Dit is de sinusknop (Keith-Flack of S-A-knop). In de sinusknop eindigen de zenuwvezels. Zonder beïnvloeding van buiten uit heeft de sinusknop de eigenschap om ongeveer 100 maal per minuut een prikkel af te geven. Normaal is de hartfrequentie wat lager in rust (60-100 mmHg). Eveneens in de wand van het rechter atrium, precies boven de fibreuze ring tussen



atria en ventrikels ligt een tweede knoop, de atrioventriculaire knoop (Aschoff-Tawara). Vanuit deze atrioventriculaire knoop (afgekort : A-V-knoop) loopt een bundel vezels, de A-V-bundel of bundel van His, in de richting van het atriumseptum. Hier buigt de bundel om naar omlaag en loopt door het septum naar het ventrikel toe. Precies boven het musculaire deel van het ventrikelseptum splitst de bundel zich in een linker en een rechter bundeltak, die ieder in het gelijknamige ventrikel langs het ventrikelseptum, precies onder het endocard naar de hartpunt toe lopen. Daar gekomen buigen zij om en lopen langs de andere wand van het hart weer naar omhoog. Ze rafelen zich verder uit in linker en rechter ventrikel en eindigen in het netwerk van Purkinje.

De activering van de atria begint bij de spiercellen die het dichtst in de buurt van de S-A-knoop liggen. Een uitbreiding vindt plaats, zowel in de boezemwand als in het tussenschot. De prikkelgeleiding ondervindt in de A-V-knoop een sterke vertraging, waardoor de ventrikelmusculatuur op een later tijdstip wordt gecontraheerd dan de boezems. Hieruit volgt de opeenvolging van atrium- en ventrikelcontractie. Het grote belang van de bundel van His is de voortgeleiding van de depolarisatie (actiepotentiaal) van atria naar ventrikels. Hierdoor contraheren de ventrikels in hetzelfde ritme als de atria. Zonder de bundel van His zouden de vezels van Purkinje de excitatiefrequentie van de ventrikels bepalen.

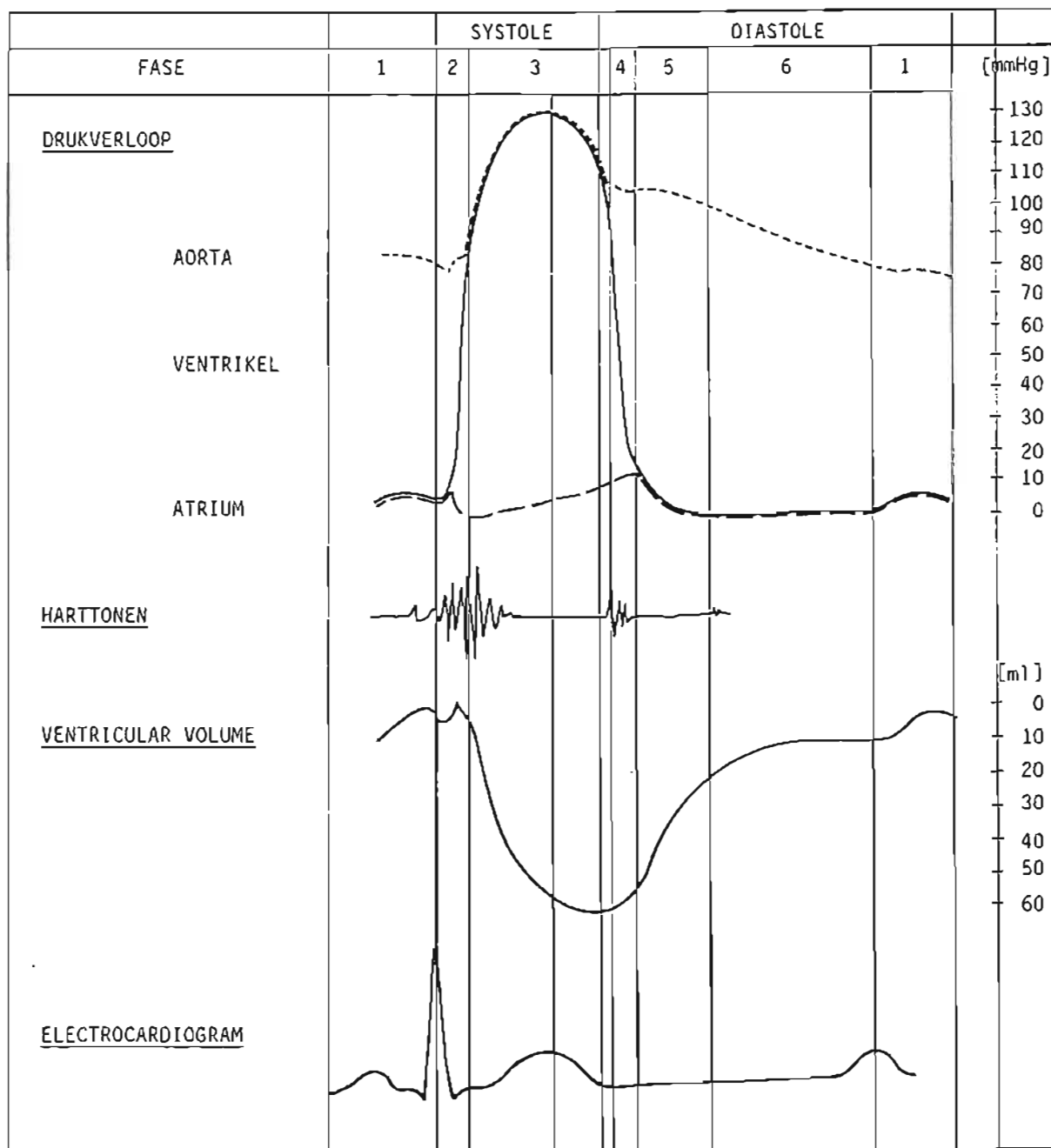
#### 3.3.4. Dynamica van de hartcyclus

Gedurende de hartcyclus treden sterke drukveranderingen op in de ventrikels. Een hartcyclus wordt onderverdeeld in zes perioden die elk hun eigen karakteristiek verloop kennen. Dit is voorgesteld in figuur 12.

##### \* Fase I : atriumcontractie

Aan het einde van de diastole geeft de sinusknop een prikkel, die door de spierwand van het atrium wordt overgenomen. De spiercellen rondom de sinusknop contraheren zich en deze contractie plant zich geleidelijk aan voort over de beide atria. De tijd die verstrijkt tot beide atria in contractie zijn, bedraagt ongeveer 50 à 100 msec. Doordat de contractie begint bij de sinusknop, wordt eerst de toegang van de beide holle aderen tot het

rechter atrium vernauwd. Daardoor wordt het bloed in het atrium naar het ventrikel toegedreven, dat daardoor nog een extra vulling krijgt (systole van het atrium). Hierdoor wordt de ventrikelwand iets meer uitgerekt waardoor een iets hogere spanning ontstaat in de wand en bijgevolg een iets hogere druk. Het belang van deze atriale "kick" neemt toe met stijgende hartfrequentie.



Figuur 12 : De hartcyclus.

Tijdens de atriumcontractie treedt niet alleen in de atria maar ook in de ventrikels een drukverhoging van 0 tot 5 mmHg op. Hoewel deze drukverhoging niet groot is, is ze toch zeer belangrijk. Nog voor de ventrikelcontractie aanvangt, treedt er een verslapping van de atriumspier op. Hierdoor daalt de druk in het atrium en ontstaat een drukverschil tussen ventrikel en atrium waardoor het bloed zou kunnen terugstromen van het ventrikel naar het atrium. Dit gebeurt echter niet omdat onder invloed van hogergenoemd drukverschil de atrioventriculaire kleppen onmiddellijk gesloten worden.

\* Fase 2 : isovolumetrische contractie (snelle aanpassingsfase)

De contractie van de atriumspier loopt dood op de fibreuze ring tussen atrium en ventrikel omdat het bindweefsel de prikkels niet geleidt. De prikkel wordt wel, zij het met enige vertraging, overgenomen door de atrioventriculaire knoop. Van hieruit wordt de prikkel via de bundel van His zeer snel geleid naar alle delen van het ventrikel. Dit heeft tot gevolg dat de hele ventrikelwand nagenoeg gelijktijdig in contractie komt. Door de toenemende spanning in de ventrikelwand wordt de druk in het ventrikel snel hoger. Deze contractie is dus wezenlijk anders dan die van het atrium. Het begin van de ventrikelsystole wordt gekenmerkt door een zeer snelle stijging van de druk in de ventrikels waardoor de atrioventriculaire kleppen met een klap strak gespannen worden. Deze sluiting der kleppen kan men horen (eerste harttoon). Tegelijk met de contractie van de ventrikelwand contraheren ook de papillaire spieren, die via de chordae tendineae, de randen van de kleppen vasthouden. De kleppen worden als het ware als zeilen opgespannen, wat het doorslaan van de kleppen onder de enorme bloeddruk verhindert. Het bloed in de ventrikels kan nu nog maar één kant op : naar de grote arteriën.

Niet alleen de atrio-ventriculaire, maar ook de halvemaanvormige kleppen zijn gesloten ten gevolge van de hogere druk in de aorta en de longslagader ten opzichte van de druk in linker, respectievelijk rechter ventrikel. De eerste fase van de ventrikelsystole vindt dus plaats zonder dat bloed kan wegstromen : met andere woorden, deze fase van de ventrikelcontractie vindt plaats bij gelijkblijvend volume. Men noemt dit de isovolumetrische ventrikelcontractie of snelle aanpassingsfase.

Overschrijdt de intraventriculaire druk de diastolische druk in de bijbehorende grote slagader, de aorta (90 mmHg), respectievelijk de longslagader (10 mmHg), dan worden de halvemaanvormige kleppen opengedrukt en wordt het bloed uit het linker ventrikel naar de aorta en uit het rechter ventrikel naar de longslagader geperst. Op het moment dat de halvemaanvormige kleppen opengedrukt worden door de toenemende intraventriculaire druk, eindigt de isovolumetrische contractiefase en begint de uitdrijvings- of ejectionefase.

\* Fase 3 : de ejectionefase

De ejectionefase kan opgedeeld worden in een periode van snelle drukstijging tot ongeveer 130 mmHg systolische linkerventrikeldruk, gevolgd door een langere fase van geleidelijke drukvermindering tot het einde van de systole. De tijdsduur bedraagt ongeveer 250 msec. In het rechter ventrikel is de drukstijging beperkt tot 30 mmHg.

Tijdens de eerste kortdurende periode vindt een snelle uitdrijving van relatief veel bloed plaats. Dit bloed veroorzaakt een toenemend volume in de arterie doordat in de periferie het bloed niet onmiddellijk kan wegstromen ten gevolge van de weerstand die het stromende bloed in de bloedvaten ondervindt. Door de toename van het volume in het arteriële stelsel treedt een uitzetting van de bloedvaatwand op (zie windketelprincipe in figuur 5), waardoor meer spanning wordt opgewekt en het bloed onder een hogere druk komt te staan. Doordat de ventrikels het bloed uitdrijven tegen een toenemende druk, neemt ook de druk in de ventrikels toe.

In de tweede periode van de ejectionefase neemt de druk in het arteriële stelsel weer af. Doordat meer bloed wegstroomt dan in het ventrikel binnenstroomt, neemt het volume in het arteriële gebied van het linker zowel als het rechter ventrikel af en daardoor de uitzetting van de vaatwand waardoor een drukdaling plaats vindt. Ook in de ventrikels treedt een drukdaling op. Het bloed dat nu onder hoge druk in de arteriën zit, zal terug willen stromen. Hierdoor worden de halvemaanvormige kleppen gevuld en gaan bol staan, zodat het bloed in de arteriën wordt vastgehouden. Het sluiten van deze kleppen is eveneens te horen in de vorm van de tweede harttoon.

\* Fase 4 : isovolumetrische relaxatie (snelle ontspanningsfase)

De eerste fase van de ventrikelverslapping vindt plaats bij gesloten halvemaanvormige kleppen en gesloten atrioventriculaire kleppen. Deze laatste blijven nog steeds gesloten door de hogere intraventriculaire druk ten opzichte van de druk in atria. Deze relaxatiefase wordt de isovolumetrische relaxatiefase genoemd. Gedurende deze relaxatiefase treedt zeer snel een drukdaling op. De tijdsduur bedraagt 50 tot 100 msec.

\* Fase 5 : snelle vulling

Wordt de intraventriculaire druk lager dan de druk in de atria, dan worden de atrioventriculaire kleppen opgedrukt en stroomt het ventrikel snel vol bloed, mede doordat tijdens de contractiefase het toestromende veneuze bloed in de grote aderen en atria werd opgehoopt. De snelheid waarmee deze vulling optreedt, hangt mede af van het verschil in druk tussen de borst- en de buikholte. In de buikholte heerst altijd een hogere druk dan in de borstholte, waardoor het bloed naar de borstholte wordt gedreven. Tijdens deze fase wordt het ventrikel nagenoeg geheel gevuld, en de atrioventriculaire kleppen gaan drijven op de hoeveelheid bloed in de ventrikels. Deze atrioventriculaire kleppen worden tijdens de vulling van de ventrikels gedurende de hartpauze niet tegen de wand gedrukt door het binnenstromende bloed, maar blijven door wervelingen van bloed achter deze kleppen in een vrije positie ten opzichte van de ventrikelwand. Tijdens deze fase gaat de verslapping nog verder maar de drukdaling is veel minder steil geworden door de snelle vulling. De druk wordt bij volledige verslapping van het linker ventrikel ongeveer gelijk aan de intrathoracale druk : ongeveer - 5 mmHg.

\* Fase 6 : diastasis

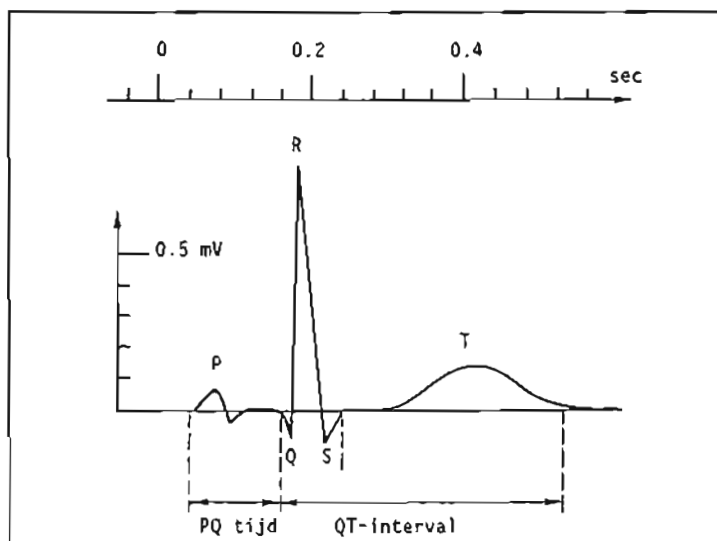
Tot het tijdstip waarop een nieuwe atriumcontractie aanvangt, treedt een meer geleidelijke vulling op doordat de wand van het ventrikel enigszins uitzet door toenemende vulling. Tijdens een hartcyclus verloopt de druk in het rechter ventrikel analoog aan die in de linker kamer. Er is echter een duidelijk verschil in de grootte van de druktoename te wijten aan de veel lagere druk in de longslagader.

FASE	TIJDSDUUR [millise- conden]	ATRIUM	VENTRIKEL
		Diastole	Systole
(2) Isovolumetrische contractie	50	700 - 750 msec	300 msec
(3) Ejectiefase	250		Diastole
(4) Isovolumetrische relaxatie	50 - 100		500 msec
(5) Snelle vulling	100 - 150		
(6) Diastasis	100 - 150		
(1) Atriumcontractie	50 - 100	50 - 100 msec	
		800 msec	800 msec

Tabel 1 : Tijdsverloop van één hartcyclus bij een hartfrequentie van 75 slagen/min.

### 3.3.5. Het elektrocardiogram

Het lichaam, dat voor het grootste deel uit water met daarin aanwezige elektrolyten bestaat, vormt een goed geleidend medium voor elektrische spanningen. Door de elektrische spanningsveranderingen in het hart worden op verschillende punten van het huidoppervlak eveneens elektrische spanningsverschillen opgewekt. Doordat onder invloed van de de- en repolarisatieprocessen de elektrische spanningsverschillen in het hart voortdurend wisselen, treedt ook een verandering van het spanningsverschil op tussen twee vaste punten op de huid. Einthoven slaagde erin de spanningsverschillen tussen twee punten op de huid te registreren en te interpreteren. Het totaal van geregistreerde spanningsverschillen ten gevolge van de de- en repolarisatieprocessen in het hart wordt elektrocardiogram (EKG) genoemd.



Figuur 13 : Het electrocardiogram.

Het electrocardiogram is opgebouwd uit een reeks toppen in boven- en benedenwaartse richting die aangeduid worden met een letter P, Q, R, S en T. De P-top wordt veroorzaakt door het depolarisatieproces dat over de atria voortschrijdt. De tijd van het begin van de P-top tot het begin van het QRS-complex wordt P-Q-interval genoemd. Dit is de tijd die het depolarisatieproces nodig heeft om via de atrioventriculaire knoop, de bundel van His en de vezels van Purkinje op het ventrikelspierweefsel te komen. De duur van het P-Q-interval wordt vooral bepaald door de vertraging in de prikkelgeleiding over de atrioventriculaire knoop. Het QRS-complex daarentegen wordt veroorzaakt door de depolarisatie van de ventrikelmusculatuur. De T-top stelt het repolarisatieproces voor van de ventrikels.

Het EKG heeft bijzondere waarde bij de analyse van ritme- en geleidingsstoornissen. Er moet echter in acht genomen worden dat het EKG op zichzelf geen absolute diagnostische betekenis heeft. Het registreert enkel elektronische membraanfenomenen en is dus geen weerspiegeling van mechanische fenomenen. In samenhang met anamnese (geheel van de door de arts verkregen inlichtingen omtrent de patiënt en zijn omgeving), lichamelijk onderzoek en röntgenonderzoek, is het EKG in staat inzicht te geven in de pathologie (ziektenleer) van de hartspier.

## 4. REGELING VAN HET HARTDEBIET

### 4.1. Het hartdebiet

De hoeveelheid bloed die in een ventrikel aanwezig is na de atriumcontractie en aan het begin van de ventrikelcontractie, vormt het eind-diastolisch volume van het ventrikel (VEDV). Bij elke hartcontractie wordt van het eind-diastolisch volume een bepaalde hoeveelheid bloed door de ventrikels uitgeperst. Dit is het slagvolume. Een deel van het slagvolume wordt tijdens de systole eerst in de aorta bewaard, waardoor de elastische vezels van de vaatwand worden uitgerekt. Tijdens de diastole geven zij de verzamelde energie aan het bloed af dat daardoor voortbewogen wordt: het zogenaamde windketelprincipe (zie figuur 5). Ongeveer 5 à 10% van slagvolume dient uitsluitend voor de voeding van de hartspier. Dit gebeurt door de kransslagaders en kransaders. De hoeveelheid bloed die aan het einde van de systole in het ventrikel achterblijft, is het systolisch restvolume (VESV). Indien men uitgaat van een slagvolume van 75 ml en een hartfrequentie van 70/min, zal het ventrikel per minuut 5.3 l bloed uitpersen (rechtstaande houding).

De hoeveelheid bloed die per minuut door één harthelft wordt weggeperst, heet het hartminuutvolume (HMV) of hartdebiet (HD). Het hartdebiet van het linker en van het rechter ventrikel is even groot. Door de linker harthelft wordt evenveel bloed uit de kleine circulatie in de grote circulatie geperst, als door de rechter harthelft uit de grote circulatie in de kleine, waardoor geen bloedstuwing optreedt. Er is wel een groter rechter ventriculair eind-diastolisch volume waardoor de ejectionfracctie in het linkerhart groter is (zie 4.2.).

### 4.2. Determinanten van het hartdebiet

Op elk ogenblik geldt de relatie :  $HD = HF * SV$

waarin HD : hartdebiet [l/min]  
 HF : hartfrequentie [slagen/min]  
 SV : slagvolume [l/slag]

Het hartdebiet wordt bepaald door de hartfrequentie en het slagvolume.



## \* Hartfrequentie

De natuurlijke pacemaker is de sinusknop met een eigenfrequentie van 100 slagen/min. Deze rustfrequentie daalt progressief met de leeftijd net als de maximale frequentie (vuistregel :  $HF_{\max} = 220 - \text{leeftijd in jaren}$ ). De verandering in hartfrequentie geeft enkel een verandering in het hartdebiet als er simultaan een verandering optreedt in het inotropisme (het vermogen van het hart om samen te trekken). Als het inotropisme gelijk blijft en de hartfrequentie stijgt dan zal het slagvolume echter dalen waardoor het hartdebiet gelijk blijft. Bij hartfrequenties groter dan 180 slagen/ minuut zal het hartdebiet dalen door onvoldoende vulling.

## \* Slagvolume

Het slagvolume (SV) kan bepaald worden als het volume bloed dat per systole in de aorta uitgestoten wordt. Bijgevolg is het slagvolume het verschil tussen het ventriculair eind-diastolisch volume (VEDV) en het ventriculair eind-systolisch volume (VESV). De ejectiefractie (EF) wordt gedefinieerd als het deel van het eind-diastolisch bloedvolume in de ventrikel dat uitgestoten wordt :

$$EF = \frac{SV}{VEDV}$$

Deze ejectiefractie kan theoretisch variëren tussen 0 en 100 %. Een gemiddelde waarde is 50 à 60 %. De kwantitatieve limiet van het slagvolume is de maximale inhoud van de ventrikel. Deze inhoud is voor 80 % genetisch bepaald en wordt slechts voor 20 % door fysische activiteit beïnvloed. Zowel het slagvolume als de ejectiefractie worden bepaald door drie factoren : de preload of voorbelasting, het inotropisme of contractiliteit en de afterload of nabelasting.

### 4.3. De preload of voorbelasting

#### 4.3.1. Definitie

De preload of voorbelasting is per definitie de uitzettingsgraad van de ventrikel net voor de aanvang van de systole en kan aldus gecorreleerd worden met het ventriculair eind-diastolisch volume en de gemiddelde eind-dias-

tolische sarcomeerlengte (de sarcomeer is de contractiele eenheid van een myocardcel). De arbeid die geleverd wordt door een sarcomeer berust op cyclisch vormen en loskomen van bruggen ("cross-bridge cycling") tussen bepaalde bindingsplaatsen op de actine en myosine filamenten. Het aantal bruggen dat gevormd wordt en de frequentie wordt bepaald door de calcium concentratie. Tijdens de diastole is er geen brugvorming tussen de actine en de myosine filamenten en is de sarcomeer gerelaxeerd (laag calcium gehalte). Bij een normaal hart neemt onder invloed van de actiepotentialiaal (zie 3.3.2.) de calciumconcentratie toe, waardoor binding op actine filamenten en brugvorming met myosine filamenten optreedt. Aldus gaat elke systole-diastole gepaard met een toename en afname van calcium, de zogenaamde " $\text{Ca}^{2+}$ -cyclus".

#### 4.3.2. Klinische parameter

Klinisch wordt de preload voor het linkerhart gecorreleerd met de opmeting, via een met vloeistof gevulde catheter (Swan-Ganz), van de pulmonale capillaire wiggedruk, als maat voor de linker ventriculaire einddiastolische druk. De preload van het rechterhart wordt opgemeten door via een catheter de centraal veneuze druk op te meten in het rechter atrium.

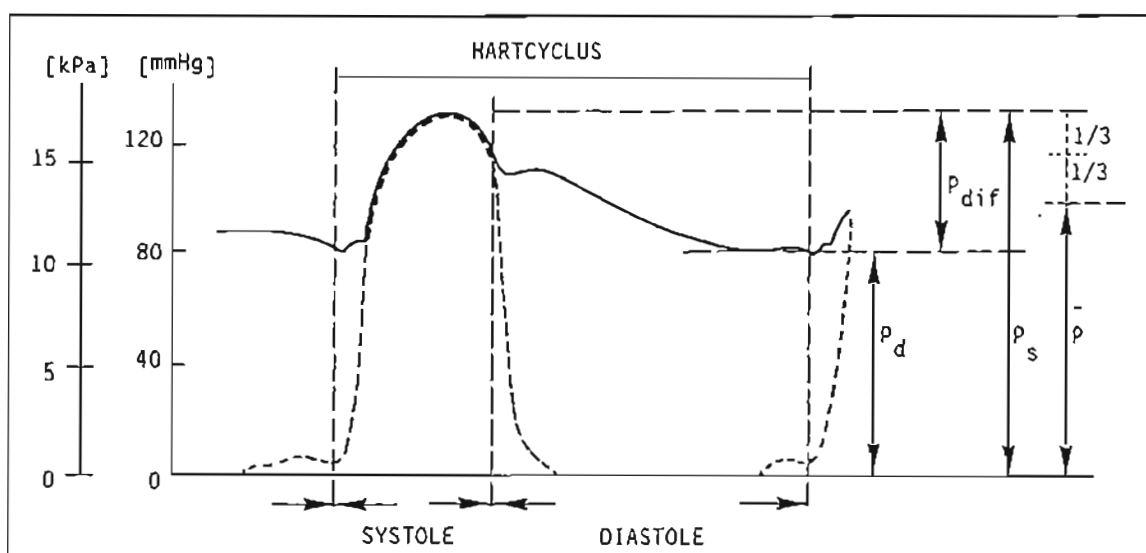
#### 4.3.3. De systolische arbeid

Het belang van de preload wordt uitgedrukt in het verband tussen de arbeid die ontwikkeld kan worden door het ventrikel, de systolische arbeid SA en de voorbelasting. Een maat voor de systolische arbeid is het produkt van het slagvolume met de gemiddelde arteriële bloeddruk.

De arteriële bloeddruk is de druk die heerst in het arterieel systeem tussen het linker ventrikel en de weerstandsvaten (grote- en middelgrote arteriën). Daar de druk onderhevig is aan de zwaartekracht wordt de druk gemeten ter hoogte van de bovenarm, met andere woorden op hartniveau. De arteriële bloeddruk wordt gemeten met een sphygmomanometer (bloeddrukmeter) en wordt uitgedrukt in twee waarden : de maximale, systolisch  $P_s$  en de minimale, diastolische  $P_d$  bloeddruk in millimeter kwik [mmHg]. Na het in-voeren van het Système International is de voorgeschreven eenheid de Pascal zodat drukwaarden dienen uitgedrukt te worden in kilopascals ( $760 \text{ mmHg} = 100 \text{ kPa}$ ). Andere indicatoren zijn :

- de differentiële of polsdruk  $P_{dif} = P_s - P_d$
- de gemiddelde druk  $\bar{P} = P_d + \frac{P_{dif}}{3}$

De gemiddelde arteriële bloeddruk bepaalt de gemiddelde druk aan de ingang van de vaatgebieden en bepaalt tevens samen met de rechter atriale druk de drukgradiënt die aan de basis ligt van circulatie in perifere vaatgebieden.



Figuur 14 : Indicatoren voor de arteriële bloeddruk.

De systolische arbeid SA kan bijgevolg in formulevorm worden neergeschreven :

$$SA = SV * \bar{P}$$

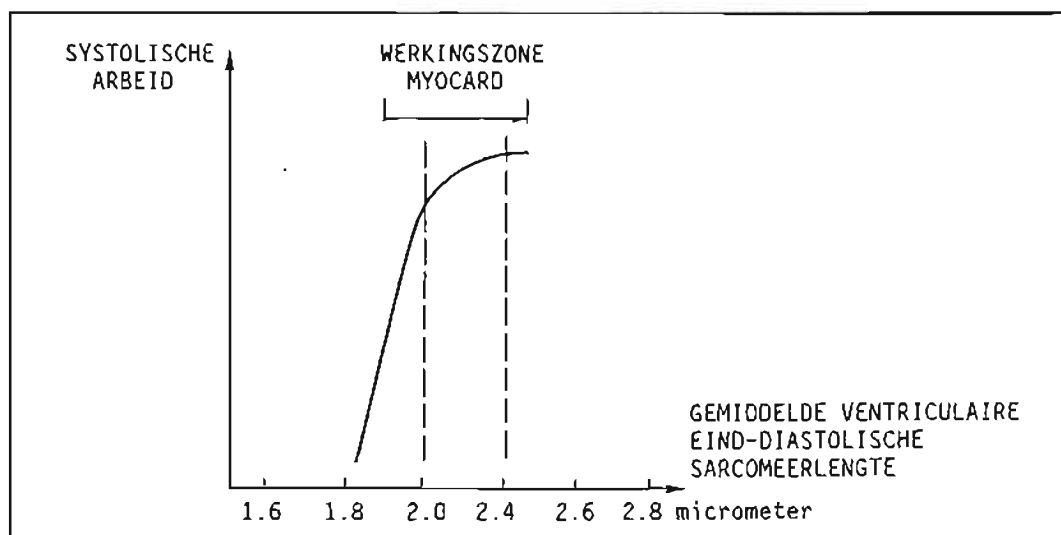
$$SA = SV * \left[ P_d + \frac{1}{3} (P_s - P_d) \right]$$

#### 4.3.4. Het verband preload - systolische arbeid

Het belang van de preload voor de systolische arbeid ligt in het feit dat bij een constant onderstelde contractiliteit de contractiekracht en snelheid sterk afhankelijk zijn van de eind-diastolische sarcomeerlengte (EDSL). Dit blijkt duidelijk uit figuur 15 :

- de maximale systolische arbeid wordt bereikt wanneer alle sarcomeerlengten ongeveer 2.3 micrometer bedragen;

- boven de 2.3 micrometer kan het ventrikel niet verder uitgezet worden;
- bij geringere vulling is er een lichte daling van de systolische arbeid tot alle sarcomeerlengten onder de 2 micrometer;
- kenmerkend voor het myocard is de zeer sterke daling van de systolische arbeid bij sarcomeerlengten tussen 2  $\mu\text{m}$  en 1.9 à 1.8 micrometer.



Figuur 15 : Verband systolische arbeid en eind-diastolische sarcomeerlengte voor myocard bij constante contractiliteit.

#### 4.3.5. Determinanten

Door de beperkte uitzetbaarheid van de sarcomeren (maximaal 2.3 micrometer) is het ventriculaire eind-diastolisch volume een maximum dat structureel gelimiteerd en kwantitatief bepaald wordt door de anatomie van het ventrikel. Dit laatste is, zoals vermeld onder 4.2, hoofdzakelijk genetisch bepaald en wordt beïnvloed door de graad en aard van belasting van het ventrikel. Om een optimale en maximale uitzetting te bereiken, moet tijdens de diastole het ventrikel voldoende kunnen relaxeren en gevuld worden. Hierdoor is de preload afhankelijk van de diastolische ventriculaire compliantie (cardiale factor) en de veneuze terugkeer (extracardiale factor).

#### \* Ventriculaire compliantie

De diastolische ventriculaire compliantie  $C$  is een maat voor de uitzetbaarheid van het ventrikel tijdens de diastole en wordt gedefinieerd als de verandering in volume  $\Delta V$  per verandering in druk  $\Delta p$  :

$$c = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Functioneel berust de relaxatie van het ventrikel, vooral in het begin van de diastole (snelle isovolumetrische relaxatie, snelle vullingsfase), op de snelheid en omvang van de calciumheropname in de sarcotubulen (buisvormige structuurtjes) en het uitstoten van calcium uit de cellen. Structureel berust de relaxatie van het ventrikel vanaf het einde van de snelle vulling en tijdens de diastase op de terugvering ("recoil") van de niet-contractiële elementen in de cellen en tussen de cellen, die tijdens de inkorting van de sarcomeren gedrukt of uitgerokken geweest zijn. Na de actieve contractie komen deze structuren terug in rust. Wegens het belang van het bindweefsel-skelet voor deze "passieve" relaxatie-eigenschappen, gaat elke toename van het bindweefsel en vooral ook elke wijziging in de eigenschappen gepaard met een niet omkeerbare vermindering van de uitzetbaarheid van het ventrikel tijdens de diastole. Dit "stijver" worden van het ventrikel wordt onder meer progressief waargenomen bij toenemende leeftijd, bij pathologische hypertrofieën (bij hypertensie, klepletsels), na myocardinfarcten, ontstekingen (myocarditis) en myocard-degeneraties.

#### \* Veneuze terugkeer

De hoeveelheid bloed per tijdseenheid die terugstroomt uit de periferie naar het hart vormt de veneuze terugkeer VTK. Deze veneuze terugkeer is op elk ogenblik van de hartcyclus, per definitie, de verhouding van het bloedvolume BV tot de capaciteit van de venen, de zogenaamde veneuze capaciteit VC :

$$VTK = \frac{BV}{VC}$$

Het bloedvolume is meestal constant. Het bedraagt gemiddeld 5 à 6 liter (ongeveer 70 ml/kg). Het kan wel toe- of afnemen door regelmatige fysieke activiteit of bedlegerigheid en blootstelling aan koude of warmte. Pathologisch kan het bloedvolume afnemen door bloed- of plasmaverlies en door zout en water deficit. De veneuze capaciteit daarentegen is variabel. Normaal bevindt zich 80 % van het bloedvolume in de "lage druk gebieden" : liggend 60% in de perifere venen en 20 % in de longcirculatie, terwijl in staande houding 70 % in de perifere venen en 10 % in de longcirculatie.

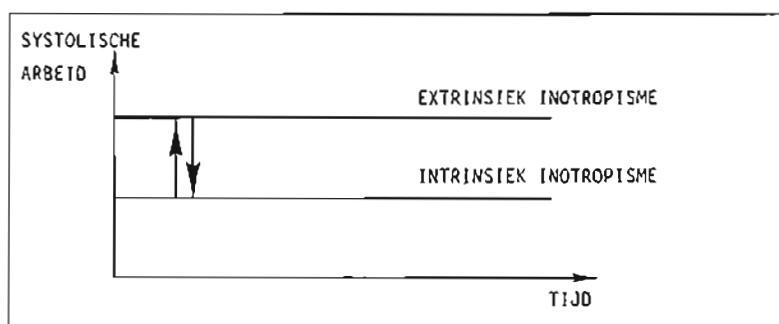
#### 4.4. Het inotropisme of de contractiliteit

##### 4.4.1. Definitie

Het inotropisme of de contractiliteit is de kracht die ontwikkeld wordt door het ventrikel bij een bepaalde vulling ervan (voor een constante voorbelasting). Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen intrinsiek en extrinsiek inotropisme.

Intrinsiek inotropisme is een cardiale factor en staat voor de basishoeveelheid contractie die door de ventrikelwand, onafhankelijk van alle uitwendige factoren, kan geleverd worden. Deze massa is hoofdzakelijk genetisch bepaald (70 à 80 %) en kan slechts gedeeltelijk beïnvloed worden door fysieke activiteit (20 à 30 %) : verminderde activiteit leidt tot hypotrofie (afname van het volume van de spiercellen) terwijl vermeerderde activiteit aanleiding geeft tot hypertrofie (toename van het volume van de spiercellen). Het aantal myocardspiercellen kan niet vermeerderen aangezien die individueel genetisch bepaald zijn. Het aantal myocardscellen kan dalen door pathologie en veroudering. Het volume van de cellen is evenredig met de belasting, hetzij een drukbelasting (concentrische hypertrofie, bijvoorbeeld bij statische inspanning (gewichtheffen), bij klepstenose), hetzij een volumebelasting (excentrische hypertrofie, bijvoorbeeld bij dynamische inspanning (lopen), bij klep-insufficiëntie).

Extrinsiek inotropisme daarentegen is een extracardiaal fenomeen dat optreedt bij stimulatie door de orthosympathicus waardoor de hartcontractie toeneemt en aldus de ontwikkelde kracht per tijdseenheid (positief inotroop effect). De systolische arbeid is recht evenredig met de hoeveelheid inotropisme voor eenzelfde preload en per eenheid myocardweefsel (figuur 16).



Figuur 16 : Kwantitatief verband systolische arbeid - inotropisme bij constante preload.

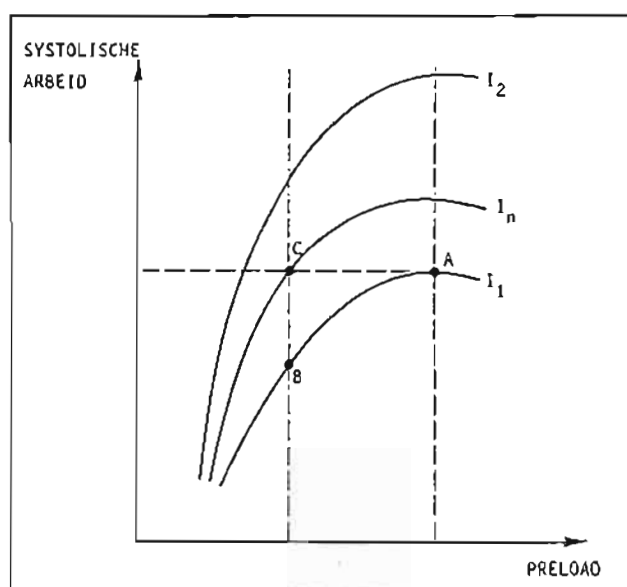
#### 4.4.2. Klinische parameter

In de literatuur zijn reeds vele indices voorgesteld als klinische parameter voor het inotropisme. Geen enkele parameter is momenteel éénduidig aanvaard. Voorbeelden zijn :

- de helling van de ventriculaire drukcurve tijdens de isovolumetrische contractiefase :  $\frac{dp}{dt}$  ; hoe groter  $\frac{dp}{dt}$  , hoe steiler het drukverloop, hoe groter de contractiliteit.
- de ejectionfractie.

#### 4.4.3. Verband inotropisme - preload - systolische arbeid

Figuur 17 stelt het verband tussen inotropisme, preload en systolische arbeid kwalitatief voor. Curve  $I_1$  en  $I_2$  stellen het verband tussen systolische arbeid en preload voor bij respectievelijk minimale inotropisme (enkel intrinsiek inotropisme) en maximale inotropisme (intrinsiek en maximale extrinsieke inotropisme). Talloze tussenliggende curven zijn mogelijk. Het prestatievermogen of systolische arbeid wordt bepaald door het inotropisme bij een bepaalde preload.



Figuur 17 : Kwalitatief verband inotropisme - preload - systolische arbeid.

Beschouw het scenario waarbij een persoon overgaat van liggende naar staande positie. Hierdoor daalt de preload van punt A naar B langsheen de curve  $I_1$ , daar de veneuze capaciteit toeneemt en bijgevolg de veneuze terugkeer afneemt (zie 4.3.5.). Door activatie van de orthosympathicus zal echter het inotropisme verhoogd worden tot bijvoorbeeld de curve  $I_n$ . Door dit positief inotropie effect is het punt C het werkingspunt, waardoor de systolische arbeid constant blijft. Omdat het hart in normale omstandigheden steeds bij een optimale preload werkt, is in fysiologische omstandigheden de preload van ondergeschikt belang ten overstaan van het inotropisme.

#### 4.5. De afterload of nabelasting

##### 4.5.1. Definitie

De afterload of nabelasting van het linkerhart is de spanning die in de ventriculaire wand ontwikkeld wordt om enerzijds de aortaklep te openen en anderzijds een bepaalde hoeveelheid bloed tegen de weerstand in te ejecteren. Deze spanning kan berekend worden met de formule van Laplace :

$$T = \frac{\bar{P} * r}{e}$$

waarin T de spanning,  $\bar{P}$  de gemiddelde bloeddruk, r de inwendige straal van het bloedvat en e de wanddikte van het bloedvat. Determinanten van de afterload zijn het ventriculair eind-diastolisch volume en de ventriculaire systolische druk die evenredig is met de aortadruk en de totale perifere weerstand van de verschillende vaatgebieden.

##### 4.5.2. Klinische parameter

De afterload van het linker ventrikel kan begroot worden via de berekening van de totale perifere weerstand TPW als de verhouding van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot het hartdebiet :

$$TPW = \frac{\bar{P}}{HD}$$



Indien tussen twee punten van een bloedvat een drukval bestaat ter grootte van 1 mmHg en het bloeddebiet 1 ml/min bedraagt, dan is de weerstand 1 perifere weerstandseenheid (PRU : "peripheral resistance unit").

#### 4.5.3. Het verband afterload - systolische arbeid - slagvolume

- Bij een constante systolische arbeid varieert de ejectionfractie omgekeerd evenredig met de afterload.
- Als de afterload stijgt (bijvoorbeeld bij een toename van de totale perifere weerstand bij statische inspanning) en het slagvolume dient constant gehouden te worden, moet de systolische arbeid toenemen door een toename van het inotropisme, anders daalt de ejectionfractie.

#### 4.6. Druk - volume diagram van het linker ventrikel

De druk (P) - volume (V) relatie van het linker ventrikel kan als een lus voorgesteld worden tijdens de hartcyclus (figuur 18). De positie van de lus varieert bij wijzigingen in voorbelasting, inotropisme en nabelasting.

##### \* Constante voorbelasting, inotropisme en nabelasting (figuur 18a)

- A : einde van de diastole, aanvang van de systole
- A→B : isovolumetrische contractie
- B : openen aortaklep
- B→C : ejectionfractie
- C : einde van de systole, aanvang van de diastole
- C→D : isovolumetrische relaxatie
- D : openen mitraalklep
- D→A : diastolische vulling

##### \* Invloed van de voorbelasting (figuur 18b)

Bij constant inotropisme (constante eind-systolische drukcurve, ES-lijn) en nabelasting (constante aortadruk,  $B = B'$ ) veroorzaakt een toename van de voorbelasting ( $A \rightarrow A'$ ) een toename van de systolische arbeid en bijgevolg van de ejectionfractie ( $B' \rightarrow C$  in plaats van  $B \rightarrow C$ ).

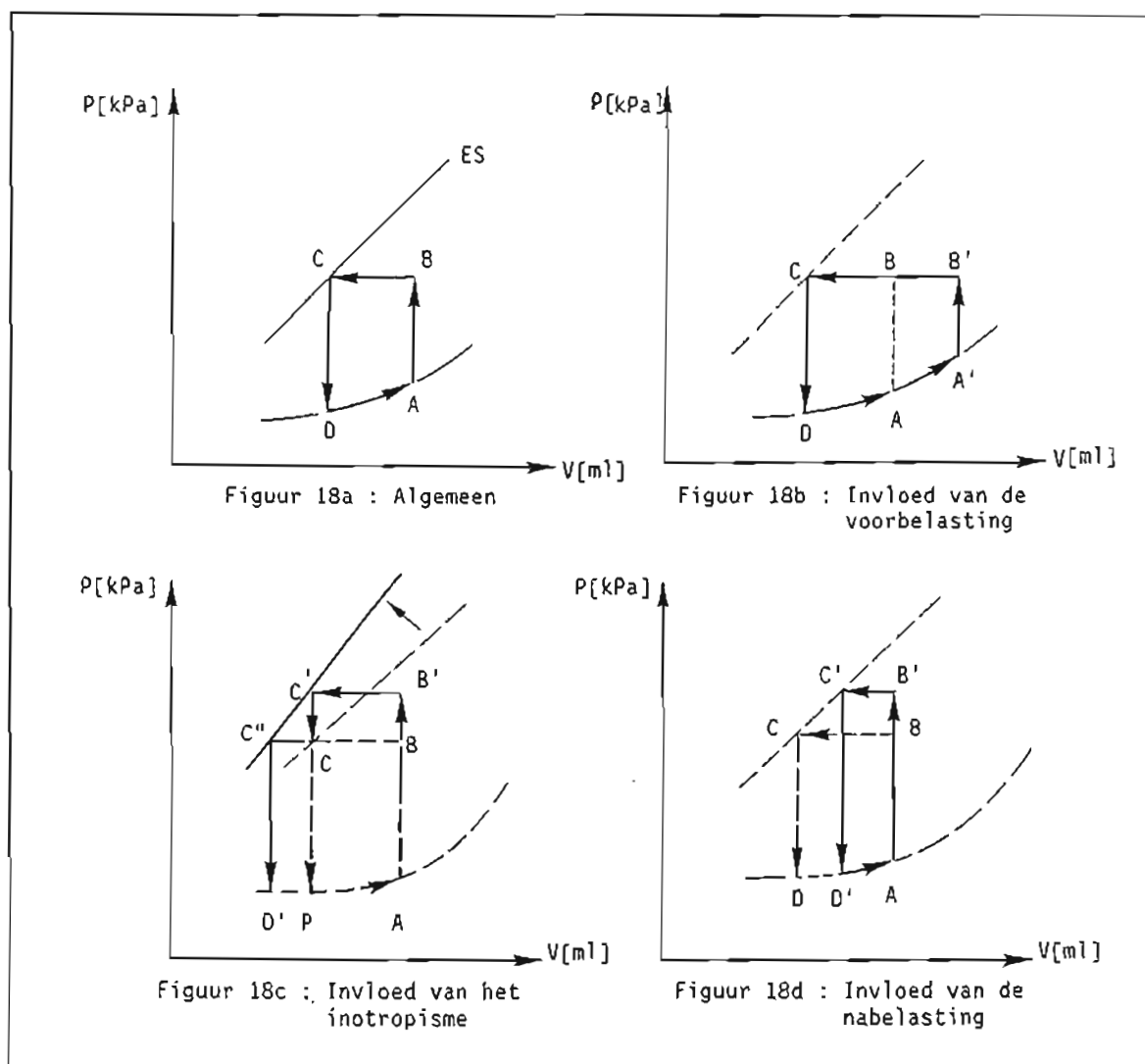
##### \* Invloed van het inotropisme (figuur 18c)

Een toename van het inotropisme verplaatst de ES-lijn naar boven-links, een daling naar onder-rechts. Bij toename van het inotropisme zal bij

eenzelfde voorbelasting (constant eind-diastolisch volume A) en nabelasting (constante aortadruk, B) de ejectiefraction belangrijker worden (B→C'' in plaats van B→C). Bij een toename van de nabelasting (B→B') laat een toename van het inotropisme bij eenzelfde voorbelasting (A) toe de ejectiefraction gelijk te houden (B'→C' in plaats van B→C).

\* Invloed van de nabelasting (figuur 18d)

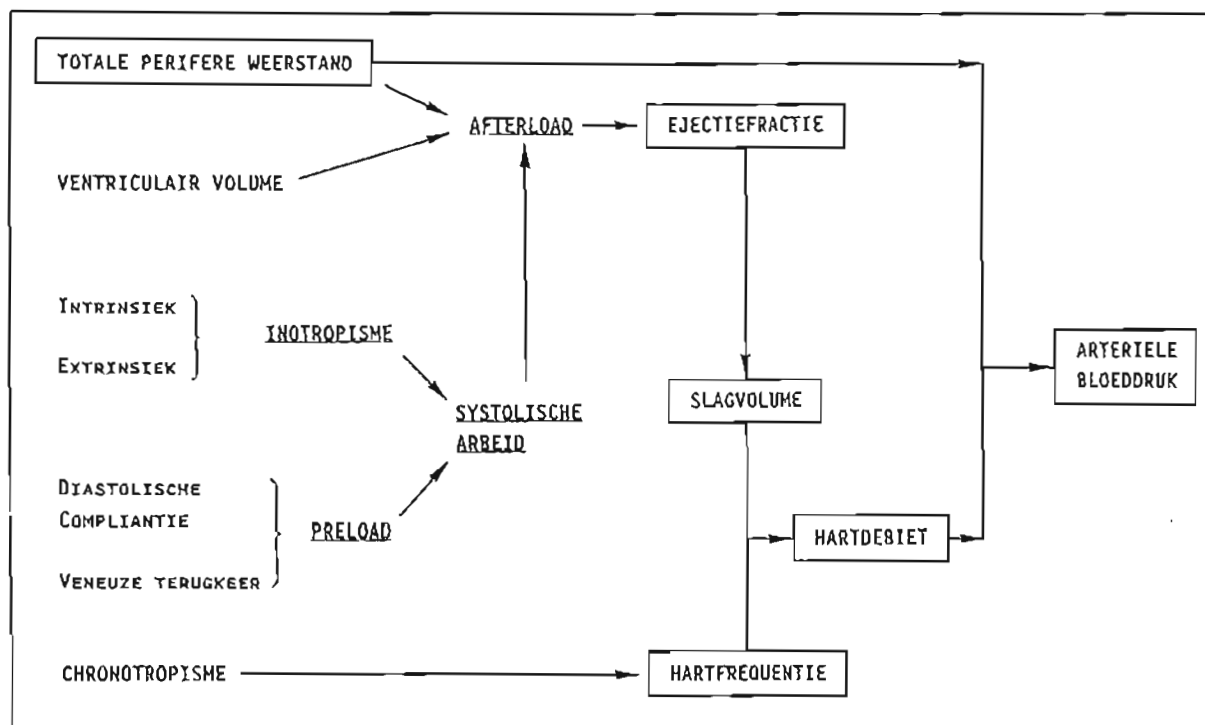
Bij constant inotropisme (ES-lijn) en voorbelasting (A) veroorzaakt elke toename van de nabelasting (B→B') een vermindering van de ejectiefraction (B'→C' in plaats van B→C).



Figuur 18 : Druk (P) - volume (V) diagrammen van het linker ventrikel.

#### 4.7. Samenvatting

De determinanten van het hartdebiet en bijgevolg de gemiddelde arteriële bloeddruk, gelet op de definitie van de totale perifere weerstand in 4.5.2., zijn schematisch samengevat in figuur 19.



Figuur 19 : Schematische voorstelling van de determinanten van het hartdebiet en de arteriële bloeddruk.

5. REFERENTIES

## 1. CIBA-GEIGY

Heart and circulation; Geigy scientific tables, volume 5; Ciba-Geigy Corporation, West Coldwell, New Jersey; 1990.

## 2. DHANENS F., VERDONCK P.

Een niet-invasieve benadering van de arteriële elasticiteit.  
Afstudeerwerk ingediend tot het behalen van de wettelijke graad van Burgerlijk bouwkundig ingenieur; Laboratorium voor Hydraulica, Universiteit Gent; 1986.

## 3. FRONTEAU C., SEGERS P.

Fluidodynamische modellering van de stroming doorheen de mitraalklep.  
Afstudeerwerk ingediend tot het behalen van de wettelijke graad van Burgerlijk Bouwkundig ingenieur; Laboratorium voor Hydraulica, Universiteit Gent; 1991.

## 4. GANONG W.F.

Review of medical physiology; Lange Medical Publication, California.

## 5. GUYTON A.C.

Textbook Medical Physiology; Saunders Company, Philadelphia; 1986.

## 6. KLOOSTERHUIS G.

Zakwoordenboek der geneeskunde; Elsevier, Koninklijke PBMA; 1989.

## 7. LACROIX E.

Cursusnota's "Fysiologie", Licentie Biomedische Technieken, Universiteit Gent; 1991.

## 8. LACROIX E.

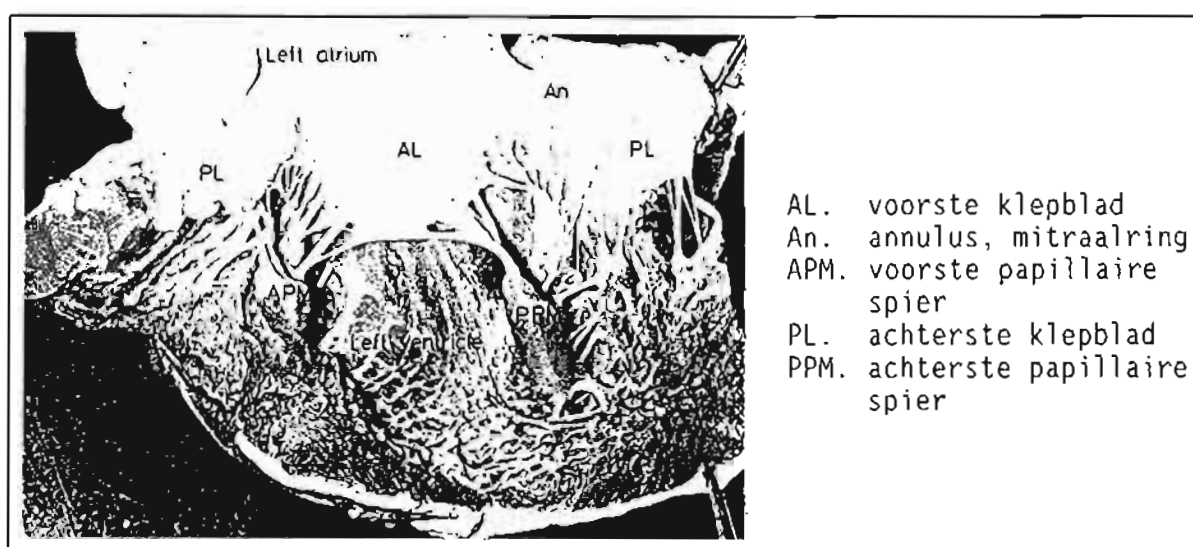
Begrippen van Cardiovasculaire Fysiologie en Bloeddrukregeling; Universiteit Gent; 1991.

## HOOFDSTUK 2

### BESCHRIJVING EN ONDERZOEK VAN DE MITRAALKLEP

#### 1. INLEIDING

##### 1.1. Ligging en bouw

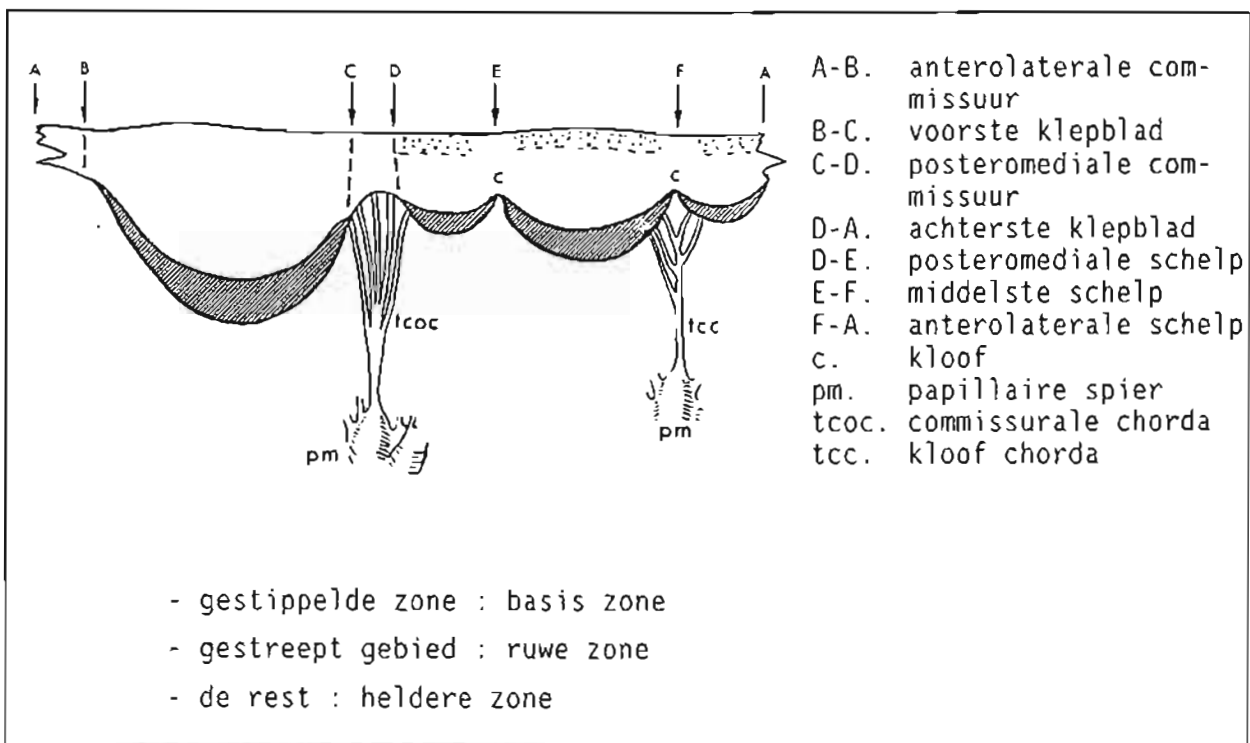


Figuur 1 : De mitraalklep.

De "valvula mitralis", de mitralisklep of de mitraalklep bevindt zich in het linkerhart, meer bepaald in een fibreuse ring (annulus) tussen het linker atrium en het linker ventrikel. Deze atrioventriculaire klep is een plooiing van het endocard en bestaat uit twee klepbladen die dun en van ongelijke grootte zijn. De klepbladen ontspringen in een min of meer ellipsvormige mitraalring en vormen in open stand een afgeknotte kegel. De vrije randen worden door peesjes (chordae tendineae) via kleine spiertjes (papillaire spieren) met de wand van het ventrikel verbonden. De papillaire spieren maken eigenlijk deel uit van het myocard. Ze contraheren dan ook tegelijk met de ventrikelwanden. De mitraalklep is aldus een complex apparaat dat de harmonieuze werking vereist van zes elementen : het linker atrium, de mitraalring, de klepbladen, de chordae tendineae, de papillaire spieren en de linker ventriculaire wand (figuren 1 en 2, waarbij in figuur 1 een snede is gemaakt door het midden van het achterste klepblad en de mitraalklep vervolgens is

opengespreid, terwijl in figuur 2 de snede is gemaakt tussen het voorste en achterste klepblad zodanig dat de voorste papillaire spier afwezig is en de achterste papillaire spier meer gedetailleerd wordt voorgesteld).

De verbinding van de vrije randen met de papillaire spieren door de chordae tendineae verhindert het doorslaan van de vliezige bladen van de klep naar het atrium toe onder een hoge ventrikeldruk. Hierdoor zal het bloed enkel van atrium naar ventrikel stromen. Het klepblad dat het dichtst bij de aortaklep gelegen is, noemt men het aortablade, het voorste klepblad of het grote mitraalklepblad, terwijl het blad dicht bij de ventrikelwand wandblad, achterste klepblad of kleine mitraalklepblad wordt genoemd. Bij sluiting wordt het vrije eind van het ene blad tegen het andere gedrukt om de klep te verzegelen.



Figuur 2 : Schematische voorstelling van de mitraalklep.

## 1.2. Functie

De atrioventriculaire kleppen functioneren passief en worden gestuurd door de drukgradiënt tussen atrium en ventrikel. De essentiële functie van de mitraalklep bestaat erin in het linkerhart een éénrichtingsstroming voor het bloed te onderhouden van atrium naar ventrikel tijdens de diastole. Deze functie is niet altijd bij iedere patiënt vervuld omwille van ziekteomstandigheden. Men spreekt van :

- mitraalstenose bij een vernauwing van de klepopening;
- mitraalinsufficiëntie bij een partiële terugstroming of regurgitatie door onvolledig sluiten van de klepbladen;
- mitraalziekte bij combinatie van mitraalstenose en -insufficiëntie.

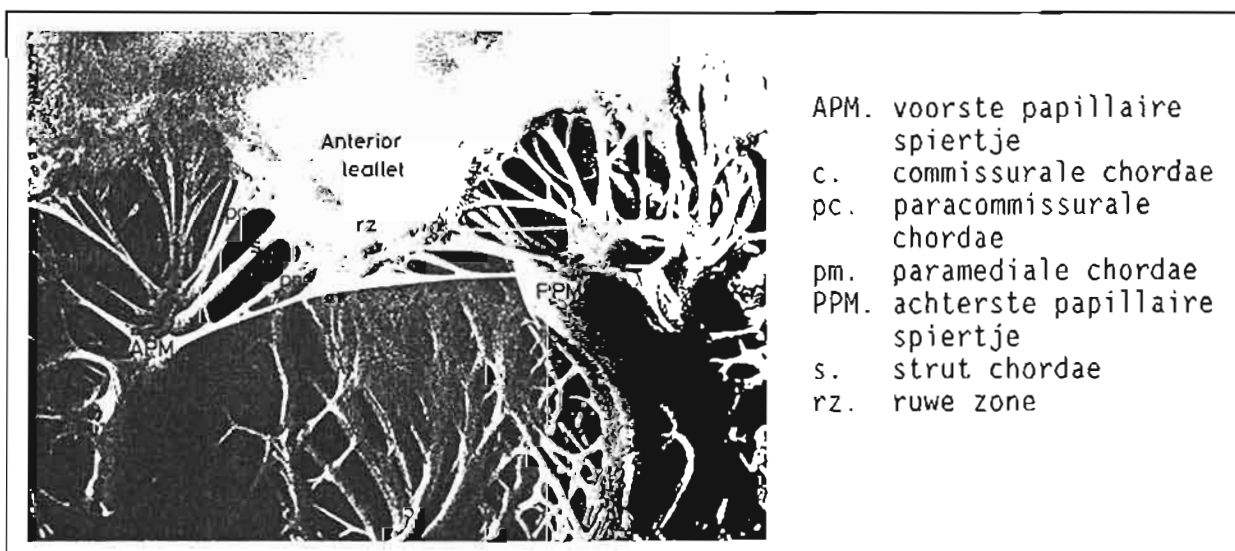
## 2. DE ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE MITRAALKLEP

### 2.1. De klepbladen

#### 2.1.1. Algemeen

De mitraalklep bestaat uit twee klepbladen : een voorste en een achterste klepblad. De vorm van deze klepbladen verschilt behoorlijk. Zo is de basisverbinding van het voorste blad kort, terwijl die van het achterste blad lang is. Dit heeft als gevolg dat de vrije lengte van het voorste blad twee- of meermaals dat van het achterste bedraagt, waardoor het voorste blad mobieler is. De twee klepbladen zijn voornamelijk samengesteld uit elastisch bindweefsel. Ze zijn partieel met elkaar verbonden door middel van de anterolaterale en posteromediale commissuren (figuur 2 : A-B, C-D). Abnormaliteiten zoals onvoldoende of overmatig weefsel en verminderde mobiliteit kunnen de goede werking van het gehele mitraalapparaat verstoren.

#### 2.1.2. Het voorste klepblad

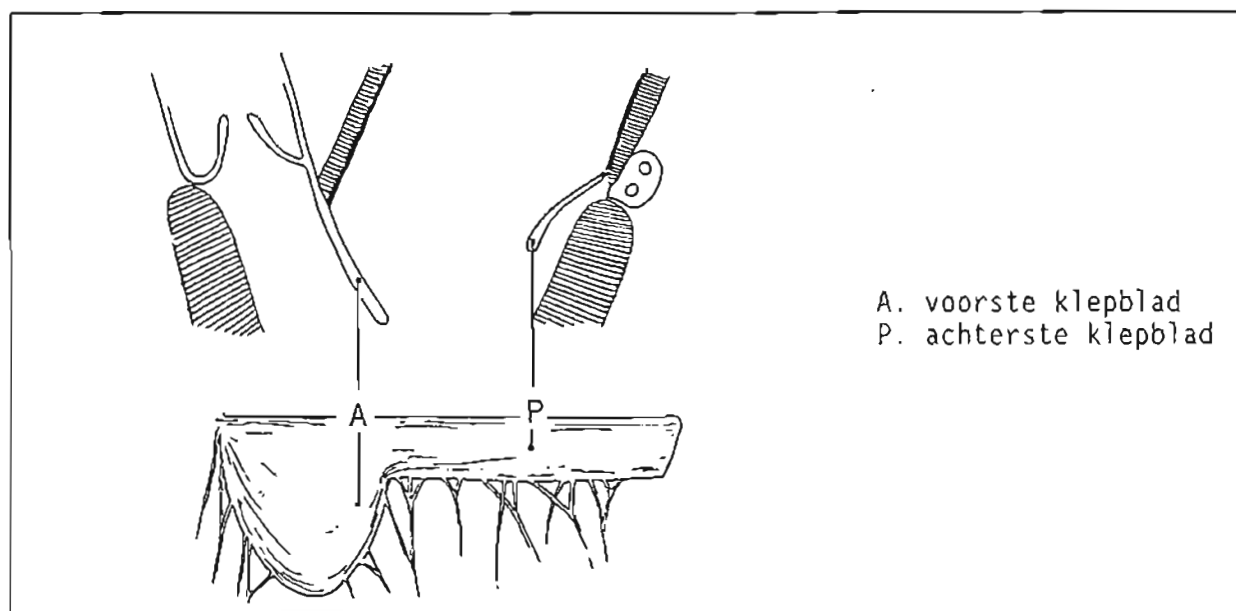


Figuur 3 : Het voorste klepblad.

De structuur van het voorste klepblad is semicirculair of driehoekig (figuur 3). Aan de basis is het blad dun en doorschijnend, doch er is een halvemaanvormig, dikker en ondoorschijnend vrij uiteinde dat men de ruwe zone noemt en dat de chordae tendineae ontvangt. De oppervlakte van deze ruwe zone



bedraagt ongeveer één derde van de totale bladoppervlakte. Tijdens de sluiting van de klep komt de ruwe zone in aanraking met het overeenkomstige deel van het achterste klepblad. Het voorste klepblad is een continu voortvloeijsel van de aortawand (figuur 4, waarin men aan de hand van de schematisch uitgestrekte klep onderaan de figuur bemerkt dat de oppervlakten van de bladen quasi gelijk zijn, doch dat het voorste blad langer is dan het achterste).



Figuur 4 : Verbinding van de klepbladen.

### 2.1.3. Het achterste klepblad

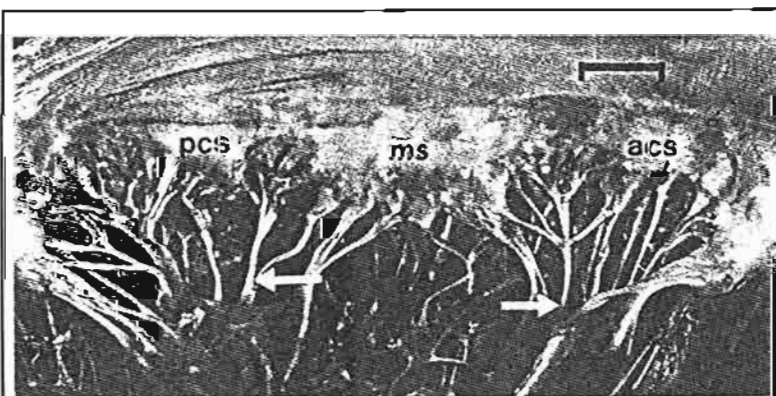
Hoewel het achterste klepblad korter is dan het voorste, heeft het een grotere hechting aan de atrioventriculaire ring (figuur 5). Zo komt men tot ongeveer dezelfde oppervlakte voor beide bladen. Het wandblad is op twee plaatsen ingesneden, wat aanleiding geeft tot een schelpvormig voorkomen : een brede middelste schelp (cuspis) en twee schelpen van dezelfde grootte aan elke zijde ervan (figuren 2 en 6). We kunnen drie zones onderscheiden : een ruwe ondoorschijnende distale (van het middelpunt verwijderde) zone, een heldere doorschijnende zone grenzend aan deze ruwe zone, en een basiszone.



at. verbinding van de  
chordae tendineae

Figuur 5 : Het achterste klepblad.

Deze ruwe zone van het achterste klepblad is analoog aan de ruwe zone van het aortablade. Beide zones vormen contact met elkaar tijdens de sluiting van de klep. De ruwe zone van het achterste klepblad is breed in het midden van de schelp, maar versmalt naar de kloven toe (figuur 2). Ze is groter dan de overeenkomstige heldere zone (tabel 1) en is groter dan de ruwe zone van het voorste klepblad.



pcs. posteromediale schelp  
ms. brede middelste schelp  
acs. anterolaterale schelp

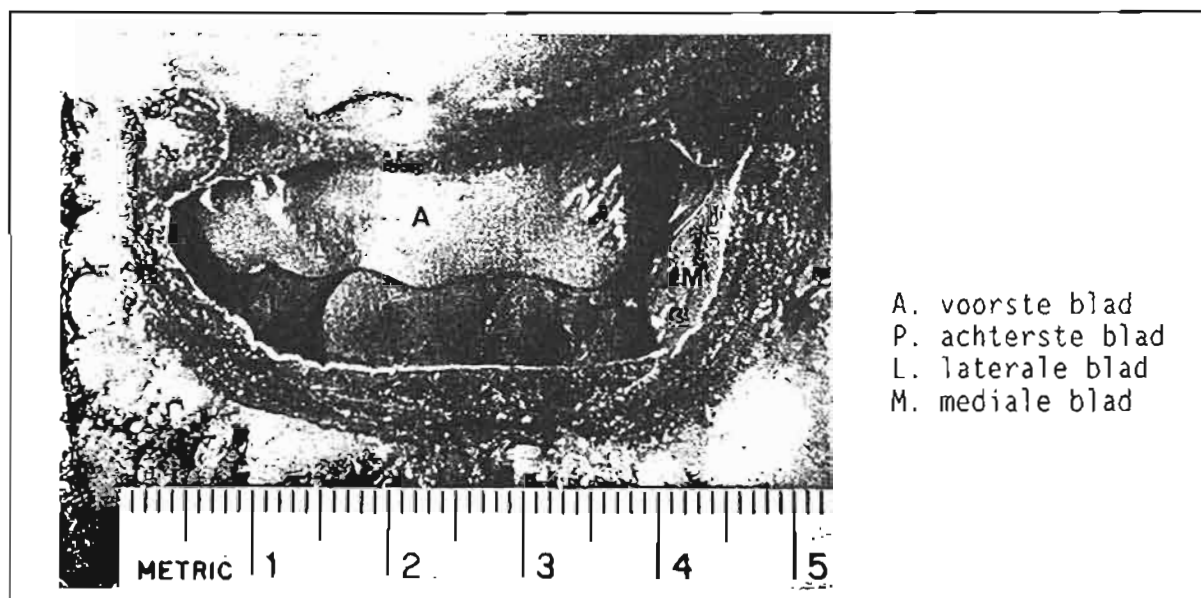
Figuur 6 : Drie-schelpig of tricuspid achterste klepblad.

	LENGTE [cm]	BREEDTE [cm]	
		HELDERE ZONE	RUWE ZONE
Voorste klepblad	2.5 - 4.5	1.2 - 2.0	0.6 - 1.2
Achterste Klepblad			
* laterale schelp	1.0 - 1.8		
* middelste schelp	2.0 - 4.0	0.4 - 0.9	0.5 - 1.2
* mediale schelp	0.8 - 1.6		

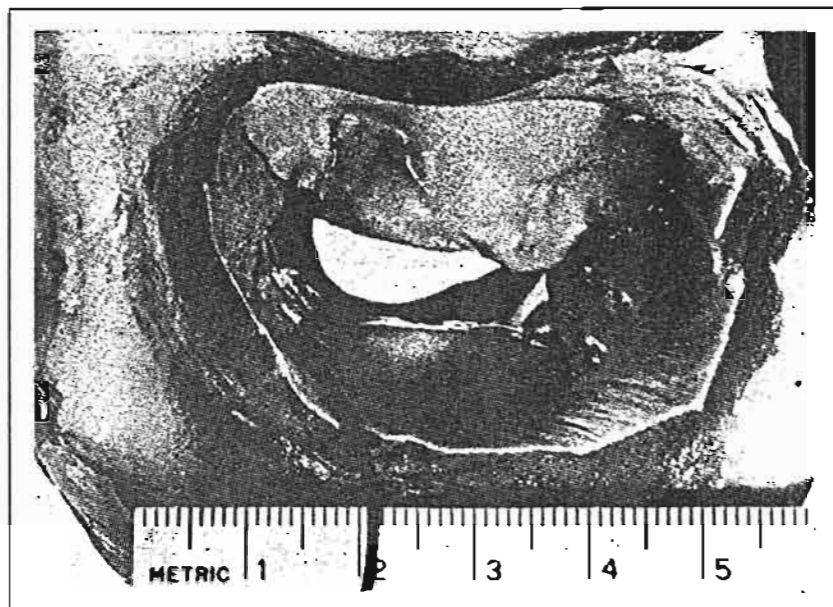
Tabel 1 : Dimensies van de klepbladen.

De basiszone tussen de heldere zone en de annulus ontvangt de "basis chordae", die rechtstreeks afkomstig zijn van de trabeculum carneae (bundel bestaande uit hartspierweefsel) van het linker ventriculaire myocard. Men vindt deze zone voornamelijk terug in de middelste schelp. De kloven gevormd door de verschillende schelpen ontvangen de waaiervormige "kloof chordae" (figuur 2).

Naast het voorste en het achterste klepblad, bestaat de mitraalklep nog uit een laterale en een mediale slip. Deze zijn niet meer semicirculair, doch gewoonlijk tweelobbig (figuren 7 en 8).



Figuur 7 : Mitraalklep in gesloten positie gezien vanuit het linker atrium.



Figuur 8 : Mitraalklep in open toestand gezien vanuit het linker atrium.

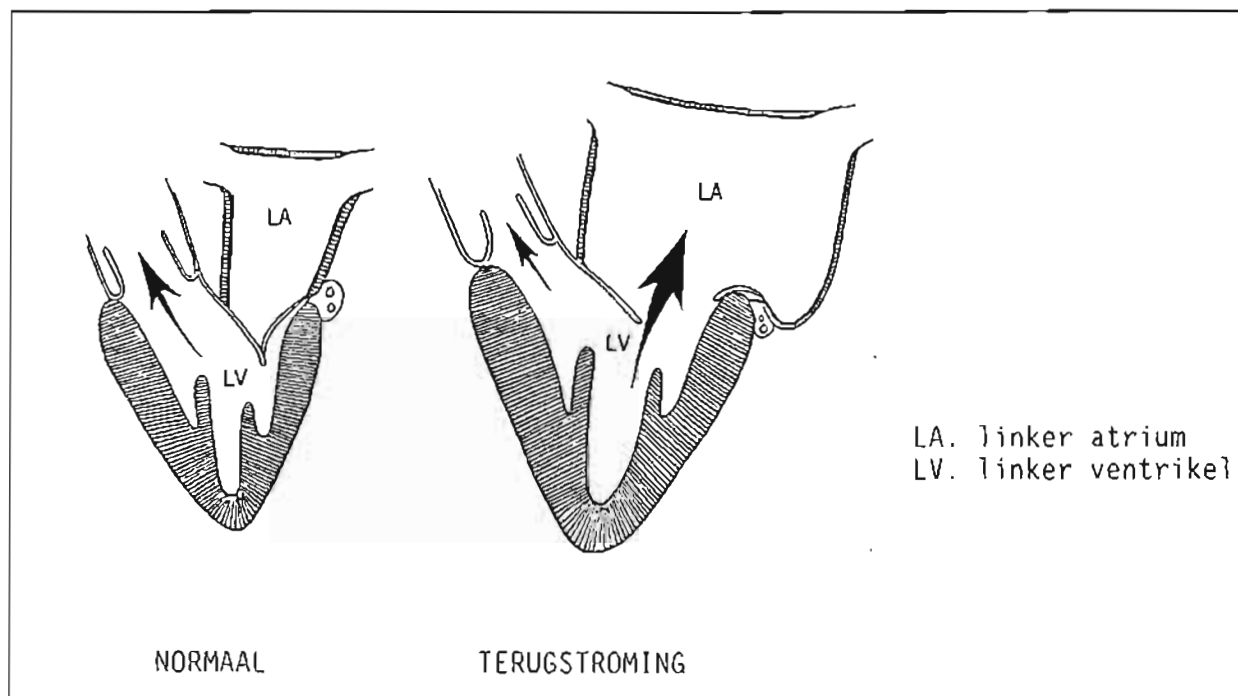
#### 2.1.4. Het openen en sluiten van de mitraalklep

Na de contractie van het ventrikel, die plaats vindt tijdens de sluiting van de mitraalklep, gaat het ventrikel zich ontspannen. De klep opent en slaat in het ventrikel door wegens van de snelle vulling. Wervels, die zich tijdens deze snelle vulling achter de klepbladen ontwikkelen, leiden quasi tot de sluiting van de klep en dit tot een evenwichtsstand is bereikt. Door de atriale systole zal de klep heropenen om nadien, tijdens de ventriculaire contractie, volledig te sluiten. Deze cyclus herhaalt zich voortdurend in het normale hart.

De grootste bijdrage tot de sluiting wordt geleverd door het voorste klepblad dat mobieler is. Het achterste klepblad daarentegen heeft een ondersteunende rol en dit door haar langere insertie ter hoogte van de annulus (figuur 4).

#### 2.2. Het linker atrium

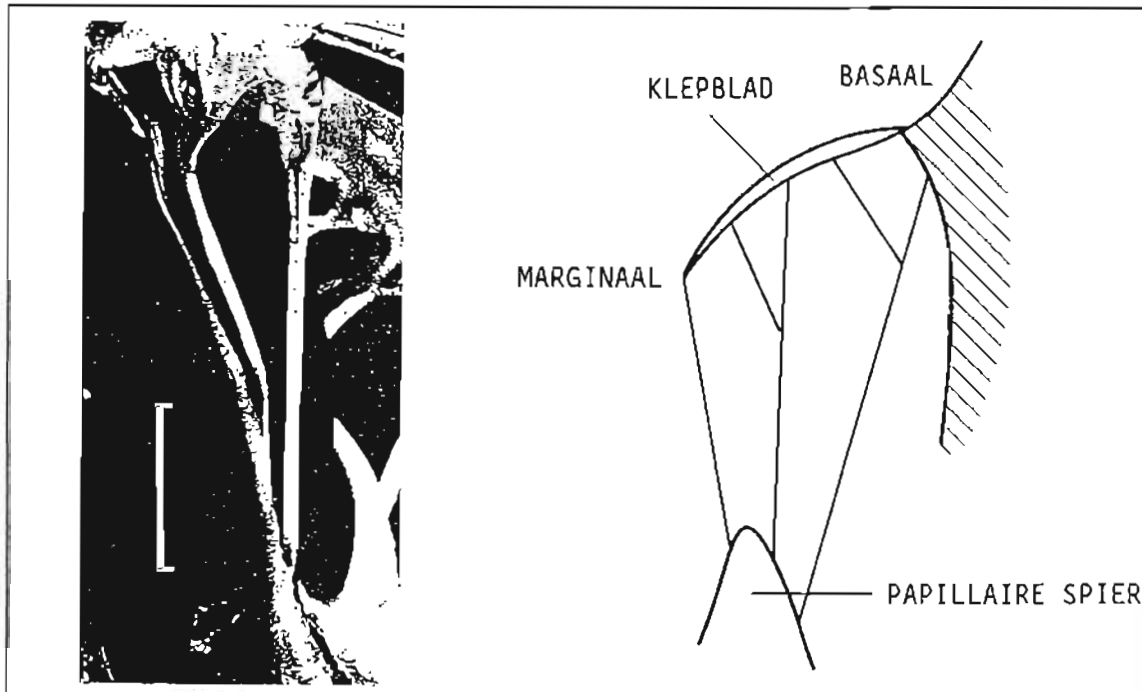
Atriale dilatatie kan net als ventriculaire dilatatie de competentie van de mitraalklep in belangrijke mate beïnvloeden. Zo kan een uitgesproken dilatatie van het linker atrium secundair een mitraalinsufficiëntie veroorzaken (figuur 9).



Figuur 9 : Mitraalinsufficiëntie ten gevolge van dilatatie van het linker atrium.

### 2.3. De chordae tendineae

De peesdraden van de papillaire spieren blijven de meest betwistbare componenten van het mitraalapparaat. De zones van de klepbladen die in contact zijn met de chordae tendineae, zijn de ruwe zones en de basiszone van het achterste blad. Vooraleer de ruwe zones worden bereikt, splitsen de chordae in drie peesjes, en dit al vlug na het ontspringen van de chordae uit de papillaire spieren. Een eerste peesje komt aan in de vrije rand van het klepblad, een tweede in de sluitingslijn van de klep, en een derde tussen de vorige twee in. Deze drie pezen vertakken zich verderop (figuur 10).



Figuur 10 : Vertakking van de chordae tendineae.

Onder de chordae van het voorste blad zijn er twee die het dikst en het breedst zijn : de "strut chordae tendineae". Zij dragen bij tot de "hoeksteen" van het chordae systeem en zijn dikwijls afkomstig van de toppen van de anterolaterale en posteromediale papillaire spieren (figuur 11). De chordae behorende tot het achterste blad zijn korter en dunner en zijn bijgevolg geen "strut chordae tendineae". Wel bevat de wandklep "basis chordae" en "kloof chordae". De eerste ontspringen uit de papillaire spieren of uit de ventriculaire wand en zijn verbonden met de basiszone. De laatste hebben hun oorsprong in de papillaire spiertjes en komen aan in de randen en aanliggende zones van de schelpen.

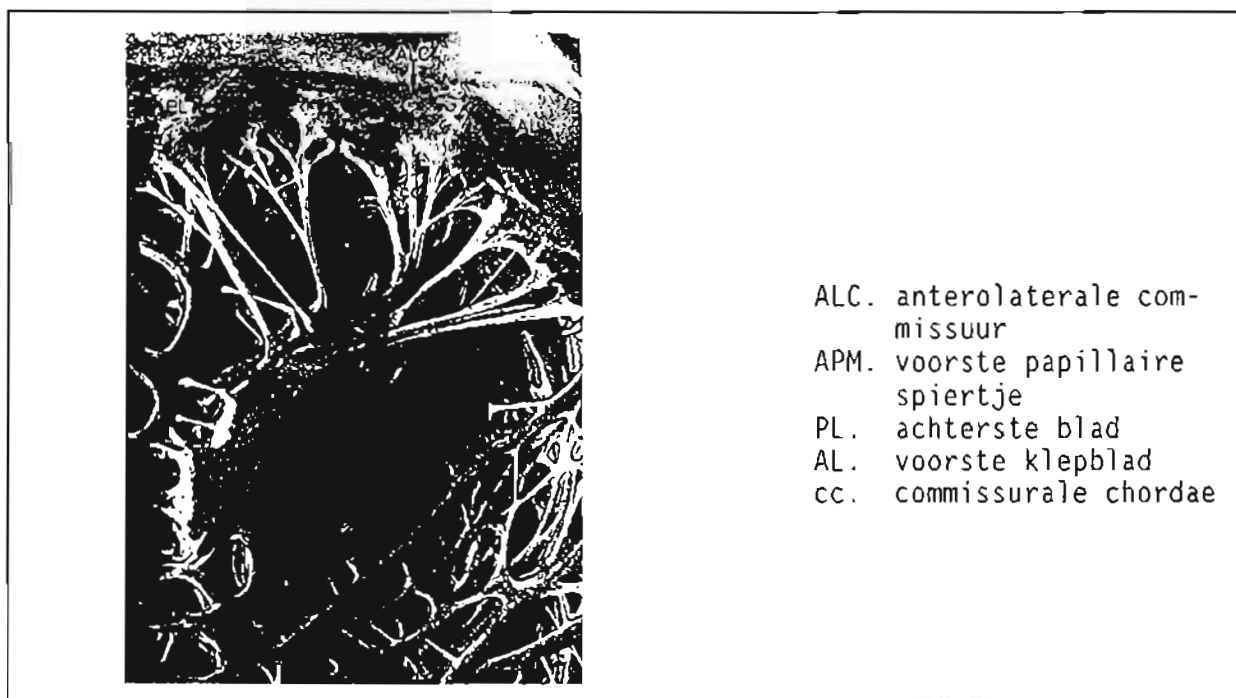


Figuur 11 : De "strut chordae tendineae" (zie pijlen).

De graad van terugstroming (regurgitatie of insufficiëntie) doorheen een zieke mitraalklep en de graad van hemodynamische verstoring, is niet alleen afhankelijk van het aantal chordae, maar ook van het type chordae dat gescheurd is. Onderbreking van de "strut chordae tendineae" geeft aanleiding tot belangrijke terugstroming, terwijl de onderbreking van de chordae van het achterste blad slechts een matige regurgitatie zouden veroorzaken. Abnormaal lange of korte chordae, ectopisch (buiten de normale plaats) tussengevoegde chordae, fusie van chordae kunnen ook oorzaak zijn van verstoring van de functie van het mitraalapparaat.

Naast de chordae van de twee klepbladen, bestaan er ook nog commissurale chordae. Een enkele chorda verdeelt zich in smallere chordae die in waaier-vorm aankomen in de vrije rand van de commissurale zones (figuur 12). De verdeling is voor beide commissuren gelijk, doch een wijdere laterale spreiding is op te merken in de posteromediale commissurale zone. Tweede- en derde-orde commissurale chordae zijn niet aanwezig.

Algemeen zijn er zo'n 17 à 29 eerste-orde chordae waarvan 5 à 13 aankomen in het voorste blad, 8 à 20 in het achterste blad en 2 in de commissurale zones.

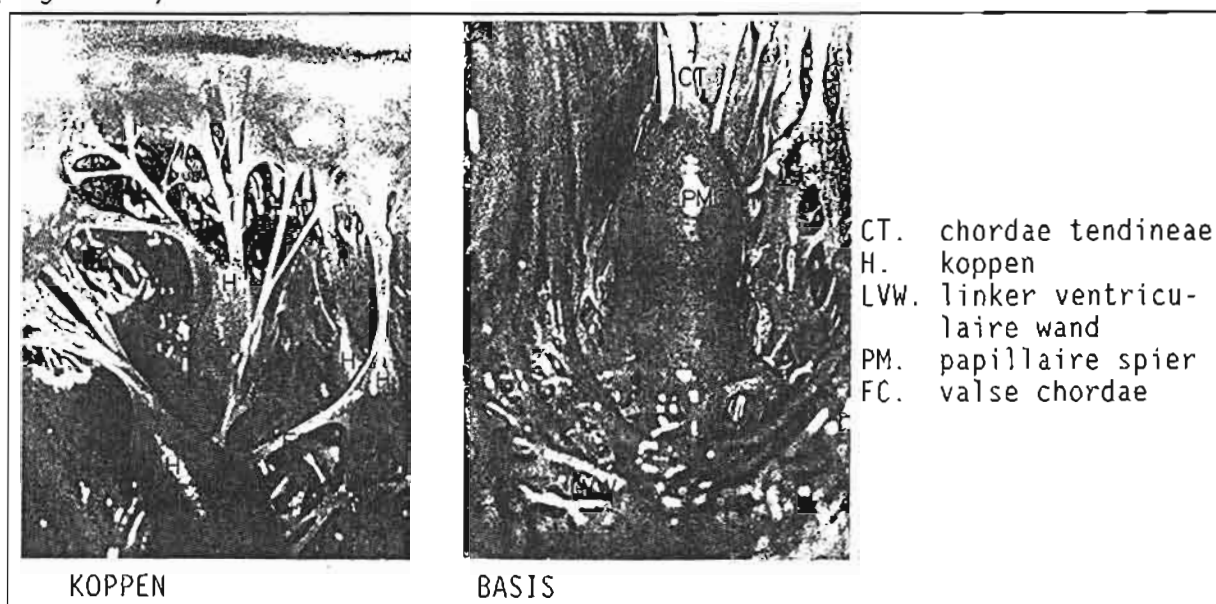


Figuur 12 : De commissurale chordae.

## 2.4. De papillaire spieren en de linker ventrikelwand

### 2.4.1. Ontleding

De papillaire spieren zijn vingervormige uitstulpingen van het linker ventrikel myocard en delen daarmee de bezenuwing en de bevoeiing. Zowel de papillaire spiertjes als het myocard omvatten de musculaire componenten van het mitraalapparaat. De spiertjes duiken op uit het linker ventrikel myocard en verdelen zich in vier tot zes koppen, elk dienend als verankering voor twee primaire chordae. Er zijn twee groepen van spieren : de anterolaterale en de posteromediale. Ze hebben hun oorsprong in het middelste derde van de ventrikelwand. De anterolaterale zullen vanuit de voorste wand vertrekken, de posteromediale vanuit de achterste. Beide spiertjes hebben een gelijke functionele belangrijkheid en een zelfde volume, maar ze verschillen qua vorm (figuur 13).



Figuur 13 : Achterste papillaire spier.

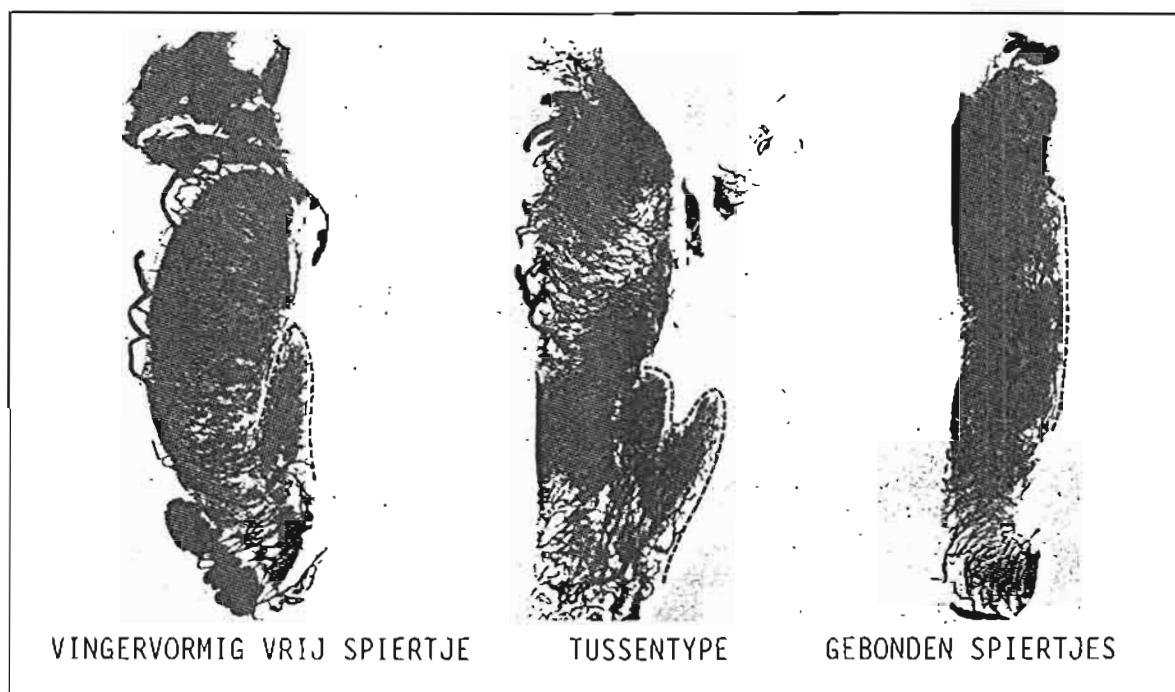
Valse chordae verzorgen de verbinding tussen de papillaire spiertjes en de wand, en tussen de papillaire spiertjes onderling. De bezenuwing gebeurt via de linker tak van de bundel van His. De bloedtoevoer naar de papillaire spieren wordt verzorgd door de linker en rechter kransslagader. Het zijn de meest distale structuren in het hart die bevoeid worden door de coronaire arteriën. Daarom zijn hun toppen dan ook zo kwetsbaar voor ischemie (tekort aan zuurstof of hypoxie).



Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen drie herkenbare types die functie zijn van de verbinding van de papillaire spieren met de lager gelegen ventrikelwand en naargelang de relatieve lengte van het spierlichaam dat uitsteekt in het ventrikel :

1. vrije spiertjes : - zeer weinig gebonden;  
- een derde van het lichaam, of zelfs meer, is vrij;
2. volledig gebonden spiertjes : een weinig van het lichaam steekt uit in de ventrikelwand;
3. tussentype : - deel van het lichaam is vrij;  
- redelijke binding.

De vrije spier wordt aan haar basis gevoed via een brede centrale slagader. De gebonden spier daarentegen wordt doordrongen met lange intramyocardiale vaten met segmentale distributie en rijke subendocardiale anastomosis (natuurlijk of kunstmatig verbonden vaten). Het gemengde type is voorzien van een centrale arterie en van een segmentale distributie (figuur 14, waarin de streeplijn de papillaire spier aanduidt).



Figuur 14 : Drie types papillaire spiertjes in het linker ventrikel.

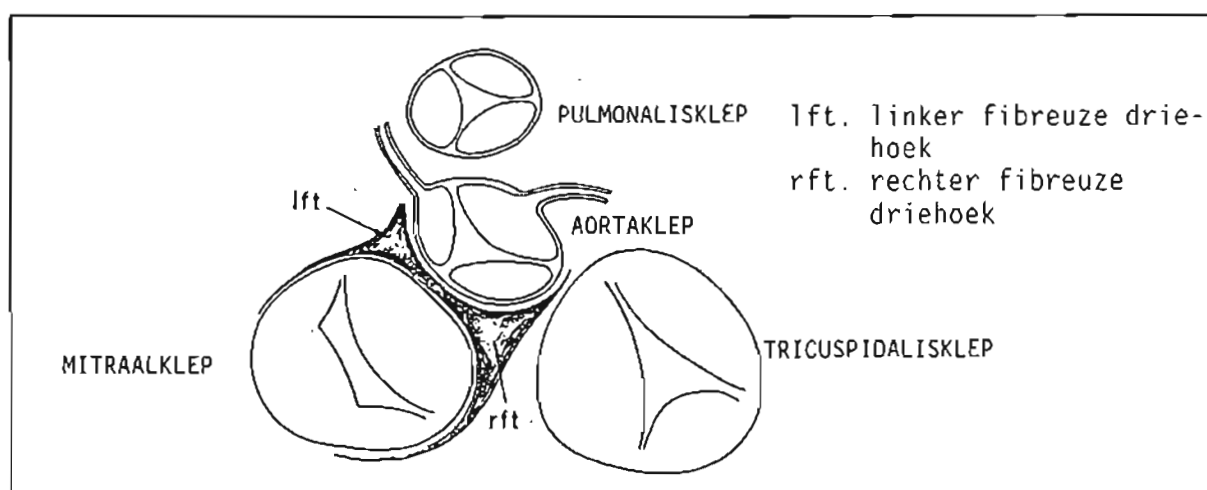
### 2.4.2. Werking

De papillaire spieren brengen verticale spanningen over naar de chordae tendineae en de klepbladen gedurende de systole. Wanneer de spieren niet orthogonaal gericht zijn ten overstaan van de annulus, dan kunnen laterale spanningen ontstaan, vooral op het voorste klepblad, wat incompetentie van de klep in de hand werkt.

Contractie van de papillaire spieren begint pas na de start van de ventriculaire ejectie. Elongatie van de papillaire spiertjes gedurende de isovolumetrische ventriculaire contractie vergemakkelijkt de sluiting omdat de afstand tussen de linker ventriculaire vrije wand en de klepbladen dan overbrugd is. De verkorting van de papillaire spiertjes gedurende de ejectiefase draagt bij tot de preventie van prolaps (bolvormig doorklappen van de klepbladen naar het atrium toe) van de bladen.

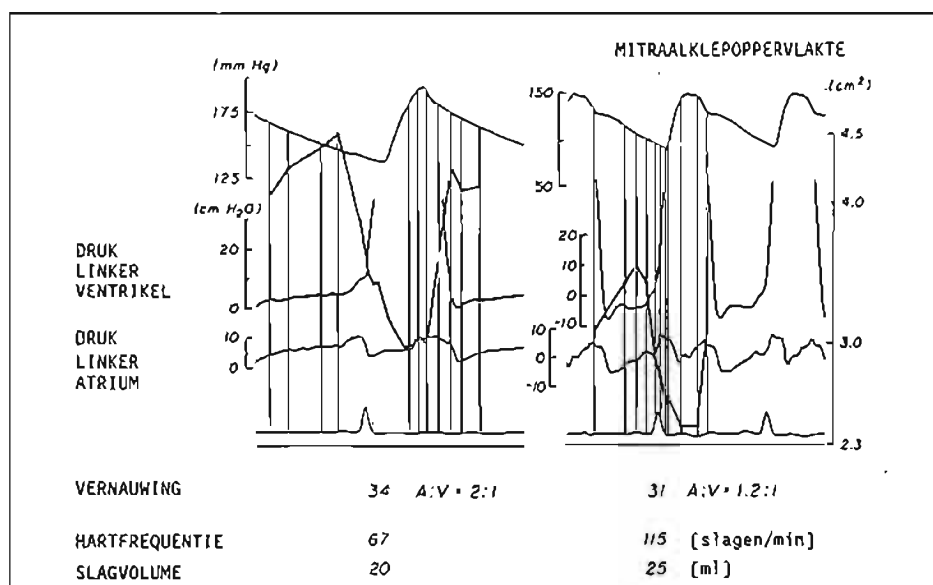
De chordae die in de ruwe zones toekomen, spelen een belangrijkere rol in het voorkomen van prolaps dan de chordae naar de commissuren. Onder de eerst genoemde chordae, zijn de "strut chordae tendineae" essentiële pilaren van het mitraalklepmechanisme. De rol van de "basis chordae" van het achterste blad is nog steeds niet erg duidelijk. Ze zouden belangrijk zijn in het verschaffen van een zekere continuïteit tussen de linker ventriculaire vrije wand, het achterste klepblad en de annulus.

### 2.5. De annulus



Figuur 15 : Fibreuze skelet van het hart (doorsnede).

Twee fibreuze driehoeken maken deel uit van de annulus : een rechtse en een linkse driehoek, waarbij de rechtse het meest in het oog springt (figuur 15). Ze zijn gesitueerd tussen de aortaklep- en de mitraalklepopening en zijn verbonden door collageenvezels (lijmvormende vezels). De twee fibreuze lichamen lopen verder en omringen gedeeltelijk de mitraalklepopening. De belangrijkste functies van de annulus zijn enerzijds de basishechting van het achterste klepblad en anderzijds speelt de grootte van de annulus een rol in het behoud van de competentie van de mitraalopening. Het ringweefsel is flexibel en laat variatie in diameter toe gedurende de linker atriale en ventriculaire systole. De oppervlakte die de bladen moeten overbruggen vermindert op die manier tot 20 à 40 %. Proeven gedaan door Tsakiris [4] worden weergegeven in figuur 16, waarin de vernauwing van de mitraalring (in een dikke lijn aangeduid) samen met het verloop van enkele hemodynamische parameters zijn aangegeven.



Figuur 16 : Dynamische vernauwing van de annulus.

De mitraalring vernauwt tijdens de systole. Een snelle toename van de afmetingen gedurende de ventriculaire isovolumetrische relaxatie, volgt hierop. Tenslotte treedt verdere vergroting van de afmetingen op in de laatdiastolische fase en dit tot een maximum bereikt wordt, wat overeenstemt met de P-golf in het EKG. Daarna herbegint de cyclus.

### 3. DE PATHOLOGIE VAN DE MITRAALKLEP

Klepafwijkingen in het algemeen kunnen zowel aangeboren als verworven zijn. Tot voor kort werden ze meestal verworven op basis van acuut gewrichtsreuma. Het endocard van de kleppen zwelt en langs de klepranden verkrijgt men een ontstekingsreactie met later vorming van bindweefsel. Meestal wordt de mitraalklep getroffen, minder frequent de aortaklep, zelden de tricuspidale klep, terwijl de pulmonaalklep altijd gespaard blijft. Acuut gewrichtsreuma is in onze landen behalve bij immigranten een zeldzame ziekte geworden en dit door grotere welvaart met betere hygiëne en vroegtijdiger antibioticagebruik. Het relatieve belang van andere oorzaken is echter toegenomen: degeneratief kleplijden bij de steeds ouder wordende bevolking treedt meer en meer op de voorgrond.

Bij de hemodynamische afwijkingen van de mitraalklep onderscheidt men de mitraalstenose en de mitraalinsufficiëntie. Mitraalstenose is een verkleining van de oppervlakte van de mitraalklep in diastole (bijvoorbeeld kleiner dan 1 cm<sup>2</sup>). De mitraalinsufficiëntie bestaat uit een onvolledige sluiting van de klep tijdens de systole van het ventrikel. Deze klepgebreken komen uitgebreid aan bod in hoofdstuk 3.

#### 4. ONDERZOEK VAN DE MITRAALKLEP

Het doel van deze paragraaf is een inzicht te verschaffen omtrent gangbare methoden voor onderzoek van het hart en de mitraalklep. Verder in dit werk wordt gebruik gemaakt van metingen bij patiënten met behulp van een aantal van deze methoden. De resultaten die met deze methoden worden bekomen moeten geïnterpreteerd worden. Hierop wordt teruggekomen in de desbetreffende hoofdstukken.

##### 4.1. Anamnese

Anamnese staat voor de beschrijving van de klachten en ziekteverschijnselen zoals die door de patiënt naar voren worden gebracht, alsmede van de medische voorgeschiedenis van de patiënt. Beschrijving van de mededelingen van derden is de hetero-anamnese. De belangrijkste klachten die door hartpatiënten worden geuit, zijn : pijn, kortademigheid (dyspnoe) en hartkloppingen (palpitaties).

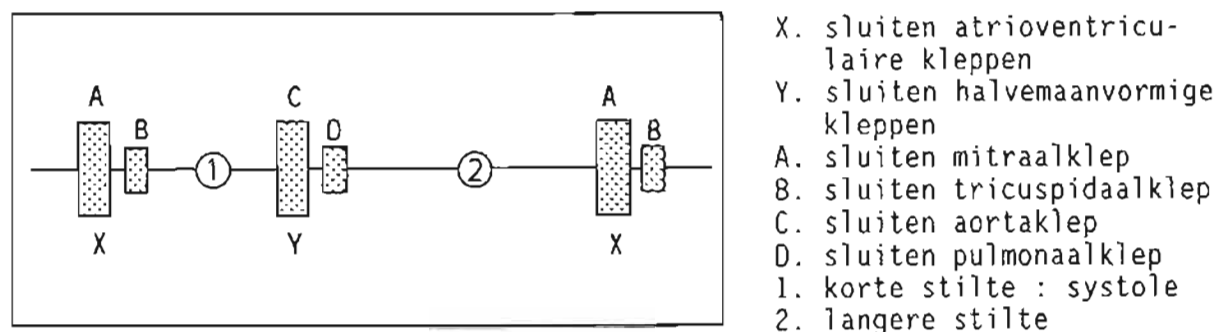
##### 4.2. Lichamelijk onderzoek

Naast inspectie (onderzoek met behulp van de ogen), palpatie (aftasten met de hand of met één, twee of drie vingers) en percussie (uitgevoerd door met de losjes gebogen middelvinger van de ene hand te kloppen op de middelste vingers van de niet drukkende, maar wel goed aansluitend op de huid van de patiënt liggende vingers van de andere hand), hoort ook auscultatie tot de lichamelijke onderzoeksmethoden naar kwalen van het hart.

Auscultatie is het belangrijkste onderdeel van het fysisch diagnostisch onderzoek van het hart en wordt uitgevoerd met behulp van de stethoscoop. Men onderscheidt harttonen die altijd aanwezig zijn en hartgeruisen die meestal op een hartgebrek wijzen. Iedere systole gaat gepaard met twee harttonen. De eerste toon wordt teweeggebracht door de sluiting van de atrioventriculaire kleppen. Deze toon is iets gerekt, met een aanzwellend begin en een uitstervend einde. De tweede toon ontstaat door de sluiting van de aorta- en pulmonaalklep. Deze toon is kort, zonder crescendo en decrescendokarakter.

Tussen de eerste en de tweede toon is er een korte stilte, tussen de tweede en de eerste van de volgende cyclus heerst een iets langere stilte. Deze stille fasen corresponderen respectievelijk met de systole en de diastole van het hart (figuur 17).

Stenose van de mitraalklep wordt gekenmerkt door een luide kloppende eerste toon. Een soufflé (abnormaal geruis) die ontstaat tijdens de stilte tussen de tweede toon en de eerste toon van de volgende cyclus is de diastolische soufflé. Bij vernauwing van de mitraalklep zal een diastolische soufflé ontstaan door de bemoeilijkte stroming van het bloed in het linker ventrikel tijdens de diastole. De mitraalklepopening gebeurt kloppend en geeft aanleiding tot een mitraalopeningsnap (specifiek geluid). Deze openingsnap is hoorbaar kort na de tweede toon.



Figuur 17 : Harttonen.

#### 4.3. Röntgenonderzoek van het hart

Het röntgenonderzoek omvat het doorlichten en het fotograferen van de thorax (borstkas) en soms ook angiocardiografie of coronarografie.

##### 4.3.1. Röntgendoorlichting

Bij doorlichting van de thorax kan men de bewegingen van het hart en de grote vaten onderzoeken, alsmede de beweging van het middenrif. Tevens kan een mogelijk aanwezige kalkafzetting in de hartkleppen worden gelokaliseerd.

#### 4.3.2. Röntgenfotografie

In tegenstelling tot de doorlichting verschaft de foto van de thorax een statisch beeld. Het voordeel hiervan is dat men de bevindingen vastlegt en dat men deze kan vergelijken met mogelijk later opnieuw te maken foto's. Soms worden slikfoto's gemaakt. Daarbij slikt de patiënt contrasthoudende vloeistof tijdens het maken van de opname, waardoor op de foto de slokdarm zichtbaar wordt. Deze loopt vlak achter het hart en geeft vooral aanwijzingen over de grootte van het linker atrium. Bij mitraalstenose is het linker atrium vergroot, waardoor een uitbuiging van de slokdarm naar achteren ontstaat.

#### 4.3.3. Angiocardiografie

Bij angiocardiografie worden de holten van het hart en de grote vaten op röntgenfilm zichtbaar gemaakt door inspuiting van contrast via een catheter. Hierbij moeten in snelle opeenvolging vele foto's uit verschillende invalshoeken worden gemaakt (seriefotografie). Beter is het gebruik van een cinecamera, waarbij de verdeling van de contraststof door het hart en de vaten zonder onderbrekingen wordt gefilmd. Bij selectieve angiocardiografie wordt het contrast door een hartcatheter rechtstreeks in het hart gebracht. De catheter wordt door de aders tot in het rechterhart opgevoerd of door de slagaders tot in het linkerhart. Met behulp van microapparatuur die via de catheter met de hartholten in verbinding staat, kan de druk in die holten tijdens de verschillende fasen van de hartcyclus worden gemeten. Ook kan men het slagvolume van het hart (hartdebit ofwel hartminuutvolume) en de doorsnede van de verschillende ostia berekenen. Voorts kan men de perifere weerstand in de kleine en in de grote bloedsomloop door berekening vaststellen. Tenslotte is het mogelijk chemische bepalingen te doen, zoals de zuurstofverzadiging van het bloed in de hartholten en de grote vaten.

#### 4.3.4. Coronarografie

Coronarografie is de selectieve angiografie van de kransslagaders. Men spreekt ook wel van coronaire arteriografie. Een veel gebruikte methode hierbij is die van Judkin [8], waarbij men twee catheters, met verschillend

gebogen uiteinde voor de rechter en de linker kransslagader, gebruikt. Het inbrengen van contrast in vernauwde of spastische coronaire vaten houdt enige risico's in. De plaatselijke druk wordt dan ook tijdens het onderzoek voortdurend gecontroleerd, evenals het electrocardiogram of de registratie van de elektrische activiteit van het hart.

#### 4.4. Elektrocardiografie

Iedere spier die zich samentrekt veroorzaakt elektrische verschijnselen. De hartspier vormt geen uitzondering op deze regel. Het electrocardiogram (EKG) is de met een galvanometer verrichte registratie van de elektrische stroom die ontstaat bij de depolarisatie en de daarop volgende repolarisatie van het myocard. Hierop is reeds ingegaan in hoofdstuk 1.

Om de elektrische activiteit van het hart te registreren, worden elektrische contactplaatjes (elektroden) op het lichaam plaatst. Men kiest daar verschillende vaste plaatsen voor en deze verschillende afleidingen leveren elk een EKG met een specifieke vorm op. De op de patiënt geplaatste elektroden zijn met draden verbonden aan de galvanometer. Tussen de elektroden en de huid wordt een geleidende pasta aangebracht. De registratie geschiedt op millimeterpapier dat met een zekere snelheid wordt voortbewogen. Iedere contractie bestaat uit :

- een eerste uitwijking, de P-top met kleine amplitude; deze komt overeen met de depolarisatie van de atria;
- een interval zonder tekenen van activiteit, overeenkomend met de atrioventriculaire geleiding;
- het kamercomplex bestaande uit snelle zwenkingen van korte duur en vrij grote amplitude : het QRS-complex;
- een laat positieve zwenking van langere duur en vrij grote amplitude die overeenkomt met de repolarisatie van de kamers : de T-top;

Het EKG is een belangrijk hulpmiddel van de cardioloog bij de diagnose van hartritmestoornissen, hypertrofie van de hartspier, ziekten van de kransslagaders, myocarditis en pericarditis. Het speelt tevens een belangrijke rol bij de intensieve bewaking van ernstige zieke patiënten.



#### 4.5. Catheterisatie

Catheteriseren van het hart is het opvoeren van een speciale catheter (dunne slang) door de perifere bloedvaten tot in het hart.

##### 4.5.1. Catheteronderzoek van het rechterhart

Men voert de catheter op door de aders. Het inbrengen geschiedt op de röntgentafel, opdat het op het scherm kan worden gevolgd en later, tijdens het onderzoek, foto's en films kunnen worden gemaakt. De catheter wordt ter hoogte van de liesplooi of de elleboogplooi ingebracht en via de aders door het rechter atrium, het rechter ventrikel en de arteria pulmonalis opgevoerd.

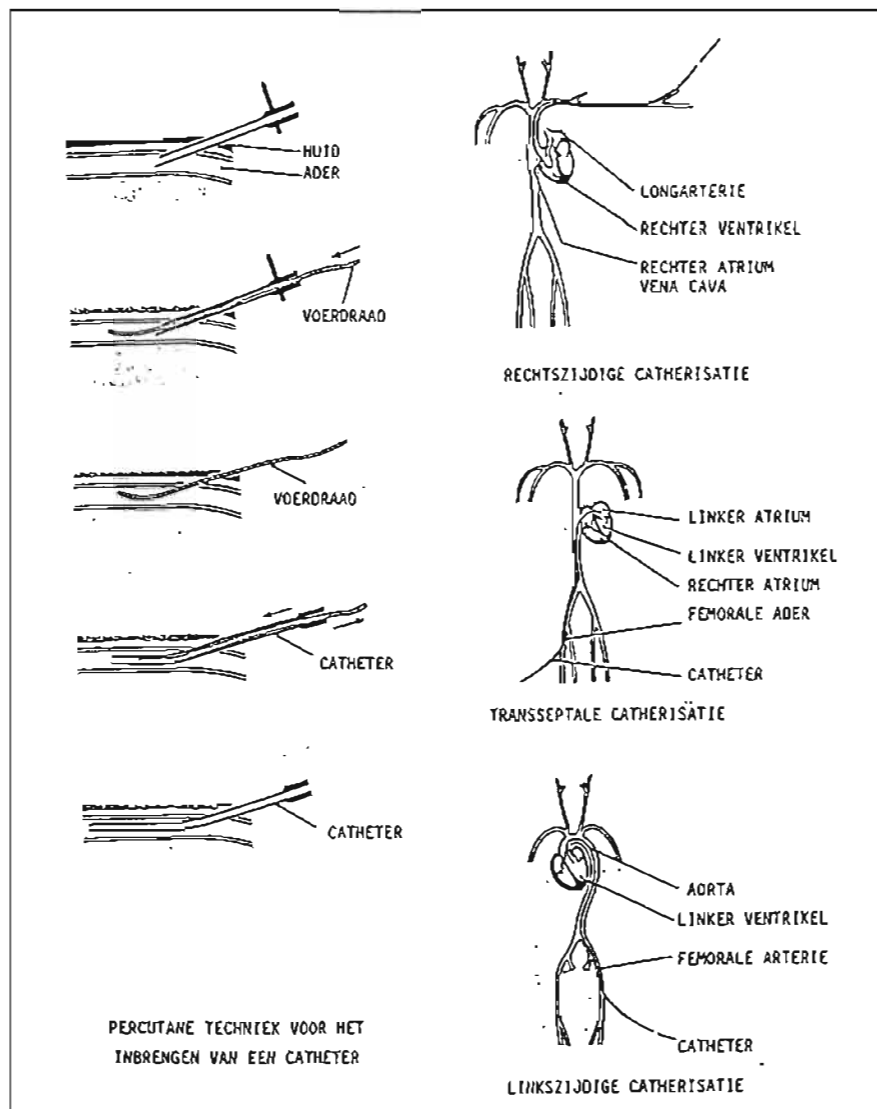
Allereerst kan men de druk in de verschillende holten gaan meten. Deze meting geschiedt met een elektrische manometer of door middel van een in de catheter aanwezige vloeistofkolom. Het drukverloop (druk het hoogst tijdens de systole en het laagst tijdens volledige relaxatie in de diastole) wordt op een bewegende papierstrook geregistreerd. Door de catheter kan men ook bloedmonsters afnemen op verschillende niveaus en in die monsters de opgeloste gassen, zuurstof en koolzuur meten. Deze metingen zijn van belang bijvoorbeeld bij het bestaan van abnormale verbindingen tussen het rechter en het linkerhart. Voorts kan men met thermodilutietechnieken het hartdebiet bepalen (zie hoofdstuk 7). Nog meer onderzoekingen zijn mogelijk, zoals het opnemen van het EKG, het bestuderen binnen in de holte van het hart van het geleidingsstelsel en het opleggen van een kunstmatig ritme door het toedienen van elektrische prikkels. Uiteraard kan men met de catheter ook angiocardiografisch onderzoek verrichten door inspuiten van contraststof doorheen de catheter in het rechter ventrikel of arteria pulmonalis.

##### 4.5.2. Catheteronderzoek van het linkerhart

Vanuit technisch oogpunt is de linkszijdige catheterisatie moeilijker dan de rechtszijdige. Hiervoor wordt de catheter retrograad vanuit een perifere arterie in lies- of elleboogplooi tot in het hart geschoven. Het inbrengen geschiedt meestal transcutaan (dwars door de huid prikken in lies- of elleboogplooi tot in de slagader). Zodra er bloed naar buiten vloeit,

brengt men doorheen de naald een soepele voerdraad of leidraad naar binnen. Men schuift de catheter die van binnen hol is over de voerdraad en voert ze vervolgens samen op. Omdat de soepele voerdraad reeds in de arterie ligt, vindt de catheter zonder moeite of schade de goede weg. Deze techniek werd ontwikkeld door Seldinger.

Een andere minder gangbare techniek is de transseptale benadering van het linkerhart. De catheter wordt in het rechter atrium gebracht. Daarna wordt het septum tussen de beide atria met de top van de catheter doorboord. De catheter is dan in het linker atrium en kan van daar in het linker ventrikel of in de longader worden geschoven.



Figuur 18 : Catheteronderzoek van het hart.

#### 4.5.3. Vloeistofgevulde catheter-manometersysteem

Op Kritieke Afdelingen zoals Intensieve Zorgen en Operatiezaal wordt voor invasieve bloeddrukmetingen tot op heden hoofdzakelijk gebruik gemaakt van vloeistofgevulde drukmeetsystemen. Hierbij wordt een catheter via een daartoe gemaakte opening in een bloedvat van arm of been gebracht. Het opschuiven van de catheter kan geschieden onder röntgencontrole met behulp van een in de holte gebrachte geleidingsdraad. Het ene uiteinde van een naald of catheter mondt uit in een bloedvat terwijl het andere uiteinde verbonden is met een manometer. Eén zijde van de manometer is opgebouwd uit een dun membraan dat vervormt als de druk gewijzigd wordt. Door meting van deze verplaatsing krijgt men een aflezing van de druk. Zo een diafragma is meestal opgebouwd uit fosfor, brons, beryllium, koper of andere metalen. Door middel van transducers kunnen de drukoscillaties omgezet worden in elektrische signalen die versterkt en zichtbaar gemaakt kunnen worden. Het geheel wordt vloeistofgevuuld catheter-manometersysteem genoemd. Er bestaan verschillende soorten transducers, die echter alle gemeen hebben dat een membraan door de bloeddruk meer of minder ingedrukt wordt. Deze verplaatsing kan op vele manieren worden geregistreerd : weerstandsvariatie in een elektrische geleider, verandering in inductantie van een winding of in de inductieve koppeling tussen twee windingen, capacitief, optisch, ...

Deze methode vindt veel toepassing omdat ze relatief goedkoop, eenvoudig en geschikt is voor de kleine bloedvaten. De nadelen van deze drukmeetsystemen zijn bekend en bestaan hoofdzakelijk uit :

- niet eenvoudige installatie (het ijken van het nulniveau van de meting, het verwijderen van luchtbelllen);
- gemakkelijke foutintroductie door eventuele aanwezigheid van luchtbelllen die de dynamische eigenschappen beïnvloeden;
- het ontstaan van een ongedempte overdrachtskarakteristiek als gevolg van het tweede orde karakter van het systeem, wat leidt tot :
  - \* weergave van te hoge systole en te lage diastole waarden;
  - \* verstoring van de signaalmorfologie;
- gebruik van een continue spoelsysteem ter vermindering van verstopping van de catheter door klontervorming die de vochtbalans ongewenst kan beïnvloeden;

- beïnvloeding van de stroming en de druk in het bloedvat waarin de catheter is aangebracht;
- mogelijke hoogteverschillen tussen catheteropening en transducer;
- artefacten in de drukregistratie door bewegingen van de catheter;
- beïnvloeding van de afgelezen drukwaarde als gevolg van de stuwdruk.

#### 4.5.4. Cathetertiptransducer

Een alternatieve oplossing bestaat erin drukmetingen uit te voeren met een cathetertiptransducer ("Microchip pressure transducer") of gewoonweg tipcatheter. Deze techniek wordt reeds sporadisch gebruikt in Catheterisatie-labo's. Bij deze drukmeter is de transducer geminiaturiseerd aan het uiteinde van de catheter (de "tip") aangebracht. Het meest gebruikte type heeft silicon-rekstrookjes op het membraan gemonteerd. De elektrische aansluiting geschiedt via draadjes in de catheter. Kenmerkend bij deze tipsensoren is de eliminatie van het fluïdum dat moet zorgen voor het overbrengen van de druk.

Het principe van een cathetertipmanometer kan zijn :

- inductief : een ijzerkern wijzigt bij verplaatsing de zelfinductie van een spoeltje. Dit laatste maakt deel uit van een elektrische trillingskring, waarvan de frequentie door een discriminatorschakeling in een elektrische spanning wordt omgezet.
- resistief : draden van weerstandsmateriaal zijn om de wand van een cylinder gewonden die uitzet onder invloed van de te meten druk; de weerstand ervan wordt in een brugschakeling gemeten.
- capaciteef : de membraanverplaatsing wordt gemeten als capaciteitsverandering in een brugschakeling die door een kristaloscillator gevoed wordt.
- optisch : de verplaatsing van een aan de binnenzijde verzilverd membraan wordt gemeten via de lichtreflectie. In de catheter bevinden zich daartoe twee fiberglasbundels voor de licht toe- en afvoer.

Niettegenstaande deze techniek in principe moet leiden tot meer accurate metingen van de bloeddruk zijn toch ook hier een aantal nadelen bekend zoals:

- kostprijs (ongeveer 10 x meer dan meting met een vloeistofgevuuld systeem);
- risico op fibrillatie en beschadiging van het myocard en de kleppen (metalen tip) bij langdurig verblijf van de catheter in de patiënt;
- tot op heden te weinig ervaring voor zowel rechterhart applicaties als continue meting gedurende meerdere dagen;
- de catheter is stug wegens de constructie van de transducer en de draden in de wand en is dus moeilijker in te brengen;
- minimum beschikbare diameter groter dan bij de manometercatheter dus ongeschikt voor de pediatrice;
- bij breuk van membraan of catheter kan een directe elektrische verbinding met het lichaam ontstaan. De meerschakeling dient dus van een geïsoleerde ingang te zijn voorzien. Dit aspect is veiliger gerealiseerd bij de externe druktransducer;
- bij ingebrachte catheter is het moeilijk het nulniveau van de meting te ijken. Soms wordt hiervoor het lumen van de catheter zelf gebruikt, of een afzonderlijke cathetermanometer aangebracht.

#### 4.5.5. Besluit

In het algemeen worden de volgende eisen gesteld aan een systeem voor bloeddrukmeting in hart en bloedvaten :

- hoge stabiliteit van de nulwaarde;
- geringe temperatuurs- en vochtigheidsafhankelijkheid;
- ongevoelig voor versnellingskrachten;
- steriliseerbaar;
- gemakkelijk te hanteren bij inbrengen;
- minimale afmetingen;
- eenvoudige en nauwkeurige calibratie.

#### 4.6. Fonocardiografie

Het fonocardiogram registreert de tonen en geruis die uit het hart afkomstig zijn. Dit gebeurt op zich voortbewegend papier en geschiedt met een grotere nauwkeurigheid en gevoeligheid van die van het menselijk oor.

Gelijktijdig worden het EKG en de perifere (zich aan de buitenkant bevindende) pols geregistreerd, waardoor de plaats van een geruis of soufflé binnen de hartcyclus nauwkeurig wordt vastgelegd. Hieruit kan men gevolgtrekkingen maken omtrent de ziekelijke betekenis van de afwijking.

Fonocardiografie wordt verricht in een geluiddichte en trillingsvrije ruimte, ten einde storende invloeden van buitenaf te voorkomen. Het opnemen van de geluiden uit het hart geschiedt met kleine, op de borst geplaatste microfoons.

#### 4.7. Echografie

##### 4.7.1. Inleiding

Echografie staat voor een ultrasoon onderzoek voor de evaluatie van de werking van het hart. Het is een niet-invasieve of onbloedige methode. Dit betekent dat er geen naalden, catheters of röntgencontrastmiddelen in het hart- en vaatstelsel worden gebracht. Invasieve werkwijzen gaan onvermijdelijk met een zekere mate van pijn en ongerief gepaard en zijn bovendien niet van alle risico ontdaan. Met behulp van echografie kunnen de bewegingen van de hartspier en van de hartkleppen nauwkeurig worden vastgesteld. Het principe bestaat uit het meten van de terugkaatsing (echo) van ultrasoon geluid. Dit geluid bestaat uit trillingen die zo snel op elkaar volgen dat zij door het menselijk gehoororgaan niet kunnen worden geregistreerd.

Aanvankelijk was er een zekere terughoudendheid van de clinici ten overstaan van echografie gezien de vrij moeilijke fysica en electronica die achter deze techniek schuilt. Momenteel is twee-dimensionale, M-mode en Dopplerechografie een routinegewijze niet-invasieve onderzoekstechniek in de cardiologie.

Klinische toepassingen van echografie zijn legio. Zo ook voor de studie van de mitraalklep is de echograaf (toestel waarmee echografie wordt gedaan) een zeer waardevol diagnostisch instrument. Bij mitraalstenose kan men de mate van vernauwing vaststellen en tevens de nog aanwezige elasticiteit, de dikte en de mate van kalkafzetting in de kleppen. Bij mitraalinsufficiëntie

draagt echografie ertoe bij de oorzaak van dit klepgebrek op te sporen. Zo is een reumatische insufficiëntie te onderscheiden van een klepprolaps en van bacteriële endocarditis met vegetaties op de kleppen. Bij verkalking van de annulus zijn dikke echo's juist onder het vlak van de mitraalkleppen waarneembaar. Een scheur van de chordae tendineae verraadt zich door een chaotisch bewegingspatroon van de kleppen.

Bij patiënten bij wie een kunstmatige hartklep is ingebracht, is echografie een waardevol hulpmiddel om de doelmatige werking van de klep te controleren. Lekkage of het ontstaan van vegetaties door bacteriële ontsteking van het endocard kunnen op die manier vroegtijdig worden opgespoord (zie hoofdstuk 5).

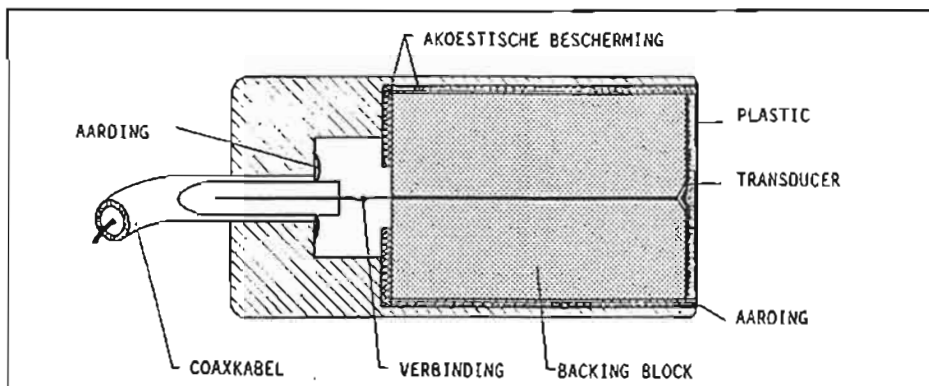
#### 4.7.2. Fysische principes van ultrasone diagnose

Bij echografie worden geluidstrillingen (of -golven) met een frequentie van 1 tot 20 miljoen per seconde (1 tot 20 MHz) opgewekt. Reeds bij 20000 trillingen per seconde ligt de bovengrens van het geluid dat het menselijk gehoororgaan kan registreren. Ultrasoon "horen" berust op het registreren van energie die door een grensvlak tussen twee soorten materie van verschillende akoestische dichtheid als echo wordt teruggekaatst. Bij geluid bestaat deze energie uit luchtrillingen, ook luchtgolven genoemd. Het zijn longitudinale golven. Dit betekent dat het medium waarin de golven voortbewegen, in de richting van de uitbreidende golf voor- en achterwaarts zullen bewegen om een evenwichtspositie. Door de oscillaties van deze deeltjes ontstaan periodieke drukvariaties in het medium. De voortplantingssnelheid in biologische materialen wordt bepaald door de dichtheid en de samendrukbaarheid van het medium. Voor weefsels wordt een gemiddelde waarde van 1540 m/s aangenomen.

De doordringbaarheid van materie voor geluidsgolven (de geluidsdichtheid) wordt akoestische impedantie genoemd. Ook levend weefsel heeft zulk een impedantie, die naargelang van de soort van het weefsel verschillend is. Op ieder grensvlak tussen twee soorten weefsel van verschillende dichtheid dat loodrecht door de geluidsgolf getroffen wordt, kaatst een gedeelte van het geluid als echo terug. Zo ontstaat een echo bij de overgang van spierweefsel naar bloed of van spierweefsel naar luchthoudend longweefsel. Hoe groter het

verschil in akoestische impedantie tussen twee weefsels, hoe sterker de teruggekaatste echo. Daarom wordt een contactgel gebruikt om de impedantie aan te passen tussen lucht en weefsel (patiënt).

Een belangrijk bestanddeel van de echograaf is de sonde die bij het onderzoek op de borst van de patiënt wordt geplaatst. In die sonde bevindt zich een piëzo-elektrisch kristal waarin hoogfrequente (ultrasonore) trillingen worden opgewekt en uitgezonden. Dit effect werd door Curie in 1880 ontdekt. Als over sommige materialen (kwarts, toermalyn, bariumtitaanaat, loodzirconaat) een elektrisch veld wordt aangelegd, gaan deze materialen beurtelings uitzetten en inkrimpen en vice versa : bij onderwerping aan een verschillende druk zal een wisselspanning ontstaan. Bijgevolg dient hetzelfde kristal als ontvanger van de teruggekaatste geluidsgolven die bij de overgang van het ene naar het andere weefsel optreden, de echo's. Hoe langer het duurt tot de echo terugkeert, des te verder is het betreffende grensvlak van de transducer en dus van de borstwand verwijderd. Figuur 19 toont schematisch een dergelijke ultrasone diagnostische sonde. Het eigenlijke zend-ontvangstkristal is het dunne deel rechts ("transducer"). Ervoor zit een beschermlaagje ("plastic") en erachter een akoestisch absorberende stof ("backing block") om te voorkomen dat er energie naar achter zou uitgestraald worden. De dikte van het kristal bepaalt welke frequentie optimaal zal opgewekt worden. Voor een andere frequentie dient men van sonde te wisselen. Hoe hoger de frequentie, hoe hoger de resolutie (kleinste afstand nodig om twee afzonderlijke punten gescheiden te zien). De absorptie is echter ook evenredig met de frequentie. Het komt er dus op aan een compromis tussen deze twee tegengestelde wetmatigheden te vinden.



Figuur 19 : Ultrasone sonde.

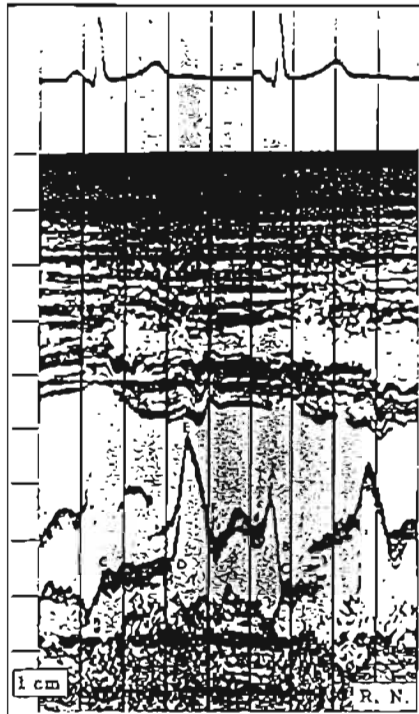


Terugkerende echo's van de patiënt worden door het piëzo-elektrisch kristal van de sonde in elektrische spanningen omgezet. Deze signalen kunnen dan verder elektronisch versterkt en gevisualiseerd worden op een monitorscherm. Verschillende systemen worden toegepast om bruikbare echobeelden te verkrijgen : A-mode, B-mode, M-mode en systemen om twee-dimensionale beelden te verkrijgen.

#### 4.7.3. M-mode echografie

Naarmate de hoek waaronder het ultrasone geluid de weefselovergang treft de  $90^\circ$  benadert, zal het teruggekaatste signaal sterker zijn en een grotere amplitude op het beeldscherm van de echograaf teweegbrengen. Men verkrijgt een aantal verschillende amplitudes op verschillende afstand van elkaar waaruit men de afstand van de verschillende structuren van het hart tot de borstwand en ten opzichte van elkaar kan berekenen. De weergave van een echo op deze wijze wordt aangeduid als A-mode (A = amplitude). Bij de B-mode worden de echo's door een intensiteitsmodulatie afgebeeld (B = brightness). De B-mode op zichzelf is niet zo erg nuttig, maar vormt wel de basis voor de M-mode.

Bij het hart zijn alle weerkaatsende oppervlakken in beweging en hun afstand tot de sonde wisselt voortdurend. Men kan nu de echo's van achtereenvolgens uitgezonden korte signalen in het verloop van de tijd op een beeldscherm of op fotografisch papier gaan registreren. Het toestel is in staat per seconde duizend afzonderlijke signalen uit te zenden. Er ontstaan dan vele echo's kort na elkaar die samen een aantal lijnen vormen die de bewegingen van de verschillende delen van het hart en van kleppen in het verloop van systole en diastole nauwkeurig weergeven. Deze wijze van weergeven, die te vergelijken is met de weergave van de elektrische activiteit van het hart op het EKG wordt M-mode genoemd (M = motion). Een voorbeeld is afgebeeld in figuur 20 waarin op de ordinaatas de afstand tussen beide klepbladen af te lezen is in functie van de tijd (abcisas) zowel systole als diastole. Het EKG kan simultaan en synchroon afgebeeld worden. Door de afstandscalibraties kunnen afstanden (diameters, diktes, klepuitwijkingen, ...) onmiddellijk gemeten worden en door de verhouding afstand tot tijdseenheid kunnen snelheden van bewegende structuren bepaald worden.



Figuur 20 : M-mode van de beweging van de mitraalklepbladen.

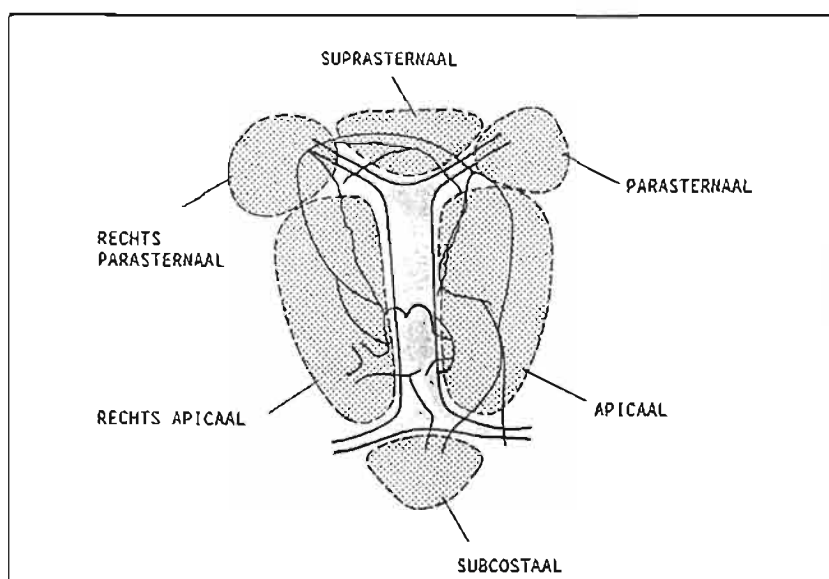
In de snelle vullingsfase opent de mitraalklep eerst snel (van punt D tot punt E) en sluit daarna gedeeltelijk (van punt E tot punt F). Gedurende de diastasis kan de mitraalklep gedeeltelijk soms terug openen. Na deze vullingsfase heropent de mitraalklep ten gevolge van de atriale contractie tot een maximale opening (punt A). Vervolgens sluit de klep snel tijdens de atriale relaxaties (van punt A tot punt C). In punt C is de klep volledig gesloten. Het punt B, symbool voor het tijdstip waarop de ventriculaire systole aanvangt, is vaak afwezig in het echocardiogram. Het achterste klepblad vertoont een verloop in spiegelbeeld van het voorste klepblad. De amplitudes zijn echter beduidend kleiner. Dezelfde nomenclatuur als voor het voorste klepblad, voorzien van een accent, wordt gebruikt.

#### 4.7.4. Twee-dimensionale echografie

De M-mode geeft een doorsnede volgens een één-dimensionale as. Indien twee-dimensionale beelden gewenst zijn, bestaan hiertoe verschillende mogelijkheden. Door achtereenvolgend met een aantal naast elkaar geplaatste kristallen ultrasoon geluid te produceren en de echo's te registreren, voegt men een tweede dimensie aan het onderzoek toe. Men verkrijgt dan een dwars-

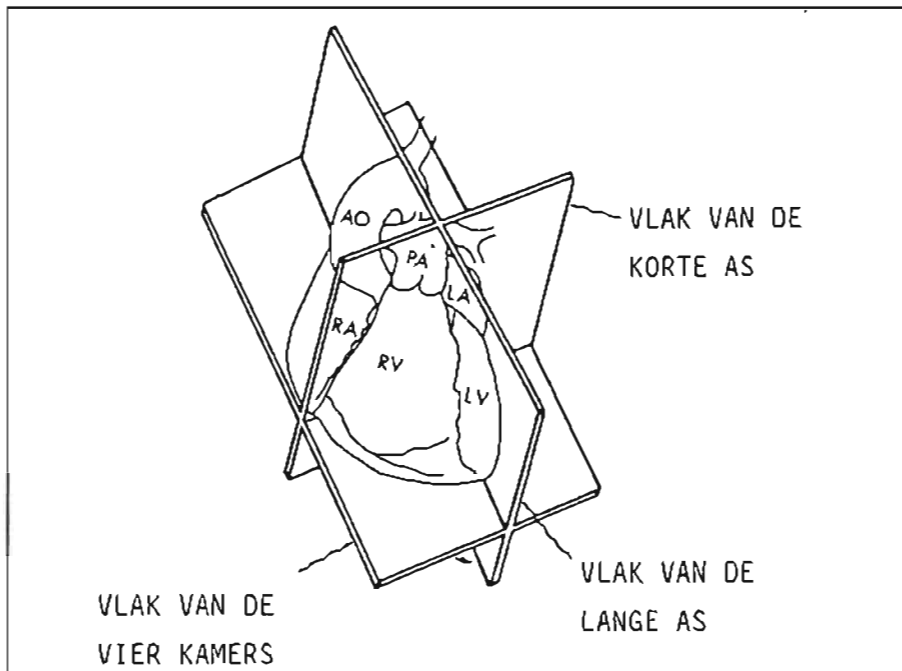
doorsnede van het gehele hart en men spreekt van twee-dimensionale echografie (2D echografie) (foto's 1 en 2). Men kan ook een tweedimensionaal beeld verkrijgen door in een zeer korte tijd echo's te registreren die afkomstig zijn van een in een driehoekige sector uitgezonden ultrageluid. Hierbij maakt de transducer snelle zwaaibewegingen die elektronisch worden bestuurd.

Bij de analyse van de bekomen twee-dimensionale beelden is het uiterst belangrijk inzicht te hebben in de positie van de sonde tijdens de opname. Figuur 21 presenteert de nomenclatuur inzake positie van de sonde bij twee-dimensionale echografie zoals vooropgesteld door de "American Society of Echocardiography, Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography" [3].



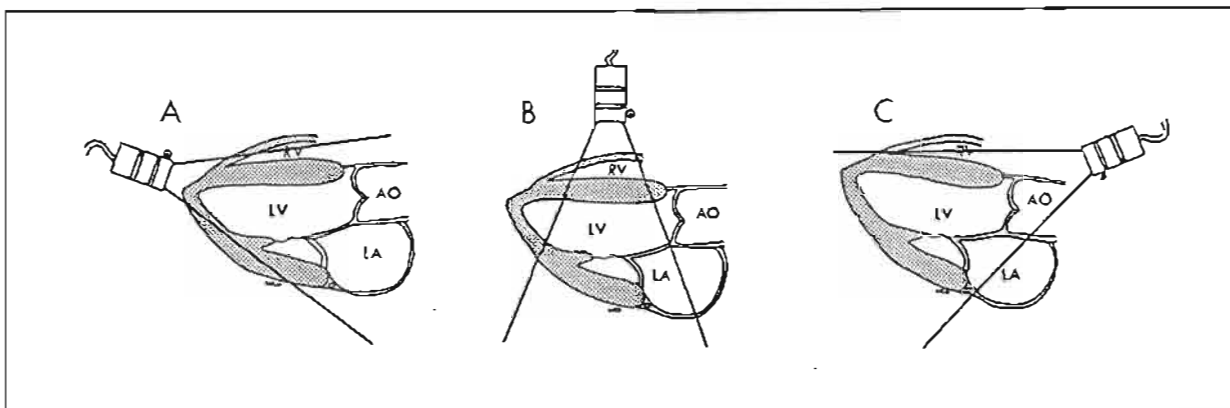
Figuur 21 : Nomenclatuur voor de positie van de sonde bij twee-dimensionale echografie [3].

Tevens stelde de "American Society of Echocardiography" drie orthogonale vlakken voorop voor twee-dimensionale echografische beeldvorming : het vlak van de korte as, het vlak van de lange as en het vlak met zicht op de vier kamers (figuur 22).



Figuur 22 : Nomenclatuur van de drie orthogonale vlakken van twee-dimensionale echografische beeldvorming [3].

Combinatie van de nomenclatuur aangeduid in de figuren 21 en 22 leidt tot drie mogelijke uitgangspunten voor de studie van het linker ventrikel volgens de lange as. Deze zijn schematisch voorgesteld in figuur 23.



Figuur 23 : Echografisch onderzoek van het linker ventrikel volgens de lange as.

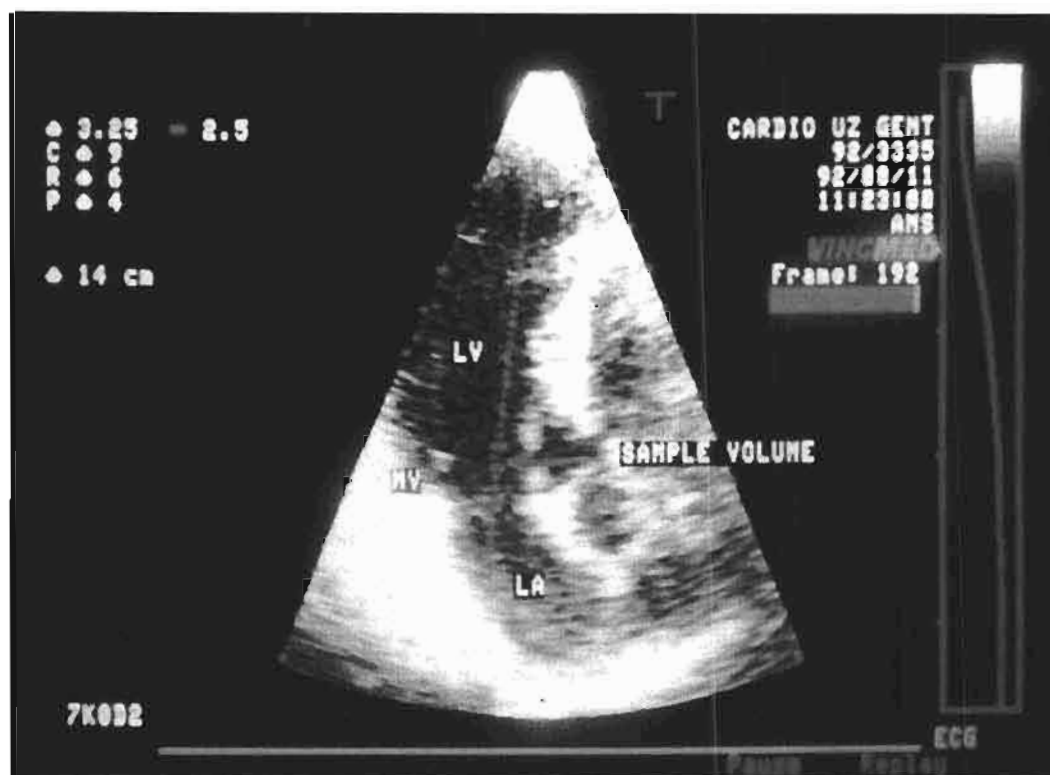


Foto 1 : 2D beeld apicaal lange as.

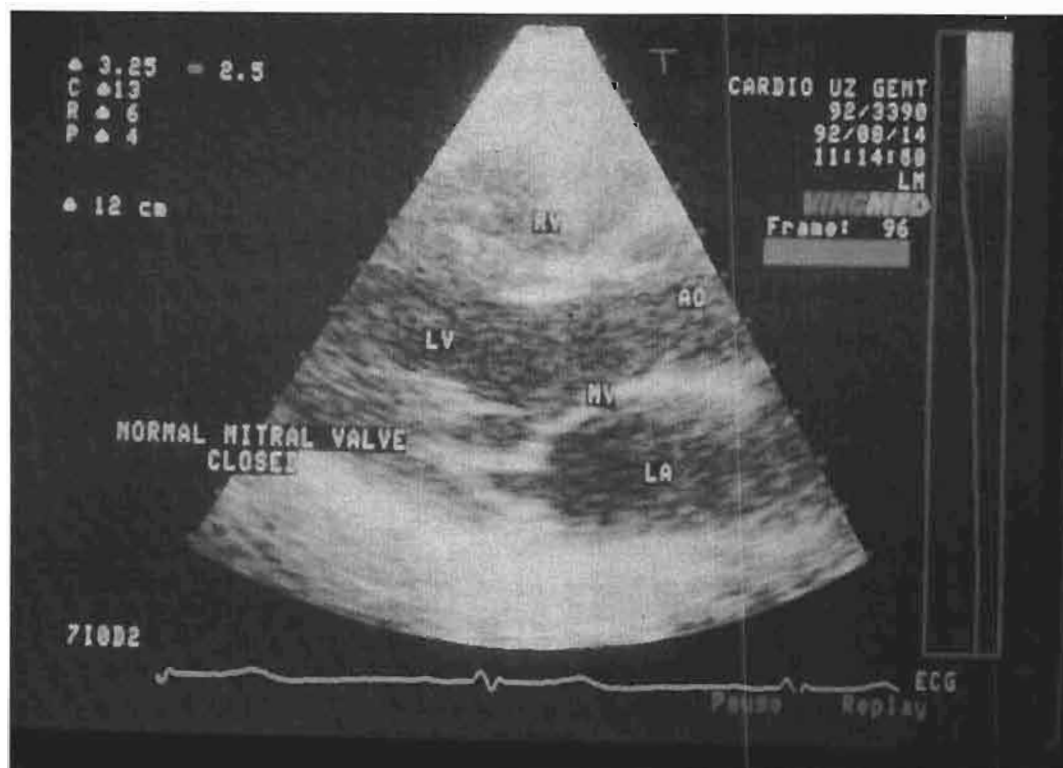


Foto 2 : 2D beeld parasternaal lange as.

#### 4.7.5. Doppler echografie

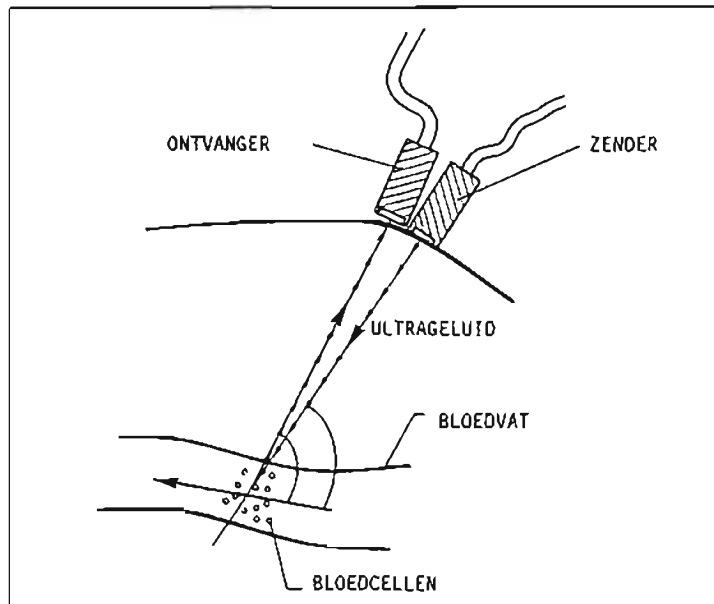
Bij twee-dimensionale en M-mode echografie analyseert men het tijdsinterval tussen uitzenden en terug opvangen van de weerkaatste ultrasone golf. Bij Doppler echografie meet men niet alleen teruggekaatste echo's, maar tevens het verschil in frequentie (golflengte) tussen het uitgezonden en het terug ontvangen ultrasone signaal. Is de echo hoger van frequentie (kleiner van golflengte) dan het uitgezonden signaal, dan betekent dit dat het weerkaatsende oppervlak naar het meettoestel toe komt. Heeft de echo daarentegen een lagere frequentie, dan beweegt het weerkaatsende oppervlak zich van het toestel af. Men meet niet alleen de hoeveelheid teruggekaatste energie, maar ook de beweging ervan. Dit maakt het onderzoek bij uitstek geschikt voor het bestuderen van bewegend weefsel, zoals het bloed. Bij de stroommeting volgens het beginsel van Christian J. Doppler vormen de rode bloedlichaampjes het weerkaatsende oppervlak. De mate waarin het dopplereffect optreedt, is een afspiegeling van de snelheid waarmee de rode bloedcellen de plaats van de meting passeren.

Een ultrasone golf met frequentie  $f_0$  wordt uitgezonden door een transducer naar de bloedstroom binnenin een bloedvat. De gereflecteerde golf wordt ontvangen door de ontvangst-transducer. De frequentie van het ontvangen signaal ondergaat een verschuiving  $\Delta f$  evenredig met de bloedsnelheid :

$$\Delta f = \frac{2v * \cos\theta * f_0}{c}$$

waarin  $\Delta f$  : frequentieverschuiving [Hz];  
 $v$  : bloedsnelheid [m/s];  
 $c$  : voortplantingssnelheid van het geluid [m/s];  
 $\theta$  : hoek tussen de uitgezonden puls en de stromingsrichting;

$$\theta = \frac{\alpha + \beta}{2}$$



Figuur 24 : Fysisch principe van Doppler echografie.

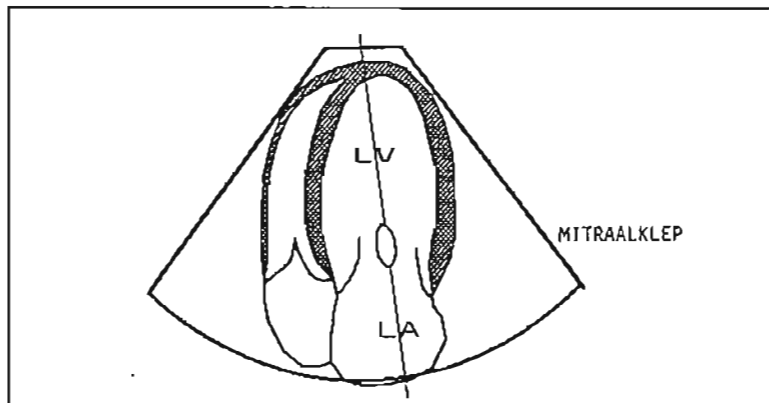
De bovenstaande vergelijking kan herschreven worden als :

$$v = \frac{\Delta f \cdot c}{2f_0 \cos \theta}$$

Daar de rode bloedcellen in relatieve beweging zijn ten overstaan van de transducer en ze zowel als ontvanger en zender optreden, verklaart de factor 2. De voortplantingssnelheid van het geluid wordt constant verondersteld. Hoe lager de frequentie  $f_0$ , hoe hoger de maximaal meetbare snelheid. Een laatste belangrijke invloedsfactor is de hoek  $\theta$ . Deze hoek is nagenoeg niet nauwkeurig meetbaar maar dient steeds kleiner te zijn dan 20 graden ( $\cos 20^\circ = 0.94$ ) bij kwantitatieve metingen.

In de praktijk wordt het Doppler-effect echter voornamelijk toegepast om de stroomsnelheid van het bloed te meten. Daarbij vormen weer de rode bloedcellen het bewegende, terugkaatsende oppervlak. Foto 3 is een in-vivo geregistreerd snelheidsverloop van de transmitraalstroming ter hoogte van de tippen van de mitraalklep (figuur 25). Doppler echografie kan van waarde zijn bij het aantonen van abnormale stromingen in de hartholten. Ook het "lekkende" van een onvoldoende sluitende mitraalklep of de aanwezigheid van een septumdefect verraadt zich soms door het optreden van abnormale stroombewegingen van het bloed binnen het hart.

Een meetstelsel waarbij continu ultrageluid uitgezonden wordt, bezit geen diepteresolutie. Op plaatsen waar lokale bloedstroominformatie gewenst is, maakt men gebruik van gepulste Doppler. Hierbij zendt men een kortdurend ultrasoon signaal uit, telkens op een bepaald tijdstip van de hartcyclus. In tegenstelling met "continuous wave" ultrasoon geluid (CW-Doppler) noemt men dit "pulsed wave" ultrageluid (PW-Doppler). Bij aanwending van deze korte signalen tegelijk met een M-mode echocardiogram is het mogelijk een geheel vlak door het hart te registreren en tegelijk een Doppler-echo van een omschreven plaats binnen het hart te verkrijgen. Zo kan men het meetvolume op de atriumzijde van de mitraalklep richten. Tijdens de diastole is dan een stroming naar de transducer toe te registreren, want het bloed stroomt vanuit het linker atrium via de mitraalopening naar het linker ventrikel. Tijdens de systole is de mitraalklep gesloten en behoort er geen frequentieverschuiving op te treden ter plaatse van de mitraalklep. Is dit wel het geval, en het betreft dan een lekkage van bloed uit het ventrikel naar de atria terug, dan registreert de doppler tijdens de systole een stroombeweging van de transducer af. Men heeft dus te maken met mitraalinsufficiëntie. Men verkrijgt echter enkel kwalitatieve en geen kwantitatieve gegevens. Over de hoeveelheid bloed die tijdens de systole terugvloeit, geeft het pulsed doppler-echocardiogram geen uitsluitsel. Door de herhalingsfrequentie is er tevens een beperking in snelheidsbereik.



Figuur 25 : Snelheidsmeting met behulp van gepulste Doppler ter hoogte van de toppen van de mitraalklep.



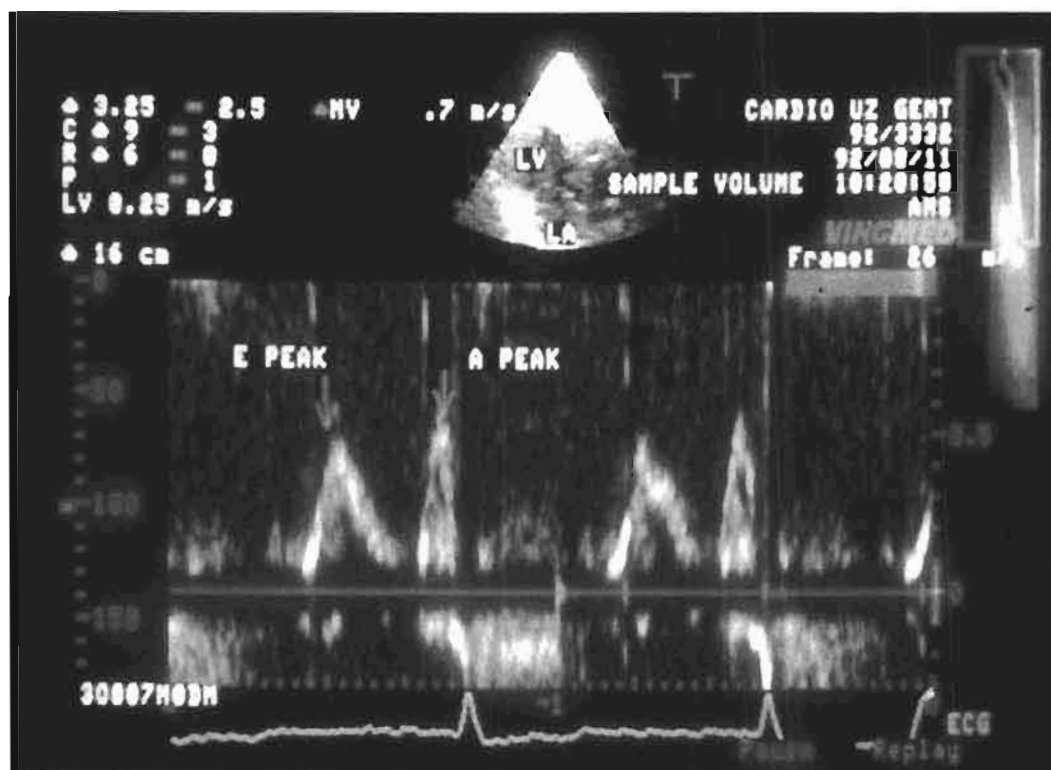


Foto 3 : Transmitraalsnelheidsprofiel gemeten met behulp van gepulste Doppler echografie ter hoogte van de toppen van de mitraalklep.

In de jaren '80 ontwikkelde zich bovendien de "multigate colour coded Doppler" die het mogelijk maakt informatie verkregen via Doppler echografie real-time in kleurenkode te projecteren op het twee-dimensionale echo-beeld. Deze oorspronkelijk militaire ontwikkeling (Moving Target Indication), aangewend om door middel van radardetectie vliegtuigen te onderscheiden van wolken, stelt cardiologen in staat de bloedstroom rechtstreeks te visualiseren. Voorbeelden van kleuren Doppler echografie zijn weergegeven in foto's 4 en 5. Foto 4 toont de stroming doorheen de mitraalklep in het linker ventrikel. Foto 5 toont de mitraalstroming vanuit het linker atrium via transesofagale (doorheen de slokdarm) echografie.



Foto 4 : Stroming door de mitraalklep via transthoracale echografie.

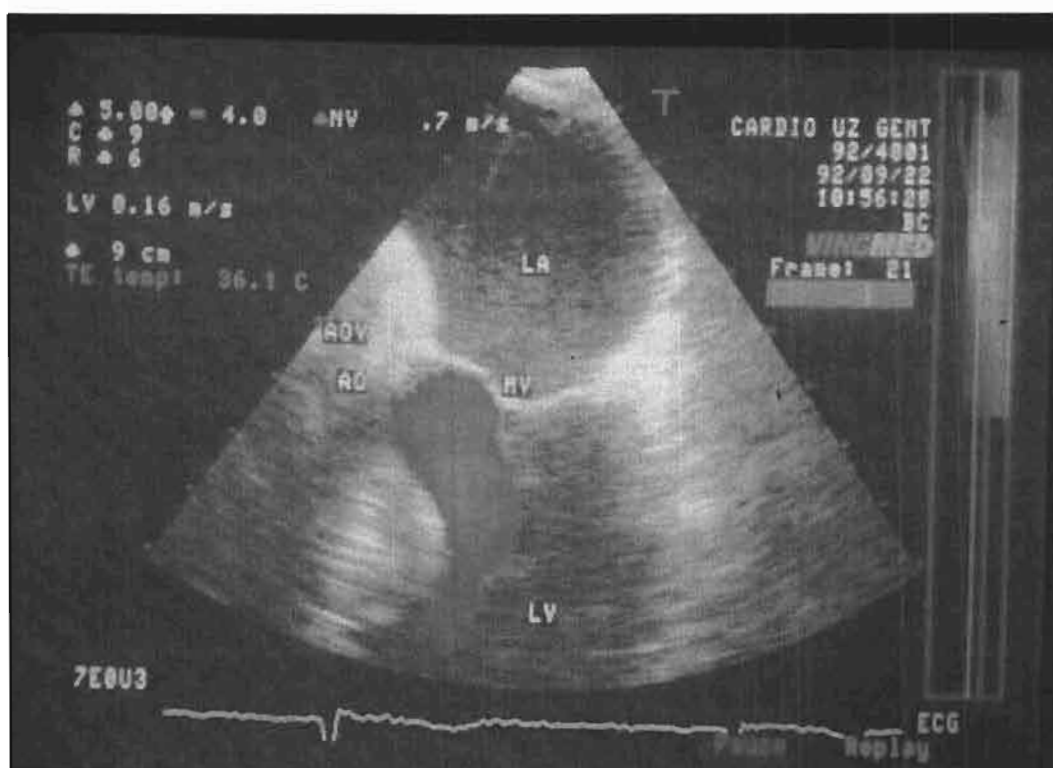


Foto 5 : Stroming door de mitraalklep via transesofagale echografie.

#### 4.7.6. Drie-dimensionale echografie

Recente ontwikkeling laat toe beelfinformatie van diverse vlakken (2D echografie) samen te voegen tot een drie-dimensionaal beeld : 3D echografie. Pavy [9] beschrijft een transducer opgebouwd uit 96 zend- en 32 ontvangstelementen werkend aan een frequentie van 2.5 Mhz. Met behulp van een "volumetrische scanner" wordt het bijvoorbeeld mogelijk het linker ventrikel van een patiënt voor te stellen door een reeks van korte-as beelden gaande van de apex van het ventrikel, doorheen het centrum tot aan de mitraalklep. Dergelijke verscheidenheid aan beelden is met de beschikbare 2D-systemen niet altijd mogelijk in-vivo wegens het beperkt akoestisch venster. Niettegenstaande verder onderzoek vereist is om de ruimtelijke resolutie te verhogen zal 3D echocardiografie ongetwijfeld een belangrijke bijdrage leveren niet alleen tot de voorstelling van anatomische structuren, in het bijzonder bewegende structuren zoals de mitraalklep, maar ook voor de berekening van fysiologische parameters zoals bijvoorbeeld het slagvolume.

#### 4.7.7. Besluit

De echografie vormt een wezenlijke bijdrage tot het verstaan van de cardiale fysiologie en het verstrekken van bijkomende hemodynamische informatie. Het niet-invasieve karakter maakt echografie tot een zeer waardevolle onderzoekstechniek in de cardiologie. Druk en debiet worden echter niet rechtstreeks opgemeten zodat ultrasone informatie toch haar beperking heeft.

#### 4.8. Isotopenonderzoek van het hart

Bij het isotopenonderzoek van het hart spuit men intraveneus een kleine hoeveelheid van een radioactieve oplossing in. De radio-isotoop wordt soms zo gekozen dat hij zich na verspreiding in de bloedbaan selectief aan het hartspierweefsel bindt. Wanneer de binding tot stand is gekomen, wordt de door het hart uitgezonden radioactiviteit door een voor de borst geplaatste scintillatie- of gammacamera in beeld gebracht. Dit beeld is het scintigram, kortweg veelal 'scan' genoemd. Tussen het hart en de camera wordt een collimator geplaatst, die de radioactiviteit van de deeltjes bundelt (zoals een lens in de optica).

Aangezien het een niet-invasieve techniek betreft, die voor de patiënt veel minder bezwarend is dan de invasieve angiocardiografie, gaat het isotopenonderzoek een steeds grotere plaats binnen het totaal van de beschikbare methoden innemen. De ingebrachte dosis radioactiviteit is te verwaarlozen en wordt snel door de nieren uitgescheiden.

Als isotoop gebruikt men meestal technetium 99 M. De isotoop wordt de 'tracer' genoemd. Met isotopenonderzoek kan men een aantal fysiologische gegevens verkrijgen, zoals de grootte van het hartdebiet, de ejectiefractie van de rechter en van de linker kamer en de functie (werking) van een shunt (abnormale verbinding). Eveneens kan de doorbloeding van het myocard worden bepaald, zij het minder nauwkeurig dan met coronaire invasieve arteriografie. Ook anatomische gegevens, zoals het volume van de hartholten en de uitbreiding van een infarct, kunnen worden verkregen.

Bij registratie van de radioactieve straling uit het hart door middel van tomografie - hierbij wordt de straling uit een groot aantal verschillende richtingen opgevangen - verkrijgt men een driedimensionaal beeld van het hart, waarbij de mate van doorbloeding in zwartgrijs of in verschillende kleuren kan worden afgebeeld. Hierbij wordt als tracer thallium-201 gebruikt. Deze thalliumscan is van bijzonder belang voor het vaststellen van de plaats en de uitbreiding van geïnfarceerde gebieden.

5. REFERENTIES

1. BARLOW J.B.  
Perspectives on the mitral valve; F.A. Davis Company, Philadelphia; 1987.
2. DEN OTTOLANDER G.J.H.  
Interne geneeskunde; Scheltema en Holkema, Bohn - Utrecht - Antwerpen; 1983.
3. FEIGENBAUM H.  
Echocardiography; Lea and Febiger, Philadelphia; 1982.
4. GRAF J.H., MELTZER R.  
Echocardiography in mitral valve disease : a review; International journal of cardiac imaging 1 : 189-205; 1986.
5. HATLE L., ANGELSEN B.  
Doppler Ultrasound in Cardiology; Physical principles and clinical applications; Lea and Febiger, Philadelphia; 1985.
6. KALMANSON D.  
The mitral valve; Edward Arnold, Londen; 1976.
7. MC CLUNG J.A., STEIN J.H., AMBROSE J.A., HERMAN M.V., REED G.E.  
Prosthetic heart valves : a review, Progress in cardiovascular diseases, vol.26, nr.3; 1983.
8. JOOSSENS J.V., BOOGAERTS M.A., VERWILGHEN R.L., HOFFMAN C.J., VERMEULEN H.J.  
De grote medische encyclopedie in 15 delen  
Deel 2 : hart en bloedvaten, bloed en bloedbereidende organen, het zenuwstelsel; Uitgeverij HeideLand N.V., Hasselt; 1984.
9. PAYV H., SMITH S., VON RAMM O.  
An improved real time volumetric ultrasonic imaging system; Medical Imaging V, vol. 1443, p. 54-61; 1991.

## HOOFDSTUK 3

---

# HEMODYNAMISCHE EVALUATIE VAN MITRAALKLEPGEBREKEN MET BEHULP VAN ECHOGRAFIE

---

### 1. INLEIDING

In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan twee niet-aangeboren afwijkingen van de mitraalklep : de mitraalstenose en de mitraalinsufficiëntie. De pathologische kenmerken van de stoornissen zijn steeds te classificeren volgens de betrokkenheid van de anatomische componenten van het mitraalklepapparaat : de klepbladen, de commissuren, de chordae tendineae en de papillaire spieren. Echografie is uitgegroeid tot een onmisbare techniek bij de diagnose van mitraalklepgebreken.

### 2. MITRAALKLEPSTENOSE

#### 2.1. Pathologie en therapie

Bij mitraalklepstenose of mitraalstenose is er een verkleining van de oppervlakte van de mitraalklepopening in diastole. In het normale geval heeft deze opening een middellijn van 3 cm en een oppervlakte van 4 à 6 cm<sup>2</sup>. In de regel ontstaan klinische verschijnselen wanneer door stenose het oppervlak van de opening 1 cm<sup>2</sup> benadert of kleiner wordt.

De hemodynamica van een mitraalstenose wordt gekenmerkt door een moeilijke stroming van bloed uit het linker atrium naar het linker ventrikel. De druk in het linker atrium verhoogt en deze verhoging zet zich retrograad voort in de longcirculatie. De verhoging van de druk in de longcapillairen veroorzaakt staze van vocht in het interstitieel weefsel (longoedeem) en in de longblaasjes. Op langere termijn ontstaat er reactioneel een verdikking van de kleinere longarteriolen leidend tot een irreversiebele drukverhoging (pulmonaalhypertensie).

Mitraalklepstenose wordt nagenoeg altijd op één van de volgende manieren veroorzaakt :

- Door acuut gewrichtsreuma (meestal jonge personen) : hierbij veroorzaakt een ontstekingsreactie de fusie van beide klepbladen uitgaande van de commissuren. In diastole vormt de klep als het ware een koepel met sterk vernauwde opening in de top tussen de verdikte vrije randen (rheumatisch kleplijden).
- Door atherosclerose waarbij verkalking optreedt van de mitraalannulus, de klepbladen en de chordae tendineae. Deze vorm doet zich nagenoeg uitsluitend voor bij ouderen. De klep krijgt veelal het aspect van een diafragma of van een trechter. De klepbladen zijn dan te vergelijken met half openstaande, geblokkeerde deuren (degeneratief kleplijden).
- Een congenitale (aangeboren) mitraalstenose treft men zeer zelden aan.

Onderzoek naar stenose kan gebeuren op verschillende manieren en met verschillende middelen. Zo kunnen ervaren clinici door auscultatie (zie hoofdstuk 2) van het hart een eerste diagnose stellen. Een aanvullend onderzoek kan dan zijn : röntgenonderzoek (soms ziet de hartfiguur er normaal uit), elektrocardiografie (het EKG kan een normaal beloop vertonen), fonocardiografie (voor het bepalen van de graad van de stenose : hoe korter de tijd tussen de tweede harttoon en de openings-"snap" van de mitralis, hoe kleiner de beschikbare klepoppervlakte), hartcatheterisatie met metingen van de druk in de longcapillairen als maat voor de druk in het linker atrium, en echografie.



Figuur 1 : Mitraalklepstenose gezien vanuit het linker ventrikel.

Bij de behandeling van de mitraalklepstenose maakt men een onderscheid tussen de medische en de heelkundige behandeling. Bij milde vormen streeft men vooral naar het vertragen van het hartritme. Hierdoor verlengt de duur van de diastole en krijgt het linker ventrikel meer tijd om ondanks de vernauwde klep toch een adequate vullingsdruk en volume te bekomen. De ernstige vormen van mitraalklepstenose worden best interventioneel (niet-heelkundig) of heelkundig aangepakt : via transseptale punctie kan een ballon opgeblazen worden doorheen de vernauwde klep. Hierdoor probeert men de functionele oppervlakte te vergroten. Deze interventionele techniek wordt percutane transluminele mitralis valvuloplastie genoemd.

De behandeling van mitraalklepstenose is echter vooral chirurgisch. Bij commissurotomie worden de commissuren ingescheurd door digitale (met de vingers) of instrumentele dilatatie. De operatie kan bij gesloten hart gebeuren, waarbij de eigen circulatie van de patiënt blijft functioneren of bij open hart waarbij een extracorporele circulatie wordt aangesloten. Wanneer er na de commissurotomie toch weer stenose ontstaat dient de mitraalklep vervangen te worden door een kunstmatige hartklep. Klepvervanging komt ook in aanmerking bij ernstig verkalkte kleppen en bij een gecombineerde mitraalklepstenose en insufficiëntie, de zogenaamde "mitralisziekte".

## 2.2. Echografisch onderzoek van mitraalklepstenose

### 2.2.1. Algemeen

Bij mitraalklepstenose ziet men bij twee-dimensionale echografie slecht openende klepbladen eventueel met verdikte en/of verkalkte klepbladen. De aanwezigheid van de vernauwde klepopening in diastole heeft tot gevolg dat de optredende pieksnelheid hoger en de daling van de snelheid in diastole trager is dan bij normale klepgeometrie. Bijgevolg leent Doppler echografie zich bij uitstek als diagnostisch hulpmiddel bij het opsporen van stenotische hartkleppen. De bepaling van de klepoppervlakte via planimetrie bij deze pathologie is zeer moeilijk wegens kalkafzetting.



De niet-invasieve methode om uitgaande van een gemeten maximale bloed-snelheid de drukgradiënt over een stenotische hartklep te bepalen werd voor het eerst toegepast op een mitraalstenose door Holen, 1976 [17], [18]. Bij een stenotische mitraalklep is de jet gericht naar de apex van het hart zodat het gemakkelijk met continue Doppler gemeten kan worden zonder de gelijktijdige beschikbaarheid van een twee-dimensionaal beeld. De combinatie van continue Doppler en twee-dimensionale echografie is later nog veelvuldig toegepast voor drukkerekeningen over nog andere obstructies zoals lekkende hartkleppen en het voorkomen van shunts.

Foto 1 stelt het in-vivo gemeten snelheidsprofiel voor bij een patiënt met een boezemfibrillatie (zeer snelle en ongecontroleerde samentrekking van de hartspiervezels). Er is enkel een E-golf waarneembaar. De A-golf ten gevolge van de atriale contractie is afwezig. De hartfrequentie is 77.9 slagen/minuut en de maximale snelheid is 2.31 m/s.

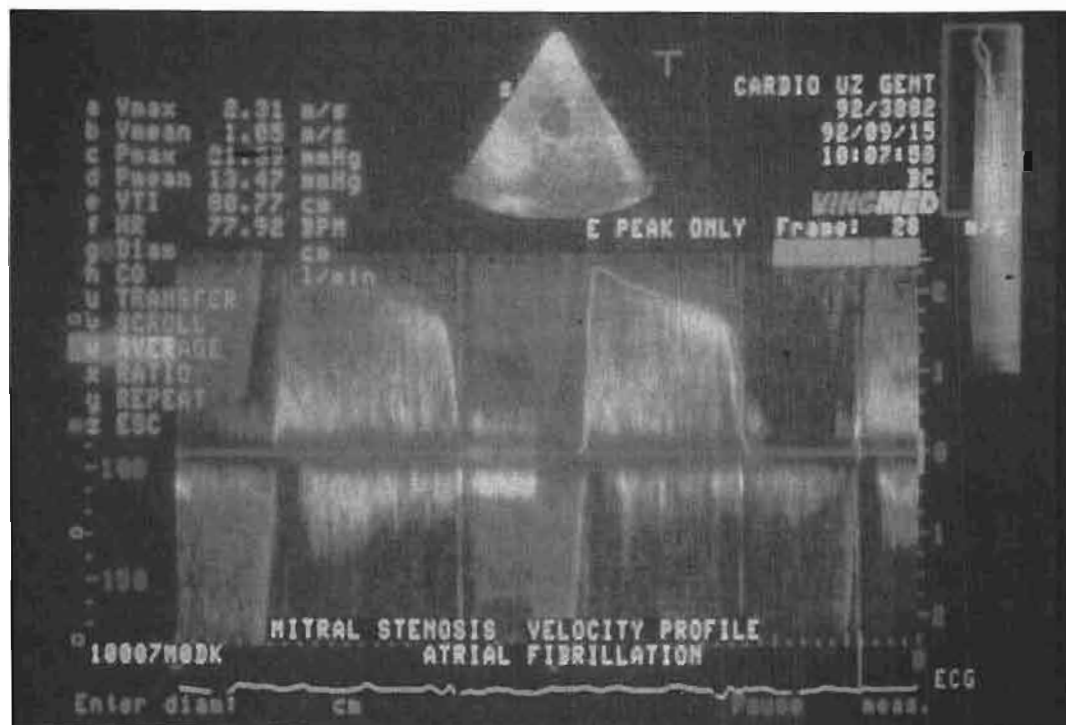


Foto 1 : Studie van de snelheid in een mitraalstenose met behulp van Doppler echografie.

### 2.2.2. Verband pieksnelheid - drukgradiënt

De bewegingsvergelijking geldig langsheen een stroomlijn wordt uitgedrukt door de wet van Bernoulli :

$$\Delta \left[ z + \frac{p}{\rho g} + \frac{v^2}{2g} + \frac{1}{g} \int_0^s \frac{\partial v}{\partial t} ds + F \right] = 0$$

met 1 en 2, twee punten langsheen de stroomlijn op een tussenafstand  $ds$ , waarbij :

$z$  : de potentiële energie per gewichtseenheid vloeistof;

$\frac{p}{\rho g}$  : de druk energie per gewichtseenheid vloeistof;

$\frac{v^2}{2g}$  : de kinetische energie per gewichtseenheid vloeistof;

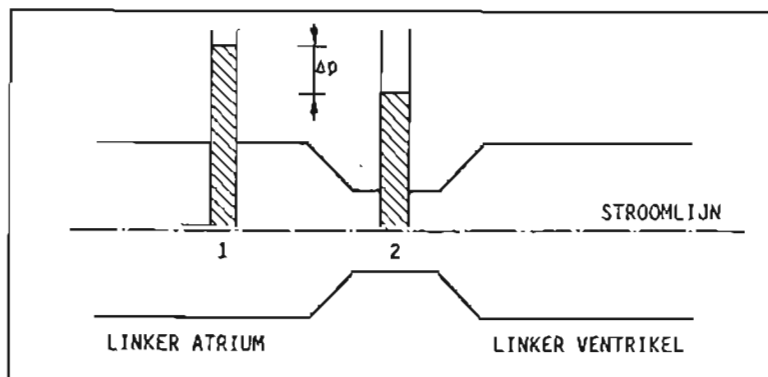
$\frac{1}{g} \int \frac{\partial v}{\partial t} ds$  : de energie per gewichtseenheid vloeistof ten gevolge van de inertie;

$F$  : het ladingsverlies.

Is de beweging permanent en horizontaal en de vloeistof volmaakt, dan wordt de wet van Bernoulli langsheen een horizontale stroomlijn vereenvoudigd tot :

$$\Delta \left[ \frac{p}{\rho g} + \frac{v^2}{2g} \right] = 0$$

zodat  $p_1 - p_2 = \frac{\rho}{2} (v_2^2 - v_1^2)$



Figuur 2 : Modelling van mitraalklepstenose.

Bij mitraalklepstenose is de druk aan de atriale zijde (figuur 2, punt 1) van de hartklep zo klein dat hij verwaarloosbaar is ten overstaan van de snelheid ter hoogte van de mitraalklep (figuur 2, punt 2). Daar  $v_1 \ll v_2$  geldt  $v_1 \approx 0$  zodat :

$$\Delta p \approx \frac{\rho v_2^2}{2}$$

of algemeen :

$$\Delta p \approx \frac{\rho v^2}{2}$$

waarin  $\Delta p$  : drukval over stenotische klep;  
 $\rho$  : dichtheid van bloed  $\approx 1050 \text{ kg/m}^3$ ;  
 $v$  : de maximale transmitraalsnelheid bij stenose.

Daar de verhouding van de dichtheid van kwik (Hg) tot deze van bloed 13.6 bedraagt, geldt :  $1 \text{ mmHg} = 133.4 \text{ N/m}^2$  zodat :  $\Delta p \approx 4 v^2$   
 Dit is de zogenaamde "gewijzigde of vereenvoudigde Bernoulli vergelijking" waarin  $\Delta p$  en  $v$  respectievelijk uitgedrukt worden in [mmHg] en [m/s] (Hatle, [12]). Het uitdrukken van drukwaarden in mmHg is gangbaar bij medici. Deze gewijzigde Bernoulli vergelijking is gebruikt om de druk te berekenen uit het snelheidsprofiel van foto 1 :  $p_{\text{max}} = 21.39 \text{ mmHg}$  voor een maximale snelheid van 2.31 m/s.

De vereenvoudigde Bernoulli vergelijking laat tevens toe de gemiddelde drukgradiënt over de klep te kwantificeren :

$$\overline{\Delta p} = \frac{\sum_{i=1}^N 4v_i^2}{N}$$

waarbij  $N$  het aantal discrete snelheidsmetingen  $v_i$  is, geregistreerd ten minste om de 40 msec over een volledige diastole. Deze gemiddelde drukgradiënt  $\overline{\Delta p}$  is een zeer belangrijke indicator van de graad van obstructie : hoe hoger de gemiddelde drukgradiënt, hoe hoger de graad van stenose niettegenstaande de pieksnelheden weinig kunnen verschillen. Niet alleen de pieksnelheid is belangrijk, maar ook het volledige verloop van het snelheids-

patroon gedurende de diastole. De gemiddelde drukgradiënt varieert echter beduidend met de hartfrequentie. Patiënten met een lage hartfrequentie bijvoorbeeld vertonen vaak toch een lage gemiddelde drukgradiënt niettegenstaande een sterke obstructie. De gemiddelde drukgradiënt van de patiënt in foto 1 bedraagt 13.5 mmHg.

Verwaarlozing van de atriale snelheid  $v_1$  in de afleiding houdt een overschatting in van de drukval over de stenotische mitraalklep : uit de wet

van behoud van massa volgt  $v_1 = \left( \frac{A_2}{A_1} \right) v_2$  zodat eigenlijk:

$$\Delta p = \frac{\rho v_2^2}{2} \left( 1 - \frac{A_2^2}{A_1^2} \right)$$

De overschatting is bijgevolg enkel een functie van de verhouding van de respectievelijke dwarsdoorsneden en dus onafhankelijk van de snelheid  $v_2$ . De verhouding  $A_2/A_1$  is afhankelijk van de klep, van het individu en de beschouwde fase in de hartcyclus. Anderzijds wordt voor de afleiding van de vereenvoudigde Bernoulli vergelijking stationaire stroming verondersteld aangezien de term  $\rho \int \frac{dv}{dt}$  ds verwaarloosd wordt. Deze term beschrijft de versnelling of vertraging die de vloeistof ondergaat tengevolge van de opening of de sluiting van de mitraalklep. Tenslotte is ook de visceuze weerstand te wijten aan het visceuze gedrag van bloed verwaarloosd. Dit alles betekent dat de hogervermelde berekeningen van de drukgradiënt enkel een indicatieve en geen absolute waarde geeft.

De vergelijking van Bernoulli wordt toegepast op de volgende gegevens : oppervlakte van de doorsnede van een linker atrium  $A_1 = 3 \text{ cm}^2$ ; een stenotische mitraalkleppoppervlakte  $A_2 = 1 \text{ cm}^2$ ; op het tijdstip 0 is de mitraalklep dicht  $v_2 = 0 \text{ m/s}$ ; op het tijdstip 100 msec is de snelheid in de stenotische mitraalklep  $2 \text{ m/s}$ ; de klepbladlengte bedraagt  $2 \text{ cm}$ ; dynamische viscositeit van bloed is  $3 \cdot 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ; dichtheid van bloed is  $1050 \text{ kg/m}^3$ .

Uit deze gegevens volgt :

$$- \Delta p = 4 v^2 = 16 \text{ mmHg (piekgradiënt);}$$

$$- \Delta p = 4v^2 \left[ 1 - \frac{A_2^2}{A_1^2} \right] = 14.2 \text{ mmHg}$$

Dit betekent dat voor deze gegevens de toepassing van de vereenvoudigde Bernoulli vergelijking de drukgradiënt met 13 % overschat.

$$\rho \int \frac{dv}{dt} ds = \rho a l = (1050 \text{ kg/m}^3) (20 \text{ m/s}^2) (0.02 \text{ m})$$

$$\rho \int \frac{dv}{dt} ds = 3.1 \text{ mmHg}$$

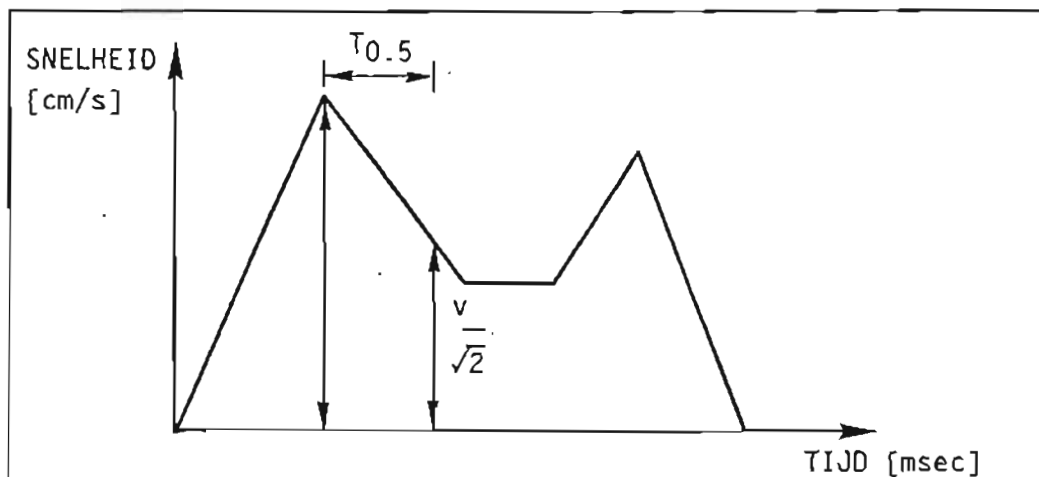
Het in rekening brengen van de niet-permanente term in de Bernoulli vergelijking bij klepopening voor deze gegevens betekent een drukgradiënt van 3.1. mmHg.

### 2.2.3. Verband mitraalkleppoppervlakte - drukgradiënt

De niet-invasieve beoordeling van een mitraalklepstenose wordt nauwkeuriger wanneer naast de gemiddelde drukgradiënt ook de kleppoppervlakte gekend is : MKO, de mitraalkleppoppervlakte uitgedrukt in  $\text{cm}^2$ . Hatle en Angelsen [13] lagen aan de basis van de standaardmethode om op een niet-invasieve wijze de mitraalkleppoppervlakte te bepalen uit snelheidsmetingen via het begrip halfwaardetijd, "pressure half-time", verder aangeduid als  $T_{0.5}$ . De oorspronkelijke definitie van  $T_{0.5}$  is de tijd nodig om het maximale drukverschil over de klep  $\Delta p$  te doen terugvallen tot de helft van de oorspronkelijke waarde  $\Delta p/2$ . Uitgaande van de vereenvoudigde wet van Bernoulli volgt :

$$\frac{\Delta p}{2} = 4 \left( \frac{v}{\sqrt{2}} \right)^2$$

met andere woorden het tijdstip waarop de initiële drukgradiënt gehalveerd is komt overeen met het tijdstip waarop de maximale snelheid teruggevallen is tot de waarde  $v/\sqrt{2}$ .



Figuur 3 :  $T_{0.5}$  afleiden uit het Doppler snelheidspatroon.

Voor gezonde personen is  $T_{0.5}$  meestal beperkt tot 60 msec. Bij patiënten met mitraalklepstenose kan deze waarde gemakkelijk oplopen tot 100 à 400 msec. Waarnemingen bevestigen dit omgekeerd verband tussen de mitraalkleppoppervlakte en  $T_{0.5}$ , wat laat vermoeden dat een goed opgebouwde theorie rond  $T_{0.5}$  op de een of andere manier in staat moet zijn de mitraalkleppoppervlakte te voorspellen.

Steunend op in-vivo metingen stelden Hatle en Angelsen [13] dat een halfwaardetijd groter dan 220 msec correspondeert met een kleppoppervlakte kleiner dan  $1 \text{ cm}^2$  :

$$\text{MKO} = \frac{220}{T_{0.5}}$$

met MKO in  $[\text{cm}^2]$  en  $T_{0.5}$  in [msec]. Vele onderzoeken (tabel 1) bevestigen bovenstaand principe zodat de vooropgestelde formule de standaardformule is voor niet-invasieve diagnose van mitraalklepstenose.

REFERENTIE	AANTAL PATIENTEN	CORRELATIE-COEFFICIENT	STANDAARD AFWIJKING [cm <sup>2</sup> ]
Doppler versus catheterisatie			
DENNIG e.a. [15]	39	0.96	0.13
SMITH e.a. [25]	27	0.85	0.22
Doppler versus 2D-echocardiografie			
BRYG e.a. [6]	49	0.90	0.26
LOPERFIDO e.a. [20]	44	0.91	-
FRIART e.a. [9]	45	0.90	0.42
GONZALES e.a. [10]	34	0.85	0.15
GRAYBURN e.a. [11]	40	0.84	0.21

Tabel 1 : Vergelijking tussen de bepaling van de mitraalklepoppervlakte via Doppler met respectievelijke catheterisatie en 2D-echocardiografie (gemiddelde oppervlakte = 4 à 5 cm<sup>2</sup>).

In-vivo is het niet altijd eenvoudig om de halfwaardetijd éénduidig af te leiden uit het opgemeten snelheidsverloop. Bovendien wordt de halfwaardetijd niet enkel en alleen beïnvloed door de graad van obstructie. De halfwaardetijd wordt bepaald door de heersende drukgradiënt, met andere woorden door de daling van de druk in het linker atrium en de drukstijging in het linker ventrikel gedurende de snelle vullingsfase. De graad van obstructie en de drukgradiënt over de mitraalklep beïnvloeden de volumedaling in het linker atrium. Anderzijds is de drukstijging in het linker ventrikel een gevolg van zowel de compliantie als het bloedvolume in het ventrikel (zie Deel 2).

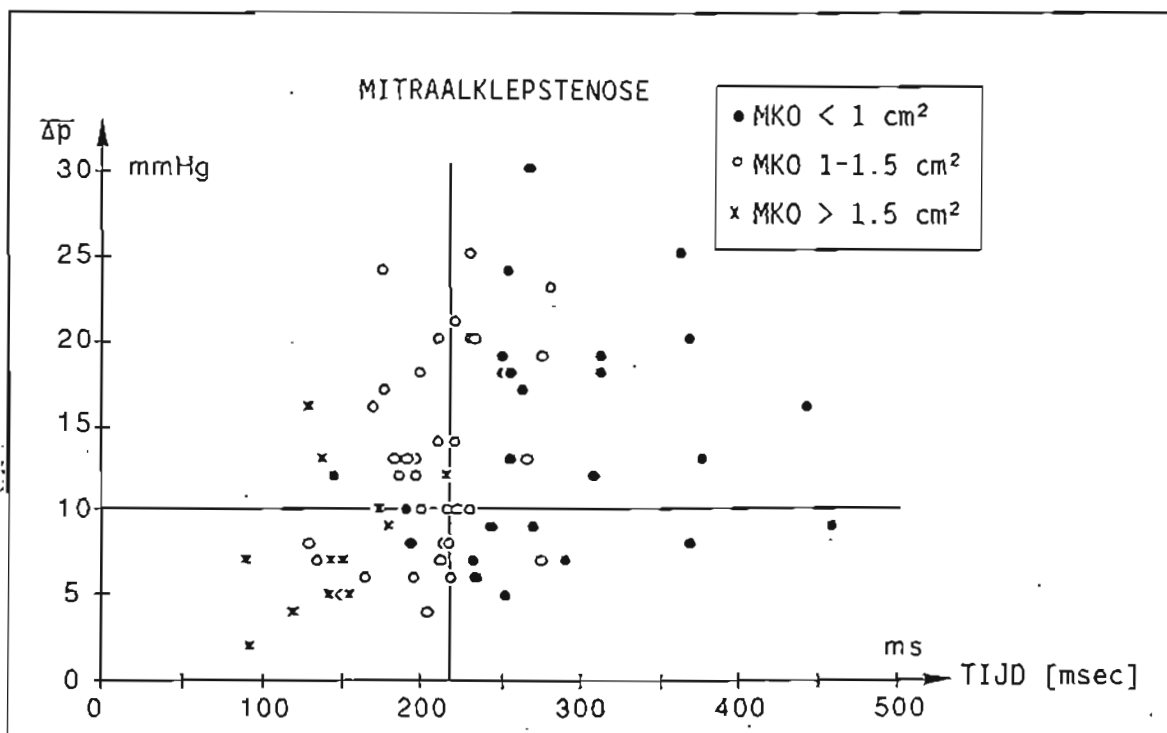
Bovendien dient men rekening te houden met de invloed van andere pathologieën :

- een sterke aortaregurgitatie leidt tot een duidelijke stijging van de druk in het linker ventrikel bij de aanvang van de diastole waardoor de halfwaardetijd verkort wordt en leidt tot een onderschatting van de graad van stenose;

- een analoge onderschatting kan voorkomen bij patiënten met een stijf ventrikel (compliantiedaling) zoals bij restrictieve cardiomyopathie;
- linker ventriculaire hypertrofie leidt tot een tragere ventriculaire relaxatie en bijgevolg tot een langere halfwaardetijd.

Niettegenstaande kleine klinische meetproblemen en de diverse invloedsfactoren is de bepaling van de halfwaardetijd een eenvoudig, snel en vrij accuraat procédé ter bepaling van de mitraalkleppoppervlakte. Bovendien dient deze parameter steeds samen met de gemiddelde drukgradiënt geëvalueerd te worden.

Figuur 4 stelt de meetresultaten van Hatle [15] voor in 73 patiënten. Verschillende patiënten met een mitraalkleppoppervlakte kleiner dan  $1 \text{ cm}^2$  hebben een lage gemiddelde drukgradiënt maar de graad van stenose is aangeduid door een langere halfwaardetijd. Omgekeerd vertonen patiënten, met een mitraalkleppoppervlakte groter dan  $1.5 \text{ cm}^2$ , vrij grote gemiddelde drukgradiënten maar eerder een korte halfwaardetijd als indicatie van een lage graad van stenose.



Figuur 4 : In-vivo gemeten verband bij 73 patiënten tussen de halfwaardetijd  $T_{0.5}$  en de gemiddelde drukgradiënt over de mitraalklep  $\overline{\Delta p}$  [15].



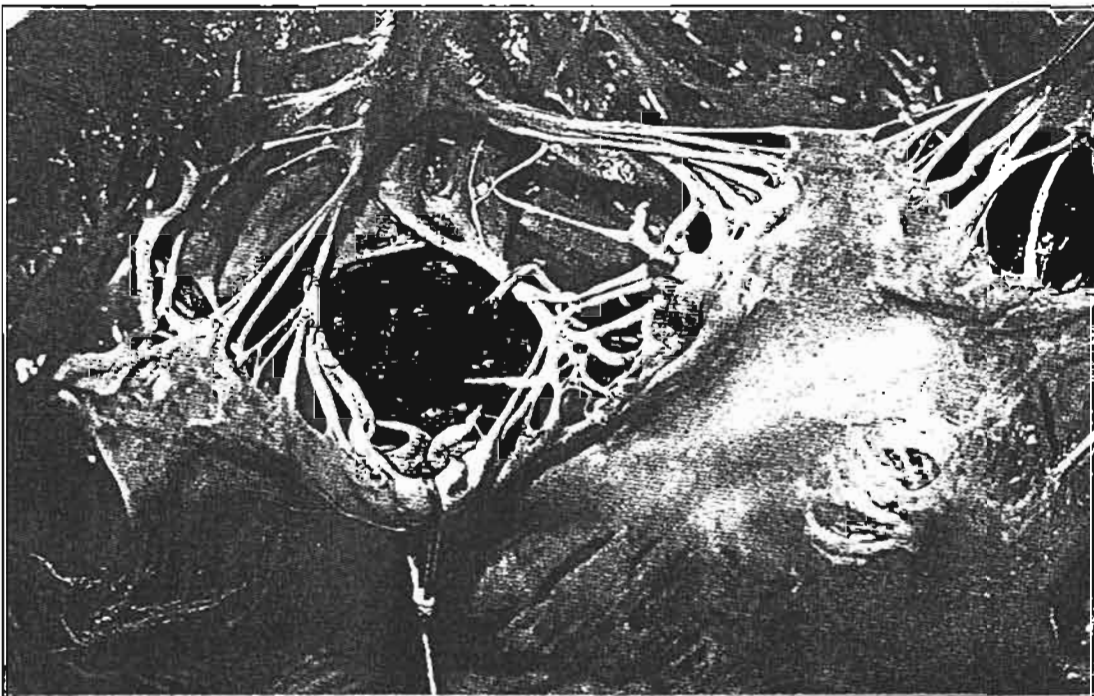
### 2.3. Besluit

Echocardiografie is een uitstekende techniek voor de niet-invasieve detectie van mitraalstenose daar zowel de drukgradiënt als de kleppervlakte niet-invasief bepaald kunnen worden.

### 3. MITRAALKLEPINSUFFICIENTIE

#### 3.1. Pathologie en therapie

Een efficiënte sluiting van de mitraalklep hangt af van de gecoördineerde actie van de samenstellende componenten. Elk pathologisch proces dat de functie van deze elementen aantast, kan insufficiëntie veroorzaken. Deze insufficiëntie van de mitraalklep bestaat uit een onvolledige afsluiting van de klepopening tijdens de systole van het ventrikel. Het gevolg is dat er bloed uit het ventrikel terugvloeit naar het atrium. Hierdoor dilateert het linker atrium. Het grote systolische bloedvolume van het atrium stroomt in de diastolische fase naar het linker ventrikel, waardoor het ventrikel dan weer dilateert. Mede hierdoor verwijdt de annulus zich, waardoor de insufficiëntie versterkt. Er ontstaat een voortzetting van de atriumdruk in de longvenen en de capillairen, met tenslotte een longoedeem en een pulmonale hypertensie tot gevolg.

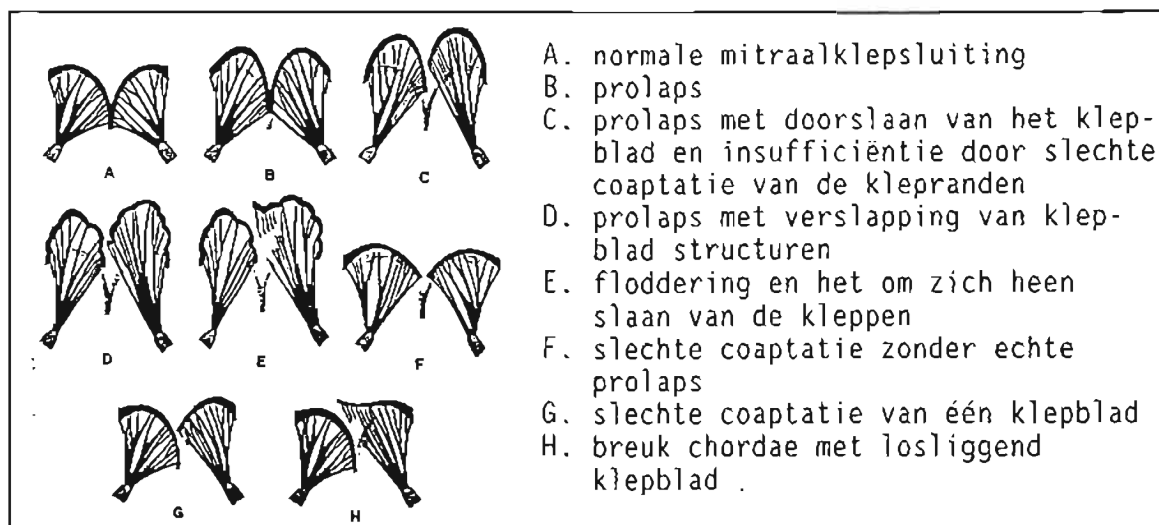


Figuur 5 : Gescheurde chordae tendineae gezien vanuit het linker atrium; één van de oorzaken van mitraalklepinsufficiëntie.

De oorzaken van mitraalklepinsufficiëntie zijn talrijk :

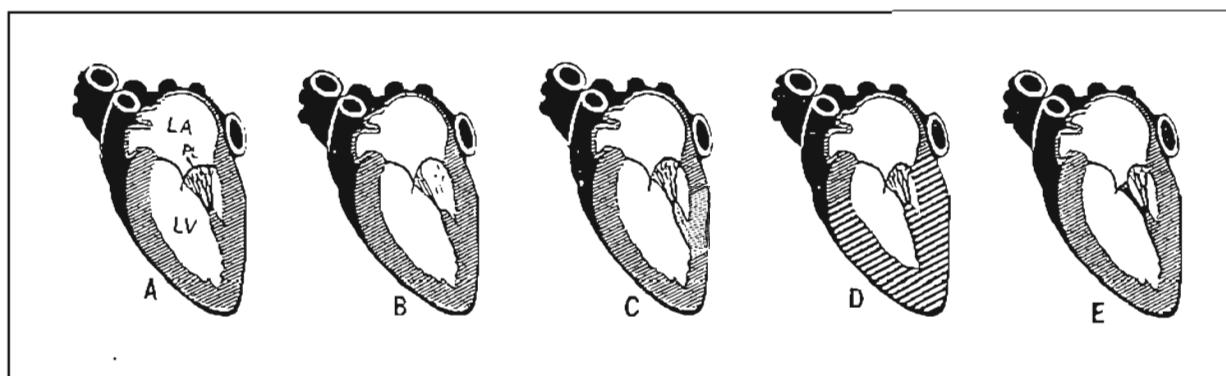
- \* In de eerste plaats zijn er de insufficiënties als restverschijnsel van acut gewrichtsreuma. Deze oorzaak kwam tot voor kort het meest voor. Er doet zich een dilatatie van de annulus fibrosus voor, evenals een samentrekking van de kleppen door schrompeling.
- \*
  - bacteriële endocarditis
  - trauma
  - spontane ruptuur van een of meer chordae tendineae
  - ruptuur van een papillaire spier (bijvoorbeeld ten gevolge van myocardinfarct)
- \* Bij relatieve insufficiëntie zal de oorsprong van de papillaire spieren in de wand van het gedilateerde linker ventrikel te ver van de kleppen komen te liggen zodat hun sluiting niet meer volledig kan zijn. Door de verhoogde ventrikeldruk is ook de annulus gedilateerd.
- \* Andere mogelijke oorzaken zijn "prolaps" (doorbuiging) en "billowing" (overslaan) (zie figuur 6). Mitraalklepprolaps berust op het doorbuigen van één of van beide klepbladen naar het atrium toe. Doorbuiging van het achterste klepblad is het meest frequent. Prolaps van de mitraalklep wordt meestal als een cogenitale pathologie beschouwd en soms wordt de ziekte overgeërfd. Aan de basis ligt een slijmige myxomateuze (ongevaarlijk slijmweefselgezwell) proliferatie van het sponsachtige weefsel van de kleppen die zou berusten op een afwijking van het collagene bindweefsel.

Figuur 6 geeft een schematische voorstelling van prolaps (doorbuiging) en slechte coaptatie van de klepbladen als oorzaak van mitraalklep-insufficiëntie.



Figuur 6 : Schematische voorstelling van prolaps (doorbuiging) en slechte coaptatie van de klepbladen als oorzaken van insufficiëntie.

Figuur 7 stelt het mechanisme voor van de verlenging van de chordae en het opzwellen van het achterste klepblad gedurende de systole. In A wordt een normale klepwerking afgebeeld. Een billowing is in B merkbaar. De chordae zijn verlengd waardoor het lichtelijk volumineuze achterste klepblad naar het linker atrium toe buigt. In C vindt geen of abnormale contractie van de papillaire spier en aangrenzend myocard plaats. Een billowing is ook mogelijk door myocardiale hypertrofie (volumevermeerdering zonder vermeerdering van aantal cellen), hetgeen in D wordt aangetoond. Merk op dat in E tenslotte de onderlinge lengten van de chordae verschillend zijn.



Figuur 7 : Schematische voorstelling van "billowing" van de mitraalklep.

De diagnose voor mitraalklepstenose en -insufficiëntie kan door de ervaren clinicus na anamnese en klinisch onderzoek met auscultatie worden gesteld. Aanvullend onderzoek kan bestaan uit : röntgenonderzoek, EKG, fonocardiografie (nauwkeurig beoordelen van de situering van de "souffle" binnen de hartcyclus), echografie en hartcatheterisatie. Echografie is de meest doeltreffende methode voor het bestuderen van de vorm, de beweging en de hemodynamische functie van de mitraalklep.

De toediening van geneesmiddelen als therapie heeft alleen symptomatisch effect. In bepaalde gevallen kan een operatie wezenlijke verbetering brengen. Er zijn twee operatietechnieken mogelijk ofwel (1) behoud van de klep met a) klepreparatie of b) annuloplastie ofwel (2) klepvervangning. Bij annuloplastie (verkleinen van de klepring) voert men een correctie van de annulus fibrosus in door de plaatsing van een kunststofring rond de annulus van de klep. Hiermee worden goede resultaten bereikt bij een wijde annulus en soepele kleppen. Klepvervangning door middel van hartkleprothesen wordt behandeld in hoofdst. 4.

### 3.2. Echografie

#### 3.2.1. Algemeen

Evaluatie van de graad en de bijhorende hemodynamische significantie van mitraalinsufficiëntie is een belangrijk en moeilijk probleem voor een cardioloog. Mitraalregurgitatie wordt bestudeerd via gepulste Doppler in een meetvolume gepositioneerd juist voor de mitraalklep en dit meestal vanuit een apicaal of een laag parasternaal venster (foto 3). De regurgitatie kan tevens met behulp van kleuren Doppler worden gevisualiseerd door detectie van een sterke vloeistofstraal vanuit de mitraalklep in het linker atrium gedurende de diastole (foto 2). De kwantificatie van mitraalklepinsufficiëntie is veel moeilijker dan de diagnose ervan. Verschillende methoden zijn in de literatuur beschreven.

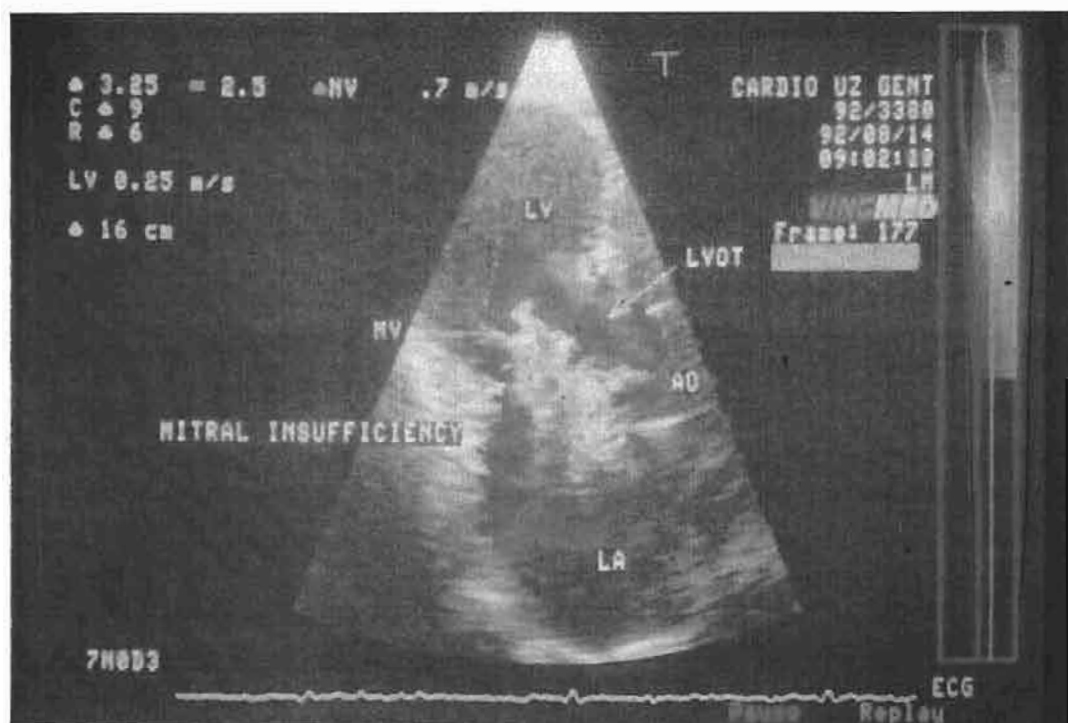


Foto 2 : Studie van mitraalklepinsufficiëntie met behulp van kleuren Doppler echografie.

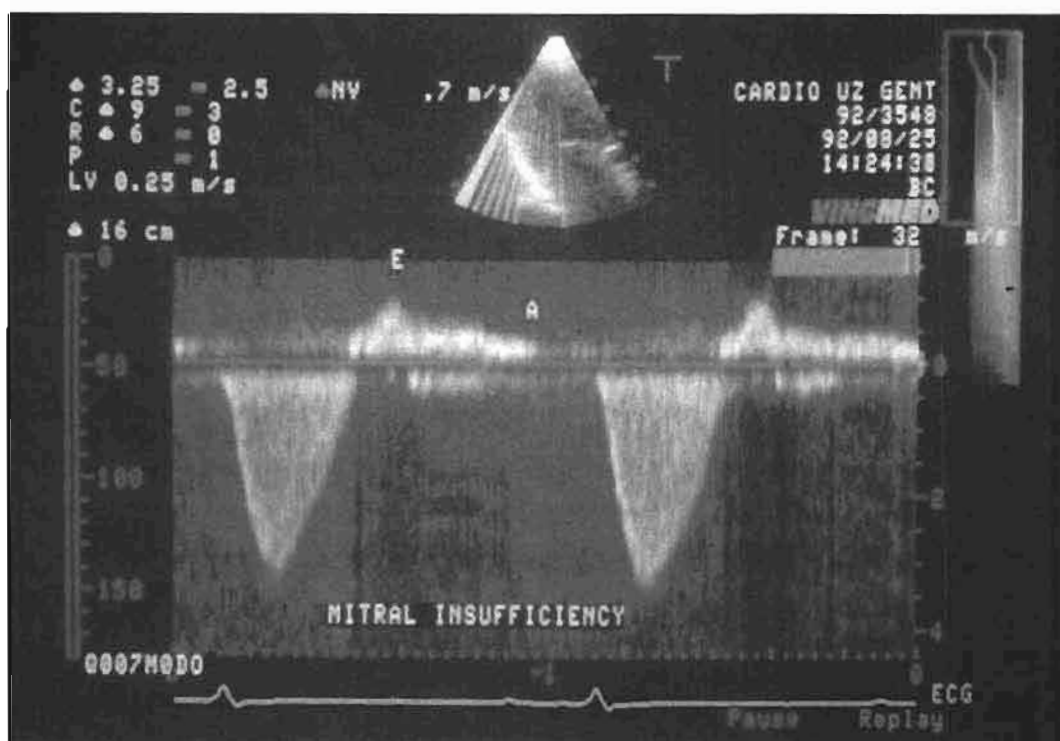


Foto 3 : Studie van de snelheid in een mitraalklepinsufficiëntie met behulp van Doppler echografie.

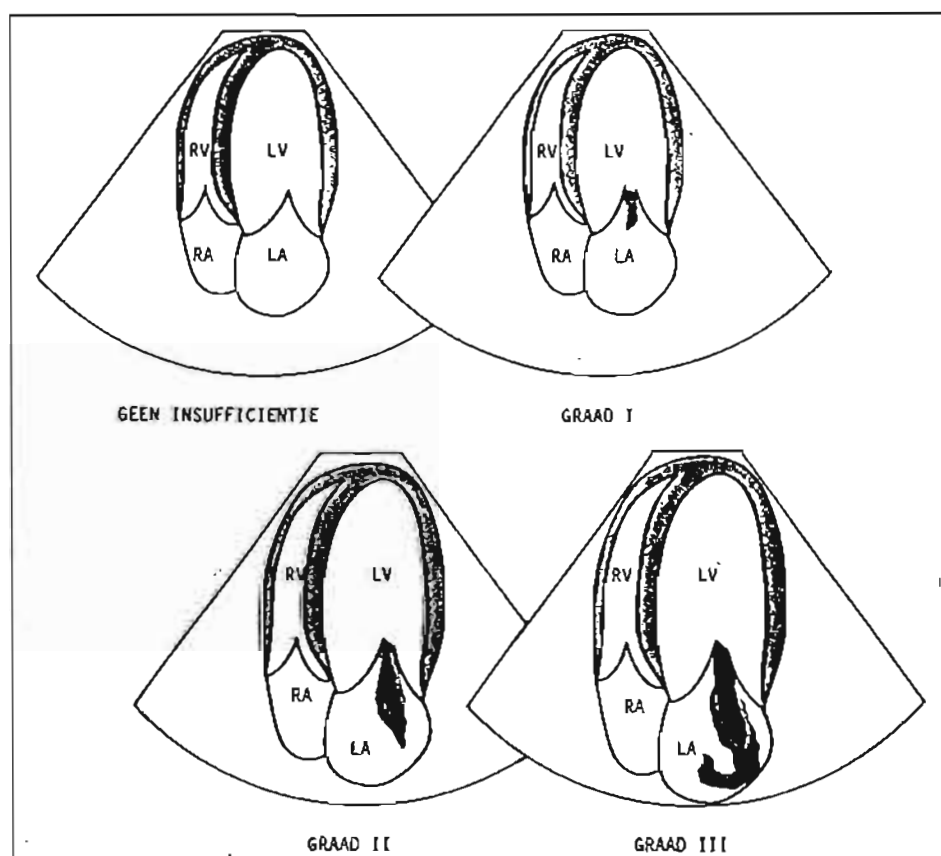
### 3.2.2. Planimetrie

Het planimetreren van de stromingstoornissen was één van de eerste Doppler toepassingen bij klepinsufficiënties. De methode werd voor het eerst beschreven door Ciobamu e.a. [8] in 1982 en later uitgebreid naar atrioventriculaire kleppen (Adhar e.a. [1]). Diverse klinische studies [16, 22, 26] hebben helaas duidelijk aangetoond dat er slechts een matige correlatie (correlatiecoëfficiënt van respectievelijk 0.78 in [22], 0.76 in [26]) bestaat tussen de kwantificatie van de graad van regurgitatie (bepaald via de afmetingen van de vloerstofstraal) enerzijds en de angiografische methode anderzijds. Een verklaring hiervoor kan zijn dat er geen éénduidige relatie bestaat tussen de afmeting van een stromingstoornis en het regurgitatievolume daar andere parameters evenzeer een belangrijke invloed hebben : het hartdebiet, de snelheid, de atriale afmeting en compliantie.

In-vitro studies [5, 21, 27, 29] bevestigen deze stellingname. Een vergelijkende studie tussen de diverse in-vitro modellen is niet zo evident, maar toch kunnen de studies samengevat worden in drie besluiten :

1. Wanneer één van de twee parameters, kleppervlakte van de insufficiëntie of snelheid van de vloeistofstraal constant wordt gehouden in de testopstelling, dan kan een éénduidige relatie tussen de andere parameter en het regurgiterende volume worden afgeleid.
2. Wanneer beide parameters gelijktijdig variëren vindt men geen eenvoudig verband tussen de afmetingen van de vloeistofstraal en het regurgiterende volume.
3. Wijzigen van de afmetingen en de stijfheid van het in-vitro atrium beïnvloeden de afmetingen van de gemeten vloeistofstraal. Maar in mindere mate dan de belangrijke determinanten : de kleppervlakte van de insufficiëntie en de snelheid van de vloeistofstraal.

Bijgevolg laat deze methode geen kwantificatie van de insufficiëntie toe, maar enkel een indicatie van de regurgitatiegraad : afwezig, graad I, graad II of graad III.



Figuur 8 : Diverse graden van mitraalklepinsufficiëntie.

### 3.2.3. Echografische bepaling van de regurgitatiefractie

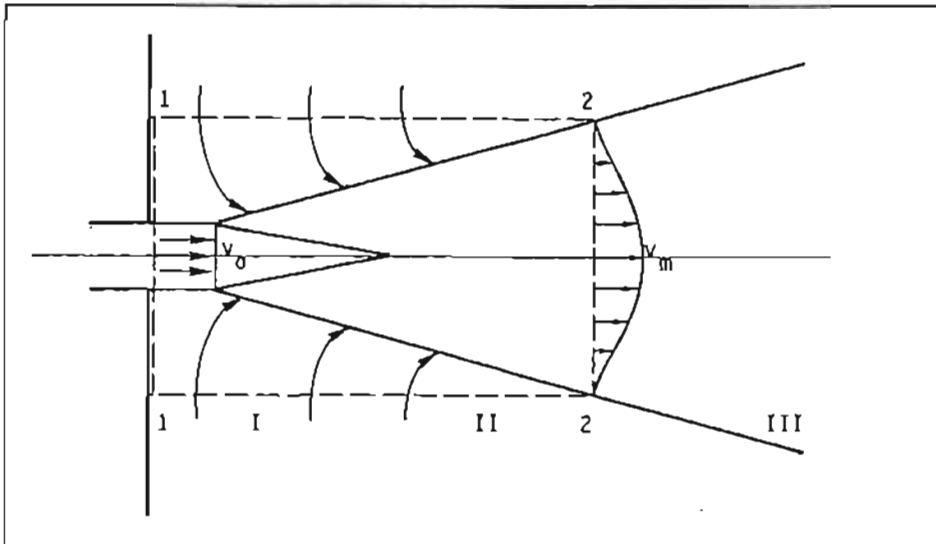
Deze methode bestaat erin de regurgitatiefractie te berekenen aan de hand van de bepaling van het slagvolume doorheen de mitraalklep en doorheen een andere intacte klep, meestal de aortaklep. Voor patiënten met ook een aorta-insufficiëntie kan men theoretisch het hartminuutvolume proberen te bepalen over bijvoorbeeld de tricuspidaalklep maar debietmetingen in het rechterhart zijn minder nauwkeurig uit te voeren dan in het linkerhart. De slagvolumes over beide kleppen worden bepaald uit enerzijds de meting van de oppervlakte onder het snelheidsprofiel, de zogenaamde "velocity time integral" (dit is de afstand die door een rode bloedcel wordt afgelegd gedurende één hartcyclus) en anderzijds de kleppoppervlakte. Een evaluatie van de hiertoe beschikbare methodes komt uitgebreid aan bod in hoofdstuk 7.

Beschikbare studieresultaten in de literatuur [2, 4, 24, 30] zijn veelbelovend (correlatiecoëfficiënt variërend tussen 0.81 en 0.91). Nochtans heeft ook deze methode enkele nadelen : tijdrovend bij routineonderzoek in-vivo, de beperkte nauwkeurigheid inherent aan de methode voor de bepaling van de kleppoppervlakte (zie hoofdstuk 6). Dit heeft tot gevolg dat de fout toch nog kan oplopen tot 20 %.

### 3.2.4. Fluidodynamische modellering

Cape e.a. [7] stellen een fluidodynamisch model voorop ter bepaling van het regurgiterende volume. Beschouw de stroming van een vloeistofstraal doorheen een opening. Afwaarts de opening kunnen drie zones worden onderscheiden : (I) een laminaire kernlaag, (II) een overgangszone en (III) een gebied van volledig ontwikkelde turbulentie (figuur 9).





Figuur 9 : Vloeistofstraal doorheen een opening.

Beschouw een controlevolume, voorgesteld door de stippellijn in figuur 9. Behoud van momentum eist :

$$\Delta \left[ \frac{d(mv)}{dt} \right] = 0$$

$$\left[ \frac{d(mv)}{dt} \right]_{1-1} = \left[ \frac{d(mv)}{dt} \right]_{2-2}$$

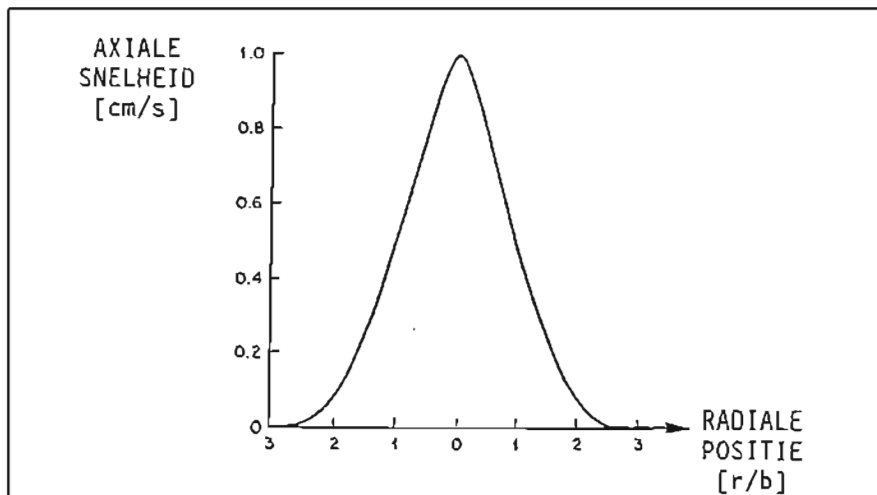
$$\rho \frac{dV}{dt} v_0 = \int_A \rho (v dA) v$$

$$\rho Q v_0 = \rho \int_A v^2 dA$$

$$Q = \frac{\int_A v^2 dA}{v_0}$$

waarbij  $m$  : de massa,  $\rho$  : de soortelijke massa,  $v_0$  : de uniform verdeeld veronderstelde snelheid in de opening,  $V$  : het volume,  $Q$  : het debiet.

Bij verandering van de grootte van de vloeistofstraal treden gelijkaardige processen op langsheen de lengte-as van de vloeistofstraal, zodat de snelheidsverdeling over het oppervlak van de straal dezelfde vorm behoudt. Alle snelheidsprofielen vallen echter samen bij dimensieloze voorstelling :  $v/v_m$  in functie van  $r/b$  waarbij  $v_m$  de assnelheid,  $r$  de radiale afstand ten overstaan van de as van de vloeistofstraal en  $b$  de radiale afstand voorstelt waardoor  $v = \frac{v_m}{2}$  (figuur 10).



Figuur 10 : Dimensieloos snelheidsprofiel in de vloeistofstraal.

Bijgevolg is de integraal  $\int v^2 dA$  enkel afhankelijk van de assnelheid  $v_m$  en de radiale afstand  $b$ . Daar  $b$  lineair toeneemt met toenemende  $x$ -as is het resultaat van de integraal evenredig met  $\pi v_m^2 x^2$ . De evenredigheidsconstante is empirisch bepaald [7]. Uit bovenstaande volgt :

$$\int_A v^2 dA = \frac{\pi v_m^2 x^2}{26.46}$$

zodat 
$$Q = \frac{\pi v_m^2 x^2}{26.46 v_0}$$

met  $v$  [m/s],  $x$  [cm] en  $Q$  [l/min].

Het debiet is bijgevolg evenredig met het kwadraat van de snelheid op de aslijn vermenigvuldigd met het kwadraat van de afstand ten overstaan van de opening waar de snelheid is gemeten, gedeeld door de maximale snelheid van de vloeistofstraal. Het regurgiterende volume is het product van de oppervlakte van de opening  $\left( \frac{Q_{\text{piek}}}{v_{o,\text{piek}}} \right)$  en de oppervlakte onder het snelheidsprofiel  $(v_0 dt)$  gemeten via continue Doppler :

$$\text{Regurgiterend volume} = \left( \frac{Q_{\text{piek}}}{v_{o,\text{piek}}} \right) (v_0 dt)$$

Deze formule geeft een uitstekende correlatiecoëfficiënt (tot  $r = 0.95$ ) tussen in-vitro gemeten en berekende waarden bij zowel stationaire als niet-stationaire stroming in een groot reservoir. De methode vraagt echter nog bevestiging bij toepassing in een kleine, compliante hartkamer (in-vitro) en in-vivo. Deze methode maakt gebruik zowel van continue Doppler voor de meting van de snelheid in de opening, als van kleuren Doppler ter bepaling van de richting van de vloeistofstraal. De assnelheid in deze vloeistofstraal wordt gemeten met gepulste Doppler.

Twee onderzoeksgroepen (Utsunomiya [28] 1988, Moises [23] 1989) vermelden een methode gebaseerd op de bepaling van de vlakken met gelijke snelheid in het linker ventrikel in de omgeving van de klepopening. Deze vlakken worden geïdentificeerd als de rood-blaauwe interfaces. Men kan aantonen dat het debiet door alle vlakken identisch en gelijk is aan het product van de snelheid met de oppervlakte. Hiertoe wordt de afstand gemeten tussen de insufficiëntie en het respectievelijke vlak. De oppervlakte kan dan berekend worden door deze karakteristieke afstand aan te wenden in een vooropgesteld geometrisch model (sferisch of elliptisch). Het product van deze oppervlakte met de gemeten snelheid aan de interface geeft het regurgiterend debiet. Deze methode is enkel en alleen nog maar succesvol in-vitro getest.

### 3.3. Besluit

Tot op heden laat echografie enkel maar een semi-kwantitatieve evaluatie van mitraalklepinsufficiëntie toe. De planimetrische bepaling van de afmetingen van de regurgiterende vloeistofstraal en de berekening van de regurgitatiefractie aan de hand van de meting van het slagvolume over de mitraalklepinsufficiëntie en een intacte aortaklep zijn twee methodes die reeds klinische toepassing hebben. Diverse methodes geïnspireerd door fluïdodynamische modellen hebben veelbelovende in-vitro resultaten maar missen nog een succesvolle klinische toepassing. Niettegenstaande de beschikbare methodes bruikbaar zijn bij de meeste klinische gevallen, zijn nauwkeuriger technieken zeker en vast welkom om de mogelijkheid te scheppen interventies op te volgen en post factum te evalueren.

4. REFERENTIES

1. ADHAR G., ABBASI A., NANDA N.C.  
Doppler echocardiography in the assessment of mitral regurgitation and mitral valve prolapse  
In Nanda NC (ed) : Doppler Echocardiography, New York, Iqaku-Shoin Medical Publishers; 1985.
2. ASCAH K., STEWART W., JIANG L. et al.  
A Doppler two-dimensional echocardiographic method for quantification of mitral regurgitation; Circulation 72 : 377-383; 1985.
3. BARLOW J.B.  
Perspectives on the mitral valve;  
F.A. Davis Company, Philadelphia; 1987.
4. BLUMLEIN S., BOUCHARD A., SHILLER NB. et al.  
Quantitation of mitral regurgitation by Doppler echocardiography; Circulation 74 : 306; 1986.
5. BOLGER A., EIGLER N., PFAFF J.M. et al.  
Computer analysis of color Doppler images for quantitative assessment of flow jets in a phantom model;  
J. Am. Cardiol. 7 : 59A; 1986.
6. BRYG R.J., WILLIAMS G.A., LABOVITZ A.J.  
Effect of atrial fibrillation and mitral regurgitation on calculated mitral area in mitral stenosis;  
Am. J. Cardiol. 57 : 634; 1986.
7. CAPE E.G., SKOUFIS E.G., WEYMAN A.E. et al.  
A new model for non-invasive quantification of valvular regurgitation based on conservation of momentum. In vitro validation;  
Circulation 79 : 1343-1353; 1989.

8. CIOBANU M., ABBASI A., ALLEN M. et al.  
Pulsed Doppler echocardiography in the diagnosis and estimation of aortic insufficiency;  
Am. J. Cardiol. 49 : 339-343; 1982.
9. FRIART A., VANDENBOSSCHE J.L., KOSTUCKI W. et al.  
A study of the correlation between Doppler and cross-sectional echocardiography in the determination of the mitral valve area;  
Eur. Heart J. 8 : 484; 1987.
10. GONZALES M.A., CHILD J.S., KRIVOKAPICH J.  
Comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography and intracardiac hemodynamics for quantification of mitral stenosis; Am. J. Cardiol. 60 : 327; 1987.
11. GRAYBURN P.A., SMITH M.D., GURLEY J.C. et al.  
Effect of aortic regurgitation on the assessment of mitral orifice area by Doppler pressure half-time in mitral stenosis; Am. J. Cardiol. 60 : 322; 1987.
12. HATLE L., BRUBAKK A., TROMSDAL A.  
Non-invasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound;  
Br. Heart J., Vol. 40 : 131; 1978.
13. HATLE L., ANGELSEN B., TROMSDAL A.  
Non-invasive assessment of atrioventricular pressure halftime by Doppler ultrasound;  
Circulation, Vol. 60 : 1096; 1979.
14. HATLE L., ANGELSEN B.A.J., TROMSDAL A.  
Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound;  
Br. Heart J. 45 : 157; 1981.

15. HATLE L.  
Doppler echocardiographic evaluation of mitral stenosis; Cardiology clinics, Vol. 8, Saunders Company; 1990.
16. HELMCKE F., NANDA N.C., HSIUNG M.C. et al.  
Color Doppler assessment of mitral regurgitation using orthogonal planes  
Circulation 75 : 175-183; 1987.
17. HOLEN J., AASLID R., LANDMARK K.  
Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique;  
Acta Med. Scand. 199 : 455; 1976.
18. HOLEN J., AASLID R., LANDMARK K.  
Determination of effective orifice area in mitral stenosis from non-invasive ultrasound Doppler data and mitral valve flow rate  
Acta Med. Scand. 201 : 83; 1977.
19. KALMANSON D.  
The mitral valve; Edward Arnold, London; 1976.
20. LOPERFIDO F., LAURENZI F., GIMIGLIANO F.  
A comparison of the assessment of mitral valve area by continuous-wave Doppler and by cross-sectional echocardiography  
Br. Heart J. 57 : 348; 1987.
21. MAURER G., CZER L, DE ROBERTIS M. et al.  
Color Doppler flow mapping for intraoperative assessment of valvuloplasty and repair of congenital heart disease  
J. Am. Coll. Cardiol. 7 : 2A; 1986.
22. MIYATAKE K., IZUMI S., OKAMOTO M. et al.  
Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique  
J. Am. Coll. Cardiol. 7 : 82-88; 1986.

23. MOISES V., SHANDAS R., MACIEL B. et al.  
Consistency of color flow Doppler estimation of regurgitant flow rate across varying size orifices and multiple orifice communications using flow convergence concepts : studies in an "in-vitro" model;  
J. Am. Coll. Cardiol. 13 : 22A; 1989.
24. ROKEY R., STERLING L., ZOGHBI W. et al.  
Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography  
J. Am. Coll. Cardiol. 7 : 1273-1278; 1986.
25. SMITH M.D., HANDSHOE R., HANDSHOE S.  
Comparative accuracy of two-dimensional echocardiography and Doppler pressure half-time methods in assessing severity of mitral stenosis in patients with and without prior commissurotomy  
Circulation 73 : 100; 1986.
26. SPAIN M.G., SMITH M.D., GRAYBURN P.A. et al.  
Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging : Angiographic and hemodynamic correlations  
J. Am. Coll. Cardiol. 13 : 585-590; 1989.
27. SWITZER D.F., YOGANATHAN A.P., NANDA N.C. et al.  
Calibration of color Doppler flow mapping during extreme hemodynamic conditions in vitro : A foundation for a reliable quantitative grading system for aortic incompetence  
Circulation 75 : 837-846; 1987.
28. UTSUNOMIYA T., OGAWA T., TANG H.A. et al.  
Doppler color flow mapping of the "proximal isovelocity surface area" : A new method for measuring volume blood flow across an orifice.  
J. Am. Coll. Cardiol. 13 : 225A; 1989.



29. VANDENBERG B.F., DELLSPERGER K.D., CHANDRAN K.B. et al.  
Detection, localization and quantification of bioprosthetic mitral valve regurgitation. An in vitro two-dimensional color-Doppler flow-mapping study; *Circulation* 78 : 528-538; 1988.
  
30. ZHANG Y., HALFDAN I., MYHRE E. et al.  
Measurement of mitral regurgitation by Doppler echocardiography  
*Br. Heart J.* 54 : 384-391; 1985.

## HOOFDSTUK 4

---

### KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

---

#### 1. INLEIDING

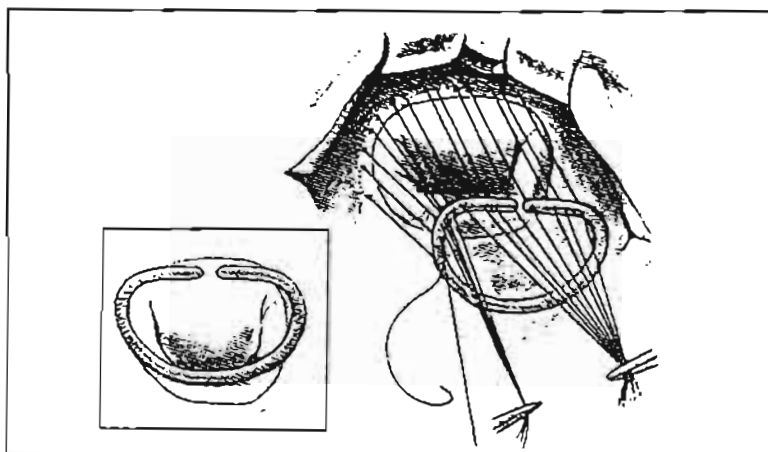
De ontwikkeling van kunstmatige hartkleppen of hartklep-prothesen voor de vervanging van een niet goed functionerende hartklep heeft de verzorging en de behandeling van hartkleplijders drastisch gewijzigd. Grote vooruitgang is geboekt gedurende de voorbije dertig jaar, zowel in ontwerp en materiaal-ontwikkeling van (mechanische) kunstkleppen als in ontwerp en behandeling van (dierlijke en menselijke) biologische prothesen. Dit alles om het ultieme doel te realiseren : de ontwikkeling van de optimale hartklep-prothese : adequate stromingskarakteristieken, minimale trombogenesis (stolling), duurzaamheid, biocompatibiliteit, eenvoudige inplanting, geruisloosheid en minimale hemolyse (beschadiging van rode bloedcellen). Hufnagel [14] was de eerste die in 1953 een kunstklep in het menselijk lichaam heeft ingeplant. Sindsdien zijn er heel wat variëteiten op de markt gekomen die ingedeeld kunnen worden in mechanische kleppen en biologische hartkleppen.

#### 2. MITRAALKLEPGEBREK : HERSTELLEN OF VERVANGEN

Patiënten met een aangetaste mitraalklep, hetzij stenosis (vernauwing), hetzij regurgitatie (insufficiëntie, terugstroming wanneer de klep niet volledig sluit), kunnen tijdelijk met medicijnen geholpen worden. Wanneer de aantasting verder schrijdt, biedt enkel chirurgie een blijvende oplossing. De chirurg heeft dan twee mogelijkheden : klepvervanging of klepreconstructie.

Als door ziekte de functie van de klep wordt aangetast maar de klep zelf niet volledig vernietigd is, bestaat de mogelijkheid dat de chirurg de functie van de klep kan herstellen (klepreconstructie). Om de herstelling een duurzaam karakter te geven plaatst men een ring rond de annulus van de klep : Carpentier-ringen zijn een voorbeeld van ringen die de anatomie van de mitraalklep respecteren. Klepreparatie heeft als belangrijkste voordeel dat

de eigen klep bewaard wordt en er geen of minder vreemd weefsel of vreemd materiaal wordt ingeplant. Hierdoor is het resultaat duurzaam en dient de patiënt geen antistollingsmedicijn (anticoagulantia) te gebruiken. Nadelig is echter de technische moeilijkheid van de ingreep waardoor het resultaat sterk chirurg-afhankelijk is.



Figuur 1 : Mitraalklepreparatie met behulp van een Carpentier-ring.

Hartklep-prothesen zijn nog steeds niet de perfecte vervangers voor natuurlijke hartkleppen. Permanente anticoagulantia bij mechanische kunstkleppen [10] en weefseldegeneratie bij biologische kleppen [17,19] vormen nog steeds de belangrijkste nadelen van de beschikbare prothesen. Heel wat auteurs [18] delen de mening dat het herstellen van het mitraalapparaat zowel op korte als lange termijn de overlevingskans van de patiënt vergroot en complicaties te wijten aan klontervorming vermindert (o.a. Carpentier [5]). Herstellen van de mitraalklep varieert van commissurotomie (chirurgische insnijding van de mitraalopening) tot transplantaties van chordae tendineae [7]. Lekkende kleppen gekarakteriseerd door niet verkalkte klepbladen en verlengde of geruptureerde chordae tendineae komen in aanmerking voor herstelling. Lekkende kleppen ten gevolge van de breuk van meerdere chordae en sterk rheumatische en verkalkte kleppen dienen vervangen te worden door een hartklep-prothese.

### 3. MECHANISCHE KLEP VERSUS BIOLOGISCHE KLEP

Eens de beslissing genomen dat men een mitraalklepgebrek niet gaat herstellen maar de klep in haar geheel wenst te vervangen, dient een nauwkeurige evaluatie van de mitraalring te leiden tot een correcte bepaling van de klepafmeting. Daar de beschikbare effectieve dwarsdoorsnede bij een biologische klep ondergeschikt is aan deze bij een mechanische kunstklep en zeker kleiner is dan de normale natuurlijke oppervlakte, wordt bij patiënten met een kleine klepopening de voorkeur gegeven aan een mechanische kunstklep en in het algemeen aan de grootst mogelijke afmeting.

Mechanische kleppen zijn niet antigeen (vormen van antistoffen), hebben een grote levensduur (meer dan 15 jaar), zijn gemakkelijk in te planten en vertonen goede hemodynamische resultaten. Helaas vereisen mechanische kleppen anticoagulantia (stoffen die de stolling van het bloed tegengaan) vanwege de kans op trombose en arteriële embolieën (bloedvatverstopping). Bovendien zijn deze kleppen per definitie licht insufficiënt. De regurgitatie eigen aan elke kunststofklep is enerzijds te wijten aan een terugstroming gedurende de klepsluiting (sluitingsvolume) en anderzijds aan een permanente opening tussen het afsluitingselement (bal of schijf) en de klepring in gesloten positie (lekvolume). Deze terugstroming heeft als belangrijk voordeel dat de prothese tijdens iedere hartslag gespoeld wordt. Anderzijds echter, wanneer deze terugstroming aanzienlijk wordt, daalt de efficiëntie van de hartpomp. Andere nadelen zijn de mogelijkheid tot ineens stuk gaan van een klep en het niet geruisloos zijn van vooral sommige oudere types.

Biologische kleppen hebben een kortere functionele levensduur (6 tot 15 jaar [13]), vereisen meestal geen anticoagulantia behalve gedurende de eerste drie maanden na inplanting, maar verkalken sneller bij kinderen en jonge volwassenen in de groeifase. Daar waar behandeling met anticoagulantia ongewenst is (zwangerschap, bloedingsgevaar) of controle daarop onuitvoerbaar is (ontwikkelingslanden), wordt voor volwassenen de voorkeur gegeven aan een biologische klep, terwijl in de meeste andere gevallen een mechanische klep wordt gebruikt.

#### 4. MECHANISCHE HARTKLEP

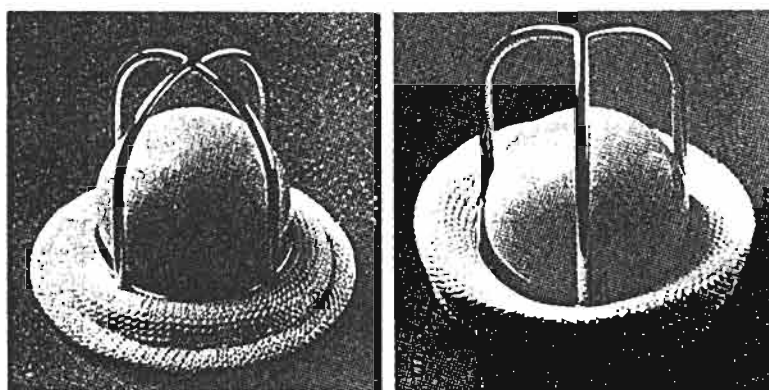
##### 4.1. Inleiding

Elke mechanische of kunststofklep bestaat uit twee delen :

- een deel om de klep aan de menselijke klepring vast te hechten : de hechtingsring of "sewing ring";
- een deel dat het bloed toelaat in één richting te stromen en terugstroming zoveel mogelijk beperkt : het afsluitelement of "occluder" : een bal, een schijf of twee schijfjes.

##### 4.2. "Caged-ball"-klep van Starr-Edwards

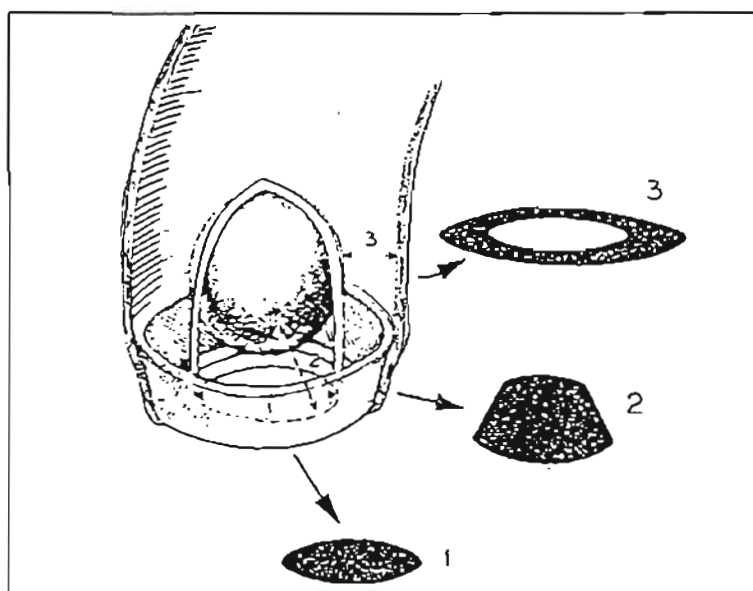
De Starr-Edwards is de meest gekende en meest bestudeerde klep (figuur 2). Ze is samengesteld uit een siliconenrubberen bal (kunstklep van het "baltype") gevestigd in een kooi gemaakt uit een legering van kobalt, chroom, molybdeen en nikkel, en verankerd door een ring uit teflon. Hiervan bestaat er zowel een model voor de aortaklep (de serie 1000) als voor de mitraalklep (de serie 6000).



Figuur 2 : Starr-Edwards Model : (A) 6120 mitraalklep, (B) 1260 aortaklep  
[Courtesy of Baxter Healthcare Corp, Edwards CVS Division].

Een belangrijk nadeel van dit kleptype is de vereiste ruimte voor inplanting. Bijgevolg is deze klep niet aan te raden bij patiënten met een klein linker ventrikel (mitralispositie) of een vernauwde aorta (aorta

positie). Bovendien kan er een belemmering van de stroming optreden. Er zijn drie gebieden waar dit fenomeen zich kan voordoen : de klepopening zelf (1), de schuine afstand tussen de omtrek van de klepzitting en de omtrek van de kogel in open toestand (2), en de afstand tussen de omtrek van de bol en de omgeven weefsels (3) (figuur 3). Dit kan aanleiding geven tot turbulenties. Een gevolg hiervan is dat beschadiging van het endocard kan optreden bij mitralispositie. Wanneer dit fenomeen zich zeer intensief voordoet, zal men een vermindering van de ventriculaire compliantie bemerken.



Figuur 3 : Plaatsen van stroombelemmering bij een kunstklep van het "baltype".

De drukgradiënten over de klep zijn groter dan bij andere mechanische kleppen met equivalente diameters [15,16]. Lange termijn opvolging, reeds gedurende meer dan twintig jaar, geeft excellente cijfers wat duurzaamheid betreft [6,20]. De plaats van de trombus (bloedstolling) is variabel en is gedeeltelijk afhankelijk van het type van de klep. Er is een voorkeur voor de vorming van de trombus in de verbinding van de klepzitting met de omgeving. Het belangrijkste nadeel van het "baltype" kunstklep is de afmeting ervan. Sommige ontwerpers hebben dit probleem proberen omzeilen door de introductie van een "caged-disc"-klep. De gereduceerde massa van een schijf in een behuizing is ongetwijfeld een voordeel. Maar anderzijds neemt de belemmering van de stroming hierdoor toe en vormt hemolyse een probleem. Tevens zijn verschillende gevallen van verstopping van de schijf met fatale gevolgen gekend.

### 4.3. "Tilting disc"-kleppen

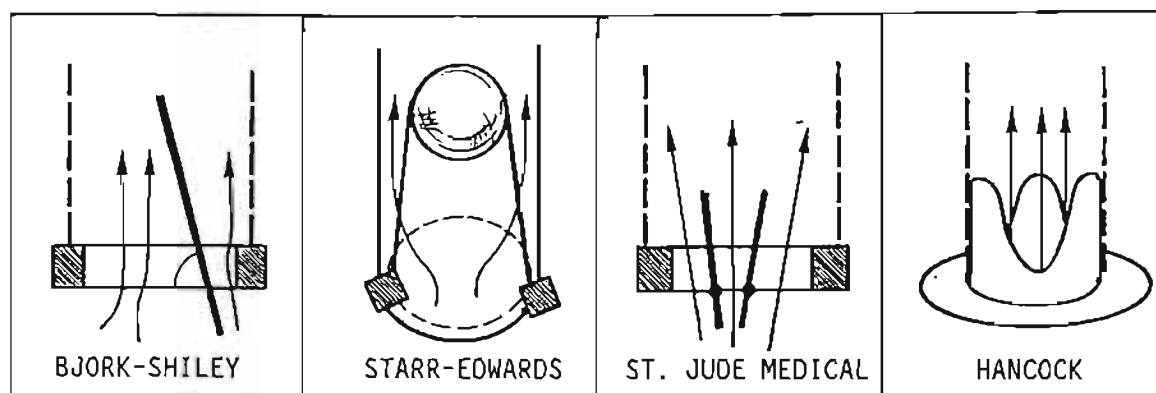
#### 4.3.1. Björk-Shiley schijfklep

Het concept van de "tilting disc" klep werd in 1968 geïntroduceerd door Juro Wada [3]. Hij maakte gebruik van een schijf uit teflon die in een behuizing uit titanium kan pivotteren tot een hoek van 75 à 80°. In 1969 gebruikten Björk en Shiley [3] een schijf uit pyrolytisch koolstof, opgehangen in een behuizing uit stieliet en met een openingshoek van 60° (single leaflet tilting disc). De klep bestaat uit een vrij vlottend centrale schijf vastgehouden door een paar steunen, "struts" genaamd.



Figuur 4 : De "tilting disc"-klep (Björk-Shiley).

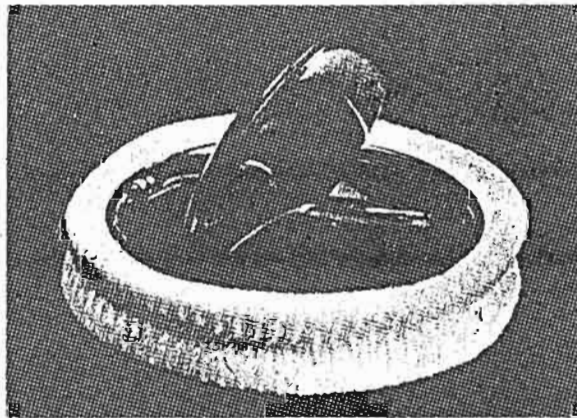
Bij de meeste patiënten is het sluiten van de klep hoorbaar zoals nagenoeg alle schijfkleppen. De hemodynamische performantie van deze schijfklep is beter dan de Starr-Edwards klep, zeker bij kleinere afmetingen. De stroming doorheen de schijfklep is voorgesteld in figuur 5.



Figuur 5 : Stroming doorheen hartklep-prothesen.

In 1976 werd de vlakke schijf vervangen door een convex-concaaf profiel. Niettegenstaande een gunstige beïnvloeding van de hemodynamische performantie en een vermindering van gevaar op trombose, vertoont dit ontwerp zeer ernstige duurzaamheidsgebreken. Een aantal patiënten hebben een breuk in de ondersteuning van de schijf gehad (breuk ter hoogte van het laspunt) waardoor de schijf loskwam en meegesleurd werd met de bloedstroming met nefast gevolg. Dit probleem kwam meer voor bij grote afmetingen, 0.29 % per jaar (productiejaar 1981 - 1982), en bij het kleptype waarbij de convexe-concave schijf geopend is onder een hoek van 70 graden. Deze klep werd in 1983 uit de wereldmarkt genomen. De geschatte kans op breuk van de kleppen met een openingshoek van 60° bedraagt 0.02 % voor de afmetingen 19 tot 27 mm en 0.08 % voor de afmetingen 29 - 33 mm. Alle dergelijke types werden teruggedroepen door de producent in november 1986. De verkoop van de standaard Björk-Shiley klep werd beëindigd in 1988.

Later werd een derde type ontwikkeld : de "Björk-Shiley Monostrut"-klep, slechts voorzien van één enkele ondersteuning om de kans op breuk volledig te elimineren. De schijf heeft opnieuw een convex-concave vorm en is gemaakt uit pyrolytisch koolstof. De openingshoek van 70° laat bijna een gelijke stroming toe aan beide zijden van de schijf. Geen enkele faling is opgetreden na 75.000 inplantingen wereldwijd [3].



Figuur 6 : De aorta Björk-Shiley monostrut klep (Courtesy of Shiley, Inc).



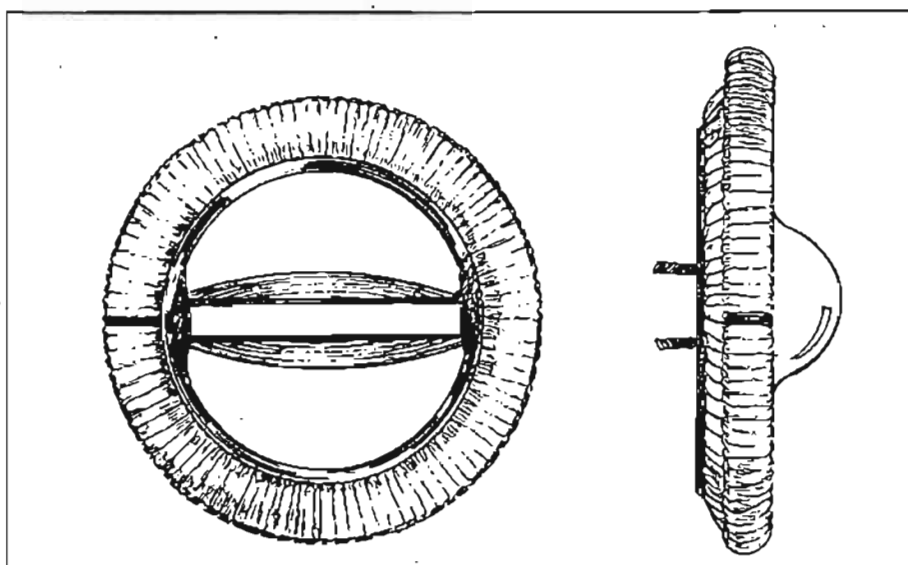
#### 4.3.2. Medtronic-Hall schijfklep

De Medtronic-Hall klep, origineel de Hall-Kaster klep, werd voor het eerst ingeplant in 1977. Dit relatief nieuw type van schijfklep maakt gebruik van een stangconstructie doorheen een opening in het centrum van de klep. De stromingskarakteristieken zijn lichtjes beter dan die van een analoge Björk-Shiley klep daar de openingskanalen  $70^\circ$  (mitralispositie) en  $75^\circ$  (aortapositie) bedragen. Trombosegevaar is analoog zoals bij andere types schijfkleppen [2,21].

#### 4.4. "Bileaflet"-kleppen

##### 4.4.1. St. Jude Medical "bileaflet"-klep

De St. Jude Medical "bileaflet"-klep werd voor het eerst ingeplant in 1977. Deze klep is volledig gemaakt uit pyrolytisch koolstof met twee halfcirkelvormige schijfbladen die een openingshoek vormen van  $85^\circ$ . Een pivoterend mechanisme elimineert de nood voor enige ondersteuning van de twee klepbladen (figuren 5 en 7). De hechtingsring is gemaakt uit polyester of teflon. Dit materiaal laat een snelle maar gecontroleerde aangroei toe van de ring met het endotheeloppervlak.

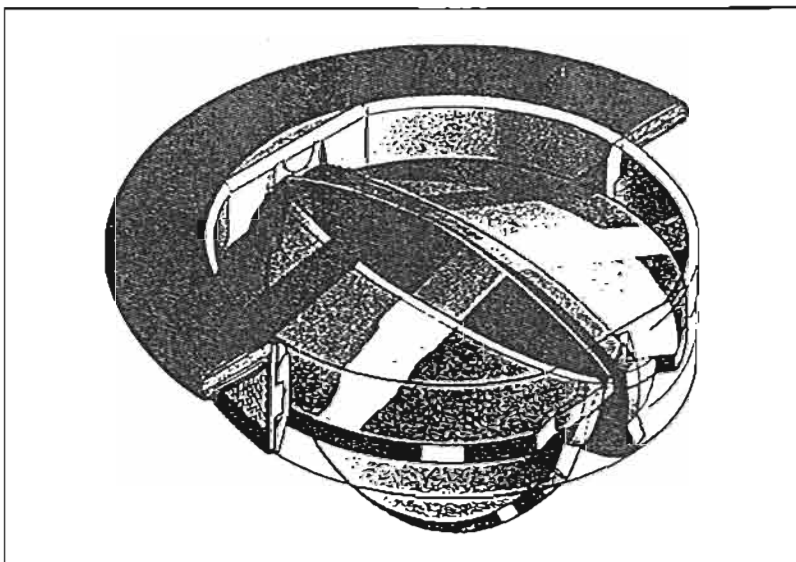


Figuur 7 : De St. Jude Medical "bileaflet"-klep  
(St. Jude Medical, Inc.).

De St. Jude kunstkleppen hebben een excellent hemodynamische performantie en zijn aldus al 15 jaar de "Eddy Merckx" onder de kunstkleppen. De drukgradiënten over de klep zijn de laagste van alle mechanische kleppen. Oorspronkelijk was er door de ontwerpers gehoopt dat deze klep geen anticoagulentia zou vereisen maar helaas bleek dit ijdele hoop. Een verhoogde toename van trombose is vastgesteld bij patiënten met een inadequate of afwezige behandeling met anticoagulentia [1,9]. Ook qua geruisloosheid scoort deze klep beter dan de schijfkleppen.

#### 4.4.2. Bicarbon Sorin

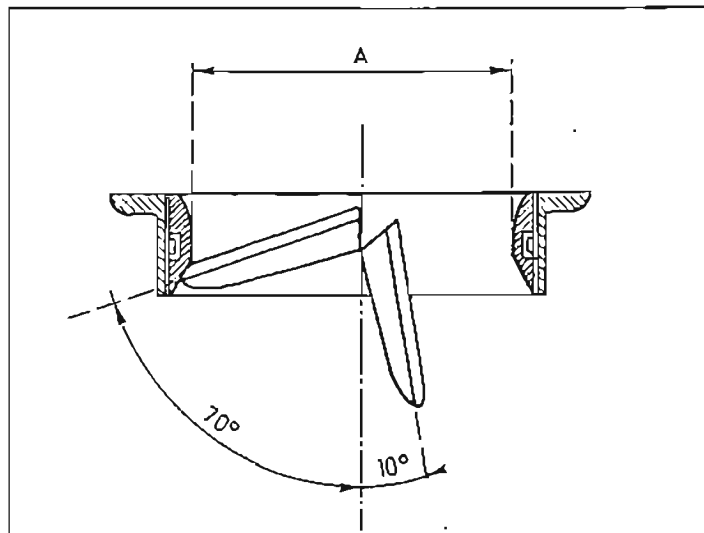
De Bicarbon Sorin kunstklep is een "bileaflet"-klep opgebouwd uit twee convex-concave halfcirkelvormige schijfbladen vastgehouden in een cirkelvormige ring via een scharniermechanisme (figuur 8).



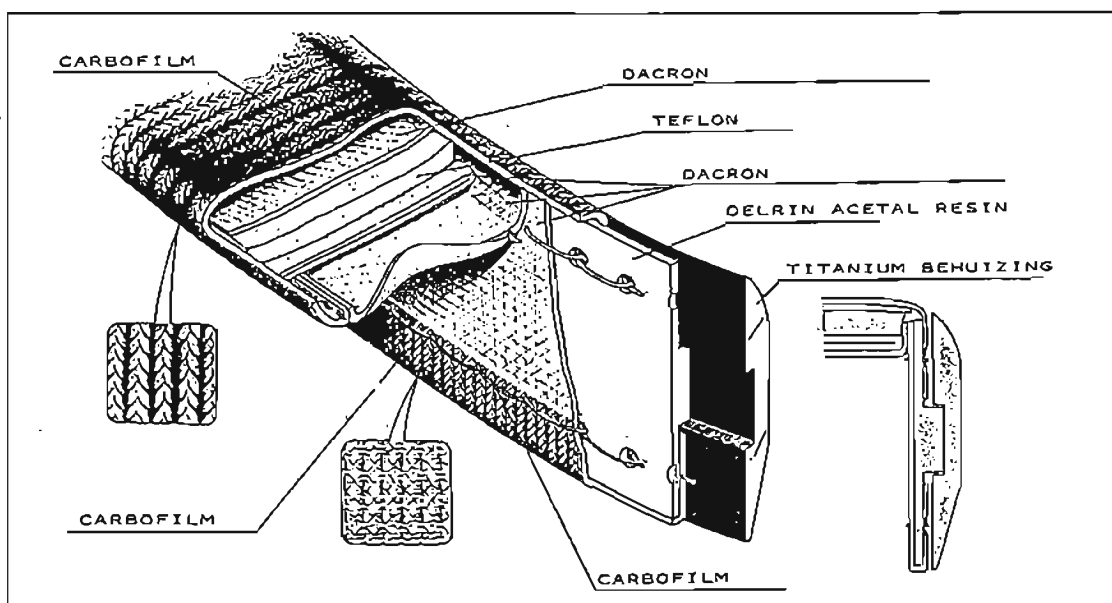
Figuur 8 : Bicarbon Sorin "bileaflet"-klep (Sorin Biomedica, S.p.A.).

De behuizing bestaat uit titanium, aluminium en vanadium legering behandeld met een carbofilm, een oppervlakte behandeling met pyrolytisch koolstof om biocompatibiliteit te verzekeren. Het voordeel van de aanwending van metalen als grondstof bestaat erin dat elke ingewikkelde vorm, zoals bijvoorbeeld voor het scharniermechanisme constructief mogelijk wordt in tegenstelling met het gebruik van koolstof. De beweging van de klepbladen is een rollende beweging zonder slippen waardoor wrijving en slijtage beperkt

worden. De klepbladen, gemaakt uit pyrolytisch koolstof, zijn door hun convex-concave vorm zo ontworpen dat in open positie (openingshoek 60 graden, figuur 9) de totale natte doorsnede wordt ingedeeld in drie equivalente oppervlakten. De hechtingsring bestaat uit dacron (contact tussen naairing met hartweefsel) en teflon behandeld met een carbofilm (contact naairing met bloed) (figuur 10).



Figuur 9 : Openingshoek van de Bicarbon Sorin "bileaflet"-klep.

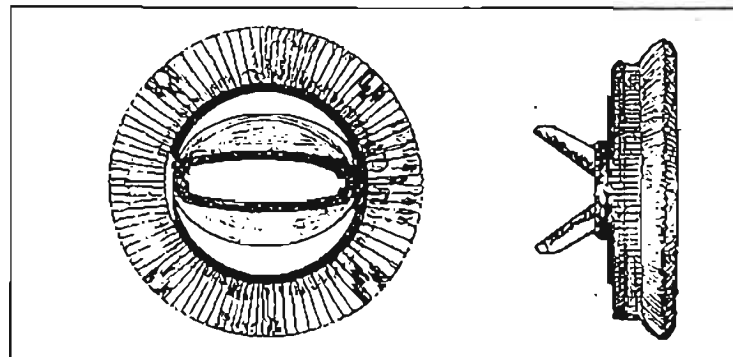


Figuur 10 : Samenstellende componenten van de hechtingsring van de Bicarbon Sorin "bileaflet"-klep.

Deze klep is nog maar recent commercieel beschikbaar (1991) waardoor klinische literatuurstudies nagenoeg nog ontbreken. Niettemin wijzen de eerste studies (onder andere vermeld in dit werk) op een zeer hoge hydrodynamische performantie uitgedrukt in een lage drukgradiënt (lage stromingsweerstand zowel bij stationaire als pulserende stroming), een homogeen stromingspatroon en een kleine terugstroming beperkt in volume.

#### 4.4.3. Andere types

Andere "bileaflet"-kleppen zijn de Carbomedics en de Edwards-Duromedics. De eerste is enkel gecommercialiseerd in Europa en Azië, terwijl de laatste opnieuw op de markt is gebracht na revisie ten gevolge van frequent optredende pivotbreuk. Beide kleppen zijn opgebouwd uit pyrolytisch koolstof en hebben een verschillend ophangingsmechanisme. Voor beide types is de beschikbare doorsnede, bij eenzelfde afmeting, kleiner dan bij de St. Jude Medical klep waardoor hogere drukgradiënten optreden.



Figuur 11 : Edwards-Duromedics Mitral Model 9120 R  
(Baxter International, Edwards Laboratories).

Een nieuw prototype van "bileaflet"-klep dat eerstdaags op de markt zal komen is de ATS-klep (Advanced The Standard). Deze klep heeft een analoge configuratie als de St. Jude Medical maar een verschillend ophangingsmechanisme waardoor anticoagulentia overbodig zou zijn.

## 5. BIOLOGISCHE KLEPPEN

### 5.1. Inleiding

Daar waar behandeling met anticoagulantia ongewenst is (zwangerschap, bloedingsgevaar) of controle daarop onuitvoerbaar is (ontwikkelingslanden), wordt voorkeur gegeven aan biologische kleppen. Men maakt onderscheid tussen kleppen van menselijke oorsprong (homografts) en kleppen van dierlijke oorsprong (xenografts) : de natuurlijke varkenskleppen en runderpericardkleppen.

### 5.2. Homografts

De beste vervanger voor een menselijke klep is uiteraard een andere menselijke klep. Meestal worden de semilunaire of halvemaankleppen gebruikt. De pulmonalisklep (tussen het rechter ventrikel en de pulmonaire arterie) en de aortaklep (tussen het linker ventrikel en de aorta) worden zo genoemd omdat hun drie klepblaadjes de vorm van een halve maan hebben. Technisch blijft het immers zeer moeilijk om atrioventriculaire kleppen in te planten vanwege de grote verschillen in peeskoorden (chordae tendineae) en papillaire spieren. Een andere moeilijkheid is de preservatie van de kleppen. Momenteel worden homografts gesteriliseerd met antibiotica. De beste resultaten worden echter behaald met cryopreservatie waarbij de kleppen snel afgekoeld worden tot - 19.5 °C.

De "European Homograft Bank" is gevestigd in het Militair Ziekenhuis van Neder-over-Heembeek. Telkens men een hart niet kan gebruiken voor harttransplantatie maar de kleppen nog goed zijn, worden deze ter beschikking gesteld.

De voordelen van homograft zijn evident : de meest natuurlijke klep, geen anticoagulantia vereist, hemodynamisch superieure resultaten. Nadelen zijn enkel klepvervanging in pulmonalis- of aortapositie, tekort van homografts met de vereiste afmeting en een technisch veel moeilijker operatie waardoor de resultaten van de klepvervanging sterk chirurg-afhankelijk zijn.

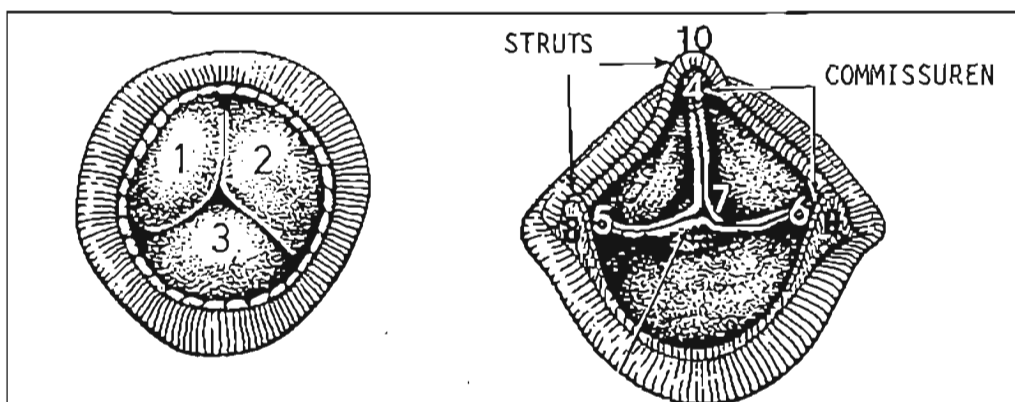
### 5.3. Xenografts

#### 5.3.1. Natuurlijke varkenskleppen

Het grote voordeel van de varkensklep is dat zij het meest op de mensenklep gelijk is en dat zij in voldoende hoeveelheden beschikbaar is. De voortrekker van de toepassing van biologische kleppen is Alain Carpentier in Parijs. Hij introduceerde als eerste in 1968 [4] glutaraldehyde als bewaarmiddel voor varkenskleppen. Glutaraldehyde heeft als eigenschappen dat het enerzijds de collageenbindingen versterkt en anderzijds de weefselsterkte vergroot. Het antigeen karakter wordt echter gereduceerd. De behandeling vergroot de levensduur maar deze blijft ondergeschikt aan de mechanische kleppen. Zeventig procent van de inplanten faalt na tien jaar. Alhoewel een relatie tussen leeftijd, verkalking en weefseldegeneratie nog niet éénduidig kan opgesteld worden, blijkt de levensduur duidelijk korter te zijn bij implantatie bij kinderen en volwassenen jonger dan 35 jaar [13].

De kans op trombusvorming is bij biologische kleppen laag. De meeste patiënten kunnen behandeld worden zonder lange termijn anticoagulantia. Nochtans is er meer kans hebben op arteriële embolieën bij de afwezigheid van anticoagulantia behandeling bij patiënten met atriale fibrillatie, ongecoördineerd samentrekken van hartspiervezels, een groot linker atrium of patiënten waarbij reeds vroeger bloedvatverstopping is opgetreden.

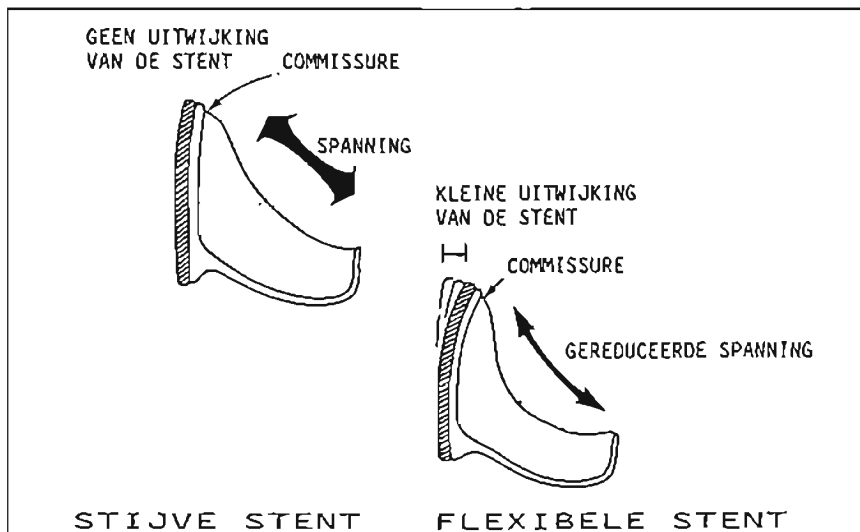
Figuur 12 toont de constructietechnieken van een commerciële varkensklep : de klepblaadjes (1,2,3), de commissuren (4,5,6), de vrije marge van het klepblad (7), de struts (8,9,10) en de hechtingsring (11).



Figuur 12 : Constructiekenmerken van een varkensklep [12].

- stent : het geheel van ondersteunende structuur rond de klep met onder andere de hechtingsring;
- klepblaadjes : alleen aortakleppen worden gebruikt voor het semilunair segment van de klep (1,2,3);
- commissuren : de lijn waar aan elkaar grenzende klepblaadjes elkaar raken (4,5,6);
- vrije marge van het klepblad : het gedeelte van het klepblad dat zich opent om de effectieve klepoppervlakte te vormen (werkelijk bruikbare opening) en dat zich daarna sluit om te voorkomen dat de klep lekt. Vrije betekent vrij om te openen en te sluiten in tegenstelling met het gedeelte dat niet vrij is en vast gehecht is aan de klep (7).
- struts : de uitstekende delen van de klep-stent, die de ondersteunende structuur betekenen voor de commissuren van de klep (8,9,10);
- hechtingsring : zachte, plooibare vulling bedekt met een poreuze doek die de klep omcirkelt en aan de annulus wordt gehecht (11).

In de constructie van bioprothesen worden de klepblaadjes in de annulus ondersteund door een inwendig frame of stent die gemaakt is uit metaal (titanium) of kunststof (polypropyleen). Oorspronkelijk werden enkel stijve stents gebruikt. Deze veroorzaken, tijdens het sluiten, spanningen op de klepblaadjes waardoor deze scheuren. Daarom wordt nu hoofdzakelijk gebruik gemaakt van flexibele stents. De allernieuwste trend is het plaatsen van de zogenaamde "stentless" biologische kleppen op een vergelijkbare wijze met het plaatsen van homografts.

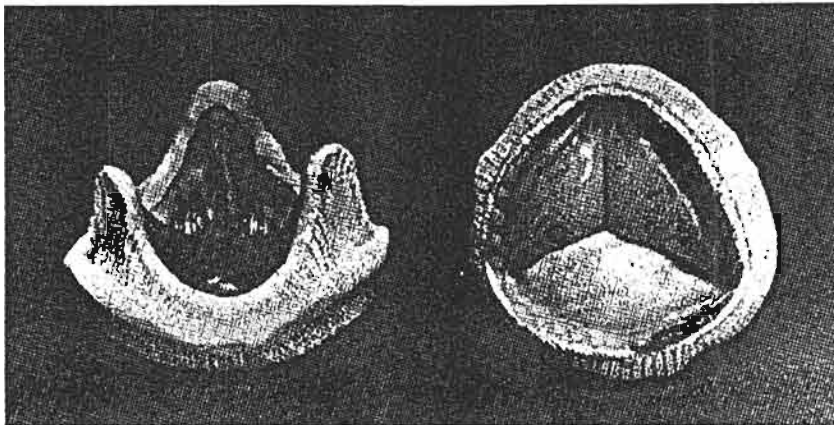


Figuur 13 : Spanningsreductie bij een flexibele stent ten overstaan van een stijve stent bij het sluiten van de klep [12].

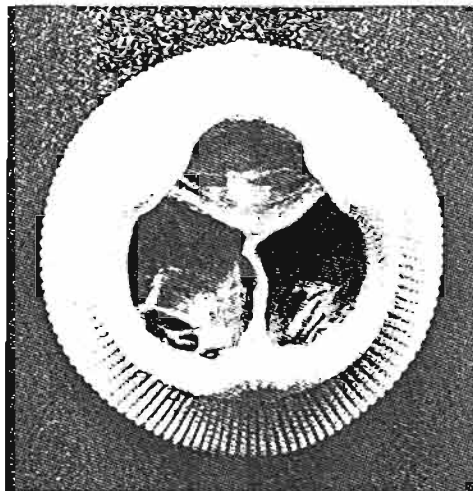
Biokleppen vertonen bovendien het fenomeen "kruip" : een graduele permanente verbuiging van de stent. Prothesen opgebouwd uit copolymeren worden continu gebogen, verliezen hun buigzaamheid en raken vervormd. Hierdoor treden hoge drukgradiënten op, hemolyse, kleptrombose en versnelde degeneratie. Dit probleem wordt vermeden bij de aanwending van stents opgebouwd uit geheugen materiaal : de zogenaamde Elgilay stents.

Bioprothesen moeten gefixeerd worden om krimpen, scheuren en degeneratie van het weefsel te voorkomen. Deze verandering van de weefselcomponenten geschiedt met behulp van glutaraldehyde. Dit voorkomt tevens afstoting in het lichaam. De commercieel verkrijgbare varkenskleppen worden ingedeeld in een eerste en een tweede generatie kleppen naargelang ze respectievelijk onder hoge of lage druk gefixeerd zijn. Twee commercieel belangrijke varkenskleppen zijn deze afkomstig van Carpentier-Edwards en Hancock. De twee verschillen van elkaar door hun concentratie aan glutaraldehyde. Qua duurzaamheid zijn beide soorten kleppen aan elkaar gewaagd, doch wat het hemodynamisch gedrag betreft, staat de Carpentier-prothese een trapje hoger, dit tengevolge van onder andere een andere montage en een verschillend ontwerp van de kunststof-hechtingsring : assymetrische stent voor de Carpentier-Edwards klep en een ronde stent bij de Hancock klep.





Figuur 14 : De Carpentier-Edwards biologische klep (Courtesy of Baxter Healthcare Corp., Edwards CVS Division).



Figuur 15 : De Hancock biologische klep (Courtesy of Medtronic, Inc.).

### 5.3.2. Pericardkleppen

In het begin van de jaren zeventig maakte Ionescu [11] gebruik van pericardweefsel (uit het pericardmembraan dat rond het hart zit) van runderen om bioprothesen te maken. Pericardweefsel is immers overvloedig beschikbaar, gemakkelijk te verwijderen en de pericardkleppen kunnen in elke maat gemaakt worden.

De eerste Ionescu dierlijke klep, opgebouwd uit runderpericard dat gerepareerd en gemonteerd is op een kunststof hechtingsring, werd ingeplant in 1976. De levensduur van deze pericardkleppen is zeker niet superieur aan deze van varkenskleppen [11]. De pericardkleppen vertonen wel een betere hemodynamische performantie ten overstaan van de varkenskleppen bij kleinere afmetingen, waardoor deze klep een alternatief vormt voor de behandeling van oudere patiënten met een kleine aortadiameter. Het grote nadeel van deze pericardklep is de constructie waarbij het pericardweefsel langs de buitenkant van de stent is gewikkeld waardoor, tijdens het voortdurend openen en sluiten van de klep, het pericardweefsel kan afscheuren met fatale gevolgen. Bijgevolg werd in 1987 ook deze klep uit de markt genomen.

In 1980 introduceerde Edwards een pericardklep met een totaal verschillend ontwerp : de Carpentier-Edwards pericardklep. Bij deze klep zijn drie afzonderlijke stukjes pericardweefsel in een totaal flexibele stent gemonteerd, zodat het afscheuren volledig vermeden wordt. De kleppen gaan daardoor veel minder snel stuk waardoor de duurzaamheid wordt verlengd. Resultaten na 10 jaar geven duidelijk aan dat de beoogde langere duurzaamheid ook effectief bereikt wordt. Vrij recent bracht de Italiaanse fabrikant Sorin een pericardklep uit met een nog ander ontwerp : hier worden twee lappen pericardweefsel inwendig in een kunststof stent gemonteerd.

## 6. BESLUIT

Niettegenstaande de meeste kunstmatige hartkleppen uitstekend functioneren, kan geen enkele de eer van de optimale klep opeisen. Kunstkleppen van het baltype ("caged-ball") zijn na zoveel jaren klinisch onderzoek nog steeds in gebruik. Ze hebben de meeste veranderingen ondergaan, mede omdat ze het meest bestudeerd werden. Het grootste nadeel hier zijn de grote afmetingen. Het grootste voordeel is echter de "bewezen" lange levensduur. Schijfkleppen ("tilting disc") blijken de meeste moeilijkheden van het baltype te kunnen overbruggen. Nochtans hebben enkele dramatische ongelukken de nodige terughoudendheid ten overstaan van dit type teweeg gebracht. Bileafletkleppen (St. Jude Medical en Sorin) zijn kunstkleppen met een uitstekende hydrodynamische performantie, onder andere een lage drukgradiënt. De komst van biologische kleppen lost sommige problemen op (coagulantia), maar verwekt er dan weer andere (levensduur).

Mechanische kleppen worden aangeraden voor patiënten zonder contra-indicatie voor anticoagulantia, terwijl biologische kleppen voorbestemd zijn voor oudere patiënten en patiënten met contra-indicatie voor anticoagulantia (bijvoorbeeld zwangerschap). Niettemin blijft de keuze patiënt-afhankelijk en is het ultieme doel van onderzoekers nog steeds de ontwikkeling van een duurzame mechanische klep die geen anticoagulantia vereist.

7. REFERENTIES

1. BAUDET E.M., OCA C.C., ROQUES X.F. e.a.  
A 5-1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis : Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients; J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 90 : 137; 1985.
2. BEAUDET R.L., POIRIER N.L., DOYLE D. e.a.  
The Medtronic-Hall cardiac valve : 7-1/2 years' clinical experience; Ann. Thorac. Surg. 42 : 644; 1986.
3. BJORK V.O.  
Development of an artificial heart valve; Ann. Thorac. Surg. 50; 151; 1990.
4. CARPENTIER A., LEMAIGRE G., ROBERT L. e.a.  
Biological factors affecting long-term results of heterografts; J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58 : 467; 1969.
5. CARPENTIER A., DELOCHE A., DAUPTAIN J., e.a.  
A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency; J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61 : 1-13; 1974.
6. COBANOGLU A., JAMIESON W.R.E., MILLER D.C. e.a.  
A tri-institutional comparison of tissue and mechanical valves using a patient-oriented definition of "treatment failure"; Ann. Thorac. Surg. 43 : 245; 1987.
7. COSGROVE D.M.  
Mitral valve repair in patients with elongated chordae tendinae; Journal of Cardiac Surgery 3 : p. 247 - 252; 1989.
8. CRAWFORD F.A., KRATS J.M., SADE R.M. e.a.  
Aortic and mitral valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis; Ann Surg. 199 : 753; 1984.

9. CZER L.S., MATLOFF J., CHAUX A., DEROBERTIS M. e.a.  
A 6 year experience with the St. Jude Medical valve : Hemodynamic performance, surgical results, biocompatibility and follow-up; J. Am. Coll. Cardiol. 6 : 904; 1985.
10. EDMUNDS L.H. Jr.  
Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves; Ann. Thorac. Surg. 44 : p. 430 - 445; 1987.
11. IONESCU M.I.  
Long-term durability of the pericardial valve; Z. Kardio 75 (Suppl. 2) : 207; 1986.
12. LIPPENS C.  
Hartkleppen, Edwards CVS; 1991.
13. MAGILLIGAN D.J., LEWIS J.W., JARA F.M. e.a.  
Spontaneous degeneration on porcine bioprosthetic valves; Ann Thorac. Surg. 30 : 259; 1990.
14. MC CLUNG J.A., STEIN J.H., AMBROSE J.A., HERMAN M.V., REED G.E.  
Prosthetic heart valves : a review; Progress in cardiovascular diseases, vol. 26, nr. 3; 1983.
15. MILLER D.C., OYER P.E., MITCHELL R.S. e.a.  
Performance characteristics of the Starr-Edwards model 6120 aortic valve prosthesis beyond ten years; J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 88 : 193; 1984.
16. MILLER D.C., OYER P.E., STINSON E.B. e.a.  
Ten to fifteen year reassessment of the performance characteristics of the Starr-Edwards model 6120 mitral valve prosthesis; J. Thorac Cardiovasc. Surg. 85 : 1; 1983.
17. STARR A., GRUNKEMEIER G.L.  
The expected lifetime of porcine valves; Ann Thorac Surg. 48 : 317-318; 1989.

18. TAGGART D., WHEATLEY D.  
Mitral valve surgery : to repair or replace; Br. Heart J., Vol. 64, p. 234 - 235; 1990.
19. TEOH K.H., IVANOV J., WEISEL R.D., DARCEL I.C., RAKOWSKI H.  
Survival and bioprosthetic valve failure - Ten year follow-up; Circulation 80 (suppl. 1) : 8 - 15; 1989.
20. TEPLY J.F., GRUNKEMEIER G., LAMBERT L. e.a.  
The ultimate prognosis after valve repair : An assessment at twenty years; Ann Thorac Surg. 32 : 111; 1981.
21. VALLEJO J.L., GONZALEZ-SANTOS J.M., ALBERTOS J. e.a.  
Eight year's experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis; Ann Thorac Surg. 50 : 429; 1990.
22. WERNLY J., CRAWDORD M.  
Choosing a prosthetic heart valve; Cardiology Clinics, Valvular Heart Disease, Vol. 9, nr. 2; 1991.

## HOOFDSTUK 5

---

# ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

---

### 1. INLEIDING

Net zoals bij natuurlijke kleppen leveren alle vormen van echocardiografie (onderzoek van de hartholten berustend op registratie van teruggekaatste ultrasone golven) een wezenlijke bijdrage tot de evaluatie en opvolging van patiënten met een hartklep-prothese. Hierbij dient de operator kennis te hebben van de karakteristieken van de verschillende types kleppen en de beperkingen van de verschillende echografische technieken om de kans op een foutieve diagnose te vermijden.

### 2. M-MODE ECHOCARDIOGRAFIE

Een belangrijk bestanddeel van de echocardiograaf (toestel waarmee echocardiografie wordt gedaan) is de sonde die bij het onderzoek op de borst van de patiënt wordt geplaatst (transthoracaal). In die sonde bevindt zich een piëzo-elektrisch kristal waarin hoogfrequente (ultrasone) trillingen worden opgewekt en uitgezonden. Terugkerende echo's van de patiënt worden in elektrische spanningen omgezet. Deze signalen worden versterkt en gevisualiseerd op een monitorscherm. Verschillende systemen worden toegepast om bruikbare echobeelden te verkrijgen. In het hart zijn alle weerkaatsende oppervlakten in beweging en hun afstand tot de sonde wisselt voortdurend. Men kan de echo's van achtereenvolgens uitgezonden korte signalen in het verloop van de tijd registreren. Deze wijze van weergeven, die te vergelijken is met de weergave van de elektrische activiteit van het hart op het EKG wordt M-mode genoemd (M = motion).

Atrioventriculaire inplanten zijn open in diastole en gesloten in systole. De bal, schijf of schijven (mechanische klep) en klepbladen (varkens- of weefselklep) ondergaan hierdoor bewegingen die niet altijd eenvoudig registreerbaar zijn met ultrageluid. De metalen onderdelen van zowel de mechanische als de biologische klep en de kunststofring veroorzaken terugkaatsende artefacten of verhinderen zelfs de doorgang van ultrageluid [24]. Dit fenomeen wordt in de literatuur aangeduid met de term "flow masking". Hierdoor verhoogt de moeilijkheidsgraad van een M-mode evaluatie van een hartklep-prothese zodat hiervoor een ervaren operator vereist is.

Niettemin kan, wanneer de afmeting en het type klep gekend is, de uitwijking van het beweegbare gedeelte via M-mode geregistreerd worden. Belangrijker is echter het tijdstip van opening en sluiting te bepalen. Aanvullend gelijktijdige phonocardiografie is hierbij aan te raden [4]. De beweging van hartklep-prothesen dient minstens gedurende 20 tot 30 hartslagen gevolgd te worden, daar bijvoorbeeld een vertraging in de klepopening intermitterend kan zijn [21].

### 3. TWEE-DIMENSIONALE ECHOCARDIOGRAFIE

De M-mode geeft een doorsnede volgens een één-dimensionale as. Door achtereenvolgend met een aantal naast elkaar geplaatste kristallen ultrasoon geluid te produceren en de echo's te registreren, voegt men een tweede dimensie aan het onderzoek toe. Men verkrijgt een dwarsdoorsnede van het gehele hart en men spreekt van twee-dimensionale echocardiografie (2D-echocardiografie). Deze techniek biedt de mogelijkheid de hartklep-prothese en haar omgeving (de hechtingsring, de ondersteunende elementen) vanuit verschillende oogpunten te bekijken en levert aldus een waardevolle bijdrage tot de evaluatie van de beweging en de morfologie van de klep. Bovendien laat het toe klontervorming en vegetatie door micro-organismen en bloedplaatjes te detecteren.



#### 4. DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE

Bij M-mode en twee-dimensionale echocardiografie analyseert men het tijdsinterval tussen uitzenden en terug opvangen van de weerkaatste ultrasone golf. Bij Doppler-echografie meet men niet alleen teruggekaatste echo's, maar tevens het verschil in frequentie tussen het uitgezonden en het terug ontvangen ultrasone signaal.

Het belang van Doppler ultrageluid voor de evaluatie van hartklep-prothesen werd in 1985 aangetoond door Hatle en Angelsen [15]. Deze techniek is gebaseerd op het Doppler-effect : de toonhoogte van een geluid varieert met de snelheid waarmee geluidsbron en waarnemer zich tegenover elkaar bewegen. De snelheden van de rode bloedcellen doorheen klepprothesen zijn meestal hoger dan doorheen natuurlijke kleppen aangezien bijna alle hartklep-prothesen a priori licht stenotisch zijn [23]. Uit de snelheidsdata kan de gemiddelde en de maximale drukgradiënt berekend worden via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking. Zoals bij natuurlijke kleppen blijkt de gemiddelde drukgradiënt een betere parameter dan de piekgradiënt [11] :  $\overline{\Delta p} = 4v^2$ , waarbij  $\overline{\Delta p}$  de gemiddelde drukgradiënt [mmHg] en  $v$  de snelheid [m/s] voorstelt. Niettemin dienen kleptype, afmetingen, inplantingsplaats en hartdebiet in rekening gebracht te worden bij de evaluatie van klepprothesen. Met gepulste Doppler techniek (alternerend uitzenden en ontvangen van ultra-sone signalen) kan een lichte regurgitatie bij nagenoeg alle kunstkleppen worden gevonden [8,10,24,27,31]. Afhankelijk van het type klep, de hartfrequentie en het hartdebiet kan deze terugstroming zelfs oplopen tot 37 % van de voorwaartse stroming [12]. Deze "fysiologische" regurgitatie bemoeilijkt uiteraard het onderscheid tussen een normaal en slecht functionerende klepprothese. Anderzijds wordt terugstroming in sommige gevallen miskend of onderschat door het fenomeen van "flow masking" [9].

De drukhalfwaardetijd  $T_{0.5}$  is de tijd nodig om het maximale drukverschil over een klep te doen terugvallen tot de helft van de oorspronkelijke waarde. Gelet op de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking komt dit overeen met de tijd die nodig is om de maximale snelheid tot de waarde  $v/\sqrt{2}$  te laten dalen. De meting van deze drukhalfwaardetijd is nuttig om onderscheid te maken tussen een normaal functionerende en een stenotische klepprothese. Sommige onderzoekers gebruiken deze parameter bij de bepaling van de effectieve

mitraalkleppoppervlakte. Bij de afwezigheid van regurgitatie kan de effectieve kleppoppervlakte bepaald worden met behulp van de continuïteitsvergelijking : het debiet doorheen de aortaklep is gelijk aan het debiet doorheen de mitraalklep waaruit :

$$MKO = \frac{\bar{v}_{aortaklep}}{\bar{v}_{mitraalklep}} * D^2$$

waarin MKO de mitraalkleppoppervlakte,  $\bar{v}$  de gemiddelde snelheid en D de doormeter voorstelt van de cirkelvormig veronderstelde aortaklep.

Dumesnil e.a. [13] evalueerden de waarde van Doppler echocardiografie voor de bepaling van de effectieve kleppoppervlakte van klepprothesen. 26 patiënten met een Medtronic biologische klep in mitralispositie werden bestudeerd. De gemeten parameters zijn :

- de piek- en de gemiddelde drukgradiënt, berekend via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking, uit snelheidsdata gemeten vanuit het apicale venster (probe gericht naar de apex van het hart);
- het slagvolume, berekend als het produkt van de linker ventriculaire uitstromingsoppervlakte, gemeten vanuit linker parasternale lange as gedurende systole, en de snelheid-tijd integraal geregistreerd vanuit apicale lange as venster.
- het hartminuutvolume als produkt van slagvolume en hartfrequentie;
- de effectieve kleppoppervlakte EKO met behulp van drie verschillende methoden :

- 1) drukhalfwaardetijd zoals vooropgesteld door Hatle e.a. [16]

$$EKO = \frac{220}{T_{0.5}}$$

- 2) de continuïteitsvergelijking beschreven door Nakatani e.a. [20]

$$EKO = \frac{SV_{LVOT}}{VTI}$$

waarbij  $SV_{LVOT}$  staat voor het slagvolume opgemeten ter hoogte van de "left ventricular outflow tract" en VTI staat voor de overeenkomstige snelheid-tijd integraal.

- 3) metingen uitgevoerd in het hydraulische model van Yoganathan in het Georgia Institute of Technology [32] (zie deel 3).

De resultaten van het onderzoek kunnen als volgt worden samengevat :

1. Er is een goede correlatie ( $r = 0.82$ ) tussen de gemeten in-vitro waarden van de effectieve kleppoppervlakte en de berekende in-vivo waarden gebaseerd op de continuïteitsvergelijking.
2. De correlatiecoëfficiënt tussen de gemeten in-vitro waarden van de effectieve kleppoppervlakte en de in-vivo waarden bekomen via de druk halfwaardetijd is zeer laag :  $r = 0.15$ .
3. Een significante correlatie bestaat tussen de piek- en de gemiddelde drukgradiënt :  $r = 0.85$ .

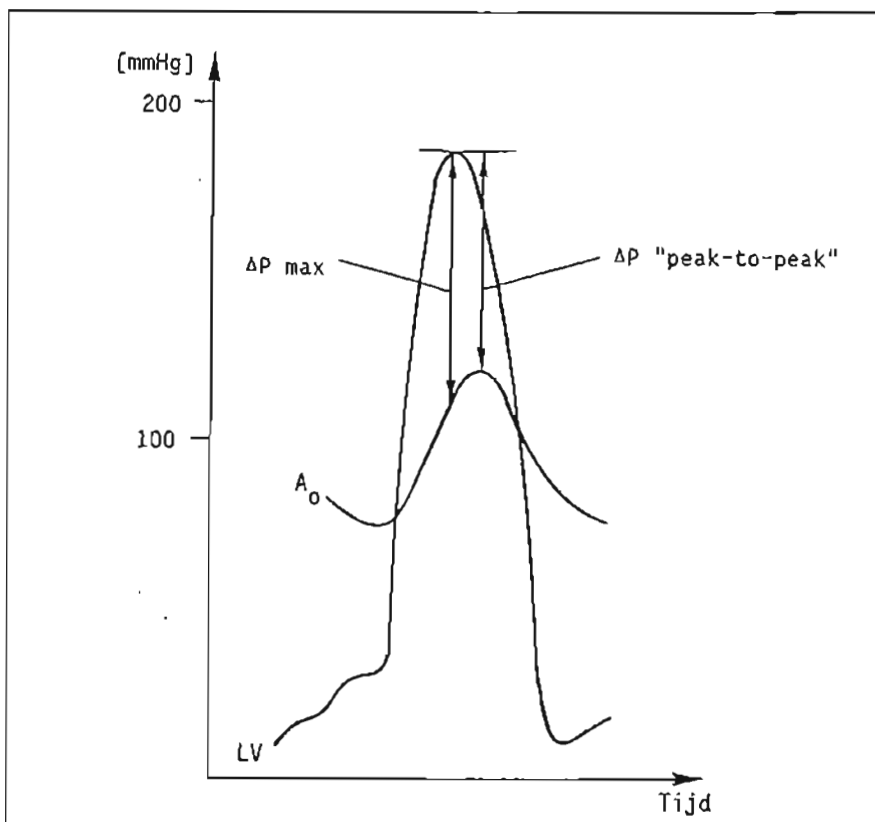
De metingen in het in-vitro model [32] tonen aan dat er geen unieke oppervlakte is voor iedere klepprothese, maar dat de effectieve kleppoppervlakte bijvoorbeeld lichtjes vermeerderd bij toenemende drukgradiënt. Niettemin is de gemeten correlatie hoog. De overschatting van de effectieve kleppoppervlakte via de drukhalfwaardetijd kan te wijten zijn aan enige inertie bij de opening van de prothese bij de aanvang van de diastole, wat resulteert in een grotere initiële drukgradiënt en een steilere daling van de snelheid eens de klep geopend. Hierdoor wordt een lagere drukhalfwaardetijd gemeten. Ook Chambers e.a. [7] verwerpen de drukhalfwaardetijd als parameter voor de effectieve kleppoppervlakte van een klepprothese. Het doel van hun studie bestond erin de bijdrage van het kleptype tot de pieksnelheid en drukhalfwaardetijd te begroten. Drie prothesen werden bestudeerd : Starr-Edwards, Björk-Shiley en Carpentier-Edwards. Bij geen enkel kleptype is er enige statistische relatie tussen drukhalfwaardetijd en diameter van de annulus en ook de correlatie met de effectieve kleppoppervlakte is zeer laag. Formules ter bepaling van de kleppoppervlakte bij klepprothesen dienen gebaseerd te zijn op de transmitrale snelheid en het debiet, zoals de Gorlin formule.

Het exacte nut van Doppler ultrageluid voor de evaluatie van klepprothesen blijft dan ook controversieel. In het bijzonder zijn er tegengestelde resultaten gepubliceerd in de literatuur wat de correlatie betreft tussen drukgradiënten berekend via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking uit niet-invasieve snelheidsmetingen en de invasief gemeten drukgradiënt met catheters. Onderzoeken [6,17,26,28,30,31] publiceren een goede correlatie in tegenstelling met anderen [3,25,33].

Recentere resultaten, gepubliceerd door Baumgartner e.a. [5], gebaseerd op Doppler snelheidsmetingen doorheen een St. Jude Medical klep in een in-vitro model zijn :

1. een sterke lineaire correlatie tussen de pieksnelheid en piekdebiet enerzijds en de gemiddelde snelheid en debiet anderzijds;
2. de Doppler-gradiënt overschat de gradiënt gemeten via catheter.

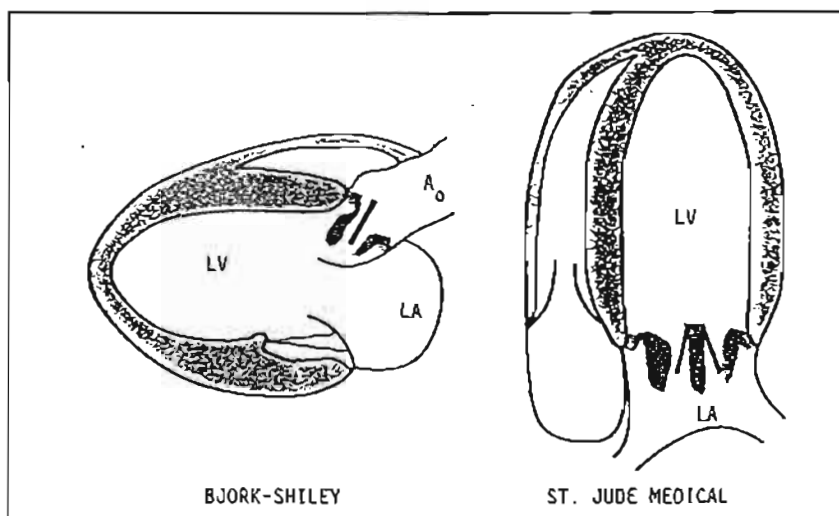
Een mogelijke verklaring voor de overschatting van de drukgradiënt met Doppler ten overstaan van cathetermeting is het verschil tussen de "peak-to-peak" drukgradiënt (catheter) versus de maximale instantane drukgradiënt (echo). Dit onderscheid is aangetoond in figuur 1 voor stroming doorheen de aortaklep. Bemerk de tijdsvertraging tussen de maximale druk in het linker ventrikel (LV) en in de aorta ( $A_o$ ) waardoor de "peak-to-peak" drukgradiënt meestal kleiner is dan de maximale instantane drukgradiënt.



Figuur 1 : Vergelijking tussen maximale instantane drukgradiënt en de "peak-to-peak" drukgradiënt.

## 5. KLEUREN DOPPLER

Bij kleprothesen is het klinisch ook zeer belangrijk eventuele regurgitatie aan te tonen en de plaats ervan te detecteren, daar de aanwezigheid ervan een eerste indicator kan zijn voor klepfaling. Continue Doppler is gevoelig voor de detectie van regurgitatie maar laat niet toe om nauwkeurig de plaats van het lek te bepalen. Dit laatste is wel mogelijk met gepulste Doppler. Het gebruik van de spectraal-doppler analyse (continue of gepulste doppler) is zowel tijdrovend als beperkt in nauwkeurigheid. Kleuren Doppler omzeilt gedeeltelijk dit probleem. Hierbij kan bovendien de regurgitatie als het ware gevisualiseerd en deels gekwantificeerd worden. Zo kunnen tot drie kleine fysiologische jets worden waargenomen bij normaal functionerende St. Jude prothesen terwijl bij normale bal- en schijfprothesen hoogstens twee jets kunnen gevonden worden naargelang van de invalshoek [18,19].



Figuur 2 : Regurgitatie doorheen Björk-Shiley en St. Jude Medical kunstklep.

Een ander voordeel van kleuren Doppler is de mogelijkheid sneller onderscheid te maken tussen valvulaire en paravalvulaire lekken.

Aldus vormt kleuren Doppler echocardiografie een belangrijke bijdrage voor de opvolging van patiënten met een kleprothese om klepfalen te beperken (Chambers e.a. [8]). Nochtans kan ook hier onderschatting optreden door "flow masking" of door de aanwezigheid van sterk excentrische jets.

## 6. TRANSESOFLAGALE ECHOCARDIOGRAFIE

Tien tot twintig procent van de patiënten kunnen door afwezigheid van een bruikbaar intercostaal venster of door geassocieerde aandoeningen moeilijk onderzocht worden via transthoracale echografie. Bovendien vormt, voor de evaluatie van mitraalklepprothesen met transthoracale echografie, de eerder vermelde "flow masking" van het insufficiëntie signaal in het atrium door de metalen onderdelen van de klepprothese een bijkomende beperkende factor. Beide problemen kunnen worden voorkomen door de aanwending van de semi-invasieve transesofagale (doorheen de slokdarm) echocardiografie. De nabijheid van de probe bij de hartstructuren verhoogt enerzijds de kwaliteit van de beeldvorming. Anderzijds kan met de transesofagale techniek de atriale zijde van de mitraalklep onderzocht worden zonder interferentie van de niet voor ultrageluid permeabele prothese structuren. Bovendien is het nog een waardevolle techniek voor de evaluatie van vegetatie en klontervorming door de betere resolutie. Vandaar dat de transesofagale echocardiografie essentieel is voor de evaluatie van regurgitatie doorheen mitraalklepprothesen [1,2,14,22].

## 7. BESLUIT

Ondanks de technische beperkingen (onder andere "flow masking") vormt echocardiografisch onderzoek een waardevolle bijdrage in de opvolging van hartkleppatiënten. Twee-dimensionale echocardiografie biedt de mogelijkheid de beweging van de klepprothese te bestuderen. Gecombineerd met Doppler onderzoek worden klepinsufficiënties of klepstenoses gelocaliseerd en gekwantificeerd. Niettemin dienen de relaties tussen jetvisualisaties en klinische en hemodynamische implicaties nog nauwkeuriger gedefinieerd te worden, onder andere via in-vitro modellering. Evaluatie van kunstmatige hartkleppen met continue of gepulste Doppler echocardiografie vereist verder steeds het in rekening brengen van het kleptype, de lokalisatie van het meetvolume en de hemodynamische parameters zoals hartminuutvolume.

Het meten van de drukgradiënt via Doppler ultrageluid blijft controversieel, alhoewel de gemiddelde drukgradiënt over een klepprothese berekend via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking een waardevolle indicator is voor het hemodynamisch kleppedrag in pulserende stroming. Bepaling van de drukhalfwaardetijd over de mitraalklep vormt zelfs bij klepinsufficiënties een bruikbare techniek voor de berekening van de effectieve kleppoppervlakte. Zowel voor de mitraal- als de aortaklep kan, voor zover geen belangrijke insufficiënties aanwezig zijn, de effectieve kleppoppervlakte bepaald worden via de continuïteitsvergelijking.

Transesofagale echocardiografie tenslotte is een recente techniek voor de evaluatie van terugstroming, vegetatie en klontervorming die betere beeldkwaliteit mogelijk maakt.

8. REFERENTIES

1. ALAM M., SERWIN J.B., ROSMAN H.S., SHETH M., SUN I., SILVERMAN N.A., GOLDSTEIN S.  
Transesophageal color flow Doppler and echocardiographic features of normal and regurgitant St. Jude Medical prostheses in the mitral valve position; Am. J. Cardiol., 66, p. 871 - 873; 1990.
2. ALAM M., SERWIN J.B., ROSMAN H.S., SHETH M., SUN I., SILVERMAN N.A., GOLDSTEIN S.  
Transesophageal color flow Doppler and echocardiographic features of normal and regurgitant St. Jude Medical prostheses in the aortic valve position; Am. J. Cardiol., 66, p. 873 - 875; 1990.
3. ARABIA J.A., TALBOT T.I., STEWART S.F., NAST E.P., CLARK R.E.  
A computerized physiologic pulse duplication for in-vitro hydrodynamic and ultrasonic studies of prosthetic heart valves; Biomed. Instrum. Technol., 23, 205 - 215; 1989.
4. ASSANELLI D., AQUILINA M., MARANGONI S., MORGAGNI G.L., VISIOLI O.  
Echophonocardiographic evaluation of the Björk-Shiley mitral prosthesis; Am. J. Cardiol., 57, p. 165 - 170; 1986.
5. BAUMGARTNER H., KHAN S., DEROBERTIS M., CZER L., MAURER G.  
Effect on prosthetic aortic valve design on the Doppler-catheter gradient correlation : an in-vitro study of normal St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards and Hancock Valves; JACC, 19, Nr. 2, p. 324 - 331; 1992.
6. BURSTOW D.J., NISHINSURA R.A., BAILEY K.R., e.a.  
Continuous wave Doppler echocardiographic measurements of prosthetic valve gradients : a simultaneous Doppler-catheter correlative study; Circulation, 80, p. 504 - 514; 1989.
7. CHAMBERS J., JACKSON G., JEWITT D.  
Limitations of Doppler ultrasound in the assessment of the function of prosthetic mitral valves; onbekend, 1989.



8. CHAMBERS J., MONAGHAN M., JACKSON G.  
Colour flow Doppler mapping in the assessment of prosthetic valve regurgitation; Br. Heart J., 62, p. 1 - 8; 1989.
9. COME P.  
Pit falls in the diagnosis of periprosthetic valvular regurgitation by pulsed Doppler echocardiography; J. Am. Coll. Cardiol., 9, p. 1176 - 1179; 1987.
10. COOPER D.M., STEWART W.J., SCHIAVONE W.A., LOMBARDO H.P., LYTLE B.W., LOOP F.D., SALCEDO E.E.  
Evaluation of normal prosthetic valve function by Doppler echocardiography; Am. Heart J., 114, p. 576 - 582; 1987.
11. CURIE P.J., SEWARD J.B., REEDER G.S., VLIETSTRA R.E., BRESNAHAN D.R., BRESNAHAN J.F., SMITH H.C., HAGLER D.J., TAJIK A.J.  
Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis : A simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients; Circulation, 71, p. 1162 - 1169; 1985.
12. DELLSPERGER K., WIETING D., BAEHR D.  
Regurgitation of prosthetic heart valves : dependence on heart rate and cardiac output; Am. J. Cardiol., 51, p. 321 - 328; 1983.
13. DUMESNIL J.G., HONOS G.N., LEMIEUX M., BEAUCHEMIN J.  
Validation and applications of mitral prosthetic valvular areas calculated by Doppler echocardiography; Am. J. Cardiol., 65, p. 1443-1448;1990.
14. GOLDMAN M.E., MINDICH B.P., NANDA N.C.  
Intra-operative echocardiography : Who monitors the flood once the flood gates are opened ? (editorial); J. Am. Coll. Cardiol., 11, p. 1362 - 1364; 1988.
15. HATLE L., ANGELSEN B.  
Doppler ultrasound in cardiology : physical principles and clinical applications; Lea and Febiger; Philadelphia; 1985.

16. HATLE L., ANGELSEN B., TROMSDAL A.  
Non-invasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound; *Circulation*, 60, p. 1096 - 1104; 1979.
17. HOLEN J., SIMONSEN S., PROYSAKEI T.  
An ultrasound Doppler technique for the non-invasive determination of the pressure gradient in the Björk-Shiley mitral valve; *Circulation*, 59, p. 436 - 447; 1979.
18. JONES M., McMILLAN S.T., EIDBO E.E., WOO Y.R., YOGANATHAN A.P.  
Evaluation of prosthetic heart valves by Doppler flow imaging; *Echocardiography*, 3, p. 513 - 525; 1986.
19. JONES M., EIDBO E.E.  
Doppler color flow evaluation of prosthetic mitral valves : Experimental epicardial studies; *J. Am. Coll. Cardiol.*, 13, p. 234 - 240; 1989.
20. NAKATANI S., MASSUYAMA T., KODAMA K., KITABAKE A., FUJII K., KAMADA T.  
Value and limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area : comparison of the pressure half-time and the continuity equation methods; *Circulation*, 77, p. 78 - 85; 1988.
21. NANDA N., COOPER J., MAHAN E., POHOEY F.  
Echocardiographic assessment of prosthetic valves; *Circulation*, 84, Nr. 3, p. 228 - 239; 1991.
22. NELLESSEN U., SCHNITTGER I., APPLETON C.P., MASUYAAMA T., BOLGER A., FISHELL T.A., TYE T., POPP R.L.  
Transesophageal two-dimensional echocardiography and color Doppler flow velocity mapping in the evaluation of cardiac valve prosthesis; *Circulation*, 78, p. 848 - 855; 1988.
23. RASTHIAN M.Y., STEVENSON D.M., ALLEN D.T., YOGANATHAN A.P., HARRISON E.C., EDMISTON W.A., FAUGHAN P., RAHIMTOOLA S.H.  
Flow characteristics of four commonly used mechanical heart valves; *Am. J. Cardiol.*, 58, p. 743 - 752; 1986.

24. REISNER S.A., MELTZER R.S.  
Normal values of prosthetic valve Doppler echocardiographic parameters : a review; J. Am. Soc. Echocardiogr., 1, p. 201 - 210; 1988.
25. ROTHBART R.M., SOMEKER M., GIBSON R.S.  
Overestimation by doppler echocardiography of pressure gradients across Starr-Edwards prosthetic valves in the aortic position; Am. J. Cardiol., 61, p. 475 - 476; 1988.
26. SAGAR K.R., WANN S., PAULSEN W.H.J., RONHILT D.W.  
Doppler echocardiographic evaluation of Hancock and Björk-Shiley prosthetic valves; J. Am. Coll. Cardiol., 7, p. 681 - 687; 1986.
27. SIMPSON I.A., REECE I.J., HOUSTON A.B., HUTTON I., WHEATLEY D.J., COBBE S.M.  
Non-invasive assessment by Doppler ultrasound of 155 patients with bioprosthetic valves : A comparison of the Wessex porcine, low profile Ionescu-Shiley and Hancock pericardial bioprostheses; Br. Heart J., 56, p. 83 - 88; 1986.
28. SIMPSON I.A., FISHER J., REECE I.J., HOUSTON A.B., HUTTON I., WHEATLEY D.J.  
Comparison of Doppler ultrasound movements with pressure differences across bioprosthetic valves in a pulsatile flow model; Cardiovasc. Res., 20, p. 312 - 321; 1986.
29. SPRECHER D.L., ADAMICK R., ADAMS D., KISSLO J.  
In-vitro color flow, pulsed and continuous wave Doppler ultrasound masking of flow by prosthetic valves; J. Am. Coll. Cardiol., 9, p. 1306 - 1310; 1987.
30. WILKINS G.T., GILLANI I.D., KRITZER G.I., LEVINE R.A., PALACIOS H., WEYMAN A.F.  
Validation of continuous wave Doppler echocardiographic measurements of mitral and tricuspid prosthetic valve gradients : a simultaneous Doppler catheter study; Circulation, 74, p. 789 - 795; 1986.

31. WILLIAMS G.A., LABOVITZ A.J.  
Doppler hemodynamic evaluation of prosthetic (Starr-Edwards and Björk-Shiley) and bioprosthetic (Hancock and Carpentier-Edwards) cardiac valves. *Am. J. Cardiol.*, 56, p. 325 - 332; 1985.
32. YOGANATHAN A.P., WOO Y.R., SUNG H.W., WILLIAMS F.P.,FRANCH R.H.,JONES M.  
In-vitro hemodynamic characteristics of tissue bioprosthesis in the aortic position; *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 92, p. 198 - 209; 1986.
33. YOGANATHAN A.P., JONES M., SALM D.J., RIDGEWAY A., JIMAH A., TAMUTA T.  
Bernoulli gradient calculations for mechanical prosthetic aortic valves : in-vitro Doppler study (abstr.); *Circulation*, 74, (Suppl. II), p. 391; 1986.

## HOOFDSTUK 6

---

### OPPERVLAKTEBEPALING VAN DE MITRAALKLEPOPENING

---

#### 1. INLEIDING

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de verschillende methoden die voorhanden zijn om de oppervlakte van de mitraalklep tijdens de diastole te bepalen. Het belang van de kennis van de klepoppervlakte schuilt in het feit dat hierdoor de mogelijkheid wordt geboden om mitraalklepstenose te herkennen. Ook voor wat betreft het volgen van patiënten na heelkundig ingrijpen, hebben de verder beschreven methoden hun belang : wat is het resultaat op lange termijn van een hartklep-prothese, commissurotomie (openen van vergroeide commissuren), valvotomie (incisie), ballon-valvuloplastie (inbrengen van een ballon die een stenotische klep verwijdt).

De bestaande methoden kunnen in twee grote categorieën worden verdeeld op basis van de manier waarop de nodige gegevens worden verkregen :

- 1) Invasief : hierbij steunt men op gegevens bekomen door catheterisatie.
- 2) Niet-invasief : men bepaalt de oppervlakte hetzij via echocardiografische planimetrie, hetzij via formules steunend op gegevens bekomen via Doppler metingen.

#### 2. HISTORISCH OVERZICHT

De absolute grondlegger in deze materie is zonder twijfel Gorlin [5,6]. In 1951 reeds stelt hij een formule voor die tot op heden wereldwijd wordt gebruikt, en als referentie dient om meer recent ontwikkelde theorieën te ondersteunen. Deze formule gebruikt als input de gegevens verkregen via catheterisatie.

In 1957 stellen Morrow e.a. vast dat de snelheid waarmee het linker atrium in diastole zijn drukverschil met het linker ventrikel verliest, verband houdt met specifieke hartgebreken. Ze bestudeerden de eerste 100

milliseconden van de diastole, en drukken het drukverschilverlies uit in een percentage van het initiële drukverschil. Volgens hen wijst een verlies van :

- 10 tot 30 % op mitraalklepstenose;
- meer dan 50 % op mitraalklepinsufficiëntie;
- ongeveer 40 % op gezonde kleppen of kleppen met gebalanceerde stenose en terugstroming.

Met deze index liggen zij aan de basis van het begrip "pressure half-time" of drukhalfwaardetijd.

In 1966 definiëren Libanoff en Rodbard [10] de "pressure half-time",  $T_{0.5}$ , als de tijd nodig om de maximale drukgradiënt (drukvariatie in de tijd) over de mitraalklep te doen afnemen tot de helft. Ze stellen dat  $T_{0.5}$  enkel afhankelijk is van de mitraalkleppervlakte en gebruiken het begrip om stenotische kleppen op te sporen. De gegevens zijn nog steeds afkomstig van catheterisatie.

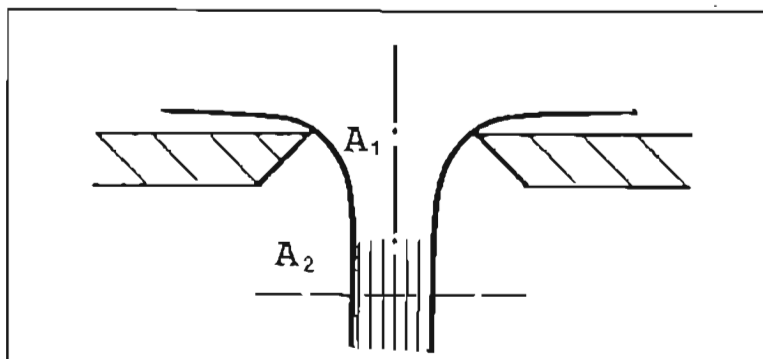
In 1979 komt er echter een doorbraak op het gebied van de Doppler echocardiografie. Steunend op een vereenvoudigde versie van de vergelijking van Bernoulli, definiëren Hatle en Angelsen  $T_{0.5}$  als de tijd nodig om de maximaal opgemeten snelheid in de mitraalopening te reduceren met een factor  $1/\sqrt{2}$  [8]. Verder steunend op Gorlin slagen ze erin een zeer eenvoudige uitdrukking voor de kleppervlakte op te stellen, waarbij opnieuw enkel de oppervlakte als enige determinant naar voren wordt geschoven.

De bevindingen van Hatle en Angelsen worden bevestigd in latere studies, alhoewel niemand een degelijk gefundeerde fysische basis ten toon kan spreiden. Anderzijds worden nooit andere invloedsfactoren dan de kleppervlakte naar voren geschoven. Dit betekent dan ook dat  $T_{0.5}$  onafhankelijk zou zijn van de hartfrequentie, het hartminuutvolume, de druk en compliantie in linker ventrikel en atrium, of de graad van mitraalklepinsufficiëntie.

In 1987 stelt Thomas een formule voor die  $T_{0.5}$  geeft in functie van de mitraalkleppervlakte, de initiële drukgradiënt tussen atrium en ventrikel, en de compliantie van beiden [16]. Aan de basis ligt een in-vitro model en een degelijke analytische uitwerking van de basiswetten van de hydraulica.

### 3. HYDRAULISCHE MODELLERING

Vanuit hydraulisch oogpunt kan transmitraalstroming eenvoudig gemodelleerd worden als een stroming door een opening in een dunne wand. Men spreekt van een opening in een dunne wand wanneer de richting van de stroomlijnen van de uitstromende vloeistof niet wordt beïnvloed door de wand van de opening [18].



Figuur 1 : Stroming door een opening in een dunne wand.

Bij een dunne wand raken de stroomlijnen enkel de rand van de opening. Op een zekere afstand onder de opening streven de stroomlijnen naar evenwijdigheid en verticaliteit. De doorsnede  $A_2$  waar dit nagenoeg gerealiseerd is, wordt de ingesnoerde of gecontracteerde doorsnede genoemd (vena contracta). In werkelijkheid wordt noch de evenwijdigheid, noch de verticaliteit perfect gerealiseerd, zodat ook de ligging van de ingesnoerde doorsnede niet juist te situeren valt. Dit staat evenwel de oplossing van het probleem niet in de weg. Hiertoe beschikt men over twee vergelijkingen :

(1) de continuïteitsvergelijking :

$$Q = A_1 v_1 = A_2 v_2 \quad (1)$$

(2) de bewegingsvergelijking voor niet-permanente één-dimensionale stroming (de wet van Bernoulli) :

$$p_1 - p_2 = \rho \frac{v_2^2 - v_1^2}{2} + \rho \int_1^2 \frac{dv}{dt} dx \quad (2)$$

waarbij de punten 1 en 2 op één stroomlijn gelegen zijn. Combinatie van (1) en (2) voor de hypothese van permanente beweging geeft de wet van Toricelli (1608 - 1647) :

$$Q = \theta A \sqrt{2g \Delta p} \quad (3)$$

waarin  $Q$  : het debiet doorheen de opening;  
 $\theta$  : de debietcoëfficiënt;  
 $A$  : de oppervlakte van de opening;  
 $g$  : de valversnelling;  
 $\Delta p$  : de drukgradiënt.

De debietcoëfficiënt  $\theta$  is de vierkantswortel uit de verhouding van de theoretische drukval berekend via de vergelijking van Bernoulli tot de werkelijk optredende drukval over de opening :

$$\theta = \sqrt{\frac{(\Delta p) \text{ theoretisch}}{(\Delta p) \text{ werkelijk}}} \quad (4)$$

Voor niet-permanente beweging geldt :

$$\theta = \sqrt{\frac{\rho \int_1^2 \frac{dv}{dt} dx + (v_2^2 - v_1^2) \frac{\rho}{2}}{p_1 - p_2}}$$

Deze debietcoëfficiënt is het product van twee factoren :  $\varphi$  de snelheidscoëfficiënt en  $\psi$  de contractiecoëfficiënt zodat  $\theta = \varphi\psi$ .

De snelheidscoëfficiënt  $\varphi$  is ingevoerd omdat bij de theoretische afleiding enkele benaderende onderstellingen gemaakt zijn. Zo zijn de stroomlijnen in  $A_2$  niet helemaal evenwijdig en verticaal, waardoor de doorsnede  $A_2$  slechts bij benadering hydrostatisch is en waardoor bijgevolg ook de snelheid niet perfect eenparig verdeeld is over  $A_2$ . Door het verwaarlozen van de wrijving (wat overeenstemt met de aanname van een volmaakte vloeistof) is de theoretisch afgeleide snelheid groter dan de werkelijke. Dit alles noopt tot het invoeren van een snelheidscoëfficiënt  $\varphi$ . Deze coëfficiënt varieert in functie van het getal van Reynolds. Het Reynoldsgetal wordt gedefinieerd als :



$$Re = \frac{UD}{\nu} \quad (5)$$

waarin D de diameter van de opening, U de gemiddelde snelheid en  $\nu$  de kinematische viscositeit van de vloeistof. Voor transmitraalstroming schommelt de grootte van het Reynoldsgetal rond 4000 à 5000.

Bijvoorbeeld :

- stenotische klep :

$$U = 1.5 \text{ m/sec}; \quad D = 1 \text{ cm}; \quad \nu = 3 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{sec} \Rightarrow Re = 5000;$$

- normale klep :

$$U = 0.5 \text{ m/sec}; \quad D = 2.5 \text{ cm}; \quad \nu = 3 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{sec} \Rightarrow Re = 4000.$$

Voor Reynolds = 25000 is  $\varphi$  nagenoeg 1 en voor Reynolds 1 wordt  $\varphi \approx 0.25$ . In een eerste benadering geldt  $\varphi \approx 1$  (6).

De contractiecoëfficiënt  $\psi$  is ingevoerd om het verband te leggen tussen A en de gecontracteerde doorsnede  $A_2$  :

$$A_2 = \psi A \quad (7)$$

$\psi$  is een dalende functie van Reynolds en wordt ongeveer gelijk aan 1 voor kleine Reynoldswaarden. Zowel  $\varphi$  als  $\psi$  dienen experimenteel bepaald te worden. Uit vergelijking (3) volgt :

$$A = \frac{Q}{\theta \sqrt{2g} \sqrt{\Delta p}} \quad (8)$$

of algemeen

$$A = \frac{Q}{C \sqrt{\Delta p}} \quad (9)$$

met C een constante waarin de debietcoëfficiënt, een factor afgeleid uit de valversnelling, en eventuele omrekenfactoren vervat zitten.

#### 4. BESPREKING VAN DE VERSCHILLENDE METHODEN

##### 4.1. De formule van Gorlin

##### 4.1.1. Gorlin R. en Gorlin S.G.

Al sedert 1951 omvat het routine onderzoek van een vermoede mitraalklepstenose de berekening van de afmetingen van de opening. Gorlin R. en Gorlin S.G. [5,6] stellen als algemene formule voorop :

$$\text{oppervlakte} = \frac{\text{debiet}}{44.3 \theta \sqrt{\text{drukgradiënt}}}$$

waarin  $\theta$  een empirisch te bepalen constante voorstelt, namelijk de debietcoëfficiënt. De factor 44.3 is een constante afgeleid uit de valversnelling :  $\sqrt{2 (981 \text{ cm/s}^2)}$  .

Voor de bepaling van de oppervlakte van de mitraalklepopening (MKO) vereist deze formule de meting van zowel het debiet (Q) als de drukgradiënt ( $\Delta p$ ). Deze laatste was toen nog niet rechtstreeks meetbaar. Men nam de hypothese aan van een gemiddelde linker ventriculaire diastolische druk van 5 mmHg. De "pulmonary capillary wedge pressure", of de wiggedruk gemeten in de longader, werd aangenomen als een schatting voor de linker atriale druk. Ook het debiet werd aanvankelijk op een onrechtstreekse wijze berekend. Er stroomt enkel debiet doorheen een normale mitraalklep gedurende de diastolische fase van de hartcyclus zodat algemeen geldt :

$$Q = \frac{SV}{DVT}$$

waarin SV het slagvolume en DVT de diastolische vullingstijd voorstelt.

De diastolische vullingstijd wordt gedefinieerd als de tijd tussen de aanvang van de drukdaling in het linker ventrikel tot de aanvang van de opbouw van de volgende drukpuls. Deze definiëring houdt een overschatting van de vullingstijd in daar de isovolumetrische ontspanning mede in rekening gebracht wordt.

Uit een vergelijking van de berekende en de gemeten in-vivo klepoppervlakte volgt een richtwaarde van 0.6 voor de debietcoëfficiënt zodat de formule, gelet op de omzetting 1 mmHg = 1.36 cm H<sub>2</sub>O, wordt :

$$MKO = \frac{SV}{31 DVT \sqrt{\Delta p}}$$

daar  $(0.6)(\sqrt{1.36})(44.3) \approx 31$

Deze formule ligt aan de basis voor de bepaling van de mitraalklepopening. Ze is gekend als de formule van Gorlin.

De theoretische debietcoëfficiënt  $\theta$  van stroming doorheen openingen is functie van het Reynoldsgetal. Voor  $Re = 4000$  à  $5000$  bedraagt  $\theta$  ongeveer 0.67. Deze waarde dient vergeleken te worden met de gemeten waarde 0.6.

Uitgeschreven in praktisch bruikbare vorm luidt de formule van Gorlin :

$$MKO = \frac{\frac{1000 \text{ HMV}}{HF * DVT}}{\theta * 44.3 \sqrt{\Delta p}}$$

met HMV het hartminuutvolume of hartdebiet in [l/min] en HF de hartfrequentie, zodat :

$$MKO = \frac{1000}{\theta * 44.3 * HF * DVT} * \frac{HMV}{\sqrt{\Delta p}}$$

of  $MKO = Z^{-1} * \frac{HMV}{\sqrt{\Delta P}}$  waarbij  $Z = \frac{\theta * 44.3 * HF * DVT}{1000}$

Deze laatste vorm van de formule van Gorlin laat gemakkelijk een vergelijking toe met andere methoden ter bepaling van de mitraalkleppervlakte.

#### 4.1.2. Cohen en Gorlin

In 1972 [3] definiëren Cohen en Gorlin de diastolische vullingstijd als de tijd gedurende dewelke een diastolische gradiënt gemeten kan worden zodat de diastolische vullingstijd niet langer meer overschat wordt. Enkel de coëfficiënt  $\theta$  in de formule wordt aangepast. Sinds 1972 wordt de waarde 0.73 gebruikt, zodat de formule wordt :

$$MKO = \frac{SV}{37.90 * DVT * \sqrt{\Delta p}}$$

#### 4.2. Hakki

In 1981 stellen Hakki e.a. [7] een vereenvoudigde formule voor. Ze stellen dat de mitraalkleppervlakte enkel afhankelijk is van het hartminuutvolume en de drukgradiënt. Volgens hen geldt aldus de formule :

$$MKO = \frac{H MV}{\sqrt{\Delta p}}$$

met HMV in [l/min] en  $\Delta p$  in [mmHg].

Met andere woorden : ze stellen de factor  $Z = (HF * DVT * 44.3 * \theta) / 1000 \approx 1$  waarbij ze voor  $\theta$  de waarde 0.6 invullen in plaats van de aangepaste 0.73. De factor 1/1000 zorgt ervoor dat het hartminuutvolume in l/min ingegeven mag worden. Het verband tussen de formule van Gorlin en Hakki wordt aldus gegeven door de factor Z :

$$Z = \frac{(MKO)_{Hakki}}{(MKO)_{Gorlin}}$$

#### 4.3. Angel

In 1985 publiceren Angel e.a. [1] een vereenvoudigde formule volgens Hakki e.a. Ze stellen op hun beurt een correctie voor waardoor een betere overeenkomst bekomen wordt met de vernieuwde formule van Gorlin en Cohen. Ze onderzoeken het verband tussen :

$(HF * DVT * 44.3 * 0.85) / 1000$  en de hartfrequentie (Z, HF)

en  $(HF * DVT * 44.3 * 0.85) / 1000$  en mitraalklepopening volgens Gorlin (Z, MKO)

waarbij 0.85 het resultaat is van het produkt van de debietcoëfficiënt 0.73 met de omzettingsfactor  $\sqrt{1.36}$  .

Tussen Z en MKO volgens Gorlin is geen significant verband gevonden; tussen Z en de hartfrequentie daarentegen wel. Daarom stelt Angel een correctiefactor voor op de formule van Hakki, waarvan de waarde afhankelijk is van de hartfrequentie :

$$(MKO)_{\text{Angel}} = \frac{(MKO)_{\text{Hakki}}}{F}$$

waarin F de correctiefactor voorstelt afhankelijk van de hartfrequentie :

F = 1.30 voor HF < 75 slagen/min;

F = 1.12 voor 75 < HF < 90 slagen/min;

F = 0.99 voor HF > 90 slagen/min;

Een nog verdere vereenvoudiging bestaat erin de formule van Hakki te gebruiken, en enkel de correctiefactor 1.30 in te voeren van zodra de hartfrequentie daalt onder de 75 slagen/min, zodat

$$MKO = \frac{H MV}{F \sqrt{\Delta p}}$$

met F = 1.30 voor HF < 75 slagen/min

en F = 1 voor HF ≥ 75 slagen/min

#### 4.4. Canon

In 1985 publiceren Canon e.a. [2] hun resultaten van metingen op een in vitro model van het linkerhart. Doel van de studie was onder andere de beperkingen van de formule van Gorlin te doorbreken door de mitraalklepopening te bepalen bij niet-permanente stroming. In zijn eenvoudigste algemene vorm kan de formule van Gorlin geschreven worden zoals vergelijking (9) :

$$AKO = \frac{Q}{C \sqrt{\Delta p}}$$

waarin AKO staat voor de aortaklepopening.

In hun studie over de oppervlakte van een aortastenose tonen Canon e.a. aan dat de factor C evenredig is met de vierkantswortel uit de gemiddelde systolische drukgradiënt zodat

$$C\sqrt{\Delta p} = (C' \sqrt{\Delta p}) \sqrt{\Delta p} = C' \Delta p$$

Aldus suggereren zij een meer correcte formule voor de begroting van de aortaklepopening :

$$AKO = \frac{Q}{C' \Delta p} + C_1$$

waarin  $C_1$  een constante voorstelt welke toegevoegd wordt als een correctie op de formule van Gorlin. Deze formule is voorlopig nog maar een benadering en vereist verdere evaluatie. De vraag kan gesteld worden of een analoge formule toegepast kan worden op de begroting van de mitraalklepopening :

$$MKO = \frac{HMV}{C' * HF * DVT * \Delta p}$$

#### 4.5. Libanoff en Rodbard

Zoals reeds eerder vermeld definiëren in 1966 Libanoff en Rodbard [10] het begrip "pressure half-time",  $T_{0.5}$ , als de tijd nodig om de maximale drukgradiënt over de mitraalklep te doen afnemen tot de helft van de oorspronkelijke waarde.

Libanoff en Rodbard stellen dat  $T_{0.5}$  enkel afhankelijk is van de mitraalkleppoppervlakte en dus onafhankelijk van de hartfrequentie en het hartminuutvolume. Ze gebruiken het begrip om stenotische kleppen op te sporen. De nodige drukgegevens worden bekomen via catheterisatie.  $T_{0.5}$  wordt bepaald uit een grafiek ( $\log \Delta p, t$ ). Ze definiëren vervolgens een stenotische index (SI) als :

$$SI = \frac{T_{0.5} * 100}{CI}$$

waarin CI staat voor "cardiac index" uitgedrukt in [ $l/min/m^2$ ].

#### 4.6. Hatle en Angelsen

Hatle en Angelsen [8] zijn de eersten die de definitie van  $T_{0.5}$  aanwenden voor de bepaling van een verband tussen  $T_{0.5}$  en de mitraalkleppervlakte. Steunend op metingen in vivo besluiten ze dat een  $T_{0.5} > 220$  ms correspondeert met een kleppervlakte kleiner dan  $1 \text{ cm}^2$ . De vooropgestelde formule luidt aldus :

$$\text{MKO} = \frac{220}{T_{0.5}}$$

met  $T_{0.5}$  in [msec] en MKO in [ $\text{cm}^2$ ]

$T_{0.5}$  kan zowel via catheterisatie als via Doppler metingen bekomen worden. De oorspronkelijke definitie van  $T_{0.5}$  is de tijd nodig om de maximale drukgradiënt over de klep te doen terugvallen tot de helft van de oorspronkelijke waarde. Uitgaande van de vereenvoudigde vergelijking van Bernoulli geldt :

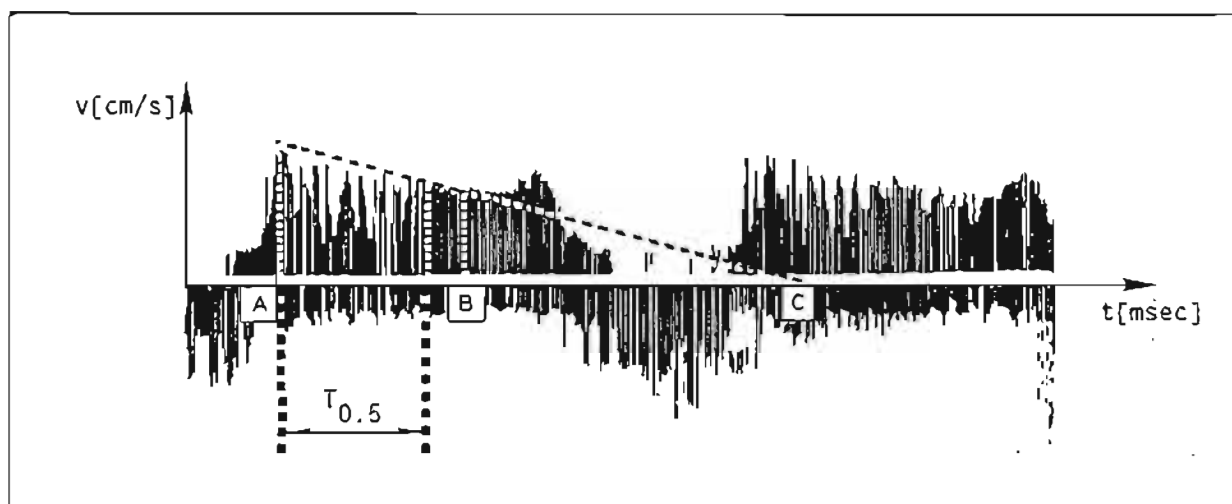
$$\frac{\Delta p}{2} = 4 \left( \frac{v}{\sqrt{2}} \right)^2$$

anders gezegd : het tijdstip waarop de initiële drukgradiënt gehalveerd is komt overeen met het tijdstip waarop de maximale snelheid teruggevallen is tot de waarde  $v/\sqrt{2}$  . Dit betekent dat  $T_{0.5}$  net zo goed kan afgeleid worden uit het gemeten snelheidspatroon (via Doppler metingen) als uit het opgemeten drukgradiëntvariatie (via catheterisatie).

Voor gezonde personen is  $T_{0.5}$  meestal beperkt tot 60 msec. Bij patiënten met mitraalklepstenose kan deze waarde gemakkelijk oplopen tot 100 à 400 msec. Waarnemingen bevestigen dit omgekeerd verband tussen de mitraalkleppervlakte en  $T_{0.5}$  wat laat vermoeden dat een goed opgebouwde theorie rond  $T_{0.5}$  op de een of andere manier in staat moet zijn de mitraalkleppervlakte te voorspellen.

#### 4.7. Yang en Goldberg

Yang en Goldberg [19] stellen een praktische uitwerking op van de formule van Hatle. In de praktijk verkrijgt men als resultaat van een Doppler meting een beeld van het snelheidspatroon. Om hieruit  $T_{0.5}$  af te leiden leest men de maximale snelheid af, en zoekt men het tijdstip waarop de snelheid gereduceerd is met een factor  $1/\sqrt{2}$ . Het nodige tijdsinterval is dan  $T_{0.5}$ . Deze werkwijze wordt geïllustreerd in figuur 2.



Figuur 2 :  $T_{0.5}$ -bepaling volgens Yang en Goldberg.

Yang en Goldberg stellen een vereenvoudigde manier voor om  $T_{0.5}$  af te leiden uit het snelheidsprofiel. Vanuit het punt A (maximale snelheid) wordt een rechte getrokken die de gemeten snelheidsafname zo goed mogelijk benadert. Vervolgens zoekt men door extrapolatie het punt C waar de snelheid nul wordt. Via gelijkvormigheid van driehoeken verkrijgt men :

$$\frac{AC}{v_A} = \frac{T_{0.5}}{v_A - v_H} \quad \text{of dus} \quad \frac{AC}{T_{0.5}} = \frac{v_A}{v_A - v_H}$$

waaruit 
$$\frac{v_A}{v_A(1 - 1/\sqrt{2})} = \frac{1}{1 - 1/\sqrt{2}} \quad \text{aangezien} \quad v_H = \frac{v_A}{\sqrt{2}}$$

of 
$$T_{0.5} = AC (1 - 1/\sqrt{2})$$



$$\text{Nu is} \quad MKO = \frac{220}{T_{0.5}} = \frac{220}{AC (1 - 1/\sqrt{2})} = \frac{750}{AC}$$

waarbij AC het tijdsinterval in msec is, nodig om de snelheid van de maximale waarde tot (eventueel via extrapolatie) nul te brengen.

Andere versies van dezelfde formule werden voorgesteld door Halbe e.a. en door Pearlman e.a.

#### 4.8. Thomas

Thomas [16] steunt bij de ontwikkeling van zijn formule voor  $T_{0.5}$  op resultaten afgeleid van zowel een theoretisch als een in-vitro model. Zij worden uitgebreid besproken in hoofdstuk 12 van dit proefschrift. Voor de afleiding van de formule worden enkele bijkomende onderstellingen gemaakt. Voor stenotische kleppen kunnen de visceuze weerstand en de inertie worden verwaarloosd, zodat er een volledige omzetting plaatsvindt van druk in snelheid. Dit levert een vereenvoudigde vergelijking van Bernoulli :

$$\Delta p = \rho v^2 / 2 \quad \text{met } \rho \text{ de soortelijke massa van bloed [kg/m}^3\text{]}.$$

In termen van het theoretisch model kan men schrijven :

$$\Delta p = R_c q^2 \quad \text{met } R_c \text{ de convectieve weerstand en } q \text{ het debiet.}$$

Een verwaarlozing van de visceuze weerstand in de vergelijking van Bernoulli wordt gerechtvaardigd door het feit dat de visceuze weerstand recht evenredig is met het debiet (onderstelling van laminaire stroming), terwijl de convectieve weerstand, dit is een gevolg van omzetting van druk in kinetische energie, evenredig is met het kwadraat ervan. Het gevolg van de inertie is dat de debiet- en snelheidsvariatie achter is op de drukvariatie. In het geval van de transmitraalstroming bedraagt deze vertraging slechts enkele milliseconden die verwaarloosbaar zijn ten opzichte van de paar honderd milliseconden die door de vroeg- en middendiastolische stroming in beslag worden genomen.

Stel  $\psi$  de contractiecoëfficiënt. Dan geldt er :

$$U = \frac{Q}{\psi * MKO}$$

zodat 
$$\Delta p = \frac{\rho Q^2}{2 (\psi MKO)^2} \quad \text{waaruit} \quad Q = \psi MKO \sqrt{2/\rho} \sqrt{\Delta p}$$

De uiteindelijke differentiaalvergelijking aangevoerd in het mathematisch model van Thomas (zie Hoofdstuk 12) luidt :

$$q = - C_n \frac{d\Delta p}{dt}$$

met  $C_n$  de netto compliantie van het linker atrium en ventrikel, zodat :

$$\frac{d\Delta p}{dt} = - \left[ \frac{\psi MKO}{C_n} \sqrt{2/\rho} \sqrt{\Delta p} \right]$$

Deze differentiaalvergelijking kan opgelost worden door scheiding van de veranderlijken :

$$\frac{d\Delta p}{\sqrt{\Delta p}} = - \left[ \frac{\psi MKO}{C_n} \sqrt{2/\rho} \right] dt$$

zodat

$$2\sqrt{\Delta p} = - \left[ \frac{\psi MKO}{C_n} \sqrt{2/\rho} \right] t + \text{constante}$$

Op tijdstip  $t = 0$  is  $\Delta p = \Delta p_0$  zodat het tijdsverloop van de drukgradiënt gegeven wordt door de functie :

$$\Delta p(t) = \left[ \sqrt{\Delta p_0} - \frac{\psi MKO}{C_n} \frac{t}{\sqrt{2\rho}} \right]^2$$

Gelet op het feit dat  $1 \text{ mmHg} = 133 \text{ N/m}^2$  en  $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$  wordt de uitdrukking :

$$\Delta p(t) = \left[ \sqrt{\Delta p_0} - 25.2 \frac{\psi \text{ MKO}}{C_n} t \right]^2$$

waarin de tijd uitgedrukt wordt in seconden.

Op  $T_{0.5}$  geldt dat  $\Delta p = \Delta p_0/2$  zodat

$$\frac{\sqrt{\Delta p_0}}{\sqrt{2}} = \sqrt{\Delta p_0} - 25.2 \frac{\psi \text{ MKO}}{C_n} T_{0.5}$$

of

$$T_{0.5} = 11.6 \frac{C_n}{\psi \text{ MKO}} \sqrt{\Delta p_0}$$

met  $T_{0.5}$  uitgedrukt in msec.

Hieruit blijkt dat de drukhalfwaardetijd omgekeerd evenredig is met de oppervlakte van de mitraalklep, zoals bij Hatle, maar bovendien recht evenredig met de netto compliantie en de vierkantswortel van de initiële atrioventriculaire drukgradiënt.

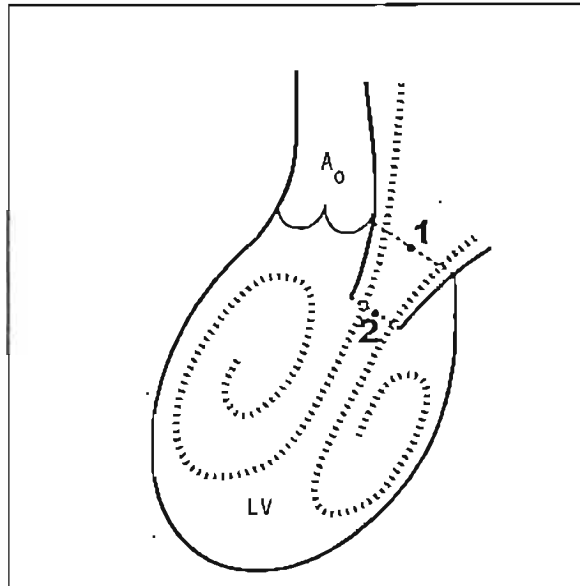
Stel  $\Delta p_0 = 12.1$  mmHg;  $C_n = 16.3$  cm<sup>3</sup>/mmHg;  $\text{MKO} = 2$  cm<sup>2</sup>;  $\psi = 0.75$  dan is  $\Delta p(t) = (3.5 - 2.3)^2$  en  $T_{0.5} = 438$  msec.

De oppervlakte van de mitraalklep wordt berekend als :

$$\text{MKO} = \frac{11.6 C_n \sqrt{\Delta p_0}}{\psi T_{0.5}}$$

#### 4.9. Shoucri en Dumesnil

Shoucri en Dumesnil leiden op theoretische basis een uitdrukking af voor  $T_{0.5}$  waarbij de nodige gegevens verkregen worden uit Doppler data [13]. Uitgangspunt vormt de vergelijking van Bernoulli, waarin in tegenstelling tot voorgaande formules de versnellingsterm niet wordt verwaarloosd.



Figuur 3 : Schematische voorstelling van de stroming in het linker ventrikel.

Toepassing van de vergelijking van Bernoulli op de stroomlijn 1-2 in figuur 3 : (1) aan de ingang van de klep en (2) tussen de tippen van de klepbladen.

$$z_1 + \frac{p_1}{\rho g} + \frac{v_1^2}{2g} = z_2 + \frac{p_2}{\rho g} + \frac{v_2^2}{2g} + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial v}{\partial t} ds$$

leidt tot de uitdrukking (z-as loodrecht op de rechte stroomlijn 1-2) :

$$p_1 - p_2 = \frac{\rho}{2} (v_2^2 - v_1^2) + \rho \int_1^2 \frac{\partial v}{\partial t} ds$$

Indien men onderstelt dat de snelheden eenparig verdeeld zijn over de oppervlakte, en indien de versnellingsterm weinig varieert langs de stroomlijn 1-2 met lengte l ,herleidt de bewegingsvergelijking zich tot :

$$\Delta p = \frac{\rho}{2} (U_2^2 - U_1^2) + \rho l \frac{\partial U_2}{\partial t}$$

De continuïteitsvergelijking herleidt zich tot de wet van Castelli :

$$A_1 U_1 = A_2 U_2$$

$$\text{waaruit : } U_1 = \frac{A_2}{U_2}$$

Combinatie van de continuïteitsvergelijking met de bewegingsvergelijking geeft :

$$\Delta p = \frac{\rho}{2} U_2^2 \left[ 1 - \left[ \frac{A_2}{A_1} \right]^2 \right] + \rho l \frac{\partial U_2}{\partial t}$$

$$\text{Stel nu } v = U_2 \text{ zodat } \frac{\partial U_2}{\partial t} = \frac{\partial v}{\partial t}$$

Bovenstaande uitdrukking kan herschreven worden als :

$$\frac{\Delta p}{\rho l} = \frac{v^2}{2l} \left[ 1 - \left[ \frac{A_2}{A_1} \right]^2 \right] + \frac{\partial v}{\partial t}$$

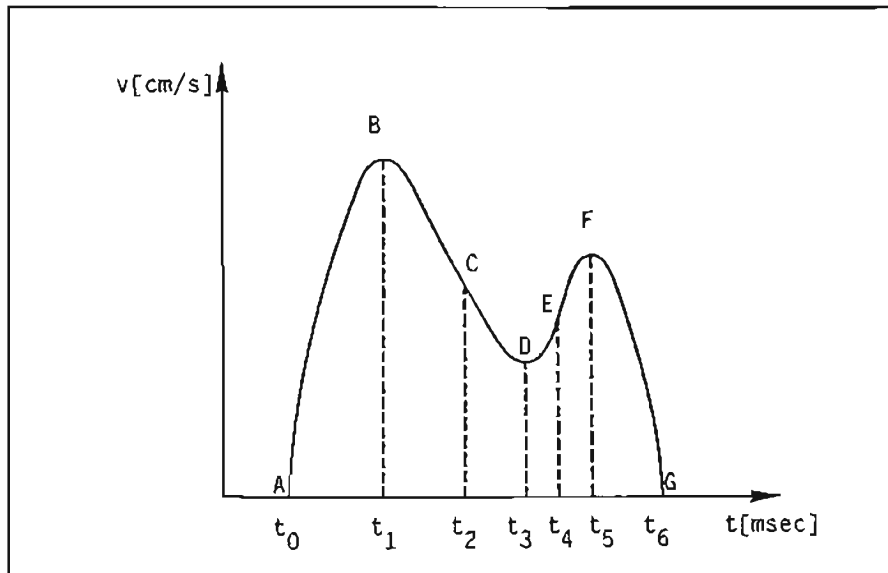
$$\text{Stel } b = \frac{\Delta p}{\rho l} \quad \text{en} \quad a = \frac{1}{2l} \left[ 1 - \left[ \frac{A_2}{A_1} \right]^2 \right]$$

De vergelijking kan nu geschreven worden onder de gedaante :

$$\frac{\partial v}{\partial t} + av^2 = b$$

waarbij a en b functie zijn van de tijd.

De schatting van a en b uitgaande van gemeten waarden voor de snelheid en de versnelling vereist de kennis van het snelheidsprofiel. Om dit te bekomen worden een aantal meetpunten op het profiel verbonden met een vloeiende kromme waarbij men er voor zorgt dat ter plaatse van de maximale en minimale snelheid de afgeleide van de interpolatiefunctie nul wordt. Dit wordt geïllustreerd in de figuur 4.



Figuur 4 : Snelheidsprofiel van de transmitraalstroming opgemeten met Doppler echocardiografie.

Beschouw bovenvermelde uitdrukking op  $t = 0$  en op  $t = t$ , en trek de resultaten van elkaar af :

$$\left\{ \begin{array}{l} b = \frac{\partial v}{\partial t} + av^2 \\ b_0 = \frac{\partial v_0}{\partial t} + a_0 v_0^2 \end{array} \right. \quad \text{met } v, \frac{\partial v}{\partial t}, v_0, \frac{\partial v_0}{\partial t} \text{ gekend}$$

waaruit 
$$\frac{\partial v}{\partial t} - \frac{\partial v_0}{\partial t} = b - b_0 + a_0 v_0^2 - av^2$$

of 
$$\frac{\partial v}{\partial t} - \frac{\partial v_0}{\partial t} = b - b_0 + \frac{a + a_0}{2} (v_0^2 - v^2) + \frac{a_0 - a}{2} (v_0^2 + v^2)$$

zodat 
$$\frac{\partial v}{\partial t} - \frac{\partial v_0}{\partial t} = A + B (v_0^2 - v^2) + C (v_0^2 + v^2)$$

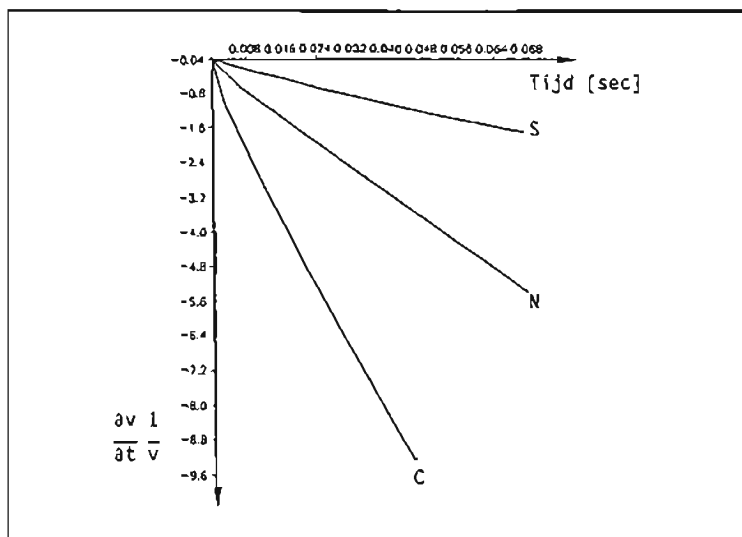
waarin 
$$A = b - b_0, B = \frac{a + a_0}{2} \text{ en } C = \frac{a_0 - a}{2}$$

Er zijn nu drie onbekenden : A, B en C. Men heeft drie vergelijkingen nodig om deze drie onbekenden te bepalen. Onderstel dat de waarde van die drie onbekenden weinig varieert tussen drie opeenvolgende tijdsintervallen. Aldus kan men drie vergelijkingen neerschrijven in A, B en C waarbij telkens de coëfficiënten en het linkerlid gewijzigd worden. Uit dit 3 x 3 systeem kunnen B en C bepaald worden, en dus ook a en  $a_0$ ; b verkrijgt men door de vergelijking :  $b = \frac{\partial v}{\partial t} + av^2$  op te lossen. We herschrijven deze vergelijking onder de vorm :

$$\frac{b}{v} = \frac{\frac{\partial v}{\partial t}}{v} + av$$

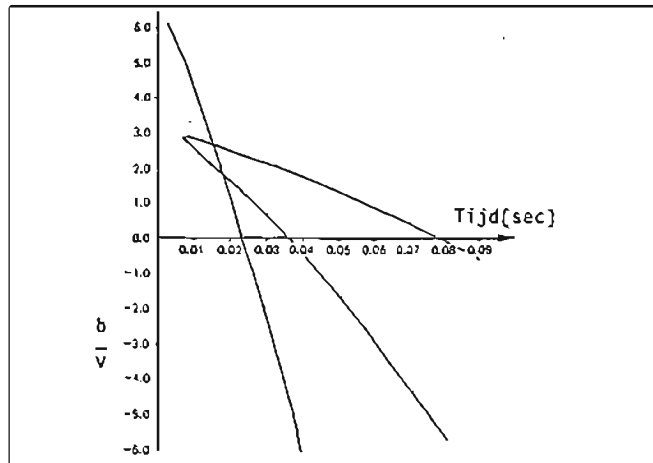
In figuur 5 wordt de variatie getoond van  $\frac{\partial v}{\partial t}/v$  voor (N) normale kleppen, (S) stenotische kleppen en (C) patiënten met een compliantiedefect.

Merk in de figuur 5 een nagenoeg lineair verloop op van  $\frac{\partial v}{\partial t}/v$  in functie van de tijd. Aangezien v in het tijdsinterval  $[t_1, t_3]$  eveneens quasi-lineair verloopt zal b/v dit ook doen, wat betekent dat  $\Delta p = \rho l v$ .



Figuur 5 : Variatie van  $\frac{\partial v}{\partial t}/v$  [13].

De drukgradiënt over de klepopening blijkt dus benaderend evenredig met de snelheid in de klepopening, dit in tegenstelling met vorige theorieën waar de drukgradiënt telkens evenredig was met het kwadraat van de snelheid. Dit alles natuurlijk in de onderstelling dat  $Q$  en  $l$  constant blijven in het gekozen tijdsinterval. Dit quasi-lineair verband wordt geïllustreerd in figuur 6.



Figuur 6 : Illustratie van de evenredigheid van snelheid en drukgradiënt in vroeg- en midden-diastole [13].

De volgende stap leidt naar een middel om de mitraalkleppervlakte te berekenen aan de hand van gegevens verkregen via Doppler metingen.

Stel  $V$  : volume van het linker atrium;

$r$  : straal van het atrium, dat beschouwd wordt als een bol dan geldt :

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3$$

De continuïteitsvergelijking levert :

$$Q = MKO \ v = - \frac{dV}{dt}$$

waarbij  $v$  eenparig verdeeld over de sectie wordt verondersteld,

$$\text{of dus} \quad MKO \ v = - 4 \pi r^2 \frac{dr}{dt}$$

Deze uitdrukking nogmaals afleiden naar de tijd geeft

$$MKO \ \frac{\partial v}{\partial t} = -8 \pi r \left[ \frac{dr}{dt} \right]^2 - 4 \pi r^2 \frac{d^2 r}{dt^2}$$



Onderstel dat in het tijdsinterval  $[t_1, t_2]$  de volumevermindering bij nagenoeg constante snelheid plaatsvindt, dan is

$$\frac{d^2r}{dt^2} \approx 0$$

Het stelsel wordt aldus :

$$\text{MKO } \frac{\partial v}{\partial t} = -8 \pi r \left[ \frac{dr}{dt} \right]^2$$

$$\text{MKO } v = -4 \pi r^2 \frac{dr}{dt}$$

waaruit  $\frac{dr}{dt}$  geëlimineerd wordt en alles herschreven wordt in functie van MKO :

$$\text{MKO} = -\frac{3}{2} V \frac{\frac{\partial v}{\partial t}}{v^2} \quad (10)$$

met  $V$  het volume van het linker atrium en  $v$  de snelheid in de klepopening.

Verder is  $\text{MKO } v = \frac{dV}{dt}$  (continuïteitsvergelijking) wat uiteindelijk leidt tot:

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \frac{3}{2} \frac{\frac{\partial v}{\partial t}}{v}$$

In gedifferentieerde vorm kan bovenstaande betrekking worden geschreven als

$$\frac{\Delta V}{V \Delta t} = \frac{3}{2} \frac{\Delta v}{v \Delta t}$$

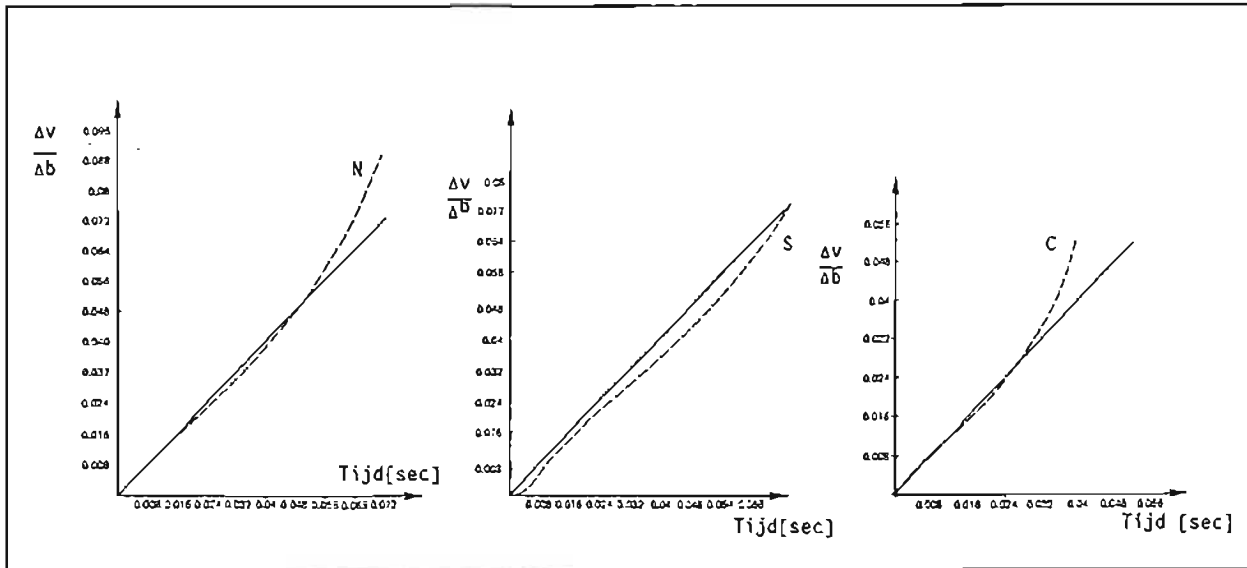
zodat bij voldoende kleine  $\Delta t$  geldt dat

$$\frac{\Delta V}{V} \approx \frac{3}{2} \frac{\Delta v}{v} \quad \text{en} \quad \frac{\partial v}{\partial t} \Delta t \approx \Delta v$$

Aldus geldt er voor de mitraalkleppening :

$$MKO = -\frac{\Delta V}{\Delta v} \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{v}$$

Figuur 7 geeft een verband tussen  $\Delta v$  en  $\Delta b$ , opnieuw in de drie gevallen N, S en C :



Figuur 7 :  $\Delta v/\Delta b$  in functie van de tijd [13].

Uit figuur 7 blijkt dat in het begin van diastole (gedurende een derde ervan) de relatie tussen beiden benaderend wordt gegeven door :

$$\frac{\Delta v}{\Delta b} \approx t \quad \text{waaruit} \quad \Delta v \approx t \Delta b$$

$$\text{zodat } MKO = -\frac{\Delta V}{\Delta b} \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{vt} \quad (11)$$

$$\text{waarin} \quad \Delta b = \frac{\Delta p}{\rho l}$$

Stel  $t = T_{0.5}$  dan wordt de uitdrukking tenslotte :

$$MKO = -\rho l \frac{\Delta V}{\Delta p} \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{v} \frac{1}{T_{0.5}}$$

waarin  $\frac{\Delta V}{\Delta p}$  niets anders is dan de compliantie van het linker atrium ( $C_a$ ) zodat

$$MKO = \rho l C_a \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{v} \frac{1}{T_{0.5}}$$

Voor  $T_{0.5}$  neemt men het tijdsinterval nodig om de maximumsnelheid te reduceren met een factor  $1/\sqrt{2}$ .

Een voorbeeld :  $\rho = 1055 \text{ kg/m}^3$ ,  $C_a = 27 \text{ ml/mmHg}$ ,  $\frac{\partial v}{\partial t}/v$  op  $T_{0.5} = 3.5/\text{sec}$  en  $l = 3 \text{ cm}$ . Dit levert :  $1.055 * 27 * 3.5 * 3 * 0.75 = 224$  waarbij 0.75 een conversiefactor is die wordt ingevoerd om de soortelijke massa van bloed te betrekken op die van kwik in plaats van op die van water (dit is  $* 0.075$ ), en om  $l$  in mm om te zetten (dit is  $* 10$ ).

Zo verkrijgt men de formule :

$$MKO = \frac{224}{T_{0.5}}$$

die enkel van die van Hatle verschilt in de waarde van de evenredigheidsfactor.

Deze formule die steunt op een degelijke mathematische basis zou zowel voor stenotische als voor normaal functionerende kleppen gebruikt kunnen worden, mits een aanpassing van de keuze voor  $t$ . Voor normaal functionerende kleppen dient men  $t$  kleiner te nemen dan  $T_{0.5}$ .

Aangezien  $\frac{\partial v}{\partial t}/v$  nagenoeg lineair verloopt in het interval  $(t_3 - t_1)/3$  volgend op  $t_1$  kan  $t$  worden geëlimineerd uit vergelijking (11) :

$$MKO = - \frac{\Delta V}{\Delta b} \frac{d}{dt} \left[ \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{v} \right]$$

Opmerking : een vergelijking analoog aan (10) kan worden afgeleid uit de theorie volgens Thomas :

$$C_a = \frac{dV}{dp} = \frac{dV}{dt} \frac{dt}{dp} = -q \frac{dt}{dp}$$

Nu is  $q = MKO \ v$

Waaruit volgt dat  $MKO = - C_a \frac{dp}{dt} \frac{1}{v}$

Onderstellen we dat gedurende de periode  $(t_3 - t_1)/3$  volgend op  $t_1$  geldt :

$$C_a = \frac{dV}{dp} \approx \frac{V}{p} \quad \text{en} \quad p \approx 4 \rho v^2$$

Dan wordt  $MKO = -\frac{V}{p} \frac{8 \rho v}{v} \frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{V}{4 \rho v^2} \frac{\partial v}{\partial t}$

$$MKO = -2 V \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{v^2}$$

Deze uitdrukking verschilt enkel van vergelijking (10) in de waarde van de coëfficiënt : 2 in plaats van 3/2 .

#### 4.10. Planimetrie

De beschikbaarheid van Doppler echografie opent tevens andere mogelijkheden voor een planimetrische bepaling van de mitraalklepopening. Ofwel gaat men hierbij rechtstreeks de mitraalklepopening planimetreeren ofwel onrechtstreeks gebruik maken van de continuïteitsvergelijking :

$$Q_{\text{mitraalklep}} = Q_{\text{aortaklep}}$$

waaruit

$$MKO = \frac{V_{\text{aortaklep}}}{V_{\text{mitraalklep}}} * \pi D^2$$

waarin D de doormeter voorstelt van de cirkelvormig veronderstelde aortaklep. Deze laatste wordt geplanimetreerd uit echocardiografische opnamen. Bovenstaande methode veronderstelt afwezigheid van aortaklepinsufficiëntie.

## 5. OVERZICHT VAN DE VERSCHILLENDE METHODEN

### 5.1. Invasieve methoden

1951	GORLIN - GORLIN	$MKO = \frac{H MV}{31 * HF * DVT * \sqrt{\Delta p}}$
1972	COHEN - GORLIN	$MKO = \frac{H MV}{37.9 * HF * DVT * \sqrt{\Delta p}}$
1976	HOLEN	$MKO = \frac{H MV}{\bar{v} DVT}$
1981	HAKKI	$MKO = \frac{H MV}{\sqrt{\Delta p}}$
1985	ANGEL	$MKO = \frac{H MV}{F \sqrt{\Delta p}}$ met $F = 1.30$ voor $HF < 75$ $F = 1$ voor $HF \geq 75$
1985	CANON	$MKO = \frac{H MV}{C' * HF * DVT * \sqrt{\Delta p}}$
1987	THOMAS	$MKO = \frac{11.6 * C_n * \sqrt{\Delta p_o}}{\psi T_{0.5}}$

### 5.2. Niet-invasieve methoden

1966	LIBANOFF en RODBARD	$SI = \frac{T_{0.5} * 100}{CI}$
1979	HATLE en ANGELSEN	$MKO = \frac{220}{T_{0.5}}$
1985	YANG en GOLDBERG	$MKO = \frac{750}{AC}$
1990	SHOUCRI en DUMESNIL	$MKO = \frac{\rho \int C}{T_{0.5}} \frac{\partial v}{\partial t} \frac{1}{v}$
	PLANIMETRIE	$MKO = \frac{V_{aortaklep}}{V_{mitraaklep}} * \pi D^2$

## 6. METINGEN IN VIVO

### 6.1. Meetresultaten

Zes patiënten zonder mitraalklepstenose zijn onderzocht : 4 mannen en 2 vrouwen met leeftijden tussen de 45 en 70 jaar. Elke patiënt onderging een gecombineerde linker- en rechterhart catheterisatie. Zowel de linker ventriculaire als de capillaire longwiggedruk zijn gemeten. De diastolische vullingsperiode evenals de hartfrequentie zijn afgeleid uit het Doppler snelheidsprofiel en het bijhorend EKG. Een samenvatting van de berekeningen wordt gegeven in tabel 1 met PCW de capillaire wiggedruk [17] :

nummer patiënt	1	2	3	4	5	6
leeftijd	70	45	58	51	62	61
geslacht	m	m	v	m	v	m
<b>METINGEN</b>						
HD [l/min]	5.50	6.20	5.90	5.10	4.51	6.20
DVT [sec]	0.310	0.980	0.473	0.310	0.500	0.178
HF [slagen/min]	62	50	61	75	61	90
PCW [mmHg]	11	6.5	15	8	12	26
$\Delta p$ [mmHg]	1.34	3.63	7.15	4.78	3.12	11.93
$T_{0.5}$ [msec]	94	66	61	49	57	42
<b>BEREKENINGEN</b>						
Gorlin [cm <sup>2</sup> ]	3.8	3.3	2.1	4.1	1.8	2.7
Cohen [cm <sup>2</sup> ]	3.1	2.7	1.7	3.3	1.5	2.2
Hakki [cm <sup>2</sup> ]	4.8	3.3	2.2	2.3	2.6	1.8
Angel [cm <sup>2</sup> ]	3.7	2.5	1.7	2.3	2.0	1.8
Hatle [cm <sup>2</sup> ]	2.3	3.3	3.6	4.5	3.9	5.2
<b>GEMIDDELDE</b>	4.0	2.8	2.2	3.2	2.4	2.8

Tabel 1 : Metingen in vivo.

## 6.2. Bespreking van de meetresultaten

De formules van Gorlin en Hatle hebben hun degelijkheid bewezen in geval van zuivere stenose. Bij routine-bepaling van normale mitraalkleppervlakten falen ze echter omwille van verschillende oorzaken. De bloedstroming is een niet-permanente stroming van een niet-Newtoniaanse vloeistof doorheen een dynamische, biologische klep, terwijl de basiswetten van de vloeistofdynamica de permanente stroming doorheen een vaste opening in een dunne wand beschrijven. De vergelijkingen zijn gebaseerd op het massabehoud, zodat geen terugstroming toegelaten is. Naast al deze tekortkomingen, stelt zich ook nog de vraag hoe betrouwbaar de debiet- en drukmetingen zijn. In hoeverre kan de capillaire wiggedruk de atriale druk benaderen? Bovendien is er de invloed van de vorm van de opening en van het debiet. De transmitraalstroming wordt niet alleen beheerst door de drukgradiënt over de klep, maar tevens door de elastische eigenschappen van linker atrium en linker ventrikel. Een formule die op een accurate manier de kleppervlakte levert, houdt met al deze factoren rekening. Alle andere formules kunnen enkel een indicatie van de kleppervlakte geven. Zij bewijzen dagelijks hun nut in het onderkennen van stenose, maar meer mag men van deze formules niet verlangen. Normaal spreekt men van een stenotische klep van zodra de berekende oppervlakte kleiner is dan  $1 \text{ cm}^2$ . Uit tabel 1 kan bijgevolg besloten worden dat geen enkele van de onderzochte kleppen een stenose vertoont.

## 7. INVLOED VAN DE VORM VAN DE OPENING

### 7.1. Vooraf

De uitdrukking die Gorlin in 1951 opstelde voor de mitraalkleppoppervlakte bevat een empirisch bepaalde constante die tot doel heeft de eigenschappen van de klep in rekening te brengen. Tot nog toe is altijd aangenomen dat bovenvermelde constante tijdens de volledige diastole geldig is. Verschillende studies uitgevoerd door onder andere Canon hebben aangetoond dat bovenvermelde hypothese onjuist is daar de factor  $C$  uit de vergelijking (9) wel degelijk afhankelijk is van debiet-, druk- en oppervlaktevariatiën. Deze afhankelijkheid kan ondermeer verklaard worden door de aanwezigheid van de debietcoëfficiënt  $\theta$  in de factor  $C$ . Zoals eerder vermeld is deze coëfficiënt het produkt van twee factoren, de snelheidscoëfficiënt  $\varphi$  en de contractiecoëfficiënt  $\psi$ , die beiden functie zijn van het getal van Reynolds.

De vorm van de opening heeft een zekere invloed op de doorstroming. Een cirkelvormige opening laat een groter debiet toe dan een willekeurige andere vorm met dezelfde oppervlakte. De vorm van een stenotische klep is allesbehalve cirkelvormig.

De constante factor 220 in de formule van Hatle werd bepaald op basis van resultaten verkregen met de formule van Gorlin. Het is dus zeker niet onrealistisch te stellen dat elke wijziging in doorstromingsvoorwaarden de relatie tussen  $T_{0.5}$  en de mitraalkleppoppervlakte verstoort. Bijgevolg wijdden Segal [12] een studie aan de invloed van een variatie van de debietcoëfficiënt  $\theta$  op de begroting van de mitraalklepopening via de formule van Gorlin. Ook Thomas gebruikt hun in vitro model om de invloed van de debietcoëfficiënt te begroten.

### 7.2. Theoretische achtergrond

De continuïteitsvergelijking in een ééndimensionaal model kan geschreven worden als :

$$Q = A'U$$



waarin  $A'$  de effectieve doorsnede (vena contracta) voorstelt, terwijl theoretisch eveneens de vergelijking van Bernoulli (bewegingsvergelijking) geeft :

$$\Delta p = \frac{1}{2} \rho U^2$$

Het ware debiet is altijd kleiner dan het debiet dat men kan berekenen door de vergelijking van Bernoulli naar de snelheid op te lossen en te vermenigvuldigen met de ware oppervlakte. Oorzaak hiervan zijn de contractie en een gedeeltelijke omzetting van druk in visceuze verliezen, in plaats van in snelheid. Het verband tussen de ware oppervlakte en de effectieve wordt geleverd door de contractiecoëfficiënt  $\psi$  :  $A' = A \psi$ .

Gelet op paragraaf 3 van dit hoofdstuk kan de vergelijking van Gorlin gemakkelijk afgeleid worden uit de continuïteits- en de bewegingsvergelijking

$$U = \frac{q}{A'} = \frac{\sqrt{2\Delta p}}{\rho}$$

met  $\Delta p$  in mmHg,  $\rho$  de soortelijke massa van bloed.

Omzetting geeft :

$$v = \sqrt{\frac{2\Delta p}{1050 * 0.0075}} * 100 = 50.40 \sqrt{\Delta p}$$

met  $v$  in cm/s en  $\Delta p$  in mmHg.

Hiermee is  $A' = \frac{q}{50.4 \sqrt{\Delta p}}$  waaruit  $A = \frac{q}{50.4 \psi \sqrt{\Delta p}}$

Dit is niets anders dan de wetmatigheid die Gorlin opstelde in een licht gewijzigde vorm. De coëfficiënt die hier wordt gebruikt is de contractiecoëfficiënt  $\psi$ , terwijl in de vergelijking van Gorlin de debietcoëfficiënt  $\theta$  optreedt.

### 7.3. Resultaten volgens Thomas

Theoretisch kan de contractiecoëfficiënt slechts in twee gevallen exact bepaald worden, namelijk in het geval van :

- cirkelvormige opening :  $\psi = 0.58$
- oneindig lange spleet :  $\psi = \pi/(\pi + 2) = 0.61$

De contractie is verbonden met de viscositeit van het fluïdum via het getal van Reynolds, waarvan  $\psi$  afhankelijk is. In visceuze fluïda zal de wrijving met de rand van de inlaatopening ervoor zorgen dat de snelheid daar lager ligt dan in het midden. De verhouding van de snelheid aan de rand tot deze in het midden wordt de snelheidscoëfficiënt  $\varphi$  genoemd. Helaas zijn  $\varphi$  en  $\psi$  moeilijk apart te meten. Meestal meet men de combinatie van de twee, namelijk de debietcoëfficiënt  $\theta$  die de verhouding is van het werkelijk debiet tot het theoretisch berekende debiet via de wet van Bernoulli.

Thomas verrichtte onderzoek naar deze debietcoëfficiënt in zijn in-vitro model. Hiertoe installeerde hij verschillende openingen gaande van cirkelvormige tot ellipsvormige met excentriciteit 5, en oppervlakte variërend van 0.3 tot 2.5 cm<sup>2</sup>. De waargenomen debietcoëfficiënten variëren van 0.68 tot 0.93. Deze waarden liggen hoger dan de theoretisch mogelijke omwille van de eindigheid van de stroomlijnen, terwijl bij de theoretische afleiding gewerkt wordt met oneindig lange stroomlijnen.

Voor een bepaalde oppervlakte neemt  $\theta$  af met toenemende excentriciteit. Aangezien de contractiecoëfficiënt zelf geen grote veranderingen ondergaat, moeten de grote verschillen te wijten zijn aan de visceuze verliezen die groter worden met toenemende excentriciteit. Dit is in overeenstemming met de vaststelling dat bij stroming in leidingen een ellipsvormige leiding minder debiet levert dan een cirkelvormige met dezelfde oppervlakte, en onderworpen aan dezelfde drukgradiënt.

Ook de inlaatconstructie speelt een belangrijke rol. De debietcoëfficiënt stijgt wanneer er een geleidingssysteem aanwezig is voor de opening [14]. In het geval van de mitraalklep mag men zeker en vast het bestaan van een dergelijke inlaatgeometrie aannemen.

Het gevolg van dit alles is dat de formule volgens Gorlin een systematische onderschatting geeft van de kleppoppervlakte voor smalle, excentrische kleppen. Ook dient de geldigheid van de formule in twijfel te worden getrokken indien ze gebruikt wordt na heelkundige ingrepen die de vorm en oppervlakte en eventueel de inlaatgeometrie van de klep wijzigen.

Op basis van gegevens verkregen tijdens het onderzoek van Thomas [14], wordt een gewijzigde vorm van de formule van Gorlin voorgesteld :

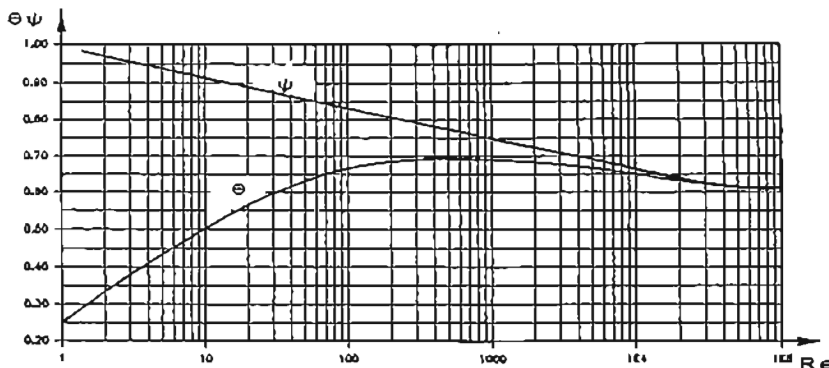
$$MKO = \frac{Q}{[0.031 MKO - 0.11 EXC + 0.728] * 50.4 * \sqrt{\Delta p}}$$

$$\text{of : } 1.56 (MKO)^2 + (36.69 - 0.55 EXC) MKO - \frac{Q}{\sqrt{\Delta p}} = 0$$

met EXC excentriciteit van de opening en  $\Delta p$  drukverschil in mmHg.

#### 7.4. Resultaten volgens Segal

Segal [12] testte diverse openingen in dunne wand en mondstukken ingebouwd in een proefopstelling. De contractie- en de debietcoëfficiënt werden opgemeten voor diverse waarden van het Reynoldsgetal bij permanente beweging. Hun bevindingen ( $\theta$  sterk stijgend tot een zekere limietwaarde van het Reynoldsgetal,  $\psi$  aanvankelijk lichtjes dalend tot een constante waarde voor grote Reynoldswaarde) zijn kwalitatief in overeenstemming met de theorie van de stroming doorheen een opening in een dunne wand (figuur 9) [18]. Kwantitatief zijn er verschillen, waarschijnlijk te wijten aan de gebouwde proefopstelling, de gebruikte doorstroomopeningen en gebeurlijke meetfouten.



Figuur 8 : Debiet- en contractiecoëfficiënt bij de stroming doorheen een opening [18].

## 8. BESLUIT

De formules voor de bepaling van de mitraalkleppervlakte die in de loop der jaren zijn ontwikkeld, gaan alle uit van een constante debiet- of contractiecoëfficiënt. Deze coëfficiënten hebben echter geen constante waarde aangezien ze functie zijn van het getal van Reynolds en dus gekoppeld zijn aan de snelheid in de opening, of van het debiet dat doorheen de klep stroomt. Ook de vorm van de opening heeft een invloed. Bovendien wordt de stroming door de mitraalklep niet alleen beheerst door de drukgradiënt over de klep, maar tevens door de elastische eigenschappen van linker atrium en ventrikel.

In de praktijk is het nagenoeg onmogelijk met al deze factoren rekening te houden. Bovendien is het klinisch niet zinvol de doorstroomsectie tot op  $1 \text{ mm}^2$  nauwkeurig te kennen, maar is het voldoende een idee van de grootte-orde van de kleppervlakte te hebben om tendenzen te onderkennen. Aldus hebben de beschreven formules hun nut in de dagdagelijkse cardiologische praktijk.

## 9. REFERENTIES

1. ANGEL J., SOLER-SOLER J., ANIVARRO I., DOMINGO E.  
Hemodynamic evaluation of stenotic cardiac valves : modification of the simplified valve formula for mitral and aortic valve area calculation; Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 11, p. 127-138; 1985.
2. CANNON R.S., RICHARDS K.L., CRAWFORD M.  
Hydraulic estimation of stenotic orifice area : a correction of the Gorlin formula; Circulation 71 : 1170-1178; 1985.
3. COHEN M.V., GORLIN R.  
Modified orifice equation for the calculation of mitral valve area; Am. Heart J., 84 : 839-840; 1972.
4. FREDMAN C.S., PEARSON A.C., LABOVITZ A.J., KERN M.J.  
Comparison of hemodynamic pressure half-time method and Gorlin formula with Doppler and echocardiographic determinations of mitral valve area in patients with combined mitral stenosis and regurgitation; Am. Heart J. 119 : 119-129; 1990.
5. GORLIN R., GORLIN S.  
Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts; Am. Heart J. 41 : 1-27; 1951.
6. GORLIN R.  
Calculation of cardiac valve stenosis : restoring an old concept for advanced applications; JACC 10 : 920-922; 1987.
7. HAKKI A.H., ISKAHDRIAN A., BEMIS E., KIMBIRIS D.  
A simplified valve formula for the calculation of stenotic cardiac valve areas; Circulation 63 : 1050-1058; 1981.
8. HATLE L., ANGELSEN B.  
Non-invasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound; Circulation 60 : 1096; 1979.

9. **HOLEN J., AASLID R., LANDMARK K., SIMONSEN S.**  
Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique; *Acta. Med. Scand.* 199 : 455-460; 1976.
10. **LIBANOFF A.J., RODBARD S.**  
Evaluation of the severity of mitral stenosis and regurgitation; *Circulation* 33 : 218; 1966.
11. **MORO E., NICOLOSI G.L., ZANUTTINI D., CERVESATO E., ROELANDT J.**  
Influence of aortic regurgitation on the assessment of the pressure half-time and derived mitral-valve area in patients with mitral stenosis; *European Heart Journal* 9 : 1010-1017; 1988.
12. **SEGAL J., LERNER D.J., MILLER C., MITCHELL R.S.**  
When should Doppler-determined valve area be better than the Gorlin formula ? Variation in hydraulic constants in low states; *J. Am. Coll. Cardiol.* 9 : 1294-1305; 1987.
13. **SHOUCRI R.M., DUMESNIL J.G.**  
Contribution to the theoretical study of the Doppler half-time method for the measurement of the cross-sectional area of the mitral valve; *J. Biomed. Eng.*, vol. 12 : 79-84; 1990.
14. **THOMAS J.D., WEYMAN A.E., GUERRERO J.L., FLACHSKAMPF F.A.**  
Influence of orifice geometry and flow rate on effective valve area : an in vitro study; *JACC*, vol. 15, nr. 5; 1990.
15. **THOMAS J.D., WILKINS G., CHOONG C.**  
Inaccuracy of mitral pressure half-time immediately after percutaneous mitral valvotomy : dependence on transmitral gradient and left atrial and ventricular compliance; *Circulation* 78 : 980-993; 1988.
16. **THOMAS J.D., WEYMAN A.E.**  
Fluid dynamics model of mitral valve flow : description with in vitro validation; *JACC* 13 : 221-223; 1989.

17. VERDONCK P., VERHOEVEN R., SEGERS P., FRONTEAU C., VANDENBOGAERDE J., GERMONPRE E.  
A hydraulic review of the calculation of the mitral valve area; Proceedings of 1st International Conference on Computers in Biomedicine; p. 158-168; Southampton U.K., Comp. Mech. Publications; 1991.
18. VERHOEVEN R.  
Cursus "Hydraulica 1"; Laboratorium voor Hydraulica, Universiteit Gent; 1990.
19. YANG S.S., GOLDBERG H.  
Simplified Doppler estimation of mitral valve area; The American Journal of Cardiology 56 : 488-489; 1985.

## HOOFDSTUK 7

---

### HARTDEBIETMETING

---

#### 1. INLEIDING

Een belangrijke indicator voor de hemodynamische performantie van het bloedvatenstelsel is het hartminuutvolume of hartdebiet. Bij elke hartcontractie wordt van het eind-diastolisch volume een bepaalde hoeveelheid bloed door de ventrikels uitgeperst. Dit is het slagvolume. De hoeveelheid bloed die per minuut door één harthelft wordt weggeperst, heet het hartminuutvolume of hartdebiet. Op elk ogenblik geldt de relatie :  $HD = HF * SV$  waarin  $HD$  = hartdebiet [l/min],  $HF$  = hartfrequentie [slagen/min] en  $SV$  = slagvolume [l/slag] (zie Hoofdstuk 1, § 4.2.).

Algemeen wordt een elementair debiet gedefinieerd als de flux van een snelheidsvector doorheen een elementair oppervlak  $dA$ , zodat :

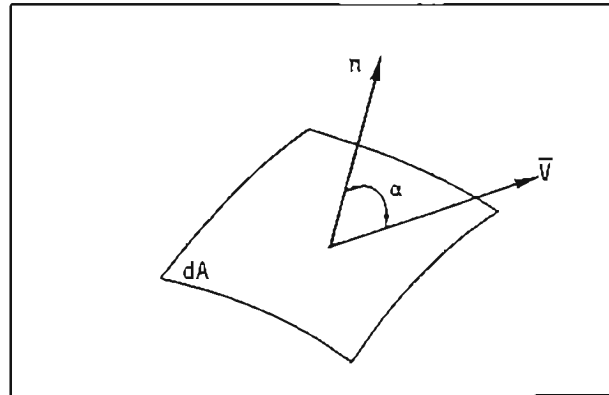
$$dQ = \vec{v} \cdot \vec{n} \, dA = v \cos \alpha \, dA$$

waarbij  $\vec{n}$  de uitwendige normaal op het oppervlak  $A$  en  $\alpha$  de hoek tussen de snelheidsvector  $\vec{v}$  en de normaalvector  $\vec{n}$  voorstellen. Voor een doorstroming waar de snelheid  $\vec{v}$  gericht is volgens de normale wordt het debiet verrekend via :

$$Q = \int_A \vec{v} \cdot d\vec{A}$$

Hierbij dient rekening gehouden te worden met het feit dat bij bloedstroming zowel de snelheid (pulserende bloedstroming) als de dwarsdoorsnede (elastische vaatwanden) variëren in de tijd.





Figuur 1 : Flux van een snelheidsvector  $\vec{v}$  door een elementair oppervlak  $dA$ .

Een debietmeting bepaalt het volume vloeistof dat per tijdseenheid stroomt doorheen een oppervlak. Afhankelijk van het gestelde doel is de medicus geïnteresseerd in het debiet als tijdfunctie of in een gemiddelde waarde. De kennis van de variatie van het debiet in de tijd is een nuttige parameter voor de beoordeling van het resultaat bij een ingreep, bijvoorbeeld hart- of vaatchirurgie. De gemiddelde waarde is van belang bij onderzoek betreffende de transportfunctie van het bloed.

## 2. HISTORIEK

Het stromen van het bloed heeft steeds de belangstelling van de mens gewekt. Volgens Galenus (130-201) was het een eb en vloed beweging. In de venen overheerste de "animale geest" en in de arteriën de "vitale geest". Deze visie werd algemeen aangenomen tot William Harvey (1628) aantoonde dat het bloed in twee omlopen circuleert. Pas in het begin van de 20e eeuw ontdekten men nauwkeurige, kwantitatieve methoden voor het meten van het bloeddebiet.

Traditioneel wordt het hartdebiet gemeten via invasieve technieken zoals deze van Fick, dilutietechnieken of angiografische methoden. Deze methoden zijn beperkt in nauwkeurigheid. Toch worden zij aangewend ter verificatie van nieuwe technieken. De doorbraak van Doppler echocardiografie (zie hoofdstuk 2) in de jaren '80 opent de mogelijkheid om op een niet-invasieve wijze het hartdebiet te meten en dit te evalueren per harts slag. Bovendien kan de meting uitgevoerd worden op diverse plaatsen in het hart en het bloedvatstelsel waardoor intracardiale shunts, klepstenosen en regurgitatie niet alleen opgespoord maar ook gekwantificeerd kunnen worden [2].

### 3. INVASIEVE METHODEN

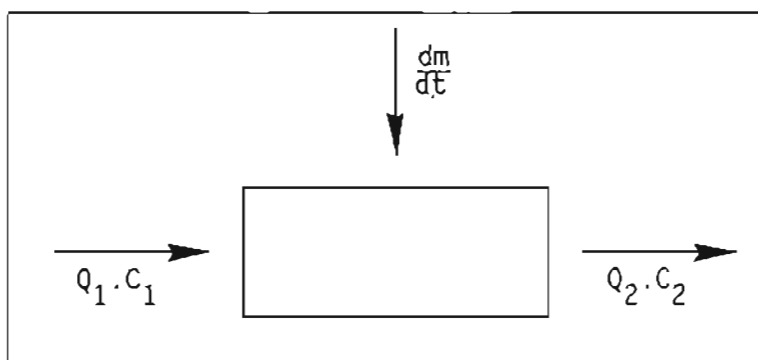
#### 3.1. Vooraf

In vivo worden vaak niet-invasieve indicatormethoden aangewend voor de bepaling van het hartdebiet, bijvoorbeeld tijdens hartcatheterisatie. Twee mogelijke methoden zijn de methode van Fick en de dilutietechniek [12]. Actueel wordt invasief het hartdebiet meestal bepaald met behulp van thermodilutie catheters. Andere invasieve alternatieven zoals een inplanteerbare elektromagnetische of ultrasone debietmeter, plethysmografie en volumetrische debietmeting zijn beschreven in [3].

#### 3.2. Methode van Fick

Dit is de oudste techniek die reeds in 1870 werd toegepast op proefdieren en sinds 1940 ook bij de mens. Fick gebruikt de via de ademhaling opgenomen zuurstof als indicator voor de bepaling van de hoeveelheid door het hart verpompte bloed : het hartminuutvolume. Het gaat hier om een indirecte methode die een gemiddelde waarde oplevert omdat de meting vele hartslagen duurt. Tijdens de meting wordt een stationaire toestand van de circulatie ondersteld.

In figuur 2, is  $Q$  het debiet,  $c$  de indicatorconcentratie en  $\frac{dm}{dt}$  de snelheid van massa uitwisseling van de indicator in het beschouwde orgaan.



Figuur 2 : Het Fick-principe.

De massabalans luidt :

$$Q_1(t) \cdot c_1 + \frac{dm}{dt} = Q_2(t) \cdot c_2$$

Integratie over het tijdsinterval T geeft :

$$\int_0^T Q_2(t) \cdot c_2 dt - \int_0^T Q_1(t) \cdot c_1 dt = \int_0^T \frac{dm}{dt} dt$$

Onderstel dat de variatie van het bloeddebiet aan de in- en uitgang van het orgaan, gedurende de periode T, gelijk zijn aan  $Q(t)$ , dan geldt :

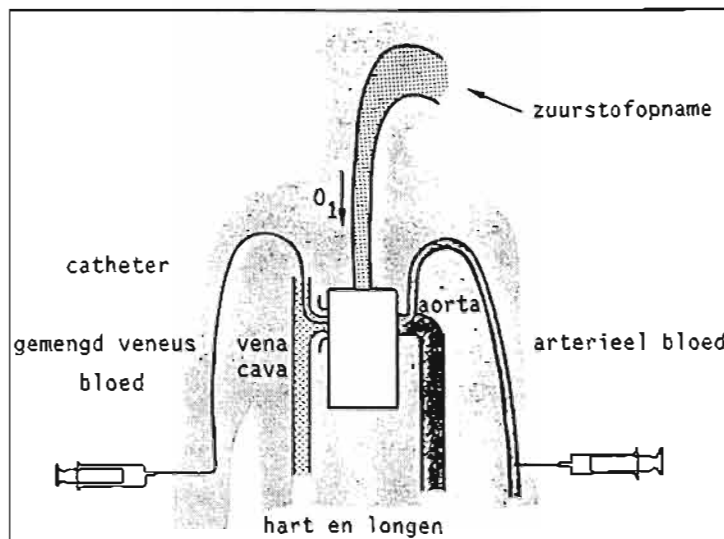
$$\frac{1}{T} \int_0^T Q(t) (c_2 - c_1) dt = \frac{Q_T}{T}$$

met  $Q_T = \int_0^T \frac{dm}{dt}$  de hoeveelheid in- of uitgestroomde indicator.

In praktische vorm wordt bovenstaande formule herschreven als :

$$\bar{Q}(c_2 - c_1) = \frac{Q_T}{T}$$

waarbij :  $\bar{Q} = HD$  : het hartdebiet, als gemiddelde over de tijd T;  
 $c_1$  : zuurstofconcentratie van het gemengde veneuze bloed, gemeten in de longslagader of in het rechter ventrikel;  
 $c_2$  : arteriële zuurstofconcentratie;  
 $Q_T$  : de in de tijd (ongeveer 10 minuten) verbruikte hoeveelheid zuurstof, bepaald door de analyse van de in een zak verzamelde ademhalingslucht.



Figuur 3 : In-vivo toepassing van de methode van Fick.

Om de arteriële zuurstofconcentratie  $c_2$  te meten gaat men uit van de veronderstelling dat de zuurstofconcentratie in elke arterie dezelfde is als in de aorta : met andere woorden dat er geen concentratieverlies is onderweg. Men prikt een perifere arterie en meet in het bloed de zuurstofconcentratie. De vereiste bepaling van de zuurstofconcentratie  $c_1$ , verhinderde aanvankelijk de toepassing van de methode van Fick op de mens aangezien de zuurstofconcentratie in een bloedstaal van een willekeurige vene in het lichaam niet representatief is voor de zuurstofconcentratie in de longslagader of in het rechter ventrikel. Pas door de ontwikkeling van de techniek van catheterisatie werd het mogelijk met behulp van een sonde via het hart in de arteria pulmonalis bloed af te nemen. Om een aanvaardbare toepassing van de methode van Fick te verkrijgen, moet het individu zich in een stationaire toestand bevinden. De metingen van de zuurstofconcentratie in arteriën en venen zijn immers momentopnamen, terwijl de meting van de zuurstofopname per tijdseenheid over een langere tijd gebeurt. Opdat deze waarden vergelijkbaar zouden zijn, dienen ze in overeenstemmende omstandigheden opgenomen te worden.

### 3.3. Verdunningsmethode

Een voordeel van de methode van Fick is dat zij gebruik maakt van het natuurlijke proces van de zuurstofwisseling. De verdunningsmethode maakt steeds gebruik van een kunstmatig ingebrachte indicator. Een nauwkeurig bekende hoeveelheid indicator wordt geïnjecteerd. Het verloop van de concentratie van de indicator in het bloed wordt, na een goede menging, in een

perifere arterie gemeten. De indicator mag de bloedbaan tussen de injectie- en meetplaats niet verlaten. Aan de gebruikte stoffen worden een aantal eisen gesteld : niet toxisch; goed mengbaar met het bloed; concentratie ervan goed meetbaar; gedurende de meting stabiel, daarna afbreekbaar door het lichaam; geen effect op de circulatie (vasodilatatieve effecten op het capillaire bed verlagen de stromingsweerstand, zodat het debiet overschat wordt).

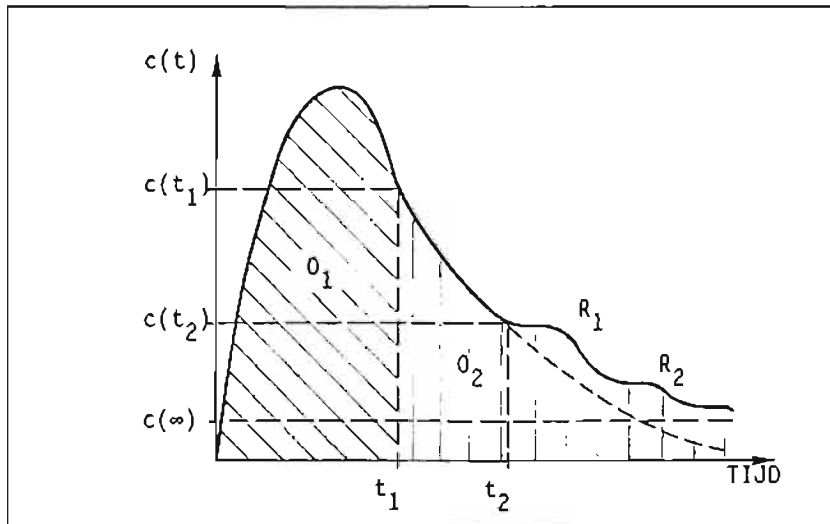
Als verdunningsindicator wordt meestal een kleurstof (indocyaninegroen) gebruikt, waarvan de concentratie optisch wordt bepaald uit monsters in een densitometer of via fiberoptische catheters. Een ideale kleurstof zou een kleurstof zijn die zich in de bloedbaan bindt op eiwitten die niet verdwijnen uit de bloedbaan. Een voorbeeld hiervan is het "Evans-blauw". Een nadeel is echter dat men voor elke meting de rode bloedcellen van het plasma moet afscheiden om interferentie van de Evans kleurstof te vermijden. Een tweede nadeel van het Evans-blauw is dat ze uitwendig zichtbaar is bij de patiënt zodat men niet veel metingen kan uitvoeren op één persoon. Daarom is men overgegaan op het gebruik van indocyaninegroen.

Andere verdunningsindicatoren zijn de röntgencontraststof, waarvan de concentratie volgt uit het videosignaal van de röntgen-TV installatie en de warmte (thermodilutie) van een hoeveelheid fysiologische zoutoplossing op een lagere temperatuur dan het bloed. Het temperatuurverloop wordt gemeten met behulp van een thermistorcatheter. Tenslotte kan ook gebruik worden gemaakt van een met een radioactieve isotoop gelabelde stof : RIHSA (radioactieve iodine human serum albumine). De concentratie van deze laatste is enkel relatief bepaalbaar uit het pulstempo van een scintillatiedetector.

De kortstondige injectie van een hoeveelheid indicator geeft een samenhangende hoeveelheid, een zogenaamde bolus in het bloed. Bij doorstroming van de hartholten en de grote bloedvaten, treedt dispersie van de indicator op. Figuur 4 toont het verloop van de concentratie in functie van de tijd. Bij voldoende menging volgt de concentratie, na het bereiken van de maximale waarde, een dalend exponentieel verloop :

$$c(t) = c(t_1)e^{-\lambda t} \quad \text{voor} \quad t_1 < t < t_2$$

Het exponentiële verloop is slechts geldig in het tijdsinterval  $[t_1, t_2]$ . De pieken  $R_1$  en  $R_2$  zijn te wijten aan het terugkeren van de indicatorbolus op de meetplaats na één volledige bloedsomloop (de zogenaamde "recirculatietoppen").



Figuur 4 : Concentratieverloop bij de verdunningsmethode.

Afgezien van recirculatie en indicatorverlies wordt de totale hoeveelheid indicator  $I$  berekend via :

$$I = \int_0^{\infty} c(t) Q(t) dt = \bar{Q} \int_0^{\infty} c(t) dt$$

waarbij het gemiddelde bloeddebiet  $\bar{Q}$  gedefinieerd is als :

$$\bar{Q} = \frac{\int_0^{\infty} c(t) Q(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt} = \frac{I}{\int_0^{\infty} c(t) dt}$$

Uit de figuur 4 blijkt dat :

$$\int_0^{\infty} c(t) dt = O_1 + O_2$$

- met  $O_1$  : schuine gearceerde oppervlakte onder de curve, op te meten door planimetrie;
- $O_2$  : verticaal gearceerde oppervlakte onder de curve te berekenen via  $\int_{t_1}^{\infty} c(t)dt = \int_{t_1}^{\infty} c(t_1)e^{-\lambda t} dt = \frac{c(t_1)}{\lambda}$  waarbij, voor een gekozen  $t_1$ ,  $\lambda$  grafisch wordt bepaald.

De voornaamste foutenbronnen van deze dilutietechniek zijn : indicatorverlies, onvoldoende homogene menging, recirculatie en pulserende bloedstroming. Anderzijds kunnen afwijkende vormen van het concentratieverloop geen grote diagnostische waarde hebben. De afwezigheid van recirculatietoppen kan bijvoorbeeld wijzen op de aanwezigheid van een open verbinding tussen linker en rechter hart ("links-rechts shunt").

### 3.4. Thermodilutie

Deze methode maakt gebruik van de verdunningstechniek waarbij de temperatuur als indicator gebruikt wordt. Een koude vloeistof wordt aan het bloed toegevoegd en men meet de veroorzaakte temperatuurdaling. Het hartdebiet wordt dan berekend met behulp van de formule van Stewart-Hamilton :

$$HD = K \frac{T_b - T_i}{\int_0^t \Delta T_b(t) dt}$$

- met HD : hartdebiet [l/min];
- $T_b$  : temperatuur van het bloed [ $^{\circ}$ C];
- $T_i$  : temperatuur van het injectaat [ $^{\circ}$ C];
- $\int_0^t \Delta T_b(t) dt$  : oppervlakte onder de curve die het verloop van de bloedtemperatuur in de tijd weergeeft [ $^{\circ}$ C \* min];
- K : berekeningsconstante.

Een bekende oplossing maakt gebruik van 10 ml spuitjes gevuld met glucose 5 %. Deze spuitjes, afgesloten met een dopje, worden in een beker geplaatst, gevuld met ijs zodat de vloeistof de temperatuur van het ijs aanneemt. Dergelijke koeling duurt ongeveer 45 minuten als het injectaat oorspronkelijk op kamertemperatuur is. Het gebruik van deze methode vereist een aanpassing van bovenstaande formule, vermits rekening gehouden dient te worden met het soortelijk gewicht van het bloed en het injectaat en met de soortelijke warmte van beiden. Tevens wordt een correctiefactor toegevoegd om de temperatuurstijging van het injectaat tijdens de toediening te corrigeren. De formule voor de berekening van het hartdebiet, volgens de thermodilutiemethode wordt bijgevolg :

$$HD = \frac{Cte * (T_b - T_i)}{1.22 \int_0^t \Delta T_b(t) dt}$$

- met HD : hartdebiet [l/min];
- Cte : constante =  $1.08 * C_T * 60 * V_i$  waarbij  $1.08 = \frac{\rho_i * C_i}{\rho_b * C_b}$   
 $\rho_i, \rho_b$  het soortelijk gewicht van het injectaat en het bloed en  $C_i, C_b$  de soortelijke warmte van het injectaat en het bloed. Deze factor bedraagt 1.08 wanneer men glucose 5 % gebruikt.
- $C_T$  : correctiefactor voor temperatuurstijging bij toediening via catheter;
- 60 : seconden per minuut;
- $V_i$  : volume injectaat [l];
- $T_b$  : temperatuur van het bloed [°C];
- $T_i$  : temperatuur van het injectaat [°C];
- $\int_0^t \Delta T_b(t) dt$  : oppervlakte onder de curve die het verloop van de bloedtemperatuur in de tijd weergeeft;
- 1.22 : correctiefactor voor oppervlakteberekening daar de curve afgebroken wordt op het tijdstip overeenkomstig 30 % van de piekwaarde.



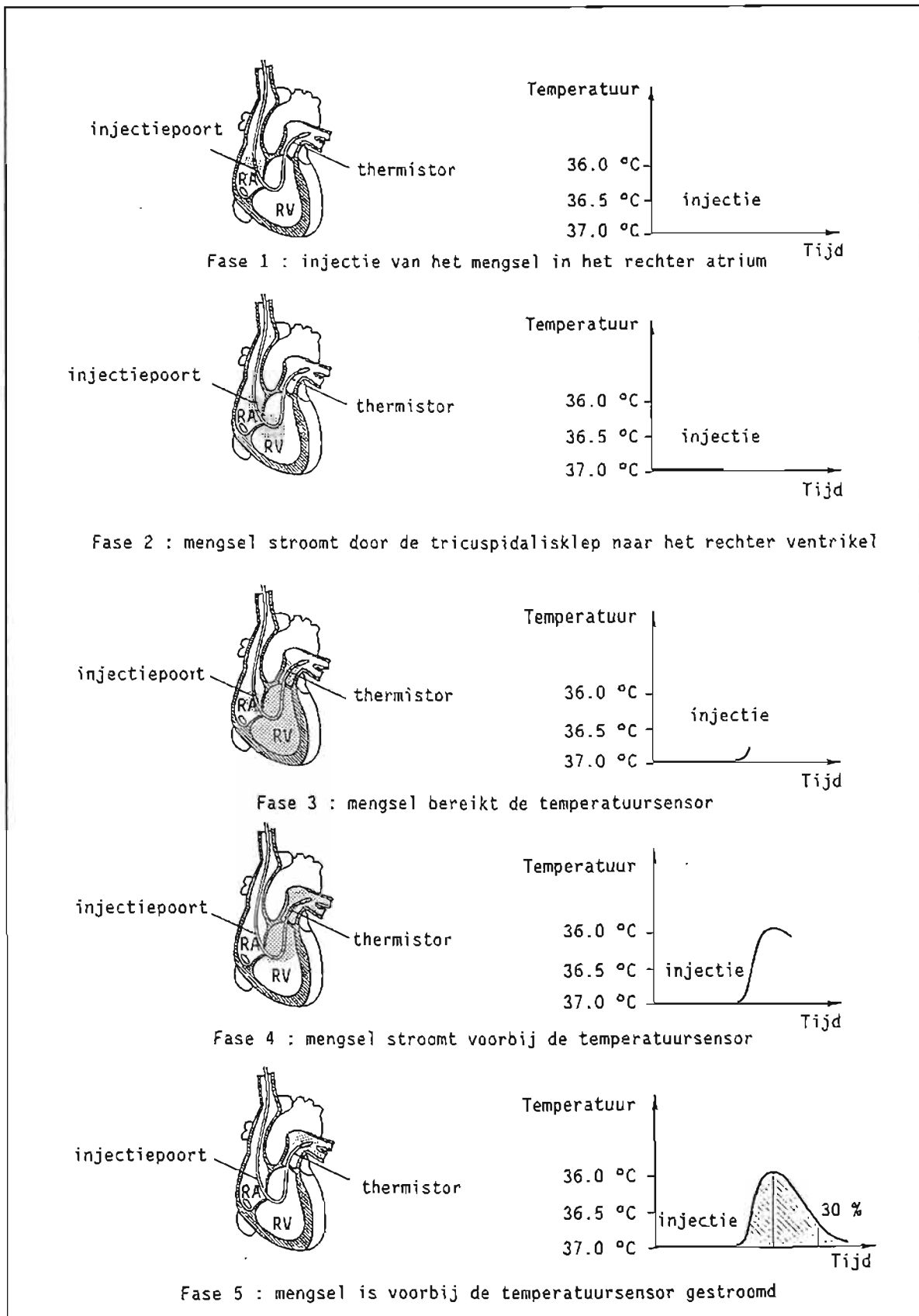
Voordelen van deze methode zijn :

- de hartdebietmetingen kunnen gemakkelijk en snel herhaald worden, binnen de 45 seconden;
- er treedt geen beduidende recirculatie op van de indicator;
- geen bloedafname vereist;
- de temperatuurcurve kan gemakkelijk geijkt worden.

Niettegenstaande deze voordelen blijft het voornaamste nadeel het invasieve karakter van de methode. Om een vergelijking mogelijk te maken en de individuele verschillen in de lichaamsbouw die het hartdebiet beïnvloeden te minimaliseren, wordt de cardiac index berekend :

$$\text{cardiac index} = \frac{\text{hartdebiet} \quad [\text{l/min}]}{\text{lichaamsoppervlakte} \quad [\text{m}^2]}$$

Praktisch wordt het hartdebiet met behulp van de thermodilutietechniek gemeten door een catheter op te schuiven in het rechterhart : vanuit het rechter atrium (RA) door de tricuspidaalisklep in de rechter ventrikel (RV) en dan door de pulmonalisklep in de longslagader. De vloeistof wordt geïnjecteerd, via een voorziene injectiepoort, in het rechter atrium en de temperatuur wordt geregistreerd met behulp van de thermistor (temperatuursensor) gepositioneerd ter hoogte van de longslagader. Figuur 5 stelt de variatie in de bloedtemperatuur-tijd curve voor : faze 1 : injectie van mengsel in het rechter atrium; faze 2 : stroming van het mengsel door de tricuspidaalisklep in het rechter ventrikel; faze 3 : aankomst van het mengsel aan de temperatuursensor; faze 4 : het mengsel stroomt voorbij de temperatuursensor; faze 5 : het mengsel is voorbij de temperatuursensor gestroomd.



Figuur 5 : Hartdebietmeting met behulp van een thermodilutiecatheter.

## 4. ECHOCARDIOGRAFIE

### 4.1. Algemeen

De techniek van echocardiografie (M-mode echocardiografie, twee-dimensionale echocardiografie en Doppler echocardiografie) is besproken in hoofdstuk 2. Tevens is de klinische toepasbaarheid van deze niet-invasieve techniek aangeduid in hoofdstukken 3, 5 en 6. In deze paragraaf wordt aangetoond hoe echocardiografie toelaat het hartdebiet routinematig op een niet-invasieve wijze te kwantificeren.

Het hartdebiet is het product van de gemiddelde bloedsnelheid met de oppervlakte van de dwarsdoorsnede van het bloedvat. Daar spectrale Doppler ogenblikkelijke snelheden meet, dienen deze omgezet te worden in een gemiddelde snelheid over een volledige hartcyclus. Hiertoe wordt de oppervlakte onder het gemeten snelheidsprofiel tijdens één hartslag berekend, de zogenaamde "velocity-time integral" of kortweg VTI. Het resultaat van de integratie uitgedrukt in centimeter is equivalent met de afstand die een rode bloedcel aflegt gedurende één hartcyclus. De gemiddelde bloedsnelheid per hartslag is bijgevolg het product van deze afstand met de hartfrequentie zodat :

$$HD = VTI * HF * MKO$$

waarbij HD : hartdebiet [ml/min];  
 VTI : "velocity-time integral" [cm];  
 HF : hartfrequentie [slagen/min];  
 MKO : mitraalkleppoppervlakte [cm<sup>2</sup>].

Bovenstaande formule vereist uiteraard de meting van het snelheidsprofiel en de dwarsdoorsnede op dezelfde plaats door combinatie van continue of gepulste Doppler met 2D-echocardiografie. Snelheidsmetingen worden uitgevoerd in de ascending aorta, de pulmonale arterie of ter hoogte van hartkleppen : de aorta-, de mitraal- en de tricuspidalisklep.

Stapels literatuur zijn geschreven omtrent vergelijkende studies tussen niet-invasieve echocardiografische hartdebietbepaling en allerhande invasieve methoden (elektromagnetische debietmeters, thermodilutietechnieken, Fick methode, rollerpompen) ter hoogte van de aortaklep en in de ascending aorta.

Tabel 1 vat een reeks recente publicaties samen. De correlatiecoëfficiënt varieert tussen 0.71 (thermodilutie) en 0.99 (elektromagnetisch). De standaardafwijking varieert tussen 0.20 en 0.80 l/min.

REFERENTIE	DOPPLER MODE	INVASIEVE DEBIETMETING		CORRELATIE COEFFICIENT	REGRESSIE VERGELIJKING
Alversion e.a.	P	F	AAo	0.98	1.07x - 0.00
Chandraratna e.a.	CW	TD	AAo	0.97	0.93x + 0.1
Fisher e.a. <sup>4</sup>	P	EM	AAo	0.99	1.00x + 0.1
Goldberg e.a.	P	TD	AAo	0.91	0.76x + 0.7
Huntsman e.a.	CW	TD	AAo	0.94	0.95x + 0.38
Ihlen e.a.	P, CW	F	AoAn	0.90	0.82x + 0.27
Morrow e.a.	CW	TD	AoAn	0.94	1.02x + 0.84
Nishimura e.a. <sup>7</sup>	CW	TD	AAo	0.94	1.00x - 0.13
Rose e.a.	CW	TD	AAo	0.92	1.04x - 0.15
Sanders e.a.	P	F	AAo	0.78	0.81x + 0.9
Stewart e.a.	P	RP	AoAn	0.98	1.06x + 0.2
			AAo	0.85	0.83x - 0.2
Touche e.a. <sup>10</sup>	P	TD	AAo	0.94	0.75x + 1.13
Valdes-Cruz e.a. <sup>11</sup>	P	EM	AAo	0.91	0.85x + 0.17
Waters e.a.	CW, P	TD	AAo	0.71	-

Tabel 1. Vergelijkende studie inzake de bepaling van het hartdebiet via echografie en invasieve technieken ter hoogte van de aortaklep en in de ascending aorta.

De afkortingen aangewend in tabel 1 staan voor P = gepulste Doppler, CW = continue Doppler, F = Fick methode, TD = thermodilutie methode, RP = roller pomp, EM = elektromagnetische debietmeter, AAo = ascending aorta, AoAn = aorta annulus. In tegenstelling tot het algemeen aanvaard zijn van de aortaklep als meetpositie staat de mitraalklep ter discussie wegens de oppervlaktewijziging tijdens de diastole.

## 4.2. Methoden

### 4.2.1. Vooraf

Verschillende onderzoekers hebben elk een eigen protocol vooropgesteld voor de bepaling van het hartdebiet ter hoogte van de mitraalklep. Allen bepalen ze de VTI, via Doppler echocardiografie, hetzij ter hoogte van de kleptippen, hetzij in de mitraalring. De diverse methoden verschillen onderling in de wijze waarop de mitraalkleppoppervlakte wordt bepaald.

#### 4.2.2. Planimetren

De eenvoudigste methode bestaat erin de diameter van de mitraalring op te meten via een lange-as of apicaal beeld. Aangezien de oppervlakte van deze mitraalring toeneemt tussen eind-systole en eind-diastole met gemiddeld 12 % [8], dient de diameter bepaald te worden tijdens de trage vullingsfase (midden diastole). Deze meting wordt bij voorkeur drie tot vijf maal ( $N = 3$  à  $5$ ) herhaald. De mitraalkleppoppervlakte MKO wordt berekend door een cirkelvormige geometrie te veronderstellen :

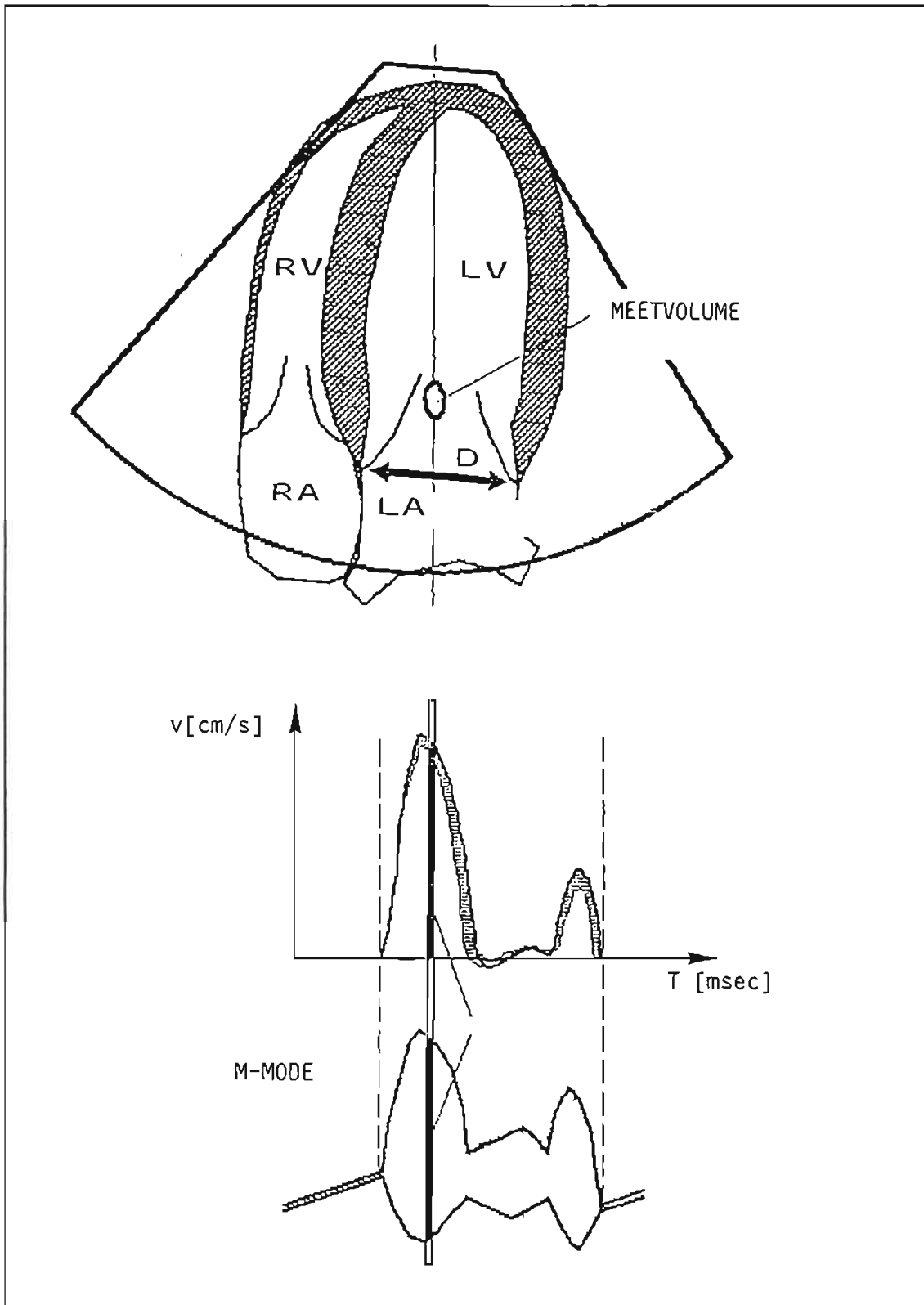
$$D = \frac{\sum_{i=1}^N d_i}{N} \quad \text{en} \quad \text{MKO} = \frac{\pi D^2}{4}$$

Vergelijkende in-vivo meetresultaten met metingen via thermodilutie geven een aanvaardbare correlatie [6,7,11].

#### 4.2.3. Touche

Touche [10] stelt een elliptisch model voorop ter bepaling van de mitraalkleppoppervlakte. De lange as  $D$  van de ellips wordt constant verondersteld en gelijkgesteld met de diameter van de mitraalring gemeten op een vierkamerbeeld. De korte as  $d$  daarentegen is variabel en gelijk aan de tussenafstand van de mitraalklepbladen bepaald op een parasternale M-mode (figuur 6). Het wordt rechtstreeks afgeleid uit de integratie van het product van de variatie in de tijd van de snelheid en de afstand tussen de mitraalklepbladen tijdens de diastole :

$$\text{HD}_1 = \frac{\pi D}{4} \left( \int d(t) \cdot v(t) dt \right) * \text{HF}$$



Figuur 6 : Bepaling van het hartdebiet volgens Touche [10].

De bekomen resultaten zijn vergeleken met twee andere berekeningswijzen : via een gemiddelde tussenafstand  $\bar{d}$  tussen de klepbladen ( $HD_2$ ) en een cirkelvormige geometrie ( $HD_3$ ).

$$HD_2 = \frac{\pi D \bar{d}}{4} \left( \int v(t) dt \right) * HF$$

$$HD_3 = \frac{\pi D^2}{4} \left( \int v(t) dt \right) * HF$$

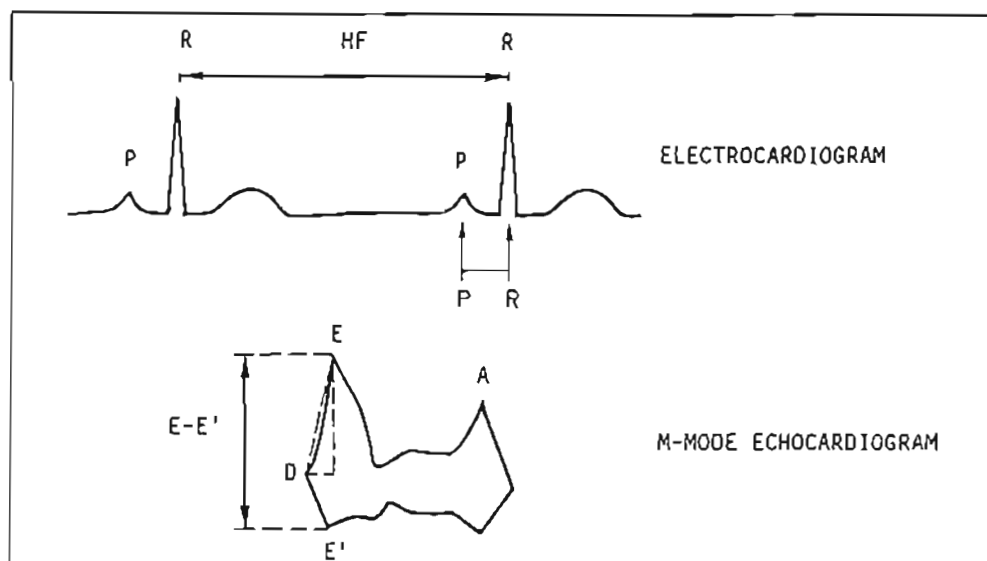
Deze drie echo-Doppler formules worden vergeleken met hartdebieten verkregen via thermodilutie bij 21 patiënten. De berekende correlatiecoëfficiënten zijn respectievelijk  $r = 0.82$  ( $HD_1$ ),  $r = 0.68$  ( $HD_2$ ),  $r = 0.20$  ( $HD_3$ ). Deze laatste correlatiecoëfficiënt is ons inziens zeer laag, daar ze duidt op de afwezigheid van enige correlatie.

#### 4.2.4. Rasmussen

De formule voor de berekening van het slagvolume volgens Rasmussen [9] luidt :

$$SV = \left( \frac{E-E'}{HF} + P-R \right) * 100 + 2 * \left( \frac{D-E}{HF} \right)$$

waarin SV : slagvolume [ml];  
 E-E' : afstand gemeten tussen E en E' op het M-mode echocardiogram [mm];  
 HF : hartfrequentie [slagen/min];  
 P-R : tijdsinterval tussen aanvang P-top en aanvang QRS-complex op het electrocardiogram [sec];  
 D-E : helling gemeten tussen D en E op M-mode echocardiogram [mm/sec].



Figuur 7 : Parameters voor de bepaling van het slagvolume volgens Rasmussen [9].

Deze op het eerste zicht uitsluitend empirische formule heeft toch een duidelijke theoretische achtergrond. De drie voornaamste fazen van de ventriculaire diastole zijn immers vertegenwoordigd :

- de afstand  $E-E'$  en de helling  $D-E$  zijn beide indicatoren voor de snelle vullingsfase;
- de duur van de diastole correleert met de hartfrequentie en bijgevolg is de trage vullingsfase vervat in de parameter hartfrequentie;
- het belang en de duur van de atriale systole wordt aangeduid door het P-R tijdsinterval in het elektrocardiogram.

#### 4.2.5. Fisher

Fisher [4] berekent de mitraalkleppoppervlakte uit het product van de maximale mitraalkleppoppervlakte, verkregen via planimetrie van een 2D-beeld, met de verhouding van de gemiddelde tot de maximale afstand tussen de klepbladen, afgeleid uit het M-mode echocardiogram. Deze verhouding is een correctiefactor voor de wijzigingen van de mitraalkleppoppervlakte gedurende diastole. De maximale afstand tussen de mitraalklepbladen valt samen met de E- of A-piek.

De gemiddelde tussenafstand wordt bepaald door de tussenafstand om de 50 msec af te lezen op het M-mode echocardiogram en uit te middelen. De mitraalkleppoppervlakte wordt berekend uit :

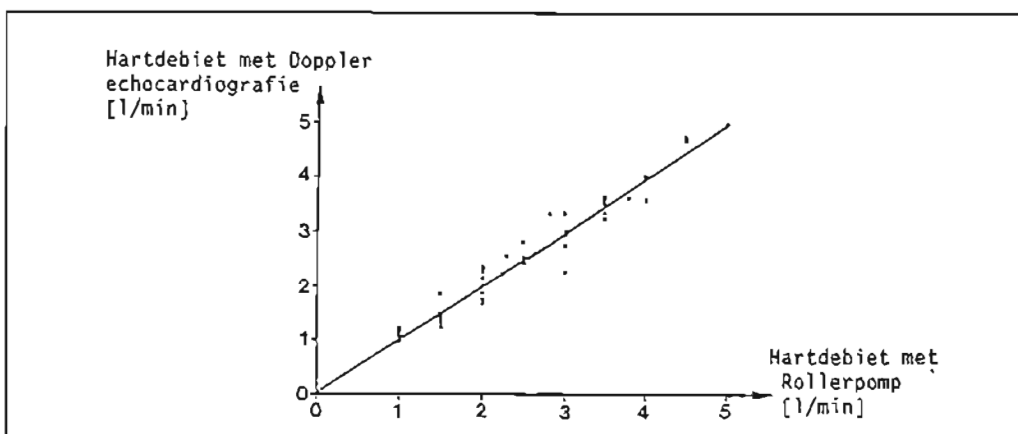


$$\text{MKO} = (\text{MKO})_{\text{planimetrie}} * \frac{\bar{d}}{\text{MAX}(d_{E-E}, d_{A-A})}$$

$$\text{met } \bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^N d_i}{N}$$

- waarin :
- $(\text{MKO})_{\text{planimetrie}}$  : mitraalkleppervlakte bepaald via planimetrie van een 2D-beeld van de maximale mitraalklepopening;
  - $d_i$  : afstand tussen de klepbladen gemeten om de 50 msec op het M-mode echocardiogram;
  - $\bar{d}$  : de gemiddelde afstand tussen de klepbladen;
  - $\text{MAX}(d_{E-E}, d_{A-A})$  : de grootste tussenafstand hetzij de E-piek ( $d_{E-E}$ ) hetzij de A-piek ( $d_{A-A}$ ).

De aldus bekomen mitraalkleppervlakte wordt vermenigvuldigd met de gemiddelde bloedsnelheid voor de bepaling van het hartdebietvolume. Figuur 8 toont het resultaat van de vergelijkende studie van deze Doppler-formule met de bepaling van het hartdebiet via een rollerpomp in 52 geanestheerde honden : correlatiecoëfficiënt  $r = 0.97$ , standaard afwijking : 0.23 l/min. Een vergelijkende in-vivo studie in 18 patiënten met thermodilutie methode resulteerde in een correlatiecoëfficiënt  $r = 0.94$  en een standaardafwijking van 0.38 l/min.



Figuur 8 : Vergelijking tussen hartdebietbepaling via echocardiografie volgens Fisher en de meting met een rollerpomp [4].

4.2.6. Hoit

Hoit [5] bepaalt het hartdebiet, uitgaande van een cirkelvormige geometrie van de mitraalklep tijdens de diastole, met behulp van M-mode echocardiogram en Doppler snelheidsmeting. Vooraf wordt een gemiddelde mitraalkleppoppervlakte berekend :

$$MKO = (MKO)_{\max} \frac{\bar{d}^2}{\text{MAX}(d_{0-E}, d_{0-A})}$$

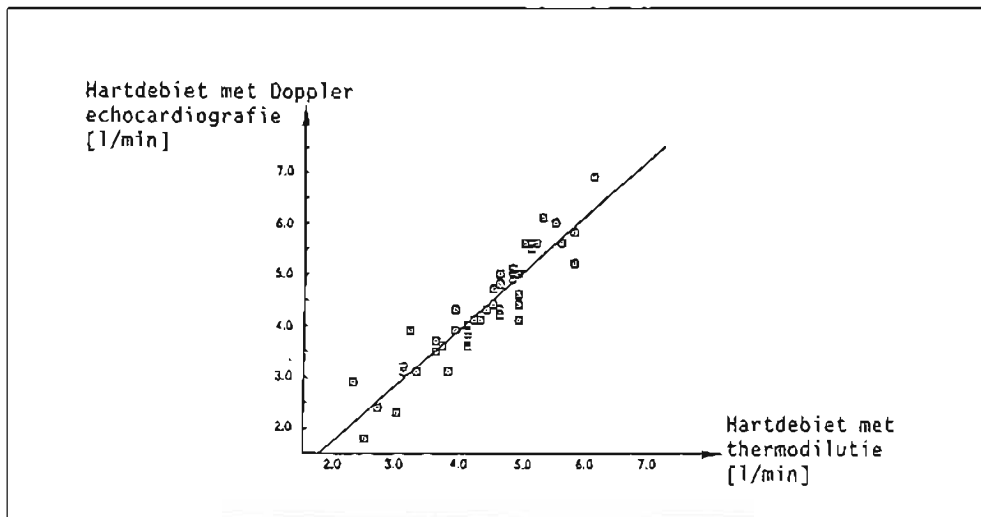
$$\text{met } (MKO)_{\max} = \text{MAX} \left( \frac{\pi(d_{E-E})^2}{4}, \frac{\pi(d_{A-A})^2}{4} \right)$$

- waarbij :  $(MKO)_{\max}$  : de maximale mitraalkleppoppervlakte berekend als de oppervlakte van een cirkel met als diameter de grootste tussenafstand bij hetzij de E-piek ( $d_{E-E}$ ), hetzij de A-piek ( $d_{A-A}$ );
- $\bar{d}$  : de gemiddelde uitwijking van het voorste mitraalklepblad verkregen uit het quotiënt van de oppervlakte onder het M-mode echocardiogram van het voorste klepblad en de diastolische vul-  
lingstijd;
- $\text{MAX}(d_{0-E}, d_{0-A})$  : de maximale uitwijking van het voorste klepblad hetzij E-piek ( $d_{0-E}$ ) hetzij A-piek ( $d_{0-A}$ ).

De gemiddelde diastolische mitraalsnelheid wordt bepaald via de VTI. Het hartdebiet wordt dan berekend als :

$$HD = MKO * VTI * HF$$

Deze methode resulteerde, bij een vergelijkende in-vivo studie met thermodilutie bij 48 patiënten, in een correlatiecoëfficiënt van 0.93 (standaardafwijking 0.36 l/min) (zie figuur 9).



Figuur 9 : Vergelijking tussen hartdebietbepaling via echocardiografie en thermodilutie volgens Hoit [5].

#### 4.3. In-vivo metingen

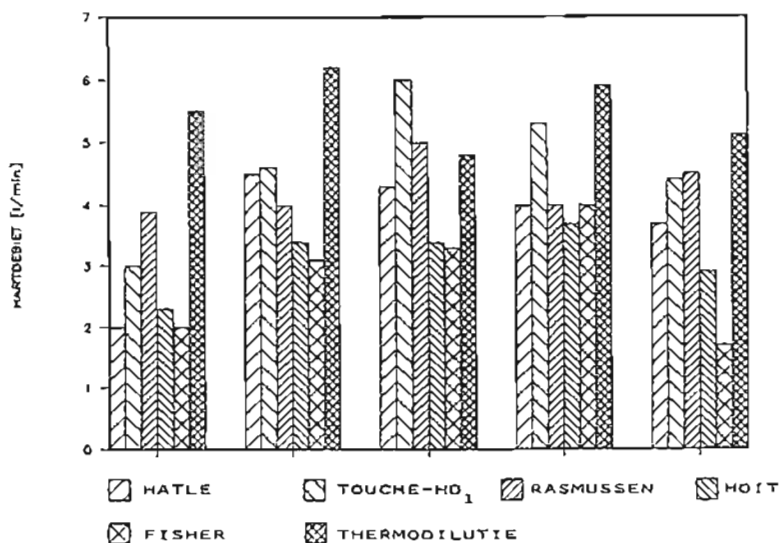
In hoofdstuk 11 wordt een mathematisch model voorgesteld dat toelaat, uitgaande van een gemeten Doppler snelheidsprofiel, het mitraal M-mode echocardiogram te simuleren. De klinische bruikbaarheid van het model wordt aangetoond door middel van de simulatie van het M-mode echocardiogram van vijf patiënten. Voor de beschikbare data van deze patiënten zijn bovenstaande formules aangewend ter bepaling van het hartdebiet. De resultaten worden vergeleken met het in-vivo bepaalde hartdebiet met behulp van thermodilutie. Het hartdebiet is eveneens bepaald door de MKO te bepalen met behulp van de formule van Hatle (zie hoofdstuk 6) :

$$MKO = \frac{220}{T_{0.5}}$$

waarin  $T_{0.5}$  de drukhalfwaardetijd. Deze oppervlakte wordt vervolgens vermenigvuldigd met de VTI. De resultaten van de berekening zijn samengevat in tabel 1 en voorgesteld in figuur 10.

NR.	HD [l/min]	PATIENT NUMMER				
		1	2	3	4	5
1	HATLE	2.0	4.5	4.3	4.0	3.7
2	TOUCHE HD <sub>1</sub>	3.0	4.6	5.0	5.3	4.4
3	TOUCHE HD <sub>2</sub>	2.2	3.7	3.9	4.7	3.6
4	TOUCHE HD <sub>3</sub>	2.6	3.3	4.6	5.1	4.2
5	RASMUSSEN	3.9	4.0	5.0	4.0	4.5
6	HOIT	2.3	3.4	3.4	3.7	2.9
7	FISHER	2.0	3.2	3.3	4.0	3.2
8	THERMODILUTIE	5.5	6.2	4.8	5.9	5.1

Tabel 1 : In-vivo hartdebietmetingen.



Figuur 10 : In-vivo hartdebietmetingen.

Uit de tabelwaarden kan berekend worden dat het hartdebiet gemeten met thermodilutie gemiddelde 51 % hoger ligt dan het gemiddelde hartdebiet berekend via echografie. Dit laatste gemiddelde is bepaald als het rekenkundig gemiddelde bekomen met de zeven methoden gesteund op echografie. Er dient vermeld te worden dat de invasieve meting (thermodilutie) en de niet-invasieve meting (echografie) niet simultaan konden uitgevoerd worden. Niettemin is bij elke patiënt het hartdebiet gemeten met thermodilutie hoger dan het overeenkomstig gemiddelde van de zeven berekeningsmethoden (minimaal 14 % hoger, maximaal 112 % hoger). De eerste methode van Touche en de methode van

Rasmussen geven vergelijkbare resultaten die echter steeds hoger liggen dan de nagenoeg gelijke resultaten bekomen via de methoden van Hoit en Fisher. Deze laatste overeenkomst volgt eenvoudig uit de aangewende werkwijze.

De bovenstaande resultaten tonen aan dat niettegenstaande hoge correlatiecoëfficiënten vermeld in de literatuur toch met de nodige zorg dient omgesprongen te worden met de aanwending van de vermelde technieken om het hartdebiet te kwantificeren. Aangezien klinici toch meestal geïnteresseerd zijn in tendenzen is de beperkte nauwkeurigheid van de verschillende methoden qua absolute waarde minder belangrijk.

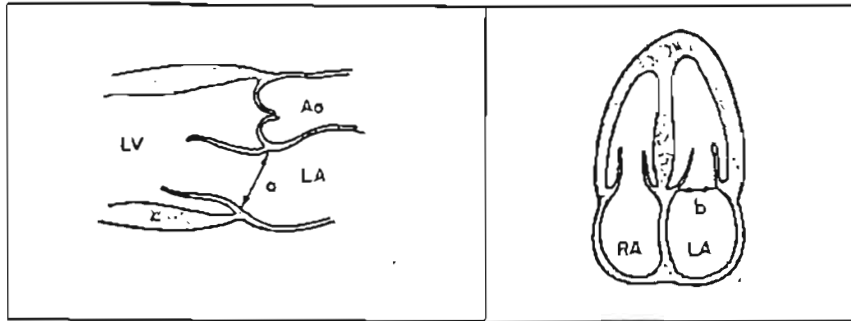
#### 4.4. Discussie

##### 4.4.1. Bepaling van de mitraalkleppervlakte

De grootste fout bij de bepaling van het hartdebiet via Doppler echocardiografie wordt geïntroduceerd bij de bepaling van de dwarsdoorsnede. Eerst en vooral is het niet altijd eenvoudig voor de operator een nauwkeurig beeld te verkrijgen dat directe planimetrie toelaat. Bovendien stelt men vaak een geometrisch model (cirkel, ellips) voorop ter berekening van de oppervlakte. Dit model is altijd beperkt in nauwkeurigheid en vergroot de afwijking tengevolge van een meetfout : een 5 %-afwijking in de opmeting van een klepdiameter (voorbeeld 2.1 cm in plaats van 2 cm) geeft, bij gebruik van een cirkel als geometrisch model, aanleiding tot een fout van 10 % ( $3.46 \text{ cm}^2$  in plaats van  $3.14 \text{ cm}^2$ ). Vervolgens is de dwarsdoorsnede meestal geen constante tijdens één hartcyclus. Zo kan de oppervlakte van de mitraalring toenemen met 12 % van eind-systole naar eind-diastole [8]. De meest significante variaties treden uiteraard op ter hoogte van de toppen van de klepbladen. Tenslotte is er nog de veronderstelling dat de werkelijke beschikbare dwarsdoorsnede identisch is met de anatomisch gemeten doorsnede van een bloedvat of klepopening.

Ascak e.a. [1] bestudeerden de invloed van de aangenomen klepgeometrie op het hartdebiet : hetzij een cirkel, hetzij een ellips. De meetwaarden verkregen via 2D-echocardiografie zijn voorgesteld in figuur 11 waarbij :

- a : anteroposterior dimensie via een parasternaal lange-as zicht;
- b : mediolaterale dimensie via een apicaal vierkamerzicht.

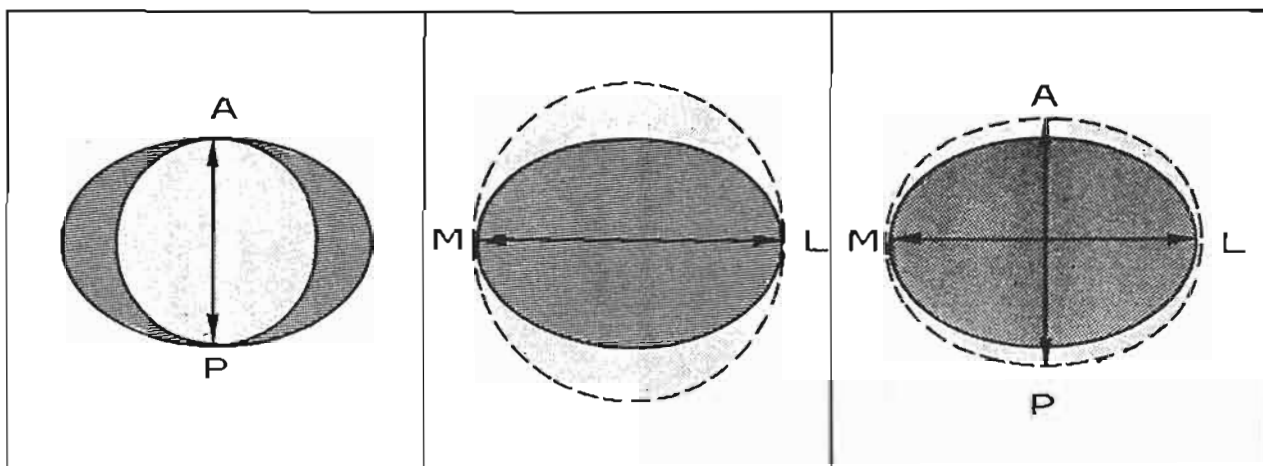


Figuur 11 : Dimensies van de mitraalklep bepaald via echocardiografie.

De mitraalkleppoppervlakte kan berekend worden afhankelijk van de aangenomen geometrie :

- cirkel :  $MKO = \frac{\pi a^2}{4}$  en  $MKO = \frac{\pi b^2}{4}$
- ellips :  $MKO = \frac{\pi ab}{4}$

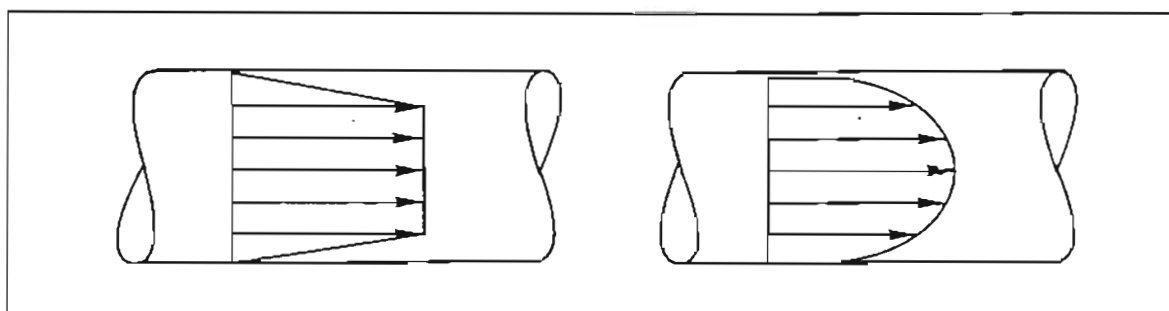
Onafhankelijk van het geometrische model wordt de snelheid op eenzelfde wijze bepaald. De beste resultaten worden bekomen door de modellering van de mitraalkleppening gedurende de diastole als een ellips daar enerzijds de cirkelgeometrie met de anteroposterior dimensie als diameter de mitraalkleppoppervlakte onderschat, terwijl anderzijds de cirkelgeometrie met de medio-laterale dimensie als diameter de mitraalkleppoppervlakte overschat. Dit verklaart de steeds hogere waarde bekomen met de eerste methode van Touche versus de tweede methode van Touche.



Figuur 12 : Invloed van het geometrisch model op de bepaling van de mitraalkleppoppervlakte.

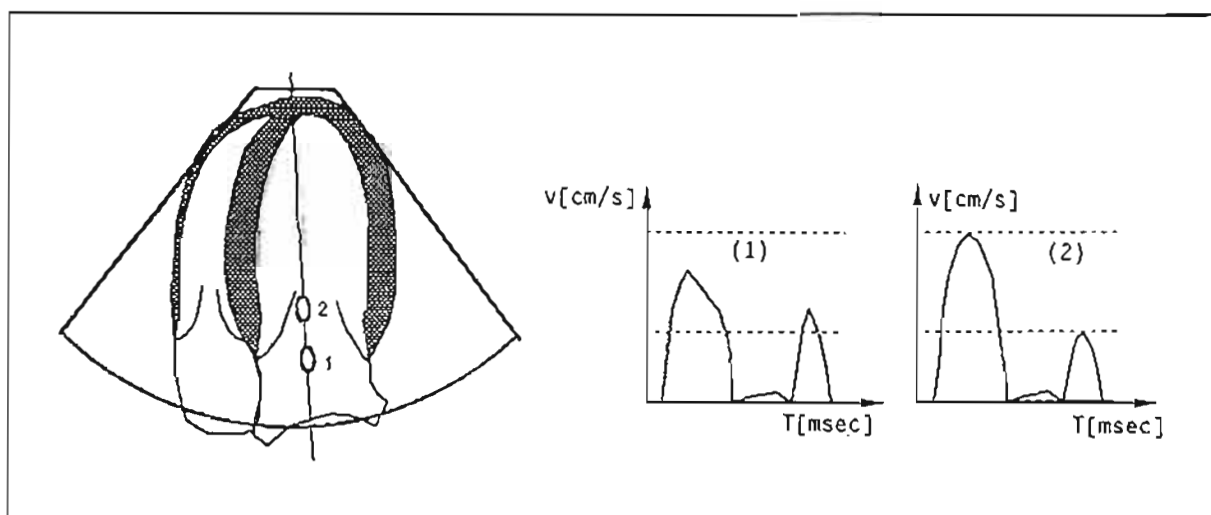
#### 4.4.2. Bepaling van de snelheid

Een andere foutenbron bij toepassing van echografie in het algemeen is de meting van de gemiddelde snelheid. Een voorname oorzaak is het niet parallel zijn van de sonde met de te meten bloedstroming. Dit leidt tot een overschatting van de werkelijke snelheid. Bovendien wordt het hartdebiet berekend via een gemiddelde snelheid. Hierbij wordt eigenlijk uitgegaan van een vlak ruimtelijk snelheidsprofiel in een bloedvat wat zeker en vast niet altijd correct is.



Figuur 13 : Vlak snelheidsprofiel versus parabolisch.

De variatie van de snelheid in functie van de tijd kan gemeten worden ter hoogte van de tippen van de mitraalklepbladen of in de mitraalring. Figuur 14 toont de invloed van de positionering van het meetvolume op het gemeten snelheidsprofiel.



Figuur 14 : Invloed van de positionering van het meetvolume op het snelheidsprofiel.

## 5. BESLUIT

Het hartdebiet is een belangrijke indicator voor de hemodynamische performantie. Op Kritieke Afdelingen zoals Intensieve Zorgen en Catheterisatielab wordt het hartdebiet meestal invasief gemeten met behulp van thermodilutiecatheters. Niet-invasieve hartdebietmeting met behulp van echocardiografie vindt klinische toepassing in de Cardiologie. Het is een tamelijk accurate en patiëntvriendelijke techniek voor de ambulante opvolging van het effect van een behandeling. Hartdebietmeting ter hoogte van de mitraalklep blijft echter ter discussie wegens de sterk variërende mitraalkleppervlakte gedurende de diastole.



6. REFERENTIES

1. ASCAH K., STEWART W., GILLAM L., TRIULZI M., NEWELL J., WEYMAN A.  
Calculation of transmitral flow by Doppler echocardiography : a comparison of methods in a canine model; American Heart Journal, Vol. 117, p. 402; 1989.
2. CALAFIORE P., STEWART W.  
Doppler echocardiographic quantitation of volumetric flow rate; Cardiology Clinics, Vol. 8, Nr. 2; 1990.
3. DHANENS F., VERDONCK P.  
Een niet-invasieve benadering van de arteriële elasticiteit; Afstudeerwerk ingediend tot het behalen van de wettelijke graad van Burgerlijk Bouwkundig ingenieur; Laboratorium voor Hydraulica, Universiteit Gent, Juli 1986.
4. FISHER D.C., SAHN D.J., FRIEDMAN M.J. et al  
The mitral valve orifice method for non-invasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output; Circulation 67, p. 872 - 877; 1983.
5. HOIT B., RASHWAN M., WATT C., SAHN D., BHARGAVA V.  
Calculating cardiac output from transmitral volume flow using Doppler and M-mode echocardiography; American Journal of Cardiology, Vol. 31, p. 131 - 135; 1988.
6. LEWIS J.F., KUO L.C., NELSON J.G. et al  
Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output - Clinical validation of two new methods using the apical window; Circulation 70, p. 425 - 431; 1984.
7. NISHIMURA R.A., CALLAHAN M.J., SHAFF H.V. et al  
Non-invasive measurement of cardiac output by continuous wave Doppler echocardiography - Initial experience and review of the literature; Mayo Clin Proc 59, p. 484 - 489; 1984.

8. **ORMISTON J.A., SHAH P.M.**  
Size and motion of the mitral valve annulus in man. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects; *Circulation* 64 : 113; 1981.
9. **RASMUSSEN S.**  
Stroke volume calculated from the mitral valve echogram in patients with and without ventricular dyssynergy; *Circulation*, Vol. 58, 125; 1978.
10. **TOUCHE E.T., DE ZUTTERE D., NITTENBERG A. et al**  
Echo-Doppler quantitation of transmitral flow : A new method tested in adult patients [abstract]; *J. Am. Coll. Cardiol.* 5, 425; 1985.
11. **VALDES-CRUZ L.M., HOROWITZ S., SAHN D.J.**  
A simplified mitral valve method for 2D echo Doppler cardiac output; *Circulation* 68 (suppl. 3) : III-230; 1983.
12. **VAN WIJK**  
Medische Technologie; Colledictaat Erasmus Universiteit Rotterdam, Nederland; 1988.

## HOOFDSTUK 8

---

### BESLUITEN DEEL I

---

#### 1. HET HARTDEBIET

Het hart, gelegen in de borstholte tussen de beide longen, wordt door het septum cordis verdeeld in een linker- en rechterhelft. Iedere harthelft is opgedeeld in een boezem (atrium) en een kamer (ventrikel). De functie van het hart bestaat erin het nodige drukverschil te handhaven opdat bloedstroming doorheen het menselijk lichaam zou kunnen plaatsgrijpen. Hiertoe ondergaat het hart een ritmische activiteit die opgesplitst kan worden in een contractiefase of systole, afgewisseld met een relaxatiefase of diastole. De hartpomp werkt discontinu, de bloedstroming is continu door de windketelwerking van de aorta.

Het bloed stroomt vanuit het linkerhart via de aorta en haar zijtakken (slagaders of arteriën) naar de arteriolen. Deze vertakken zich op hun beurt in capillairen of haarvaten die zich samenvoegen tot venulen, om van daaruit via de grote venen terug te stromen naar het rechterhart (grote circulatie). Vanuit het hart stroomt het bloed via de longslagaders naar de longen, van waaruit het via de longvenen terugstroomt naar het hart (kleine circulatie).

De hoeveelheid bloed die door één harthelft wordt weggeperst, heet het hartminuutvolume of hartdebiet. De determinanten van het hartdebiet zijn samengevat in hoofdstuk 1, figuur 19. Het hartdebiet wordt bepaald door de hartfrequentie en het slagvolume, het volume bloed dat per systole in de aorta uitgestoten wordt. De verhouding van dit slagvolume tot het einddiastolisch volume in het ventrikel wordt ejectionfracctie genoemd. De nabelasting van het linkerhart is de spanning die in de ventriculaire wand ontwikkeld wordt om enerzijds de aortaklep te openen en anderzijds een bepaalde hoeveelheid bloed tegen de weerstand in te ejecteren. De arbeid die ontwikkeld kan worden door het ventrikel wordt beïnvloed door de voorbelasting

(uitzettingsgraad van het ventrikel net voor de aanvang van de systole) en het inotropisme of contractiliteit (kracht die ontwikkeld wordt door het ventrikel bij een bepaalde vulling) (hoofdstuk 1, figuur 17). De druk-volume relatie van het linker ventrikel kan als een lus voorgesteld worden tijdens de hartcyclus (hoofdstuk 1, figuur 18). De positie van de lus varieert bij wijzigingen in voorbelasting, inotropisme en nabelasting.

## 2. DE MITRAALKLEP

De mitraalklep is de atrioventriculaire klep in het linkerhart die instaat voor de éénrichtingsstroming van het bloed vanuit het linker atrium in het linker ventrikel tijdens de diastole. Deze functie is niet altijd bij iedere patiënt optimaal vervuld omwille van mitraalstenose en/of mitraalinsufficiëntie. De mitraalklep bestaat uit twee klepbladen (voorste en achterste klepblad) die samen met de min of meer ellipsvormige mitraalring een afgeknotte kegel vormen in open stand. De vrije randen van de klepbladen zijn door chordae tendineae via papillaire spieren met de wand van het ventrikel verbonden. De mitraalklep is aldus een complex apparaat dat de harmonieuze werking vereist van zes elementen : het linker atrium, de ringvormige opening, de klepbladen, de chordae tendineae, de papillaire spieren en de linker ventriculaire wand.

Onderzoek van de pathologie van het hart en de mitraalklep gebeurt op velerlei manieren : anamnese, lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek, electrocardiografie, catheterisatie, fonocardiografie, echocardiografie en isotopenonderzoek.

## 3. ECHOCARDIOGRAFIE

Echografie is een niet-invasieve beeldvormende techniek. De werking ervan is gebaseerd op de echo's van ultrageluiden die in de richting van de lichaamsweefsels worden uitgezonden en door deze weefsels worden weerkaatst, zodat weefsel en orgaanstructuren zichtbaar worden. Hierbij wordt geen gebruik gemaakt van contraststoffen waardoor er geen noodzaak is om bloedvaten te catheteriseren. Bij spectraal Doppler en kleuren Doppler echografie

evalueert men eveneens de frequentieverandering van het weerkaatste signaal. De combinatie van twee-dimensionale en Doppler echocardiografie is uitermate geschikt voor de evaluatie van het hart in het algemeen en hartkleppen in het bijzonder. Zo kan de ernst van een mitraalklepstenose gekwantificeerd worden aan de hand van de niet-invasieve bepaling van de diastolische drukgradiënt, de drukhalfwaardetijd en de oppervlakte van de mitraalklep. Tot op heden laat echocardiografie enkel een semi-kwantitatieve evaluatie van mitraalklep-insufficiëntie toe. De planimetrische bepaling van de afmetingen van de regurgiterende vloeistofstraal en de berekening van de regurgitatie-fractie aan de hand van de meting van het slagvolume over de mitraalklepinsufficiëntie en een intacte aortaklep zijn twee methodes die reeds klinische toepassing hebben. Diverse methoden geïnspireerd door fluidodynamische modellen leveren veelbelovende in-vitro resultaten maar missen nog een succesvolle klinische toepassing. Niettegenstaande de beschikbare methodes bruikbaar zijn bij de meeste klinische gevallen, zijn nauwkeuriger technieken zeker en vast welkom om de mogelijkheid te hebben interventies op te volgen en post factum te evalueren.

Niettegenstaande de formules van Gorlin, Hatle en anderen hun degelijkheid bewezen hebben in het geval van een zuivere mitraalklepstenose falen de formules bij de routine-bepaling van normale mitraalkleppoppervlakten. De bloedstroming doorheen de mitraalklep is een pulserende stroming van een niet-Newtoniaanse vloeistof doorheen een dynamisch bewegende klepopening terwijl de meeste formules gebaseerd zijn op de basiswetten van de vloeistofdynamica voor de beschrijving van een stationaire stroming doorheen een vaste opening in een dunne wand. De beperkte nauwkeurigheid van de bepaling van de mitraalkleppoppervlakte via echografie heeft belangrijke gevolgen voor de betrouwbaarheid van niet-invasieve hartdebietmeting met behulp van echocardiografie. Daarbij komt nog dat er meestal gerekend wordt met de gemiddelde snelheid. Hierbij wordt uitgegaan van een vlak ruimtelijk snelheidsprofiel wat niet altijd correct is. De werkelijke snelheid wordt vaak overschat door het niet parallel zijn van de sonde aan de bloedstroming. Deze beperkte nauwkeurigheid dient echter gerelativeerd omdat klinici meestal voldoende informatie hebben met de vaststelling van een tendens (bijvoorbeeld van het hartdebiet als indicator voor de hemodynamische performantie van een patiënt) waardoor de absolute waarde van secundair belang is. Niettemin worden druk en debiet niet rechtstreeks gemeten zodat ultrasone informatie

altijd haar beperking zal hebben. De beschikbaarheid van drie-dimensionale echocardiografie zal echter ongetwijfeld de nauwkeurigheid verhogen van de berekende fysiologische parameters uit ultrasone data.

#### 4. KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

Patiënten met een aangetaste mitraalklep, hetzij stenosis, hetzij insufficiëntie kunnen tijdelijk met medicijnen geholpen worden. Wanneer de aantasting verder schrijdt, biedt enkel chirurgie een blijvende oplossing. De chirurg heeft dan twee mogelijkheden : klepreconstructie of klepvervanging. Klepreconstructie heeft als belangrijkste voordeel dat de eigen klep bewaard blijft en er geen of minder vreemd weefsel of materiaal wordt ingeplant. Hierdoor is het resultaat duurzaam en dient de patiënt geen antistollingsmedicijn te gebruiken. Nadelig is echter de technische moeilijkheid van de ingreep. Lekkende kleppen ten gevolge van de breuk van meerdere chordae en sterk rheumatische en verkalkte kleppen dienen vervangen te worden door een kunstmatige hartklep.

De ontwikkeling van kunstmatige hartkleppen of hartklep-prothesen ter vervanging van een niet goed functionerende hartklep heeft de verzorging en de behandeling van hartkleplijders drastisch gewijzigd. Grote vooruitgang is geboekt gedurende de voorbije dertig jaar, zowel in het ontwerp en de materiaalontwikkeling van (mechanische) kunstkleppen als in het ontwerp en de behandeling van (dierlijke en menselijke) biologische prothesen. Niettegenstaande de meeste kunstmatige hartkleppen uitstekend functioneren, kan geen enkele de eer van "de optimale" klep opeisen. Mechanische kleppen worden aangeraden voor patiënten zonder contra-indicatie voor anticoagulantia, terwijl biologische kleppen voorbestemd zijn voor oudere patiënten en patiënten met contra-indicatie voor anticoagulantia. Niettemin blijft de keuze patiënt-afhankelijk en is het ultieme doel van onderzoekers nog steeds de ontwikkeling van een duurzame mechanische klep die geen anticoagulantia vereist.

gth 172ug

UNIVERSITEIT GENT  
FACULTEIT VAN DE TOEGEPASTE WETENSCHAPPEN

# STUDIE VAN DE BLOEDSTROOM DOORHEEN DE MITRAALKLEP

---

DEEL II

MATHEMATISCHE MODELLERING VAN DE STROMING DOORHEEN  
EN DE BEWEGING VAN DE NATUURLIJKE MITRAALKLEP

ir. P. VERDONCK

PROMOTOR : Prof. Dr. ir. R. VERHOEVEN



Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad  
van Doctor in de Toegepaste Wetenschappen

December 1992



1993 B 91

## DEEL II

---

---

### MATHEMATISCHE MODELLERING VAN DE STROMING DOORHEEN EN DE BEWEGING VAN DE NATUURLIJKE MITRAALKLEP

---

---

Deel II bevat een overzicht van de voornaamste mathematische modellen voor de beschrijving van de stroming doorheen en de beweging van de natuurlijke mitraalklep (hoofdstuk 10). Het evalueren van de normale werking en de detectie van stoornissen van de mitraalklep zijn echter niet de enige redenen voor een gedetailleerde mathematische studie van de stroming doorheen de mitraalklep. Een juiste interpretatie van deze stroming opent perspectieven voor een nauwkeurige evaluatie van de diastolische functie en de vullingsdynamica van het linker ventrikel. Diastolische dysfunctie is immers een belangrijke oorzaak van hartfalen (hoofdstuk 9).

Enkele mathematische modellen worden in detail voorgesteld. Zo wordt het model van Lee en Talbot uitgebreid tot een simulatiemodel voor het mitraalklep M-mode echocardiogram uitgaande van een gemeten Doppler snelheidsprofiel (hoofdstuk 11). Het model van Thomas beschrijft de snelle vullingsfase. Dit model wordt aan een parameteronderzoek onderworpen in hoofdstuk 12 om de dynamica van de snelle vulling beter te leren begrijpen. Tevens wordt een voorstel geformuleerd tot uitbreiding van het model tot de volledige diastolische vulling. Dergelijk model is reeds beschikbaar onder de vorm van het elektrisch analogon van Meisner voor de stroming door de kleine bloedcirculatie en het linkerhart. De invloed van een wijziging van een parameter in dit elektrisch analogon wordt bestudeerd in hoofdstuk 13. De parameterstudies uitgevoerd in de hoofdstukken 12 en 13 geven inzicht in de invloedsfactoren van de vulling van het linker ventrikel.

Hoofdstuk 14 beschrijft de mogelijke modelleringswijzen van de evenwichtstoestand van de mitraalklep tijdens de diastasis (midden-diastole). Hoofdstuk 15 geeft een overzicht van de besluiten.



# INHOUDSTAFEL

---

## DEEL II

### MATHEMATISCHE MODELLERING VAN DE STROMING DOORHEEN EN DE BEWEGING VAN DE NATUURLIJKE MITRAALKLEP

HOOFDSTUK 9 : STUDIE VAN DE STROMING DOORHEEN DE MITRAALKLEP TER EVALUATIE VAN DE DIASTOLISCHE FUNCTIE . . . . .	202
1. INLEIDING . . . . .	202
2. DIASTOLISCHE FUNCTIE . . . . .	202
3. DIASTOLE . . . . .	203
4. STROMING DOORHEEN DE MITRAALKLEP . . . . .	205
5. KWANTIFICEREN VAN DE DIASTOLISCHE FUNCTIE . . . . .	208
5.1. Invasief . . . . .	208
5.2. Niet-invasief . . . . .	209
5.2.1. Algemeen . . . . .	209
5.2.2. Doppler echocardiografie . . . . .	209
5.2.3. Kleuren Doppler M-mode echocardiografie . . . . .	211
6. INVLOEDSFACTOREN . . . . .	214
6.1. Algemeen . . . . .	214
6.2. Relaxatie van het myocard . . . . .	214
6.3. Compliantie van het linker ventrikel . . . . .	214
6.4. Voorbelasting . . . . .	215
6.5. Nabelasting . . . . .	216
6.6. Hartfrequentie en leeftijd . . . . .	217
6.7. Longvenen . . . . .	218
6.8. Linker atrium . . . . .	218
6.9. Mitraalklep . . . . .	221
7. EVALUATIE VAN DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE . . . . .	222
8. BESLUIT . . . . .	224
9. REFERENTIES . . . . .	225

HOOFDSTUK 10 : OVERZICHT VAN DE MODELLERING VAN DE STROMING DOORHEEN EN DE BEWEGING VAN DE MITRAALKLEP . . . . .	229
1. INLEIDING . . . . .	229
2. HYPOTHESEN OMTRENT DE STROMING DOORHEEN HARTKLEPPEN . . . . .	229
2.1. Hypothese van Leonardo Da Vinci . . . . .	229
2.2. Hypothese van Henderson en Johnson . . . . .	230
2.2.1. Eerste experiment . . . . .	230
2.2.2. Tweede experiment . . . . .	230
3. HISTORISCH OVERZICHT VAN ENKELE ANDERE ONDERZOEKSRESULTATEN .	234
4. NUMERIEKE MODELLEN . . . . .	235
4.1. Vooraf . . . . .	235
4.2. Bellhouse en Bellhouse . . . . .	235
4.2.1. Algemeen . . . . .	235
4.2.2. In-vitro model . . . . .	236
4.2.3. Beweging van de mitraalklep . . . . .	236
4.2.4. Evaluatie . . . . .	237
4.3. Lee en Talbot . . . . .	238
4.3.1. Inleiding . . . . .	238
4.3.3. Experimenten . . . . .	239
4.3.3.1. Experiment 1 . . . . .	239
4.3.3.2. Experiment 2 . . . . .	240
4.3.3.3. Experiment 3 . . . . .	240
4.3.3.4. Experiment 4 . . . . .	241
4.3.3.5. Experiment 5 . . . . .	241
4.3.3.6. Experiment 6 . . . . .	241
4.3.4. Evaluatie . . . . .	242
4.4. "Lumped-parameter" modellen . . . . .	243
4.4.1. Inleiding . . . . .	243
4.4.2. Yellin en Meisner . . . . .	243
4.4.3. Thomas . . . . .	246
4.4.3.1. Het mathematisch model . . . . .	246
4.4.3.2. Het in-vitro model . . . . .	247
4.4.4. Andere modellen . . . . .	248
4.5. Temporale en spatiale numerieke modellen . . . . .	249
4.5.1. Inleiding . . . . .	249
4.5.2. Idelsohn . . . . .	251
4.5.3. Thalassoudis . . . . .	255

4.5.4. Peskin . . . . .	257
4.5.4.1. Inleiding . . . . .	257
4.5.4.2. Evaluatie . . . . .	260
4.5.4.3. Stroming doorheen de natuurlijke mitraalklep . . . . .	261
4.5.5. Horsten . . . . .	264
4.5.6. Laboratorium voor Hydraulica, RUG . . . . .	268
5. BESLUIT . . . . .	272
6. REFERENTIES . . . . .	273

**HOOFDSTUK 11 : MODELLERING VAN HET MITRAALKLEP M-MODE ECHOCARDIOGRAM**

GEBASEERD OP DE THEORIE VAN LEE EN TALBOT . . . . .	278
1. INLEIDING . . . . .	278
2. HET OPENINGSPROCES . . . . .	279
2.1. Methode . . . . .	279
2.2. Het model . . . . .	279
2.3. De bewegingsvergelijking . . . . .	280
2.4. Determinanten van het openingsproces . . . . .	281
2.4.1. De beginsnelheid . . . . .	281
2.4.2. De versnelling . . . . .	283
2.4.3. Het getal van Strouhal . . . . .	284
2.5. Evaluatie . . . . .	284
3. HET SLUITINGSPROCES . . . . .	285
3.1. Methode . . . . .	285
3.2. Het model . . . . .	285
3.3. De vergelijkingen . . . . .	286
3.4. Determinanten van het sluitingsproces . . . . .	289
3.4.1. De snelheidswet . . . . .	290
3.4.2. Het getal van Strouhal . . . . .	290
3.4.3. De dimensieloze grootheid V . . . . .	293
3.5. Evaluatie . . . . .	293
4. UITBREIDING VAN DE THEORIE . . . . .	295
4.1. Inleiding . . . . .	295
4.2. Simulatie van het mitraalklep M-mode echocardiogram . . . . .	296
4.2.1. Belang . . . . .	296
4.2.2. Methode . . . . .	296
4.2.3. Beschrijving van het snelheidsprofiel. . . . .	296

4.3.	Toepassing . . . . .	297
4.3.1.	Beschikbare gegevens . . . . .	298
4.3.2.	Verwerking van de gegevens . . . . .	299
4.3.3.	Resultaat van de berekening . . . . .	300
4.4.	Determinerende factoren . . . . .	300
4.4.1.	De dimensieloze parameter $V$ . . . . .	300
4.4.2.	Het getal van Strouhal $S$ . . . . .	302
4.5.	In-vivo metingen . . . . .	303
5.	BESLUIT . . . . .	307
5.1.	Het model . . . . .	307
5.2.	De opening van de mitraalklep . . . . .	307
5.3.	De sluiting van de mitraalklep . . . . .	307
6.	REFERENTIES . . . . .	308
 HOOFDSTUK 12 : HET MODEL VAN THOMAS : PARAMETERONDERZOEK EN UITBREIDING		309
1.	INLEIDING . . . . .	309
2.	MODELLERING VAN DE TRANSMITRAALSTROMING . . . . .	310
3.	DE SYSTEEMVERGELIJKINGEN . . . . .	311
3.1.	Methode . . . . .	311
3.2.	De algemene basisvergelijking . . . . .	311
3.3.	De stromingsweerstand $R$ . . . . .	313
3.3.1.	De convectieve weerstand $R_c$ . . . . .	314
3.3.2.	De niet-permanente weerstand $R_p$ . . . . .	315
3.3.3.	De visceuze weerstand $R_v$ . . . . .	316
3.4.	De algemene stromingsvergelijking . . . . .	317
3.5.	Het druk-volume verband . . . . .	317
3.5.1.	Algemeen . . . . .	317
3.5.2.	Het linker atrium . . . . .	319
3.5.3.	Het linker ventrikel . . . . .	324
3.6.	De systeemvergelijkingen . . . . .	328
4.	HET MODEL VAN THOMAS . . . . .	329
4.1.	De mathematische uitdrukkingen . . . . .	329
4.2.	Illustratie . . . . .	329
4.3.	Parameteronderzoek . . . . .	331
4.4.	Bespreking . . . . .	340
4.6.	Beperkingen van het model . . . . .	343
4.7.	Besluit . . . . .	344

5.	UITBREIDING VAN HET MODEL VAN THOMAS . . . . .	345
5.1.	Inleiding . . . . .	345
5.2.	De niet-permanente weerstand $R_p$ . . . . .	345
5.3.	De atriale systole . . . . .	346
5.4.	Variabele klepoppervlakte . . . . .	348
6.	UITBREIDING VAN HET MODEL VAN THOMAS VOLGENS ISAAZ . . . . .	350
6.1.	Theorie . . . . .	351
6.2.	Bespreking . . . . .	355
6.3.	Vergelijkende studie . . . . .	356
6.4.	Besluit . . . . .	361
7.	SIMULATIE VAN DATA UIT HONDENLAB . . . . .	361
8.	BESLUIT . . . . .	363
9.	REFERENTIES . . . . .	364
HOOFDSTUK 13 : PARAMETERONDERZOEK VAN HET MODEL VAN MEISNER . . . . .		366
1.	INLEIDING . . . . .	366
2.	HET MODEL . . . . .	367
2.1.	Algemeen . . . . .	367
2.2.	De kleine bloedsomloop . . . . .	367
2.3.	Het linker atrium . . . . .	369
2.4.	De mitraalklep . . . . .	369
2.5.	Het linker ventrikel . . . . .	371
2.6.	Aorta en perifere weerstand . . . . .	371
2.7.	De systeemvergelijkingen . . . . .	372
2.8.	Referentiewaarden . . . . .	374
2.9.	Druk-volume verband . . . . .	376
2.9.1.	Linker atrium . . . . .	376
2.9.2.	Linker ventrikel . . . . .	377
2.10.	Oplossingsalgoritme . . . . .	379
3.	PARAMETERONDERZOEK . . . . .	383
3.1.	Inleiding . . . . .	383
3.2.	Tijdstip van atriale en ventriculaire systole . . . . .	383
3.3.	Druk-volume verband in het linker atrium . . . . .	386
3.3.1.	Parameterstudie . . . . .	386
3.3.2.	Besluit . . . . .	390
3.4.	Druk-volume verband in het linker ventrikel . . . . .	391
3.4.1.	Parameterstudie van het passieve druk-volume verband . . . . .	391

3.4.2. Parameterstudie van het actieve druk-volume verband . . . . .	395
3.4.3. Besluit . . . . .	399
3.5. Karakteristieken van de mitraalklep in open en gesloten stand . . . . .	399
3.5.1. Parameterstudie . . . . .	399
3.5.2. Besluit . . . . .	404
3.6. Vergelijking met het model van Thomas . . . . .	404
3.6.1. Inleiding . . . . .	404
3.6.2. Linker atrium . . . . .	404
3.6.3. Linker ventrikel . . . . .	405
3.6.4. De weerstand van de mitraalklep . . . . .	405
4. REGURGITATIE DOORHEEN DE MITRAALKLEP . . . . .	405
5. BESLUIT . . . . .	408
6. REFERENTIES . . . . .	409

HOOFDSTUK 14 : HYDRODYNAMISCHE MODELLERING VAN DE EVENWICHTSSTAND

VAN DE MITRAALKLEP IN MIDDEN-DIASTOLE . . . . .	410
1. INLEIDING . . . . .	410
2. MECHANISME VAN DE EVENWICHTSSTAND . . . . .	411
3. DE WERVELTHEORIE VAN BELLHOUSE EN BELLHOUSE . . . . .	412
3.1. Inleiding . . . . .	412
3.2. De sferische wervel van Hill . . . . .	412
3.3. Bepalen van de stand van de klepbladen in midden-diaastole	420
3.3.1. Het model . . . . .	421
3.3.2. Parameterstudie . . . . .	421
3.3.3. Evaluatie . . . . .	426
4. SIMULATIE VAN HET MITRAALKLEP M-MODE ECHOCARDIOGRAM GEBASEERD OP DE THEORIE VAN LEE EN TALBOT . . . . .	428
5. MODELLERING VAN DE STROMING DOOR DE MITRAALKLEP ALS STROMING DOOR EEN OPENING . . . . .	429
6. DE EVENWICHTSSTAND . . . . .	430
7. EVALUATIE . . . . .	433
8. BESLUIT . . . . .	433
9. REFERENTIES . . . . .	434

HOOFDSTUK 15 : BESLUITEN DEEL II . . . . .	436
1. ONDERZOEK VAN DE DIASTOLISCHE FUNCTIE . . . . .	436
2. MATHEMATISCHE MODELLEN . . . . .	437
2.1. Het pakket "MITRAL" . . . . .	437
2.2. Simulatie van de vulling van het linker ventrikel . . . . .	438
2.3. Uitbreidingsmogelijkheden . . . . .	439
 BIJLAGE A : UITWERKING VAN DE THEORIE VAN LEE EN TALBOT . . . . .	 1
1. WET VAN BEHOUD VAN MASSA TOEGEPAST OP DE AFGEKNOTTE KEGEL . . . . .	1
2. WET VAN BEHOUD VAN MOMENTUM TOEGEPAST OP DE AFGEKNOTTE KEGEL . . . . .	2
2.1. Algemeen . . . . .	2
2.2. Uitwerking uitdrukking (4) . . . . .	3
2.3. Uitwerking uitdrukking (5) . . . . .	12
2.4. Gelijkstelling van de uitdrukkingen (4) en (5) . . . . .	12
3. DE STROMING IN HET VENTRIKEL . . . . .	16
4. DE BEWEGINGSVERGELIJKINGEN . . . . .	20

## SYMBOLENLIJST

---

c	:	concentratie
e	:	wanddikte bloedvat
g	:	zwaartekrachtversnelling
m	:	massa
p	:	druk
p <sub>a</sub>	:	atriale druk
p <sub>v</sub>	:	ventriculaire druk
r	:	inwendige straal of correlatiecoëfficiënt
s	:	afstand
t	:	tijd
t <sub>AS</sub>	:	tijdstip atriale systole
t <sub>VS</sub>	:	tijdstip ventriculaire systole
u	:	gemiddelde snelheid
v	:	snelheid
z	:	hoogte

A	:	oppervlakte
AAO	:	anti-anatomische oriëntatie
AKO	:	aortakleppoppervlakte
AO	:	anatomische oriëntatie
Ao	:	aorta
AV	:	atrioventriculair
BV	:	bloedvolume
C	:	compliantie of coëfficiënt
C <sub>a</sub>	:	compliantie linker atrium
C <sub>n</sub>	:	netto compliantie
C <sub>v</sub>	:	compliantie linker ventrikel
CI	:	cardiac index
D	:	diameter
DVT	:	diastolische vullingstijd
ED	:	Edwards Duromedics (kunstmatige hartklep)
EDSL	:	eind-diastolische sarcomeerlengte
EF	:	ejectiefractie
EKG	:	electrocardiogram
EKO	:	effectieve kleppoppervlakte
ES	:	eind-systolisch



EXC	:	excentriciteit
GKO	:	geometrische kleppervlakte
HD	:	hartdebiet
HF	:	hartfrequentie
HF <sub>max</sub>	:	maximale hartfrequentie
HMV	:	hartminuutvolume
HRD	:	hechtingsring-diameter
KO	:	kleppervlakte
LA	:	linker atrium
LV	:	linker ventrikel
MKO	:	mitraalkleppervlakte
P	:	druk
$\bar{P}$	:	gemiddelde arteriële bloeddruk
P <sub>d</sub>	:	diastolische bloeddruk
P <sub>dif</sub>	:	differentiële of polsdruk
P <sub>s</sub>	:	systolische bloeddruk
PI	:	performantie-index
PRU	:	peripheral resistance unit
Q	:	debiet
R	:	weerstand
Re	:	Reynoldsgetal
RV	:	regurgitatievolume
SI	:	stenotische index
SJM	:	Saint Jude Medical (kunstmatige hartklep)
SO	:	Sorin Bicarbon (kunstmatige hartklep)
SV	:	slagvolume
T	:	spanning
T <sub>c</sub>	:	duur van de atriale contractie
TPW	:	totale perifere weerstand
T <sub>0.5</sub>	:	drukhalfwaardetijd
U	:	maximale gemiddelde snelheid
V	:	volume
VC	:	veneuze capaciteit
V <sub>sl</sub>	:	sluitingsvolume
V <sub>l</sub>	:	lekvolume
VEDV	:	ventriculair eind-diastolisch volume
VESV	:	ventriculair eind-systolisch volume
VTI	:	velocity-time integral
VTK	:	veneuze terugkeer

$\alpha$	:	hoek klepbladen ten overstaan van de klepas in gesloten stand
$\beta$	:	hoek klepbladen ten overstaan van de klepas in open stand
$\gamma$	:	openingshoek of soortelijk gewicht
$\xi$	:	ladingsverliescoëfficiënt
$\mu$	:	dynamische viscositeit
$\nu$	:	kinematische viscositeit
$\varphi$	:	snelheidscoëfficiënt
$\psi$	:	contractiecoëfficiënt
$\theta$	:	debietcoëfficiënt
$\rho$	:	soortelijke massa
$\Delta$	:	gradiënt



## HOOFDSTUK 9

# STUDIE VAN DE STROMING DOORHEEN DE MITRAALKLEP TER EVALUATIE VAN DE DIASTOLISCHE FUNCTIE

### 1. INLEIDING

De mitraalklep is de atrioventriculaire klep in het linkerhart die instaat voor de éénrichtingsstroming van het bloed vanuit het linker atrium naar het linker ventrikel tijdens de diastole. Deze functie is niet altijd vervuld bij iedere patiënt omwille van bijvoorbeeld mitraalstenose en/of mitraalinsufficiëntie. Het evalueren van de normale werking en de detectie van stoornissen van de mitraalklep zijn echter niet de enige redenen voor een gedetailleerde klinische, fysische en mathematische studie van de stroming doorheen de mitraalklep. Een juiste interpretatie van deze stroming opent immers eveneens perspectieven voor een nauwkeuriger evaluatie van de diastolische functie en de vullingsdynamica van het linker ventrikel.

### 2. DIASTOLISCHE FUNCTIE

Het hart heeft als functie het nodige drukverschil te handhaven opdat bloedstroming doorheen het menselijk lichaam plaatsgrijpt. De systolische functie van het linkerhart is de eigenschap van het linker ventrikel om een slagvolume te leveren dat beantwoordt aan de metabolische noden van het lichaam. Een normale diastolische functie van het linker ventrikel impliceert een adequaat eind-diastolisch vullingsvolume zonder verhoogde eind-diastolische druk [4]. Het hart kan niet meer bloed leveren dan het ontvangt. Bijgevolg is de diastolische vulling van het linker ventrikel een belangrijke determinant van het hartdebiet [12]. Diastolische dysfunctie is dan ook een belangrijke oorzaak van hartfalen [19]. Het belang om de diastolische functie van een patiënt grondig te kennen wordt bevestigd door het feit dat ruim één derde van de patiënten met hartfalen een abnormale diastolische functie heeft in de aanwezigheid van een normale systolische functie [18].

In tegenstelling tot de systolische functie die voornamelijk bestaat uit de contractie van het myocard (lediging van een reservoir (linker ventrikel) in een leiding (aorta)), wordt de diastolische functie beïnvloed door talrijke parameters (stroming doorheen een zijdelingse opening tussen twee reservoirs (linker atrium en ventrikel)). Deze voorstellingswijze toont reeds aan dat de stroming doorheen de mitraalklep in essentie bepaald wordt door enerzijds de heersende atrioventriculaire drukgradiënt (AV-gradiënt) en anderzijds de weerstandskarakteristieken van de mitraalklep. Alle parameters die deze twee factoren beïnvloeden hebben hun belang bij de studie van de diastolische functie : relaxatie van het myocard, longvenen, atriale systole, variatie van de kleppervlakte, geometrie van het mitraalapparaat, compliantie van linker atrium en ventrikel, hartfrequentie, voorbelasting, nabelasting, contractiliteit, linker en rechter ventrikel interactie.

### 3. DIASTOLE

De hartpomp werkt discontinu. De contractiefase of systole wordt afgewisseld met een ontspanningsfase of diastole. De diastole kan ingedeeld worden in vier fasen startend met de sluiting van de aortaklep en eindigend met de sluiting van de mitraalklep : isovolumetrische relaxatie, snelle vulling, diastasis en atriale contractie (zie hoofdstuk 1).

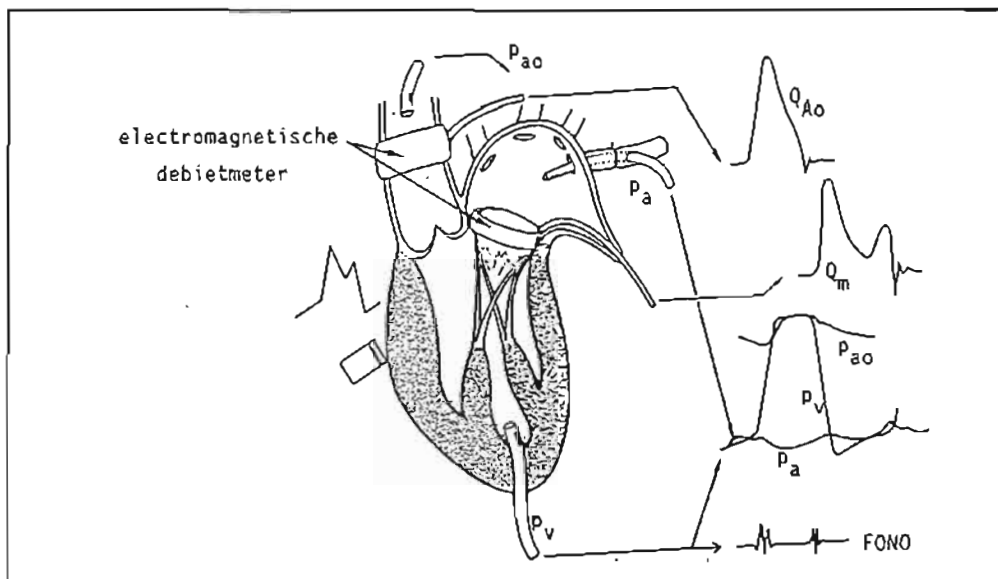
De systole van het linker ventrikel eindigt met het sluiten van de aortaklep. Vanaf dit tijdstip tot aan de opening van de mitraalklep daalt de druk in het linker ventrikel ten gevolge van de relaxatie van het myocard. Myocardrelaxatie is een actief proces waarbij het van troponine losgekomen calcium actief terug in de sarcotubulen (kanalensysteem in de hartspiercel) wordt verzameld. Dit proces speelt zich voornamelijk af tijdens de isovolumetrische ontspanningsfase van de diastole maar blijft nog verder functioneren tijdens de snelle vullingsfase. De snelle vullingsfase vangt aan eens de druk in het linker ventrikel kleiner wordt dan de druk die heerst in het linker atrium. Ondanks vulling van het linker ventrikel blijft de druk in het linker ventrikel initieel verder dalen ten gevolge van enerzijds de voortdurende myocardrelaxatie en anderzijds de elastische "recoil".

Deze recoil is niets anders dan de potentiële energie opgebouwd in de spiervezels tijdens de systole. Net zoals bij een veer worden de spiervezels tijdens de systole over hun evenwichtspositie samengedruwd waardoor ze na de systole de neiging vertonen terug uit te rekken waardoor het linker ventrikel als het ware het bloed uit het linker atrium aanzuigt. De grootte van de heersende AV-gradiënt op het ogenblik van mitraalklepopening wordt niet alleen bepaald door de snelheid van drukdaling in het linker ventrikel maar ook door de grootte van de atriale druk bij aanvang van de vulling. Eens de klep geopend daalt ook de druk in het linker atrium daar deze hartkamer sneller leegstroomt doorheen de mitraalklep dan ze gevuld wordt via de longvenen. De snelle vullingsfase eindigt wanneer linker atriale en ventriculaire druk nagenoeg in evenwicht zijn. De diastasis stelt zich in bij het beëindigen van de myocardrelaxatie terwijl de veneuze terugkeer en het bloed aanwezig in het linker atrium het ventrikel vult met toenemende ventriculaire en dalende atriale druk als gevolg. Voor het ventrikel is dit gebeuren passief en wordt de drukstijging beïnvloed door de volumeverandering (compliantie of stijfheid van het linker ventrikel).

Tijdens de laatste fase contraheert het linker atrium waardoor een extra vulling van het ventrikel optreedt. Deze contractie verhoogt de vulling van het ventrikel en verhoogt aldus de eind-diastolische druk. De atriale druk daalt na deze contractie ten gevolge van de desactivatie en de lediging zodat de AV-gradiënt negatief wordt, de mitraalklep sluit en de diastole eindigt.

#### 4. STROMING DOORHEEN DE MITRAALKLEP

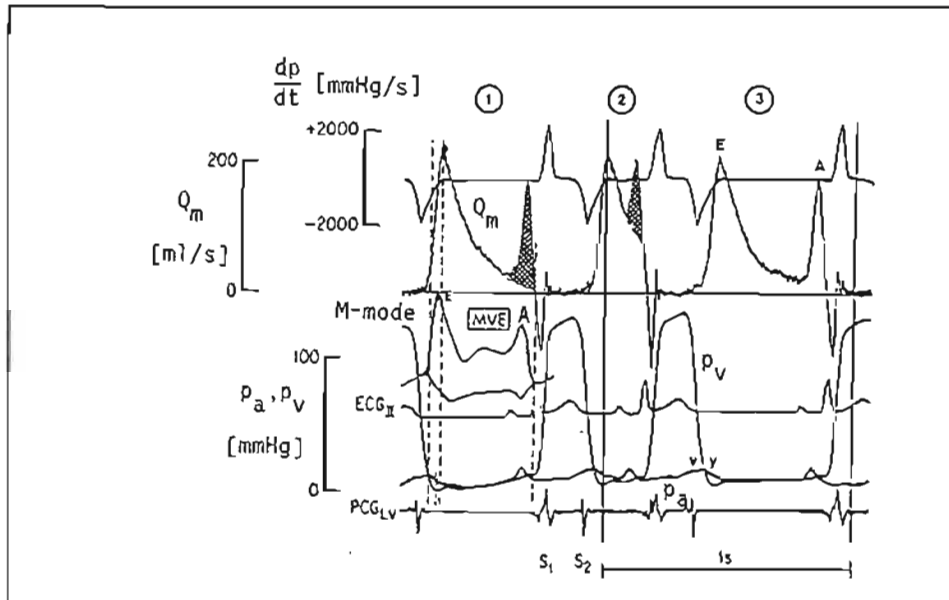
Figuren 2 en 3 tonen enkele typische meetcurven bekomen via openhartchirurgie (operatieve ingrepen aan hart waarbij extracorporele circulatie wordt toegepast) van geanesthesieerde honden gepubliceerd door Yellin [28]. De meetplaatsen en bijhorende geregistreeerde golfvormen zijn aangeduid in figuur 1. De druk in het linker atrium  $p_a$ , linker ventrikel  $p_v$  en aorta  $p_{ao}$  wordt gemeten met tipcatheters. De variatie van de druk met de tijd  $dp/dt$  in het linker ventrikel en het fonocardiogram (registratie van hartgeruis) worden eveneens bekomen met de catheter geplaatst doorheen de apex van het linker ventrikel. Het debiet doorheen de mitraalklep  $Q_m$  en de aortaklep  $Q_{Ao}$  wordt gemeten met electromagnetische debietmeters. Bij sommige studies wordt de beweging van de mitraalklepbladen geregistreeerd met behulp van M-mode echografie.



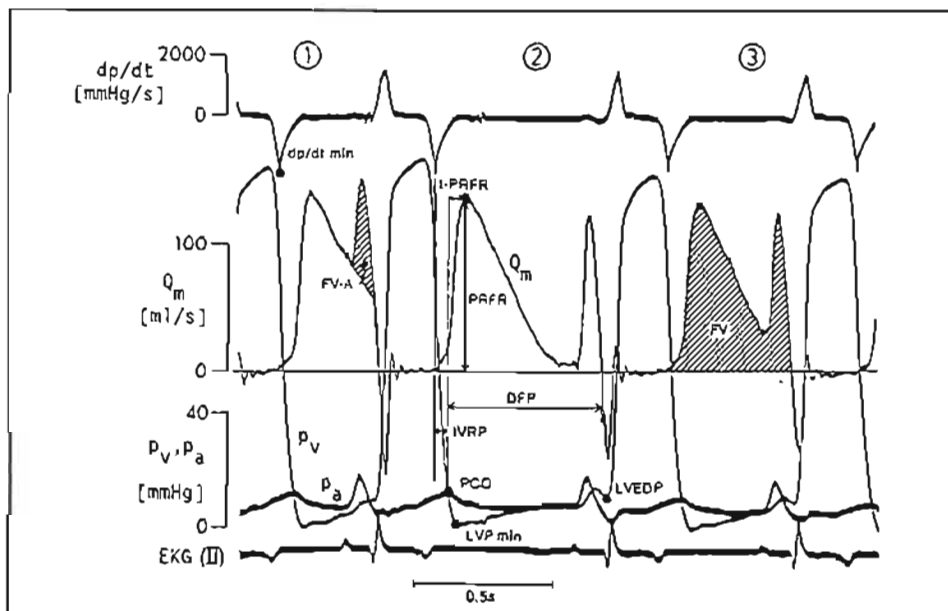
Figuur 1 : In-vivo meting in geanesthesieerde honden [28].

Op het einde van de systole (aangeduid door  $\left(\frac{dp}{dt}\right)_{min}$  in figuur 3 en door de tweede harttoon  $S_2$  in figuur 2) daalt de druk in het linker ventrikel zeer snel. De bijhorende initiële trage deflectie in de registratie van het mitraaldebiet is te wijten aan de beweging van de gesloten klepbladen in het ventrikel (in een richting weg van de electromagnetische debietmeter). Deze registratie is een gevolg van een vormverandering zonder volumewijziging.

Van zodra de druk in het linker ventrikel kleiner wordt dan de druk in het linker atrium (punt PCO "druk cross-over" in curve 2 figuur 3) opent de mitraalklep. De druk in het linker ventrikel daalt nu trager door enerzijds een vertraging van de relaxatie en anderzijds door een hogere wandspanning ten gevolge van de vulling. In tussentijd daalt ook de druk in het linker atrium doordat het sneller leegstroomt doorheen de open mitraalklep, dan het gevuld wordt via de longvenen.



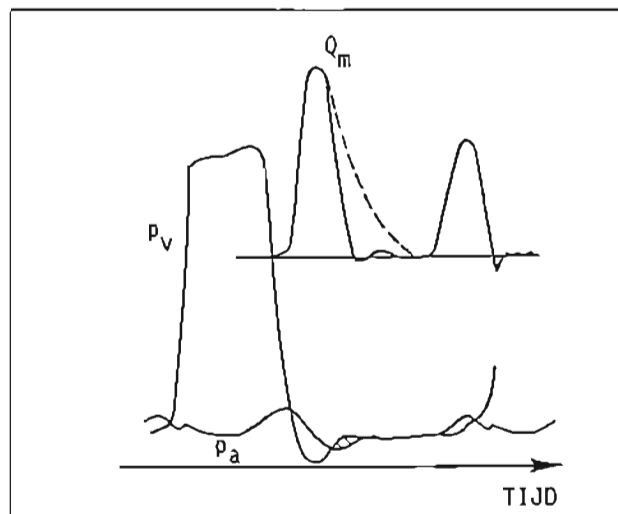
Figuur 2 : In-vivo meting in hond [28].



Figuur 3 : In-vivo meting in hond [28].



Eens de mitraalklep geopend, wordt het bloed versneld tot een maximale waarde aangeduid met E op het mitraaldebiet (curve 1 figuur 2). De drijvende kracht voor deze snelle vulling is een kleine atrioventriculaire drukgradiënt van 3 tot 5 mmHg (AV-gradiënt). Na het bereiken van de E-piek daalt het debiet. Ondanks het feit dat de AV-gradiënt rond nul schommelt wordt de voorwaartse stroming in stand gehouden ten gevolge van de aan het bloed gegeven momentum van de voorafgaande drukgradiënt (inertie). Als de diastole voldoende lang duurt zal het debiet nagenoeg nul worden of zelfs negatief alvorens de atriale systole aanvangt. Dit laatste is een gevolg van een tijdelijke ommekeer van de drukgradiënt (figuur 4) waardoor het bloed vertraagd wordt en het debiet lichtjes negatief kan worden. In figuur 4 duidt de gebroken lijn het mitraaldebiet aan in afwezigheid van een negatieve AV-gradiënt.



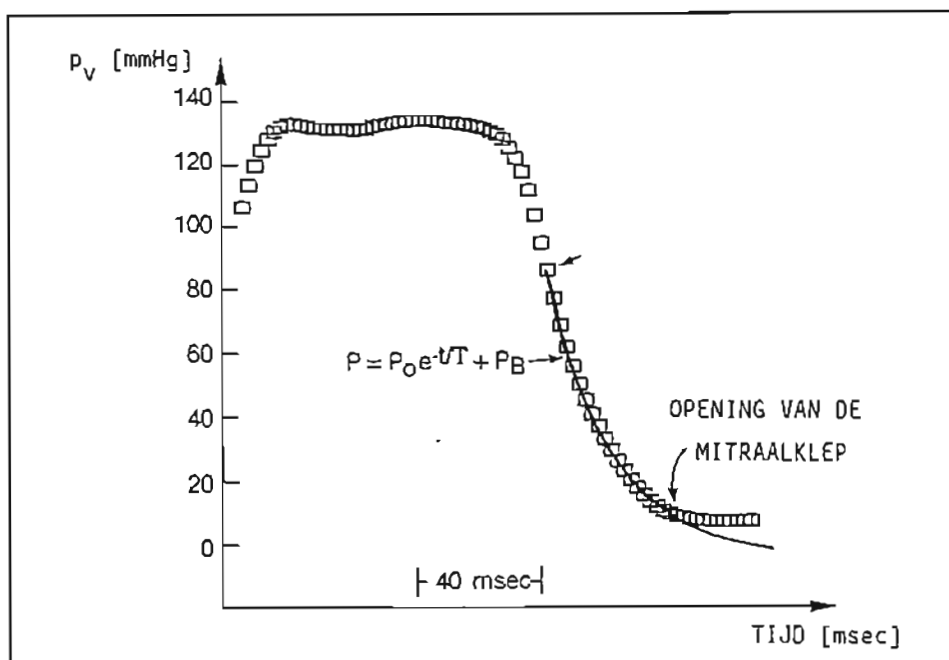
Figuur 4 : Schematische voorstelling van druk en debiet bij stroming doorheen de mitraalklep [25].

Ten gevolge van de atriale elektrische depolarisatie (P-golf) met de daarop volgende mechanische contractie wordt het bloed opnieuw versneld tot een tweede piek (A-piek). De atriale druk daalt daarna ten gevolge van desactivatie en lediging van het atrium zodat de drukgradiënt negatief wordt en de mitraalstroming vertraagd wordt. Bij een normale hartslag wordt de negatieve AV-gradiënt versterkt door een stijging van de druk in het linker ventrikel. De gearceerde oppervlakten onder de curven 1 en 2 (figuur 2) en 1 (figuur 3) stelt de bijdrage voor van de atriale contractie tot het mitraaldebiet. Ten gevolge van het voorwaartse momentum van het bloed wordt het mitraaldebiet niet onmiddellijk nul bij de gradiëntommekeer maar slechts ongeveer 30 msec later. Dit verklaart de tijdsvertraging tussen de ommekeer van de AV-gradiënt en de eerste harttoon (sluiten van de mitraalklep).

## 5. KWANTIFICEREN VAN DE DIASTOLISCHE FUNCTIE

### 5.1. Invasief

Ten einde een éénduidige parameter te beschrijven die alle bovenvermelde invloedsfactoren kan omvatten zijn invasieve metingen van het druk-volume verband (pV-verband) in het linker ventrikel verricht. Tijdens de catheterisatie van patiënten wordt de druk in het linker ventrikel gemeten met een tipcatheter terwijl simultaan het volume van het linker ventrikel geschat wordt met contrast ventriculografie [6]. Indices afgeleid uit dergelijke metingen zoals de stijfheid van het linker ventrikel geven echter geen voldoening omtrent het nauwkeurig classificeren van de diastolische functie. Ook de evaluatie van de relaxatie van het myocard uitgedrukt in indices zoals maximale drukdaling (negatieve dp/dt), tijdsconstante van de isovolumetrische linker ventriculaire relaxatie en de drukhalfwaardetijd lijken ontoereikend om patiënten met ventriculaire dysfunctie te selecteren [4].

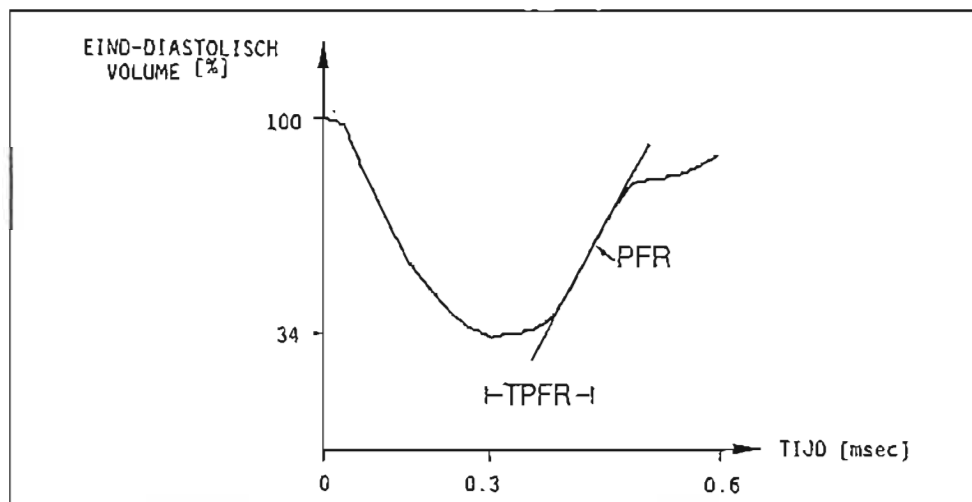


Figuur 5 : Linker ventriculaire drukmeting in een hond [12].

## 5.2. Niet-invasief

### 5.2.1. Algemeen

Om de diastolische functie op niet-invasieve wijze te kunnen evalueren, onderzoekt men vooral tijdsvariatie van het volume in het linker ventrikel via de combinatie van volume en tijdmetingen. Het volume kan opgemeten worden via radionuclide technieken [1,13], via M-mode echografie [17,24] of via twee-dimensionale echografie [12]. Deze drie methoden hebben echter elk, naast hun specifieke technische beperkingen, als gemeenschappelijk nadeel dat ze de druk niet in rekening brengen. Parameters die kunnen afgeleid worden uit dit volume-tijd verband zijn enerzijds de snelheid van de ventriculaire vulling ("PFR : peak filling rate") en anderzijds de tijd nodig om het ventrikel te vullen vanaf het tijdstip van minimaal volume tot het tijdstip overeenkomstig de maximale vullingsnelheid ("TPFR : time of peak filling rate").

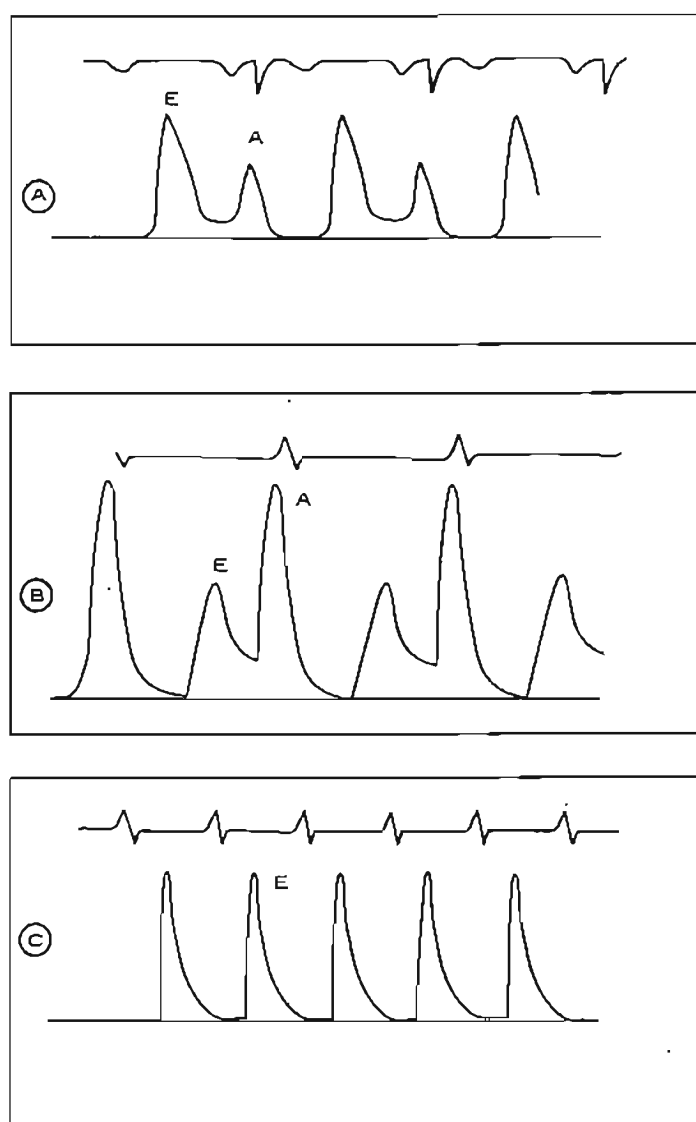


Figuur 6 : Linker ventriculaire volumemeting in een patiënt [12].

### 5.2.2. Doppler echocardiografie

Een recente techniek voor de niet-invasieve evaluatie van de diastolische functie is aanwending van gepulste Doppler echocardiografie. Deze techniek laat toe om het verloop van de bloedsnelheid doorheen de mitraalklep te meten. Daar de stroming doorheen de mitraalklep een weerspiegeling is van de vulling van het linker ventrikel tijdens de diastole wordt Doppler echocardiografie aangewend voor de studie van de diastolische vulling [4, 14, 18, 21, 30].

Een typisch mitraalpatroon is afgebeeld in figuur 7a : een eerste piek (E-golf) die aanvangt bij de opening van de mitraalklep en een gevolg is van de snelle vulling van het linker ventrikel wordt gevolgd door een tweede piek (A-golf), geassocieerd met de atriale contractie. Normaal is de E-golf groter dan de A-golf zowel in maximale snelheid als in oppervlakte onder de curve. Een afwijkende diastolische functie is afgebeeld in de figuur 7b : de kleine amplitude van de E-golf wijst op een vertraagde en gereduceerde vulling bij de opening van de klep gevolgd door een veel grotere A-golf. Een ander patroon is een zeer grote en steile E-golf met een bijna niet-registreerbare A-golf (figuur 7c).



Figuur 7 : Typisch Doppler snelheidspatronen van stroming doorheen de mitraalklep [21].

Verschillende empirische indices zijn afgeleid van het mitraalsnelheids-  
patroon en zijn voorgesteld als parameters van de ventriculaire diastolische

- functie :
- pieksnelheid van de E-golf;
  - oppervlakte onder de E-golf;
  - pieksnelheid van de A-golf;
  - oppervlakte onder de A-golf;
  - verhouding van de pieksnelheden;
  - verhouding van de oppervlakte;
  - versnellings- en vertragingstijd van de E-golf.

### 5.2.3. Kleuren Doppler M-mode echocardiografie

Een bijzonder probleem bij de aanwending van gepulste Doppler voor de evaluatie van de ventriculaire vulling is de keuze van de positie van het meetvolume in de stroming. De gebruikte positie beïnvloedt niet alleen de relatieve grootte van de E en A-piek maar verhindert ook de evaluatie van lokale drukgradiënten in het linker ventrikel. Deze drukgradiënten zijn nochtans een belangrijke indicatie voor relaxatie en aanzuiging van het linker ventrikel [3]. Daarom stelt Thomas voor om kleuren Doppler M-mode aan te wenden voor de beschrijving van een ruimte- tijdbeeld van de snelheid langsheen één enkele scanlijn [23]. De kleuren Doppler techniek is een vrij recente echocardiografische techniek die toelaat de bloedsnelheid te meten langsheen één echocardiografische scanlijn in intervallen kleiner dan 1 mm en aangepast iedere 4 tot 8 msec. De bekomen data worden gecorrigeerd voor "aliasing" en gefilterd voor ruis.

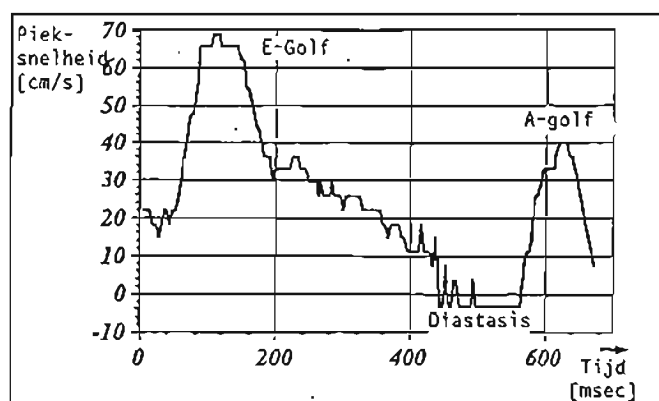
De theoretische verantwoording voor de aanwending van kleuren Doppler M-mode echografie ter bepaling van drukgradiënten zit vervat in de basisvergelijkingen van de vloeistofdynamica.

De Navier-Stokes vergelijkingen worden voor de beschrijving van een niet-visceuze stroming langsheen een stroomlijn herleidt tot één enkele bewegingsvergelijking (vergelijking van Euler) :

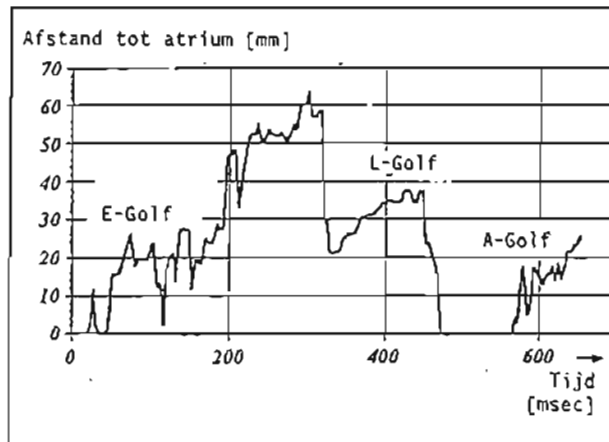
$$\frac{dp}{ds} = -\rho \left[ \frac{dv}{dt} + v \frac{dv}{ds} \right]$$

waarin  $v(s,t)$  de snelheid voorstelt op het tijdstip  $t$  en afstand  $s$  langsheen de beschouwde stroomlijn,  $p$  de plaatselijke druk en  $\rho$  de dichtheid van bloed. Bovenstaande vergelijking drukt de relatie uit tussen bloed en de plaatselijke drukgradiënt. De scanlijn, gebruikt voor de bepaling van het transmitrale kleuren Doppler patroon, benadert steeds een stroomlijn ongeacht of de data gemeten worden vanuit het apicale transthoracale of het basale transesofagale venster.

Snelheidsdata  $v(s,t)$  verkregen via kleuren Doppler M-mode echocardiografie op een diepte  $s$ , zijn analoog aan data verkregen via Doppler echocardiografie (figuur 8). Er wordt bovendien aanvullende informatie verkregen. De positie van de maximale snelheid ten opzichte van het linker atrium (uitgedrukt in mm) in functie van de tijd is aangeduid in figuur 9. In deze figuur ziet men de voortplanting van de E-golf in het linker ventrikel tijdens de snelle vullingsfase (E-golf), de stroming in het linker ventrikel vanuit de longvenen (L-golf) en de voortplanting van de A-golf ten gevolge van de atriale contractie. De pieksnelheid van de A-golf treedt dichterbij het linker atrium op dan de E-golf ten gevolge van een ongunstigere heersende drukgradiënt in het linker ventrikel tijdens de atriale systole. Kleuren Doppler M-mode kan aldus extra informatie geven omtrent de evaluatie van de diastolische functie. De voortplantingssnelheid van de E-golf varieert omgekeerd evenredig met de isovolumetrische relaxatietijd en kan bijgevolg meer verduidelijking brengen over de ventriculaire relaxatie.



Figuur 8 : Pieksnelheid versus tijd [23].



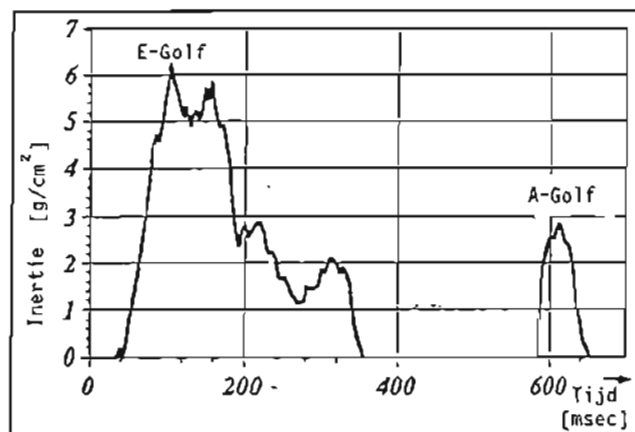
Figuur 9 : Positie van de maximale snelheid (afstand ten overstaan van linker atrium) in de tijd [23].

Door de vergelijking van Euler te integreren over een stroomlijn bekomt men de Bernoulli-vergelijking waaruit de inertie  $M$  kan berekend worden als :

$$M = \rho \int \frac{v(s, t)}{v_m(t)} ds$$

waarin  $v_m$  de maximale snelheid voorstelt.

Figuur 10 toont de variatie van de inertie met de tijd voor een normale mitraalklep. De inertie overeenkomstig de E-piek bedraagt  $5.5 \text{ g/cm}^2$  wat voor een snelheid van  $1 \text{ m/s}$  overeenkomt met een drukgradiënt van  $4.1 \text{ mmHg}$ . Deze drukgradiënt wordt niet in rekening gebracht wanneer de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking gebruikt wordt (zie hoofdstuk 3).



Figuur 10 : Inertie van de stroming door de mitraalklep [23].

## 6. INVLOEDSFACTOREN

### 6.1. Algemeen

De tijdsduur, de snelheid en de hoeveelheid van ventriculaire vulling evenals het relatieve belang van iedere fase van de diastole worden bepaald en beïnvloed door de relaxatie van het myocard, compliantie van linker atrium en ventrikel, voor- en nabelasting, contractiliteit, hartfrequentie, linker atrium, longvenen en tenslotte de weerstand van de mitraalklep.

### 6.2. Relaxatie van het myocard

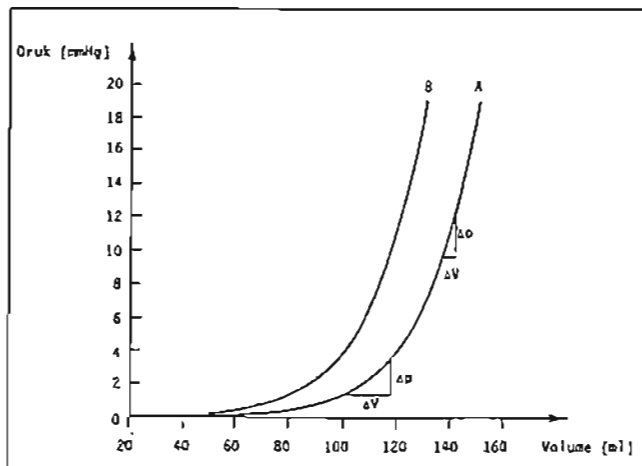
Actieve relaxatie van het myocard vangt aan voor de sluiting van de aortaklep en duurt tot het einde van de snelle vullingsfase. Het is het belangrijkste proces van de isovolumetrische ontspanningsperiode. De snelheid en de duur van de ventriculaire ontspanning is bepalend voor de drukdaling in het linker ventrikel en bijgevolg de snelheid waarmee de AV-gradiënt wordt opgebouwd. Dit houdt niet alleen een verklaring in voor het belang van de linker ventriculaire relaxatie als determinant van de transmitraalstroming maar is tevens een pleidooi voor de integratie van de isovolumetrische relaxatieperiode als eerste onderdeel in de definitie van de diastole van een hartcyclus. Relaxatie van een hartspier staat in nauwe relatie met contractiliteit. Verkorting van de relaxatietijd of verhoogde contractiliteit vermindert de isovolumetrische relaxatieduur en verhogen de diastolische vullings-tijd. Hoe groter de bloedsnelheid bij de intrede in de ventrikel, hoe groter het momentum, hoe groter de mogelijkheid om de stroming te onderhouden bij stijgende ventriculaire druk. Bijgevolg beïnvloedt de contractiliteit de versnelling en de amplitude van de snelle vulling en de duur van de vulling.

### 6.3. Compliantie van het linker ventrikel

Na de isovolumetrische ontspanning start de passieve vulling van het linker ventrikel. De invloedsfactoren van deze vulling zijn samengevat in het passieve linker ventriculaire druk-volume verband (pV-verband, figuur 11). De helling van deze curve stelt per definitie de stijfheid van het ventrikel



voor. De inverse waarde van deze helling is de compliantie  $C = \Delta V / \Delta p$ . Een normaal passief pV-verband heeft een exponentieel verloop zoals aangeduid in figuur 11. Dit betekent dat de stijfheid van het ventrikel geen constante is maar toeneemt tijdens de vulling van het ventrikel. Het ventrikel wordt stijver bij hogere diastolische drukken.



Figuur 11 : Druk-volume verband in het linker ventrikel.

#### 6.4. Voorbelasting

Behalve de helling is ook de positie van het pV-verband belangrijk voor de bepaling van de passieve diastolische eigenschappen van het linker ventrikel. Een verschuiving van de curve in figuur 11 naar links (A → B) betekent dat een hogere druk vereist is voor een zelfde vulling. Voor een bepaald pV-verband wordt de eind-diastolische druk bepaald door het eind-diastolisch volume (voorbelasting). Bij een gegeven slagvolume (hartdebit) bepaalt de voorbelasting volgens welk deel van het pV-verband het linker ventrikel functioneert. Bijgevolg wordt tevens de minimale druk vastgelegd in het linker ventrikel. De voorbelasting heeft bijgevolg zowel invloed op de aanvang als op het laatste deel van de AV-gradiënt (atriale systole).

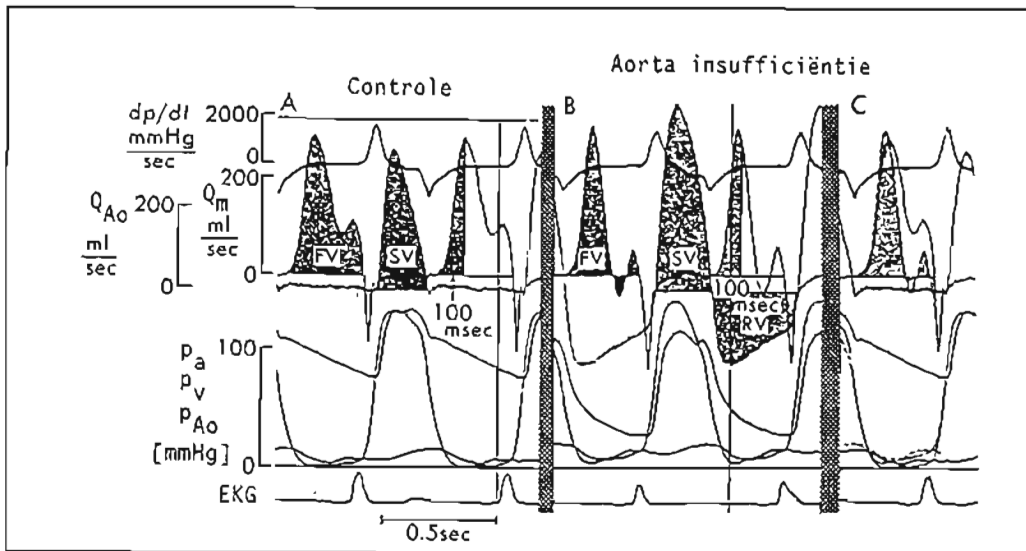
De invloed van deze voorbelasting is klinisch reeds vastgesteld via Doppler echografie. Wanneer de voorbelasting en de capillaire wiggedruk worden verminderd door nitraten dan ontstaat een daling van de maximale vullingssnelheid (E-piek), een verlenging van de vertragingstijd en een daling van de verhouding van de E-piek over de A-piek. Omgekeerd wanneer men

de vullingsdrukken verhoogt door intraveneuze vochttoediening dan ziet men een stijging van de E-piek. Een toename in de voorbelasting verhoogt bijgevolg de AV-gradiënt met een toename van de vullingsnelheid en een korte vertraging als gevolg.

### 6.5. Nabelasting

Voor een gegeven contractiliteit beïnvloedt de nabelasting het slagvolume en bijgevolg opnieuw het gedeelte van het pV-verband tijdens de diastole. Bijgevolg beïnvloedt de nabelasting de ventriculaire component van de AV-gradiënt. In-vivo stelt men bij een toename van de nabelasting een gelijkaardige wijziging in de E-piek vast als bij een afname van de voorbelasting. Het transmitrale snelheidspatroom is bijgevolg sterk afhankelijk van de ventriculaire belasting.

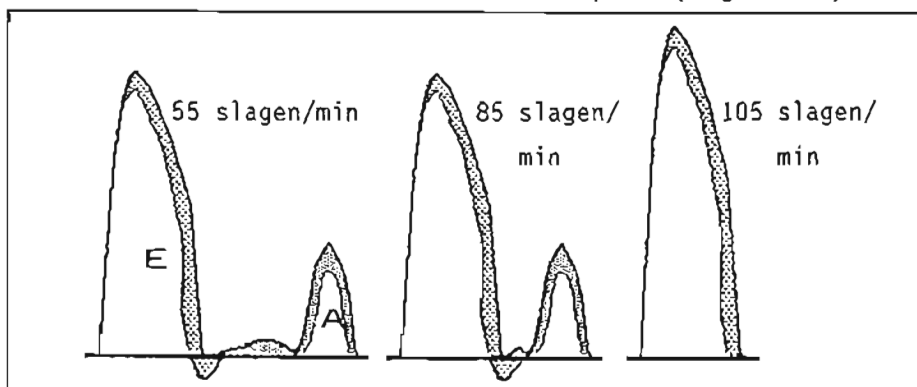
Een voorbeeld van studie van de invloed van de nabelasting is een evaluatie van het effect van regurgitatie doorheen de aortaklep op de stroming doorheen de mitraalklep. Hiertoe plaatste Yellin [27] een catheter doorheen de aortaklep. Figuur 12 illustreert het resultaat : de figuur links (A) toont de meting van de hemodynamische data vóór het optreden van de aorta insufficiëntie, figuur (B) tijdens de aorta insufficiëntie. In de figuur rechts (C) zijn beide voorgaande metingen over elkaar geplaatst. Ten gevolge van de regurgitatie doorheen de aortaklep daalt het vullingsvolume doorheen de mitraalklep; het piekdebiet (E-piek) stijgt; de overgang van de snelle vullingsfase naar de diastasis verloopt niet via een geleidelijk dalend exponentieel verloop maar er treedt een steil verloop van de vertraging op; de bijdrage van de atriale contributie tot de diastolische vulling daalt; de volledige diastolische vulling vindt plaats gedurende de eerste helft van de diastole.



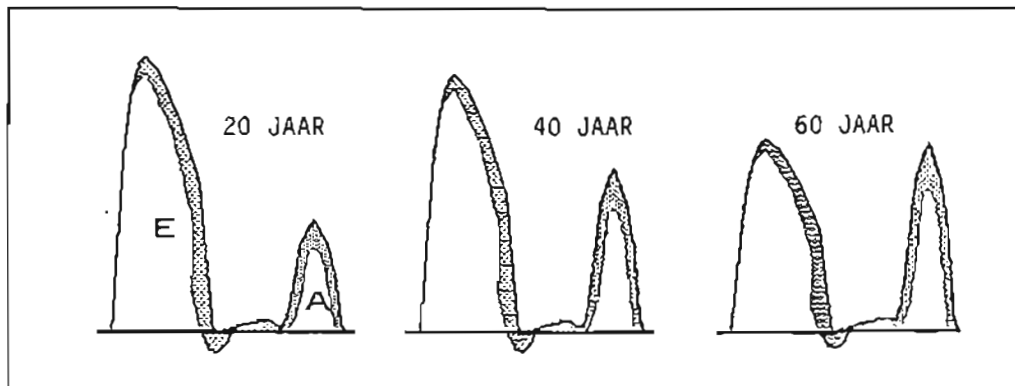
Figuur 12 : Invloed van aorta regurgitatie op druk en debiet [27].

### 6.6. Hartfrequentie en leeftijd

De hartfrequentie is bepalend voor de tijdsduur en bijgevolg het belang van iedere fase van de diastolische vulling. Voor normale hartfrequenties is het linker ventrikel nagenoeg volledig gevuld op het einde van de diastasis en is de bijdrage van de atriale contractie eerder beperkt. Dit in tegenstelling met bijvoorbeeld een tachycardie (abnormaal versnelde hartwerking) waar de diastasis nagenoeg verdwijnt en de atriale contractie onmiddellijk volgt op de snelle vullingsfase (figuur 13). Een andere belangrijke parameter voor de interpretatie van de morfologie van het snelheidsprofiel is de leeftijd van de patiënt. Hoe hoger de leeftijd, hoe groter de verhouding van de A-snelheidspiek ten overstaan van de E-snelheidspiek (figuur 14).



Figuur 13 : Invloed van de hartfrequentie op de morfologie van het snelheidsprofiel.



Figuur 14 : Invloed van de leeftijd op de morfologie van het snelheidsprofiel.

### 6.7. Longvenen

Zowel Keren [10] als Rajagopalan [16] tonen aan dat de stroming doorheen de longvenen bifasisch is. De eerste fase treedt op tijdens de ventriculaire systole terwijl de tweede fase plaatsvindt gedurende de snelle vullingsfase. De eerste fase wordt veroorzaakt door een daling van de atriale druk na de atriale systole en de beweging van de mitraalring in de richting van de apex tijdens de ventriculaire systole. Gedurende deze fase wordt het atrium gevuld door de contractie van het rechter ventrikel. De tweede fase wordt ook veroorzaakt door een atriale drukdaling. Deze daling is echter een gevolg van het leegstromen van het linker atrium in het ventrikel tijdens de vroegdiastole. Deze fase in de longvenen gaat de L-golf vooraf. De L-golf is de golf die tijdens de midden-diastole optreedt na de E- en voor de A-golf. Deze tweede fase is bepaald door het drukverschil tussen de longvenen en het linker atrium. Aangezien linker ventrikel vulling gedeeltelijk beïnvloed wordt door de druk aan de mitraalklep zullen de passieve eigenschappen van het atrium en de input van het rechter ventrikel de stroming doorheen de longvenen beïnvloeden en bijgevolg de mitraalstroming.

### 6.8. Linker atrium

Contractiliteit, voor- en na belasting hebben invloed op de afwaartse component van de AV-gradiënt : de druk in het linker ventrikel. De meest onderschatte determinant van de vulling van het linker ventrikel is de druk

in het linker atrium, de opwaartse component van de AV-gradiënt. Het linker atrium staat in voor de passieve en actieve vulling van het linker ventrikel. Deze functie kan worden verdeeld in een reservoir-, leiding- en pompfunctie [14].

- **Reservoirfunctie**

Het atrium stockeert bloed tijdens de systole bij een hoge potentiële energie die aangewend wordt om het bloed versneld in het ventrikel te persen tijdens de snelle vullingsfase. Vanuit het oogpunt van het atrium is dit een volledig passief proces daar theoretisch evenveel energie opgebouwd wordt tijdens de vulling van het atrium als er opgebouwd wordt tijdens de lediging ervan. Het systeem is zeer efficiënt daar slechts 15 procent energieverlies optreedt (Grant [6]).

Verschillende factoren beïnvloeden de reservoirfunctie van het atrium. De compliantie is ongetwijfeld de belangrijkste daar een stijf atrium een slecht reservoir is. Hierdoor verkleint de AV-drukgradiënt, tevens het piekdebiet, en wordt de snelheid van de vertraging verhoogd (steiler verloop van de dalende tak van de E-golf). Bij een hoge hartfrequentie bestaat de diastole bijna uitsluitend uit de snelle vullingsfase waardoor een lager piekdebiet resulteert in een kleiner ventriculair vullingsvolume. Aldus leidt een slechte reservoirfunctie tot zowel een kleiner vullingsvolume als een verhoging van de gemiddelde linker atriale druk.

- **Leidingfunctie**

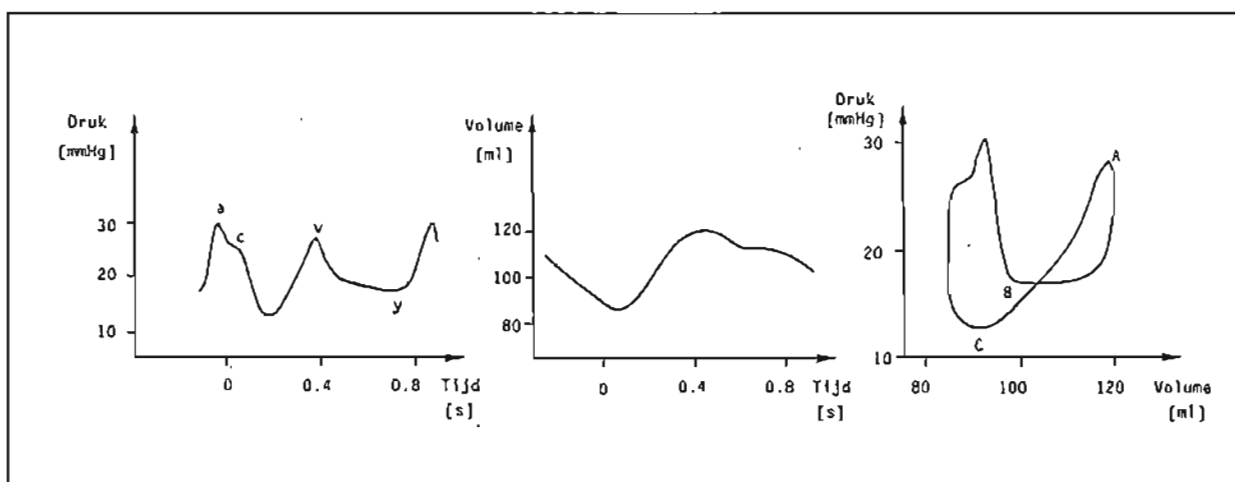
Het atrium gedraagt zich als een leiding voor de hoeveelheid bloed die rechtstreeks vanuit de longvenen, doorheen het atrium in het ventrikel stroomt. Een oneindig stijf atrium zou zich als een volmaakte leiding gedragen. Bijgevolg heeft een stijf atrium een zeer goede leidingfunctie maar een slechte reservoirfunctie.

- **Pompfunctie**

De atriale pompfunctie refereert naar de hoeveelheid bloed die door de atriale contractie in het linker ventrikel wordt geïnjecteerd. Merk op dat dit volume verschilt van het atriale slagvolume daar een deel ervan terugvloeit in de longvenen.

Het belang van deze drie functies manifesteert zich in hun interfunctionele werking : verzwakking van één functie versterkt de twee andere functies zodat het effect op het netto vullingsvolume beperkt blijft. Bij de aanvang van de snelle vulling, onmiddellijk na de opening van de mitraalklep, is de mitraalstroming een gevolg van een volumedaling van het linker atrium (reservoirfunctie) en de longvenen (leidingfunctie). De stroming ten gevolge van de reservoirfunctie vermindert tijdens de vulling van het linker ventrikel en wordt negatief tijdens de diastasis wanneer het atrium in volume toeneemt. De stroming ten gevolge van de leidingfunctie is beperkt. De atriale systole verhoogt de linker atriale druk, versnelt de stroming doorheen de mitraalklep (pompfunctie) waardoor het volume in het linker atrium terug afneemt. Hierbij stroomt, zoals boven vermeld, bloed terug in de longvenen. De vraag stelt zich of dit een vorm is van negatieve leidingfunctie.

De linker atriale performantie kan geëvalueerd worden aan de hand van het druk-volume verband. Figuur 15 toont de variatie van de druk (1) en het volume (2) in het linker atrium. Deze beide curven zijn afgebeeld in één grafiek in figuur 15 (3) : het pV-verband in het linker atrium. Dit pV-verband verloopt "achtvormig" in tegenstelling met de enkelvoudige lus van het pV-verband in het linker ventrikel (zie hoofdstuk 1).



Figuur 15 : Het pV-verband in het linker atrium.

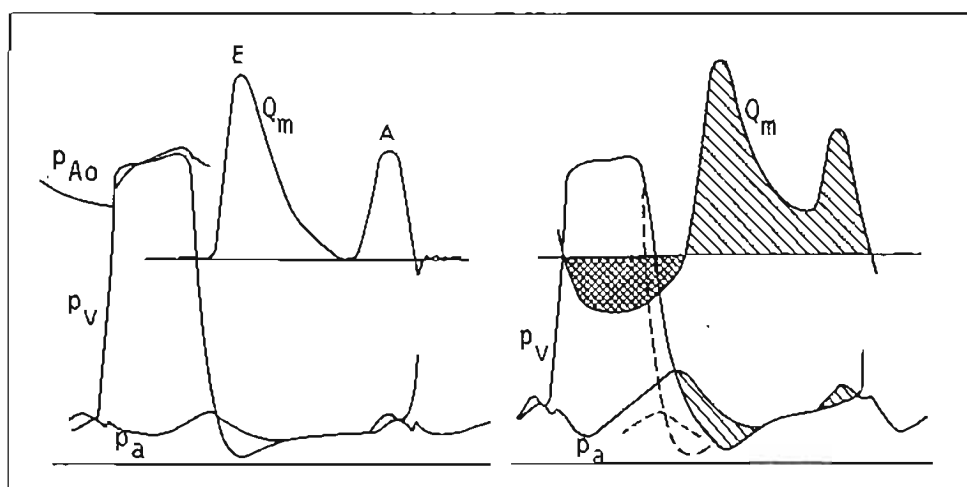
De rechter lus treedt op tijdens de atriale diastole, de linkse tijdens de atriale systole. Na de opening van de mitraalklep (punt A in figuur 15, 3) dalen zowel de druk als het volume in het linker atrium tot de aanvang van de atriale systole (punt B). Op dat ogenblik stijgt de druk in het linker atrium terwijl het volume verder blijft dalen. Na de sluiting van de mitraalklep (punt C) stijgen zowel de druk als het volume in het linker atrium ten gevolge van de vulling vanuit de longvenen.

Een accurate studie in-vivo van de atriale dynamica is nagenoeg onmogelijk omdat het een simultane drukmeting vereist van het atrium, het ventrikel en de longvenen en de instantane meting van twee van de volgende drie parameters : het mitraaldebiet, het atriaal volume en het debiet doorheen de longvenen. Deze moeilijkheid kan overkomen worden via computersimulaties en in-vitro studies.

### 6.9. Mitraalklep

De weerstandskarakteristieken van het mitraalapparaat beïnvloeden de vulling van het linker ventrikel. Bij een mitraalklepstenose is de mitraalklep zelf bijvoorbeeld de beperkende factor in de vulling. Snelle vulling van het ventrikel wordt verhinderd en de diastasis treedt niet op daar de linker atriale en ventriculaire druk niet in evenwicht komen.

Figuur 16 stelt schematisch het effect voor van een mitraalregurgitatie op de snelle vullingsdynamica in de aanwezigheid van een abnormale linker ventrikel relaxatie. De curven links in figuur 16 tonen het debiet en de atriale en ventriculaire druk in normale omstandigheden. Rechts is een "genormaliseerd" vullingspatroon afgebeeld ten gevolge van een verhoogde linker atriale druk ondanks een vertraagde linker ventrikel relaxatie. De stippellijn stelt de normale drukvariatie in het linker ventrikel en linker atrium voor tijdens de snelle vullingsfase.



Figuur 16 : Invloed van mitraalregurgitatie op druk en debiet [25].

## 7. EVALUATIE VAN DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE

De mogelijkheid om bloedsnelheden ter hoogte van de mitraalklep te meten opende perspectieven om de vullingsdynamica van het linker ventrikel niet-invasief te bestuderen. Aanvankelijk werd de studie beperkt tot de analyse van de vroege en late diastolische vullingsnelheden (E en A-piek) en hun verhouding. Snel werd ingezien dat een complex geheel van atriale, ventriculaire en mitraalklepeigenschappen een voorname rol spelen en beïnvloed worden door belasting en contractiliteit.

Interpretatie van Doppler snelheidspatronen is een twee-stappen-proces : eerst dient de relatie tussen bloedsnelheid en de fysische determinanten bepaald te worden : de AV-drukgradiënt en de weerstandskarakteristieken van de mitraalklep. Vervolgens dienen deze fysische variabelen in verband gebracht te worden met fysiologische parameters zoals de relaxatie, het druk-volume verband in linker atrium en linker ventrikel. Het voordeel van deze Doppler methode is de evaluatie van de ventriculaire vulling gedurende iedere hartslag zonder enige hemodynamische beïnvloeding. Bovendien is het een eenvoudig protocol. Nadeel is echter dat de afgeleide indices indirecte metingen zijn van de diastolische functie en bijgevolg niet rechtstreeks informatie geven omtrent ventriculaire relaxatie en compliantie.



Met gepulste Doppler echografie kan men de stroming van bloed doorheen de mitraalklep evalueren en kwantificeren tijdens diastole. Deze transmitaalstroming is verantwoordelijk voor de vulling van het linker ventrikel voor zover er geen aorta-insufficiëntie of ventriculaire rechts-links shunt is. Positionering van het meetvolume ter hoogte van de mitraalring heeft als voordeel dat de variatie van de doorstroomsectie beperkt is waardoor de variatie van de snelheid geïnterpreteerd kan worden als een weergave van de volumeverandering van het ventrikel in de tijd. Dit in tegenstelling met een meetvolume geplaatst tussen de kleptippen waar de oppervlakte sterk varieert gedurende diastole. Bovendien betekent een evaluatie van de diastolische functie via Doppler echografie dat men tevens een verband legt tussen snelheid en druk (vergelijking van Bernoulli). Nochtans is het optredende ruimtelijke snelheidsprofiel niet uniform verdeeld over de mitraalklep, de stroming is pulserend en viscueuze en inertiekrachten zijn niet verwaarloosbaar tijdens de vulling van het ventrikel.

Een onoverkombare moeilijkheid bij de klinische studie ter evaluatie van het mitraalsnelheidspatroon als indicator voor de diastolische functie is de ongecontroleerde wijziging van parameters door de beïnvloeding van één enkele parameter : een verhoging van de linker atriale druk zal niet alleen een wijziging van de atriale compliantie teweeg brengen maar tevens een wijziging van de ventriculaire compliantie. Bijgevolg is het zeer moeilijk de wijziging in indices toe te wijzen aan de interventie of aan secundaire effecten. Deze moeilijkheid kan opgelost worden door de aanwending van een mathematisch of fysisch model dat toelaat de fysische en fysiologische parameters onafhankelijk te wijzigen en de invloed ervan op de vulling van het linker ventrikel na te gaan. De mathematische modellering van de stroming doorheen de mitraalklep komt uitgebreid aan bod in de volgende hoofdstukken.

## 8. BESLUIT

Een normale diastolische functie van het linker ventrikel betekent een adequaat eind-diastolisch vullingsvolume zonder verhoogde eind-diastolische druk. Daar de diastolische functie een belangrijke determinant is voor het hartdebiet heeft men er alle belang bij deze functie zo nauwkeurig mogelijk te kunnen kwantificeren. Naast vele invasieve en niet-invasieve onderzoeksmethoden zijn de recentste niet-invasieve meettechnieken de Doppler echocardiografie en kleuren Doppler M-mode echocardiografie. Doppler echocardiografie wordt algemeen aanvaard en gebruikt voor onderzoek naar de ernst van mitraalklepstenose. De techniek blijft echter ontoereikend voor evaluatie van de diastolische functie. Er is zeker een rechtstreeks verband tussen transmitraalsnelheidspatroon en vulling van het linker ventrikel tijdens de diastole, maar Doppler onderzoek laat niet toe om de determinerende parameters die de transmitraalstroming beïnvloeden te onderscheiden.

9. REFERENTIES

1. BONOW R.O., BACHARACH S.L., GREEN M.V., KENT K.M., ROSING D.R., LIPSON L.C., LEAN M.B., EPSTEIN S.E.  
Impaired diastolic filling in patients with coronary artery disease : Assessment with radionuclide angiography; Circulation 64 : 315-323; 1981.
2. BRUTSAERT D.L., RADEMAKERS F.E., SYS S.U., GILLEBERT T.C., HOUSMANS P.R.  
Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart; Prog. Cardiovasc. Dis. 28 : 143-163; 1985.
3. COURTOIS M., KOVACS J., LUDBROOK P.  
Transmitral pressure-flow velocity relation : importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole; Circulation 78 : 661-671; 1980.
4. DE MARIA A., WISENBAUGH T., SMITH M., HARRISON M., BERK M.  
Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction; Circulation 84 : 288-295; 1991.
5. DE MARIA A., WISENBAUGH T.  
Identification and treatment of diastolic dysfunction : role of transmitral Doppler recordings; J. Am. Coll Cardiol. 9 : 1106-7; 1987.
6. GRANT C., BUNEEL I., GREENE D.  
The reservoir function of the left atrium during ventricular systole; Am. Journal of Medicine 37 : 36-43; 1964.
7. ISHIDA Y., MEISNER JS., TSUJIOKA K., GALLO JI., YORAN C. FRATER RWM., YELLIN EL.  
Left ventricular filling dynamics : influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure; Circulation 74 : 187-96; 1986.
8. KEREN G., MEISNER JS., SHEREZ J., YELLIN EL., LANIADO S.  
Interrelationship of mid-diastolic mitral valve motion, pulmonary venous flow, and transmitral flow; Circulation 74 : 36-44; 1986.

9. KEREN G., SONNENBLICK E., LE JEMTEL T.  
Mitral annulus motion : relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy; *Circulation* 7 : 621-629; 1988.
10. KEREN G., SHEREZ J., MEGIDISH R., LEVITT B., LANIADO S.  
Pulmonary venous flow pattern - its relationship to cardiac dynamics; *Circulation* 71 : 1105; 1985.
11. LEVINE R.A., THOMAS J.D.  
Insights into the physiologic significance of the mitral inflow velocity pattern; *J. Am. Coll. Cardiol.* 14 : 1718-1720.
12. LITTLE W., DOWNES T.  
Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Progress in cardiovascular disease* 32, No.4 : 273-290, 1990.
13. MAGORIEN D.J., SHAFFER P., BUSH C., MAGORIEN R.D., KOLIBASH A.J., UNVERFERTH D.V., BASHORE T.M.  
Hemodynamic correlates for timing intervals, ejection rate and filling rate derived from the radionuclide angiographic volume curve; *Am. J. Cardiol.* 53 : 567-571; 1984.
14. MEISNER J.  
Left atrial role in left ventricular filling : dog and computer studies; PhD-thesis, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York; 1986.
15. MEISNER J., MC QUEEN D., ISHIDA Y., VETTER H., FRATER R., PESKIN C., YELLIN E.  
Effects of timing of atrial systole on LV filling and mitral valve closure : computer and dog studies; *Heart Circ. Physiol* 18 : 604-619; 1985.
16. RAJAGOPALAN B., FRIEND J.A., STALLARD T., LEE G.J.  
Blood flow in pulmonary veins, I : Studies in dog and man; *Cardiovasc. Res.* 13 : 667; 1979.

17. SANDERSON J.E., TRAIL T.A., ST. JOHN SUTTON M.G., BROWN D.J., GIBSON D.G., GOODWIN J.F.  
Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy : An echocardiographic study; Br. Heart J. 40 : 596-601; 1978.
18. SHAPIRO S., BERSOHN M., LAKS M.  
In search of the holy grail : the study of diastolic ventricular function by the use of Doppler echocardiography. J. of the American Coll. of Card. 17 : 1517-1519; 1991.
19. SOUFFER R., WOHLGELERNTER D., VITA N.A., AMUCHESTEGUI M., SOSTMAN H.D., BERGER H.J., ZARET B.L.  
Intact systolic ventricular function in clinical congestive heart failure; Am. J. Cardiol. 55 : 1032-1036; 1985.
20. SPIRITO P., MARON B.J.  
Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function; Ann. Int. Med. 109 : 122-126; 1988.
21. THOMAS J., WEYMAN A.  
Echocardiographic doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Circulation 84, No.3 : 977-989; 1991.
22. THOMAS J.D., CHOONG C.Y.P., FLACHSHANP F.N., WEYMAN A.E.  
Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve. Effect of primary physiological changes and compensatory preload adjustment. J. Am. Coll. Cardiol. 16 : 644-655; 1990.
23. THOMAS J., GREENBERG N., VANDERVOORT P., AGHASSI D., HUNT B.  
Digital analysis of transmitral color Doppler M-mode data : a potential new approach to non-invasive assessment of diastolic function; I.E.E.E., Computers in Cardiology; 1992.
24. UPTON M.T., GIBSON D.G.  
The study of left ventricular filling from digitized echocardiograms; Prog. Cardiovasc. Dis. 20 : 359-384; 1978.

25. YELLIN E.  
Transmitral flow dynamics in the normal heart and during mitral regurgitation. Ischemic mitral incompetence, Steinkopff Verlag Darmstadt; 1991.
26. YELLIN E.  
Influence of preload, afterload and contractility of indexes of diastolic function. Echocardiography, Elsevier Science Publishers; 1988.
27. YELLIN E.  
Left ventricular filling dynamics in acute valvular disease and in atrioventricular block : studied by electromagnetic measurement of transmitral flow. Inter. Rapport, Department of Surgery (Cardiovascular Research Laboratory), Albert Einstein Medical College, Yeshiva University, New York; 1985.
28. YELLIN E.  
Determinants of transmitral flow patterns : insights from the experimental laboratory. Am. J. of Cardiac Imaging 4, No.2 : 147-154; 1990.
29. YELLIN E., MEISNER J., NIKOLIC S., KERGH G.  
The scientific basis for the relations between pulsed-doppler transmitral velocity patterns and left heart chamber properties. Internal report, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York; 1992.
30. YELLIN E., NIKOLIC S., FRATER R.  
Left ventricular filling dynamics and diastolic function. Progress in Cardiovascular Diseases 32, No.4 : 247-271; 1990.
31. YELLIN E., PESKIN C., YORAN C., KOENIGSBERG M., MATSUMOTO M., LANIADO S., McQUEEN D., SHORE D., FRATER R.  
Mechanism of mitral valve motion during diastole. Am. J. Physiol. 241 : 389-400; 1981.
32. YELLIN E., YORAN C., SONNENBLICK E., GABBAY S., FRATER S.  
Dynamic changes in the canine mitral regurgitant orifice area during ventricular ejection. Circulation Research 45, No.5 : 678-683; 1979.

## HOOFDSTUK 10

---

---

### OVERZICHT VAN DE MODELLERING VAN DE STROMING DOORHEEN EN DE BEWEGING VAN DE MITRAALKLEP

---

---

#### 1. INLEIDING

De studie van de bloedstroming doorheen en de beweging van de klepbladen van een natuurlijke hartklep is eeuwenoude materie. Leonardo Da Vinci bestudeerde reeds in de vijftiende eeuw de typische vorm van een aortaklep en de bijhorende aortaholten. Drie belangrijke onderzoeken en de bijhorende hypothesen zijn deze van Henderson en Johnson, Bellhouse en Bellhouse en van Rushmer. De beschikbaarheid van de computer betekende ook de start van de ontwikkeling van numerieke modellen voor de beschrijving van de stroming door de natuurlijke mitraalklep en het uitvoeren van een gedetailleerde studie van de geometrie en de beweging van kunstmatige hartkleppen.

#### 2. HYPOTHESEN OMTRENT DE STROMING DOORHEEN HARTKLEPPEN

##### 2.1. Hypothese van Leonardo Da Vinci

Leonardo Da Vinci (1452-1519) bestudeerde de typische vorm van een aortaklep en de rol van de sinussen (aortaholten). Hij bemerkte dat ter plaatse van de verbinding van de aorta met het linker ventrikel drie merkbare dilataties van de aorta aanwezig zijn (de sinussen), één voor elk blad van de klep. Hij voorspelde dat wanneer bloed stroomt doorheen een geopende klep, de dunne vloeistoflaag langsheen de klepbladen vertraagd wordt door wrijving. Hierdoor ontstaat een wervel in de sinusholte die een essentiële rol vervult in het controlemechanisme van de klep. Da Vinci was echter onwetend over tal van andere zaken betreffende de bloedsomloop en meende onder andere ten onrechte dat de wervels gedurende vele hartslagen aanhouden.

## 2.2. Hypothese van Henderson en Johnson

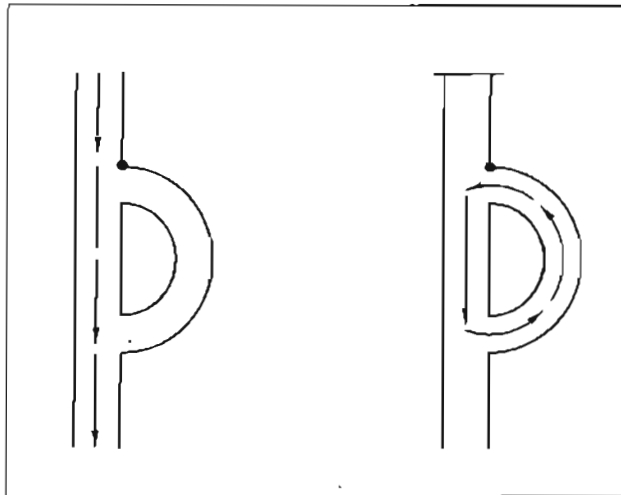
In het begin van deze eeuw bedienden Henderson en Johnson zich van eenvoudige fysische modellen waarmee zij een behoorlijk nauwkeurige beschrijving gaven van de dynamica van een klepsluiting [13]. Hun ideeën kunnen best geïllustreerd worden aan de hand van een beschrijving van twee van hun experimenten.

### 2.2.1. Eerste experiment

Het is aan de hand van dit experiment mogelijk de werking van een hartklep te illustreren. Er wordt gebruik gemaakt van een verticale buis waaraan een halfcirkelvormige shunt is aangebracht. Aanvankelijk is er enkel een stroming waarneembaar in de verticale buis. Het plots stoppen van deze stroming veroorzaakt een roterende stroming in de shunt (figuur 1).

Peskin [24] bestudeerde dit experiment in detail.

Beschouw een volmaakte vloeistof, een uniforme snelheidsverdeling en stroomlijnen parallel aan de wand in alle dwarsdoorsneden.

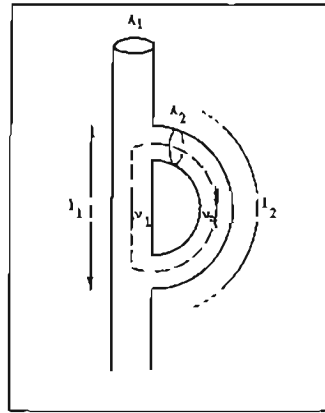


Figuur 1 : Eerste experiment van Henderson en Johnson.

Noem  $C$  de D-vormige gesloten contour met lengte  $l = l_1 + l_2$ , dan geldt voor de circulatie rond  $C$  (figuur 2):

$$K = \int_C \bar{v} \, d\bar{l} = v_1 l_1 + v_2 l_2$$

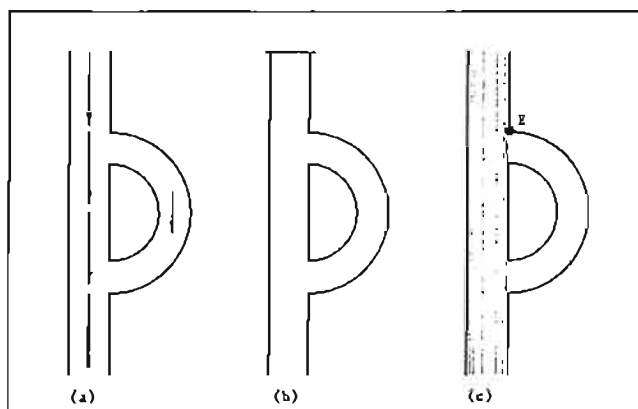




Figuur 2 : Gebruikte notaties.

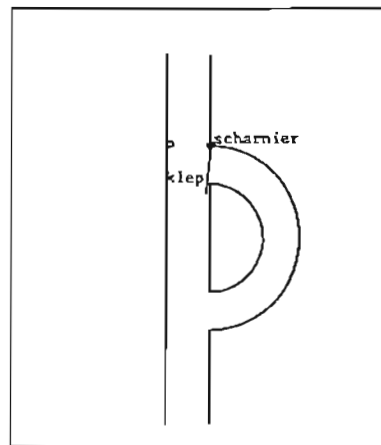
Deze lijnintegraal over de gesloten contour van de snelheden gericht volgens de raaklijn aan de contour, stelt de graad van rotatie van de vloeistof voor. Over een gesloten kromme blijft die graad van rotatie onveranderlijk als het slechts de gravitatiekracht is die op de vloeistof aangrijpt : dit is het theorema van Kelvin voor het behoud van circulatie. De graad van rotatie van de vloeistofdeeltjes kan dus onmogelijk veranderd worden.

Een mogelijke initiële toestand is geschetst in figuur 3a met  $K = l_1 v_1 + l_2 v_2 = 0$ . Opdat  $K = 0$  zou blijven, zal door een plots afsluiten van de buis de stroming overal ophouden te bestaan (figuur 3b). Henderson en Johnson stelden als een andere mogelijke initiële toestand  $K = v_0 l_1$ , met  $v_0$  de initiële snelheid in de verticale buis. Daar er afscheiding optreedt in het hoekpunt E stelt zich enkel deze verticale neerwaartse stroming in (figuur 3c). Door plots afsluiten van de buis moet wegens het behoud van circulatie,  $K$  deze keer verschillend blijven van nul. Dit heeft voor gevolg dat een roterende stroming zal optreden in de shunt (figuur 1).



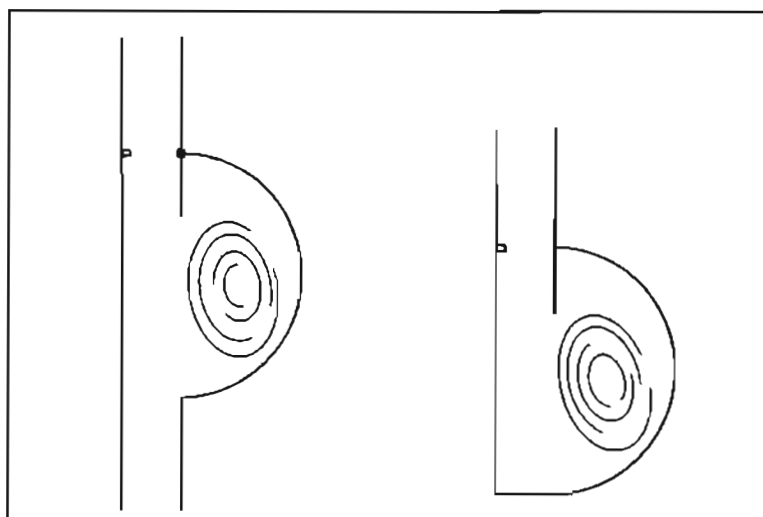
Figuur 3 : Stroming voor  $K = 0$  en  $K \neq 0$ .

Het eerste experiment van Henderson en Johnson vormt de basis voor een efficiënte klepwerking met een scharnier in E (figuur 4). Wanneer de klep open staat, is enkel een neerwaartse stroming mogelijk in de verticale buis. Door omkering van het drukverschil zal de vloeistof doorheen de shunt vloeien waardoor de klep sluit en terugstroming verhinderd wordt.



Figuur 4 : Klepwerking volgens Henderson en Johnson.

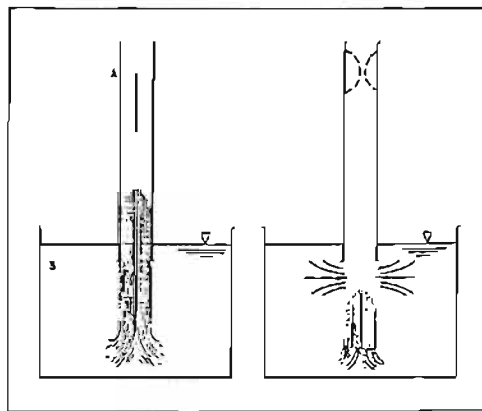
Door het D-vormig segment te vervangen door een wervel (figuur 5a) kan de gelijkenis van het systeem met een sinus worden verbeterd. De sinus is immers gevuld met vloeistof. Het ontstaan van deze wervel wordt verklaard door de hypothese van Leonardo Da Vinci. Door eliminatie van het afwaartse uiteinde van de buis en het elastisch maken van de halfcirkelvormige wand kunnen voorgaande beschouwingen worden toegepast op de mitraalklep. Men bekomt aldus figuur 5b.



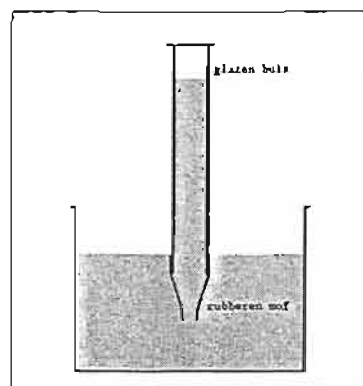
Figuur 5 : Configuratie van de aortasinus (a) en het linker ventrikel tijdens de diastole (b).

### 2.2.2. Tweede experiment

Door toevoeging van een gekleurde vloeistof in een verticale buis geplaatst in een met water gevuld reservoir, zal een gekleurde straal zichtbaar worden. Wanneer de stroming in de buis plots gestopt wordt, behoudt de straal in het vat zijn verticale beweging en breekt vervolgens van de vloeistof in de buis af en dit terwijl het water rondom de straal plots naar de omgeving van de buisopening verplaatst wordt (figuur 6). Wanneer het experiment herhaald wordt met een rubberen flexibele mof aan het ondereinde van de buis, bemerkt men een plots samenknijpen van de mof en door dit afsluiten het stoppen van de vloeistofstroming in de buis van zodra het vloeistofniveau in de buis lager komt dan het niveau in het vat (figuur 7).



Figuur 6 : Tweede experiment van Henderson en Johnson.



Figuur 7 : Experiment met rubberen flexibele mof.

Henderson en Johnson toonden met dit tweede experiment het belang aan van de atriale systole voor de mitraalklepsluiting. De atriale systole genereert immers een jet die bij plotse onderbreking leidt tot het sluiten van de klep. Bitbol heeft achteraf dit experiment nauwkeurig onderzocht met behulp van een fysische modelproef [11].

### 3. HISTORISCH OVERZICHT VAN ENKELE ANDERE ONDERZOEKSRISULTATEN

Dean (1916) registreerde de bewegingen van de mitraalklep in een geïsoleerd hart en toonde aan dat de sluiting van de klep een aanvang neemt gedurende de atriale systole.

Rushmer, Finlayson en Nash (1956) voorzagen de klep van zilveren clips (in vivo) en toonden aldus aan dat de bewegingen beperkt zijn in diastole. Zij suggereerden dat de klepbladen bewegen door krachtswerkingen uitgeoefend door de chordae tendineae en de papillaire spieren.

In 1968 filmde Padula, Cowan en Camishion de beweging van de mitraalklep in een hart in vivo. Zij toonden aan dat de klepbladen hun positie behouden tot het einde van de diastole met een klepopening zo groot als de straal van de mitraalring. Bewegingen van de vrije uiteinden van de klepbladen tijdens de diastole werden geobserveerd.

Pridic en Oakley (1970) en Wharton en Lopez Bescos (1970) maakten reeds gebruik van ultrasone technieken voor de studie van de beweging van het voorste klepblad : een wijd opengaan bij de aanvang van de diastole, een begin van sluiting gedurende de trage vulling, gedeeltelijke heropening bij de aanvang van de atriale systole en uiteindelijk volledige sluiting tegen het einde van de diastole.

Taylor en Wade (1970) [32,33] bestudeerden het stromingspatroon in het hart van zoogdieren via visualisatietechnieken gebaseerd op X-stralen en endoscopische technieken (endoscoop : buisvormig instrument met verlichtingsmechanisme aan het uiteinde om een inwendig lichaamsgedeelte zichtbaar te maken). De voornaamste besluiten van hun studie zijn : de stroming is niet turbulent; er is geen terugstroming tijdens de sluiting; wervelstromen worden gevormd en zijn stabiel; het stromingspatroon is onafhankelijk van het beschouwde soort zoogdier.

Uit het voorgaande blijkt dat de meningen sterk verdeeld zijn over de werking en de beweging van de mitraalklep. Een eerste doorbraak kwam er door het onderzoek van Bellhouse en Bellhouse dat besproken wordt in de volgende paragraaf.

## 4. NUMERIEKE MODELLEN

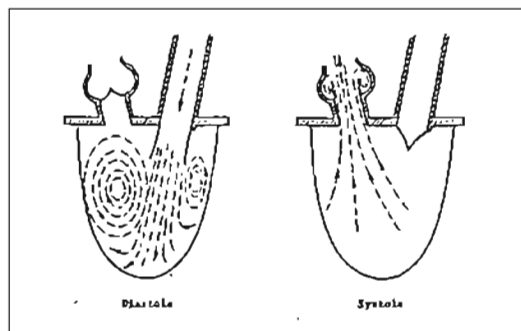
### 4.1. Vooraf

Een belangrijke opmerking vooraf is dat in dit hoofdstuk slechts enkele algemene principes aangehaald worden betreffende de modellering volgens Bellhouse en Bellhouse, Lee en Talbot, Yellin, Meisner en Thomas daar het mathematisch gedeelte van de modellering uitgebreider aan bod komt in de volgende hoofdstukken. Op deze wijze wordt het overzichtelijk karakter van dit hoofdstuk behouden.

### 4.2. Bellhouse en Bellhouse

#### 4.2.1. Algemeen

Bellhouse en Bellhouse [3-10] beklemtoonden, via hun vloeistofdynamisch onderzoek op modellen betreffende de beweging van de mitraal- en aortakleppen, dat bij het vertragen van de stroming door de kleppen een wervelstroming ontstaat rond de hartkleppen vooraleer deze gesloten zijn. Deze wervels vervullen een essentiële rol als controlemechanisme (figuur 8).



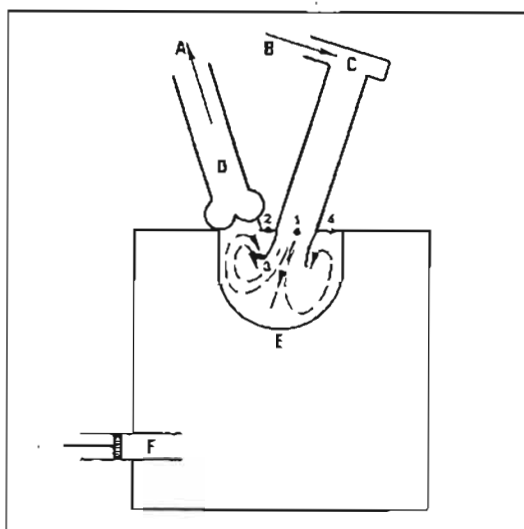
Figuur 8 : Stromingspatroon in linker ventrikel.

De wervelvorming in het linker ventrikel kan beschouwd worden als een recuperatie van de dynamische energie van de instromende jet doorheen de mitraalklep. Wanneer het eind-systolisch volume van het ventrikel klein is in vergelijking met het slagvolume wordt heel wat beschikbare energie opgeofferd voor de wervelvorming die de sluitende beweging van de mitraalklep in de hand werkt. Dit in tegenstelling met de optredende energiedissipatie bij een groter eind-systolisch restvolume.

Versnelling van het bloed doorheen de mitraalklep opent de klepbladen daar de druk aan de atriale zijde hoger is dan aan de ventriculaire zijde van de mitraalklep. Het sluiten van de klep wordt in de hand gewerkt door een vertraging van het bloed. De combinatie van wervelvorming en vertraging worden tijdens de diastase tegengewerkt door het Venturi-effect dat de klepbladen parallel probeert te houden.

#### 4.2.2. In-vitro model

Een in-vitro model van het linkerhartgedeelte is gebouwd (figuur 9). Dit model bestaat uit een stijve tank uit perspex, gevuld met water. In die tank worden een aorta- en een mitraalklep aangebracht. Het linker ventrikel wordt gesimuleerd door een rubberen zak (E), geactiveerd met behulp van een zuigerpomp (F). Via een leiding (D) staat de aortaklep in verbinding met een opwaarts reservoir (A) dat in verbinding staat met een afwaarts reservoir (B). Door een kijker (C) kan men de mitraalklep van atriale zijde bestuderen.



Figuur 9 : In-vitro model van Bellhouse en Bellhouse.

#### 4.2.3. Beweging van de mitraalklep

De mitraalklep bestaat uit nylonweefsel geïmpregneerd met siliconen teneinde de karakteristieken van een natuurlijke klep te benaderen voor wat betreft dikte, sterkte en soepelheid. De klep bestaat uit twee klepbladen die een divergerende konus vormen met basis gelegen in de mitraalring. De vrije randen van de klepbladen zijn met draden verbonden aan een vaste steun

onderaan de mitraalring, teneinde het doorslaan van de kleppen gedurende de contractie van het ventrikel te verhinderen. Met behulp van kleurstofinjecties en filmopnamen neemt men de positie van de kleppen op. Zowel druk als snelheid worden gemeten in verscheidene meetpunten.

In het begin van de relaxatie van de hartkamer opent de mitraalklep snel. De binnenvallende straal raakt de onderkant van de kamer en verspreidt zich dan buitenwaarts, stijgend langs de wanden tot aan de klepbladen. Aldus worden wervels gegenereerd in het ontspannend ventrikel. Van zodra vertraging van de stroming optreedt, beginnen de klepbladen zich te sluiten en is de mitraalklep bijna volledig dicht vooraleer de systole van het ventrikel aanvangt. Dat de mitraalklep het grootste deel van haar sluiting tijdens de diastole van het ventrikel bereikt, wordt dus toegeschreven aan de ringvormige wervel die de gehele linkerhartkamer in beslag neemt samen met de stromingsvertraging door de mitraalring. Beide fenomenen zouden elk ongeveer voor de helft tussenkomen in het sluitingsproces [4]. De wervel is asymmetrisch in het model vanwege de vorm van het ventrikel. Daardoor sluit het voorste klepblad vroeger dan het achterste. De sterkte van de wervel is afhankelijk van de afmetingen van het ventrikel : hoe kleiner het ventrikel, hoe stabiel de wervel. Dit is de verklaring van Bellhouse en Bellhouse voor de grotere terugstroming (latere sluiting) die zij vonden bij grote ventrikels.

#### 4.2.4. Evaluatie

Een belangrijk resultaat van Bellhouse en Bellhouse betreffende de mitraalklep, is het aantonen van de sluiting van het voorste klepblad voor de aanvang van de atriale systole, en dit zelfs bij afwezigheid van de transmitraalstroming. De atriale systole onderbreekt eerst de sluitingsprocedure en versnelt ze achteraf. Er wordt aangetoond dat een lange periode van trage vulling optreedt gedurende dewelke de klep open blijft. Bellhouse en Bellhouse merkten eveneens de verschillende beweging van voorste en achterste klepblad op.

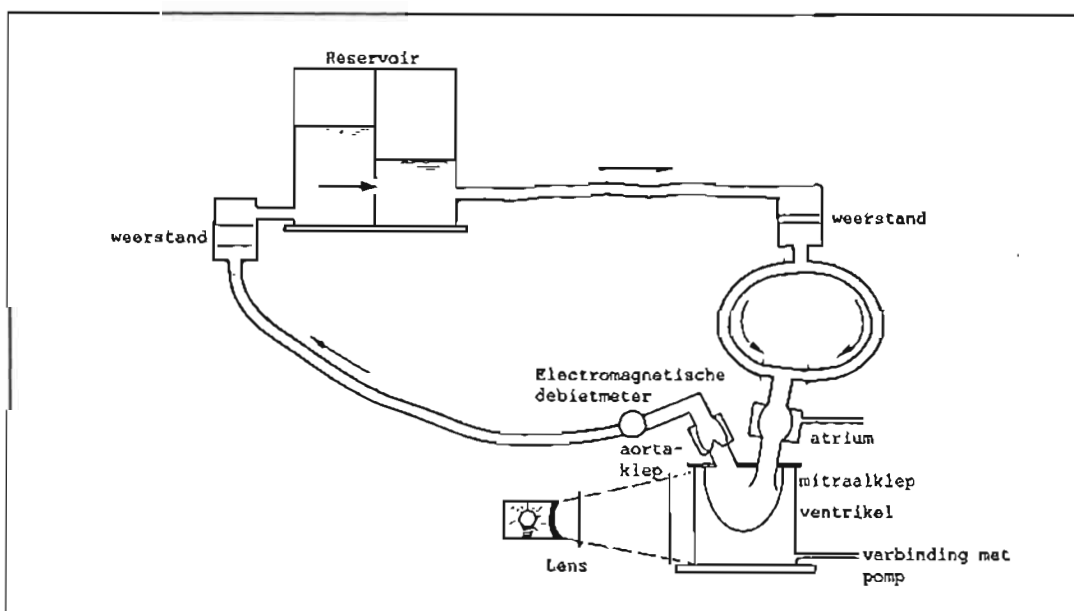
### 4.3. Lee en Talbot

#### 4.3.1. Inleiding

Door Lee en Talbot [19,20] is een experimentele en theoretische studie gewijd aan de beweging van de hartkleppen. Uit de experimenten volgt dat het voornaamste mechanisme dat een optimale mitraalklepsluiting verzekert, het drukveld is dat geïnduceerd wordt door een sterke stromingsvertraging door de klep.

#### 4.3.2. Het in-vitro model

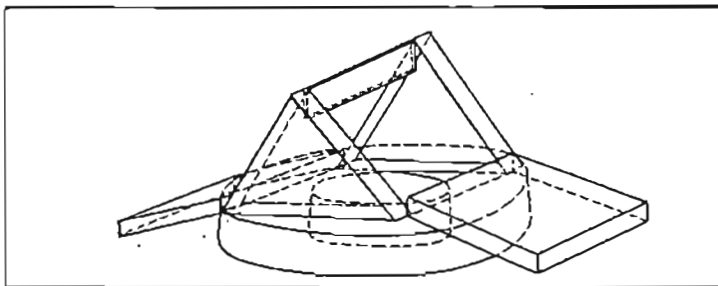
Het hartmodel, voornamelijk opgebouwd uit twee materialen (doorzichtig plexiglas en elastisch siliconenrubber), is in een gesloten circuit ingebouwd. Samen met een reservoir vormt het hartmodel de scheiding tussen het arteriële en het veneuze deel van de circulatie. Dunwandige rubberen slangen maken van dit alles een gesloten geheel. De elasticiteit van die slangen zorgt voor de simulatie van de compliantie. De weerstand veroorzaakt door het geheel van bloedvaatjes in het menselijk lichaam, wordt gesimuleerd door middel van een grote spons die samengedrukt kan worden door een mechanische pers in een plexiglasen container.



Figuur 10 : In-vitro model van Lee en Talbot.



De gebruikte mitraalklep bestaat uit twee stijve bladen uit plexiglas gemonteerd op een cirkelvormig frame voorzien van een ronde opening (figuur 11). De klepscharnieren bestaan uit zeer dunne flexibele plastic die een openingshoek van  $180^\circ$  toelaat. Het in-vitro model is gebouwd op ware grootte (figuur 10). De hartfrequentie van het model is technisch beperkt tot 20 slagen per minuut in tegenstelling tot de gemiddelde hartfrequentie in vivo : 70 hartslagen per minuut. Het slagvolume bedraagt ongeveer 100 ml. Een zoutoplossing wordt aangewend omwille van het ioniserend karakter en de juiste viscositeit. Het model bestaat uit twee grote delen : het hartmodel en de imitatie van de bloedsomloop.



Figuur 11 : Model van de mitraalklep gebruikt door Lee en Talbot [20].

#### 4.3.3. Experimenten

##### 4.3.3.1. Experiment 1

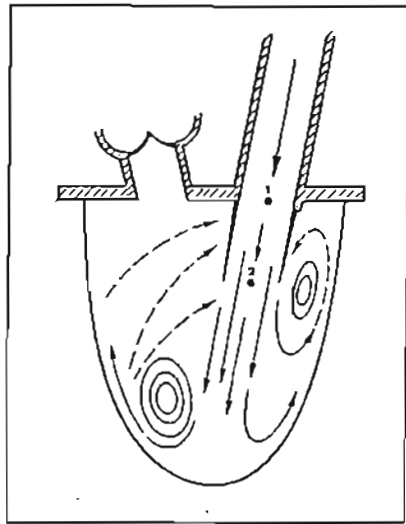
Oscillerende stroming in het ventrikel doorheen de mitraalopening zonder een mitraalklep werd bestudeerd. De experimenten toonden aan dat de straalbreking van de jet op natuurlijke wijze voorkomt bij stroming doorheen de mitraalopening. Lee toonde aan dat het fenomeen zich manifesteert gedurende de volledige periode van vertraging van de stroming in plaats van ogenblikkelijk bij het ophouden van de stroming zoals door Henderson en Johnson beschreven. Aangezien er geen wervelstromingen geobserveerd werden voor het vertragen van de stroming besloot Lee dat het effect van de straalbreking een cruciale rol vervult bij een ideale klepsluiting.

Een circulaire vloeistofbeweging werd waargenomen in het ventrikel na de aanvang van de vertraging van de vloeistof. Deze wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de drukgradiënt ten gevolge van de snelheidsvermindering bij het onderbreken van de stroming. Bijgevolg zou dit stromingsbeeld eerder een gevolg zijn dan wel de oorzaak van het breken van de jet.

Verdere observaties leerden dat een perfecte klepsluiting in stand kan worden gehouden zolang het stuwpunt van de stroming zich situeert binnen de limieten van de lengte van de klep. Indien het stuwpunt het ventrikel binnendringt alvorens de klep gesloten is, kan er een aanzienlijke regurgitatiestroming optreden.

#### 4.3.3.2. Experiment 2

Het eerste experiment werd herhaald na het inbouwen van de mitraalklep met stijve klepbladen van 2.8 cm lengte. Er is een zeer goede overeenkomst tussen het bij deze proef beschreven stromingspatroon en dit uit het eerste experiment. Uit de waarnemingen bleek dat het breken van de jetstroming inderdaad een intrinsieke eigenschap is van de pulserende stroming door de opening. Dit suggereert dat de klepbladen beschouwd kunnen worden als passieve instrumenten die vlottend reageren op de lokale bewegingen van het fluïdum.



Figuur 12 : Stromingsvertraging in het ventrikel.

#### 4.3.3.3. Experiment 3

De vorige experimenten werden herhaald voor diverse soorten kunstmatige hartkleppen. Deze proeven bevestigen dat de stroomvertraging de dominerende factor is voor een optimale sluiting van de klep en gepaard gaat met een fenomeen van straalbreking.

#### 4.3.3.4. Experiment 4

Stroomvertraging kan beïnvloed worden door de duur van de diastolische periode, de hartfrequentie en het slagvolume. Uit experimenten bleek dat een verlenging van de actieve diastolische periode, een verhoging van de hartfrequentie en een vermindering van het slagvolume een analoog effect hebben op de werking van de klep : de vertraging van de stroming wordt gewijzigd, wat resulteert in een vertraging van de klepsluiting en een verhoging van de regurgitatiestroming.

#### 4.3.3.5. Experiment 5

Onderzoek werd verricht naar de invloed van het ventrikelvolume op de klepsluiting. De resultaten tonen aan dat de klepsluiting lichtjes vertraagd wordt door een groter ventrikelvolume. Er wordt echter weinig verandering in de efficiëntie van de klep gevonden. Men heeft hier te doen met een door vertragingverschijnselen gedomineerde klepsluiting (abrupte en relatief grote vertraging van de stroming), waardoor de invloed van de verandering van het ventrikelvolume verwaarloosbaar wordt, zoals bij normale biologische kleppen.

#### 4.3.3.6. Experiment 6

Tot slot werd de invloed van enkele parameters onderzocht :

##### \* atriale contractie

De atriale contractie vervult in het algemeen geen sleutelrol. Niettemin draagt de contractie bij tot een optimale ventriculaire performantie en verzekert een normale klepwerking. In afwezigheid van atriale contractie wordt de sluiting vertraagd ten gevolge van de toegevoegde inertie aan de veneuze stroming.

##### \* ventriculaire wandbeweging

Een beperking van de beweegbaarheid van het septum verhoogt de regurgitatiestroming en vertraagt de sluiting van het voorste klepblad.

\* kleplengte

Langere klepbladen hebben een betere performantie om diverse redenen :

- hoe langer de klepbladen, hoe kleiner de rotatie, hoe sneller de sluiting;
- een langer klepblad betekent een grotere oppervlakte die deelneemt aan het vertragsmechanisme tijdens de sluiting;
- langere klepbladen verminderen het lekverlies gedurende de sluiting.

De ideale kleplengte dient een compromis te zijn van enerzijds lange klepbladen voor de verzekering van een ideale klepwerking, en anderzijds korte klepbladen om fysische obstakelvorming voor de bewegingen van het ventrikel te vermijden.

#### 4.3.4. Evaluatie

Uit de experimenten volgt dat het voornaamste mechanisme dat een optimale mitraalklepsluiting verzekert, het drukveld is dat geïnduceerd wordt door een sterke stromingsvertraging door de klep. In tegenstelling met de waarnemingen van Bellhouse en anderen verdwijnen de wervels in het hartkamermodel van Lee [15] praktisch volledig voor de sluiting van de klep, zodat ze slechts zeer gedeeltelijk het sluitingsmechanisme beïnvloeden. De grootte van het ventrikel beïnvloedt de efficiëntie van de klepsluiting trouwens ook niet, alhoewel ze wel een kleine invloed heeft op het verloop van de sluiting in geval de stroming een flauwe vertraging vertoont. Nochtans kunnen specifieke wijzigingen in de klepgeometrie en zijn omgeving het stromingsveld door de klep beïnvloeden en hierdoor ingrijpen op de werking van de kleppen.

Het primaire mechanisme van de sluiting van de mitraalklep tijdens de diastole is de omgekeerde drukgradiënt over de mitraalklep gepaard gaande met een vertraging van de bloedstroming doorheen de mitraalklep. Dit is een gevolg van het ontspannen van de ventriculaire wand. Door de optredende vertraging is de druk ter hoogte van de apex en ook achter de klepbladen hoger dan in de mitraalopening waardoor een sluitende beweging wordt ingezet totdat de atriale contractie plaats vindt.

Lee en Talbot slagen erin het sluitingsfenomeen te modelleren zonder dat enige krachtwerking op de vrije uiteinden van de klepbladen wordt opgelegd. Zij besluiten dan ook dat de chordae tendineae een essentiële rol spelen in het verhinderen van het doorslaan van de mitraalklep gedurende de ventriculaire systole, maar geen belang hebben tijdens de diastole.

#### 4.4. "Lumped-parameter" modellen

##### 4.4.1. Inleiding

Vele onderzoekers hebben in de loop der jaren gebruik gemaakt van zogenaamde "lumped-parameter" modellen om de invloedsfactoren van de stroming doorheen de mitraalklep beter te begrijpen. "Lumped" betekent dat ruimtelijk verdeelde grootheden, zoals bijvoorbeeld de druk in het linker atrium, samengevoegd worden tot één enkele parameter, bijvoorbeeld  $p_a$ . Mathematisch wordt dit vetolkt door in de continuïteits- en bewegingsvergelijkingen enkel de afgeleiden naar de tijd in rekening te brengen en bijgevolg de afgeleiden naar de ruimte te schrappen. In deze paragraaf wordt achtereenvolgens verwezen naar Yellin, Meisner, Thomas, Bakalyar en Kovacs.

##### 4.4.2. Yellin en Meisner

Yellin [18,37] verrichtte baanbrekend werk in het verstaan van de stroming doorheen de mitraalklep door in-vivo studies op honden (zie hoofdstuk 9) te koppelen aan mathematische modellering.

Wanneer het linker ventrikel relaxeert en de druk daalt onder de linker atriale druk ontstaat er een atrioventriculaire drukgradiënt die het bloed versnelt vanuit het linker atrium naar het linker ventrikel. De versnelde bloedlichaampjes mengen zich met het aanwezige bloed in het linker ventrikel waardoor een groot deel van de kinetische energie verloren gaat. De AV-gradiënt is bijgevolg opgebouwd uit twee delen : een deel om het bloed te versnellen en een deel om de ladingsverliezen te overwinnen. Bijgevolg kan het druk-debiet verband over de mitraalklep geanalyseerd worden via een eenvoudige differentiaalvergelijking. Stel  $\Delta p$  de AV-gradiënt [mmHg],  $Q$  het mitraaldebiet [ml/s],  $A, B$  de coëfficiënten, dan geldt er :

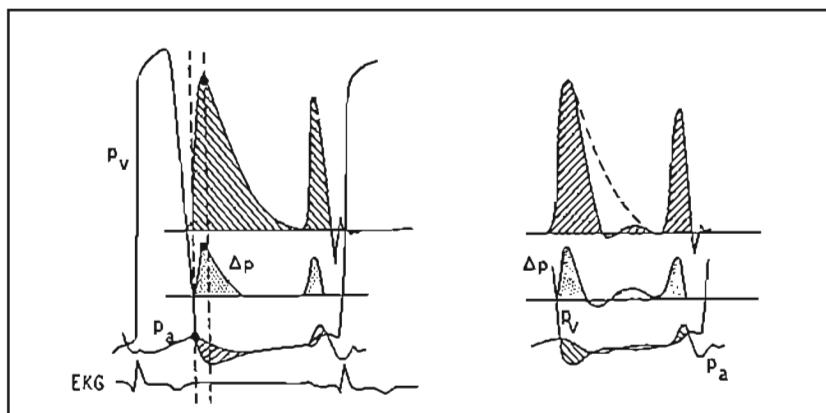
$$\Delta p = A \frac{dQ}{dt} + B Q$$

Deze vergelijking drukt uit dat de ogenblikkelijke snelheid doorheen de mitraalklep wordt bepaald door de AV-gradiënt en de weerstandskarakteristieken van de mitraalklep. Bijgevolg is voor gegeven weerstandskarakteristieken (constante waarde van de mitraalkleppoppervlakte, dichtheid van bloed en de lengte van het mitraalapparaat) de AV-gradiënt bepalend voor de vulling van het linker ventrikel.

Stel dat de AV-gradiënt nul is tijdens de diastasis. Op het tijdstip  $t_0$ , aanvang van de diastasis bedraagt het mitraaldebiet  $Q_0$  en is dus  $\Delta p = 0$  (figuur 13). Oplossing van vergelijking voor bovenstaande beginvoorwaarde luidt :

$$Q = Q_0 e^{-\frac{B}{A}(t - t_0)}$$

Dit betekent dat theoretisch, na het bereiken van de E-piek, het mitraaldebiet exponentieel dalend verloopt. Het momentum opgelegd aan het bloed tijdens de snelle vullingsfase wordt gedissipeerd door vloeistofwrijving tijdens de diastasis. Een dergelijk verloop is duidelijk zichtbaar in de debietcurven van figuur 13a. Anderzijds zal een negatieve AV-gradiënt, gelet op bovenstaande vergelijking, aanleiding geven tot een steiler verloop van de vertraging van de stroming doorheen de mitraalklep dan bovenvermeld exponentieel verloop (figuur 13b).



Figuur 13 : Druk-debiet verband voor de stroming doorheen de mitraalklep.

Merk op dat de tweede orde energieverliezen te wijten aan de viscositeit van bloed verwaarloosd zijn. Het exponentiële verloop van het debiet tijdens de diastasis is te wijten aan de laminaire stroming. Gelet op in-vivo metingen en het gedrag van stenotische en kunstmatige hartkleppen is de stroming doorheen de mitraalklep turbulent en geldt bijgevolg :

$$\Delta p = L \frac{dQ}{dt} + R Q^2$$

waarin L een maat is voor de inertie en R de weerstand. L en R vertegenwoordigen samen de weerstand die de mitraalklep biedt aan de stroming. L en R zijn beide omgekeerd evenredig met de mitraalkleppoppervlakte : L met de eerste macht, R met de tweede macht. Hoe kleiner de beschikbare oppervlakte, hoe hoger de weerstand en hoe hoger de nodige AV-gradiënt om een zeker hartdebiet in stand te houden. Bovenstaande relatie is eveneens geldig bij regurgitatie door de mitraalklep.

Tijdens de snelle vullingsfase opent de mitraalklep zeer snel waardoor A groot is en bijgevolg  $L/R > 1$  zodat :

$$\Delta p \approx L \frac{dQ}{dt}$$

Hieruit volgt dat een positieve AV-gradiënt de stroming versnelt en een negatieve gradiënt de stroming vertraagt. Dit wordt bevestigd door in-vivo metingen waar piekdebiet zeer kort volgt na het optreden van een positieve AV-gradiënt.

Bij terugstroming is echter de beschikbare doorsnede veel kleiner dan bij normale voorwaartse stroming waardoor  $R \gg L$  zodat :

$$\Delta p = R Q^2$$

Deze vergelijking is eveneens geldig voor de studie van de stroming doorheen een stenotische mitraalklep. Gelet op  $R = \rho/2A^2$  (zie hoofdstuk 12) volgt uit bovenstaande :

$$Q = \sqrt{\frac{2A^2 \Delta p}{\rho}}$$

Voor stationaire stroming geldt de continuïteitsvergelijking  $Q = UA$  en gelet op  $\Delta h = \Delta p / (\rho g)$  met  $\Delta h$  de AV-gradiënt uitgedrukt in meter waterkolom bekomt men

$$U = \sqrt{2g \Delta h}$$

wat niets anders is dan de formule van Toricelli voor stroming doorheen een opening in dunne wand. Gelet op hoofdstuk 6 leiden deze formules tot de formule van Gorlin voor de bepaling van de mitraalkleppervlakte.

Bovenstaande uiteenzetting vormde de basis voor het model van J. Meisner [21]. Dit model is een electrisch analogon opgebouwd uit een aaneenschakeling van spanningsbron, weerstanden, inerties en capaciteiten voor de simulatie van de stroming doorheen de mitraalklep (hoofdstuk 13). Het model is zeer geschikt om een kwalitatief inzicht te verkrijgen in de transmitraalstroming.

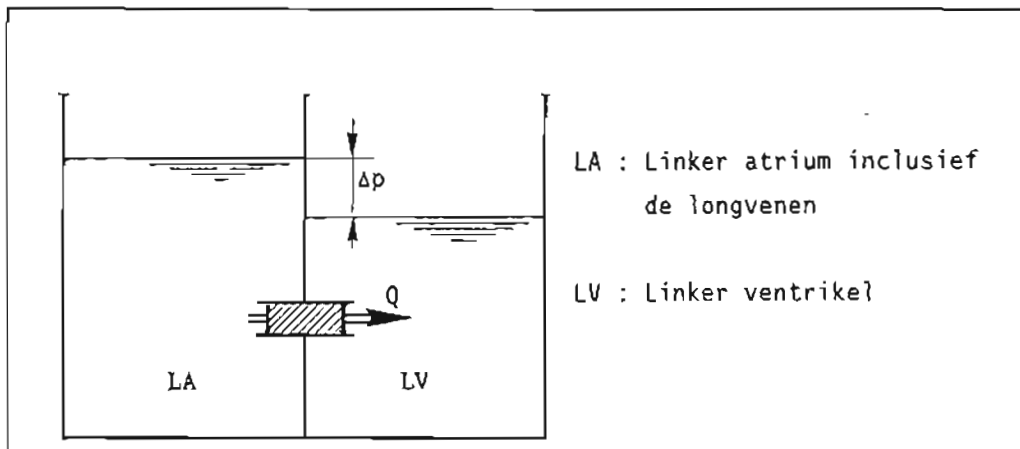
#### 4.4.3. Thomas

##### 4.4.3.1. Het mathematisch model

Het linker atrium inclusief de longvenen wordt voorgesteld door een elastische kamer die gedurende de systole het volledige slagvolume ontvangt en vervolgens tijdens de diastole leegstroomt doorheen de mitraalklep in het linker ventrikel [35]. De stroming wordt gemodelleerd als een fictieve cilinder waarin bloed versneld wordt doorheen de mitraalklep ten gevolge van de bestaande drukgradiënt tussen linker atrium en ventrikel (figuur 15).

Men vertrekt van twee vergelijkingen : de continuïteitsvergelijking en de bewegingsvergelijking, en maakt gebruik van het druk-volume-verband van zowel linker atrium als linker ventrikel. Dit leidt uiteindelijk tot drie niet-lineaire differentiaalvergelijkingen van de eerste orde die numeriek kunnen geïntegreerd worden met bijvoorbeeld de methode van Runge-Kutta (4de orde).





Figuur 14 : Schematische voorstelling van het model.

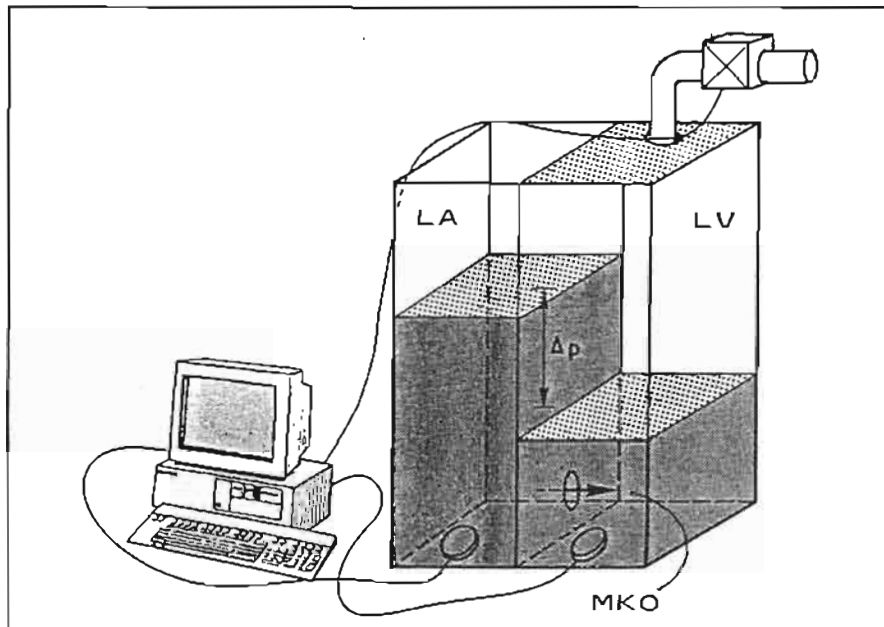
Om het debietverloop alsook de variatie van ventrikeldruk en atriumdruk in functie van de tijd te kennen (oplossen stelsel), moeten een aantal grootheden in de vergelijkingen ingevoerd worden : de convectieve weerstand  $R_c$  (omzetting van druk in kinetische energie als bloed versnelt doorheen de klep), de visceuze weerstand  $R_v$  (drukval ten gevolge van viscositeitseffecten), de inertieweerstand  $M$  (zorgt ervoor dat de bloedmassa enkele milliseconden achterloopt op drukveranderingen), de compliantie van linker atrium en ventrikel ( $C_a$  en  $C_v$ ), en de atrium- en ventrikeldruk op het begintijdstip.

De voornaamste tekortkomingen van het mathematisch model zijn : linker atrium en longvenen vormen één kamer; de weerstanden houden verband met de morfologie van de mitraalklep; uit weerstanden en complianties volgen drukken en debieten hetgeen vanuit klinisch oogpunt beter omgekeerd zou zijn.

#### 4.4.3.2. Het in-vitro model

Twee reservoirs met een constant doch verschillend niveau zijn verbonden door een opening. Doorheen deze ondergedompelde opening stroomt een debiet van het ene naar het andere reservoir. De reservoirs zijn prismatisch en uit plexiglas vervaardigd. Drukmeting in iedere kamer geschiedt door middel van aangebrachte druktransducers in de wand. Het debiet doorheen de opening wordt opgemeten met een elektromagnetische debietmeter. De compliantie is evenredig met de dwarsdoorsnede van de kamer en is bijgevolg regelbaar door het

aanbrengen van verticale platen. Een computergestuurde klep is voorzien in het bovenzvlak. Via een pomp wordt de druk in de ventriculaire kamer opgevoerd zodat het bloed terugstroomt naar de atriale kamer waar het gestockeerd blijft totdat de klep in het bovenzvlak opengaat. De vloeistofoppervlakken in beide kamers staan dan onder atmosferedruk en ten gevolge van het hoogteverschil tussen beide oppervlakken stroomt het bloed van de atriale naar de ventriculaire kamer.



Figuur 15 : Het in-vitro model van Thomas.

#### 4.4.4. Andere modellen

Bakalyar [2] maakt gebruik van vloeistofdynamica om de stroming doorheen de mitraalklep analytisch te beschrijven. De atriale en ventriculaire compliantie blijft echter constant gedurende de diastole. Kovacs [20] wendt de theorie van de harmonische oscillator aan. Actieve relaxatie wordt gemodelleerd door het loslaten van een massa opgehangen aan een veer. De gebruikte vergelijkingen zijn lineair waardoor bijvoorbeeld de weerstand van de mitraalklep evenredig is met de snelheid in plaats van met het kwadraat van de snelheid. Bovendien worden linker atriale en ventriculaire druk niet rechtstreeks berekend in het model. Beide modellen zijn niet geschikt voor een systematische evaluatie van de fysiologische parameters die de stroming doorheen de mitraalklep beïnvloedt.

## 4.5. Temporale en spatiale numerieke modellen

### 4.5.1. Inleiding

Niettegenstaande de sterke vereenvoudiging zijn analytische en "lumped-parameter" modellen zeer waardevol voor de algemene studie van de stroming doorheen en de beweging van hartkleppen. Tevens zijn dergelijke modellen geschikt om de invloed van diverse determinanten te onderzoeken. Deze modellen laten echter geen gedetailleerde studie toe van bijvoorbeeld de impact van een kleine wijziging in de klepgeometrie en de mechanische eigenschappen van de klepbeweging. Daartoe dient men zijn toevlucht te nemen tot numerieke modellen die de variatie van de bloedstroming in de tijd en in de ruimte berekenen.

Baanbrekend onderzoekswerk in het domein van de numerieke simulatie is verricht door de onderzoeksgroep rond Peskin (1972) die als eerste een vloeistof-structuur interactiemodel ontwikkelde voor de studie van de stroming doorheen de natuurlijke mitraalklep [24,25]. Andere onderzoeken volgden : Idelsohn (1985) [16], Stevenson (1985) [30,31] en Thalassoudis (1987) [34]. Deze modellen geven een beschrijving van twee-dimensionale permanente stroming rond een volledig geopende kunstmatige hartklep met als doel spanningsberekeningen in de vloeistof door te voeren. De klepbeweging wordt echter niet in rekening gebracht. Horsten (1990) [14] ontwikkelde een twee-dimensionaal numeriek vloeistof-structuur interactiemodel voor de analyse van de beweging van een kunstmatige hartklep in een pulserende bloedstroming.

Modellen ter simulatie van de bloedstroming doorheen hartkleppen kunnen, naargelang de mate waarin ze met de interactie tussen de bloedstroming en de klepbeweging (vloeistof-structuur interactie) rekening houden, onderverdeeld worden in drie klassen :

#### (1) Ontkoppelde methoden :

De interactie wordt nagenoeg volledig verwaarloosd. Men bepaalt eerst het gedrag van één der substructuren (het bloed of de klep) in de tijd en gebruikt dit resultaat al dan niet als randvoorwaarde voor de berekening van de andere substructuur.

**(2) Zwak gekoppelde methoden :**

Hierbij worden de substructuren afzonderlijk opgelost per tijdstap zodat voor iedere nieuwe tijdstap de oplossing van de ene substructuur uit de vorige tijdstap beschikbaar is voor de berekening van de andere substructuur. Deze methoden maken meestal gebruik van eindige-differentietechnieken variërend van een combinatie expliciet-expliciet over een expliciet-impliciet tot een impliciet-impliciet schema. Knelpunt bij deze methoden is de stabiliteit van het numerieke schema.

Een ander nadeel, eveneens geldig voor de ontkoppelde methoden, is het onevenwicht dat kan bestaan tussen de beide bestudeerde substructuren op een bepaald tijdstip. Stel dat eerst de bloedstroming wordt doorgerekend. Aan het einde van een tijdstap zal de vloeistofspanning aan beide zijden van de klep niet altijd in evenwicht zijn. Vervolgens wordt de vloeistofbelasting op de klep aangelegd voor de berekening van de klepverplaatsing. Door de geringe stijfheid van deze substructuur kunnen de berekende verplaatsingen zeer groot zijn, zelfs oneindig, om de vloeistofbelasting te weerstaan. Dit stemt niet overeen met de fysische realiteit. De verplaatsing is eindig daar het evenwichtsmechanisme van een hartklepbeweging niet resulteert uit de verhoging van de inwendige spanningen maar uit een ogenblikkelijke drukverhoging achter de klep.

Indien anderzijds een spanningsvrije substructuur (hartklep) verondersteld wordt gedurende de volledige hartcyclus, kan de klep geen krachtswerking uitoefenen op de bloedstroming zodat bijvoorbeeld terugstroming niet voorkomen kan worden. Om het evenwicht tussen beide substructuren te kunnen garanderen bij iedere tijdstap dient men zijn toevlucht te nemen tot een derde methode :

**(3) Volledig gekoppelde methoden :**

Deze methode kan onderverdeeld worden in een iteratieve en een directe methode :

**(i) iteratieve methode :**

De subsystemen worden nog altijd afzonderlijk opgelost, maar onderling evenwicht wordt bekomen via een iteratieprocedure.

**(ii) directe methode :**

Beide subsystemen worden gelijktijdig opgelost.

De volledig gekoppelde directe oplossingsmethode voor de simulatie van bloedstroming rond hartkleppen is nog niet beschreven in de literatuur. Een eerste complicatie is de combinatie van een Lagrange-beschrijving van de structuur en een Euleriaanse beschrijving van de vloeistof. De implementatie van een volledig gekoppelde methode vereist niet-lineaire vergelijkingen daar de positie van de randvoorwaarden en de vloeistofsnelheid functie zijn van de stroming zelf. Bovendien is er ook een computertechnische restrictie door de verhoging van het aantal gelijktijdig op te lossen vergelijkingen.

Aan deze nadelen kan verholpen worden door de aanwending van een volledig gekoppelde iteratieve methode waarbij de beide subsystemen afzonderlijk opgelost worden (met verschillende oplossingsmethoden) en waarbij onderling evenwicht bekomen wordt door de implementatie van een iteratieprocedure. Het voordeel van de reductie van het op te lossen systeem wordt echter grotendeels teniet gedaan door het grote aantal iteraties.

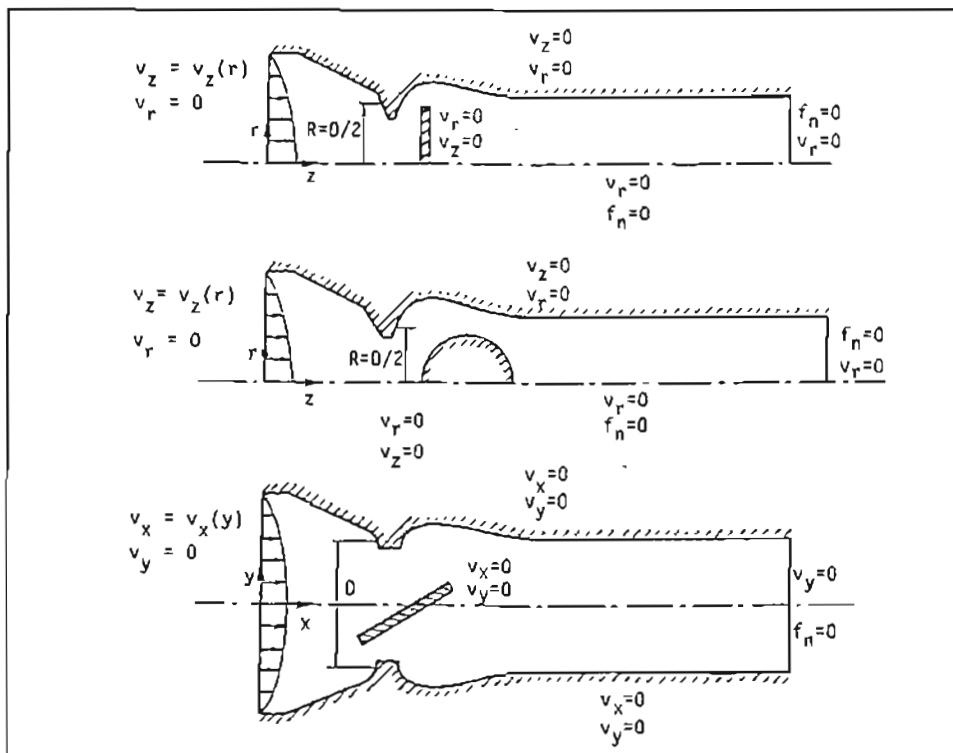
Ter illustratie worden enkele modellen voorgesteld : ontkoppelde methoden (Idelsohn [16], Thalassoudis [34]), zwak gekoppelde methode (Peskin [24-29]), volledig gekoppelde iteratieve methode (Horsten [14]).

#### 4.5.2. Idelsohn

Een van de voornaamste motivaties tot modellering van bloedstroming doorheen hartkleppen is de ontwikkeling van nieuwe en betere kunstmatige hartkleppen. De inplanting van zo een klep veroorzaakt turbulenties in de bloedstroming gepaard gaande met afscheidings- en terugstromingsfenomenen. Hoge snelheidsgradiënten betekenen grote schuifspanningen die de beschadiging van rode bloedcellen (hemolyse) en van de hartwand in de hand werken. Dode vloeistofzones daarentegen vergroten de kans op klontervorming (trombose). Ook de hogere drukgradiënt over de klep is een gevolg van de aard van de stroming rond de kunstmatige hartklep (zie Deel III).

Idelsohn publiceerde een vergelijkende studie van drie types kunstmatige hartkleppen ingeplant in de aortapositie : een schijfklep, een kogelklep en een kantelende schijfklep [6].

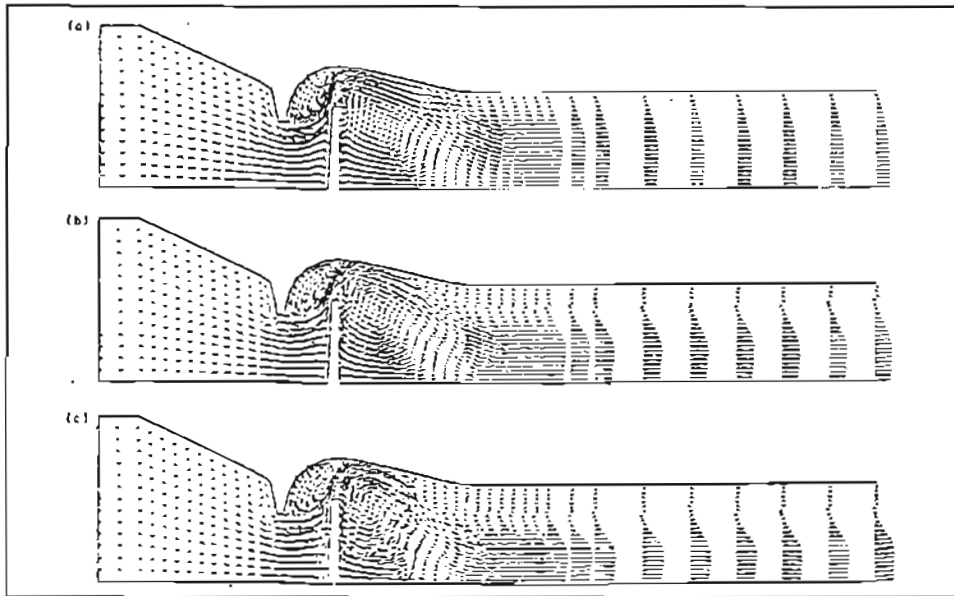
De interactie tussen de bloedstroming en de kunstmatige hartklep wordt niet bestudeerd (ontkoppelde methode). Enkel de maximale opening wordt gesimuleerd daar dit de meest nadelige stand is qua vloeistofafscheiding en schuifspanningen aan de kleprand. Bij deze stand kan de stroming als permanent worden beschouwd. Het linker ventrikel en de aorta worden respectievelijk gemodelleerd als inlaat en uitlaat.



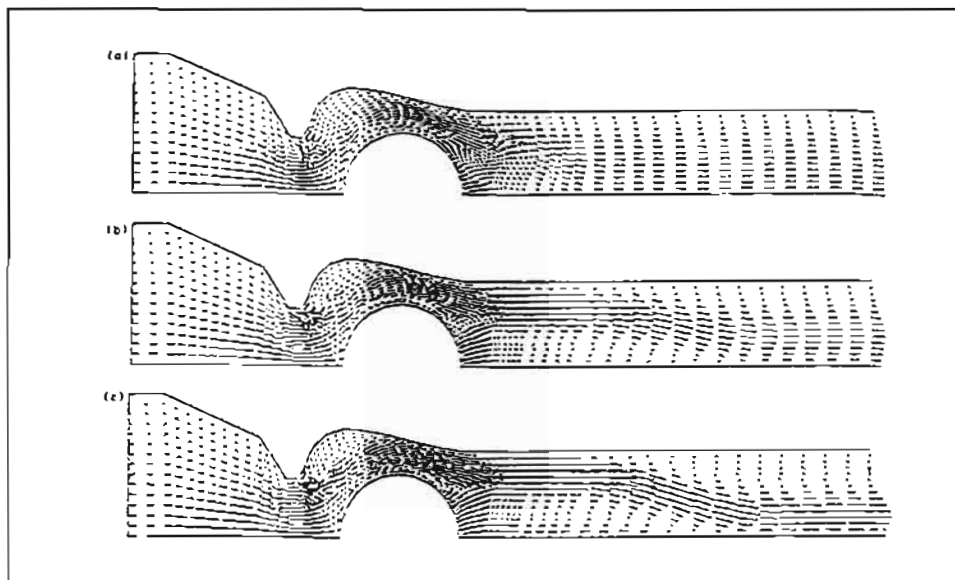
Figuur 16 : Voorstelling van model en randvoorwaarden aangewend door Idelsohn [16].

Andere aannamen zijn : een Newtoniaans, onsamendrukbaar en homogeen fluidum, laminaire stroming, stijve klepranden, as-symmetrie voor de schijf- en kogelklep en twee-dimensionale stroming rond een kantelende schijfklep. De overeenkomstige continuïteitsvergelijking en Navier-Stokes vergelijkingen met de randvoorwaarden aangeduid in figuur 17 worden opgelost met de eindige elementenmethode (de methode van Galerkin), het stelsel niet-lineaire vergelijkingen met de Newton-Raphson methode. Hierbij wordt gestart met een lage Reynoldswaarde waarbij het bekomen resultaat wordt aangewend als beginsituatie voor de volgende simulatie bij een hogere Reynoldswaarde. De aldus bekomen maximale Reynoldswaarden zijn voor de schijfklep ("caged disc"-klep), de kogelklep ("caged ball"-klep) en de kantelende schijfklep ("tilting disc"-klep) respectievelijk 900, 2000 en 1500.

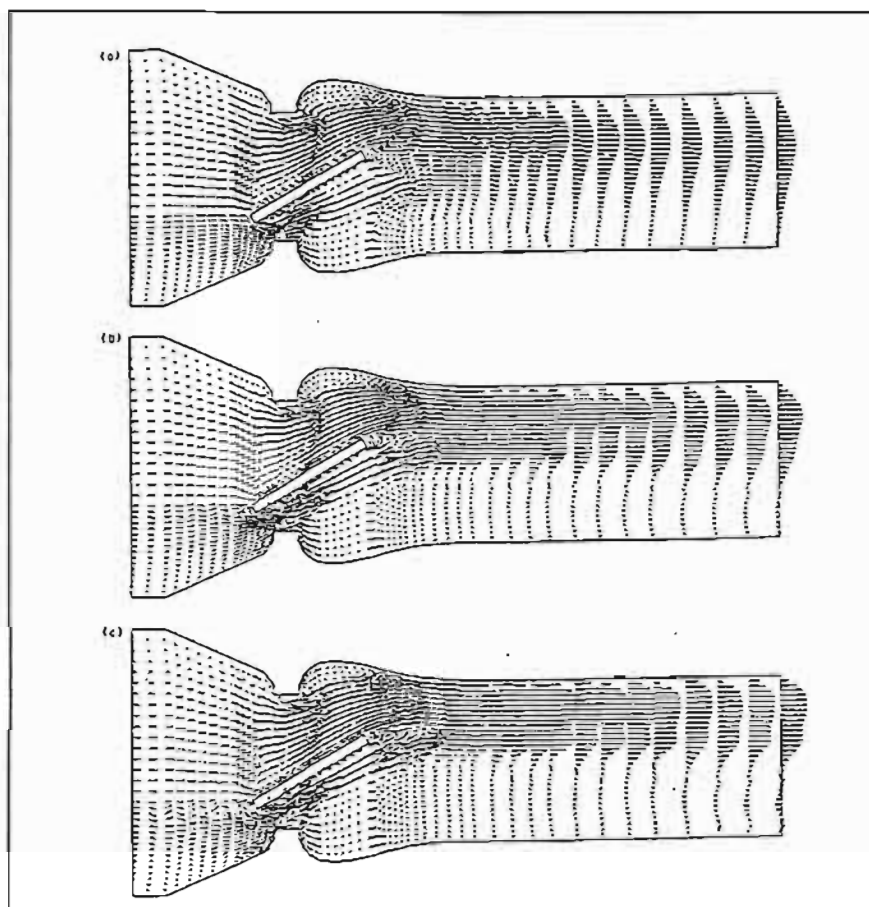
De output van het model omvat allereerst de voorstelling van de snelheidsvectoren voor diverse Reynoldswaarden. De bekomen resultaten worden aangewend voor de opsporing van stagnatiezones (zones met lage snelheid) welke risico inhouden op klontervorming. Figuur 17 geeft enkele resultaten voor toenemende Reynoldswaarden.



Figuur 17a : Snelheidsvectoren rond de schijfklep voor  
(a)  $Re = 170$ , (b)  $Re = 500$ , (c)  $Re = 900$ .



Figuur 17b : Snelheidsvectoren rond de kogelklep voor  
(a)  $Re = 100$ , (b)  $Re = 600$ , (c)  $Re = 1000$ .



Figuur 17c : Snelheidsvectoren rond een kantelende schijfklep voor  
(a)  $Re = 150$ , (b)  $Re = 600$ , (c)  $Re = 1400$ .

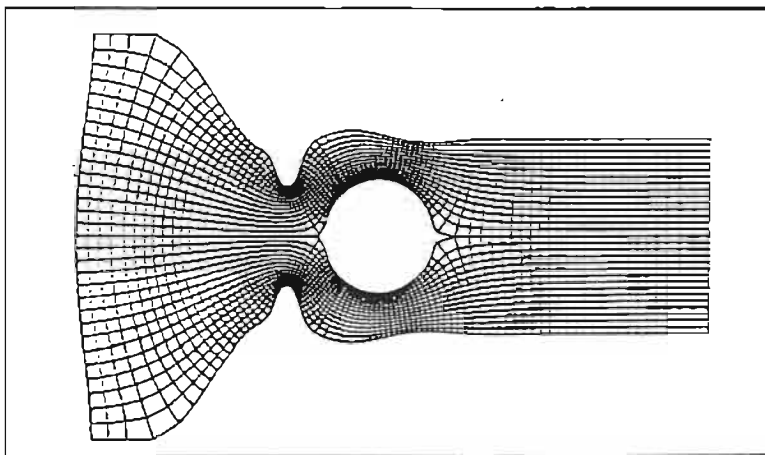
Terugstroming treedt bij de schijfklep op in de aortasinus, afwaarts de klep en langsheen de wand. Bij de kogelklep treedt eveneens wervelvorming op in de aortasinus. Aan de top van de kogel is een stagnatiezone aanwezig tengevolge van de grote terugstroming afwaarts de klep. Een derde zone treedt op afwaarts de klep nabij de aortawand. De inplanting van een kantelende schijfklep wekt wervelvorming op zowel opwaarts als afwaarts de klep. Zones met lage snelheid treden op aan de afwaartse zijde van de klep.

Met het model kunnen eveneens de schuifspanningen berekend worden. Daar de fysiologische waarden van het Reynoldsgetal niet bereikt worden geven de bekomen numerieke resultaten slechts een indicatie van risicozones voor hemolyse. Hoge schuifspanningen treden op in de nabijheid van de schijfklep, nabij de wand afwaarts de kogelklep, tussen de ring en de onderzijde, rond de bovenzijde van en afwaarts van de kantelende schijfklep.



#### 4.5.3. Thalassoudis

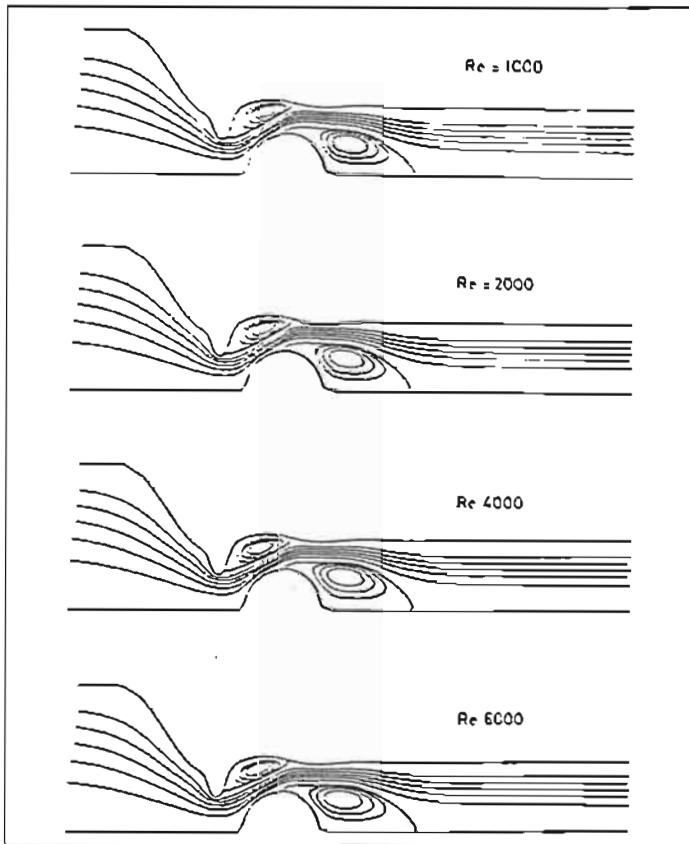
Daar enerzijds de laminaire stromingsmodellen (onder andere Idelsohn) beperkt zijn tot Reynoldswaarden 2000 en daar anderzijds andere onderzoekers (Figliola en Mueller (1797), Yoganathan (1979)) turbulente stroming opmeten rond kunstaortkleppe, hebben Thalassoudis en anderen een numerieke studie uitgevoerd van een permanente turbulente bloedstroming doorheen een kogelklep in volledig geopende toestand gebruik makend van een K- $\epsilon$  turbulentiemodel [34]. Figuur 18 stelt de elementgrid voor van een kogelklep in aortapositie.



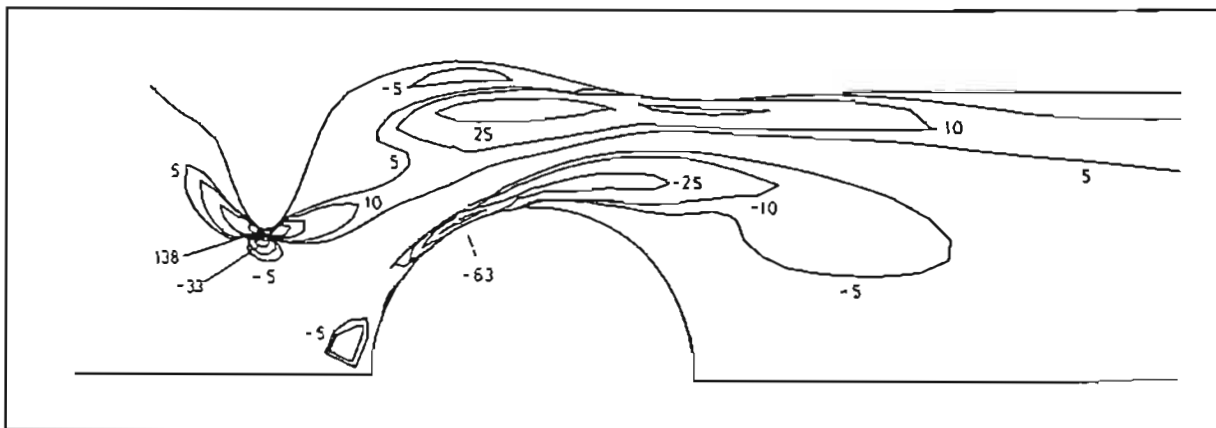
Figuur 18 : Elementengrid voor een kogelklep.

Zonder dieper in te gaan op de theoretische achtergrond verdient dit model de nodige aandacht omdat de resultaten kunnen vergeleken worden met deze bekomen door Idelsohn. Het berekende stroomlijnenpatroon met het turbulentiemodel voor Reynoldswaarden tot 6000 is voorgesteld in figuur 19. Twee zones met wervelvorming treden op : in de aortasinus en afwaarts de kogelklep. Het laminaire stromingsmodel van Idelsohn daarentegen voorspelde nog een derde zone met wervelvorming afwaarts de kogelklep langsheen de aortawand voor eenzelfde Reynoldswaarde : 2000. De grootste schuifspanningen worden genoteerd in de nabijheid van de ingenaaide ring, langsheen de opwaartse zijde van de kogelvormige afsluiter en in de omgeving van de aansluiting van de sinus aan de aortawand (figuur 20). Volgens Hung treedt beschadiging van bloedplaatjes reeds op bij schuifspanningen van 10-50 N/m<sup>2</sup>.

Als besluit kan men stellen dat de numerieke modellering van bloedstroming rond kunstmatige hartkleppen de beschikbaarheid van een turbulentiemodel vereist om simulaties te kunnen doorvoeren bij voldoende hoge Reynoldswaarden.



Figuur 19 : Stroomlijnenpatroon berekend met het K- $\epsilon$  turbulentiemodel.



Figuur 20 : Berekende schuifspanningen in  $N/m^2$  voor  $Re = 4000$ .

#### 4.5.4. Peskin

##### 4.5.4.1. Inleiding

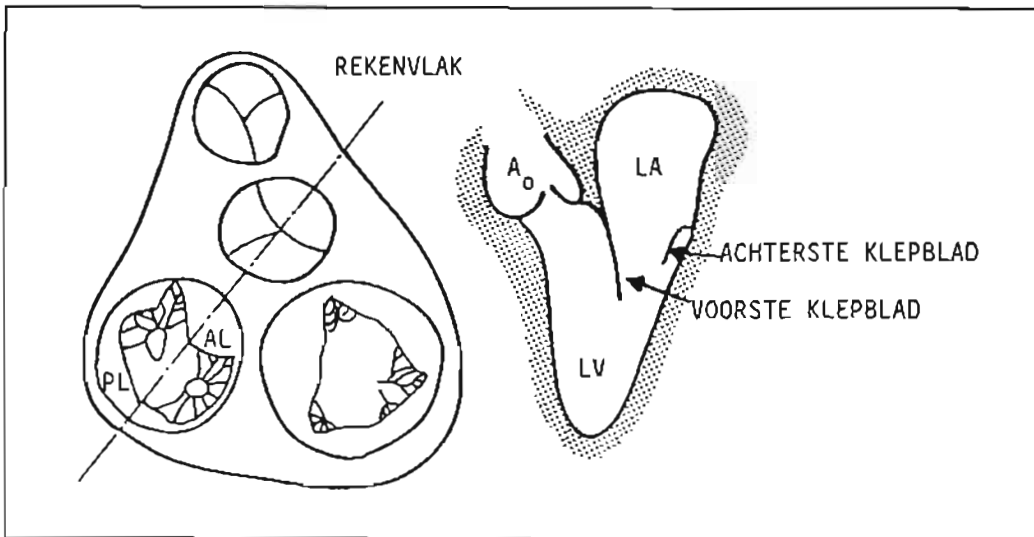
Baanbrekend onderzoekswerk in het domein van de numerieke simulatie van de bloedstroming doorheen een hartklep werd verricht door de onderzoeksgroep rond Peskin C., Yellin L. en Mc Queen D. [19,20]. Het ontwikkelde model wordt aangewend ter optimalisatie van nieuwe kunstmatige hartkleppen [22,23,24].

Peskin voert de numerieke analyse van de bewegingsvergelijkingen van Navier-Stokes uit voor een twee-dimensionaal model van een visceuze, onsamendrukbare vloeistofstroming door de mitraalopening. Er wordt rekening gehouden met de interactie tussen het fluïdum, de ventrikelwand en de klepbladen door het invoeren van een krachtveld waarbij lokaal in elke knoop van een rechthoekig gedefinieerd roosternetwerk een puntkracht aangrijpt die de interactie simuleert en die berekend wordt vertrekkende van de ogenblikkelijke configuratie van de wand.

Peskin voert een numerieke analyse uit van de bewegingsvergelijking voor bloedstroming in het linkerhart. Het hart wordt verondersteld volledig ondergedompeld te zijn in het fluïdum. Tevens veronderstelt men een gelijke en constante dichtheid van het bloed, de kleppen, de hartspieren en de vloeistof. Deze veronderstelling laat toe het wiskundig probleem derwijze te formuleren dat de kleppen en de hartspieren beschouwd kunnen worden als bijzondere deelgebieden van het model waar een extra krachtveld aangrijpt op de homogene vloeistof. Omwille van de beschikbare computertijd en geheugen is het model twee-dimensionaal. Het gekozen vlak (figuur 21) gaat door de aortaklep, het voorste (AL) en achterste (PL) mitraalklepblad en de apex van het linker ventrikel (LV). Het vlak situeert zich tussen de papillaire spier-tjes.

De voordelen van een in een vloeistof ondergedompeld systeem zijn tweevoudig

- de hartklepbladen zijn in werkelijkheid ondergedompeld in de bloedstroming zodat een natuurgetrouwe modellering mogelijk is;
- de bewegingsvergelijkingen zijn identisch in alle gridpunten van het gedefinieerde domein wat een enorm voordeel is bij de behandeling van een bewegende rand.



Figuur 21 : Rekenvlak gekozen door Peskin.

Figuur 22 toont het model van het linkerhart met gesloten aortaklep. Het gedefinieerde netwerk bevat  $64 \times 64$  roosterpunten. De hartwand bestaat uit een reeks punten die een intervallengte van ongeveer een halve roosterbreedte uit elkaar liggen. De parameters die de anatomie van het hartmodel bepalen zijn : de straal van het linkerventrikel ( $R_{LV}$ ), 1.65 cm; de lengte van het rechte deel van de voorste ventriculaire wand (ZV), 1.65 cm; de lengte van het rechte deel van het uitstroomkanaal (ZA), 0.21 cm; de straal van het uitstroomkanaal ( $R_T$ ), 0.83 cm; de straal van het linker atrium ( $R_{LA}$ ), 1.65 cm; de lengte van het rechte deel der atriumwand (ZE), 0.69 cm; de hoek van de mitraalring ten opzichte van een vlak loodrecht op de ventrikelas (PHM),  $30^\circ$ . Verder wordt ook het mechanisch model van een hartspier weergegeven, opgebouwd uit een contractiliteitselement (CE) en een serieel (SE) en parallel (PE) elasticiteitselement.



#### 4.5.4.2. Evaluatie

- Het model is dunwandig. Hunter en Baam [15] toonden aan dat deze modellering tot gevolg heeft dat grotere spanningen vereist zijn om eenzelfde verandering in volume teweeg te brengen.
- Daar het model twee-dimensionaal is kunnen overeenkomstige volumes niet a priori toebedeeld worden aan de atriale en ventriculaire kamer. Peskin omzeilt dit probleem door een referentiedikte van 1.84 cm (gemeten loodrecht op het twee-dimensionale rooster) in te voeren. Vermenigvuldiging van een oppervlakte met deze referentiedikte geeft benaderend het overeenkomstige volume. In het model zijn het eind-systolische volume van het linker atrium en ventrikel respectievelijk  $15.4 \text{ cm}^3$  en  $19.1 \text{ cm}^3$ .
- De oplossing van het stelsel vergelijkingen leidt tot de voorwaarde [20] :  $h \cdot \text{Re} < 2$  waarin Re het Reynoldsgetal en h de roosterbreedte voorstellen. Peskin neemt een Reynoldsgetal voor het menselijk hart van ongeveer 2000 zodat  $h < 10^{-3}$  of  $N > 10^3$ . Dit betekent dat duizend roosterpunten vereist zijn zowel in de x- als in de y-richting. Peskin verhoogt daarom de kinematische viscositeit met een bepaalde factor ( $\nu \approx 4 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$ ) zodat bijvoorbeeld de simulatie van de transmitraalstroming doorgevoerd kan worden in een  $20 \times 20$  rooster [19]. De bekomen resultaten worden getransfereerd voor andere parameters onder de voorwaarde :

$$\frac{L^2}{\nu T} = \text{constante}$$

waarin L een karakteristieke afmeting voorstelt. Niettemin bepaalt het Reynoldsgetal de vereiste resolutie van het rooster. In een volgende studie [22] wordt het Reynoldsgetal verlaagd door alle lengteafmetingen te vermenigvuldigen met een factor  $\gamma = 1/25$ . Dit betekent een vergroting met een factor 25 van de verhouding van de viscositeitskrachten tot de inertiekrachten. De viscositeitskrachten blijven echter voldoende klein zodat de traagheidskrachten toch nog domineren. De kinematische viscositeit van bloed wordt ongewijzigd gelaten. Niettegenstaande deze schaal-aanpassing de probleemdefiniëring wijzigt worden de berekende resultaten met een factor  $1/\gamma$  vermenigvuldigd en aldus getoetst aan meetresultaten. In een latere studie wordt de eindige differentiemethode verlaten voor een wervelmethode waardoor de beperking van de waarden van het Reynoldsgetal komt te vervallen.

- De randelementen, die vereist zijn in de modellering voor het behoud van de vorm van het ventrikel tijdens de simulatie, oefenen enkel een krachtswerking in het vlak uit terwijl in werkelijkheid de ventriculaire wand zowel een longitudinale spanning als een spanning loodrecht op het gekozen rooster genereert.
- Het model bevat geen aortaklep waardoor simulatie beperkt is tot de diastole.
- Het computermodel bevat in het linker atrium één generator van bloedstroming voor de simulatie van de aanvoer via de longvenen. Men veronderstelt dat het debiet op ieder ogenblik gegeven wordt door :

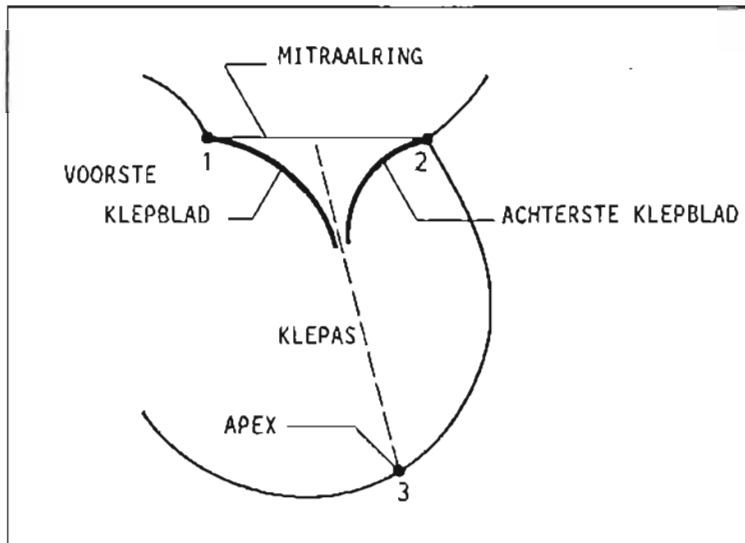
$$Q = \frac{p_{lv} - p_a}{R_p}$$

waarin  $p_{lv}$  : de gemiddelde longvenendruk;  $R_p$  : weerstand zo gekozen dat reële slagvolumes berekend worden;  $p_a$  : de ogenblikkelijke linker atriale druk.

De modellering van de veneuze terugkeer kan verbeterd worden door de implementatie van de compliantie van de longvenen, een tijdsafhankelijke longvenendruk in plaats van een gemiddelde waarde en de simulatie van vier aanvoeropeningen (vier longvenen) in plaats van één centrale aanvoer.

#### 4.5.4.3. Stroming doorheen de natuurlijke mitraalklep

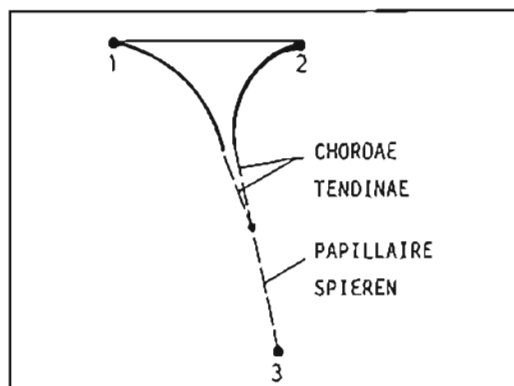
Het mitraalapparaat bevat een mitraalring waarin de klep gemodelleerd wordt door twee cirkelbogen waarvan de tipuiteinden in gesloten toestand naar de apex gericht zijn. De optie van een asymmetrische modellering van de mitraalklep in plaats van een axiaalsymmetrisch model vindt onder andere zijn verklaring in het asymmetrisch zijn van enkele kunstkleppen (bijvoorbeeld de kantelende schijfklep) waardoor axiaalsymmetrische modellering uitgesloten is. De klepbladen zijn elastische flexibele cirkelbogen zonder buigstijfheid.



Figuur 23 : Computermodel voor de mitraalklep.

De modellering houdt rekening met de aanwezigheid van de papillaire spieren en de chordae tendinae daar de krachtswerking van deze structuren op de klepbladen niet verwaarloosd kan worden. Daar het gekozen twee-dimensionale domein zich situeert tussen de papillaire spieren in worden ze samen met de chordae geprojecteerd op het beschouwde vlak en bekomt men de Y-vormige configuratie uit figuur 24.

De beide papillaire spieren voorgesteld door één lijn worden verbonden met de apex van het ventrikel. De chordae op hun beurt zijn verbonden met de toppen van de klepbladen. Zoals de randelementen voor het behoud van de vorm van het linker ventrikel niet tussenkomen in de interactie met de vloeistofstroming in het ventrikel, zo ook is de Y-vormige verbinding een hulpmiddel om een gepaste krachtswerking te genereren en een goede werking van de klepbladen toe te laten.



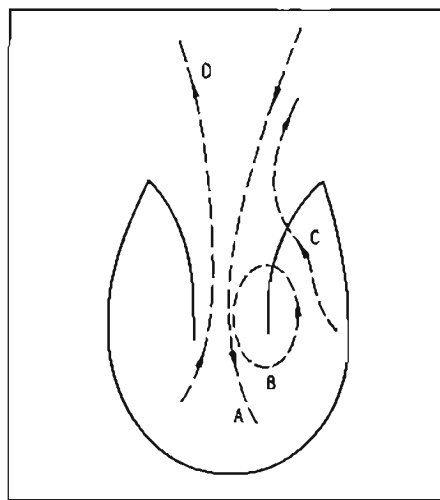
Figuur 24 : Modelling van de papillaire spieren en de chordae tendinae.



Peskin maakt gebruik van een classificatie van types stroomlijnen (figuur 25) :

- A : stroomlijn van atrium naar ventrikel tussen de klepbladen;
- B : cirkelvormige stroomlijn doorheen het klepblad in de zin van de sluiting;
- C : stroomlijn die het klepblad snijdt, van ventrikel naar atrium;
- D : stroomlijn van ventrikel naar atrium tussen de klepbladen.

Merk op dat B en C een beweging van de klep veroorzaken en dat A en D een stroming van vloeistofdeeltjes doorheen de klep voorstellen.

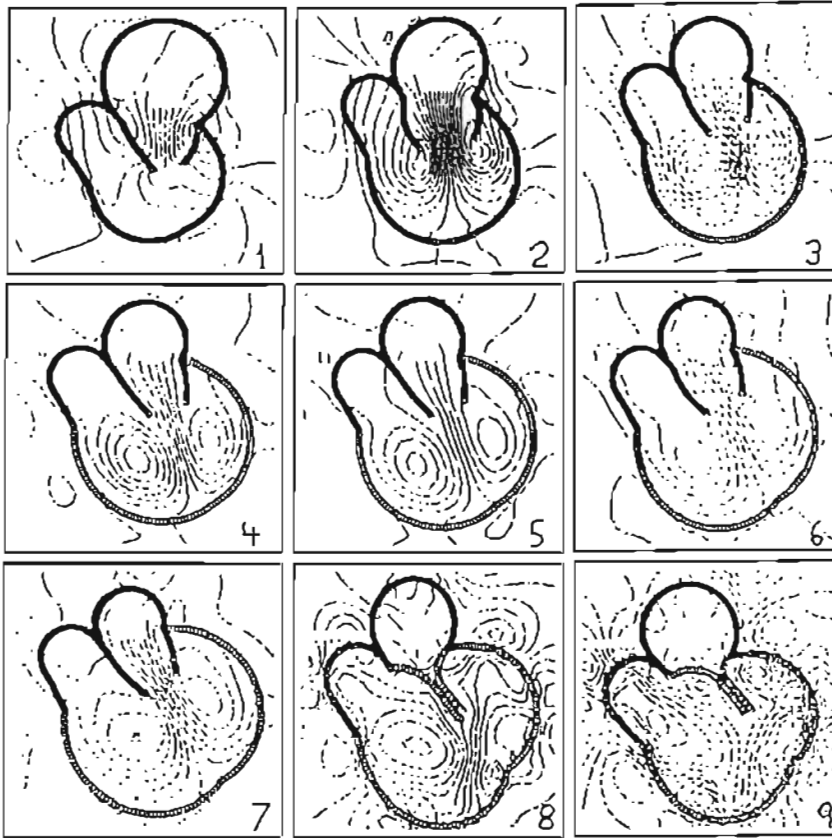


Figuur 25 : Types stroomlijnen.

Figuur 26 toont het berekende stroomlijnenpatroon voor de modellering van een natuurlijke mitraalklep [20].

Beeld 1 toont de opening van de mitraalklep. Merk hierbij de stroomlijnen op die de klepbladen snijden. In beeld 2 treedt wervelvorming op aan de toppen van de klepbladen die een sluitende beweging inzetten. De ventriculaire vulling wordt afgebeeld in de beelden 3 tot en met 5. De atriale systole verhoogt de transmitraalstroming en versterkt de wervelvorming (beelden 6 en 7) waardoor uiteindelijk de mitraalklep sluit (beeld 8) en de ventriculaire systole aanvangt (beeld 9).

Peskin herhaalde de simulatie met de eliminatie van de modellering van de chordae en slaagde er niet in de mitraalklep volledig te laten sluiten bij de aanvang van de ventriculaire systole wat het belang van de chordae tijdens de diastole onderstreept en aantoont dat de klepbladen slechts geringe invloed uitoefenen op de stroming.



Figuur 26 : Stroomlijnenpatroon voor een natuurlijke mitraalklep.

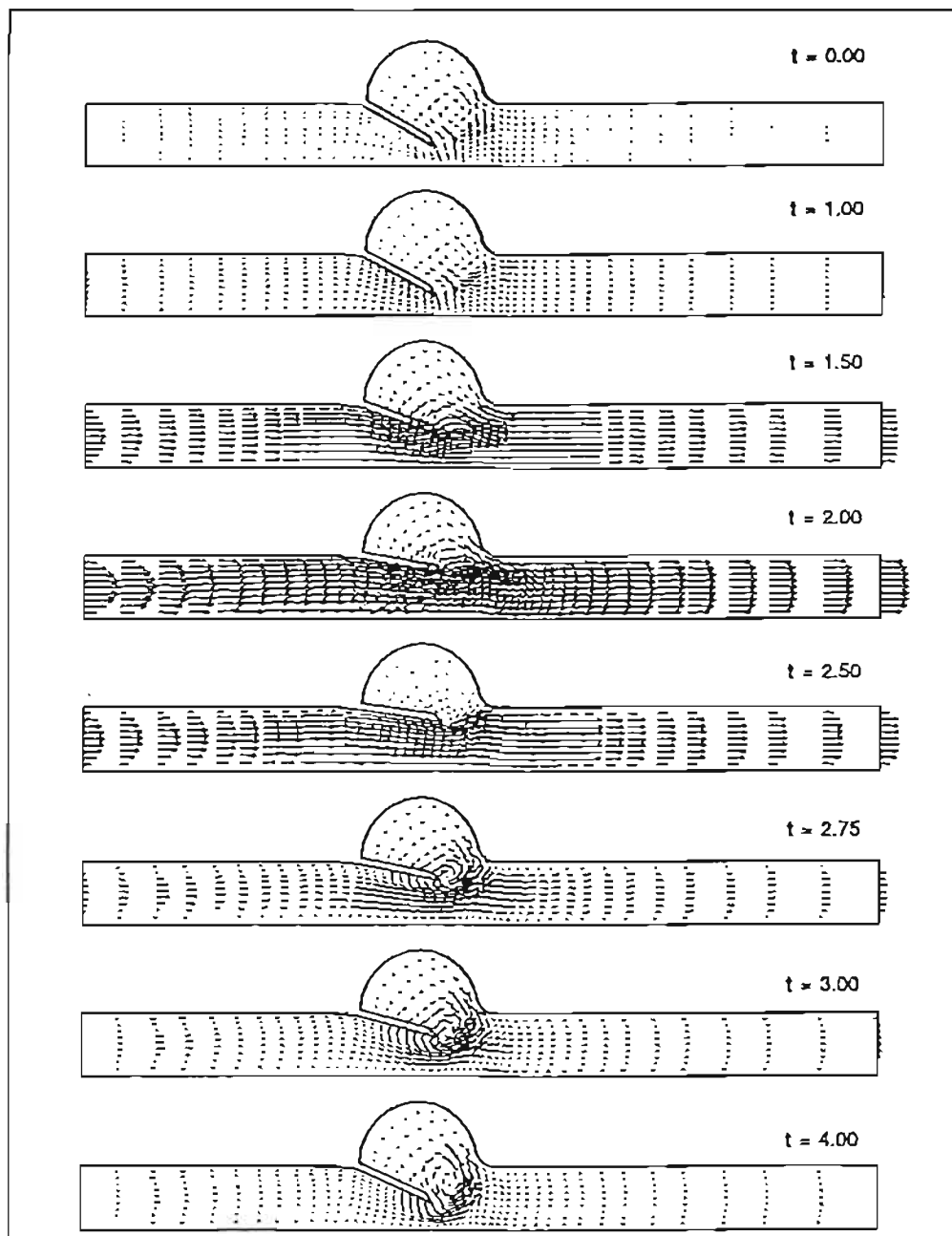
Het ontwikkelde computermodel is bijzonder nuttig bij het bepalen van de optimale ontwerpparameters van kunstmatige hartkleppen. Peskin modelleerde reeds de kogelklep en kantelende schijfkleppen [23], [24].

#### 4.5.5. Horsten

Horsten J. [14] ontwikkelde een twee-dimensionaal numeriek vloeistof-structuur interactiemodel voor de analyse van de beweging van een hartklepprothese in een pulserende bloedstroming. Een stijve klep, roterend om zijn aanhechtingspunt, en een segmentklep, bestaande uit een aantal aan elkaar bevestigde stijve segmenten, worden bestudeerd. De stijve klep is bedoeld voor de analyse van mechanische schijfprothesen, de gesegmenteerde klep voor de analyse van flexibele prothesen uit biologische materialen of kunststoffen. De opwaartse krachten, de buigstijfheid in de bevestigingspunten en de invloed van de vloeistofstroming worden betrokken in de evenwichtsvergelijking van de klep. De constitutieve vergelijkingen kunnen niet-lineair zijn. Grote verplaatsingen en vervormingen zijn mogelijk.

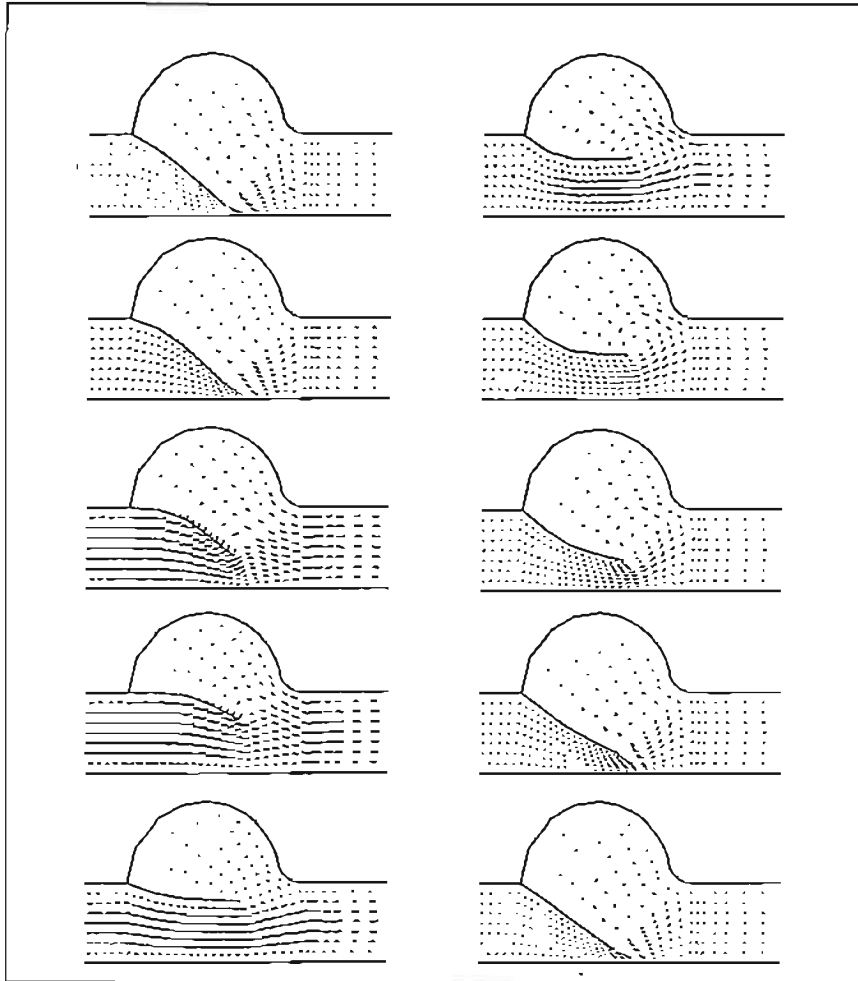
De vloeistofstroming wordt beschreven door een twee-dimensionaal numeriek eindige elementen model, gebaseerd op de Navier-Stokes vergelijkingen. De oplossing van het gekoppelde vloeistof-structuur systeem wordt gevonden met een volledig gekoppelde, iteratieve methode : het vloeistof- en het structuursubstelsysteem worden apart opgelost en de evenwichtssituatie wordt iteratief bepaald. De evenwichtspositie van de stijve klep wordt bepaald met de methode van Brent (1973) voor het vinden van de oplossing van een algebraïsche niet-lineaire vergelijking. De evenwichtsstand van de segmentklep wordt gevonden met Powell's hybride methode, een niet-lineaire kleinste kwadraten methode. Het theoretische model is geverifieerd aan de hand van experimenten in zowel stationaire als niet-stationaire situaties.

De bloedstroming doorheen een stijve klep in een pulserende stroming is voorgesteld in figuur 27 ( $Re = 313$ ,  $S = 0.69$ ). De klep wordt vastgehouden tot op het ogenblik  $t = 0$  en dan losgelaten in de stroming. Op het tijdstip  $t = 0$  zijn de snelheden klein. Een wervel is aanwezig in de sinus. Bij  $t = 1$  wordt het fluïdum versneld en de klep gaat open. De maximale snelheid wordt bereikt voor  $t = 1.5$  terwijl het maximale debiet stroomt op  $t = 2$ . Wanneer de maximale vertraging van de stroming optreedt bereikt de klep haar maximale opening ( $t = 2.5$ ). De klep sluit en er treedt opnieuw wervelvorming op in de sinusholte ( $t = 2.75$ ). De evenwichtspositie wordt bereikt op  $t = 4$  en de snelheid nadert opnieuw naar nul.



Figuur 27 : Pulserende bloedstrooming rond een stijve klep.

Simulaties zijn eveneens uitgevoerd voor een segmentklep opgebouwd uit vier stijve schakels. Figuur 28 toont het berekende snelheidsveld voor de parameters  $Re = 300$ ,  $S = 1$ .

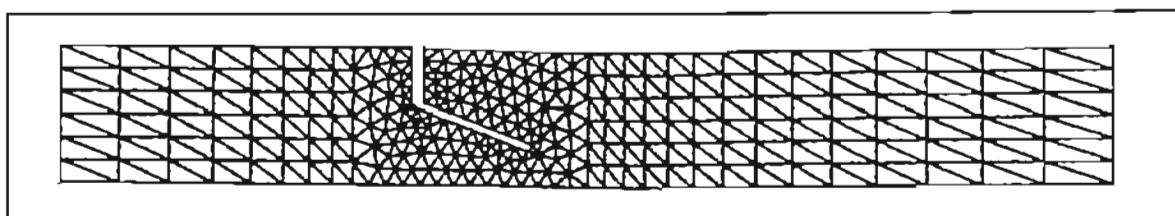


Figuur 28 : Numerieke simulatie van de beweging van een segmentklep.

Het theoretisch model is geverifieerd aan de hand van experimenten in zowel stationaire als pulserende stroming. Over het algemeen komen de theoretische en experimentele resultaten goed overeen. Er treden enkele kleine afwijkingen op die toegeschreven kunnen worden aan drie-dimensionale stromingseffecten in het experimentele model en aan de beperkte nauwkeurigheid van de materiaalparameters in de constitutieve vergelijkingen. In het geval van de stijve klep is onvoorwaardelijke numerieke stabiliteit bereikt. Het numerieke model voor de gesegmenteerde klep convergeert voor een groot bereik van parameters. Naast de toepassing op kunstmatige hartkleppen kunnen de modellen ook worden toegepast op een meer algemene klasse van vloeistofstructuur interactieproblemen. De modellen zijn vooral geschikt wanneer een nauwkeurige beschrijving van de vloeistofstroming vereist is, wanneer de structuur relatief weinig vrijheidsgraden heeft en wanneer de structuur grote verplaatsingen en vervormingen ondergaat.

#### 4.5.6. Laboratorium voor Hydraulica, RUG

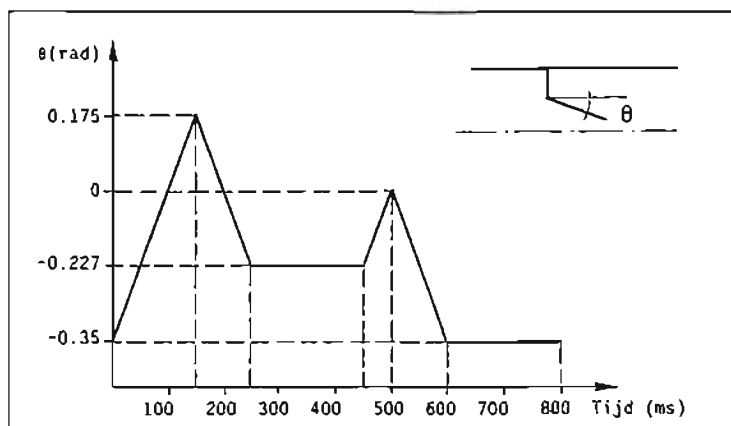
Ook aan het Laboratorium voor Hydraulica, Universiteit Gent, is een aanzet gegeven tot de numerieke modellering van de stroming doorheen de natuurlijke mitraalklep [12]. In een eerste fase is het linkerhart gesimuleerd via een stijve buis waarin het mitraalapparaat voorgesteld wordt door een afgeknotte kegel. Het voordeel van deze werkwijze bestaat erin dat het stromingsprobleem merkkelijk vereenvoudigd wordt en dat om redenen van symmetrie enkel de helft van de configuratie dient bestudeerd te worden. Dit is een belangrijke besparing met betrekking tot de vereiste rekentijd en geheugenruimte van de computer. De continuïteitsvergelijking en de Navier-Stokes vergelijkingen worden opgelost met behulp van de eindige elementen methode. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van het eindige elementenpakket Sepran [12]. De gebruikte elementenverdeling is voorgesteld in figuur 29.



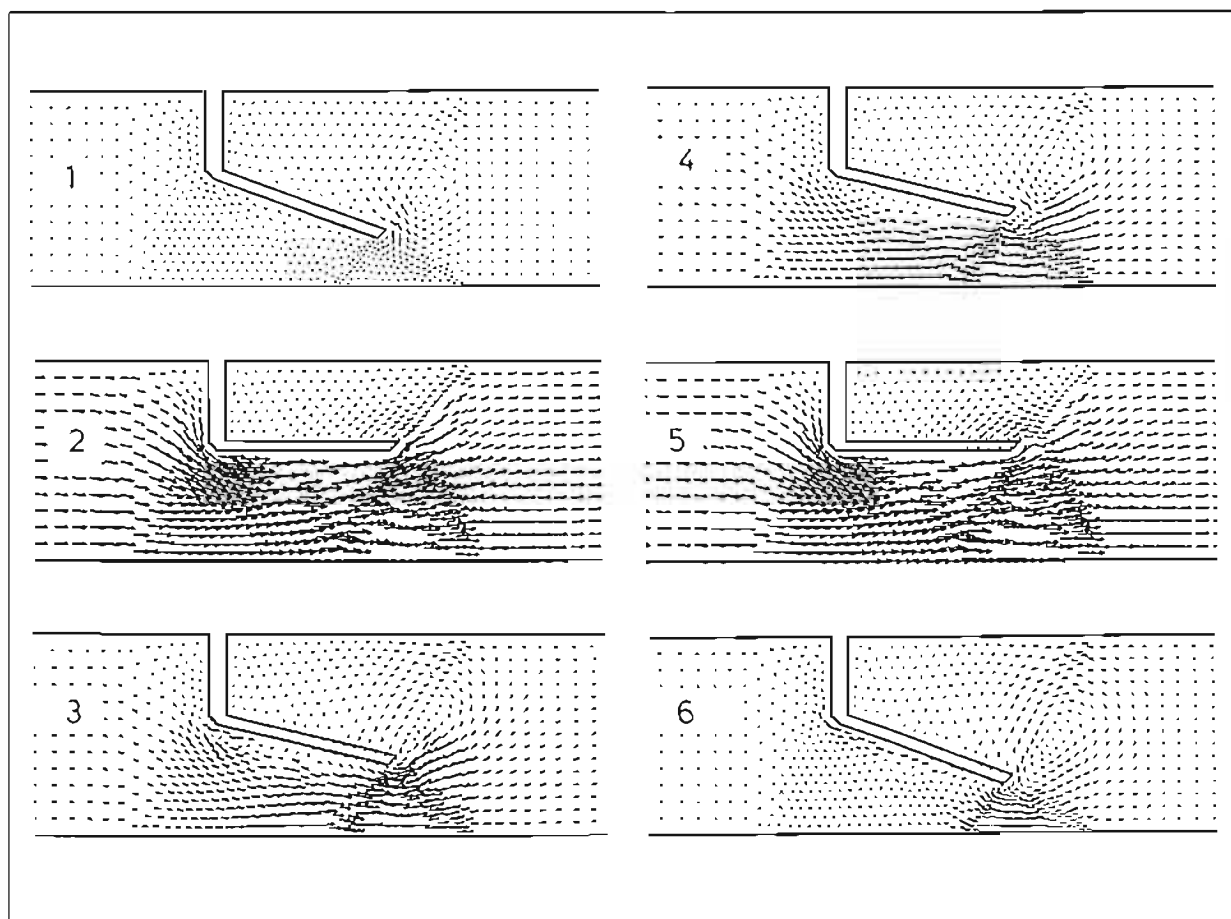
figuur 29 : Gebruikte elementenverdeling.

In deze eerste fase volgt de mitraalklep een voorgeschreven beweging in functie van de tijd. Hierbij wordt enkel de actie van de klep op de stroming in rekening gebracht. De variatie van de afstand tussen de klepbladen in functie van deze tijd wordt opgelegd. Deze variatie kan afgeleid worden uit een gemeten mitraalklep M-mode echocardiogram (in-vivo) of uit een computersimulatie met behulp van een analytisch model (bijvoorbeeld Lee en Talbot, zie hoofdstuk 11).

Aan de intrede van de buis wordt de snelheidsvariatie in functie van de tijd opgelegd. In de ruimte wordt een parabolisch snelheidsprofiel verondersteld. Op de vaste randen wordt de totale snelheid nul gesteld, op de symmetrie-as enkel de normale snelheid. Aan de uitrede van de buis wordt vrije uitstroming ondersteld zodat de normale en tangentiële spanningscomponent aldaar nul zijn. De snelheid van de vloeistof ter plaatse van de klep wordt gelijk gesteld aan de verplaatsing van de klep per tijdseenheid of aan de snelheid waarmee de klep beweegt. De opgelegde klepbeweging wordt voorgesteld in figuur 30. De tijdstap bedraagt 50 ms.



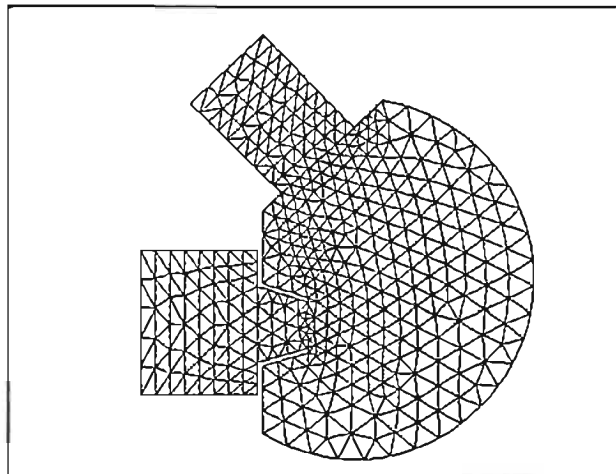
Figuur 30 : Opgelegde klepbeweging [12].



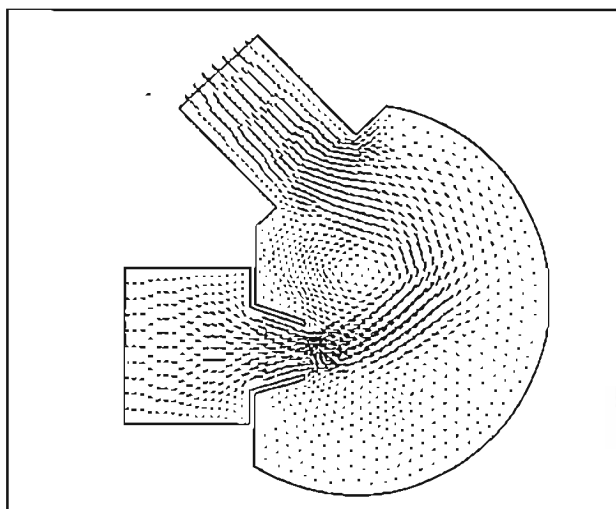
Figuur 31 : Strooming doorheen de mitraalklep [12].

De resultaten zijn voorgesteld in figuur 31. Bij het openen van de klep ontstaat er een wervel aan de afwaartse zijde van het klepblad (1). Tijdens de diastasis is er een wervel aan de kleptip (2). Na de atriale systole (5) treedt opnieuw een wervel op afwaarts het klepblad, gepaard gaande met terugstroming doorheen de klep (6).

In een volgende fase wordt de geometrie van het linker ventrikel gemodelleerd als een bol (een cirkel in twee dimensies) waarin het bloed stroomt via een afgeknotte kegel (de mitraalklep). Het ventrikelvolume is constant waardoor de aortaklep geopend is tijdens de diastole. Figuur 32 toont het roosternetwerk aangewend voor de berekening van de snelheidsvectoren in figuur 33. Bemerkt de wervelvorming tussen de mitraal- en de aortaklep; Aan het achterste klepblad is er eveneens een wervelvorming die sterk beïnvloed wordt door de vereenvoudigde bolgeometrie voor het linker ventrikel. Figuur 34 toont de ruimtelijke voorstelling van de voorplanting van de E-golf in het linker ventrikel.

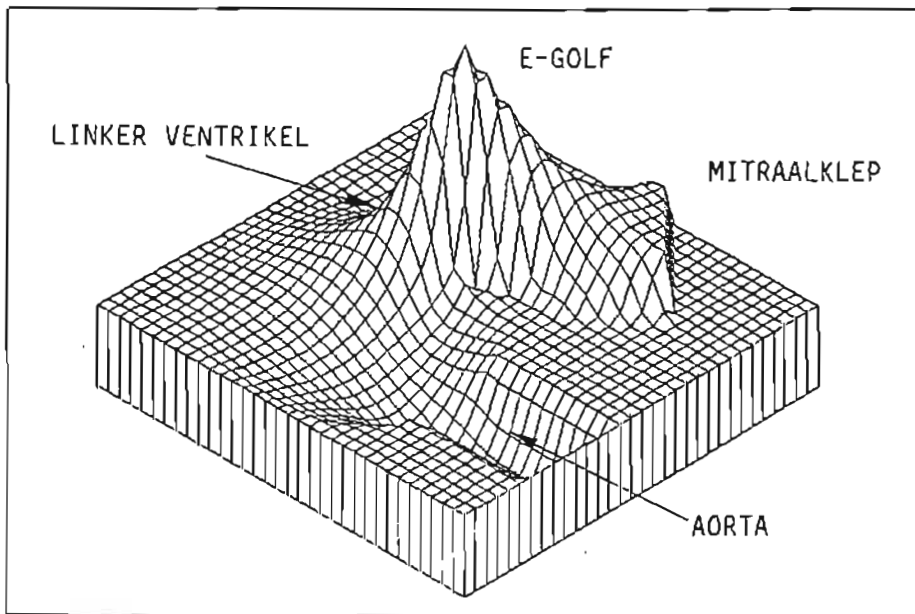


Figuur 32 : Roosternetwerk voor linker ventrikel.



Figuur 33 : Twee-dimensionale voorstelling van de vulling van het linker ventrikel.





Figuur 34 : Drie-dimensionale voorstelling van de vulling van het linker ventrikel.

De volgende stap zal er in bestaan de aortaklep gesloten te houden tijdens de diastole terwijl het linker ventrikel een voorgeschreven pV-verband volgt. Met het eindige-elementen programma wordt op een bepaald tijdstip de snelheid en bijgevolg de druk in alle roosterpunten van het ventrikel berekend. Uit deze drukwaarden wordt de gemiddelde druk becijferd. Via het opgelegde pV-verband wordt het overeenkomstige volume bepaald. De straal van het ventrikel wordt zodanig gewijzigd dat het gewenste volume wordt opgelegd. Een nieuw roosternetwerk wordt gegenereerd alvorens de berekening van de nieuwe tijdstap aan te vangen. Aldus kan op een vereenvoudigde wijze een idee verkregen worden van de ruimtelijke vulling van het linker ventrikel tijdens de diastole. Eens deze fase doorgewerkt kan overgegaan worden tot een meer fysiologische vormgeving van het linker ventrikel en eventueel complexere pV-verbanden. De geometrie, voorgesteld in de figuur 32, is zo gekozen opdat dit numerieke model gecalibreerd kan worden in de beschikbare hartsimulator (zie deel III). Aldus is een aanzet gegeven tot het onderzoek van de ruimtelijke vulling van het linker ventrikel met behulp van de combinatie van een numeriek en een fysisch model.

## 5. BESLUIT

Reeds eeuwen lang bestuderen onderzoekers de stroming door en de beweging van hartkleppen in het algemeen en de mitraalklep in het bijzonder. Drie hypothesen vormen de basis van de diverse gedachtenstromen omtrent de transmitraalstroming :

- Het plots stoppen van de stroming in een verticale buis veroorzaakt een terugstroming in de aanwezige shunt en leidt tot het sluiten van de klep (hypothese van Henderson en Johnson).
- Bij het vertragen van de stroming doorheen de mitraalklep ontstaat wervelvorming in het linker ventrikel (hypothese van Bellhouse en Bellhouse).
- De mitraalklepbladen bewegen door krachtswerking, uitgeoefend door de chordae tendinae en de papillaire spieren (hypothese van Rushmer).

Deze hypothesen afkomstig van fysische modelproeven zijn achteraf theoretisch verklaard of tegen gesproken (onder andere de hypothese van Rushmer) met behulp van computermodellen. Deze modellen kunnen opgedeeld worden in twee groepen : enerzijds modellen aangewend voor de beschrijving van de stroming doorheen de mitraalklep als functie van de tijd (de "lumped-parameter", modellen van onder andere Yellin, Meisner, Thomas) en anderzijds de numerieke modellen waar de aandacht meer uitgaat naar de studie van de stroming doorheen een natuurlijke of kunstmatige hartklep zowel temporeel als spatiaal (onder andere Peskin, Idelsohn, Thalassoudis, Horsten). Deze modellen bieden het grote voordeel dat zij toelaten de invloed van een determinant van de transmitraalstroming afzonderlijk te evalueren. Aldus dragen deze modellen bij tot een beter begrip van de linker ventriculaire vullingsdynamica.

6. REFERENTIES

1. **BATCHELOR G.K.**  
An introduction to fluid dynamics; Cambridge University Press; 1970.
2. **BAKALYAR D.M., HAUSER A.M., TIMMIS G.C.**  
Theoretical description of blood flow through the mitral orifice; J. Biomech. Eng. 111 : 141-146; 1989.
3. **BELLHOUSE B.J.**  
Velocity and pressure distributions in the aortic valve; J. of Fluid Mech. 37 : 587-600; 1969.
4. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H.**  
Fluid mechanics of model normal and stenosed aortic valves; Circulation Research 25 : 693-704; 1969.
5. **BELLHOUSE B.J.**  
The fluid mechanics of heart valves; Cardiovascular Fluid Dynamics, Bergel D.H., Academic Press, vol. A : 261-285; 1972.
6. **BELLHOUSE B.J.**  
Fluid mechanics of a model mitral valve and left ventricle; Cardiovascular Research 6(2) : 199-210; 1972.
7. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H.**  
Mechanism of closure of the aortic valve; Nature 217 : 86-87; 1968.
8. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H.**  
Fluid Mechanics of the mitral valve; Nature 224 : 615-616; 1969.
9. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H., GUNNING A.J.**  
Studies of a model mitral valve with three cusps; British Heart Journal 35 : 1075-1079; 1973.

10. BELLHOUSE B.J., TALBOT L.  
Fluid mechanics of the aortic valve; J. of Fluid Mech. 35 : 721-735; 1969.
11. BITBOL M., DANTAN P., PERROT P., ODDOU C.  
Collapsible tube model for the dynamics of closure of the mitral valve; J. of Fluid Mech. 114 : 187-211; 1982.
12. DE PAUW P., KERCKAERT K.  
Mathematische simulatie van de transmitraalstroming met behulp van de eindige elementenmethode; Afstudeerwerk ingediend tot het behalen van de wettelijke graad van burgerlijk bouwkundig ingenieur, Laboratorium voor Hydraulica, UG; 1992.
13. HENDERSON Y., JOHNSON F.E.  
Two models of closure of heart valves; Heart 4 : 69; 1912.
14. HORSTEN J.  
On the analysis of moving heart valves, a numerical fluid-structure interaction model; Proefschrift, Universiteit van Eindhoven; 1990.
15. HUNTER W.C., BAAN J.  
The role of wall thickness in the relation between sarcomere dynamics and ventricular dynamics; Cardiac Dynamics : Nijhoff : 123-134; 1980.
16. IDELSOHN S., COSTA L., POMSO R.  
Numerical simulation of steady turbulent flow through trileaflet aortic heart valves. Computational scheme and methodology; J. Biomechanics 18, Nr. 12 : 899-907; 1985.
17. KOVACS S.J., BARZILAI B., PEREZ J.E.  
Evaluation of diastolic function with Doppler echocardiography : the PDF formalism; Am. J. Physiol. 252 (Heart Circ. Physiol. 21) : 178-187; 1987.

18. LANADIO S., YELLIN E.  
Simultaneous recording of mitral valve echogram and transmitral flow;  
"The mitral valve", Kalmanson : 155-172; 1976.
19. LEE C.S.F.  
Fluid mechanical study of mitral valve motion; Ph. D. thesis, Mechanical  
Engineering Dept., Univ. of California, Berkely; 1977.
20. LEE C.S.F., TALBOT L.  
A fluid-mechanical study of the closure of the heart valves; J. of Fluid  
Mech. 91(1) : 41-63; 1979.
21. MEISNER J.  
Left atrial role in left ventricular filling : dog and computer studies;  
Ph. D. thesis, Albert Einstein Medical College; Yeshiva University; New  
York; 1986.
22. ODDOU C., BRUN P., DANTAN P., KULAS A.  
Relation entre mécanique du fluide intracardiaque et dynamique de la  
valve mitrale; J. Fr. Biophys. et Med. Nucl. 1 : 61-67; 1977.
23. ODDOU C., DANTAN P., LAURANT F., DE VERNEJOUL F., BRUN P.  
Physique des fluides appliquée à la dynamique des valves cardiaques; La  
Houille Blanche 3 & 4; 1978.
24. PESKIN C.S.  
Flow patterns around heart valves : a digital computer method for  
solving the equations of motion; Ph. D. thesis, Yeshiva University;  
1972.
25. PESKIN C.S.  
Flow patterns around heart valves : a numerical method; J. Comput. Phys.  
10 : 252-271; 1972.
26. PESKIN C.S.  
Numerical analysis of blood flow in the heart; J. Comput. Phys. 25 :  
220-252; 1977.

27. PESKIN C.S., MC QUEEN D.M.  
Modelling prosthetic heart valves for numerical analysis of blood flow in the heart; J. Comput. Phys. 37 : 113-132; 1980.
28. PESKIN C.S., MC QUEEN D.M.  
Computer-assisted design of pivoting disc prosthetic mitral valves; Scand. J. Thorac Cardiovasc Surg 86 : 126-135; 1983.
29. PESKIN C.S., MC QUEEN D.M.  
Computer-assisted design of butterfly bileaflet valves for the mitral position; Scand J. Thorac Cardiovasc Surg 19 : 139-148; 1985.
30. STEVENSON D., YOGANATHAN A.  
Numerical simulation of steady turbulent flow through trileaflet aortic heart valves. Computational scheme and methodology; J. Biomechanics 18 (Nr. 12) : 899-907; 1985.
31. STEVENSON D., YOGANATHAN A., WILLIAMS F.  
Numerical simulation of steady turbulent flow through trileaflet aortic heart valves. Results on five models; J. Biomechanics 18 (Nr. 12) : 909-926; 1985.
32. TAYLOR D.E.M., WADE J.D.  
Flow through the mitral valve during diastolic filling of the left ventricle; J. Physiol. 200 : 73; 1969.
33. TAYLOR D.E.M., WADE J.D.  
The pattern of flow around the atrio-ventricular valves during diastolic ventricular filling; J. Physiol. 207 : 71; 1970.
34. THALASSOUDIS K., MAZUMDAR J., NOYE B.J.  
Numerical study of turbulent blood flow through a caged-ball prosthetic heart valve using a boundary-fitted coordinate system; J. Medical and Biological Eng. and Comp. 25 : 173-180; 1987.

35. THOMAS J.D., WEYMAN A.E.  
Fluid dynamics model of mitral valve flow : description with in vitro validation; JACC 13, nr. 1 : 221-233; 1989.
36. TSAKIRIS A.G.  
Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized intact dogs; J. Appl. Physiol. 30 : 611-618; 1971.
37. YELLIN E.  
Left ventricular filling dynamics in acute valvular disease and in atrioventricular block : studied by electromagnetic measurement of transmitral flow; Intern. report, Cardiovascular Research Laboratory; Albert Einstein Medical College, Yeshiva University, New York; 1985.

## HOOFDSTUK 11

---

# MODELLERING VAN HET MITRAALKLEP M-MODE ECHOCARDIOGRAM GEBASEERD OP DE THEORIE VAN LEE EN TALBOT

---

### 1. INLEIDING

In het model van Lee en Talbot [2] wordt de beweging van de klepbladen beschreven door een differentiaalvergelijking, verkregen door toepassing van de wetten van behoud van massa, energie en momentum op een niet-visceuze, quasi-eendimensionale stroming. Integratie met als doel het openingsproces te simuleren, leert dat de kleppen "doorslaan" tijdens de snelle vullingsfase.

Bij het sluitingsproces hebben viscositeitseffecten geen doorslaggevende rol. Het stromingsbeeld is dat van een convergerende stroombuis en het Reynoldsgetal betrokken op de doorsnede is in het begin van de sluiting van de grootte-orde van 5000, zodat de wandlaagjes gevormd op het binnenste oppervlak van de klepbladen dun zijn in vergelijking met de doorsnede. De stroming doorheen de sluitende klep is essentieel niet-visceus. Enkel wanneer de sluiting bijna voltooid is, vallen de betreffende wandlaagjes eerder dik uit. Zowel tijdens de sluiting als tijdens de midden-diastole, zal de wervel, gevormd in deze wandlaagjes, door convection in het ventrikel worden gebracht, en daar de jetstroming omringen. In het quasi-eendimensionaal model dat gebruikt wordt om het sluitingsproces te beschrijven, wordt de gedetailleerde structuur van de jetstroming niet beschouwd.

Daar waar Lee en Talbot het openings- en sluitingsproces ontkoppelen, kan men de theorie aanwenden om de volledige cyclus van de beweging van de klepbladen te beschrijven. Op deze wijze wordt het mogelijk om uitgaande van het gemeten snelheidsprofiel ter hoogte van de mitraalopening, en een schatting van de klepdiameter, het mitraalklep M-mode echocardiogram te simuleren.



## 2. HET OPENINGSPROCES

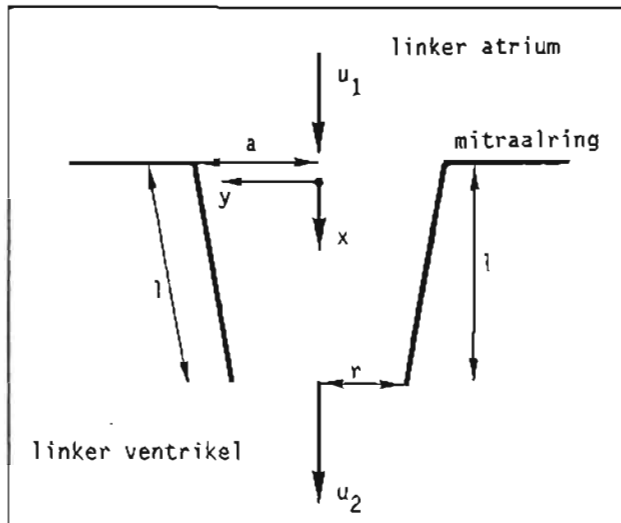
### 2.1. Methode

Om het openingsproces nauwkeurig te beschrijven, kan men trachten een model te bouwen dat rekening houdt met de visceuze effecten. Dit is echter zeer moeilijk. Daarom suggereren Lee en Talbot als stromingsbeeld tijdens het openingsproces : een parallellisme van de jet ten gevolge van de afscheiding van de stroming ter hoogte van de mitraalring. Dit leidt tot de aanname dat gedurende de klepopening de snelheid aan de vrije randen benaderend gelijk is aan de snelheid in de klepopening. Deze veronderstelling, samen met de continuïteitsvoorwaarden, leidt tot een eenvoudige maar toch nauwkeurige beschrijving van het openingsproces.

In de openingsfase gedraagt de jet door de klep zich benaderend op een twee-dimensionale manier. Daarom volstaat een vlak model voor de beschrijving van het openingsproces. Een supplementaire onderstelling stelt de verticale afmetingen van de klep constant waardoor de mathematische complicaties gereduceerd worden. In feite is enkel de lengte van het klepblad constant, maar de resultaten zijn zo goed als niet te onderscheiden van de correcte, doch meer ingewikkelde analyse voor kleppen die redelijk kort zijn.

### 2.2. Het model

Figuur 1 toont de geometrie van de mitraalklep die voor het openingsproces wordt gebruikt. De afmeting van de klep, loodrecht op het vlak van de figuur, is  $b$ . De mitraalopening heeft een breedte  $2a$  en de gemiddelde snelheid in de opening is  $u_1$ . De snelheid aan de vrije uiteinden van de klepbladen bedraagt  $u_2$ , de lengte van het klepblad  $l$ , en  $l$  stelt de verticale hoogte van de klep voor.



Figuur 1 : Opening van de mitraalklep.

### 2.3. De bewegingsvergelijking

De wet van behoud van massa, toegepast op de stroming door de klep voor een constante dichtheid  $\rho$  van het fluïdum, levert :

$$2 a b u_1 - 2 r b u_2 = \frac{dV}{dt}$$

met  $V = (a + r) l b$  het volume fluïdum tussen de klepbladen.

Bij de afleiding van de dimensieloze vorm van de Navier-Stokes bewegingsvergelijkingen voor een visceuze, pulserende twee-dimensionale stroming (Bijlage A) wordt het getal van Strouhal gedefinieerd als de verhouding van de niet-stationaire tot de stationaire traagheidstermen :

$$S = \frac{L}{UT}$$

waarin  $L$ ,  $U$ ,  $T$  respectievelijk een karakteristieke lengte, snelheid en periode voorstellen.

Met de onderstelling  $u_1 \approx u_2$  en met de notaties :  $\lambda = \frac{r}{a}$ ,  $S = \frac{l}{UT}$ ,  $\tau = \frac{t}{T}$

waarin  $U$  = de maximale snelheid door de klep,  $T$  = de periode van de beweging,  $t$  = de tijd,  $S$  = het getal van Strouhal, wordt de vergelijking, na deling door

U a b en met inachtnaam van  $\frac{d}{dt} = \frac{1}{T} \frac{d}{d\tau}$  :

$$2(1-\tau) \frac{u_1}{U} = \frac{d}{d\tau} (1+\tau) S = \lambda' S$$

waarbij ' de afgeleide naar  $\tau$  voorstelt :  $\tau' = \frac{\partial \lambda}{\partial \tau}$ .

In dit hoofdstuk en in Bijlage A wordt deze notatie gevolgd om de leesbaarheid van de vergelijkingen gemakkelijker te maken.

$$\text{Er geldt : } \tau' = \frac{2}{S} (1 - \tau) \frac{u_1}{U} \quad (1)$$

Met de kennis van het getal van Strouhal  $S$  en de tijdsafhankelijke variatie van  $u_1/U$  (bijvoorbeeld verkregen via Doppler snelheidsmetingen) kan de klepbeweging gedurende de openingsfase berekend worden door (1) te integreren naar de tijd, met als randvoorwaarde  $\lambda = 0$  voor  $\tau = \tau_0$  (gesloten klep) waarin  $\tau_0$  bij de aanvang van de diastole wordt genomen.

#### 2.4. Determinanten van het openingsproces

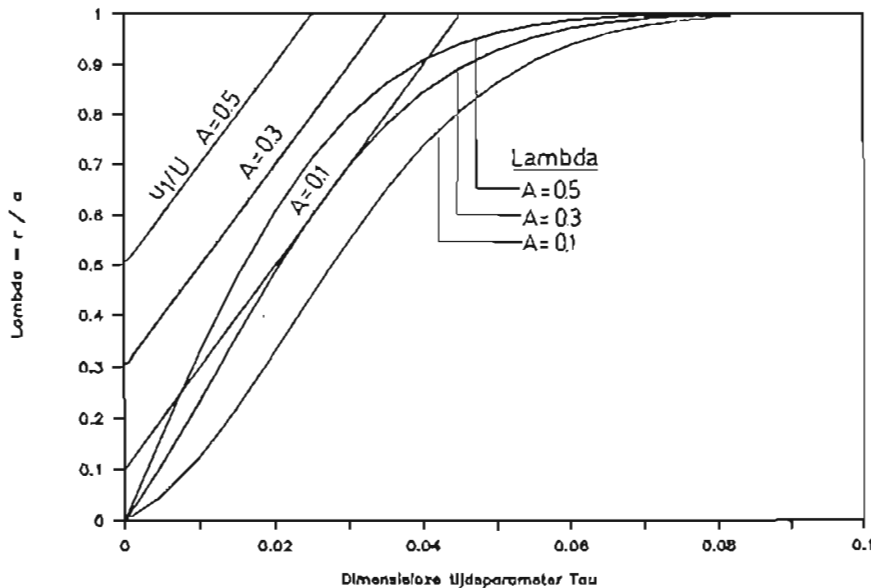
Het openingsproces  $\lambda = f(\tau)$  wordt beheerst door enerzijds het getal van Strouhal en anderzijds de variatie van de snelheid in de tijd  $u_1/U$ . De variatie van de snelheid tijdens de openingsfase kan best worden beoordeeld aan de hand van het Doppler snelheidsprofiel gemeten ter hoogte van de mitraalopening. Voorbeelden van een dergelijk snelheidsprofiel zijn voorgesteld in de figuren 11 en 13. Het is gerechtvaardigd een lineaire snelheidswet aan te nemen. Deze krijgt de dimensieloze vorm

$$\frac{u_1}{U} = A + B\tau$$

waarbij  $A$  een plotse toename van de snelheid voorstelt op het ogenblik van de klepopening (beginsnelheid), en  $B$  een maat is voor de steilheid van de stijgende tak van de E-piek of E-golf (versnelling).

### 2.4.1. De beginsnelheid

De beginsnelheid dient men te interpreteren als een ogenblikelijke stijging van de snelheid op het ogenblik dat de klep zich opent. De variatie  $\lambda = f(\tau)$  wordt berekend met de lineaire snelheidswet waarbij B de waarde 20 krijgt en A achtereenvolgens de waarden 0.1, 0.3 en 0.5. Het getal van Strouhal wordt constant ondersteld en gelijk genomen aan 0.03. Als beginwaarde voor de integratie nemen we  $\lambda(0) = 0$ . De resultaten worden voorgesteld in figuur 2.



Figuur 2 : Invloed van de beginsnelheid.

Als  $A = 0.1$  dan wordt  $u_1/U = 1$  op  $\tau = 0.045$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.80$

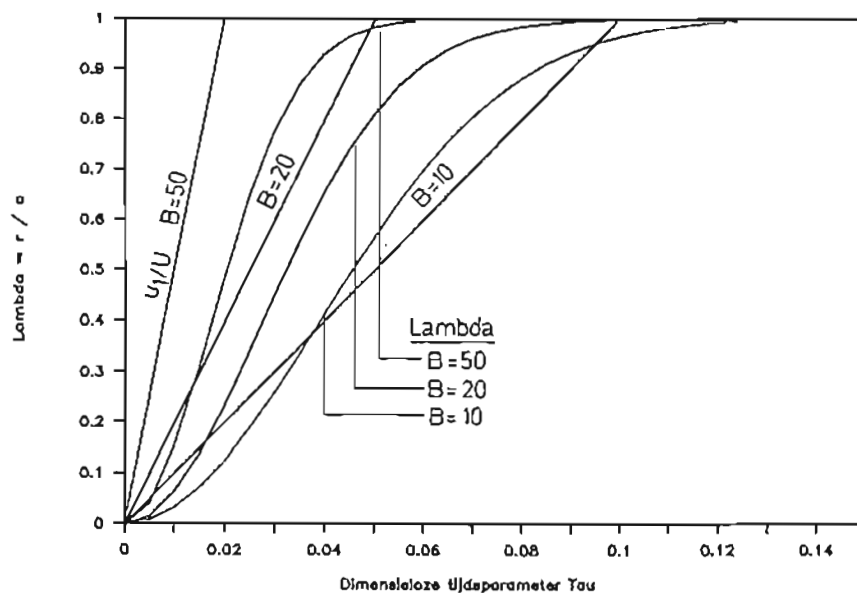
Als  $A = 0.3$  dan wordt  $u_1/U = 1$  op  $\tau = 0.035$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.77$

Als  $A = 0.5$  dan wordt  $u_1/U = 1$  op  $\tau = 0.025$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.70$

Hieruit volgt dat hoe hoger de beginsnelheid, hoe minder de klep geopend is op het ogenblik van maximale snelheid. Er dient echter ook op gewezen te worden dat hoe hoger de beginsnelheid, hoe vlugger de maximale snelheid optreedt, waardoor op een zelfde tijdstip de klep toch verder geopend is naarmate de beginsnelheid groter is. Dit gaat blijkbaar gepaard met een verlies aan efficiëntie.

### 2.4.2. De versnelling

Neem een lineaire snelheidswet aan met  $A = 0$  en  $B = 10, 20$  en  $50$ . Het getal van Strouhal stellen we gelijk aan  $0.03$  en  $\lambda(0) = 0$  is de beginwaarde voor de integratie. De resultaten zijn weergegeven in figuur 3. De waarden van  $\lambda$  worden opnieuw vergeleken op het ogenblik dat  $u_1 = U$ .



Figuur 3 : Invloed van de versnelling.

Als  $B = 10$  dan wordt  $u_1/U = 1$  op  $\tau = 0.1$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.96$

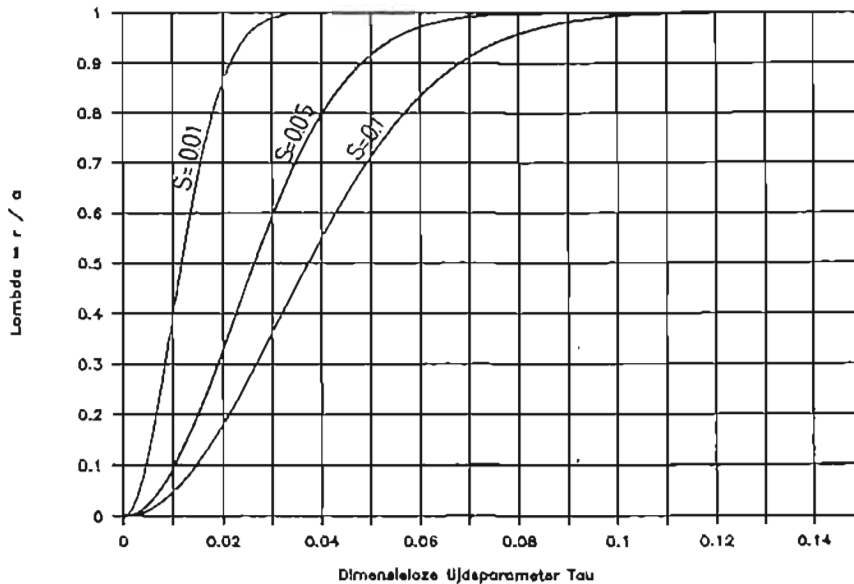
Als  $B = 20$  dan wordt  $u_1/U = 1$  op  $\tau = 0.05$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.81$

Als  $B = 30$  dan wordt  $u_1/U = 1$  op  $\tau = 0.02$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.47$

Men merkt aldus dat een kleine versnelling, de efficiëntie van de klepopening ten goede komt. Dit betekent dat bij kleine versnellingen de waarde van  $\lambda$  op het ogenblik dat  $u_1 = U$  groter wordt. Het is alsof de klep de beweging beter kan volgen bij kleinere versnellingen dan bij grote. Dit resultaat lijkt logisch op het eerste zicht, maar men mag niet uit het oog verliezen dat in deze theorie de kleppen massaloos ondersteld worden en dus geen traagheidskrachten opwekken. Opnieuw is op eenzelfde tijdstip het openingsproces verder gevorderd bij steile E-pieken dan bij minder steile, ondanks het inboeten aan efficiëntie.

### 2.4.3. Het getal van Strouhal

De variatie  $\lambda = f(\tau)$  wordt berekend met de lineaire snelheidswet waarbij  $A = 0$  en  $B = 50$  wordt genomen. Voor  $S$  worden de waarden 0.01, 0.05 en 0.1 ingevuld, terwijl de integratie wordt gestart vanuit de gesloten klepstand :  $\lambda(0) = 0$ . De resultaten worden voorgesteld in figuur 4.



Figuur 4 : Invloed van het getal van Strouhal.

De  $\lambda$ -waarden worden vergeleken op het ogenblik dat  $u_1 = U$ , dit is  $\tau = 0.02$ . Voor  $S = 0.01$  bedraagt  $\lambda$  op dat ogenblik 0.86. Voor  $S = 0.05$  is dit 0.33 en voor  $S = 0.1$  leest men de waarde 0.17 af.

Als besluit kan men stellen dat een grotere waarde van het getal van Strouhal, en dus een groter belang van de niet-permanente traagheidstermen, de efficiëntie van het openingsproces negatief beïnvloedt.

### 2.5. Evaluatie

Uit het voorgaande volgt één algemeen besluit. Hoe meer de stroming afwijkt van de stationaire stroming, hoe minder efficiënt de klepopening geschiedt, dit betekent hoe kleiner de openingsgraad van de mitraalklep op het ogenblik van de maximale snelheid. De efficiëntie van de opening zal dus afnemen naarmate de beginsnelheden groter zijn, naarmate de stijgende tak van de E-piek steiler is, en naarmate het getal van Strouhal stijgt.

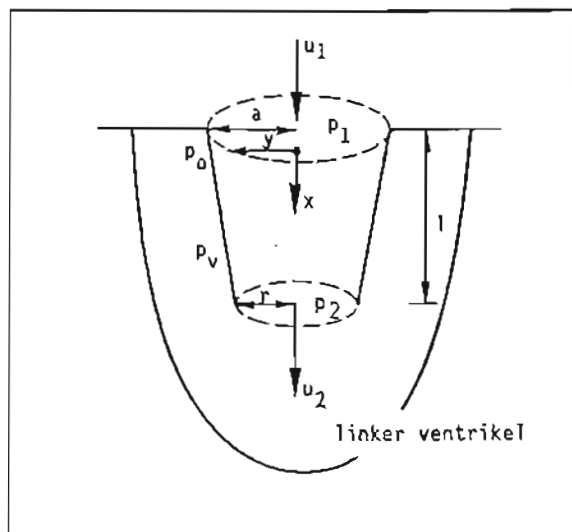
### 3. HET SLUITINGSPROCES

#### 3.1. Methode

De vloeistofbeweging in het linker ventrikel gedraagt zich nagenoeg axiaalsymmetrisch, zodat voor de beschrijving van het sluitingsproces een axiaalsymmetrisch model kan worden gehanteerd. Net zoals bij het openingsproces wordt de verticale afmeting van de klep constant ondersteld.

#### 3.2. Het model

De mitraalklep wordt gemodelleerd als een afgeknotte kegel, wat wordt geïllustreerd in figuur 5.



Figuur 5 : Sluiting van de mitraalklep.

De gemaakte onderstellingen zijn :

- de druk  $p$  en de snelheid  $u$  zijn uniform verdeeld over de doorsnede van de klep;
- de klepbladen zijn traagheidsvrij;
- de gemiddelde ventrikeldruk  $p_v$  werkend op het buitenoppervlak van de conische klep is gelijk aan de gemiddelde druk op het binnenoppervlak zodat geen drukgradiënt over de klepbladen heerst.

Dit is volledig in overeenstemming met de opvatting van een passieve mitraalklep vlottend met de vloeistofbeweging.

### 3.3. De vergelijkingen

Een gedetailleerde analyse en het opstellen van de bewegingsvergelijkingen wordt in bijlage A gegeven. We beperken ons hier tot een kort overzicht van de gevolgde werkwijze.

Allereerst wordt de wet van behoud van massa toegepast op de afgeknotte kegel :

$$\pi a^2 u_1 - \pi r^2 u_2 = \frac{dV}{dt}$$

waarin  $a$  = straal van de klepopening in de mitraalring,  $r$  = straal van de klepopening aan de kleptip,  $u_1$  = gemiddelde snelheid in de mitraalring,  $u_2$  = gemiddelde snelheid tussen de kleptippen. Met  $U$  de maximale snelheid die optreedt binnen een volledige hartcyclus,  $T$  de duur van een volledige hartcyclus en de invoering van de notaties :

$$\frac{r}{a} = \lambda, \quad \frac{t}{T} = \tau \quad \text{zodat} \quad \frac{d}{d\tau} = T \frac{d}{dt} = / = \text{afleiding naar } \tau$$

herleidt de wet van behoud van massa zich aldus tot de vorm

$$\frac{u_2}{U} = \frac{1}{\lambda^2} \frac{u_1}{U} - \frac{S}{3\lambda^2} (1+2\lambda)\lambda'$$

waarin  $S$  het getal van Strouhal voorstelt.

Verder kan men ook nog de wet van behoud van momentum toepassen :

$$F_x = \pi a^2 p_1 - \pi r^2 p_2 - \pi(a^2 - r^2) \bar{p}_v$$

$$F_x = \frac{\partial}{\partial t} \int \rho u dV + \int \rho u [\bar{v} \bar{dA}]$$

met  $\bar{v}$  :  $(u, 0, 0)$  de snelheidsvector van het fluïdum (één-dimensionale-analyse);

$A$  : het kegeloppervlak;

$\bar{p}_v$  : de gemiddelde ventriekeldruk;

$\bar{dA}$  : de eenheidsvector normaal op de kegelmantel



Na uitwerking van de integralen en na overgang op de dimensieloze grootheden verkrijgt men de volgende differentiaalvergelijking :

$$\frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2}\rho U^2} - (1 - \lambda^2) \frac{\bar{p}_v - p_2}{\frac{1}{2}\rho U^2} = 2S \left( \frac{u_1}{U} \right)' + \frac{S^2 \lambda^2}{9\lambda^2} (-7\lambda^2 + 8\lambda + 2) \quad (3)$$

$$- \frac{S^2}{3} \lambda'' (1 + \lambda) + 2 \left( \frac{u_1}{U} \right)^2 \left( \frac{1}{\lambda^2} - 1 \right) - \frac{4}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^2} \left( \frac{u_1}{U} \right) (1 + 2\lambda)$$

In het linkerlid van (3) komen nog drukken voor die slechts invasief te meten zijn. Ze worden geëlimineerd in twee opeenvolgende fasen.

Eerste fase : de vergelijking van Bernoulli wordt uitgeschreven langs de centrale stroomlijn van de stroming :

$$\left[ p_1 + \frac{1}{2} \rho u_1^2 \right] - \left[ p_2 + \frac{1}{2} \rho u_2^2 \right] = \rho \int \frac{\partial u}{\partial t} dx$$

Na uitwerking van de integraal, overgang op dimensieloze grootheden en gebruik makend van (1) vindt men dat

$$\frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2}\rho U^2} = \left( \frac{u_1}{U} \right)^2 \left( \frac{1}{\lambda^4} - 1 \right) - \frac{2}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^4} \left( \frac{u_1}{U} \right) (1 + 2\lambda + 3\lambda^2) \quad (4)$$

$$+ \frac{S^2 \lambda^2}{9\lambda^4} (1 + 4\lambda + 10\lambda^2) + 2 \left( \frac{u_1}{U} \right)' S \frac{1}{\lambda} - \frac{2}{3} S^2 \frac{1}{\lambda} \lambda''$$

Tweede fase : de stroming in het ventrikel.

Veronderstel dat de kinetische energie per massa-eenheid uniform verdeeld is in de ruimte, en enkel functie is van de tijd, evenredig met de maximale kinetische energie  $\frac{1}{2} \rho U^2$ . Daartoe wordt de tijdsfunctie  $K(\tau)$  ingevoerd. Verder wordt ook ondersteld dat de statische druk in het ventrikel gelijk is aan de druk  $p_2$  aan het stroomafwaarts uiteinde van de klep.

Toepassen van de wetten van behoud van massa en energie op het ventrikel

levert :

$$\frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2}\rho U^2} = \frac{1}{2} K(\tau) = K(\tau) \quad \text{met } K(\tau) \text{ gedefinieerd via}$$

$$\frac{\partial K}{\partial \tau} = \theta(\tau) \left[ \frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2}\rho U^2} + \left( \frac{u_1}{U} \right)^2 - K \right]$$

en

$$\theta(\tau) = \frac{\frac{u_1}{U}}{\frac{SV_i}{\pi a^2 \lambda} + \int_{\tau_i}^{\tau} \left( \frac{u_1}{U} \right) d\tau} \quad (5)$$

$V_i$  is het ventrikelvolume op het ogenblik waarop de integratie wordt gestart. Substitutie van (4) in (5), en vervolgens van (4) en (5) in (3) geeft uiteindelijk een stelsel van twee gekoppelde differentiaalvergelijkingen :

$$\begin{aligned} S^2 \lambda'' (\lambda + 2) \lambda^3 &= -\frac{3}{2} (1 + \lambda) K \lambda^4 + 6S \lambda^3 \left( \frac{u_1}{U} \right)' \\ &+ 3 \left( \frac{u_1}{U} \right)^2 (1 + \lambda)^2 (1 - \lambda) - 2S \left( \frac{u_1}{U} \right) \lambda' (1 + 3\lambda + 4\lambda^2) \\ &+ \frac{1}{3} S^2 \lambda^2 (1 + 5\lambda + 13\lambda^2 - 7\lambda^3) \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} K' &= \theta(\tau) \left\{ \left( \frac{u_1}{U} \right)^2 \frac{1}{\lambda^4} - \frac{2}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^4} \left( \frac{u_1}{U} \right) (1 + 2\lambda + 3\lambda^2) \right. \\ &\left. + \frac{S^2 \lambda^2}{9\lambda^4} (1 + 4\lambda + 10\lambda^2) + 2S \left( \frac{u_1}{U} \right)' \frac{1}{\lambda} - \frac{2}{3} S^2 \frac{1}{\lambda} \lambda'' - K \right\} \end{aligned} \quad (7)$$

die de stroming  $u_1/U$  door de mitraalopening koppelen aan het proces van de klepsluiting uitgedrukt in termen van  $\lambda(\tau)$ .  $u_1/U$  wordt experimenteel bepaald, bijvoorbeeld via een Doppler snelheidsmeting. De randvoorwaarden voor de numerieke integratie van (6) en (7) kunnen uit het model voor de klepopening worden gehaald :  $\lambda = \lambda_i$  en  $\lambda' = \lambda_i'$  voor  $\tau = \tau_i$ , waarbij  $\tau_i$  bijvoorbeeld genomen wordt op het ogenblik dat  $\lambda = 0.99$  en  $\lambda' = \lambda'' = 0$ . De beginwaarde voor  $K$  ( die zeer dicht bij nul ligt ) bij de sluiting wordt uit (6) berekend met  $\lambda_i, \lambda_i', \lambda_i''$  bekomen uit het openingsproces.

Dit is in tegenstelling met de aanname van Bellhouse [1] die stelt dat de wervelstroming van Hill het ventrikel vult gedurende de ganse bewegingscyclus van de klep. De ventrikelwervel draagt aldus bij tot de drukval over de klepbladen gedurende het grootste gedeelte van de diastole, dus ook gedurende de periode dat de klep volledig open en effectief bewegingsloos is. In de analyse van Lee en Talbot daarentegen treedt geen drukval op over de klepbladen tot op het moment dat de stroming begint te vertragen. Bij de integratie geeft men  $K$  immers een beginwaarde nul, of een waarde die daar zeer dicht bij ligt. Aangezien  $K \approx \overline{p_v} - p_2$  betekent dit dat er geen drukval optreedt over de klepbladen op het ogenblik dat de integratie start, of dus de stroming begint te vertragen. Deze benadering schijnt beter overeen te stemmen met experimentele waarnemingen, en resulteert in een verbeterde voorspelling van de beweging van de klepbladen.

### 3.4. Determinanten van het sluitingsproces

Een nader onderzoek van (6) en (7) leert dat 4 factoren het sluitingsproces van de mitraalklep beïnvloeden :

- het verloop van  $\frac{u_1}{U}$  in functie van de tijd;
- het getal van Strouhal  $S$ ;
- het initieel ventrikelvolume  $V_i$ ;
- de straal van de mitraalklep  $a$ ;

De twee laatste parameters zitten vervat in de dimensieloze grootheid

$$V = \frac{V_i}{\pi a^2 l}$$

De efficiëntie van de klepsluiting kan worden nagegaan door de terugstroming of regurgitatie te berekenen : het bloedvolume dat terugstroomt tussen het tijdstip waarop de snelheid negatief wordt, dus van ventrikel naar atrium gericht is, en het tijdstip waarop de klep gesloten is.

Noem  $\int_{\tau_1}^{\tau_2} \frac{u_1}{U} d\tau$  de regurgitatie  $R$ , waarin  $\tau_1$  het tijdstip waarop de snelheid negatief wordt en  $\tau_2$  het tijdstip van klepsluiting. Het bloedvolume dat terugstroomt wordt gegeven door  $R(\pi a^2 U)$ .

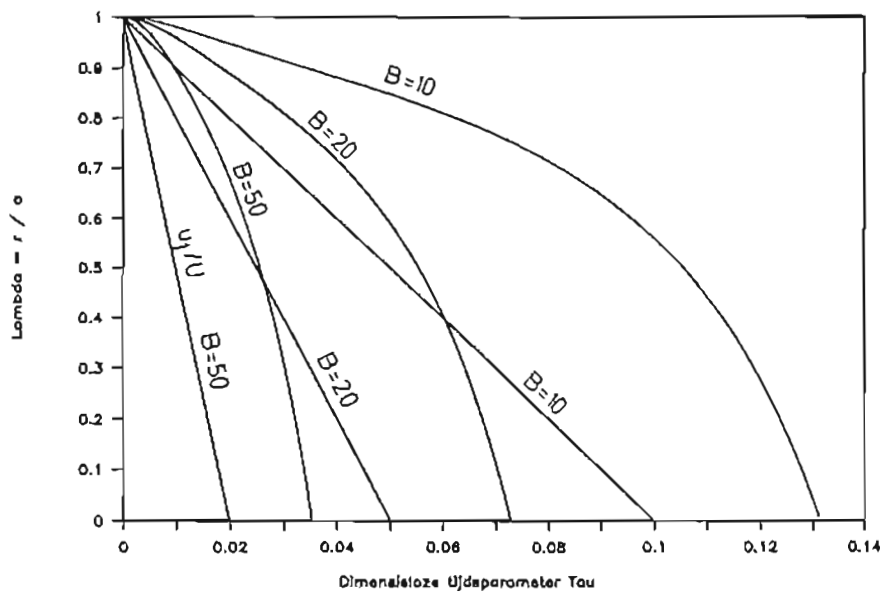
Voor de parameterstudie is een computerprogramma in Quickbasic 4.5 ontwikkeld dat de integratie van (6) en (7) uitvoert met behulp van 4<sup>e</sup> orde RUNGE-KUTTA formules.

### 3.4.1. De snelheidswet

Het verloop van  $u_1/U$  in functie van de tijd speelt een belangrijke rol in het sluitingsproces. De parameterstudie beschreven in [2] toont het belang van de keuze van de snelheidswet aan. Voor een snelheidswet van de vorm  $\frac{u_1}{U} = e^{-\lambda\tau}$  (snelheid daalt exponentieel naar nul) sluit de klep niet volledig maar neemt een evenwichtspositie in. Voor een snelheidswet beschreven door  $\frac{u_1}{U} = Ae^{-\lambda\tau} + B$  (snelheid daalt exponentieel naar constante waarde) heropent de klep zich snel na eerst een sluitende beweging te hebben ingezet. Daar een Doppler snelheidsprofiel opgevat kan worden als een aaneenschakeling van rechte lijnstukken wordt een lineaire snelheidswet, overeenkomstig de klinische realiteit, vooropgesteld ter simulatie van de dalende tak van de A-piek (atriale contractie) :

$$\frac{u_1}{U} = A - B\tau$$

Stel  $S = 0.03$  en neem als beginwaarden voor de integratie  $K(0) = 0$ ,  $\lambda(0) = 1$  en  $\lambda'(0) = 0$ .  $A$  krijgt de waarde 1 terwijl  $B$  de waarden 10, 20 en 50 aanneemt. De snelheid neemt af van zijn maximale waarde  $U$  volgens een rechte waarvan  $B$  een maat voor de steilheid is. De resultaten van de berekening zijn voorgesteld in figuur 6. Om het effect van de vertraging  $B$  te onderzoeken, vergelijkt men best de waarden van  $\lambda$  op het ogenblik dat de snelheid nul wordt.



Figuur 6 : Verloop van  $u_1/U$  en van  $\lambda(\tau)$ .

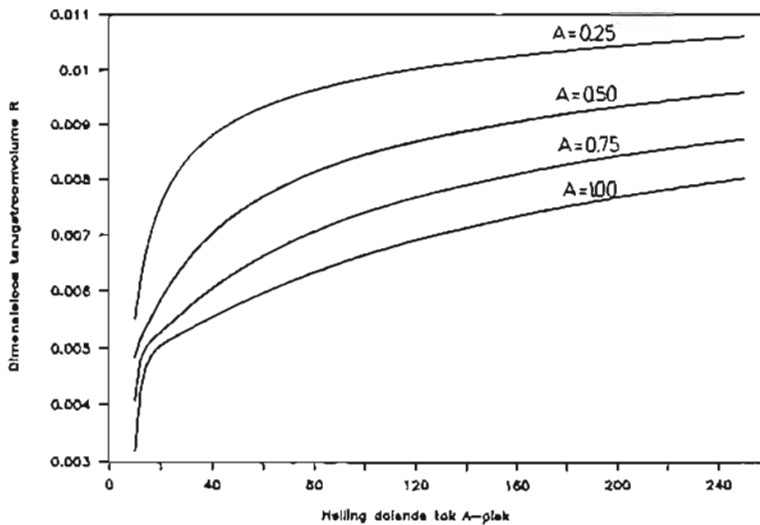
Als  $B = 10$  dan wordt  $u_1/U = 0$  op  $\tau = 0.1$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.55$

Als  $B = 20$  dan wordt  $u_1/U = 0$  op  $\tau = 0.05$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.60$

Als  $B = 50$  dan wordt  $u_1/U = 0$  op  $\tau = 0.02$ . Op dat ogenblik is  $\lambda = 0.70$

Men mag aldus stellen dat een meer efficiënte sluiting optreedt bij kleinere vertraging dan bij grote, wat analoog is aan datgene wat bij het openingsproces naar voor is getreden. Ook hier kan echter de opmerking gemaakt worden dat, op een bepaald tijdstip, bij een grote snelheidsgradiënt de klep meer zal gesloten zijn dan bij een minder grote gradiënt, maar dit gaat gepaard met een verlies aan efficiëntie. Een ander opmerkenwaardig feit is dat de klep zich blijkbaar niet sluit zolang de snelheid niet negatief wordt. Volgens de theorie zou dus een lichte mitralisinsufficiëntie een conditio sine qua non zijn voor wat betreft de sluiting van de mitraalklep. Dit is in werkelijkheid ook zo daar  $u_1$ , de snelheid in de mitraalring negatief wordt wanneer de mitraalklepbladen tijdens de sluiting een beweging ondergaan in de richting van het linker atrium.

De klepefficiëntie kan worden ingeschat op basis van de dimensieloze grootte  $R$  die de mitraalinsufficiëntie weerspiegelt. Het getal van Strouhal blijft onveranderd 0.03, en de beginwaarden van de integratie worden evenmin gewijzigd.  $A$  neemt de waarden 0.25, 0.5, 0.75 en 1 aan.  $B$  varieert tussen 1 en 250. Voor al deze verschillende gevallen wordt  $R$  voorgesteld in figuur 7.

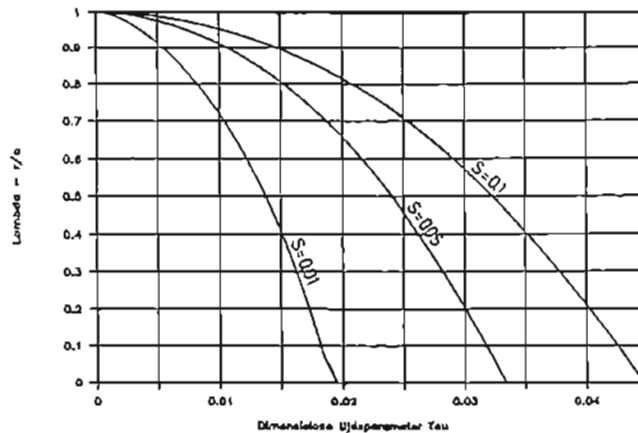


Figuur 7 : De efficiëntie van de klepsluiting.

Steunend op figuur 7 kan men besluiten dat voor eenzelfde helling van de dalende tak de terugstroming  $R$  groter is naarmate de beginsnelheid kleiner is. Dit betekent dat een hoge en uitgesproken  $A$ -piek de efficiëntie van het sluitingsproces ten goede komt. Voor een bepaalde waarde van de beginsnelheid stijgt de regurgitatie  $R$  snel vanaf  $R = 0$ . Voor een voldoende zwakke helling ( $B < 1$ ) wordt de snelheid immers niet negatief, en moet  $R$  dus essentieel nul zijn. Deze stijging zwakt af vanaf  $B \approx 100$ .

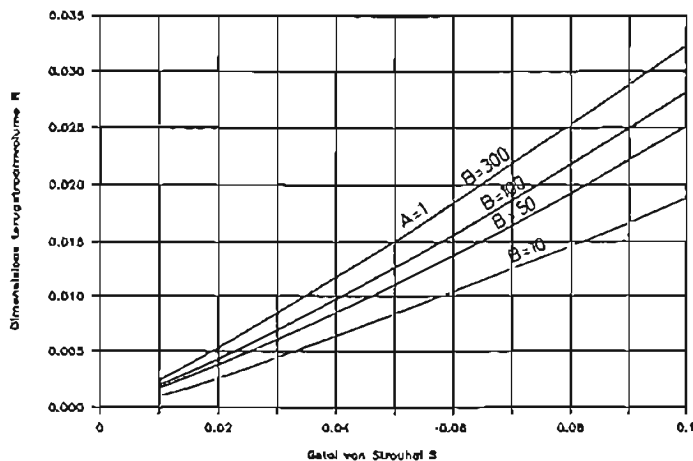
### 3.4.2. Het getal van Strouhal

Om de invloed van het Strouhalgetal  $S$  op het gedrag van de mitraalklep te onderzoeken, wordt het stelsel differentiaalvergelijkingen (6) en (7) geïntegreerd met als beginvoorwaarden  $\lambda(0) = 1$ ,  $\lambda'(0) = 0$  en  $K(0) = 0$ , en met  $A = 0.5$  en  $B = 50$ . Figuur 8 maakt duidelijk welke invloed  $S$  op het sluitingsproces uitoefent.



Figuur 8 : Invloed van  $S$  op het sluitingsproces.

Hoe groter het getal van Strouhal  $S$ , hoe minder snel de klep zich sluit, wat aanleiding geeft tot grotere waarden van  $R$ . Dit wijst op een verhoogde mitraalinsufficiëntie, wat duidelijk wordt gemaakt in figuur 9.



Figuur 9 : Invloed van het getal van Strouhal op de regurgitatie.

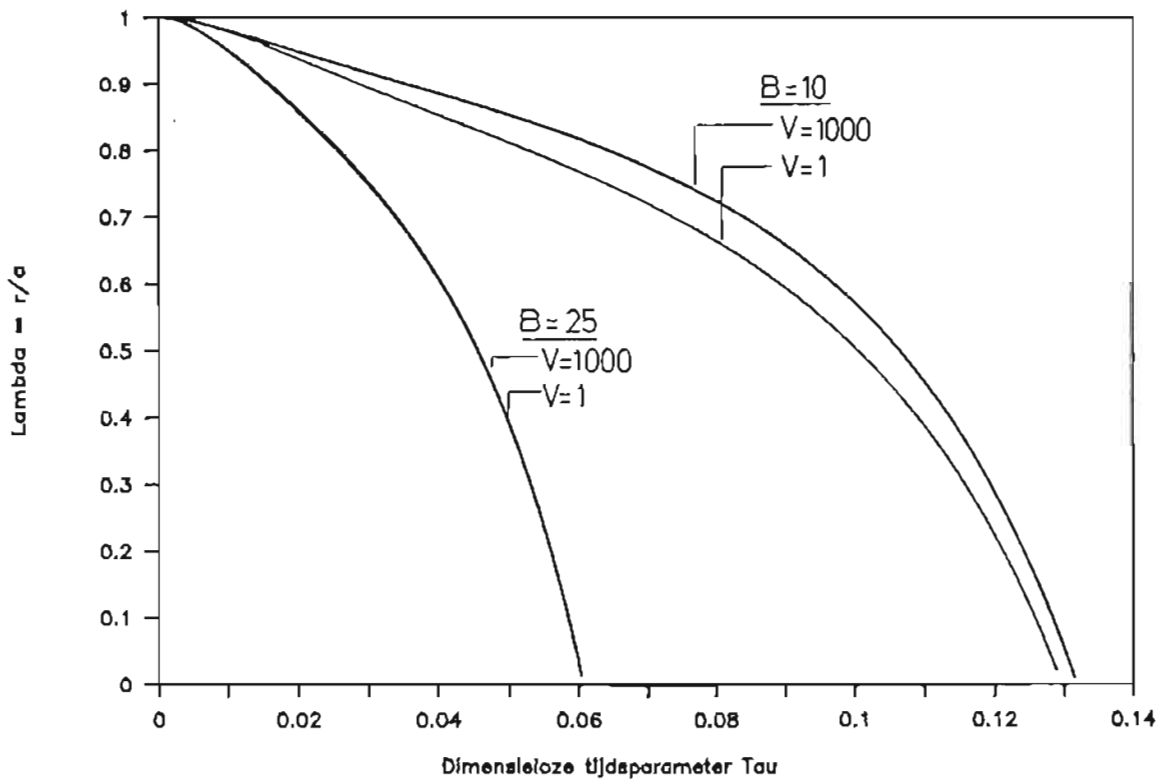
Het verloop van de curven in figuur 9 is logisch. Bij stijgende waarden van  $S$  worden de niet-stationaire traagheidstermen belangrijk, en treedt de klepsluiting vertraagd op. Dit geeft aanleiding tot een grotere insufficiëntie omdat er een groter tijdsinterval zit tussen het ogenblik waarop de snelheid van teken omdraait, en het ogenblik van klepsluiting.

### 3.4.3. De dimensieloze grootheid $V$

De invloed van het ventrikelvolume op het ogenblik van aanvang van klepsluiting, en van de klepstraal  $a$  wordt onderzocht aan de hand van de parameter :

$$V = \frac{V_i}{\pi a^2 l}$$

De berekening wordt uitgevoerd met  $K(0) = 0$ ,  $\lambda(0) = 1$  en  $\lambda'(0) = 0$ , waarbij  $A = 1$  en  $B = 10$  en  $25$ .  $S$  wordt opnieuw gelijk gesteld aan  $0.03$ .  $V$  neemt de waarden  $1$  en  $1000$  aan. Uit de figuur 10 blijkt dat noch het ventrikelvolume noch de klepstraal een doorslaggevende invloed uitoefenen op de sluitende beweging van de klepbladen.



Figuur 10 : Invloed van V voor B = 10 en B = 25.

### 3.5. Evaluatie

Het gedrag van de sluitende klep wordt sterk beïnvloed door de aangenomen snelheidswet. Een lineair verloop van de snelheid correspondeert met de klinische realiteit, en geeft aanvaardbare resultaten. De klep sluit zich niet zolang de snelheid niet negatief wordt. Volgens de theorie moet er dus een lichte insufficiëntie optreden in het menselijk hart. De efficiëntie van de sluitende beweging neemt toe naarmate de A-piek (atriale contractie) hoger is, en naarmate de helling van de dalende tak van het snelheidsprofiel vlakker verloopt.

De invloed van het getal van Strouhal op het sluitingsproces is analoog aan de invloed die het uitoefent op het openingsproces. Bij stijgende waarden van S wordt het niet-stationair karakter van de stroming belangrijk, wat zich vertaalt in een minder efficiënte klepsluiting, en dus een grotere regurgitatie. Het initieel ventrikelvolume en de klepstraal blijken geen grote invloed uit te oefenen op de sluitende klepbladbeweging.



#### 4. UITBREIDING VAN DE THEORIE

##### 4.1. Inleiding

Lee en Talbot [2] stellen dat het niet mogelijk is om met het stelsel gekoppelde differentiaalvergelijkingen (6) en (7) het openingsproces te beschrijven. De numerieke integratie stuit op een singulariteit voor  $\lambda = 0$  op  $\tau = 0$ . Om dit op te vangen kan men de integratie starten met als beginvoorwaarde  $\lambda = 0.2$  of  $0.3$  op  $\tau = 0$ . Wanneer men dan de integratie doorvoert, merkt men dat de kleppen de volledig geopende stand overschrijden, en "doorslaan" tot een waarde  $\lambda \approx 1.3$  om daarna een sluitende beweging in te zetten. Deze beweging wordt door Lee en Talbot niet waargenomen in hun experimenten, waaruit ze besluiten dat het model niet in staat is het openingsproces te beschrijven. Lee en Talbot zien het niet-visceuze karakter van het model als de belangrijkste oorzaak van dit falen. Zij menen dat visceuze effecten een centrale rol spelen in het openingsproces. Vandaar dat Lee en Talbot voor het beschrijven van het openingsproces een apart model ontwikkelen. Men mag echter niet uit het oog verliezen dat het werk van Lee en Talbot dateert uit 1979, en dat sindsdien veel is gepubliceerd omtrent de beweging van de mitraalklepbladen, geïnspireerd op niet-invasieve Doppler visualisatie. Het in-vitro model waaraan zij hun theoretisch model toetsen, werkt aan een frequentie van amper 20 slagen per minuut waardoor dynamische effecten die in vivo optreden worden afgezwakt. Het menselijk hart in rust heeft een gemiddelde frequentie van 70 slagen per minuut. In-vivo metingen suggereren dat de kleppen bij de opening inderdaad doorslaan, om nadien een evenwichtsstand in te nemen.

Lee en Talbot besluiten dat een niet-visceus model het openingsproces niet kan beschrijven, terwijl het sluitingsproces hiervan geen hinder ondervindt. Nochtans wordt in de eindfase van de klepsluiting het effect van de visceuze wandlaagjes ook belangrijk, net zoals ze dit zijn in de beginfase van het openingsproces.

Al deze bedenkingen hebben ons ertoe aangezet enige vraagtekens te plaatsen achter de, naar ons inziens te voorbarige, conclusie van Lee en Talbot. Vergeet immers niet dat de uitdrukkingen (6) en (7) niets anders zijn dan mathematische vertolkingen van algemeen geldende natuurwetten : het behoud van massa, energie en momentum.

## 4.2. Simulatie van het mitraalklep M-mode echocardiogram

### 4.2.1. Belang

Het stelsel gekoppelde differentiaalvergelijkingen (6) en (7) laat toe vertrekkend van het (dimensieloze) snelheidsprofiel, een geschikte waarde voor het getal van Strouhal en een schatting voor de klepdiameter het verloop van  $\lambda$  in functie van  $r$  te bepalen. Via Doppler snelheidsmetingen is het snelheidsprofiel eenvoudig te meten. Combinatie van het snelheidsprofiel berekend ter hoogte van de kleptippen samen met met het verloop van de doorstroomsectie laat de begroting van het slagvolume en de variatie van het debiet in de tijd toe. Het verloop van de doorstroomsectie in functie van de tijd laat eveneens toe om de theorie van Thomas (zie hoofdstuk 12) uit te breiden naar meer fysiologische omstandigheden.

### 4.2.2. Methode

De singulariteit die optreedt bij de integratie met de beginvoorwaarde  $\lambda(0) = 0$  blijft een probleem. Men kan dit op twee manieren oplossen. Men kan voor waarden van  $\lambda$  gelegen tussen 0 en bijvoorbeeld 0.2 de integratie uitvoeren met de oorspronkelijke bewegingsvergelijking voor het openingsproces, maar dan aangepast aan de afgeknotte kegelgeometrie. Gebruik daartoe (2), en neem aan dat  $u_1 \approx u_2$  zodat :

$$\frac{u_1}{U} \left( \frac{1 - \lambda^2}{\lambda^2} \right) = \frac{S}{3\lambda^2} (1 + 2\lambda)\lambda'$$

of dus dat :

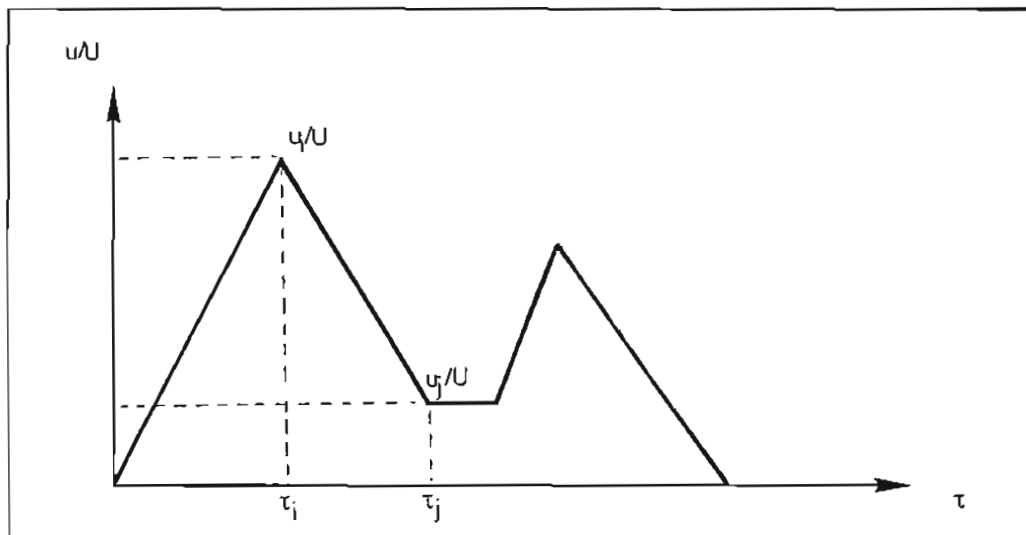
$$\lambda' = \frac{3}{S} \frac{(1 - \lambda^2)}{(1 + 2\lambda)} \left( \frac{u_1}{U} \right) \quad (9)$$

(9) wordt gebruikt zolang  $\lambda < 0.2$  en dit terwijl de snelheidswet stijgend is, dus tijdens het openingsproces. Eenmaal de waarde 0.2 bereikt, wordt de integratie verder gezet met het stelsel differentiaalvergelijkingen (6) en (7).

Een andere methode om de singulariteit bij  $\lambda = 0$  op te vangen, is de integratie starten vanaf waarden van  $\lambda = 0.2$  à  $0.3$ . Deze methode is door Lee en Talbot beproefd, maar ontoereikend bevonden. Zoals verder zal blijken geeft deze tweede methode resultaten die de werkelijkheid beter benaderen.

#### 4.2.3. Beschrijving van het snelheidsprofiel.

Het resultaat van een Doppler snelheidsmeting kan steeds worden herleid tot een aaneenschakeling van rechte lijnstukken. Beschouw het resultaat van één meting gedurende één hartcyclus.



Figuur 11 : Het snelheidsprofiel.

Merk op dat :  $u = 0$  op  $\tau = 0$ ; er gestart wordt met een stijgende tak; de snelheid niet negatief wordt, uitgezonderd voor de laatste sluitende tak.

Het snelheidsverloop in het interval  $[\tau_i, \tau_j]$  wordt beschreven door de rechte

$$\frac{u}{U} = A + B \tau$$

met A en B gegeven door :

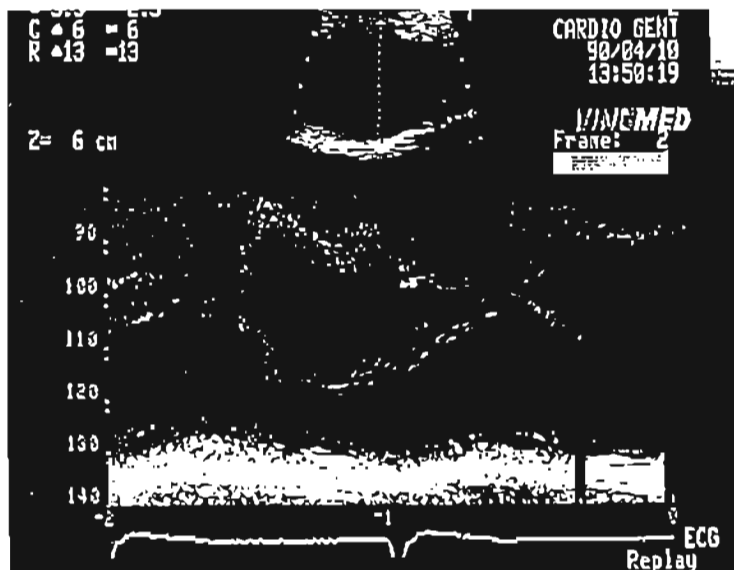
$$A = \frac{u_i \tau_j - u_j \tau_i}{U (\tau_j - \tau_i)} \quad \text{en} \quad B = \frac{u_j - u_i}{U (\tau_j - \tau_i)}$$

Dit snelheidsverloop wordt geïntegreerd tussen de tijdstippen  $s_i$  en  $s_j$ . Voor deze toepassing is een computerprogramma in Quickbasic 4.5 ontwikkeld.

### 4.3. Toepassing

#### 4.3.1. Beschikbare gegevens

De draagkracht van de theorie wordt geïllustreerd aan de hand van de gegevens verkregen via een Doppler snelheidsmeting en bijhorend M-mode echocardiogram van de mitraalklep. De methode is geverifieerd op de beschikbare in-vivo data van zes patiënten. De methode wordt in extenso uitgelegd aan de hand van de gegevens van een patiënt. Het gemeten snelheidsprofiel en bijhorend M-mode echocardiogram zijn weergegeven in figuren 12 en 13.



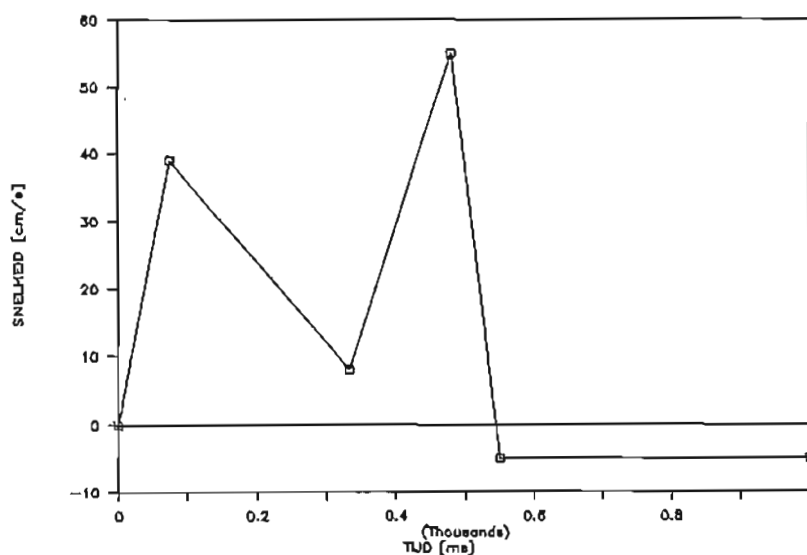
Figuur 12 : Mitraalklep M-mode echocardiogram.



Figuur 13 : Doppler snelheidsprofiel.

#### 4.3.2. Verwerking van de gegevens

Het gemeten snelheidsprofiel wordt voorgesteld door een aaneenschakeling van rechte lijnstukken. De bewerking wordt weergegeven in figuur 14.



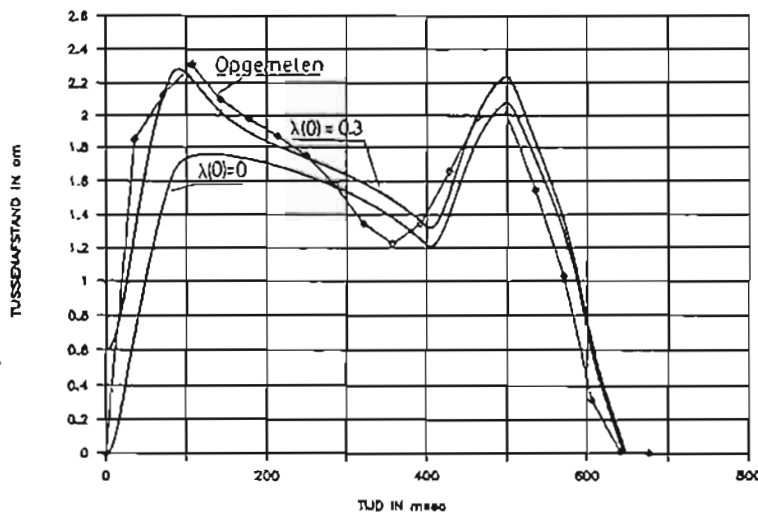
Figuur 14 : Polygonaal snelheidsverloop.

Merk hierbij op dat de snelheid in de laatste dalende tak van de A-piek negatief wordt. Dit is nodig om de klep te laten sluiten. De negatieve tak speelt geen rol meer eenmaal de klep gesloten is, maar wordt opgenomen in het snelheidsprofiel ten behoeve van het programma.

Voor de berekening heeft men een schatting van de straal van de mitraalklep nodig. Deze wordt bekomen via de formule volgens Hatle voor de mitraalklep uitgaande van het gemeten snelheidsprofiel (zie hoofdstuk 6). Men bekomt een waarde voor de mitraalkleppoppervlakte van  $3.2 \text{ cm}^2$ . Indien een cirkelvormige klepopening wordt ondersteld bekomt men een straal van 1.0 cm. Als verticale hoogte van de afgeknotte kegel kan de redelijke waarde van 2 cm worden aangenomen. De volledige hartcyclus bedraagt 1034 milliseconden. Dit betekent een hartfrequentie van 58 slagen/minuut. De maximale snelheid bedraagt 50 cm/s. Het getal van Strouhal bedraagt aldus 0.039. Als begin-ventrikelvolume kan 100 ml worden aangenomen. Indien het ventrikel bolvormig wordt ondersteld, betekent dit een straal van 2.9 cm.

#### 4.3.3. Resultaat van de berekening

In figuur 15 zijn berekende resultaten vergeleken met de gemeten waarde voor de afstand tussen de twee klepbladen. Deze wordt bekomen door op het M-mode echocardiogram de afstand tussen de klepbladen in een aantal discrete punten te meten. De berekening wordt uitgevoerd volgens de twee eerder beschreven methoden, namelijk eenmaal uitgaande van  $\lambda(0) = 0$  en eenmaal van  $\lambda(0) = 0.3$ .



Figuur 15 : Vergelijking van gemeten en gesimuleerd M-mode echocardiogram.

Het onderscheid tussen beide methoden blijkt duidelijk uit figuur 15. Bij andere simulaties wordt een gelijkaardig onderscheid opgemerkt. De methode waarbij de integratie wordt gestart vanaf  $\lambda = 0$  is niet in staat om de snelle opening van de klep die wordt veroorzaakt door de relaxatie van het ventrikel, met doorslag van de klepbladen, te simuleren. De overeenkomst met de gemeten waarden is het best wanneer de integratie wordt gestart bij  $\lambda = 0.3$ . Daarom wordt de voorkeur gegeven aan deze laatste methode.

#### 4.4. Determinerende factoren

De theorie wordt beheerst door de waarde van twee dimensieloze parameters :

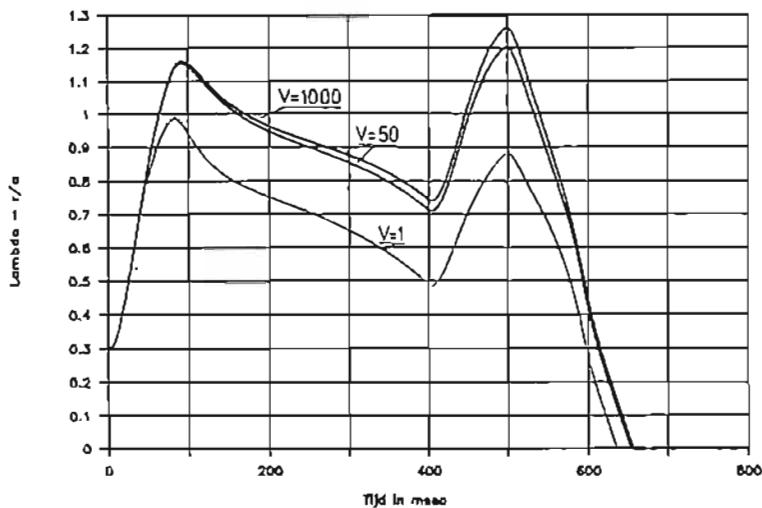
$$S = \frac{1}{U T} \quad \text{en} \quad V = \frac{V_i}{\pi a^2 l}$$

U en T kunnen bepaald of toch behoorlijk geschat worden uit niet-invasieve gegevens, zodat de  $a$ ,  $l$  en  $V$  de variabelen van het probleem zijn. Uit de gegevens van de patiënt blijkt dat  $U = 50$  cm/s en  $T = 1034$  msec.

#### 4.4.1. De dimensieloze parameter V

$V$  wordt bepaald door de waarden van  $V_i$ ,  $a$  en  $l$ . Indien men  $l$  gelijk stelt aan 2 cm,  $a$  laat variëren van 0.2 tot 1.5 cm en  $V_i$  waarden geeft gaande van 15 tot 300 ml betekent dit dat  $V$  theoretisch waarden doorloopt van 1 tot 1000. Het getal van Strouhal neemt onafhankelijk van de andere parameters de constante waarde 0.039 aan.  $V$  krijgt de waarden 1, 50 en 1000. Figuur 16 geeft de resultaten van de berekening.  $V$  heeft geen invloed heeft op de vorm van de curve, maar naarmate  $V$  groter wordt neemt de doorslag van de kleppen zeer snel toe om vervolgens nagenoeg constant te worden.

Dit is een resultaat dat intuïtief kan worden verklaard.  $V$  groot betekent een kleine doorstroomsectie bij een bepaald initieel ventrikelvolume. Een kleine doorstroomopening versterkt de pulserende kracht van de jet, en veroorzaakt aldus een meer brutaal openen van de klep met een doorslaande beweging van de klepbladen als gevolg.

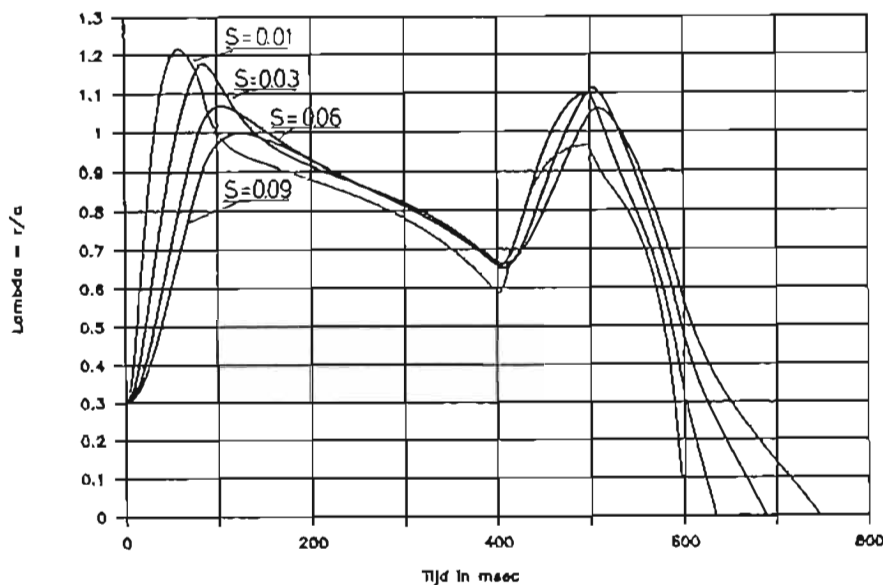


Figuur 16 : Invloed van  $V$ .

Uit de figuur 16 volgt dat geen grote invloed uitoefent op het sluitingsproces, maar wel op de openende beweging. Dit verklaart de gelijkvormigheid van de berekende curven.

#### 4.4.2. Het getal van Strouhal S

Het getal van Strouhal  $S$  wordt bepaald door een karakteristieke lengte  $l$ , een karakteristieke snelheid  $U$  en een karakteristieke tijdsspanne  $T$ . Voor  $U$  neemt men de maximaal optredende snelheid, en  $T$  vertegenwoordigt de duur van een hartcyclus.  $l$  daarentegen is moeilijker te vatten.  $l$  zou kunnen opgevat worden als de lengte van de klepbladen, of de hoogte van de afgeknotte kegel uit de theorie volgens Lee en Talbot. Ons inziens is het opportuun te stellen dat  $l$  de lengte vertegenwoordigt waarover de binnenstromende stroomlijnen parallel blijven. Niettemin blijft het moeilijk  $l$  te bepalen. 2 cm lijkt een redelijke aanname.



Figuur 17 : Invloed van het getal van Strouhal.

$T$  varieert normaal van 1000 msec (60 slagen per minuut) tot 400 msec (150 slagen per minuut) en  $U$  gaat van 60 cm/sec naar 200 cm/sec bij stenotische kleppen.  $S$  schommelt aldus tussen de waarden 0.01 en 0.09. De klepbeving wordt berekend met  $S = 0.01, 0.03, 0.06$  en  $0.09$ ,  $V_i = 100$  ml en de klepstraal  $a$  wordt geschat op 1.0 cm.

Uit de figuur 17 blijkt dat  $S$  zowel de vorm als de numerieke waarden van de curve beïnvloedt. Naarmate  $S$  groter wordt sluit de klep minder snel waardoor het regurgitatievolume toeneemt. Merk eveneens dat naarmate  $S$  verkleint de klepbladen verder uiteenwijken en beter reageren op snelheidswijzigingen.



Dit strookt met de eerder opgedane ervaring dat bij grote  $S$  (belangrijke niet-permanente traagheidseffecten) de klepsluiting minder efficiënt wordt wegens trager reageren op snelheidswijzigingen.

#### 4.5. In-vivo metingen

Tabel 1 geeft een overzicht van de parameters voor de simulatie van het mitraalklep M-mode echocardiogram van vijf patiënten. In de figuur 18 zijn voor deze patiënten achtereenvolgens voorgesteld :

- in-vivo gemeten Doppler snelheidsprofiel, herleid tot een aaneenschakeling van rechte lijnstukken;
- gedigitalizeerde voorstelling van het in-vivo gemeten mitraalklep M-mode echocardiogram, dit wil zeggen de beweging van het voorste en het achterste klepblad waaruit de tussenafstand tussen de toppen van de beide klepbladen wordt berekend;
- vergelijking van de in-vivo gemeten en de berekende afstand tussen de kleptoppen (M-mode).

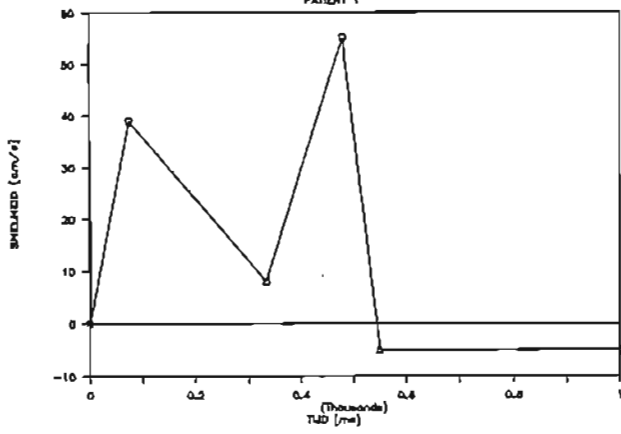
PATIENT NUMMER	1	2	3	4	5
$V_i$ [ml]	25	70	70	50	50
$a$ [cm]	1.05	1.30	1.35	1.23	1.30
$l$ [cm]	2	2	2	2	2
$V$	3.6	6.6	6.1	5.3	4.7
$U$ [cm/s]	55	59	56	76	55
$T$ [msec]	1000	1200	896	980	800
$S$	0.036	0.028	0.040	0.027	0.045

Tabel 1 : Parameters voor simulatie van het mitraalklep M-mode echocardiogram van vijf patiënten.

Uit de merkwaardige overeenkomst tussen gemeten (in vivo) en berekende waarden (simulatie) voor de afstand tussen het voorste en het achterste klepblad (figuur 18) blijkt de degelijkheid van de theorie en de bruikbaarheid van het model.

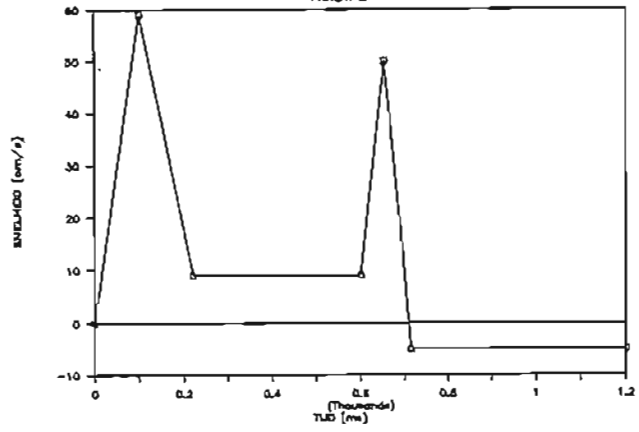
DOPPLER SNELHEIDSPROFIEL

PATIENT 1



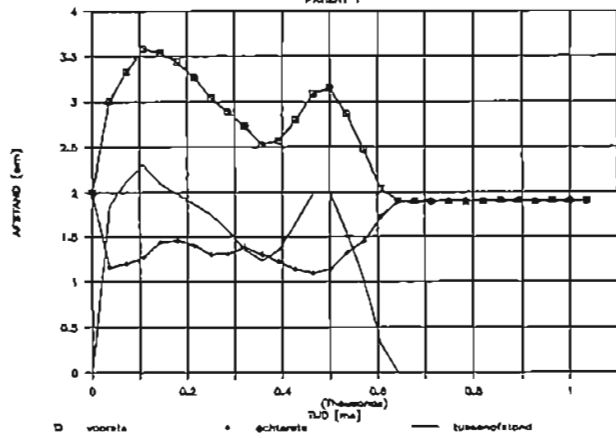
DOPPLER-SNELHEIDSPROFIEL

PATIENT 2



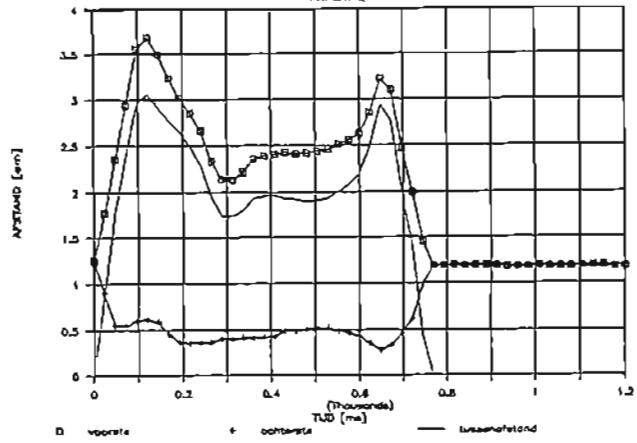
M-MODE ECHOCARDIOGRAM

PATIENT 1



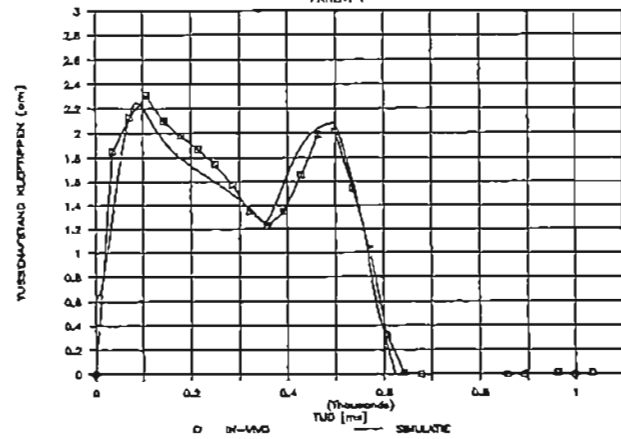
M-MODE ECHOCARDIOGRAM

PATIENT 2



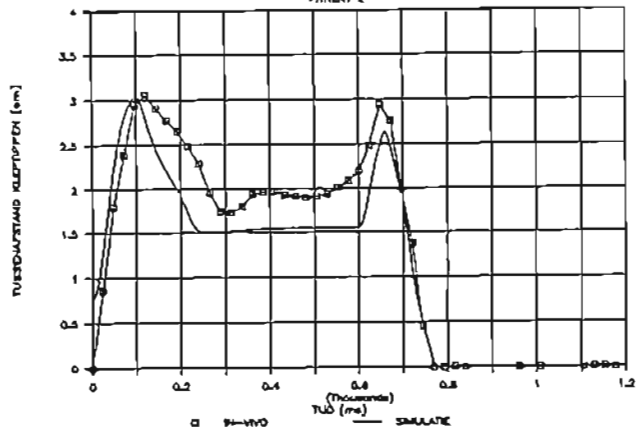
SIMULATIE M-MODE ECHOCARDIOGRAM

PATIENT 1



SIMULATIE M-MODE ECHOCARDIOGRAM

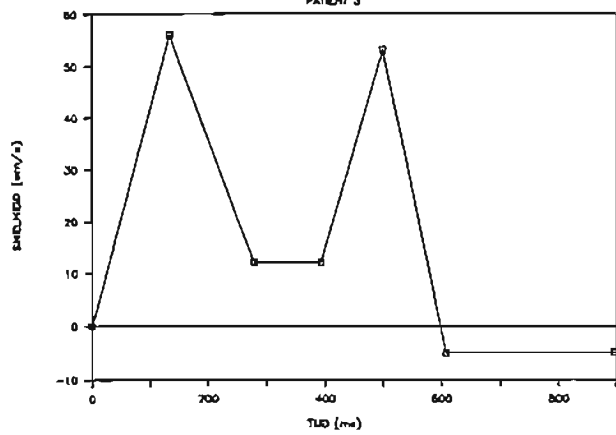
PATIENT 2



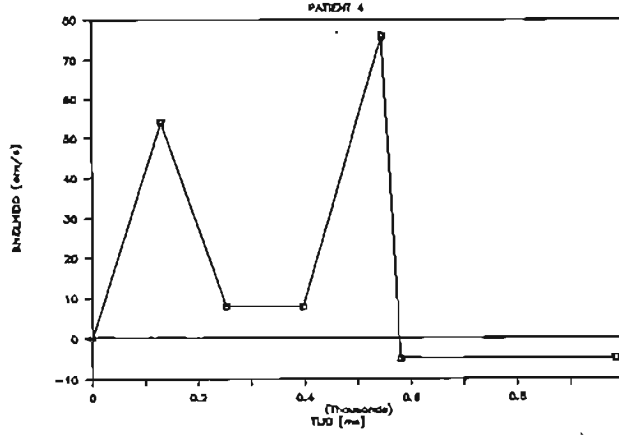
Figuur 18 a : Patiënt 1.

Figuur 18 b : Patiënt 2.

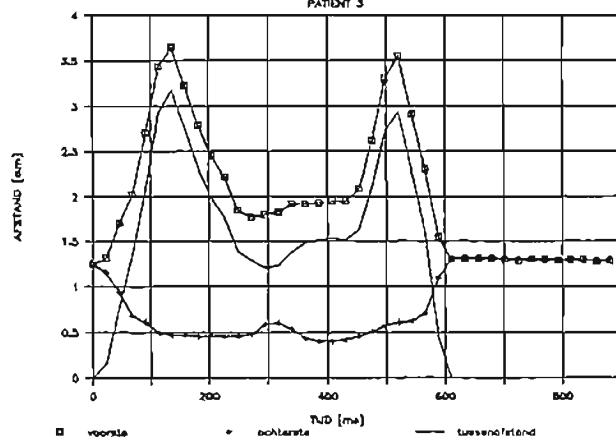
DOPPLER SNELHEIDSPROFIEL



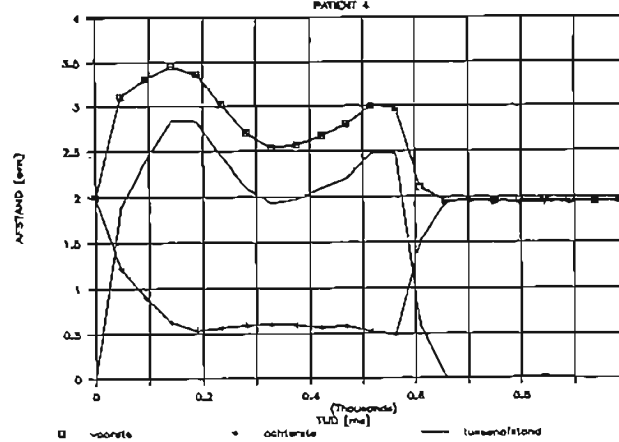
DOPPLER SNELHEIDSPROFIEL



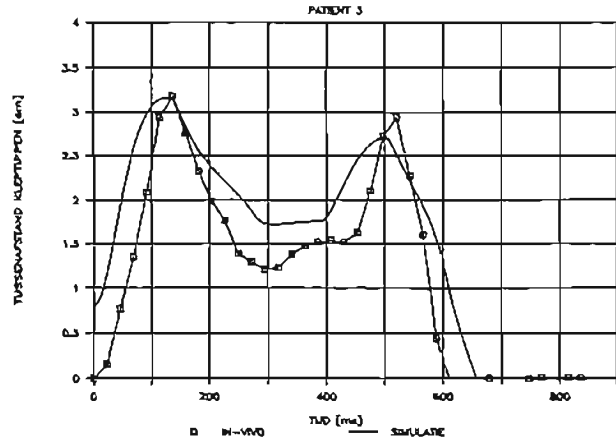
M-MODE ECHOCARDIOGRAM



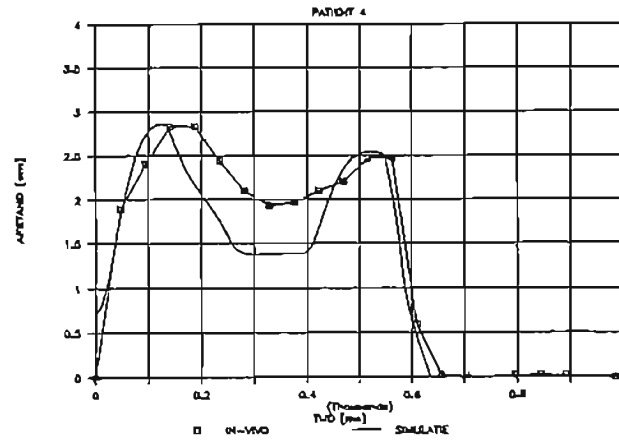
M-MODE ECHOCARDIOGRAM



SIMULATIE M-MODE ECHOCARDIOGRAM

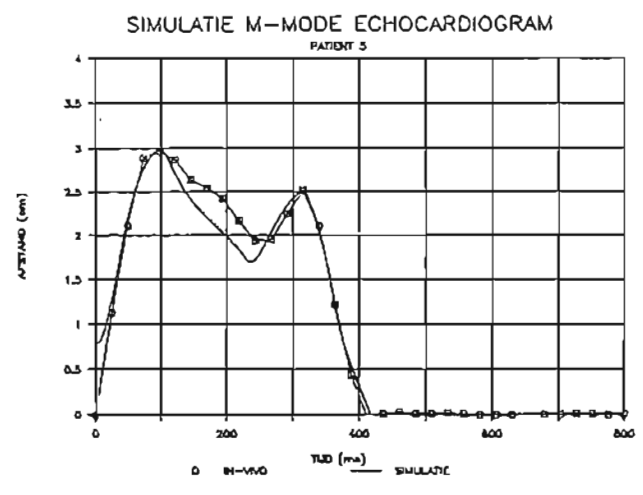
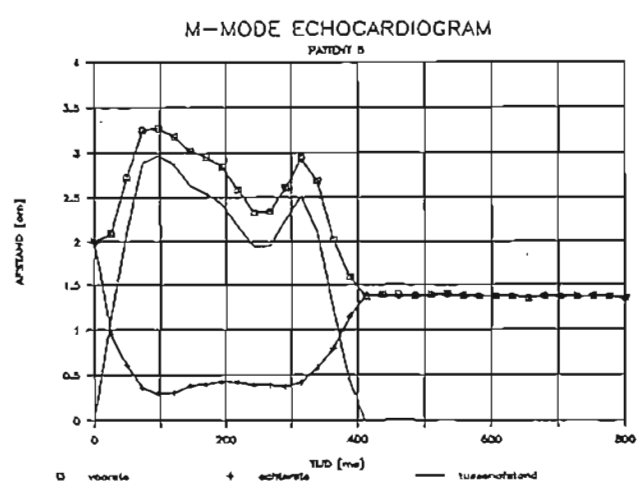
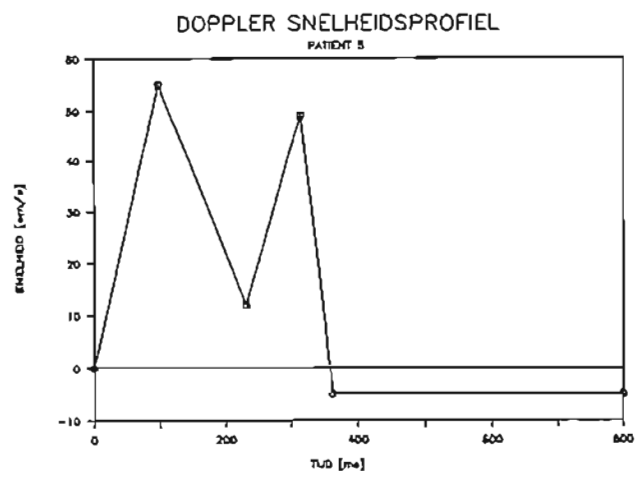


SIMULATIE M-MODE ECHOCARDIOGRAM



Figuur 18 c : Patient 3.

Figuur 18 d : Patient 4.



Figuur 18 e : Patiënt 5.

## 5. BESLUIT

### 5.1. Het model

De theorie van Lee en Talbot [2] is hier succesvol uitgebreid tot een mathematisch model dat toelaat het mitraalklep M-mode echocardiogram te simuleren uitgaande van een gemeten Doppler snelheidsprofiel, een schatting van de straal van de cirkelvormige onderstelde mitraalklep (via planimetrie op een twee-dimensionaal echobeeld of bijvoorbeeld de formule van Hatle), een aanname van het initiële ventrikelvolume en de hoogte van de afgeknotte kegel als modellering van het mitraalapparaat. Uit de overeenkomst tussen gemeten (in-vivo) en berekende waarden (simulatie) voor de afstand tussen het voorste en achterste klepblad blijkt de degelijkheid van de theorie en de bruikbaarheid van het model.

### 5.2. De opening van de mitraalklep

Hoe groter de beginsnelheid van het bloed in de mitraalring, hoe steiler de stijgende tak van de E-piek in het Doppler snelheidsprofiel en hoe groter het getal van Strouhal of met andere woorden hoe meer de stroming afwijkt van de stationaire stroming, hoe minder efficiënt de klepopening geschiedt, dit wil zeggen hoe kleiner de openingsgraad op het ogenblik van de maximale snelheid.

Voor een gegeven initieel ventrikelvolume versterkt een kleine mitraalopening (dit betekent een grotere waarde van de dimensieloze parameter  $V$ ) de jetwerking van de vulling van het linker ventrikel waardoor een meer brutaal openen van de klep optreedt met een doorslaande beweging van de klepbladen als gevolg.

### 5.3. De sluiting van de mitraalklep

De mitraalklep sluit zich niet zolang de snelheid niet negatief wordt. De theorie toont aan dat in het menselijk hart een lichte insufficiëntie moet optreden bij de sluiting van de mitraalklep.

De efficiëntie van de sluitende beweging van de mitraalklep neemt toe naarmate de atriale contractie sterker is, en naarmate de dalende tak van het snelheidsprofiel vlakker verloopt. Bij stijgende waarden van het getal van Strouhal wordt het niet-stationaire karakter van de stroming belangrijk, wat zich vertaalt in een minder efficiënte klepsluiting en dus een grotere regurgitatie. Het initieel ventrikelvolume en de klepstraal blijken geen grote invloed uit te oefenen op de efficiëntie van de sluitende klepbladbeweging.

## 6. REFERENTIES

### 1. BELLHOUSE B.J.

The fluid mechanics of heart valves; Cardiovascular Fluid Dynamics; Bergel D.H., Academic press, vol. A : 261-285; 1972.

### 2. LEE C.S.F., TALBOT L.

A fluid-mechanical study of the closure of the heart valves; J. of Fluid Mechanics 91 : 41-43; 1979.

## HOOFDSTUK 12

---

### HET MODEL VAN THOMAS :

---

### PARAMETERONDERZOEK EN UITBREIDING

---

#### 1. INLEIDING

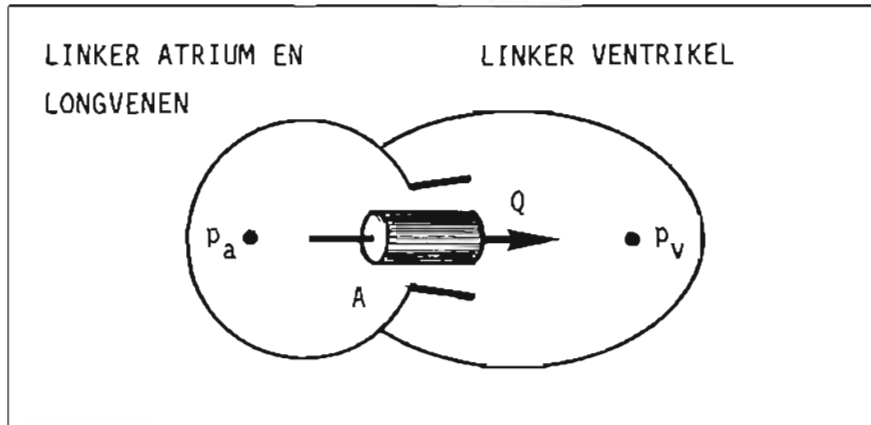
In het linkerhart stroomt bloed van het linker atrium naar het linker ventrikel doorheen de mitraalklep. Het regelmatig contraheren en relaxeren van atrium en ventrikel zorgen, samen met de elastische eigenschappen van het spierweefsel, voor de instelling en regeling van het juiste en benodigde drukverschil tussen atrium en ventrikel, wat resulteert in een welbepaald stromingspatroon doorheen de mitraalklep.

Thomas en anderen ([10],[11],[12]) ontwikkelden een mathematisch model dat toelaat om uitgaande van de elastische eigenschappen van de hartholten het debiet doorheen de constant onderstelde mitraalopening te begroten tijdens de snelle vullingsfase, samen met het drukverloop in atrium en ventrikel. De theorie blijkt goed in staat te zijn om voorspellingen te maken in een in-vitro model, maar praktische toepasbaarheid in-vivo blijft in gebreke.

Het model van Thomas vereist de kennis van de elastische eigenschappen van het systeem, om zodoende voorspellingen te maken omtrent het mitraaldebiet, en de atriale en ventriculaire druk. Vanuit klinisch oogpunt is het veel interessanter om uitgaande van waargenomen snelheden, en dus debieten bij gekende doorstroomsectie, een schatting te maken van de elastische eigenschappen van atrium en ventrikel, vertaald in termen van compliantie. In dit hoofdstuk wordt het model van Thomas uitgebreid tot een in-vivo praktisch bruikbaar model.

## 2. MODELLERING VAN DE TRANSMITRAALSTROMING

Het linkerhart wordt in eerste instantie gemodelleerd als een systeem bestaande uit twee kamers, van elkaar gescheiden door een wand met een cirkelvormige opening : het linker atrium en het linker ventrikel met elkaar verbonden via de mitraalklep.



Figuur 1 : Het model van Thomas [12].

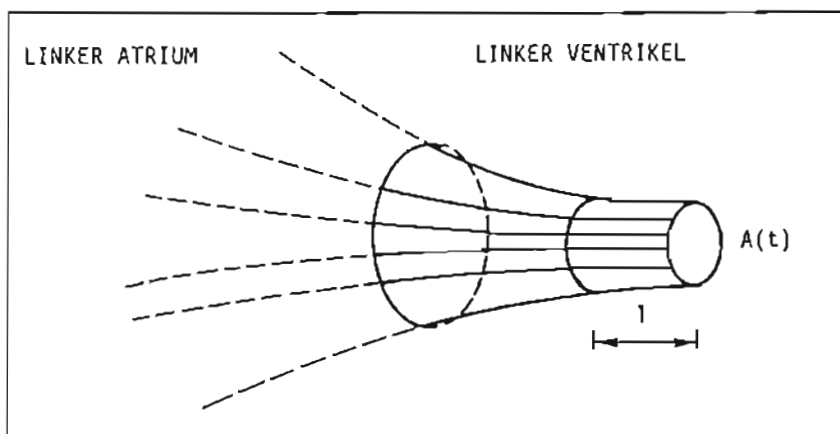
Het linker atrium vormt samen met de longvenen één enkele elastische kamer die het volledig slagvolume in systole ontvangt van het rechter ventrikel. In diastole wordt het slagvolume doorheen de mitraalklep naar het linker ventrikel gestuwd. De elasticiteit van atrium en ventrikel worden vertaald in termen van compliantie (zie verder). De compliantie van het linker atrium en ventrikel worden voorgesteld door  $C_a$  en  $C_v$ . Thomas modelleert de quasi-permanente stroming doorheen een constant onderstelde mitraalklepopening tijdens de snelle vulling van het linker ventrikel. In dit hoofdstuk wordt een uitbreiding van het model voorgesteld naar niet-permanente transmitraalstroming doorheen een variërende mitraalklepopening tijdens de volledige diastole, inclusief de atriale contractie.



### 3. DE SYSTEEMVERGELIJKINGEN

#### 3.1. Methode

Beschouw een stroombuisje met lengte  $l$  en een in de tijd veranderlijke sectie  $A(t)$  ter hoogte van de opening tussen de twee hartkamers. Het stroombuisje is een cilindervormig regeloppervlak, gevormd door de buitenste stroomlijnen van de stroming doorheen de mitraalklep. De sectie  $A(t)$  is de ingesnoerde sectie van de stroming doorheen de opening. De lengte  $l$  wordt constant ondersteld.



Figuur 2 : De stroming van atrium naar ventrikel.

De inhoud van het stroombuisje wijzigt voortdurend tijdens de diastole. Op het stroombuisje kan de wet van behoud van impuls worden toegepast. Samen met de aanname van een druk-volume verband voor atrium en ventrikel leidt dit tot een stelsel van drie differentiaalvergelijkingen die de transmitraalstroming en de variatie van de drukgradiënt in het linkerhart gedurende de diastole beschrijven.

#### 3.2. De algemene basisvergelijking

Wanneer wordt aangenomen dat de druk in de hartkamers gelijkmatig verdeeld is in de ruimte, kan gebruik worden gemaakt van een "lumped-model", waarin het atrium en het ventrikel worden gekarakteriseerd door twee punten, waartussen een stroming bestaat. "Lumped" betekent dat ruimtelijk verdeelde grootheden, zoals bijvoorbeeld de atriale druk, worden samengevoegd tot één

parameter, bijvoorbeeld  $p_a$ . Mathematisch wordt dit vertolkt door enkel de afgeleiden naar de tijd in rekening te brengen. Het probleem is herleid naar een één-dimensionale vorm en bevat drie onbekenden : de atriale druk  $p_a$  [mmHg]; de ventriculaire druk  $p_v$  [mmHg]; het debiet  $Q$  [ml/sec].

Het debiet  $Q$  is gekoppeld aan de gemiddelde snelheid  $u$  in de ingesnoerde sectie  $A$  via de formule :

$$Q(t) = A(t) u(t) \quad (1)$$

De sectie  $A(t)$  wordt uitgedrukt in  $\text{cm}^2$ , en de gemiddelde snelheid  $u(t)$  in  $\text{cm/sec}$ .

De massa fluïdum die wordt omsloten door het stroombuisje is eveneens functie van de tijd, en wordt voorgesteld door  $m(t)$ . Algemeen geldt de wet van behoud van impuls :

$$\frac{d}{dt} (m u) = F$$

of uitgewerkt :

$$u \frac{dm}{dt} + m \frac{du}{dt} = 0 \quad (2)$$

Voor een constante  $m$  herleidt (2) zich tot de tweede wet van Newton :

$$F = m a$$

waarin  $a$  de versnelling of  $\frac{du}{dt}$  voorstelt.

Voor het cilindrische stroombuisje met straal  $r(t)$  en een constante lengte  $l$ , en voor een onsamendrukbaar fluïdum met constante dichtheid  $\rho$  geldt :

$$m(t) = \rho l A(t)$$

$$m(t) = \rho l \pi r^2(t)$$

Gebruik makend van (1) kan (2) worden herschreven als

$$F = 2\pi r \rho l \frac{dr}{dt} \frac{Q}{\pi r^2} + \pi r^2 \rho l \left( \frac{1}{\pi r^2} \frac{dQ}{dt} - \frac{1}{\pi^2 r^4} Q 2\pi r \frac{dr}{dt} \right)$$

$$F = \frac{2 \rho l}{r} \frac{dr}{dt} Q + \rho l \frac{dQ}{dt} - \frac{2 \rho l}{r} \frac{dr}{dt} Q \quad (3)$$

$$F = \rho l \frac{dQ}{dt}$$

In deze betrekkingen is  $F$  de som van alle krachten die werken op de beschouwde stroombuis, positief gerekend indien ze werken in de zin van het atrium naar het ventrikel.  $F$  kan dus ook worden geschreven als

$$F = p_a A - p_v A - R \quad (4)$$

waarin  $R$  de som is van alle weerstandskrachten die de bloedstroming tegenwerken.

De combinatie van (3) en (4) levert de basisvergelijking (5) :

$$\rho l \frac{dQ}{dt} = p_a A - p_v A - R \quad (5)$$

### 3.3. De stromingsweerstand $R$

De aangrijpende kracht wordt tegengewerkt door drie weerstanden de convectieve weerstand  $R_c$ , de visceuze weerstand  $R_v$  en de niet-permanente weerstand  $R_p$ . De convectieve weerstand  $R_c$  is een gevolg van de omzetting van druk in snelheid tijdens de versnelling van het bloed doorheen de mitraalopening. De visceuze weerstand  $R_v$  is te wijten aan het visceuze gedrag van het bloed, en de weerstand  $R_p$  wordt veroorzaakt door het niet permanent zijn van de stroming.

### 3.3.1. De convectieve weerstand $R_c$

Een stroomlijn is een lijn die op een bepaald ogenblik in elk van haar punten rakend is aan de snelheidsvectoren. De bewegingsvergelijking langsheen een stroomlijn wordt gegeven door de vergelijking van Bernoulli :

$$\Delta \left[ z + \frac{p}{\rho g} + \frac{v^2}{2g} + \frac{1}{g} \int_0^s \frac{\partial v}{\partial t} ds + f \right] = 0 \quad (6)$$

In (6) zijn 1 en 2 twee punten van de stroomlijn op een afstand  $s$  van elkaar gelegen, waarbij  $s$  langs de stroomlijn wordt gemeten. Verder is

- $z$  : de potentiële energie per gewichtseenheid vloeistof;
- $\frac{p}{\rho g}$  : de drukenergie per gewichtseenheid vloeistof;
- $\frac{v^2}{2g}$  : de kinetische energie per gewichtseenheid vloeistof;
- $\frac{1}{g} \int_0^s \frac{\partial v}{\partial t} ds$  : de niet-permanente term te wijten aan de verandering van kinetische energie;
- $\Delta \frac{F}{1}$  : de ladingsverliezen tussen 1 en 2.

Onderstel permanente beweging en een volmaakt fluïdum, waardoor (6) kan worden vereenvoudigd tot

$$\Delta \left[ z + \frac{p}{\rho g} + \frac{v^2}{2g} \right] = 0$$

Langsheen een horizontale stroomlijn ( $z_1 = z_2$ ) is de snelheid in het linker atrium ( $v_1$ ) verwaarloosbaar tegenover de snelheid in de mitraalklep ( $v_2$ ).

$$p_1 - p_2 = \frac{\rho}{2} (v_2^2 - v_1^2)$$

en aangezien  $v_1 \ll v_2$  mag  $v_1 \approx 0$  worden gesteld, zodat

$$\Delta p = \frac{\rho v_2^2}{2}$$

of algemeen

$$\Delta p = \frac{\rho v^2}{2} = \frac{\rho Q^2}{2A^2}$$

Indien men stelt dat :  $\Delta p = R_c Q^2$

kan hieruit  $R_c$  worden bepaald :  $R_c = \rho/2A^2$  (7)

Men krijgt een idee omtrent de grootte van de drukval veroorzaakt door convectieve verliezen door volgend voorbeeld uit te werken.

Stel  $v = 70$  cm/sec = 0.7 m/sec en  $\rho = 1050$  kg/m<sup>3</sup>, waaruit  $\Delta p = 257$  N/m<sup>2</sup> en gelet op de omrekening 1 mmHg = 133.4 N/m<sup>2</sup> bedraagt  $\Delta p$  1.9 mmHg.

### 3.3.2. De niet-permanente weerstand $R_p$

Om tot  $R_c$  te komen wordt in (6) de term

$$\rho \int_0^s \frac{\partial v}{\partial t} ds$$

verwaarloosd. Deze term beschrijft de drukval te wijten aan de versnelling of vertraging die de vloeistof ondergaat ten gevolge van de variaties van het debiet. Indien men onderstelt dat de versnelling enkel functie is van de tijd, en niet van de plaats op het kleine stukje stroomlijn met lengte  $l$ , dan kan de integraal worden herschreven als

$$R_p = \rho \int_0^l \frac{\partial v}{\partial t} ds = \rho l \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{Q}{A} \right) \quad (8)$$

$$R_p = \rho l \left( \frac{1}{\pi r^2} \frac{\partial Q}{\partial t} - Q \frac{2 \pi r}{\pi^2 r^4} \frac{dr}{dt} \right)$$

Aangezien enkel veranderingen in de tijd beschouwd worden, geldt er :

$$R_p = \frac{\rho l}{\pi r^2} \left( \frac{dQ}{dt} - 2 \frac{Q}{r} \frac{dr}{dt} \right)$$

$$R_p = R_p' \frac{dQ}{dt} + R_p'' Q$$

met  $R_p' = \frac{\rho l}{\pi r^2}$  en  $R_p'' = - \frac{2\rho l}{\pi r^3} \frac{dr}{dt}$

$R_p$  bevat een gedeelte dat evenredig is met  $Q$  en een gedeelte dat evenredig is met  $\frac{dQ}{dt}$ . Bij de klepopening is  $\frac{dr}{dt}$  positief en wordt  $R_p$  afgezwakt. Bij klepsluiting versterken beide elkaar.

De verwaarlozing van deze term kan aanleiding geven tot grote onderschatting van de drukval over de mitraalklep. Onderstel dat de vloeistof met een constante versnelling wordt versneld van een snelheid nul tot zijn maximale snelheid. Deze hypothese is meer dan redelijk gezien het quasi polygonale snelheidsprofiel dat via Doppler snelheidsmetingen wordt verkregen (zie hoofdstuk 11). Indien men aanneemt dat de sectie van de stroombuis constant blijft, herleidt de niet-permanente weerstand zich tot :

$$R_p = \Delta p = \rho l a$$

De lengte van de stroombuis valt moeilijk te bepalen, maar 2 cm is een redelijke waarde [10]. Indien de maximale snelheid 0.7 m/sec wordt bereikt na 0.1 sec, dan is de versnelling  $a = 7 \text{ m/sec}^2$ . Hieruit volgt :

$$R_p = (1050 \text{ kg/m}^3) (7 \text{ m/sec}^2) (0.02 \text{ m}) = 147 \text{ N/m}^2 = 1.1 \text{ mmHg}$$

De drukval bedraagt aldus 1.1 mmHg en is van dezelfde grootte-orde als deze veroorzaakt door convectieve verliezen.

### 3.3.3. De visceuze weerstand $R_v$

Zoals bij de formule van Poiseuille voor laminaire stroming doorheen een stijve cirkelvormige buis kan men algemeen schrijven :

$$\Delta p = R_v Q \quad (9)$$

waarin  $R_v$  de visceuze weerstand voorstelt.

De visceuze weerstand is meestal te verwaarlozen. Enkel in geval van grote snelheden en kleine doorstroomsecties, zoals bij mitraalklepstenose, speelt de visceuze wrijving enige rol. Deze term wordt opgenomen in de vergelijking voor de volledigheid maar wordt niet in rekening gebracht.

### 3.4. De algemene stromingsvergelijking

Met de kennis van R kan de bewegingsvergelijking (5) worden hervormd :

$$\rho l \frac{dQ}{dt} = \pi r^2 \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q - R_p \right)$$

$$\rho l \frac{dQ}{dt} = \pi r^2 \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q \right) - \frac{\rho l}{\pi r^2} \frac{dQ}{dt} \pi r^2$$

$$+ \pi r^2 \frac{2 \rho l}{\pi^2 r^4} \pi r \frac{dr}{dt} Q$$

waaruit

$$2 \rho l \frac{dQ}{dt} = \pi r^2 \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q - R_{p//} Q \right)$$

of

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{\pi r^2}{2 \rho l} \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q - R_{p//} Q \right) \quad (10)$$

Met de kennis van  $p_a$ ,  $p_v$  en  $A(t)$  levert (10) na integratie het verloop van het debiet Q in functie van de tijd.

### 3.5. Het druk-volume verband

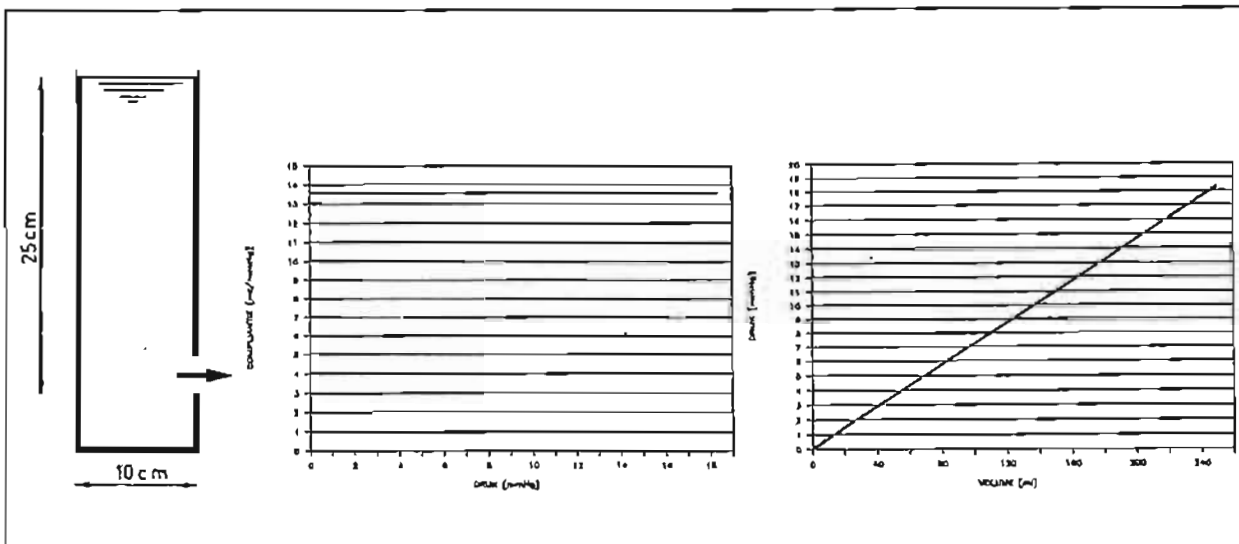
#### 3.5.1. Algemeen

De mogelijkheid om bloed te stockeren wordt gedefinieerd door het verband tussen de infinitesimale volumeverandering  $dV$ , en de hierdoor veroorzaakte drukvariatie  $dp$ . Dit verband bepaalt de compliantie C van het systeem :

$$C = \frac{dV}{dp} \quad (11)$$

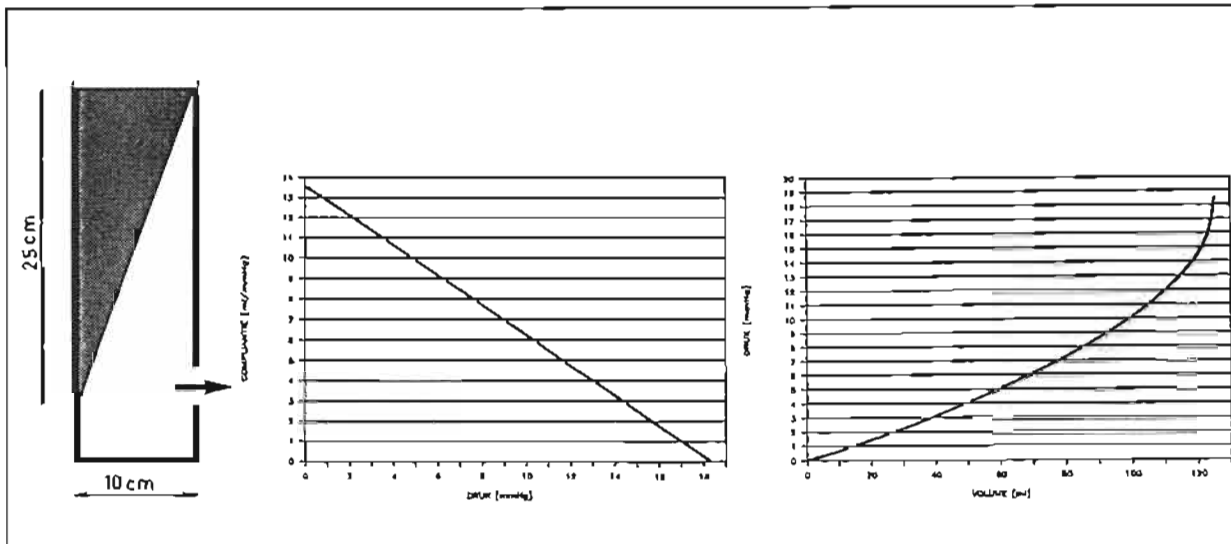
De compliantie is de verhouding van een volumevariatie tot de drukvariatie die door deze volumevariatie wordt veroorzaakt. De compliantie wordt in de medische literatuur uitgedrukt in ml/mmHg.

Het belang van de vooropgestelde definitie van compliantie op het druk-volume verband wordt aangetoond met onderstaand eenvoudig fysisch model [10]. Beschouw een reservoir (doorsnede  $10 \text{ cm}^2$ , lengte  $10 \text{ cm}$ , breedte  $1 \text{ cm}$ ) gevuld met water. De vloeistofhoogte bedraagt  $25 \text{ cm}$  ten overstaan van het zwaartepunt van de zijdelingse opening (figuur 3a). Wegens de constante horizontale doorsnede van het reservoir is de compliantie constant ( $13.6 \text{ ml/mmHg}$ ) en verloopt het druk-volume verband lineair. Een veranderlijke compliantie kan bekomen worden door de dwarsdoorsnede te laten variëren met de hoogte. Daar bij stijgende druk (dit is een grotere vloeistofhoogte boven de opening) de stijfheid van een hartkamer toeneemt (dit is een dalende compliantie) moet de dwarsdoorsnede afnemen bij toenemende vloeistofhoogte. In figuur 3b is bijvoorbeeld een lineaire afname aangenomen van de dwarsdoorsnede bij toenemende vloeistofhoogte. Dit betekent een lineair dalende compliantie en een steiler verloop van het druk-volume verband bij hogere volumes :



Figuur 3a : Constante compliantie bij toenemende druk en bijhorend druk-volume verband.





Figuur 3b : Lineaire dalende compliantie bij toenemende druk en bijhorend druk-volume verband.

Onderstel dat op ieder tijdstip de druk in het linker atrium en ventrikel functie zijn van de respectievelijke volumes :  $p_a = f(V_a)$  en  $p_v = f(V_v)$  (druk-volume verband). Hieruit volgt :

$$\frac{dp_a}{dt} = \frac{dp_a}{dV_a} \frac{dV_a}{dt} = - \frac{Q}{C_a} \quad (12)$$

$$\frac{dp_v}{dt} = \frac{dp_v}{dV_v} \frac{dV_v}{dt} = \frac{Q}{C_v} \quad (13)$$

Het minteken in de vergelijking 12 is een gevolg van een volumedaling in het linker atrium.

### 3.5.2. Het linker atrium

Het meest eenvoudige druk-volume verband is een lineair verband. Een meer realistische uitdrukking voor het druk-volumeverband voor het linker atrium is een exponentiële wet van de vorm :

$$p = p_0 e^{aV}$$

waarin  $p_0$  de druk in de kamer voorstelt bij een nul-volume en  $V$  het volume van de hartkamer.

De compliantie  $C$  wordt gedefinieerd als :

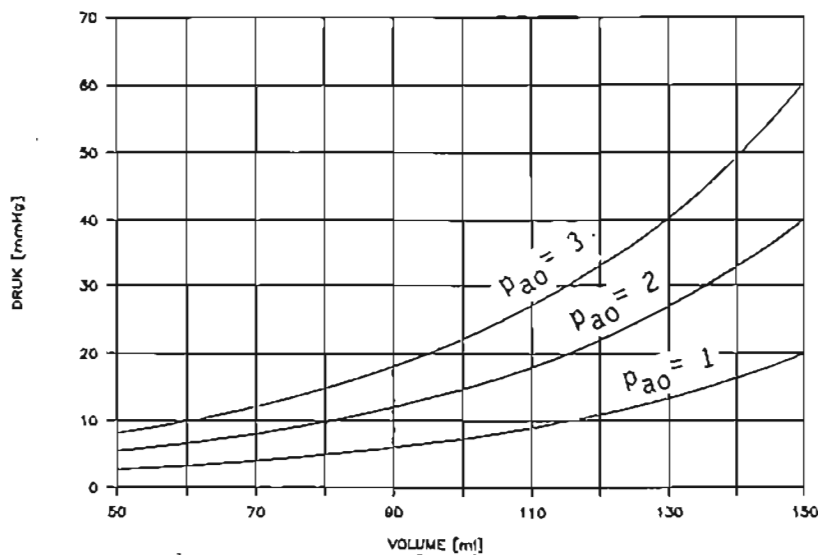
$$C = \frac{dV}{dp} = \frac{1}{\alpha p}$$

De constante  $\alpha$  heeft als dimensie  $1/\text{ml}$ .

Deze exponentiële wet kan worden toegepast op het linker atrium, inclusief de longvenen zodat :

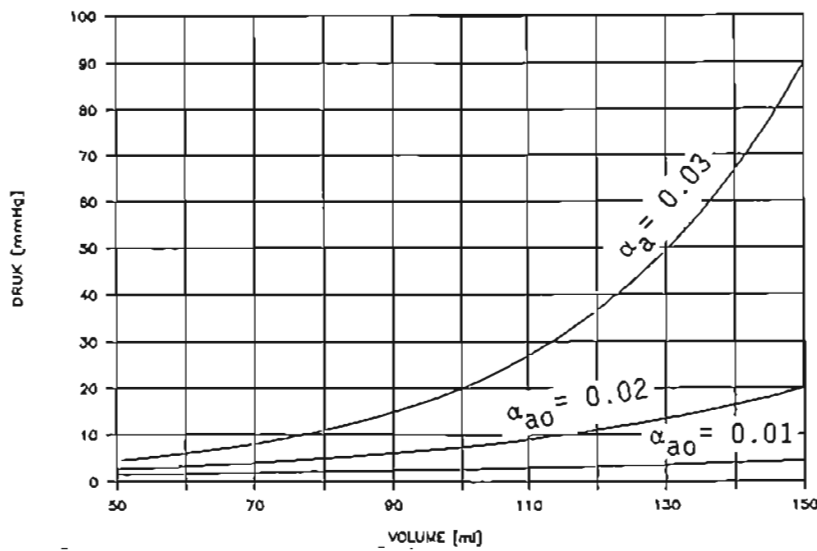
$$p_a = p_{oa} e^{\alpha_a V_a} \quad (14)$$

Wijziging van  $p_{oa}$  wijzigt alle drukken met eenzelfde factor bij gelijke volumes. De drukcurven zijn gelijkvormig. In figuur 4 is  $\alpha_a = 0.02 \text{ l/ml}$  en varieert  $V_a$  tussen 50 en 150 ml.  $p_{oa}$  wordt gelijk gesteld aan respectievelijk 1, 2 en 3 mmHg.



Figuur 4 : Invloed van  $p_{oa}$  op het atriale druk-volume verband.

In figuur 5 wordt de invloed van  $\alpha_a$  voorgesteld :  $\alpha_a$  varieert van 0.01 tot 0.03  $1/\text{ml}$  of een variatie van de compliantie respectievelijk van 100 tot 33.3  $\text{ml}/\text{mmHg}$ . Het volume varieert van 50 tot 150 ml en  $p_{oa}$  wordt gelijk gesteld aan 1 mmHg. De waarde van de stijfheid oefent duidelijk een invloed uit op de vorm van de curven. De druk stijgt zeer snel met toenemende stijfheid (dalende compliantie), zodat in-vivo  $\alpha_a$  steeds kleiner blijft dan 0.03  $\text{mmHg}/\text{ml}$ .



Figuur 5 : Invloed van  $\alpha_a$  op het atriale druk-volume verband.

Uit (14) volgt :

$$\frac{dp_a}{dV_a} = \alpha_a p_{oa} e^{\alpha_a V_a}$$

of

$$\frac{dp_a}{dV_a} = \alpha_a p_a$$

en dus

$$C_a = \frac{dV_a}{dp_a} = \frac{1}{\alpha_a p_a}$$

(12) kan herschreven worden als :

$$\frac{dp_a}{dt} = -Q \frac{1}{C_a}$$

$$\frac{dp_a}{dt} = -\alpha_a Q p_a \quad (15)$$

Om de actie van de atriale contractie in te bouwen moet van dit druk-volume verband worden afgezien, omdat de tijd niet expliciet optreedt. De atriale contractie zorgt ervoor dat vanaf het tijdstip van contractie  $t_{AC}$  de druk in het atrium geleidelijk stijgt, en dit terwijl het volume van het atrium verder afneemt. Na  $T_c$  msec bereikt de contractie een maximum, zodat ook de atriale druk dan maximaal wordt. De atriale actie verloopt S-vormig (zie figuur 6). De eenvoudigste functie die een dergelijk verloop vertoont is de parabool van de derde graad [1] :

$$p_a = p_{oa} e^{\alpha_a V_a} \left( 1 + 3K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2 - 2K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^3 \right) \quad (16)$$

voor  $t_{AC} \leq t \leq t_{AC} + T_c$ .

Vergelijking (16) vertegenwoordigt de actie van de atriale contractie die aanvangt op een tijdstip  $t_{AC}$  en gedurende de tijdsperiode  $T_c$  voortschrijdt. Onderstel dat de contractie plaatsvindt zonder volumevariatie. Op tijdstip  $t_{AC}$  (aanvang van de atriale contractie) wordt  $p_a$  gegeven door :

$$p_a = p_{oa} e^{\alpha_a V_a}$$

Op het einde van de contractie op  $t_{AC} + T_c$  is  $p_a$  toegenomen tot

$$p_a = p_{oa} e^{\alpha_a V_a} (1 + K)$$

$$1 + K = \frac{p_a(t_{AC} + T_c)}{p_a(t_{AC})}$$

De dimensieloze parameter  $K$  is een maat voor het vermogen van het spierweefsel om bij een isovolumentrische contractie de druk te doen stijgen.

De druk  $p_a$  is nu functie van het volume en van de tijd :  $p_a = f(V_a, t)$

zodat :

$$\frac{dp_a}{dt} = \frac{\partial p_a}{\partial V_a} \frac{\partial V_a}{\partial t} + \frac{\partial p_a}{\partial t}$$

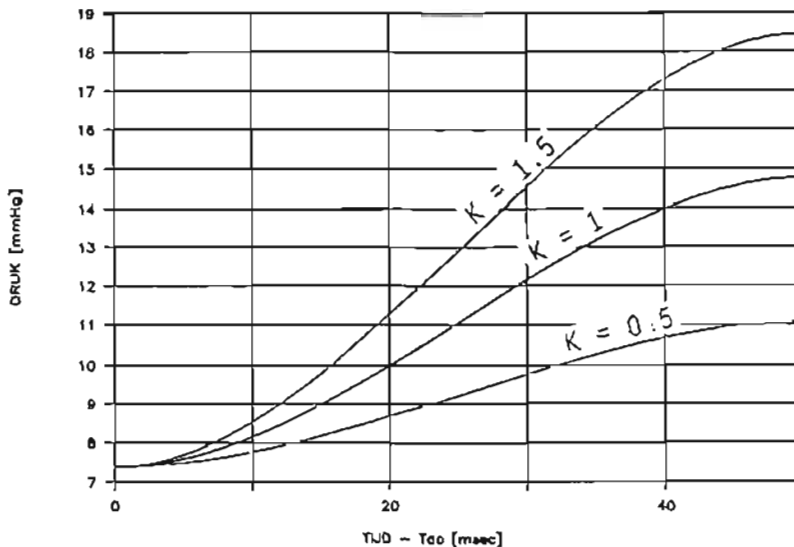
$$\frac{dp_a}{dt} = - \frac{Q}{C_a} + \frac{\partial p_a}{\partial t}$$

Toegepast op (16) levert dit :

$$\frac{dp_a}{dt} = - \alpha_a p_a Q + p_{oa} e^{\alpha_a V_a} \left( \frac{6K}{T_c} \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right) - \frac{6K}{T_c} \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2 \right)$$

$$\frac{dp_a}{dt} = -\alpha_a p_a Q + \frac{K}{T_c} p_a \frac{6 \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right) - 6 \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2}{1 + 3K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right) - 2K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^3} \quad (17)$$

Over de ganse duur van een hartcyclus wordt (17) aangenomen, waarbij  $K = 0$  wordt gesteld voor  $t \leq t_{AC}$  en voor  $t \geq t_{AC} + T_c$ . Het effect van de atriale contractie wordt geïllustreerd in figuur 6. In deze figuur is  $V = 100$  ml,  $p_{oa} = 1$  mmHg,  $\alpha_a = 0.02$  l/ml,  $T_c = 50$  msec en  $K = 0.5, 1$  en  $1.5$ . Merk op dat  $t = t_{AC} + T_c$  de druk in het atrium is toegenomen van  $7.4$  mmHg naar respectievelijk  $7.4(1 + K) = 11.1, 14.8$  en  $18.5$  mmHg.



Figuur 6 : Invloed van de parameter  $K$  (atriale contractie) op de druk.

Vergelijking (17) bevat eveneens twee tijdsparameters  $t_{AC}$  en  $T_c$ .  $t_{AC}$  is het tijdstip van de aanvang van de atriale contractie en kan afgelezen worden op het EKG of het Doppler snelheidspatroon bij in-vivo metingen.  $T_c$  stelt de duur van de contractie voor en kan gelijk worden genomen aan de tijd gedurende welke het bloed wordt versneld onder invloed van de atriale contractie.  $T_c$  kan in-vivo ook niet-invasief worden afgeleid uit de Doppler snelheidsmeting.

Indien men  $p_{oa}$  vast onderstelt, en bijvoorbeeld gelijk stelt aan  $1$  mmHg, wordt de compliantie van het atrium volledig beheerst door de waarden van  $\alpha_a$  en  $K$ . Er wordt aldus aangenomen dat met deze twee parameters een voldoende wijde "range" van druk-volume verbanden kan worden bereikt. Deze twee parameters zijn niet volledig onafhankelijk van elkaar.

Noem  $t_1 = t_{AC}$  en  $t_2 = t_{AC} + T_c$ . Invullen in (16) levert :

$$p_{a1} = p_{os} e^{\alpha_a V_{a1}}$$

$$p_{a2} = p_{os} e^{\alpha_a V_{a2}} (1 + K)$$

zodat

$$\frac{p_{a1}}{p_{a2}} = \frac{e^{\alpha_a (V_{a1} - V_{a2})}}{1 + K} \quad (18)$$

Indien  $V_{a1} - V_{a2}$  op een of andere manier kan bepaald worden, bakent (18) bij bekende waarde van  $\alpha_a$  een interval af waarbinnen  $K$  moet gelegen zijn.  $p_{a2}/p_{a1}$  kan immers geen onbeperkte waarden aannemen, maar varieert van 1 (geen druktoename door atriale contractie) naar maximaal 3 (een verdrievoudiging van de atriale druk door de atriale contractie).  $V_{a1} - V_{a2}$  is de supplementaire vulling van het ventrikel in het tijdsinterval  $[t_{AC}, t_{AC} + T_c]$  in ml.  $K$  varieert aldus tussen :

$$e^{\alpha_a (V_{a1} - V_{a2})} - 1 \leq K \leq 3e^{\alpha_a (V_{a1} - V_{a2})} - 1$$

### 3.5.3. Het linker ventrikel

Voor de beschrijving van het druk-volume verband voor het linker ventrikel is eveneens een expliciete tijdsafhankelijkheid vereist, om de isovolumetrische relaxatie van het ventrikel te simuleren. De isovolumetrische relaxatie is het ontspannen van het ventrikel bij gesloten mitraal- en aortaklep zodat dit geschiedt bij een constante ventrikelinhoud. Algemeen wordt aangenomen dat de relaxatie exponentieel verloopt in de tijd, zodat een mogelijk druk-volume verband wordt gegeven door (19) :

$$p_v = p_{ov} e^{\alpha_v V_v} \left( 1 + \Gamma e^{-\frac{t}{T_r}} \right) \quad (19)$$

waarin  $p_{ov}$  de druk is in het ventrikel bij een nul-volume en  $\alpha_v$  de stijfheid van het linker ventrikel.  $T_r$  is de volumetrische relaxatie tijdconstante.  $\Gamma$  is een dimensieloze parameter die de snelheid van relaxatie van het ventrikel voorstelt.

Op  $t = 0$  wordt de druk in het ventrikel gegeven door :

$$p_v = p_{ov} e^{\alpha_v V_v} (1 + \Gamma)$$

Op  $t = \infty$  zal bij gelijk gebleven volume  $V_v$  en bij volledig ontspannen ventrikel de druk worden gegeven door :

$$p_v = p_{ov} e^{\alpha_v V_v}$$

zodat  $1 + \Gamma$  niets anders is dan :

$$1 + \Gamma = \frac{p_v(t = 0)}{p_v(t = \infty)}$$

$1 + \Gamma$  is dus een maat voor het vermogen van het ventrikel om zich te ontspannen bij gelijkblijvend volume.

$p_v$  is nu functie van zowel  $V_v$  als van de tijd  $t$  :

$$p_v = f(V_v, t)$$

(13) wordt :

$$\frac{dp_v}{dt} = \frac{\partial p_v}{\partial V_v} \frac{\partial V_v}{\partial t} + \frac{\partial p_v}{\partial t} = \frac{Q}{C_v} + \frac{\partial p_v}{\partial t}$$

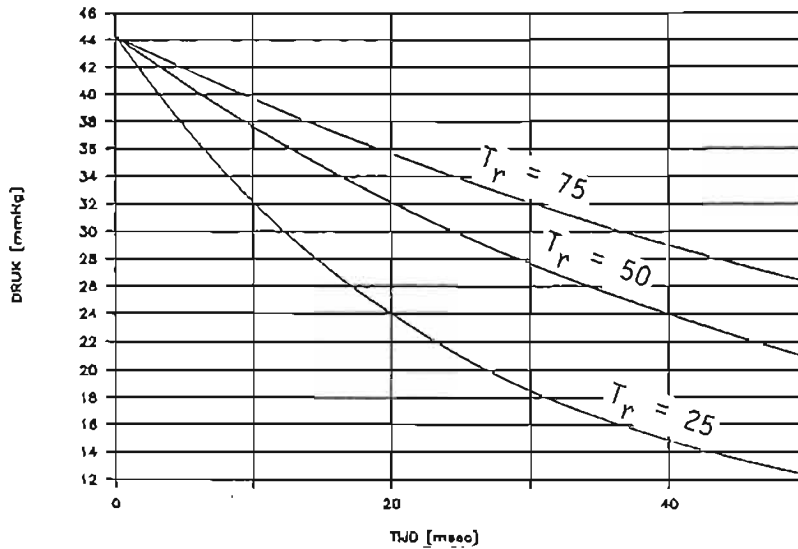
Toegepast op (19) levert dit :

$$\frac{dp_v}{dt} = \alpha_v p_v Q - \frac{p_{ov} e^{\alpha_v V_v} \Gamma e^{-\frac{t}{T_r}}}{T_r}$$

$$\frac{dp_v}{dt} = \alpha_v p_v Q - \frac{\Gamma}{T_r} p_v \frac{e^{-\frac{t}{T_r}}}{1 + \Gamma e^{-\frac{t}{T_r}}} \quad (20)$$

$p_{ov}$  vervult dezelfde rol als bij het atriale druk-volume verband, en wordt ook hier gelijk gesteld aan 1 mmHg. Het belang van  $T_r$  wordt geïllustreerd in de figuur 7. In tegenstelling tot de tijdsparameters in (16) is  $T_r$  niet eenvoudig te bepalen, en kan zij alleen worden geschat. Het is een maat voor de tijd nodig om het gecontraheerde ventrikel te laten relaxeren. In een

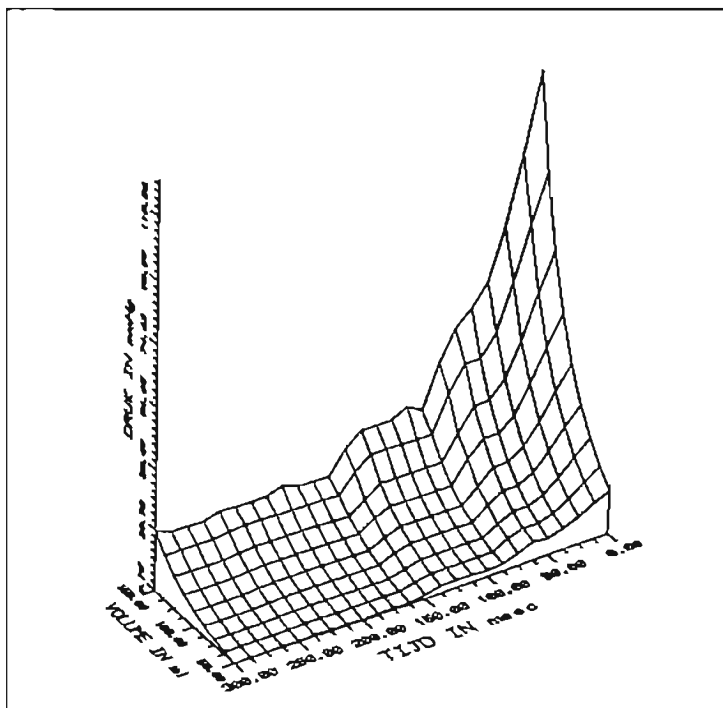
normaal functionerend menselijk hart bedraagt  $T_r$  ongeveer 30 msec [1]. Figuur 7 wordt bekomen door in de vergelijking (19)  $V_v = 100$  ml,  $\alpha_v = 0.02$ ,  $p_{ov} = 1$  mmHg en  $\Gamma = 5$  te stellen.  $T_r$  krijgt achtereenvolgens de waarden 25, 50, 75 en 100 msec. Hoe kleiner de waarde van  $T_r$ , hoe sneller de isovolumentrische relaxatie voortschrijdt.



Figuur 7 : Invloed van de tijdsfactor  $T_r$  op het ventriculaire druk-volume verband.

De vergelijking (19) is functie van twee onafhankelijke parameters ( $V_v$  en  $t$ ) en kan driedimensionaal worden voorgesteld in een druk-volume-tijd diagram. Dit wordt gegeven in figuur 8 :  $t$  varieert tussen 0 en 300 msec en  $V_v$  van 50 naar 150 ml;  $\Gamma = 5$ ;  $T_r = 50$  msec;  $\alpha_v = 0.02$  l/ml.





Figuur 8 : Druk-volume-tijd verband voor het linker ventrikel.

Wanneer  $p_{ov}$  en  $T_r$  gekend worden ondersteld, wordt (19) beheerst door twee parameters :  $\Gamma$  en  $\alpha_v$ . Net zoals  $K$  en  $\alpha_a$  zijn ook  $\Gamma$  en  $\alpha_v$  niet volledig onafhankelijk van elkaar.

Stel  $t_1 = 0$  en  $t_2 = AC$ . Invullen in (19) geeft :

$$p_{v1} = p_{ov} e^{\alpha_v v_{v1}} (1 + \Gamma)$$

$$p_{v2} = p_{ov} e^{\alpha_v v_{v2}} \left( 1 + \Gamma e^{-\frac{t_{AC}}{T_r}} \right) \approx p_{ov} e^{\alpha_v v_{v2}}$$

zodat

$$\frac{p_{v1}}{p_{v2}} = e^{\alpha_v (v_{v1} - v_{v2})} (1 + \Gamma) \quad (21)$$

$p_{v1}/p_{v2}$  is beperkt in grootte en varieert tussen 1 (geen drukdaling ten gevolge van de relaxatie wegens een zeer snelle vulling) en 3 (de druk bij klepopening wordt door de relaxatie met 67 % gereduceerd). Indien op de een

of andere manier het bloedvolume kan worden bepaald dat in het tijdsinterval  $[0, t_{AC}]$  naar het ventrikel stroomt, bakent een bepaalde waarde van  $\alpha_v$ , een gebied af waarbinnen  $\Gamma$  moet liggen.

$$e^{\alpha_v (V_{v2} - V_{v1})} - 1 \leq \Gamma \leq 3 e^{\alpha_v (V_{v2} - V_{v1})} - 1$$

De invloed van  $\alpha_v$  is analoog aan de invloed van  $\alpha_a$ , en wordt best bestudeerd op  $t = \infty$ , dus onafhankelijk van de tijd. De waarde van  $\alpha_v$  is in vivo beperkt tot 0.035 l/ml.

### 3.6. De systeemvergelijkingen

De vergelijkingen (10), (17) en (20) vormen een stelsel niet-lineaire differentiaalvergelijkingen welke de tijdsvariatie van de mitraalstroming en de bijhorende atriale en ventriculaire druk beschrijven bij gegeven beginvoorwaarden.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{\pi r^2}{2\rho l} \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q - R_p // Q \right) \quad (10)$$

$$\frac{dp_a}{dt} = -\alpha_a p_a Q + \frac{K}{T_c} p_a \frac{6 \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right) - 6 \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2}{1 + 3K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2 - 2K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^3} \quad (17)$$

waarbij  $K = 0$  voor  $t \geq t_{AC} + T_c$  en voor  $t \leq t_{AC}$

$$\frac{dp_v}{dt} = \alpha_v p_v Q - \frac{\Gamma}{T_r} p_v \frac{e^{-\frac{t}{T_r}}}{1 + \Gamma e^{-\frac{t}{T_r}}} \quad (20)$$

De beginvoorwaarden zijn de drukken en het debiet op  $t = 0$ , namelijk  $p_a(0)$ ,  $p_v(0)$  en  $Q(0)$ . Bij de klepopening, op  $t = 0$ , is  $p_a(0) = p_v(0)$  de zogenaamde "pressure cross-over", en  $Q(0) = 0$ .

#### 4. HET MODEL VAN THOMAS

##### 4.1. De mathematische uitdrukkingen

De uitdrukkingen (10), (17) en (20) zijn algemeen geldig. Het theoretisch model van Thomas kan er uit afgeleid worden door een aantal vereenvoudigingen door te voeren : de sectie A van het stroombuisje wordt constant ondersteld; de niet-permanente weerstand  $R_p$  wordt verwaarloosd; de atriale contractie wordt niet beschouwd. Bijgevolg laat het model van Thomas enkel een beschrijving toe van de E-golf (de vroeg-diastole) [10].

Het stelsel vergelijkingen (10), (17) en (20) herleidt zich tot

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{A}{\rho l} \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q \right) \quad (22)$$

$$\frac{dp_a}{dt} = -\alpha_a Q p_a \quad (23)$$

$$\frac{dp_v}{dt} = \alpha_v p_v Q - \frac{\Gamma}{T_r} p_v \frac{e^{-\frac{t}{T_r}}}{1 + \Gamma e^{-\frac{t}{T_r}}} \quad (24)$$

Het stelsel (22), (23), (24) kan met de vierde orde Runge-Kutta formules worden geïntegreerd. Een programma in QuickBasic 4.5 is hiertoe ontwikkeld.

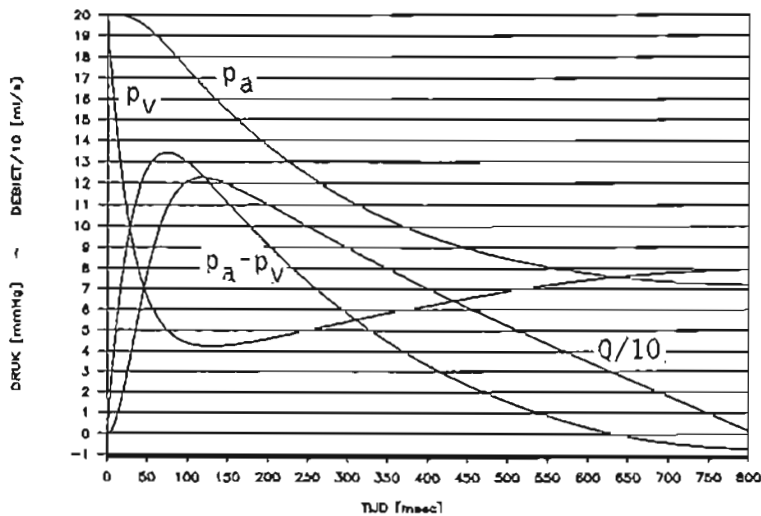
##### 4.2. Illustratie

Het model van Thomas wordt geïllustreerd aan de hand van een voorbeeld. Stel  $A = 0.7 \text{ cm}^2$  en  $l = 2 \text{ cm}$ . Dan geldt er :

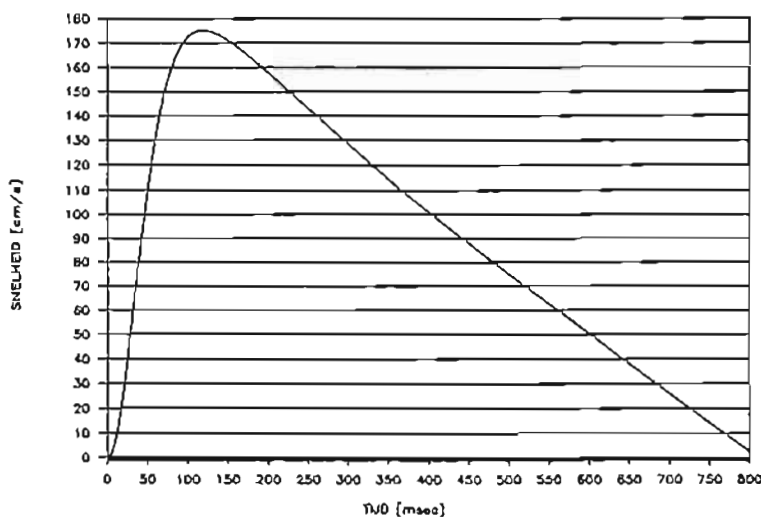
$$m = \frac{\rho l}{A} = 3 \text{ g/cm}^4$$

$$R_c = \frac{\rho}{2A^2} = 1.07 \text{ g/cm}^7$$

Beschouw een diastolische vullingstijd van 800 msec. Als beginvoorwaarden :  $p_a(0) = p_v(0) = 20$  mmHg en  $Q(0) = 0$ . De stijfheidsconstanten voor het atrium en het ventrikel bedragen respectievelijk  $\alpha_a = 0.017$  l/ml en  $\alpha_v = 0.020$  l/ml. Stel  $T_r = 30$  msec en  $\Gamma = 5$ . Figuur 9 toont de berekende atriale en ventriculaire drukvariatie, de variatie van de drukgradiënt ( $\Delta p = p_a - p_v$ ) en het debiet doorheen de mitraalklep (schaal debiet 1/10). De snelheid berekend door het debiet te delen door de constante sectie is voorgesteld in de figuur 10. Uit beide figuren volgt :  $SV = 51$  ml;  $Q_{\max} = 123$  ml/s;  $v_{\max} = 175$  cm/s;  $\Delta p_{\max} = 13$  mmHg. De drukgradiënt is maximaal op het tijdstip 75 msec terwijl het maximale debiet optreedt na 119 msec. Dit betekent een vertraging van 44 msec. De drukgradiënt wordt nul na 633 msec terwijl het debiet nul wordt na 811 msec.



Figuur 9 : Druk- en debietvariatie.



Figuur 10 : Snelheid in functie van de tijd.

### 4.3. Parameteronderzoek

De oplossing van het stelsel vergelijkingen (22), (23) en (24) vereist de bepaling van 7 fysiologische parameters :

$A = \psi MKO$	:	effectieve mitraalkleppervlakte [ $\text{cm}^2$ ];
$M = \rho l/A$	:	inertie [ $\text{kg/m}^4$ of $\text{g/cm}^4$ ];
$p_a(o) = p_v(o)$	:	aanvangsdruk ("pressure cross-over") [mmHg];
$\alpha_a$	:	atriale stijfheid [l/ml];
$\alpha_v$	:	ventriculaire stijfheid [l/ml];
$T_r$	:	isovolumetrische relaxatiecoëfficiënt [msec];
$\Gamma$	:	een maat voor het ventrikel om zich te ontspannen bij gelijkblijvend volume [-].

In de berekeningen wordt  $l$  steeds gelijkgesteld aan 2 cm waardoor  $M$  omgekeerd evenredig met  $A$  varieert :  $M = 0.021/A$  met  $A$  uitgedrukt in  $\text{cm}^2$ . Voor het uitvoeren van een parameterstudie van de fysiologische parameters worden de volgende referentiewaarden vooropgesteld :  $A = 4 \text{ cm}^2$ ;  $p_a(o) = p_v(o) = 10 \text{ mmHg}$ ;  $\alpha_a = \alpha_v = 0.017 \text{ l/ml}$ ;  $T_r = 40 \text{ msec}$  en  $\Gamma = 2$ . Iedere fysiologische variabele wordt afzonderlijk veranderd terwijl de andere constant worden gehouden. Voor iedere set parameters wordt de variatie van de snelheid (figuur 11) en de druk (figuur 12) als een functie van de tijd berekend. De parameters worden als volgt gevarieerd :  $A = 2, 4$  en  $6 \text{ cm}^2$ ;  $p_a(o) = p_v(o) = 5, 10$  en  $20 \text{ mmHg}$ ,  $\alpha_a = \alpha_v = 0.025, 0.017$  en  $0.011 \text{ l/ml}$ ;  $T_r = 20, 40$  en  $60 \text{ msec}$  en  $\Gamma = 1, 2$  en  $3$ . Uit de bekomen snelheidsvariëaties worden de volgende afhankelijke variabelen afgeleid :

- $v_m$	:	de maximale snelheid ("E-piek") [ $\text{cm/s}$ ];
- $a_m = \frac{dv}{dt}$	:	piekversnelling in de vroeg-diastole (stijgend deel van de E-piek) [ $\text{cm/s}^2$ ];
- $d_m = - \frac{dv}{dt}$	:	piekvertraging (dalend deel van de E-piek) [ $\text{cm/s}^2$ ];
- $t_a$	:	tijd nodig om de klep te openen tot wanneer de pieksnelheid bereikt wordt [msec];
- $t_d$	:	tijd nodig om van pieksnelheid tot snelheid nul te komen [msec];
- $T_d = t_a + t_d$	:	tijdsduur van de diastole [msec];

- $VTI = \int_0^{T_d} v dt$  : "velocity-time-integral", oppervlakte onder de snelheidscurve [cm];
- $\Delta p_{max}$  : maximale drukgradiënt [mmHg];
- $\overline{\Delta p}$  : gemiddelde drukgradiënt [mmHg];
- $t_{\Delta p, max}$  : tijdstip van optreden van de maximale drukgradiënt [msec].

Tevens wordt het slagvolume SV vermeld, berekend door integratie van de debietcurve over de diastole. Het debiet Q wordt berekend door het slagvolume te delen door de tijdsduur van de diastole. De resultaten zijn voorgesteld in de tabel 1 en de figuren 11 (snelheid) en 12 (druk).

	A = 2 cm <sup>2</sup>	A = 4 cm <sup>2</sup>	A = 6 cm <sup>2</sup>
$v_m$ [cm/s]	91	74	63
$a_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	1.17	1.09	1.03
$d_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.46	0.71	0.83
$t_a$ [msec]	135	112	99
$t_d$ [msec]	242	140	106
$T_d$ [msec]	377	252	205
VTI [cm]	19.8	10.9	7.5
$\Delta p_{max}$ [mmHg]	4.6	4.0	3.6
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	0.67	0.39	0.28
tijdstip $\Delta p_{max}$ [msec]	71	55	47
SV [ml]	40	44	45
Q [l/min]	6.4	10.5	13.2

Tabel 1a : Variatie van de oppervlakte van de mitraalklep.

	$P_{ao} = P_{vo} =$ 5 mmHg	$P_{ao} = P_{vo} =$ 10 mmHg	$P_{ao} = P_{vo} =$ 20 mmHg
$v_m$ [cm/s]	56	74	95
$a_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.63	1.09	1.83
$d_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.39	0.71	1.23
$t_a$ [msec]	146	112	85
$t_d$ [msec]	194	140	103
$T_d$ [msec]	340	252	188
VTI [cm]	11.2	10.9	10.4
$\Delta p_{max}$ [mmHg]	2.3	4.0	6.7
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	0.30	0.39	0.49
tijdstip $\Delta p_{max}$ [msec]	69	55	43
SV [ml]	45	44	41
Q [l/min]	7.9	10.5	13.1

Tabel 1b : Variatie van de aanvangsdruk.

	$\alpha_a = 0.025$ 1/ml	$\alpha_a = 0.017$ 1/ml	$\alpha_a = 0.011$ 1/ml
$v_m$ [cm/s]	67	74	81
$a_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	1.05	1.09	1.13
$d_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.70	0.71	0.72
$t_a$ [msec]	105	112	119
$t_d$ [msec]	128	140	152
$T_d$ [msec]	233	252	271
VTI [cm]	9.1	10.9	12.8
$\Delta p_{max}$ [mmHg]	3.8	4.0	4.2
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	0.32	0.39	0.46
tijdstip $\Delta p_{max}$ [msec]	50	55	61
SV [ml]	36	44	51
Q [l/min]	9.3	10.5	11.3

Tabel 1c : Variatie van de atriale stijfheid.

	$\alpha_v = 0.025$ 1/ml	$\alpha_v = 0.017$ 1/ml	$\alpha_v = 0.011$ 1/ml
$v_m$ [cm/s]	69	74	78
$a_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	1.07	1.09	1.11
$d_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.86	0.71	0.57
$t_a$ [msec]	105	112	117
$t_d$ [msec]	114	140	173
$T_d$ [msec]	219	252	290
VTI [cm]	8.9	10.9	13.0
$\Delta p_{max}$ [mmHg]	3.8	4.0	4.1
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	0.34	0.39	0.44
tijdstip $\Delta p_{max}$ [msec]	52	55	58
SV [ml]	36	44	52
Q [l/min]	9.9	10.5	10.8

Tabel 1d : Variatie van de ventriculaire stijfheid.

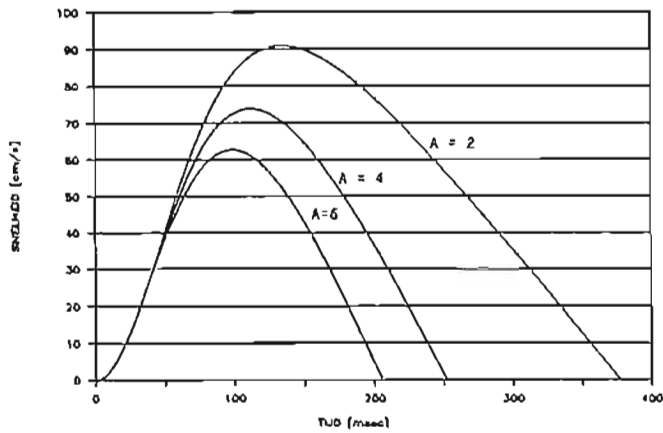
	$T_r = 20$ msec	$T_r = 40$ msec	$T_r = 60$ msec
$v_m$ [cm/s]	82	74	66
$a_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	1.44	1.09	0.89
$d_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.80	0.71	0.60
$t_a$ [msec]	96	112	122
$t_d$ [msec]	136	140	147
$T_d$ [msec]	232	252	269
VTI [cm]	11.3	10.9	10.2
$\Delta p_{max}$ [mmHg]	5.1	4.0	3.3
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	0.44	0.39	0.34
tijdstip $\Delta p_{max}$ [msec]	42	55	62
SV [ml]	45	44	41
Q [l/min]	11.6	10.5	9.1

Tabel 1e : Variatie van de isovolumetrische relaxatietijd.

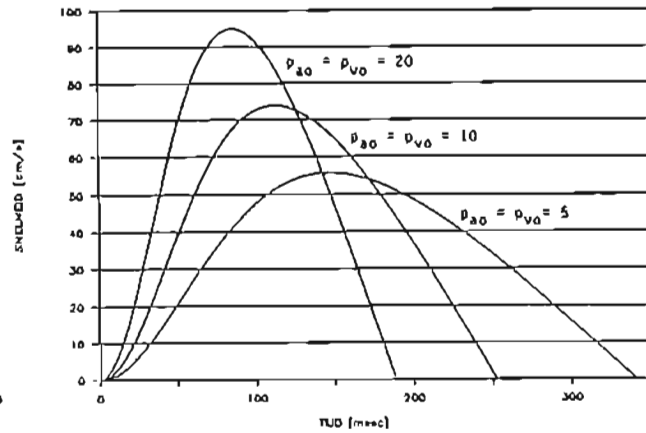


	$\Gamma = 1$	$\Gamma = 2$	$\Gamma = 3$
$v_m$ [cm/s]	56	74	73
$a_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.83	1.09	1.22
$d_m$ [cm <sup>2</sup> /s]	0.69	0.71	0.68
$t_a$ [msec]	109	112	114
$t_d$ [msec]	114	140	161
$T_d$ [msec]	223	252	275
VTI [cm]	7.3	10.9	13.3
$\Delta p_{max}$ [mmHg]	2.9	4.0	4.5
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	0.25	0.39	0.48
tijdstip $\Delta p_{max}$ [msec]	53	55	57
SV [ml]	29	44	53
Q [l/min]	7.8	10.5	11.6

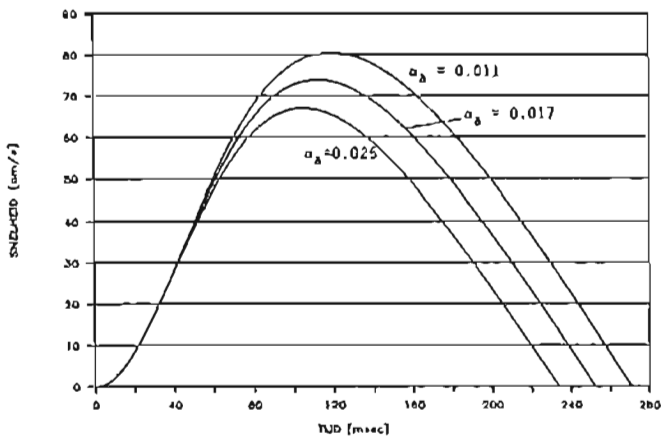
Tabel 1f : Variatie van de parameter  $\Gamma$ .



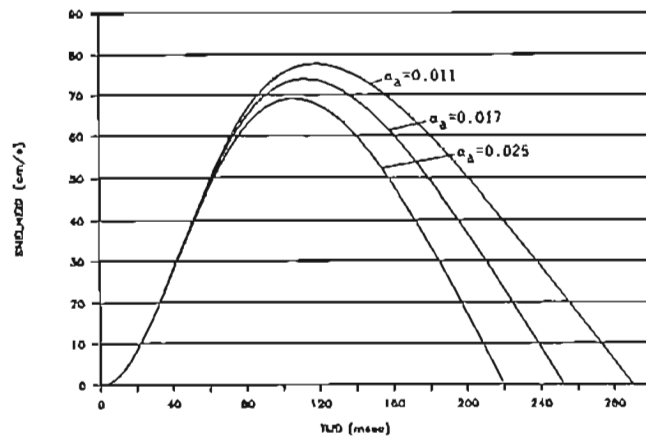
Figuur 11a : Variatie van de oppervlakte van de mitraalklep.



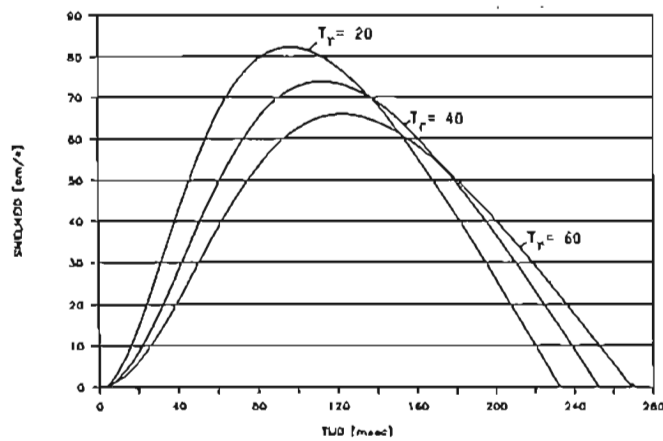
Figuur 11b : Variatie van de aanvangsdruk.



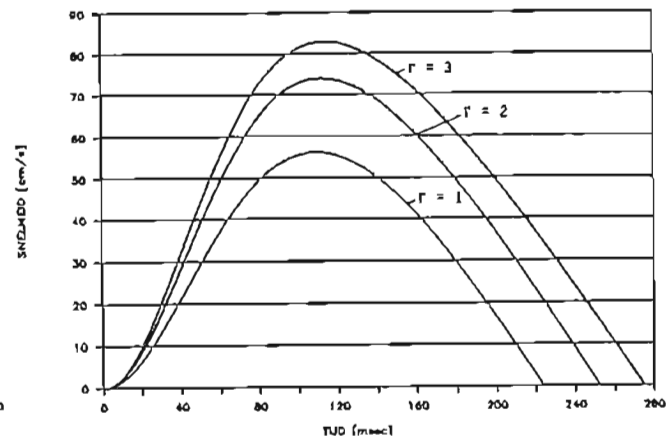
Figuur 11c : Variatie van de atriale stijfheid.



Figuur 11d : Variatie van de ventricularire stijfheid.

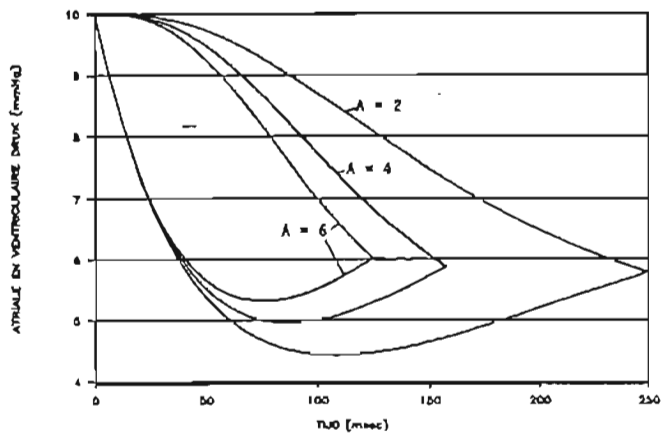


Figuur 11e : Variatie van de isovolumetrische relaxatietijd.

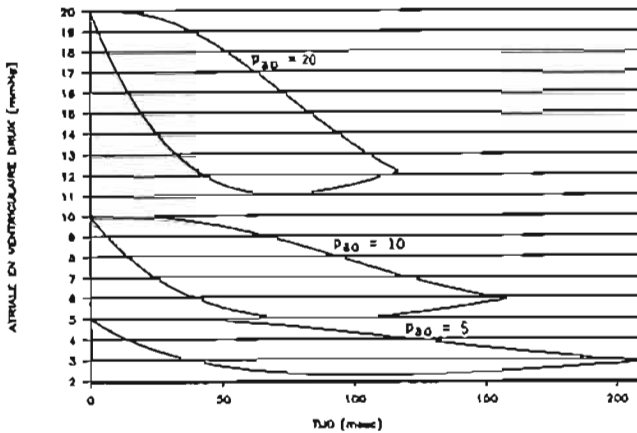


Figuur 11f : Variatie van de parameter  $\Gamma$ .

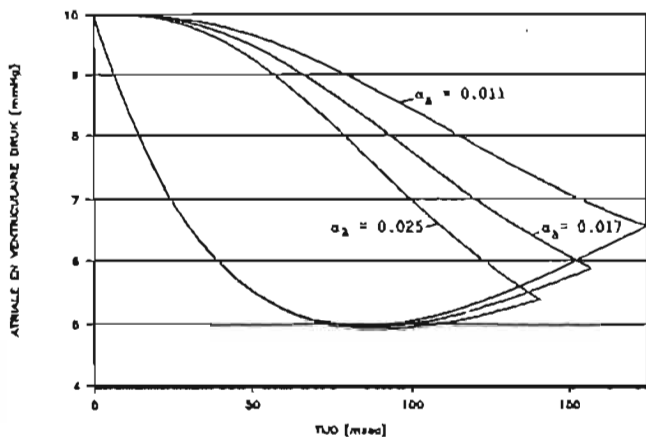
Figuur 11 : Invloed van parameterwijziging op de snelheid.



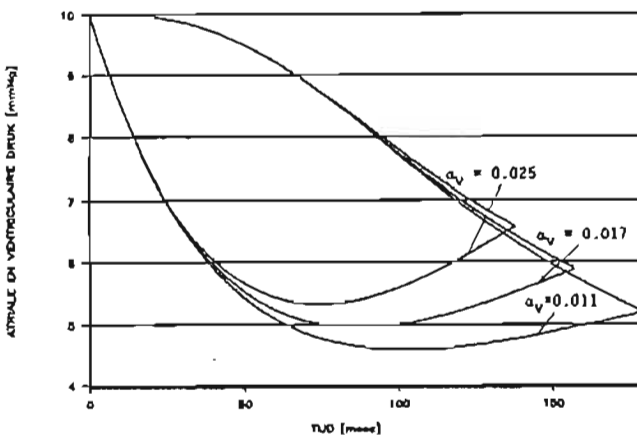
Figuur 12a : Variatie van de oppervlakte van de mitraalklep.



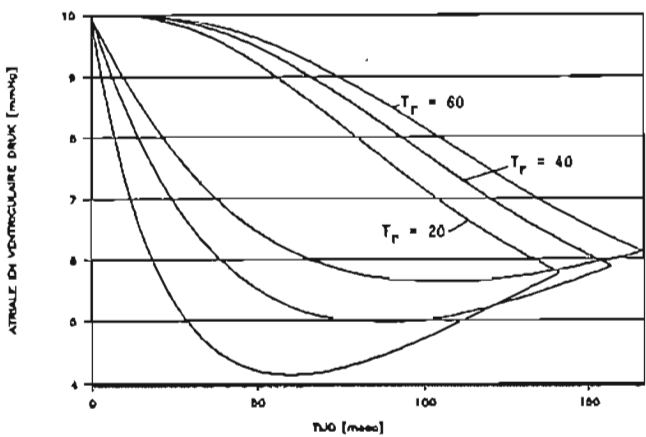
Figuur 12b : Variatie van de aanvangsdruk.



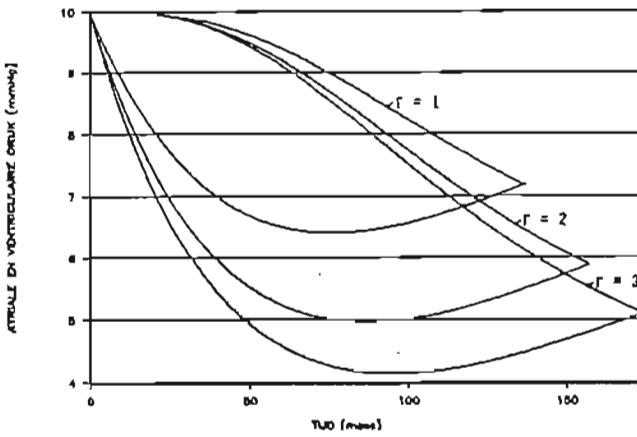
Figuur 12c : Variatie van de atriale stijfheid.



Figuur 12d : Variatie van de ventriculaire stijfheid.



Figuur 12e : Variatie van de isovolumetrische relaxatietijd.



Figuur 12f : Variatie van de parameter  $\Gamma$ .

Figuur 12 : Invloed van parameterwijziging op de drukken.

Uit de tabel 1 en de figuren 11 en 12 volgt :

- (1) Een toename van de effectieve oppervlakte verkort de diastolische vulling en verlaagt de maximale snelheid en de oppervlakte onder de snelheidscurve. De versnelling van de E-golf neemt lichtjes af terwijl de vertraging steiler verloopt bij een grote klepoppervlakte. De maximale en gemiddelde drukgradiënt nemen af terwijl het debiet toeneemt. De gemiddelde druk in het linker atrium tijdens de snelle vullingsfase daalt in tegenstelling met de druk in het linker ventrikel. De vertraging van het tijdstip van maximale snelheid ( $t_a$ ) ten overstaan van het tijdstip van maximale drukgradiënt ( $t_{\Delta p, \max}$ ) bedraagt respectievelijk 64, 57 en 52 msec. Dit betekent dat de vertragingstijd in absolute waarde kleiner wordt bij toenemende klepoppervlakte. Relatief gezien ten overstaan van de totale diastolische tijdsduur neemt de vertragingstijd echter toe bij stijgende klepoppervlakte, respectievelijk 17, 23 en 25 %.
- (2) Een stijging van de aanvangsdruk verkort de diastole waardoor de maximale snelheid, de versnelling en de vertraging van de E-piek sterk toenemen. De gemiddelde druk in linker atrium en ventrikel nemen toe. Het debiet stijgt. De vertraging van het optreden van de maximale snelheid ten overstaan van de maximale drukgradiënt bedraagt respectievelijk 77, 57 en 42 msec. Relatief gezien tegenover de diastolische tijdsduur blijft de vertraging constant 23 %.
- (3) Een stijging van de atriale compliantie (daling van  $\alpha_a$ ) veroorzaakt een hogere pieksnelheid met slechts een kleine stijging van de versnelling en de vertraging van de E-piek. Hierdoor vergroot de oppervlakte onder de snelheidscurve zodat bij stijgende atriale compliantie de VTI en het SV toenemen. De maximale en gemiddelde drukgradiënt nemen toe net als het debiet ten gevolge van een hogere druk in het linker atrium tijdens de snelle vullingsfase. De vertraging van de snelheid ten overstaan van de drukgradiënt neemt relatief lichtjes af, respectievelijk 24, 23 en 21 %. Absoluut is er een lichte stijging, respectievelijk 55, 57 en 58 msec.

- (4) Een toename van de ventriculaire compliantie heeft eenzelfde invloed op het mitraalsnelheidsprofiel als de atriale compliantie : een hogere pieksnelheid, hogere VTI en hogere SV. De dalende tak van de E-piek verloopt vlakker, de drukgradiënt en het debiet stijgen. De stijgende drukgradiënt is hier een gevolg van een daling van de druk in het linker ventrikel bij toenemende compliantie. Ook de vertraging van de snelheid ten overstaan van de drukgradiënt neemt relatief lichtjes af, respectievelijk 24, 23 en 20 %.
- (5) Een toename van de relaxatietijd vermindert de maximale snelheid, verkleint de versnelling en vervlakt de vertraging. Dit resulteert in een dalende VTI en SV. De E-piek treedt later op en de diastolische vullingstijd neemt toe. De drukgradiënt en het debiet dalen. De vertraging van de snelheid ten overstaan van de drukgradiënt neemt absoluut toe maar blijft relatief constant (23 %).
- (6) Een stijging van de parameter  $\Gamma$  brengt een toename teweeg van de maximale snelheid, de versnelling en de diastolische tijdsduur. De vertraging verloopt nagenoeg gelijk. Hierdoor vergroot VTI en SV. De drukgradiënt en het debiet nemen toe. De vertraging blijft absoluut constant, 57 msec. Relatief neemt de vertraging lichtjes af, respectievelijk 25, 23 en 21 % bij toenemende  $\Gamma$ .

Uit bovenstaande parameterstudie, waarin alle parameters afzonderlijk veranderd zijn volgt de samenvattende tabel 2. Hierin wordt de invloed aangeduid van een toename van iedere fysiologische variabele op elke afhankelijke veranderlijke.

stijgende waarde van	A	$P_{ao}=P_{vo}$	$\alpha_a$	$\alpha_v$	$T_r$	$\Gamma$
$v_m$	↓	↑	↓	↓	↓	↑
$a_m$	↓	↑	↓	↓	↓	↑
$d_m$	↑	↑	↓	↑	↓	≈
$t_a$	↓	↓	↓	↓	↑	↑
$t_d$	↓	↓	↓	↓	↑	↑
$T_d$	↓	↓	↓	↓	↑	↑
VTI	↓	↓	↓	↓	↓	↑
$\Delta p_{max}$	↓	↑	↓	↓	↓	↑
$\overline{\Delta p}$	↓	↑	↓	↓	↓	↑
SV	↑	↓	↓	↓	↓	↑
Q	↑	↑	↓	↓	↓	↑
$\frac{t_{\Delta p, max} - t_a}{T_d}$	↑	≈	↑	↑	≈	↓

Tabel 2 : Invloed van een toename van de fysiologische parameters op de afhankelijke veranderlijken.

#### 4.4. Bespreking

De maximale snelheid wordt op een complexe wijze beïnvloed door alle fysiologische parameters. In het bijzonder wordt de pieksnelheid vergroot door de parameters die de versnelling vergroten (daling van de klepoppervlakte en de ventriculaire relaxatieconstante en een stijging van de aanvangsdruk) en die de vertraging verkleinen (daling van de klepoppervlakte en stijging van de compliantie of afname van de stijfheid). De stijging van de pieksnelheid bij toename van de atriale druk is in-vivo waargenomen zowel bij mens [14,16,17,18,33] als dier [12,13].

De versnelling waarmee de snelheid toeneemt na opening van de mitraalklep wordt voornamelijk bepaald door de snelheid waarmee de atrioventriculaire drukgradiënt toeneemt in de veronderstelling dat  $\rho$  en  $l$  constant zijn :

$$a = \frac{F}{m} = \frac{A\Delta p}{\rho A l} = \frac{\Delta p}{\rho l} \quad (25)$$

met  $\Delta p = p_a - p_v$

Onderstel een constante atriale druk en een exponentieel drukverloop in het linker ventrikel (isovolumetrische relaxatie) onmiddellijk na de opening van de mitraalklep. Er geldt :

$$\frac{dp_v}{dt} = - \frac{p_v}{T_r} \quad (26)$$

De daling van de druk in het linker ventrikel en bijgevolg de toename van de drukgradiënt en de versnelling is des te groter naarmate de aanvangsdruk hoger is en de relaxatiecoëfficiënt kleiner. Aangezien de ventriculaire druk samenvalt met de atriale druk bij de opening van de mitraalklep zal een hogere atriale aanvangsdruk ook leiden tot een snellere opbouw van de drukgradiënt en bijgevolg tot een grotere versnelling. Dit is eveneens in vivo bevestigd [17,33].

Formule (26) houdt tevens een verklaring in voor de gelijkaardige variatie van de afhankelijke parameters  $v_m$ ,  $a_m$  en  $d_m$  voor een toename van de atriale druk en een afname van de isovolumetrische relaxatieconstante.

Uit formule (25) leidt men af dat een grotere inertie, een tragere versnelling tot gevolg heeft wat resulteert in een grotere vertraging van de snelheidspiek ten overstaan van de maximale drukgradiënt.

In bovenstaande redenering is de compliantie verwaarloosd. Deze vereenvoudiging is gerechtvaardigd bij de opening van de mitraalklep (zie tabel 1c en 1d).

Voor de stroming doorheen de mitraalklep kan een netto compliantie gedefinieerd worden [10] :

$$C_n = \frac{1}{\frac{1}{C_a} + \frac{1}{C_v}} = \frac{C_a C_v}{C_a + C_v} \quad (27)$$

waarbij

$$C_n = \frac{dV}{d\Delta p} = \frac{\frac{dV}{dt}}{\frac{d\Delta p}{dt}}$$

Toepassing van de vereenvoudigde Bernoulli vergelijking geeft :

$$\frac{d\Delta p}{dt} = \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{2} \rho v^2 \right) = \rho v \frac{dv}{dt}$$

Anderzijds geldt de continuïteitsvergelijking :

$$\frac{dV}{dt} = -v A$$

zodat

$$C_n = - \frac{A}{\rho \frac{dv}{dt}}$$

of

$$- \frac{dv}{dt} = \frac{A}{\rho C_n} \quad (28)$$

Bijgevolg is de vertraging van de snelheid recht evenredig met de mitraalkleppervlakte en omgekeerd evenredig met de netto compliantie. Hieruit volgt dat voor een gegeven mitraalklep de vertraging een constant verloop kent bij een constante netto compliantie gedurende de diastolische vulling. Dit lineaire gedrag wordt in-vivo waargenomen bij mitraalklepstenose. In tabel 2 neemt de helling van de dalende tak van het snelheidsprofiel toe bij stijgende mitraalkleppervlakte. Een toename van de ventriculaire compliantie verhoogt echter eveneens deze helling.

Een verklaring hiervoor bestaat erin dat bovenstaande uitdrukking niet opgaat voor een niet-stenotische klep daar er in de vereenvoudigde Bernoulli vergelijking geen rekening wordt gehouden met inertie.

Gelet op de definitie van de netto compliantie (26) volgt uit het verschil van de vergelijkingen (12) en (13) :



$$\frac{d\Delta p}{dt} = - \frac{Q}{C_n} \quad (29)$$

Uit vergelijking (29) volgt dat de stroming doorheen de mitraalklep bepaald wordt door de variatie in de tijd van de atrioventriculaire drukgradiënt en de netto compliantie van linker atrium en ventrikel.

#### 4.6. Beperkingen van het model

- (1) Het model van Thomas is een "lumped-model" waarin alle ruimtelijk verdeelde grootheden voorgesteld worden door een ruimte-onafhankelijke parameter; met andere woorden enkel de afgeleiden naar de tijd worden in rekening gebracht.
- (2) Het linker atrium wordt samen met de longvenen behandeld als één elastische kamer. Kleine secundaire vullingsfenomenen vanuit de longvenen worden niet in rekening gebracht.
- (3) De mitraalkleppoppervlakte is constant in tegenstelling met in-vivo waarnemingen.
- (4) Atriale systole is niet gemodelleerd waardoor de simulaties beperkt zijn tot de snelle vullingsfase.
- (5) De weerstand ten gevolge van het pulserend karakter van de mitraalstroming is niet in rekening gebracht.
- (6) Het druk-volume verband is voorgesteld door een exponentiële functie wat een vereenvoudiging van de werkelijkheid betekent. Alternatieve functies zoals een polynomiale, een machtscurve, een logaritmische functie verlopen echter ook concaaf naar boven in een p-V-diagramma : dalende compliantie bij hogere drukken en volumes.

#### 4.7. Besluit

Uit het voorgaande volgt :

De stroming doorheen de mitraalklep in de snelle vullingsfase wordt bepaald door de variatie in de tijd van de atrioventriculaire drukgradiënt en de netto compliantie van het linker atrium en ventrikel. De snelle vulling van het ventrikel kan bestudeerd worden via Doppler echografie waarbij de Doppler indices echter complexe functies zijn van fysiologische variabelen :

- (1) De pieksnelheid in de snelle vullingsfase wordt zeer sterk beïnvloed door de atriale druk. Een reductie van de pieksnelheid treedt op bij een verlenging van de relaxatie en een verlaagde linker atriale en ventriculaire compliantie.
- (2) De versnelling varieert evenredig met de grootte van de drukgradiënt en is omgekeerd evenredig met de isovolumetrische relaxatieconstante. De invloed van de compliantie is beperkt.
- (3) De vertraging varieert rechtevenredig met de mitraalkleppoppervlakte en wordt beïnvloed door de netto compliantie.

## 5. UITBREIDING VAN HET MODEL VAN THOMAS

### 5.1. Inleiding

Gelet op de beperkingen van het model van Thomas zoals vermeld onder 4.6. zijn in het kader van het voorliggend onderzoek de systeemvergelijkingen (22), (23) en (24) vervangen door de algemeen geldige vergelijkingen (10), (17) en (20).

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{\pi r^2}{2\rho l} \left( (p_a - p_v) - R_c Q^2 - R_v Q - R_p' Q \right) \quad (10)$$

$$\frac{dp_a}{dt} = -\alpha_a p_a Q + \frac{K}{T_c} p_a \frac{6 \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right) - 6 \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2}{1 + 3K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^2 - 2K \left( \frac{t - t_{AC}}{T_c} \right)^3} \quad (17)$$

waarbij  $K = 0$  voor  $t \leq t_{AC}$  en voor  $t \geq t_{AC} + T_c$

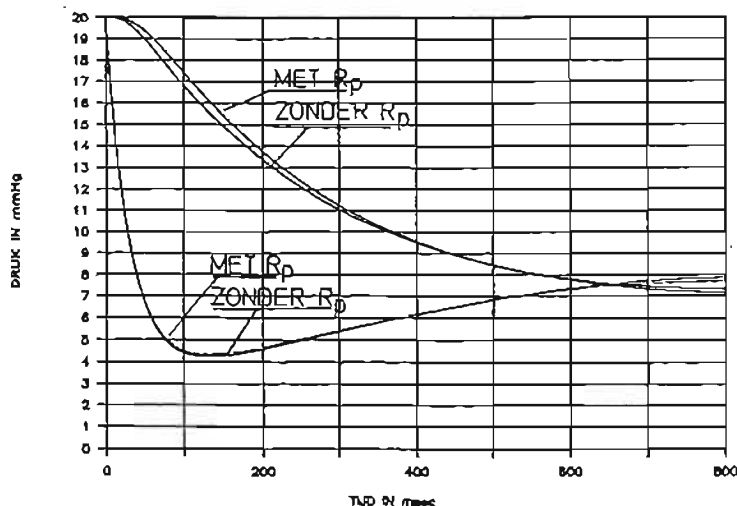
$$\frac{dp_v}{dt} = \alpha_v p_v Q - \frac{\Gamma}{T_r} p_v \frac{e^{-\frac{t}{T_r}}}{1 + \Gamma e^{-\frac{t}{T_r}}} \quad (20)$$

In bovenstaand stelsel vergelijkingen is rekening gehouden met de weerstand ten gevolge van het pulserend karakter van de mitraalstroming ( $R_p$ ) en het optreden van de atriale contractie. Tevens kan rekening gehouden worden met de variabele doorstroomsectie van de mitraalklepopening tijdens de diastole door in de uitdrukking voor de convectieve weerstand  $R_c$  (7) de constante oppervlakte  $A$  te vervangen door een tijdsafhankelijke oppervlakte  $A(t)$ .

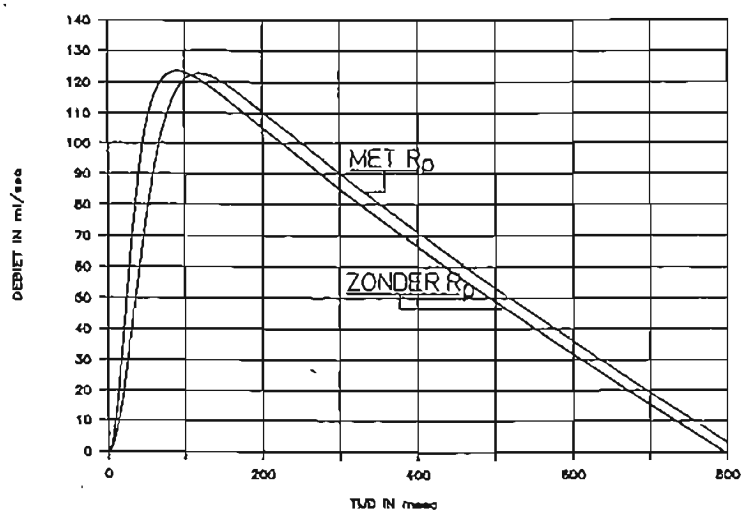
### 5.2. De niet-permanente weerstand $R_p$

Het belang van de niet-permanente weerstand  $R_p$  wordt geïllustreerd aan de hand van een voorbeeld. Beschouw een simulatie van het model van Thomas ( $A = 0.7 \text{ cm}^2$ ;  $l = 2 \text{ cm}$ ;  $p_a(0) = p_v(0) = 20 \text{ mmHg}$ ; periode 1000 msec) zonder  $R_p$  en met  $R_p$ . Figuren 13 en 14 tonen het effect van het verwaarlozen van  $R_p$ : het

piekdebiet is groter en treedt vroeger op door de verwaarlozing van  $R_p$ . Merk op dat het globale effect van  $R_p$  beperkt is in dit voorbeeld doordat de doorstroomsectie constant wordt ondersteld (zie 3.3.2.).



Figuur 13 : Verloop van druk in de tijd.

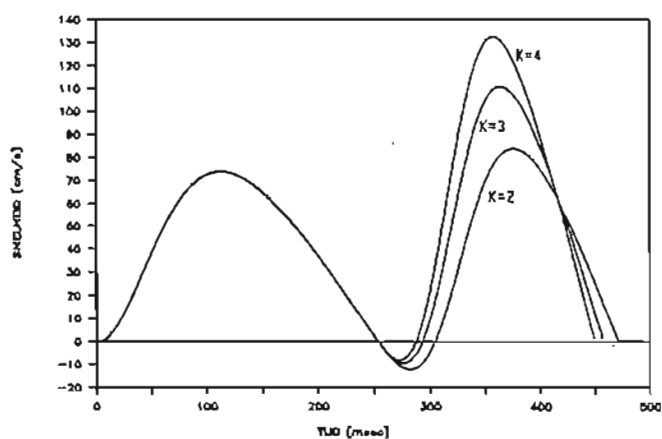


Figuur 14 : Verloop van debiet in de tijd.

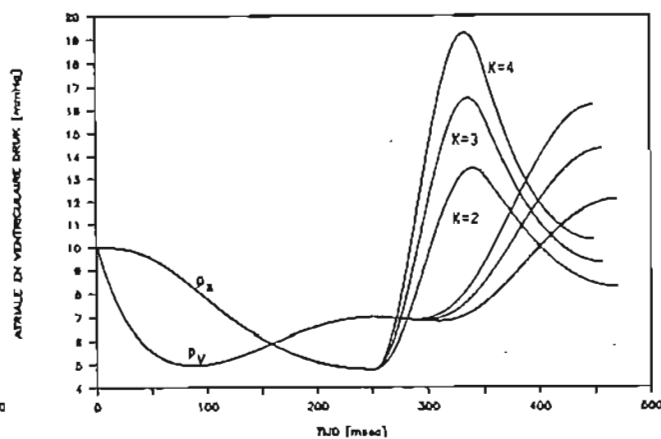
### 5.3. De atriale systole

De implementatie van de atriale contractie (atriale systole) is aan bod gekomen in 3.5.2. De parameterstudie uitgevoerd in 4.4. wordt aangevuld met een variatie van de parameters  $K$  en  $T_c$ . Een wijziging van  $t_{AC}$  betekent alleen maar een wijziging in de aanvang van de atriale systole. Voor de referentie data aangewend in 4.4. worden  $K$  en  $T_c$  achtereenvolgens veranderd :  $K = 2, 3$

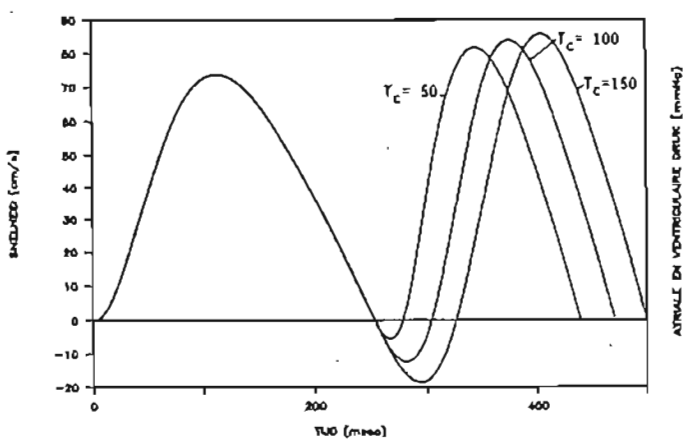
en 4 en  $T_c = 50, 100$  en  $150$  msec. De variatie van de snelheid en de druk in functie van de tijd zijn weergegeven in figuur 15 voor  $t_{AC} = 250$  msec. Een toename van  $K$  vertaalt zich in een vroegere start van de atriale systole en een hogere A-piek (figuur 15 a en b). Voor een vaste  $t_{AC}$  wordt A-piek vertraagd in de tijd en vergroot in absolute waarde bij stijgende  $T_c$ . De atriale en ventriculaire druk nemen echter af tijdens de atriale contractie bij stijgende  $T_c$  (figuur 15 c en d).



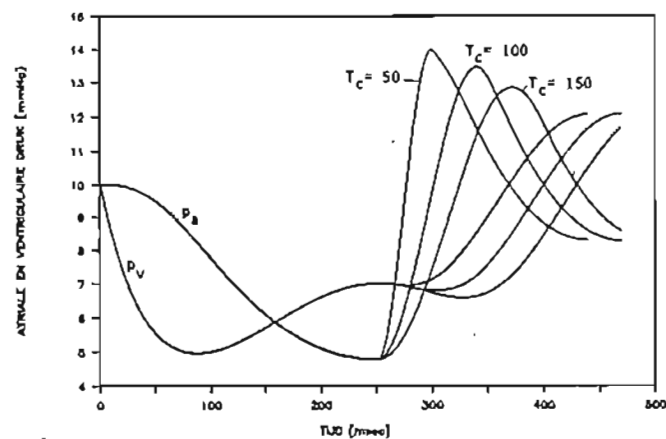
Figuur 15a : Variatie van  $K$ .



Figuur 15b : Variatie van  $K$ .



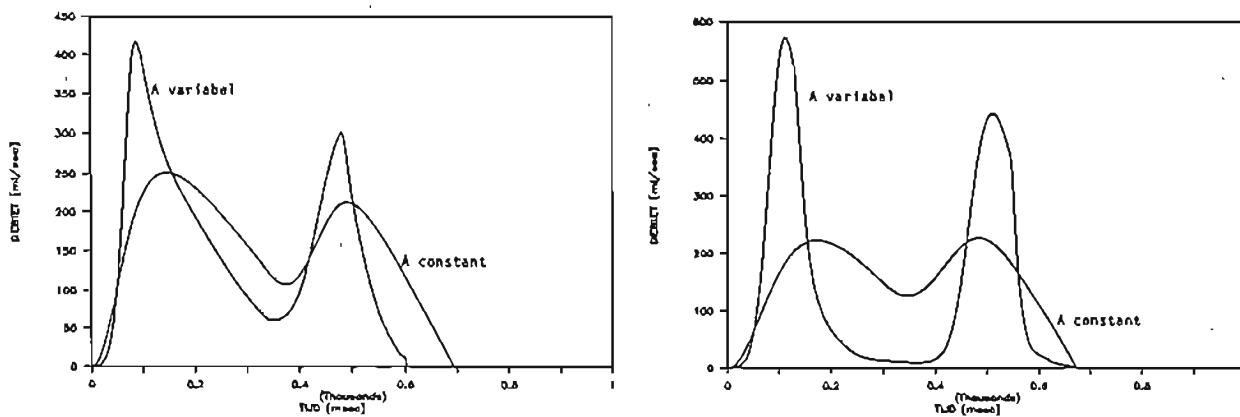
Figuur 15c : Variatie van  $T_c$ .



Figuur 15d : Variatie van  $T_c$ .

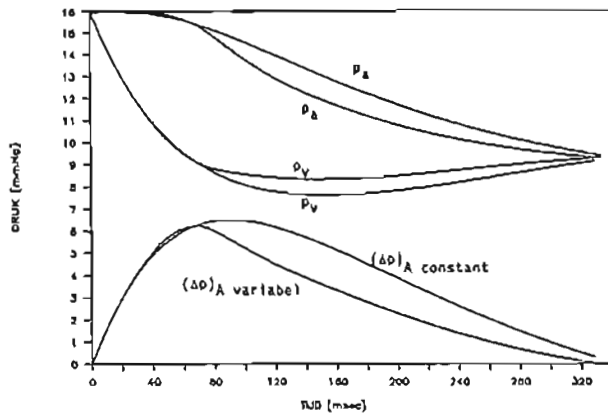
#### 5.4. Variabele kleppoppervlakte

De invloed van de modellering van een variabele kleppoppervlakte wordt aangetoond aan de hand van twee simulaties. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de in-vivo gemeten mitraalklep M-mode echocardiogrammen zoals aangewend in hoofdstuk 11. Voor twee patiënten is het debiet berekend op twee manieren (figuur 16) : enerzijds met een constant veronderstelde kleppoppervlakte die berekend wordt als de oppervlakte van de cirkel met als diameter de gemiddelde afstand gemeten tussen de klepbladen in het M-mode echocardiogram en anderzijds met een variabele cirkelvormige kleppoppervlakte waarbij op ieder tijdstip van de diastole de diameter van de cirkel de gemeten afstand tussen de klepbladen is. Alle andere parameters zijn voor beide simulaties identiek. In figuur 17 zijn voor beide patiënten de overeenkomstige drukvariaties van de linker atriale en linker ventriculaire druk tijdens de snelle vullingsfase voorgesteld. Tevens is de variatie van de drukgradiënt getekend. Enkele karakteristieke waarden zijn aangeduid in tabel 3.

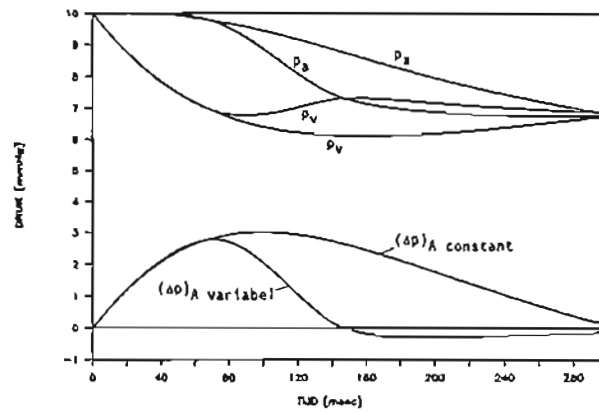


Figuur 16 : Patiënt 1.

Patiënt 2.



Figuur 17 : Patiënt 1.



Patiënt 2.

	A CONSTANT		A VARIABEL	
	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 1	PATIENT 2
SV [ml]	107	106	96	98
Tijdstip E-piek [msec]	145	173	88	113
$Q_{max}$ [ml/s]	252	223	417	571
Tijdstip $\Delta p, max$ [msec]	89	98	67	70
$\Delta p, max$ [mmHg]	6.5	3.0	6.2	2.8

Tabel 3 : Karakteristieke waarden afgeleid uit figuren 16 en 17.

Uit de figuren 16, 17 en tabel 3 volgen een aantal belangrijke vaststellingen :

- De invloed van een variabele kleppoppervlakte ten overstaan van een constante kleppoppervlakte is zeer groot.
- Zowel de E-golf als de A-golf verlopen veel steiler en bijgevolg is het piekdebiet veel groter bij een variabele kleppoppervlakte.
- De atriale druk daalt en de ventriculaire druk stijgt bij de simulaties met variabele kleppoppervlakte.

- De maximale drukgradiënt is lichtjes groter bij constante klepoppervlakte.
- Bij een variabele klepoppervlakte treedt de maximale drukgradiënt eerder op; de tijdsvertraging tussen maximale drukgradiënt en maximaal debiet is groter bij een constante klepoppervlakte.
- De versnelling van de E-golf verloopt nagenoeg gelijk maar de vertraging is duidelijk verschillend. Dit wijst erop dat de invloed van de klepgeometrie op de versnelling tijdens de snelle vullingsfase beperkt is maar integendeel zeer belangrijk is voor de optredende vertraging; deze vaststelling is in overeenstemming met de formule (28) :

$$- \frac{dv}{dt} = \frac{A}{\rho C_n}$$

De enige parameter die varieert in bovenstaande simulaties is de klepoppervlakte A.

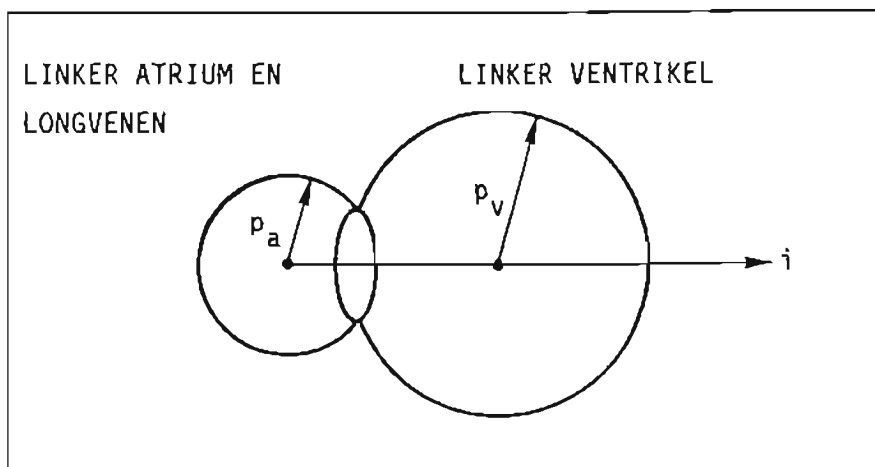


## 6. UITBREIDING VAN HET MODEL VAN THOMAS VOLGENS ISAAZ

### 6.1. Theorie

Isaaz [3] (1992) modelleert het linkerhart als twee bollen met elkaar verbonden door een tijdsafhankelijke mitraalkleppoppervlakte (figuur 18). De twee bollen, voorstelling van het volume van het linker atrium  $V_a$  en linker ventrikel  $V_v$ , hebben een straal die varieert met de tijd :  $R_a$  straal van het linker atrium,  $R_v$  straal van het linker ventrikel. Uitdrukking van de momentum-vergelijking in de  $i$ -richting op de hoeveelheid bloed in het linker atrium geeft :

$$F_a = \frac{\partial}{\partial t} \iiint_V (\bar{v} \cdot \bar{i}) \rho d V_a + \iint_A \rho (\bar{v} \cdot \bar{n}) (\bar{v} \cdot \bar{i}) dA \quad (30)$$



Figuur 18 : Voorstelling van het linkerhart volgens Isaaz [3].

Het lineaire momentum van het bloed in het atrium kan op ieder ogenblik geschreven worden als het produkt van de bloedmassa ( $\rho V_a$ ) met de bloedsnelheid doorheen de mitraalklep ( $v_m$ ) vermenigvuldigd met een tijdsafhankelijke schaalfactor  $k_a$  :

$$\iiint_V (\bar{v} \cdot \bar{i}) \rho d V_a = k_a v_m \rho V_a \quad (31)$$

Gelet op de veronderstelling dat bloed enkel vanuit het linker atrium naar het linker ventrikel stroomt doorheen de mitraalkleppoppervlakte  $A_m$  reduceert de tweede term in het rechter lid van vergelijking (30) zich tot :

$$\iint_A \rho (\bar{v} \cdot \bar{n}) (\bar{v} \cdot \bar{i}) dA = \rho A_m v_m^2 \quad (32)$$

Tijdens de snelle vullingsfase stroomt bloed vanuit het linker atrium naar het linker ventrikel waardoor :

$$\frac{\partial V_a}{\partial t} = - A_m v_m \quad (33)$$

Gelet op de vergelijkingen (31), (32) en (33) kan (30) herschreven worden als:

$$F_a = (1 - k_a) \rho A_m v_m^2 + \rho k_a v_a \left[ \frac{\partial v_m}{\partial t} + \left( \frac{\partial k_a}{\partial t} \right) \left( \frac{v_m}{k_a} \right) \right] \quad (34)$$

Anderzijds is de drukgradiënt tussen linker atrium en de mitraalkleppervlakte gelijk aan de netto-kracht in de i-richting gedeeld door de mitraalkleppervlakte.

$$p_a - p_m = \frac{F_a}{A_m} \quad (35)$$

met  $p_m$  de druk ter hoogte van de mitraalkleppening.

Bovenstaande redenering kan eveneens toegepast worden vanuit het oogpunt van het linker ventrikel, zolang de aortaklep gesloten blijft. Er geldt :

$$\frac{\partial V_v}{\partial t} = A_m v_m \quad (36)$$

$$F_v = (k_v - 1) \rho A_m v_m^2 + \rho k_v v_v \left[ \frac{\partial v_m}{\partial t} + \left( \frac{\partial k_v}{\partial t} \right) \left( \frac{v_m}{k_v} \right) \right] \quad (37)$$

$$p_m - p_v = \frac{F_v}{A_m} \quad (38)$$

Uit (35) en (38) volgt :

$$p_a - p_v = \Delta p = \frac{F_a + F_v}{A_m} \quad (39)$$

zodat gelet op (34), (37) en (39) de drukgradiënt tussen linker atrium en linker ventrikel geschreven wordt als :

$$\Delta p = \frac{\rho}{A_m} (k_a V_a + k_v V_v) \frac{\partial v_m}{\partial t} + \rho (k_v - k_a) v_m^2 + \frac{\rho}{A_m} \left[ \left( \frac{\partial k_a}{\partial t} \right) V_a + \left( \frac{\partial k_v}{\partial t} \right) V_v \right] v_m \quad (40)$$

Of schematisch voorgesteld :

$$\Delta p = A \frac{\partial v}{\partial t} + B v^2 + C v \quad (41)$$

waarin  $v$  de transmitraalsnelheid en  $A$ ,  $B$  en  $C$  tijdsafhankelijke coëfficiënten voorstellen die rekening houden met de wijziging in geometrie van het linker atrium, mitraalklep en linker ventrikel tijdens de diastole :

$$\begin{cases} A = \frac{\rho}{A_m} (k_a V_a + k_v V_v) \\ B = \rho (k_v - k_a) \\ C = \frac{\rho}{A_m} \left[ \left( \frac{\partial k_a}{\partial t} \right) V_a + \left( \frac{\partial k_v}{\partial t} \right) V_v \right] \end{cases} \quad (42)$$

De evenredigheidscoëfficiënten  $k_a$  en  $k_v$  kunnen benaderd worden door [4],[5] :

$$k_a \approx \frac{r^2}{R_a^2} \quad (43)$$

$$k_v \approx \frac{r^2}{R_v^2} \quad (44)$$

waarin  $r$  de straal van de cirkelvormig onderstelde mitraalklep en  $R_a$  en  $R_v$  de stralen van de sferisch onderstelde linker atrium en linker ventrikel.

Het linkerlid van de vergelijking (41) wordt uitgewerkt aan de hand van vooropgestelde druk-volume relaties in het linker atrium en ventrikel. Gedurende de passieve fase van het linker atrium (de snelle vullingsfase) wordt de druk in het linker atrium gemodelleerd als een exponentiële functie van het volume

$$p_a = p_{a0} e^{bV_a} \quad (45)$$

waarin  $p_{a0}$  de druk in het linker atrium bij nul-volume,  $b$  de helling voorstelt van het logaritmisch druk-volume verband en  $V_a$  het tijdsafhankelijke volume van het linker atrium. Tijdens de actieve fase van het linker atrium (atriale systole) wordt de druk in het linker atrium gemodelleerd gebaseerd op het elasticiteitsprincipe :

$$p_a = E(t) [V_a + V_{a0}] \quad (46)$$

waarbij  $V_{a0}$  het constant onbelaste linker atriale volume voorstelt en  $E(t)$  een tijdsafhankelijke elasticiteitsfunctie voorstelt.

Ook het druk-volume verband in het linker ventrikel wordt opgesplitst in twee fasen. Tijdens de isovolumetrische relaxatie van het linker ventrikel geldt [9] :

$$p_v = p_{\infty} + p'_0 e^{-\frac{t}{T}} \quad (47)$$

waarin  $p_{\infty}$  de asymptotische waarde voorstelt van de ventriculaire druk bij oneindige relaxatietijd,  $p'_0$  de druk op het aanvangstijdstip  $t_0$  en  $T$  de isovolumetrische relaxatieconstante. Tijdens de diastolische vulling geldt :

$$p_v = p_0 e^{aV_v} \quad (48)$$

waarbij  $p_0$  de druk in het linker ventrikel bij nul-volume en  $a$  de helling van het logaritmisch druk-volume verband.

Het stelsel vergelijkingen volgens Isaaq [6] voor de modellering van de stroming doorheen de mitraalklep tijdens de diastole herleidt zich aldus tot

$$(50) \left\{ \begin{array}{l} \Delta p = A \frac{\partial v}{\partial t} + Bv^2 + v \quad (41) \\ p_a = p_o e^{bv_a} \quad (45) \\ p_a = E(t) [V_a + V_{ao}] \quad (46) \\ p_v = p_\infty + p_o e^{-\frac{t}{T}} + p_o e^{av_v} \quad (49) \end{array} \right. \quad (50)$$

Het stelsel vergelijkingen (50) wordt opgelost met behulp van de Runge-Kutta 4de orde methode : vergelijkingen (41), (45) en (49) tijdens de vroegdiastole en vergelijkingen (41), (46) en (49) tijdens de laatdiastole. Het programma vereist bijgevolg 14 input-variabelen : de constant onderstelde mitraalkleppoppervlakte A, het eind-systolisch volume in het linker atrium en ventrikel,  $p_o$ ,  $p'_o$ ,  $p''_o$ ,  $p_\infty$ , a, b, T, maximale elasticiteit van het linker atrium,  $V_{ao}$ , duur van de atriale systole en de hartfrequentie. Het programma laat toe de variatie van de druk in het linker atrium en ventrikel en de transmitraalsnelheid te berekenen. Aldus kan dit ontwikkelde "lumped parameter" model eveneens een wezenlijke bijdrage leveren tot het verstaan van het belang van diverse invloedsfactoren met betrekking tot de vulling van het linker ventrikel.

## 6.2. Bespreking

Het theoretische model veronderstelt tijdens de diastole een sferisch linker atrium en ventrikel. Niettegenstaande deze veronderstelling een vereenvoudiging inhoudt hebben diverse auteurs, gebaseerd op experimentele data afkomstig van dierenproeven, beschreven dat het een redelijke aanname is een sferische geometrie voorop te stellen tijdens de diastole [2], [7]. Een belangrijk nadeel van bovenvermeld model is de constante mitraalkleppoppervlakte tijdens de diastole. Bovendien wordt, net zoals in het model van Thomas, de instroming vanuit de longvenen in het linker atrium niet in

rekening gebracht daar het linker atrium en de longvenen als het ware één volume vormen van waaruit bloed stroomt in het linker ventrikel tijdens de diastole. Gelet op de studies van Keren, vermeld in hoofdstuk 9, treedt de stroming vanuit de longvenen in het linker atrium pas op na de E-golf waardoor de fout tijdens de vroeg-diastole beperkt is. Dit in tegenstelling met de simulatie van de atriale systole.

### 6.3. Vergelijkende studie

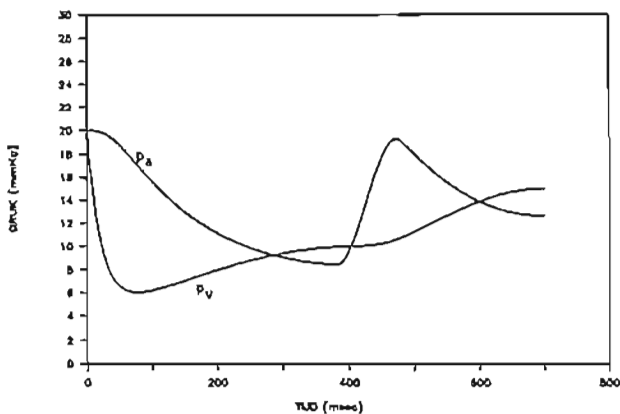
Een aantal beschikbare gevallenstudies van Isaaq [6] zijn eveneens berekend met het uitgebreide model van Thomas voorgesteld in paragraaf 5 van dit hoofdstuk. Daar de ingevoerde parameters aangewend door Isaaq ons tot op heden nog niet bekend zijn kan enkel een kwalitatief vergelijkende studie worden uitgevoerd. Dit betekent dat voor een gegeven stel parameters steeds één parameter wordt gewijzigd en de invloed van deze wijziging op de variatie van druk en debiet kwalitatief wordt nagegaan. Vier simulaties worden uitgevoerd. De parameters voor het uitgebreide model van Thomas zijn vermeld in tabel 4.

SIMULATIE	1	2	3	4
HF [slagen/min]	60	120	60	60
A [cm <sup>2</sup> ]	1	1	1	1
$p_v(0) = p_a(0)$	20	20	20	20
$t_{ac}$ [msec]	380	150	380	380
$\alpha_a$ [l/ml]	0.025	0.025	0.025	0.025
$\alpha_v$ [l/ml]	0.020	0.020	0.012	0.015
$\Gamma$ [-]	3	3	3	3
K [-]	1.5	1.5	1.5	1.5
T [msec]	20	20	20	60

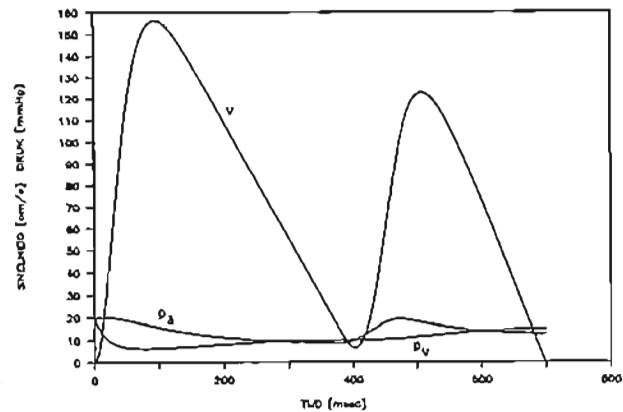
Tabel 4 : Parameters aangewend in het uitgebreide model van Thomas.

- Simulatie 1 : referentie

De drukvariatie in linker atrium en ventrikel en de bloedsnelheid doorheen de constante cirkelvormige stenotische kleppervlakte zijn weergegeven in de figuur 19. Figuur 19a toont de drukvariatie in linker atrium en ventrikel tijdens de diastolische vulling. In figuur 19b zijn zowel de snelheid [cm/s] als de drukvariatie [mmHg] voorgesteld.



Figuur 19a : Druk in linker atrium en ventrikel.

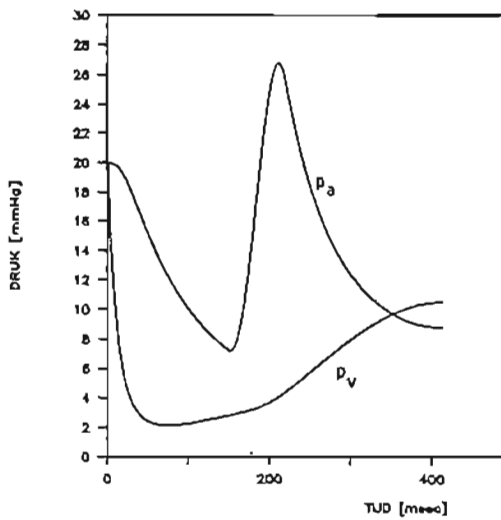


Figuur 19b : Snelheid [cm/s] en druk [mmHg].

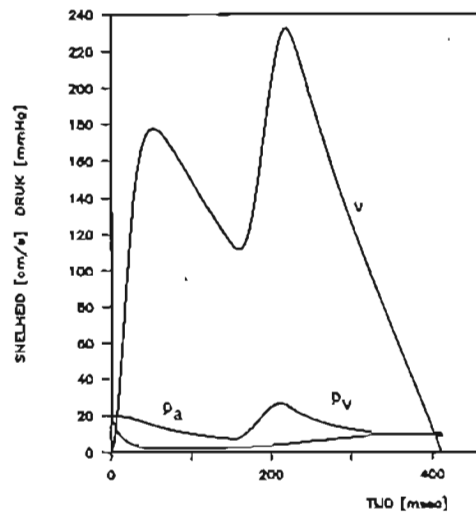
- Simulatie 2 : Verhoogde hartfrequentie

De hartfrequentie wordt verhoogd van 60 slagen per minuut naar 120 slagen per minuut. Hierdoor dient het tijdstip van aanvang van de atriale systole te worden vervroegd (150 msec in plaats van 380 msec; tabel 4). Dit resulteert in een verlaging van de druk in het linker ventrikel en een verhoogde bijdrage van de atriale systole (figuur 20a). De ommekeer van de drukgradiënt tijdens de middendiastole is afwezig. De midden-diastole verdwijnt nagenoeg doordat de E- en A-golf in elkaar vloeien (figuur 20b).

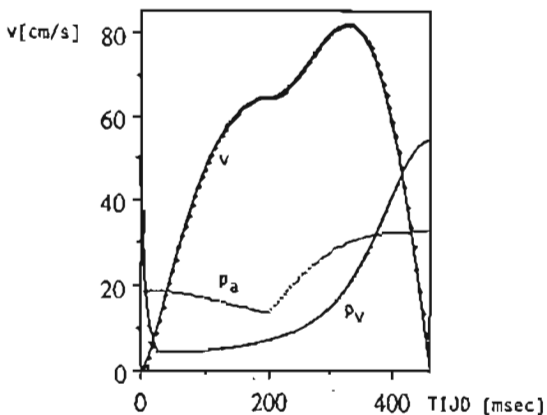
Dit laatste komt nog meer tot uiting bij de resultaten van Isaaq. In figuur 21a wordt zijn referentiepatroon voor de snelheid [cm/s] en de druk voorgesteld. De invloed van het opdrijven van de hartfrequentie is weergegeven in figuur 21b. Hier wordt de E-piek bijna onmiddellijk gevolgd door de A-piek. De druk in het linker ventrikel daalt en er is een verhoogde bijdrage van de atriale systole.



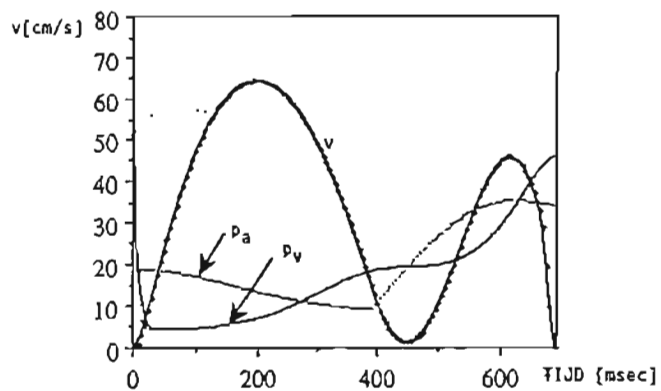
Figuur 20a : Druk in linker atrium en ventrikel bij verhoogde hartfrequentie.



Figuur 20b : Snelheid en druk bij verhoogde hartfrequentie.



Figuur 21a : Referentiesnelheid en druk volgens Isaaz.



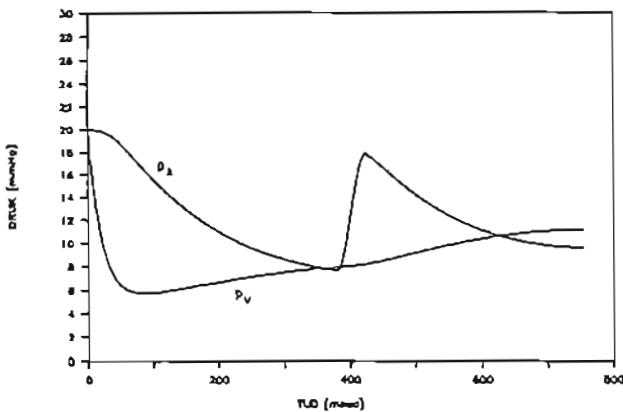
Figuur 21b : Snelheid en druk bij verhoogde hartfrequentie volgens Isaaz.

### - Simulatie 3 : Dalende stijfheid van het linker ventrikel

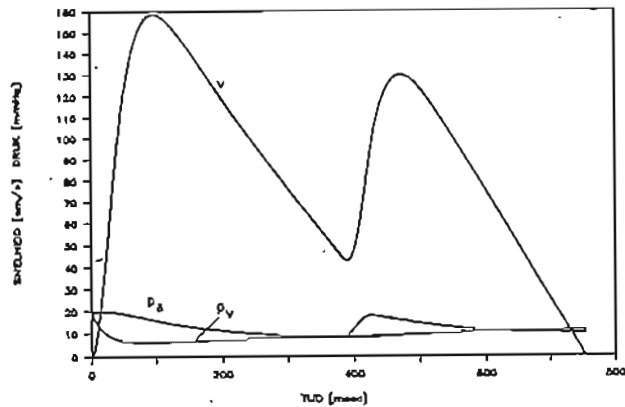
In het druk-volume verband voor het linker ventrikel wordt de  $\alpha$ -coëfficiënt met 40 % gereduceerd. Een daling van  $\alpha$  betekent een toenemende compliantie. Dit resulteert in een grotere oppervlakte onder E-golf. Deze vergroting is te wijten aan een vlakker verloop van de dalende tak van de E-golf (figuur 22b). Dit is in overeenstemming met formule (28) die aantoont dat de vertraging van de snelheid omgekeerd evenredig



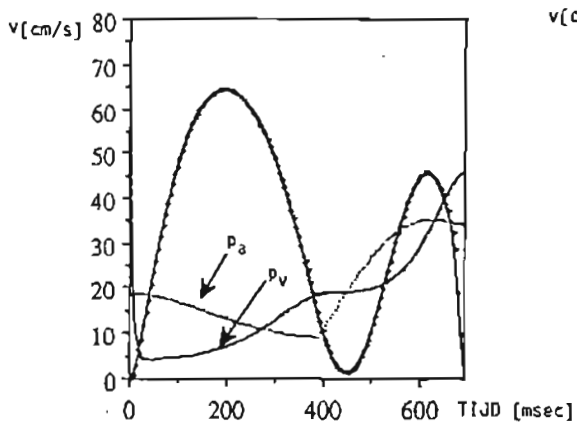
varieert met de netto compliantie. De drukstijging in het linker ventrikel verloopt vlakker waardoor de ommekeer van de drukgradiënt nagenoeg verdwijnt (figuur 22a). Bovenstaande wordt eveneens vastgesteld bij Isaaz (figuur 23). Er dient vermeld te worden dat voor de resultaten bekomen in figuur 23 de hartfrequentie verlaagd is. Opvallend is wel de hogere bijdrage van de atriale systole in figuur 23b. Dit wordt niet waargenomen in figuur 22b.



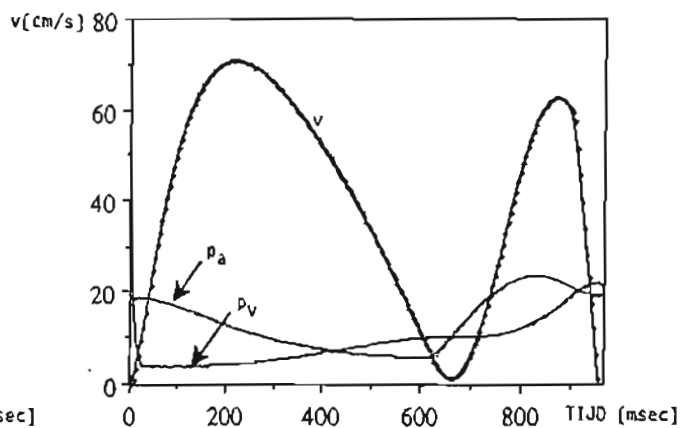
Figuur 22a : Druk in linker atrium en ventrikel bij verhoogde ventrikel compliantie.



Figuur 22b : Snelheid en druk bij verhoogde ventrikel compliantie.



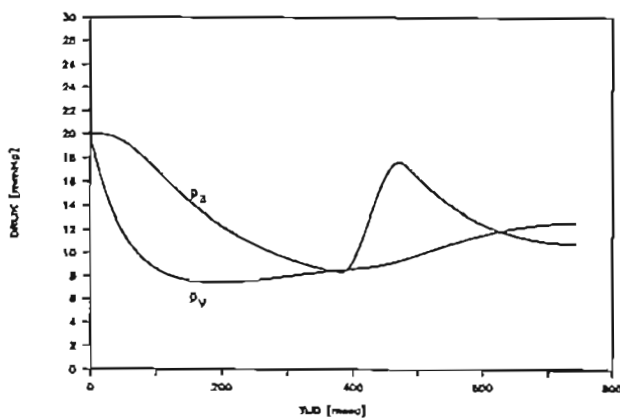
Figuur 23a : Referentiesnelheid en druk volgens Isaaz.



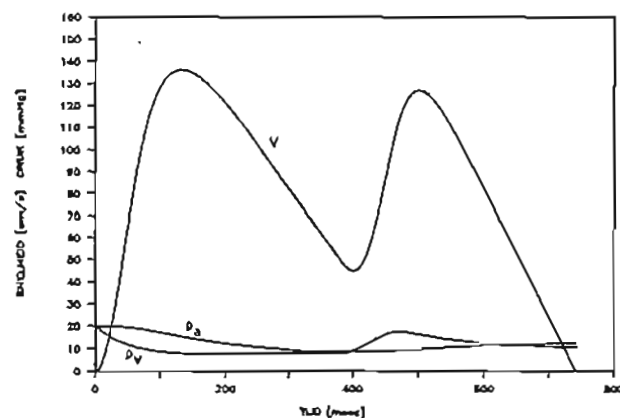
Figuur 23b : Snelheid en druk bij verhoogde ventrikel compliantie en verlaagde hartfrequentie.

#### Simulatie 4 : Verhoogde ventrikel relaxatie

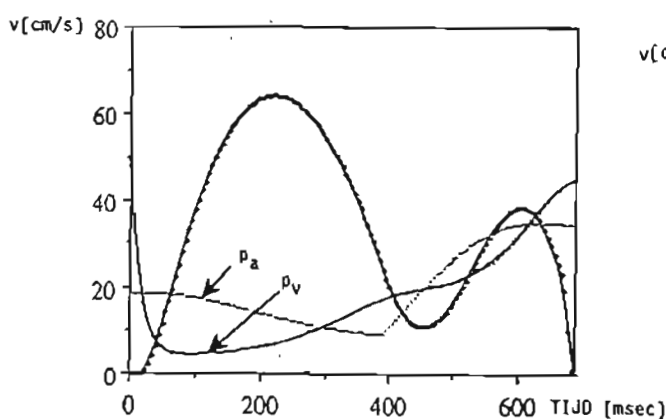
Een verhoging van de relaxatieconstante  $T$  (driemaal hoger) heeft een veel geleidelijker drukdaling in het linker ventrikel voor gevolg, waardoor de E-piek geleidelijker wordt opgebouwd, de maximale snelheid verlaagt en de vertraging vervlakt (figuur 24). De vertraging van de E-piek treedt eveneens op bij Isaaz (figuur 25) maar de daling van de E-piek en het vervlakken van de vertraging echter niet. In figuur 24 verlengt de diastolische vulling in tegenstelling met figuur 25. Deze laatste wordt waarschijnlijk constant gehouden in het model van Isaaz (70 % diastole, 30 % systole) in tegenstelling met het uitgebreide model van Thomas.



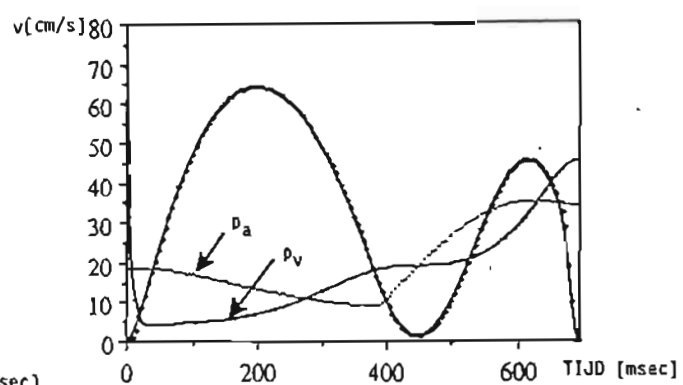
Figuur 24a : Druk in linker atrium en ventrikel bij stijgende relaxatieconstante.



Figuur 24b : Snelheid en druk bij stijgende relaxatieconstante.



Figuur 25a : Referentie snelheid en druk volgens Isaaz.



Figuur 25b : Snelheid en druk bij stijgende relaxatieconstante volgens Isaaz.

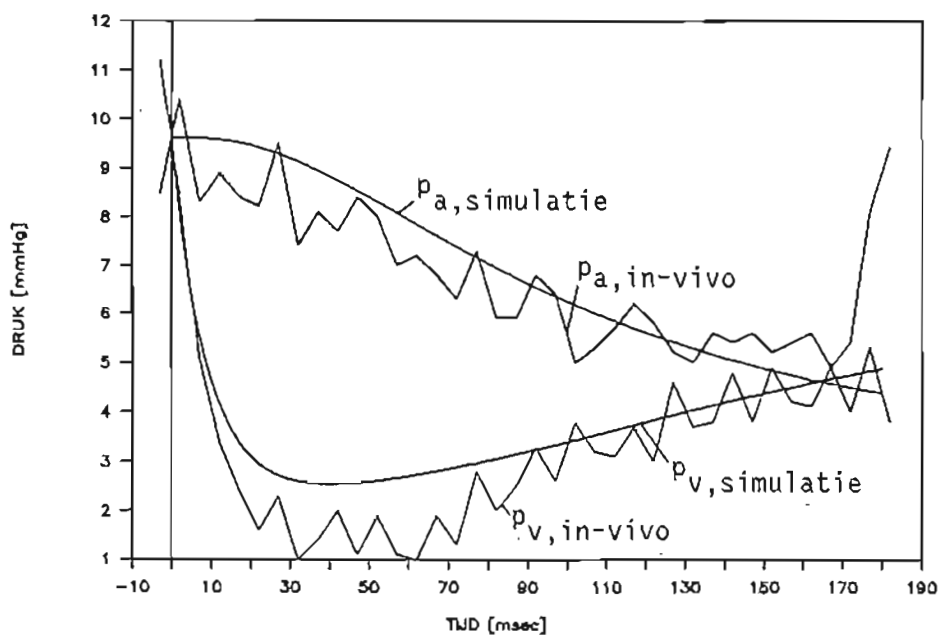
#### 6.4. Besluit

De resultaten bekomen met het uitgebreide model zijn kwalitatief gelijkwaardig met het model van Isaaz. De optredende verschillen zijn vermoedelijk een gevolg van de verschillende modellering van het druk-volume verband in linker atrium en ventrikel. Bijgevolg zullen deze modellen in de nabije toekomst meer en meer aangewend worden om reële in-vivo data te simuleren. Kwantitatieve vergelijkingen dienen bij te dragen tot een nauwkeurige modellering van het druk-volume verband in het linker atrium en ventrikel.

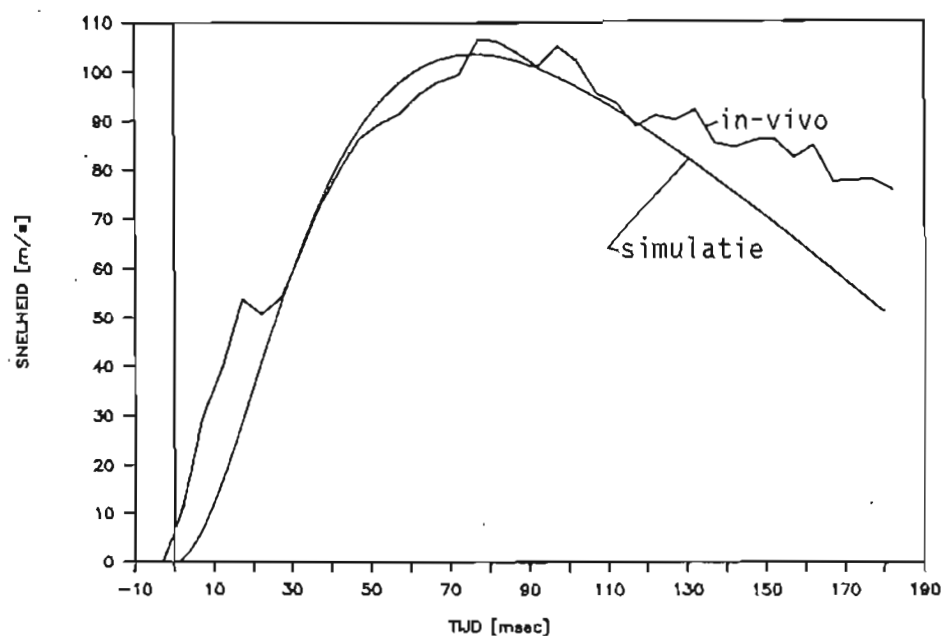
#### 7. SIMULATIE VAN DATA UIT HONDENLAB

Een verdere follow-up van het onderzoek naar de nauwkeurigheid en klinische toepasbaarheid van het uitgebreide model van Thomas kan erin bestaan het model toe te passen voor de simulatie van druk en snelheid gemeten in honden. De meetopstelling kan eruitzien zoals beschreven in paragraaf 4 van hoofdstuk 9. Ter illustratie worden data gesimuleerd, gemeten door Nikolic [8]. In een hond is de mitraalklep, via open hartchirurgie, vervangen door een computer gecontroleerde hartklep die een vaste doorstroomopening heeft van  $4 \text{ cm}^2$ . Het debiet door de klep wordt gemeten met een ingebouwde elektromagnetische debietmeter, de drukken van het linker atrium en ventrikel met tipcatheters.

Met behulp van het model van Thomas voor vaste doorstroomsectie zijn de druk en de snelheid gesimuleerd. De parameters aangewend in de simulatie zijn :  $HF = 80 \text{ slagen/min}$ ,  $A = 4 \text{ cm}^2$ ,  $p_{ao} = p_{vo} = 9.6 \text{ mmHg}$ ,  $\alpha_a = \alpha_v = 0.011 \text{ l/ml}$ ,  $\Gamma = 2$  en  $T = 10 \text{ msec}$ . De gemeten in-vivo waarden zijn vergeleken met de berekende waarden in de figuren 26 en 27. De overeenkomst is verbluffend. Aldus is het mogelijk om uitgaande van een gemeten snelheidsprofiel en drukvariatie in linker atrium en linker ventrikel een schatting te maken van de atriale en de ventriculaire compliantie.



Figuur 26 : Vergelijking gemeten en berekende druk in een hond.



Figuur 27 : Vergelijking gemeten en berekende snelheid in een hond.

## 8. BESLUIT

Thomas e.a. vestigen met behulp van modellering de aandacht op het feit dat de elastische eigenschappen van de hartholten een primaire rol vervullen in de mitraalstroming. De compliantie van linker atrium en ventrikel beïnvloeden de heersende drukgradiënt over de mitraalklep. De theorie wordt opgebouwd simultaan met een in-vitro model, waarop de theorie goed blijkt te kloppen. Praktische toepasbaarheid in vivo blijft aanvankelijk in gebreke.

Steunend op resultaten verkregen uit de uitgebreide theorie van Lee en Talbot (hoofdstuk 11) kan de theorie worden aangepast aan de fysiologische realiteit : een variabele doorstroomsectie en pulserende stroming waarbij de contractie van het atrium niet wordt verwaarloosd. Steunend op deze theorie wordt het mogelijk om uitgaande van niet-invasief verkregen Dopplerdata klinisch waardevolle grootheden te bepalen. De vooropgestelde procedure laat toe om uitgaande van een M-mode echocardiogram samen met het Dopplersnelheidsprofiel, gemeten ter hoogte van de mitraalopening, een schatting te maken van de atriale en ventriculaire compliantie.

De theorie kan eveneens worden aangewend om de invloed van wijzigingen in de elastische eigenschappen van atrium en ventrikel op de mitraalstroming na te gaan. Omgekeerd kunnen wijzigingen in het stromingsbeeld in relatie worden gebracht met wijzigingen in de atriale en ventriculaire compliantie om aldus vroegtijdig cardiale dysfuncties aan het licht te brengen.

**9. REFERENTIES**

1. **FRONTEAU C., SEGERS P.**  
Fluidodynamische modellering van de stroming doorheen de mitraalklep; Afstudeerwerk ingediend tot het behalen van de wettelijke graad van Burgerlijk Bouwkundig Ingenieur; Laboratorium voor Hydraulica; Universiteit Gent; 1991.
2. **GILBERT J., GLANTZ S.**  
Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relationship; Circulation Research 64 : 827-852; 1989.
3. **ISAAZ K.**  
A theoretical model for the non-invasive assessment of the transmitral pressure-flow relation; J. Biomechanics 25 : 581-590; 1992.
4. **ISAAZ K.**  
Left ventricular ejection force and impulse : non-invasive assessment using Doppler ultrasound; Stress Doppler Echocardiography; 227-242; Martinus Nijhoff, Boston; 1990.
5. **ISAAZ K., PASIPOULARIDES A.**  
Non-invasive assessment of intrinsic load ventricular dynamics in dilated cardiomyopathy; J. Am. Coll. Cardiol. 17 : 112-121; 1991.
6. **ISAAZ K., JEAMRAUX O., HENROT A., BRUNTZ J., ALLOT E.**  
Numerical analysis of the physiological factors influencing the transmitral velocity curve; I.E.E.E. Computers in Cardiology, Abstract, p. 80; 1992.
7. **MIRSKY I., PASIPOULARIDES A.**  
Clinical assessment of diastolic function; Prog. Cardiovasc. Dis XXXII, 291-318; 1990.

8. NIKOLIC S., YELLIN E., TAMURA K., VETTER H., TAMURA T., MEISNER J., FRATER R.  
Passive properties of canine left ventricle : diastolic stiffness and restoring forces; *Circulation research* 62 : 1210-1222; 1988.
9. PASIPOULARIDES A., MIRSKY I., HESS O., GRIMM J., KRAEYEN BUEHL H.  
Myocardial relaxation and passive diastolic properties in man; *Circulation* 74 : 991-1001; 1986.
10. THOMAS J.D., WEYMAN A.E.  
Fluid dynamics model of mitral valve flow : description with in vivo model; *J. Am. Coll. Cardiol.* 13 : 221-233; 1989.
11. THOMAS J.D., WEYMAN A.E.  
Doppler mitral pressure half-time : in search of theoretical justification; *J. Am. Coll. Cardiol.* 10 : 923-929; 1987.
12. THOMAS J., NEWELL J., CHOONG C., WEYMAN A.  
Physical and physiological determination of transmitral velocity : numerical analysis. Modelling methodology forum, American Physiological Society, 1718-1731; 1992.

## HOOFDSTUK 13

---

### PARAMETERONDERZOEK VAN HET MODEL VAN MEISNER

---

#### 1. INLEIDING

In 1986 schreef J. Meisner zijn proefschrift "Left atrial role in left ventricular filling : dog and computer studies" [2]. In dit proefschrift worden metingen in geanestheerde honden gesimuleerd met behulp van een "lumped parameter" model voor de volledige hartcyclus : diastole en systole. Dit computermodel is een electrisch analogon waarbij de stroming doorheen het cardiovasculaire systeem gemodelleerd wordt door een aaneenschakeling van schakelaars, diodes, weerstanden, capaciteiten en inerties.

De bijhorende set differentiaalvergelijkingen wordt opgelost met de "Euler-slope" methode. De vereiste waarden voor de vele parameters zijn afgeleid uit metingen op honden.

Het ontwikkelde computermodel is gebruikt voor de ondersteuning van enkele studies [2], [3] en [4]. Nadien is het model wat in de vergeethoek terecht gekomen. Nochtans is het waardevol dit model terug op te diepen om twee redenen :

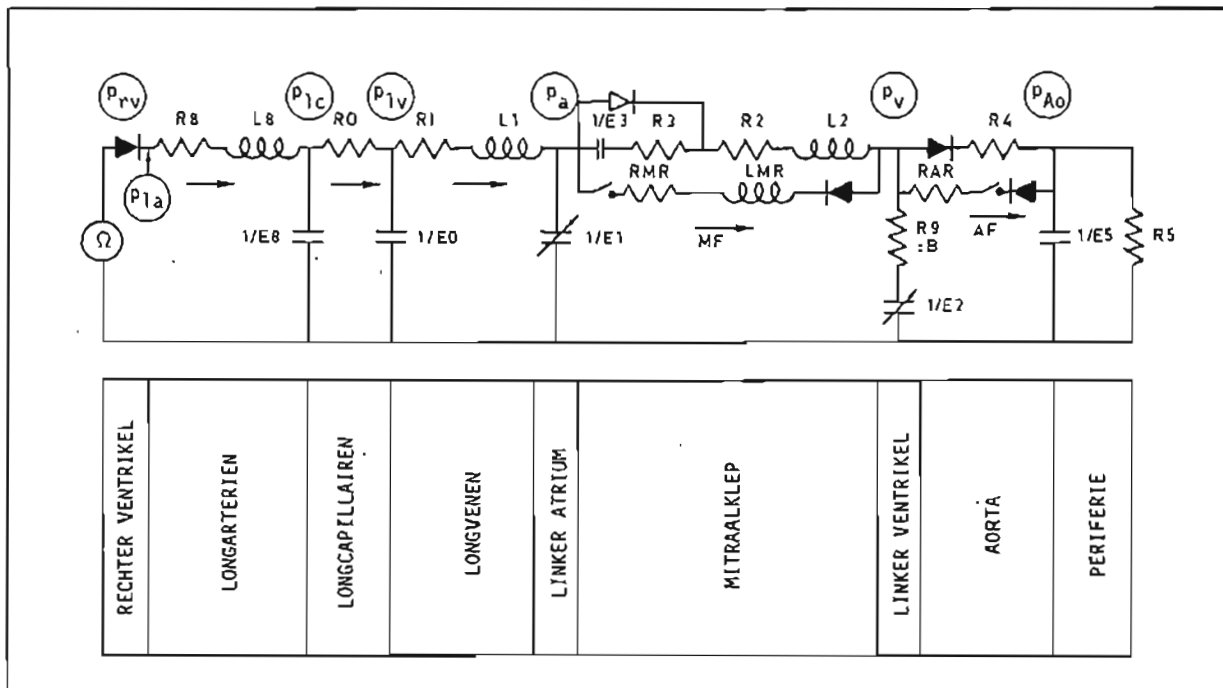
- Gelet op het groot aantal parameters vervat in het model is dit model geschikt om de fysiologie en de invloedsfactoren van de stroming doorheen de mitraalklep meer in detail te bestuderen.
- Een berekening met het model resulteert in een "druk-volume" verband voor zowel het linker atrium als linker ventrikel. Deze pV-lussen kunnen eventueel aangewend worden voor de sturing van de hartsimulator ontwikkeld aan het Laboratorium voor Hydraulica, Universiteit Gent [6] (zie Deel III).



## 2. HET MODEL

### 2.1. Algemeen

Het electrisch analoog volgens Meisner is voorgesteld in figuur 1 [1].



Figuur 1 : Electrisch analoog voor de bloedsomloop volgens Meisner [1].

### 2.2. De kleine bloedsomloop

De minimale configuratie vereist voor de modellering van de kleine bloedsomloop is een compliantie verbonden met het rechter- en linkerhart door middel van twee weerstanden. Meisner opteerde voor een meer anatomisch en fysiologisch correcter maar complexer model : twee complianties,  $C_8$  en  $C_0$ , gescheiden door een weerstand  $R_0$  en verbonden met het rechter ventrikel en het linker atrium door een in serie geschakelde inertie en weerstand, respectievelijk  $R_8 - L_8$  en  $R_1 - L_1$ .

De totale weerstand in permanent regime wordt gegeven door :

$$R = R_8 + R_0 + R_1 = \frac{\Delta p}{Q} \quad (1)$$

Er geldt :

$$\Delta V = \Delta V_g + \Delta V_o \quad (2)$$

met  $\Delta V_g$  en  $\Delta V_o$  de volumevariatiën horend bij respectievelijk de complianties  $C_g$  en  $C_o$ . Per definitie geldt er :

$$\Delta V_o = C_o \Delta p_o \quad (3)$$

en veronderstel  $p_{rv} = 0$  (druk in het rechter ventrikel), dan kan de drukvariatie in de longvene ( $\Delta p_{lv}$ ) uitgedrukt worden als :

$$\Delta p_{lv} = (R_g + R_o) \Delta Q \quad (4)$$

Uit (3) en (4) volgt :

$$\Delta V_o = C_o (R_g + R_o) \Delta Q \quad (5)$$

Gelijktijdig geldt er :

$$\Delta V_g = C_g R_g \Delta Q \quad (6)$$

Substitutie van (5) en (6) in (2) geeft :

$$\Delta V = \Delta Q [C_o (R_g + R_o) + C_g R_g] \quad (7)$$

zodat de compliantie aan de veneuze ingang gegeven wordt door :

$$C_{lv} = \frac{C_o (R_g + R_o) + C_g R_g}{R} \quad (8)$$

Om reden van symmetrie volgt uit (8) de compliantie aan de arteriële uitgang:

$$C_{la} = \frac{C_o R_1 + C_g (R_o + R_1)}{R} \quad (9)$$

### 2.3. Het linker atrium

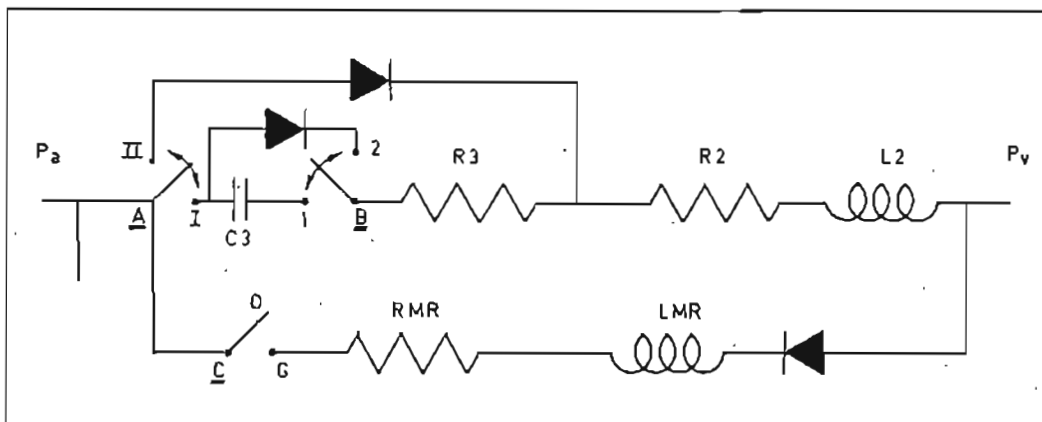
Het linker atrium wordt gemodelleerd als een tijdsafhankelijke compliantie  $C_1$  die de verbinding maakt tussen het hierboven vermelde netwerk voor de kleine bloedcirculatie en het hieronder beschreven netwerk voor de mitraalklep. De compliantie kan ook voorgesteld worden door haar reciproke waarde :

$$C_1 = \frac{1}{E_1}$$

### 2.4. De mitraalklep

Het electrisch analoon voor de mitraalklep is aangepast voorgesteld in figuur 2. De stroming tussen linker atrium en ventrikel kan opgedeeld worden in drie delen :

- een voorwaartse stroming door de niet-lineaire weerstand  $R_2$  en de inertie  $L_2$ ;
- een natuurlijke terugstroming bij gesloten klepbladen door de inertie  $L_2$ , de weerstanden  $R_2$  en  $R_3$  in de compliantie  $C_3$  ( $1/E_3$ ). Dit pad houdt geen volumetransfer in, maar stockeert volume in de klepbladen. Het gestockeerde bloedvolume wordt losgelaten van zodra de atrioventriculaire drukgradiënt positief wordt, juist voordat de mitraalklep opent.
- een terugstroming (statische regurgitatie) doorheen gesloten klepbladen, gesimuleerd door een ventrikelvolume afhankelijke weerstand  $R_{mr}$  (weerstand bij mitraalklepregurgitatie) en een inertie  $L_{mr}$  (inertie bij mitraalklepregurgitatie).



Figuur 2 : Electrisch analoon voor de stroming doorheen de mitraalklep.

### 1. Voorwaartse doorstroming van de mitraalklep

Schakelaar A staat in stand II, schakelaar B kan open of gesloten zijn. Schakelaar A in stand II duidt aan dat de mitraalklep open is. Het bloed stroomt door de  $R_2 - L_2$  kring van het linker atrium naar het linker ventrikel. Of er al dan niet terugstroming is (schakelaar C in G (gesloten) of O (open) stand) speelt geen rol.

### 2. Mitraalklep gesloten zonder terugstroming

Schakelaar A in stand I, schakelaar B in stand 1, schakelaar C in stand G. Schakelaar C bepaalt of er al dan niet terugstroming is doorheen de mitraalklep. De condensator  $C_3$  laadt op. Dit simuleert het bol staan van de klepbladen onder de negatieve drukgradiënt die bij een gesloten mitraalklep in het hart heerst. Wanneer de atrio-ventriculaire drukgradiënt positief wordt moet eerst het volume bloed dat door de klepbladen ingesloten was vrijgegeven worden : de condensator  $C_3$  ontlaadt. Eens dit gebeurd is verspringt schakelaar A van stand I naar stand II en de voorwaartse doorstroming vangt aan.

### 3. Statische regurgitatie doorheen de mitraalklep

Schakelaar C in stand O, schakelaar B in stand 2. De condensator  $C_3$  wordt kort gesloten omdat de klepbladen niet meer sluiten zodat geen volume meer kan opgeslagen worden. De weerstand  $R_3$  moet echter wel nog steeds overwonnen worden alvorens de klepbladen helemaal opengaan. Eens dit gebeurd is verspringt schakelaar A in stand II en treedt er voorwaartse doorstroming op zoals beschreven onder 1. Wanneer de mitraalklep sluit is het pad  $L_{mr} - R_{mr}$  gesloten zodat langs deze weg een stroom kan vloeien : de terugstroming van bloed vanuit het linker ventrikel naar het linker atrium doorheen de gesloten mitraalklep.

De weerstand  $R_2$  is niet-lineair daar bij een zeer wijde opening de drukval over de klep nagenoeg lineair verloopt met het debiet terwijl bij een nauwe opening de drukval varieert met het kwadraat van het debiet. Er geldt :

$$\Delta P = R_2 Q^2 + L_2 \frac{dQ}{dt}$$

De weerstand bij regurgitatie doorheen de klepbladen wordt uitgedrukt als :

$$R_{mr} = R_{mro} [1 - f (V_v - V_{vo})]$$

waarbij  $R_{mro}$  de referentieweerstand,  $f$  een constante die de gevoeligheid aanduidt van de regurgitatie weerstand van de volumevariatie in het linker ventrikel,  $V_v$  het volume van het linker ventrikel en  $V_{vo}$  het referentievolumen van het linker ventrikel. Voor  $f = 0$  geldt altijd  $R_{mr} = R_{mro}$  en is de weerstand volume onafhankelijk.

## 2.5. Het linker ventrikel

Het linker ventrikel wordt gesimuleerd door een tijdsafhankelijke capaciteit  $C_2$  opgebouwd uit twee componenten, een passieve en een actieve en een weerstand  $R_9$ .

- passieve component gedurende de diastole (Kennish [1])

$$p_v = p_{inf} + A e^{\alpha_v V_v} + B \frac{dV_v}{dt}$$

waarin  $p_{inf}$  = de referentiedruk;  $V_v$  = het volume in linker ventrikel,  $\alpha$ ,  $A$ ,  $B$  = coëfficiënten.

- actieve component gedurende de systole (Suga en Sagawa [5])

$$p_v = E(t) (V_v - VD)$$

waarin  $E(t)$  een tijdsafhankelijke elasticiteitsfunctie voorstelt en  $VD$  het eind-systolisch volume in het linker ventrikel.

De visceuse eigenschappen zitten vervat in de in serie geplaatste weerstand  $R_9$ . Er geldt  $R_9 = B$ .

## 2.6. Aorta en perifere weerstand

Daar het model als voornaamste doel heeft de transmitraalstroming te bestuderen zijn de aorta en de perifere circulatie zo eenvoudig mogelijk gemodelleerd. De aortaklep is opgebouwd uit een volmaakte diode (geen

weerstand bij voorwaartse stroming, oneindige weerstand bij terugstroming) en een in serie geplaatste weerstand  $R_4$ . Terugstroming doorheen de aortaklep is vice versa gemodelleerd : een weerstand  $R_{ar}$  en een omgekeerd geplaatste diode. De perifere circulatie bestaat uit een in parallel geschakelde capaciteit  $C_5$  en weerstand  $R_5$ .

## 2.7. De systeemvergelijkingen

De bijhorende differentiaalvergelijkingen worden hieronder schematisch samengevat. De aangewende symbolen voor drukken en debieten zijn vooraf aangeduid :

$p_{rv}$	:	druk in rechter ventrikel
$p_{la}$	:	druk in longarterie
$p_{lc}$	:	druk in longcapillair
$p_{lv}$	:	druk in longvene
$p_a$	:	druk in linker atrium
$p_v$	:	druk in linker ventrikel
$p_{Ao}$	:	druk in aorta
$Q_{la}$	:	debiet in longarterie
$Q_{lc}$	:	debiet in longcapillair
$Q_{lv}$	:	debiet in longvene
$Q_m$	:	debiet doorheen de mitraalklep
$Q_{Ao}$	:	debiet doorheen de aortaklep

1. Als  $Q_{la} > 0$  dan is :

$$\frac{dQ_{la}}{dt} = \frac{p_{rv} - p_{la} - Q_{la} R_8}{L_8}$$

anders is  $Q_{la} = 0$  en geldt er :

$$\frac{dQ_{la}}{dt} = \frac{p_{rv} - p_{la}}{L_8}$$

$$2. \quad \frac{dV_B}{dt} = Q_{l_a} - Q_{l_c}$$

$$3. \quad p_{l_a} = \frac{V_B}{C_B}$$

$$4. \quad \frac{dV_0}{dt} = Q_{l_c} - Q_{l_v}$$

$$5. \quad p_{l_c} = \frac{V_0}{C_0}$$

$$6. \quad Q_{l_c} = \frac{p_{l_a} - p_{l_v}}{R_0}$$

$$7. \quad \frac{dQ_{l_v}}{dt} = \frac{p_{l_v} - p_a - Q_{l_v} R_1}{L_1}$$

$$8. \quad \frac{dV_a}{dt} = Q_{l_v} - Q_m$$

9. 1) Geen terugstroming

- (i) - als de mitraalklep open is en  $Q_m < 0$  dan wordt de mitraalklep gesloten;
- als de mitraalklep gesloten is en  $p_3 < 0$  en  $Q_m > 0$  dan wordt de mitraalklep geopend;

(ii) - als de mitraalklep open is geldt er :

$$\frac{dQ_m}{dt} = \frac{p_a - p_v - Q_m R_2}{L_2} \quad \text{en} \quad p_3 = 0$$

- als de mitraalklep gesloten is geldt er :

$$Q_m = \frac{p_a - p_v - p_3}{R_2 + R_3} \quad \text{en} \quad \frac{dp_3}{dt} = \frac{Q_m}{C_3}$$

2) Terugstroming

- (i) - als de mitraalklep open is en  $Q_m < 0$  dan wordt de mitraalklep gesloten en wordt het regurgitatiepad geopend en  $C_3$ -pad gesloten;
- als de mitraalklep gesloten is en  $Q_m > 0$  dan wordt de mitraalklep geopend en wordt het regurgitatiepad gesloten;

(ii) - als de mitraalklep open is geldt er :

$$\frac{dQ_m}{dt} = \frac{p_a - p_v - Q_m R_2}{L_2} \quad \text{en} \quad p_3 = 0$$

- als de mitraalklep gesloten is geldt er :

$$\frac{dQ_m}{dt} = \frac{p_a - p_v + Q_m R_{mr}}{L_{mr}}$$

$$10. \quad \frac{dV_v}{dt} = Q_m - Q_{Ao}$$

11. Als  $p_v > p_{Ao}$  dan is de aortaklep geopend en is :

$$Q_{Ao} = \frac{p_v - p_{Ao}}{R_4}$$

Anders is de aortaklep gesloten en geldt er :

a) geen terugstroming :  $Q_{Ao} = 0$

b) bij terugstroming :  $Q_{Ao} = \frac{p_v - p_{Ao}}{R_{ar}}$

$$12. \quad \frac{dp_{Ao}}{dt} = \frac{\left( Q_{Ao} - \frac{p_5}{R_5} \right)}{C_5}$$

## 2.8. Referentiewaarden

Meisners model was in zijn oorspronkelijke versie geschreven voor een vaste hartfrequentie van 80 slagen per minuut. Deze hartfrequentie is variabel gemaakt waardoor een simulatie met het gewijzigde model van Meisner de invoer vereist van 40 parameters. Deze parameters kunnen voor de duidelijkheid onderverdeeld worden in 18 netwerkparameters (parameters zoals weerstanden, capaciteiten en inerties die een vaste waarde krijgen afkomstig van metingen verricht in het hondenlab) (tabel 1). 4 timing-parameters (parameters die betrekking hebben op de duur van een hartcyclus, het tijdstip van de atriale systole  $T_{as}$ , de duur van de atriale systole  $D_{as}$ , het tijdstip van de ventriculaire systole  $T_{vs}$ ), 4 parameters met betrekking op het oplossingsalgoritme van het stelsel differentiaalvergelijkingen (aantal iteraties, stapgrootte, beginwaarde, teller), 10 parameters voor de beschrijving van het druk-volume verband in het linker atrium en linker ventrikel



(zie 2.9). Bovendien dienen de 12 variabelen een aanvangswaarde te krijgen :  $Q_{lB}$ ,  $Q_{lC}$ ,  $Q_{lV}$ ,  $Q_m$ ,  $Q_{Ao}$  (5 debieten);  $p_{lB}$ ,  $p_{lV}$ ,  $p_a$ ,  $p_v$ ,  $p_{Ao}$  (5 drukken);  $V_a$  en  $V_v$  (2 volumes).

Aldus vereist een simulatie met het gewijzigde model van Meisner de invoer van 52 getallen, 40 parameters en 12 initialisatiewaarden.

SYMBOOL	OMSCHRIJVING	REFERENTIE WAARDE	DIMENSIE
$L_8$	inertie longarteriën	0.004	mmHg/ml/s <sup>2</sup>
$R_8$	weerstand longarteriën	0.02	mmHg/ml/s
$C_8$	capaciteit longen	3.13	ml/mmHg
$E_8$	stijfheid longen	0.32	mmHg/ml
$R_0$	centrale longweerstand	0.18	mmHg/ml/s
$C_0$	capaciteit longen	2.08	ml/mmHg
$E_0$	stijfheid longen	0.48	mmHg/ml
$R_1$	weerstand longvenen	0.10	mmHg/ml/s
$L_1$	inertie longvenen	0.002	mmHg/ml/s <sup>2</sup>
$R_2$	weerstand mitraalopening	0.0008	mmHg/ml <sup>2</sup> /s <sup>2</sup>
$L_2$	inertie mitraalopening	0.002	mmHg/ml/s <sup>2</sup>
$R_3$	weerstand mitraalklepbladen	0.25	mmHg/ml/s
$C_3$	compliantie mitraalklepbladen	0.001	ml/mmHg
$E_3$	stijfheid mitraalklepbladen	1280	mmHg/ml
$R_4$	weerstand aorta	0.10	mmHg/ml/s
$C_5$	compliantie aorta	0.8	ml/mmHg
$E_5$	stijfheid aorta	1.25	ml/mmHg
$R_5$	perifere weerstand	2.40	mmHg/ml/s
$R_9$	weerstand linker ventrikel	0.00001	mmHg/ml/s
$R_{mr}$	weerstand van de mitraalklep bij terugstroming	0	mmHg/ml/s
$L_{mr}$	inertie van de mitraalklep bij terugstroming	0.002	mmHg/ml/s <sup>2</sup>
$R_{ar}$	weerstand van de aortaklep bij terugstroming	0	mmHg/ml/s

Tabel 1 : Netwerkparameters afkomstig uit het hondenlab [2].

## 2.9. Druk-volume verband

### 2.9.1. Linker atrium

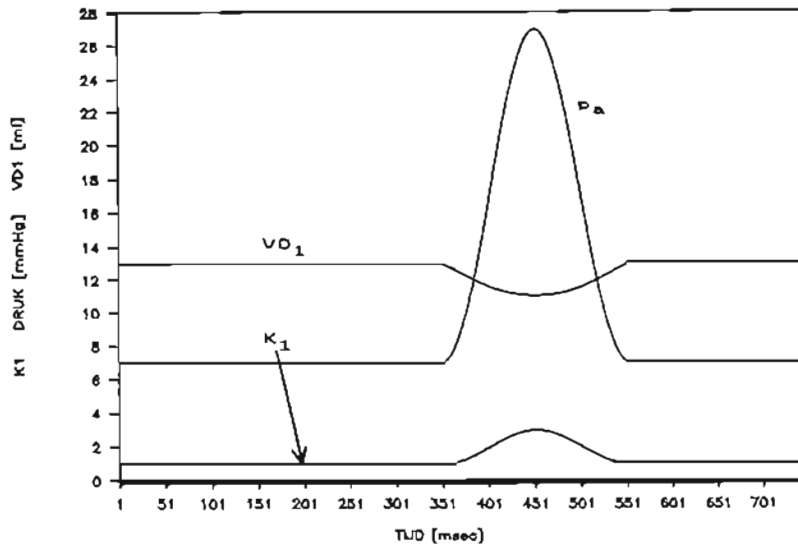
Stel  $T_{as}$  het tijdstip van de aanvang van de atriale systole,  $D_{as}$  de duur van de atriale systole,  $p_a$  de druk in het linker atrium dan geldt er :

$$p_a = K_1 (V_1 - VD_1)$$

waarbij  $K_1$  een variabele stijfheid [mmHg/ml],  $V_1$  voorlopig een vast volume [ml] en  $VD_1$  een variabel dood-volume [ml] (volume in het linker atrium bij nul-druk) zijn. Voor een gegeven vaste stijfheid  $K_{10}$  worden  $K_1$  en  $VD_1$  als volgt berekend :

$$\begin{array}{ll}
 t \leq T_{as} & - \quad K_1 = K_{10} \\
 & - \quad VD_1 = VD_{10} \\
 \\
 T_{as} < t \leq T_{as} + D_{as} & - \quad K_1 = K_{10} + \left( \frac{E_{max(a)} - K_{10}}{2} \right) (\sin(x) + 1) \\
 & \text{met } E_{max(a)} \text{ een constant getal en} \\
 & x = 2\pi \left( \frac{t - T_{as} - 1}{D_{as}} \right) + \frac{3\pi}{2} \\
 & - \quad VD_1 = VD_{10} - 2 \sin(y) \\
 & \text{met } y = \left( \frac{t - T_{as} - 1}{D_{as}} \right) * \pi \\
 \\
 t > T_{as} + D_{as} & - \quad K_1 = K_{10} \\
 & - \quad VD_1 = VD_{10}
 \end{array}$$

Beschouw als voorbeeld een hartfrequentie van 80 slagen/min (duur hartcyclus 750 msec)  $T_{as} = 350$  msec,  $D_{as} = 200$  msec,  $V_1 = 20$  ml,  $VD_{10} = 13$  ml,  $K_{10} = 1$  mmHg/ml en  $E_{max(a)} = 2$  mmHg/ml. Figuur 3 toont de variatie van  $K_1$ ,  $VD_1$  en  $p_1$  in functie van de tijd. De atriale druk is constant 7 mmHg ( $7 = 1 * (20-13)$ ) maar varieert tijdens de atriale systole tot een piekwaarde van 27 mmHg ( $27 = 3 * (20-11)$ ).



Figuur 3 : Rekenvoorbeeld van de variatie van de atriale stijfheid ( $K_1$ ), dood-volume ( $VD_1$ ) en druk ( $p_a$ ).

Tijdens de simulatie varieert echter het volume in het linker atrium ( $V_1$ ). Het volume  $VD_{10}$  en de factor  $K_1$  variëren enkel tijdens de atriale systole zodat :

- voor  $t \leq T_{as}$  en  $t > T_{as} + D_{as}$  :

$$p_a(t) = K_1 * (V_1(t) - VD_{10})$$

waarbij  $K_1 = dp_1/dV_1$  de stijfheid van het linker atrium voorstelt.

- voor  $T_{as} < t \leq T_{as} + D_{as}$  :

$$p_a(t) = K_1(t) * (V_1(t) - VD_{10}(t))$$

### 2.9.2. Linker ventrikel

Gelet op paragraaf 2.5. wordt de druk in het linker ventrikel op ieder tijdstip berekend als :

$$p_v(t) = p_{inf} + ALV * (e^{\alpha V_v(t)} - 1) + R_9 * Q_m + K_2(t) * (V_v(t) - VD_2)$$

waarbij  $p_{inf}$  de referentiedruk,  $ALV$  een constante,  $\alpha$  de stijfheid,  $V_v$  het volume in het linker ventrikel,  $R_9$  de weerstand uit figuur 1,  $Q_m$  het debiet doorheen de mitraalklep,  $K_2(t)$  een tijdsafhankelijke stijfheid en  $VD_2$  het

eind-systolisch ventriculair volume. De actieve component van dit ventriculair druk-volume verband wordt, net zoals in het linker atrium, bepaald door een tijdsafhankelijke versterkingsfactor  $K_s(t)$ . Stel  $T_{vs}$  het tijdstip waarop de systole van het linker ventrikel aanvangt dan geldt er :

$$t \leq T_{vs} \quad K_2(t) = E_{\max lv} * e^{\left(\frac{1-t}{\tau}\right)}$$

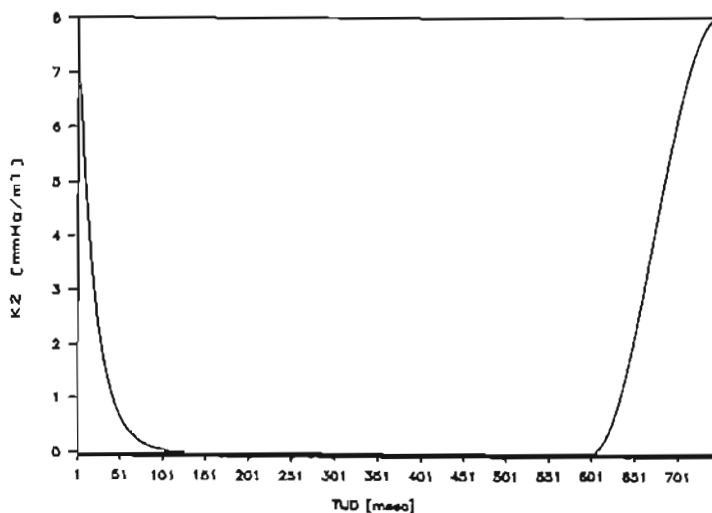
waarin  $E_{\max lv}$  een constante en  $\tau$  de isovolumetrische relaxatieconstante.

$$t > T_{vs} \quad K_2(t) = \frac{E_{\max lv}}{2} * (\sin(z) + 1)$$

$$\text{met } z = \left( \frac{t - T_{vs} + 1}{RR - T_{vs}} \right) * \pi + 1.5 \pi$$

waarin RR de duur van de hartcyclus voorstelt.

Stel bijvoorbeeld  $E_{\max lv} = 8$ ,  $\tau = 20$  msec,  $T_{vs} = 600$  msec,  $RR = 750$  msec dan varieert  $K_2$  zoals aangeduid in figuur 4.

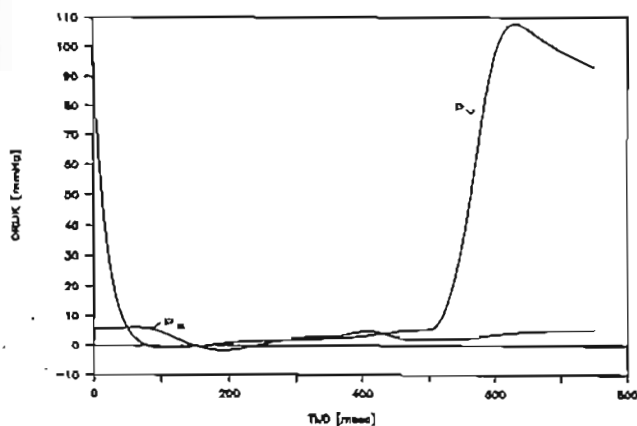


Figuur 4 : Rekenvoorbeeld van de ventriculaire stijfheid  $K_2$ .

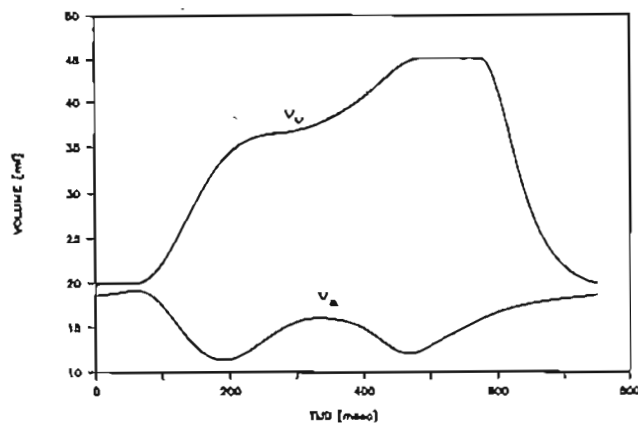
## 2.10. Oplossingsalgoritme

Een programma in QuickBasic 4.5 is ontwikkeld voor de oplossing van de vergelijkingen vermeld in paragraaf 2.7. Meisner gebruikte de "Euler-slope" methode als oplossing voor het stelsel differentiaalvergelijkingen. Deze oplossingsmethode, gebaseerd op de variatie van iedere variabele volgens de raaklijn, wordt vergeleken met de Runge-Kutta 4de orde aan de hand van een rekenvoorbeeld. De gebruikte tijdstap voor beide oplossingsalgoritmes bedraagt  $(R-R)/1000$ .

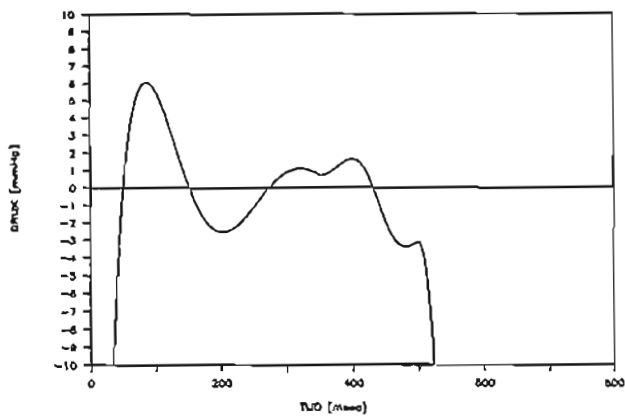
De berekening wordt gedaan met de netwerkparameters zoals vermeld in tabel 1 voor een hartfrequentie van 80 slagen/min ( $RR = 700$  msec),  $T_{as} = 350$  msec,  $D_{as} = 200$  msec en  $T_{vs} = 500$  msec. De parameters met betrekking tot het druk-volume verband zijn  $E_{maxla} = 2$  mmHg/ml,  $K_{10} = 1$  mmHg/ml,  $VD_{10} = 13$  ml,  $E_{maxlv} = 8$  mmHg/ml,  $\tau = 20$  msec,  $\alpha = 0.05$  l/ml,  $ALV = 1.09$  mmHg,  $VD_2 = 8$  ml en  $P_{inf} = -4$  mmHg. De initialisatiewaarden voor de twaalf onbekenden zijn:  $Q_{la} = 10$  ml/s,  $Q_{lc} = 10$  ml/s,  $Q_{lv} = 10$  ml/s,  $Q_m = 0$  ml/s,  $Q_{Ao} = 10$  ml/s,  $p_{la} = 11$  mmHg,  $p_{lv} = 10$  mmHg,  $p_a = 10$  mmHg,  $p_v = 50$  mmHg,  $p_{Ao} = 60$  mmHg,  $V_a = 20$  ml,  $V_v = 40$  ml. Figuur 5 toont het resultaat berekend met de Euler-slope methode: druk in linker atrium en ventrikel (figuur 5a), volume in linker atrium en ventrikel (figuur 5b), drukgradiënt over de mitraalklep (figuur 5c) en het debiet doorheen de mitraalklep (figuur 5d).



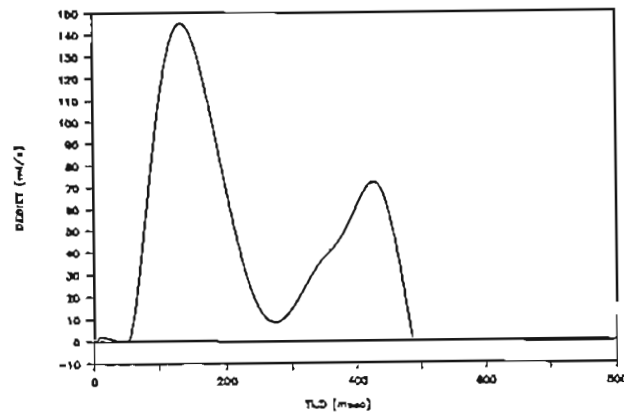
Figuur 5a : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 5b : Volume in linker atrium en ventrikel.



Figuur 5c : Drukgradiënt over de mitraalklep.

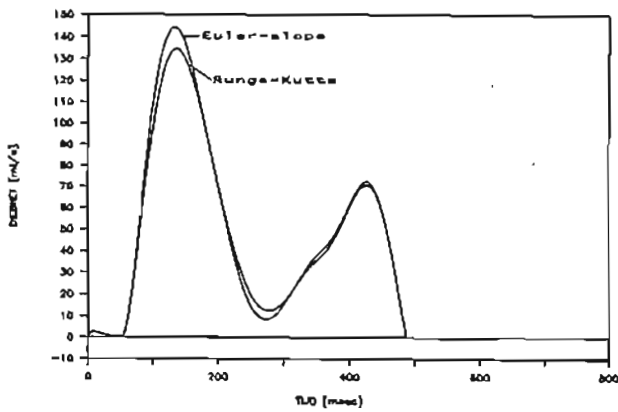


Figuur 5d : Debiet doorheen de mitraalklep.

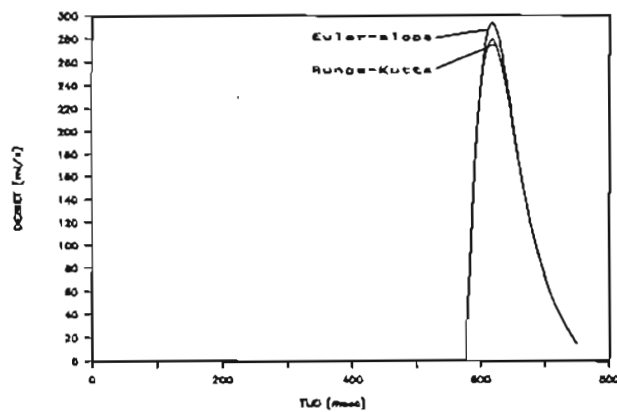
Deze berekening is hernomen met de Runge-Kutta 4de orde als oplossings-algoritme. De resultaten zijn vergeleken met deze bekomen met behulp van de Euler-slope methode (figuur 6). Voor beide oplossingsmethodes zijn 25 iteraties doorgevoerd. Uit deze figuur volgt dat :

- Het verloop van het debiet en de atriale en ventriculaire druk-volume verbanden verlopen gelijkvormig voor beide oplossingsmethodes. De absolute waarden zijn echter verschillend te wijten aan het verschil in nauwkeurigheid van beide oplossingsmethodes. Zo is het mitraaldebit bij de E- en A-piek hoger bij de Euler-slope methode (figuur 6a). Het mitraaldebit tijdens de diastasis is echter kleiner (figuur 6a) waardoor het slagvolume berekend met beide oplossingsmethodes nauwelijks verschilt (figuur 6c). Het voornaamste verschil treedt op tijdens de systole : een hoger aortadebiet bij de Euler-slope methode (figuur 6b) ten gevolge van een hogere druk in het linker ventrikel tijdens de ejectie (figuur 6c). Opvallend is tevens de verschuiving van de ligging van het actieve gedeelte van de atriale pV-lus. Het feit dat het passieve gedeelte bij de Euler-slope methode een kleine lus vormt in tegenstelling met de rechte lijn bij de Runge-Kutta oplossing is te wijten aan het oscilleren van beide oplossingen. Nader onderzoek bij een ander aantal iteraties leert dat het verschil in oplossing te wijten aan

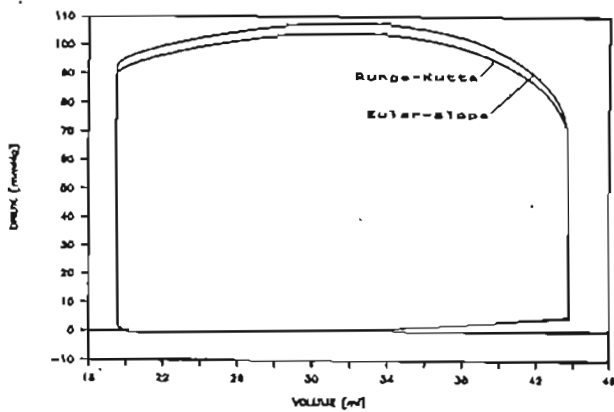
het gekozen aantal iteraties ondergeschikt is aan het verschil ten gevolge van een verschillende oplossingsmethode. De atriale pV-lus is in figuur 7 afgebeeld voor beide oplossingsmethoden voor respectievelijk 10, 15, 20 en 25 iteraties.



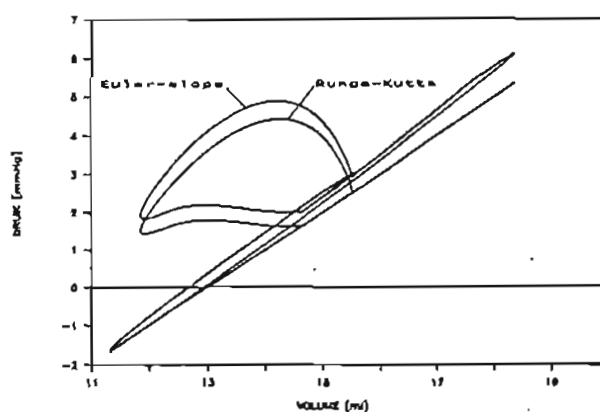
Figuur 6a : Debiet door de mitraalklep.



Figuur 6b : Debiet door de aortaklep.



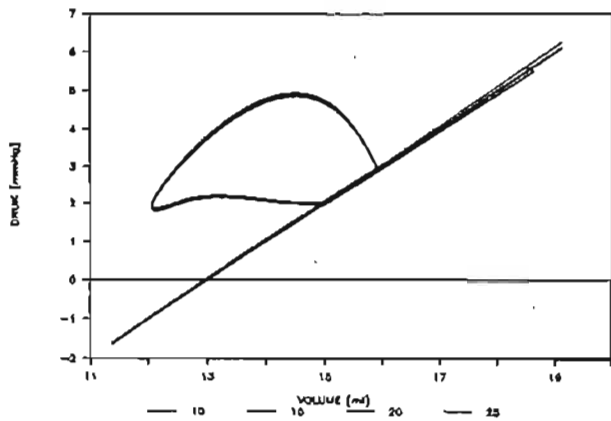
Figuur 6c : pV-lus voor het linker ventrikel.



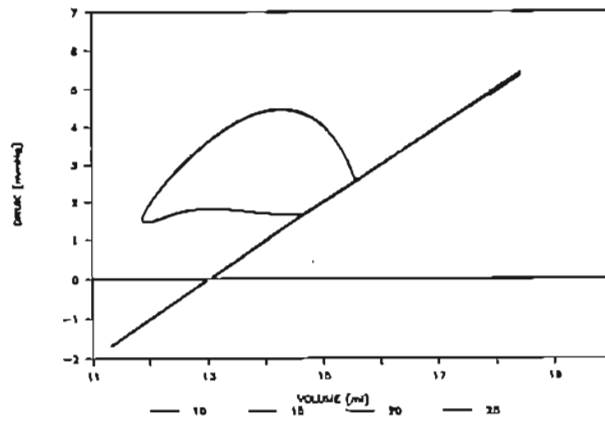
Figuur 6d : pV-lus voor het linker atrium.

Op de vraag welke oplossingsmethode de juiste is zijn wij geneigd de Runge-Kutta 4de orde te verkiezen daar deze nauwkeuriger is. Niettemin kan de keuze van de oplossingsmethode geen invloed hebben op het bestuderen van het belang van een parameterwijziging. Bijgevolg wordt voor het parameteron-

derzoek uitgevoerd in de volgende paragraaf, toch de Euler-slope methode gebruikt omdat enkele beschikbare literatuurresultaten van Meisner eveneens met deze oplossingsmethode bekomen zijn en aldus een vergelijking mogelijk is.



Figuur 7a : Invloed van aantal iteraties op Euler-slope oplossing.



Figuur 7b : Invloed van aantal iteraties op Runge-Kutta 4de orde oplossing.



### 3. PARAMETERONDERZOEK

#### 3.1. Inleiding

In deze paragraaf wordt een parameteronderzoek besproken van het model van Meisner. Dit parameteronderzoek moet leiden tot een beter begrip van het belang van de diverse invloedsfactoren op de stroming doorheen de mitraalklep. Hiertoe worden achtereenvolgens diverse parameters gewijzigd. De referentiewaarden voor alle parameters en de initialisatiewaarden voor de variabelen zijn dezelfde als deze vermeld onder 2.10. De Euler-slope methode wordt als oplossingsmethode gebruikt. Bij de interpretatie van de absolute waarden van de parameters en variabelen dient men er rekening mee te houden dat het hier gaat om data afkomstig uit het hondenlab.

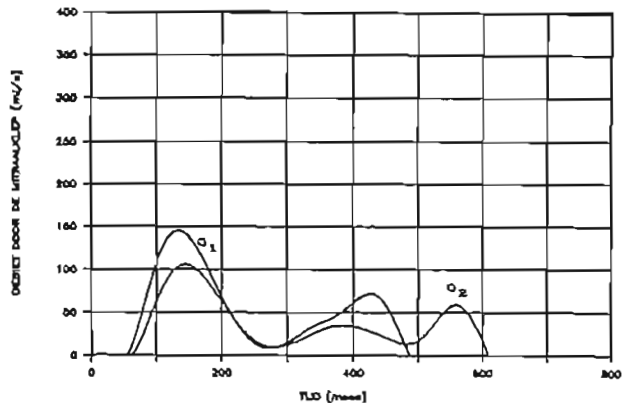
#### 3.2. Tijdstip van atriale en ventriculaire systole

Twee simulaties worden vergeleken bij dezelfde set parameters voor een hartfrequentie van 80 slagen per minuut ( $RR = 750$  msec). In de eerste simulatie treedt de atriale systole ( $T_{as} = 350$  msec) eerder op dan bij de tweede simulatie ( $T_{as} = 470$  msec). De duur van de atriale systole is in beide simulaties dezelfde ( $D_{as} = 200$  msec). Het tijdstip van de ventriculaire systole wordt aangepast: bij de eerste simulatie is  $T_{vs} = 500$  msec in tegenstelling met de tweede simulatie waar  $T_{vs} = 600$  msec. De resultaten van de computersimulaties zijn voorgesteld in figuur 8 waarbij aan alle voorgestelde grootheden respectievelijk de index 1 of 2 wordt toegekend voor de eerste of de tweede simulatie.

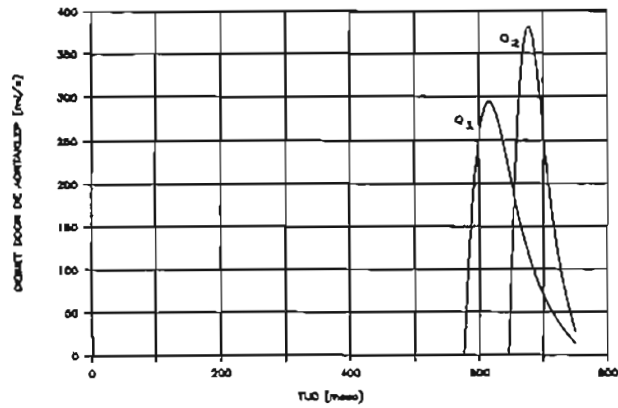
Het belang van de tijdstippen van atriale en ventriculaire systole is reeds aangekaart in paragraaf 2.9. bij de bespreking van de druk-volume verbanden. De invloed is voorgesteld in figuur 8f. De absolute grootte van de variatie van de elasticiteitsfuncties  $K_1$  en  $K_2$  is dezelfde enkel het aanvangstijdstip (zowel voor  $K_1$  als  $K_2$ ) en de duur van de variatie (enkel voor  $K_2$ ) verschilt. Het vroeger optreden van de atriale en de ventriculaire systole in de eerste simulatie komt tot uiting in de variatie van druk en debiet. De opmerkelijkste wijziging in het mitraaldebiet is de afwezigheid van de L-golf bij de eerste simulatie in tegenstelling tot de tweede. De L-

golf krijgt de gelegenheid niet zich te ontwikkelen daar de atriale systole reeds optreedt, in tegenstelling met de tweede simulatie waar de atriale systole later begint (figuur 8a). Het piekdebiet bij de E- en A-golf is bij de eerste simulatie groter dan bij de tweede ten gevolge de kortere diastolische vullingstijd. Het vroeger optreden van de ventriculaire systole bij de eerste simulatie heeft tot gevolg dat de ejectie doorheen de aortaklep meer tijd heeft (voor eenzelfde hartfrequentie), waardoor het piekdebiet doorheen de aortaklep lager is dan bij de tweede simulatie (figuur 8b).

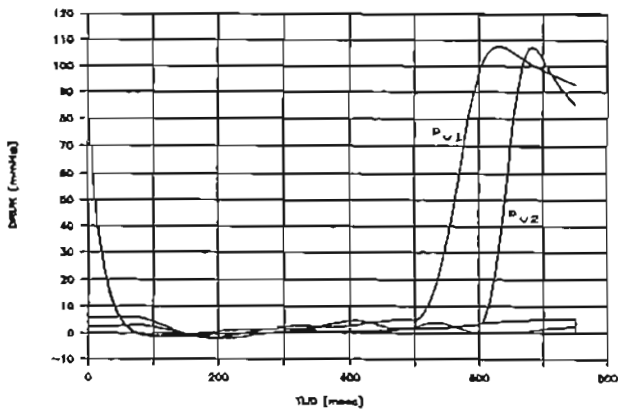
Aangezien de stroming doorheen de mitraalklep een gevolg is van de drukgradiënt die heerst over de mitraalklep komen bovenvermelde verschillen uiteraard ook tot uiting in de drukken. Figuur 8c toont de variatie van de druk in linker atrium en ventrikel gedurende de volledige hartslag in tegenstelling met figuur 8d waar in het bijzonder de variatie van de druk tijdens de diastole wordt voorgesteld. Uit deze laatste figuur volgt dat na de isovolumentrische relaxatie de druk in het linker atrium en ventrikel sneller stijgen naar iets hogere drukwaarden bij de eerste simulatie tegenover de tweede simulatie. Het belang van het tijdstip van atriale en ventriculaire systole komt zeer duidelijk tot uiting in het pV-verband van het linker ventrikel (figuur 8e). Een vroeger optreden van de atriale systole leidt tot een hogere voorbelasting (eind-diastolisch volume) waardoor het slagvolume geëjecteerd door de aortaklep toeneemt : 25 ml (45 ml-20 ml) voor de eerste simulatie tegenover 22 l (41 ml - 19 ml) voor de tweede simulatie. Dit betekent respectievelijk een hartdebiet van 2 l/min en 1.8 l/min.



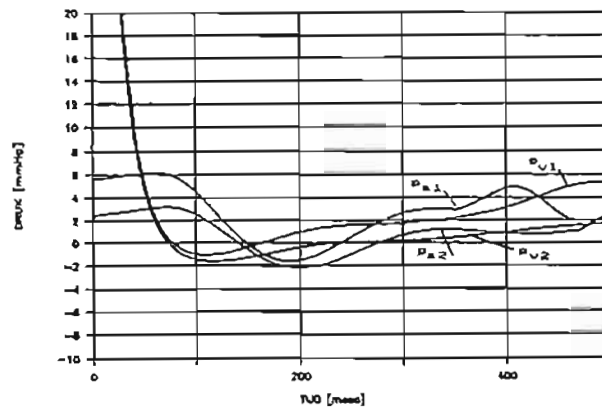
Figuur 8a : Debiet door de mitraalklep.



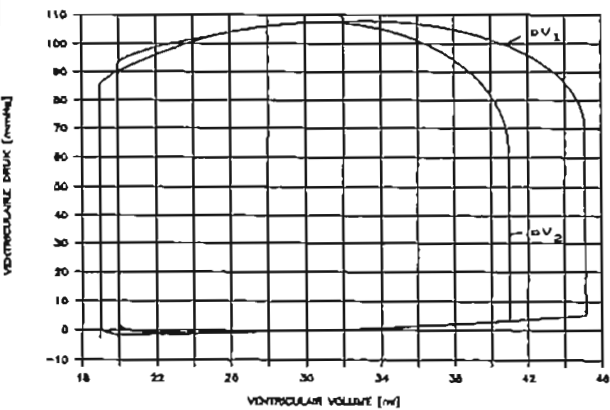
Figuur 8b : Debiet door de aortaklep.



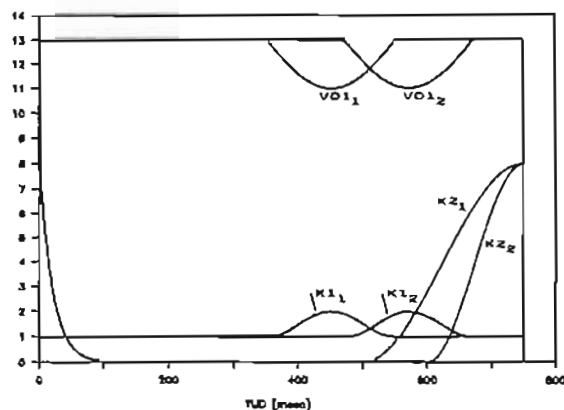
Figuur 8c : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 8d : Detail van druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 8e : Druk-volume verband in linker ventrikel.



Figuur 8f : Atriale en ventriculaire elasticiteitsfuncties.

Figuur 8 : Invloed van de timing van de atriale en ventriculaire systole.

### 3.3. Druk-volume verband in het linker atrium

#### 3.3.1. Parameterstudie

Behalve de timing zijn er drie parameters beschikbaar om het atriale druk-volume verband te beïnvloeden :  $K_{10}$  de stijfheid van het linker atrium,  $E_{\max la}$  een constant getal dat deel uitmaakt van de factor waarmee de sinusoidaal variërende stijfheidsfunctie  $K_1$  wordt vermenigvuldigd en  $VD_{10}$  het referentie dood-volume.

#### - parameter $K_{10}$

Gelet op het verband tussen  $K_1$  en  $K_{10}$  moet  $K_{10}$  kleiner of gelijk zijn aan  $E_{\max la}$  :

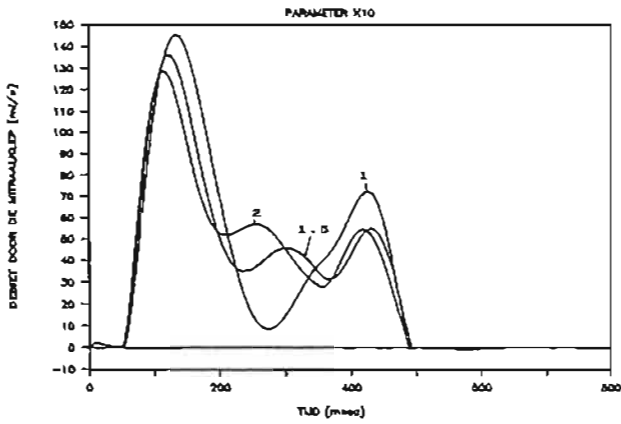
$$K_1 = K_{10} + \left( \frac{E_{\max la} - K_{10}}{2} \right) (\sin(x) + 1)$$

$K_{10}$  is bijgevolg de minimale stijfheid aangezien de tweede term in het rechterlid steeds een positieve waarde heeft. Voor  $E_{\max la} = 2$  stellen we  $K_{10}$  achtereenvolgens 1, 1.5 en 2. Figuur 9f stelt de variatie van de stijfheidsfunctie voor : hoe kleiner  $K_{10}$  hoe groter de amplitude van de stijfheidsfunctie  $K_1$ . Wanneer  $K_{10}$  gelijk aan  $E_{\max la}$  gekozen wordt is  $K_1$  constant. Een toename van  $K_{10}$  betekent dat de helling van de rechte, die een voorstelling is van de passieve pV-verband in het linker atrium, toeneemt (figuur 9d). Alle rechten moeten door het atriale dood-volume gaan  $VD_{10} = 13$  ml. Bij toenemende  $K_{10}$ -waarde neemt de elasticiteit van het linker atrium af (dalende amplitude van  $K_1$ ) en de bijdrage van de atriale systole (kleinere oppervlakte in de actieve pV-lus van het linker atrium (figuur 9d) en daling piekdebiet in de A-golf van het mitraaldebiet (figuur 9a)).

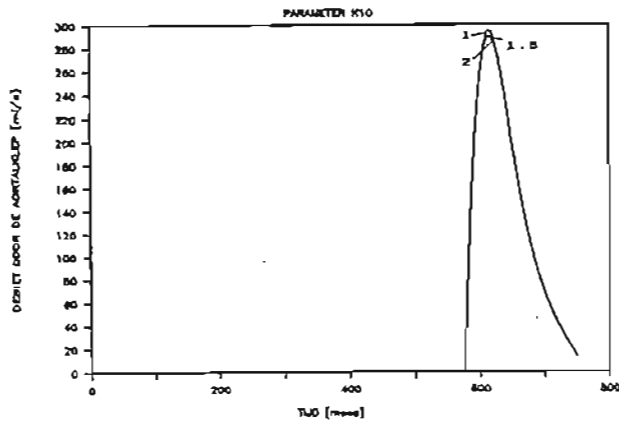
Een stijging van  $K_{10}$  heeft ook zijn invloed op de vroeg- en midden-diastole. Het piekdebiet van de E-golf neemt af en de diastasis neemt in belang toe (figuur 9a). Het totale debiet varieert echter weinig. Een zeer kleine afname van het slagvolume (figuur 9c) en het debiet door de aortaklep (figuur 9b).

- parameter  $E_{max1a}$

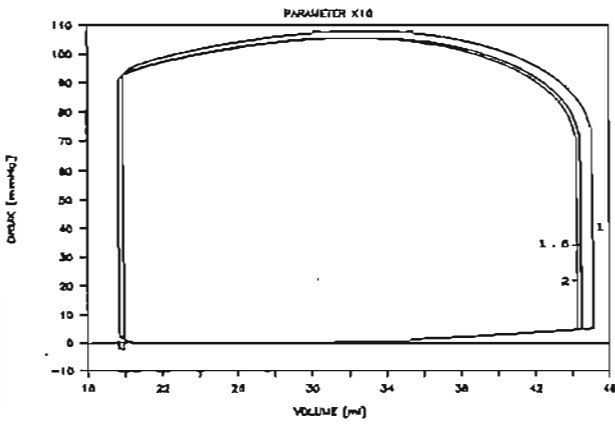
$E_{max1a}$  bepaalt samen met  $K_{10}$  de amplitude van de sinusoidale variatie van  $p_a$  tijdens de atriale systole.  $E_{max1a}$  beïnvloedt in tegenstelling met  $K_{10}$  niet de E-golf (figuren 10a en 10e). Enkel de A-golf verandert : hoe groter de waarde van  $E_{max1a}$  ( $E_{max1a} = 2, 3$  en  $4$ ), hoe groter de amplitude van de elasticiteitsfunctie  $K_1$  (figuur 10f), hoe groter het debiet doorheen de mitraalklep tijdens de atriale contractie (figuur 10a), want hoe groter de bijdrage van de actieve pV-lus in het linker atrium (figuur 10d). Het hartdebiet varieert nauwelijks (figuren 10a en 10c) bij toenemende  $E_{max1a}$  doordat de hogere bijdrage van de atriale systole teniet gedaan wordt door een kleinere diastolische vullingstijd (figuur 10a).



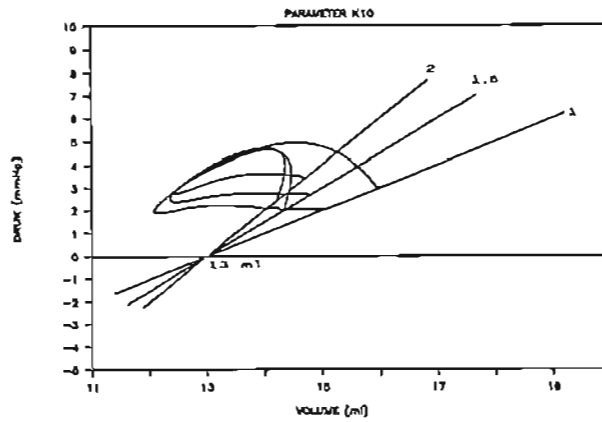
Figuur 9a : Debiet door de mitraalklep.



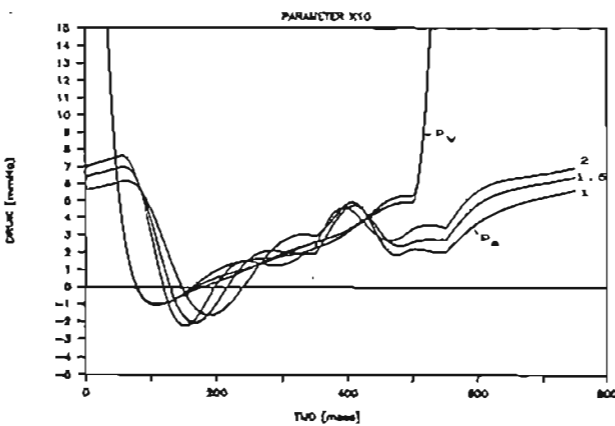
Figuur 9b : Debiet door de aortaklep.



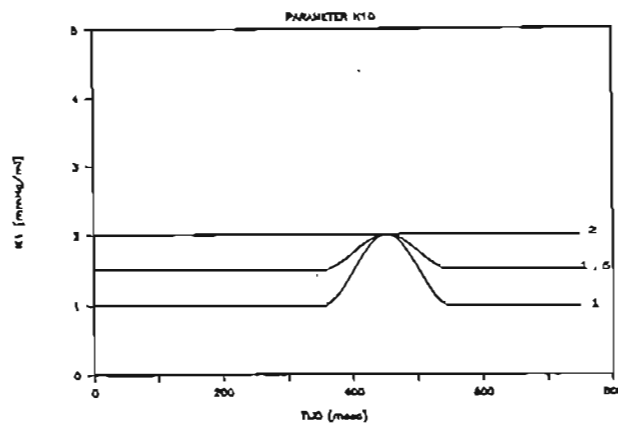
Figuur 9c : Ventriculaire pV-lus.



Figuur 9d : Atriale pV-lus.

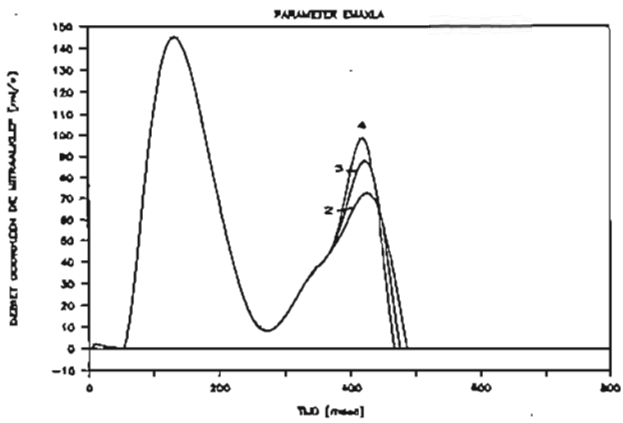


Figuur 9e : Druk in linker atrium en ventrikel.

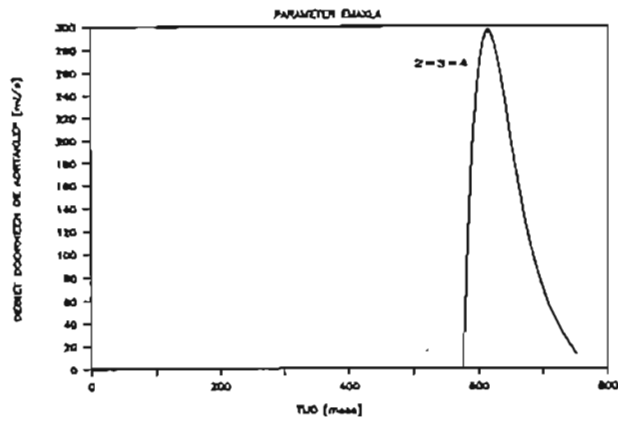


Figuur 9f: Elasticiteitsfunctie  $K_1$ .

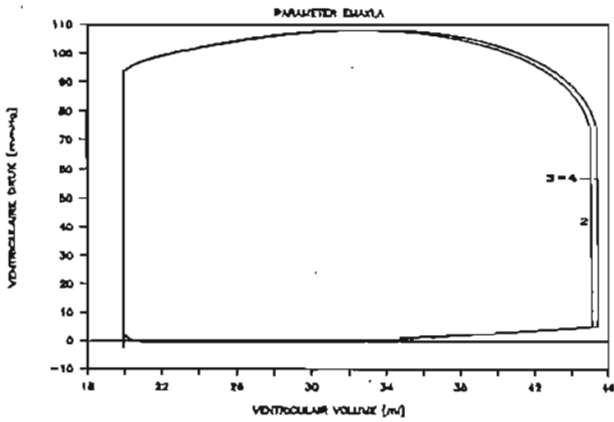
Figuur 9 : Invloed van de parameter  $K_{10}$ .



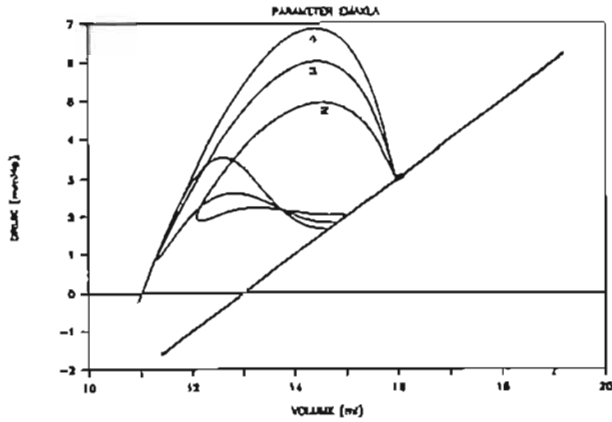
Figuur 10a : Debiet door de mitraalklep.



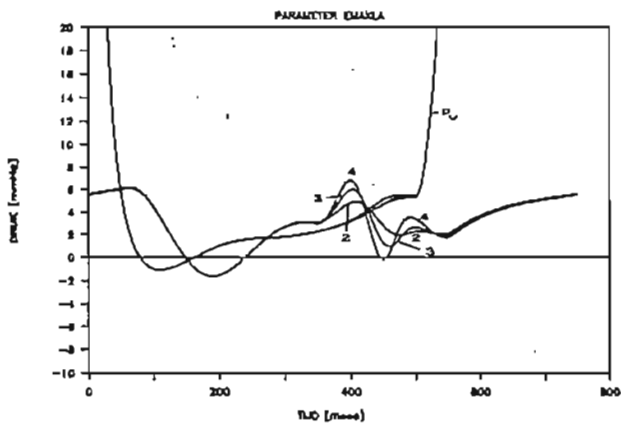
Figuur 10b : Debiet door de aortaklep.



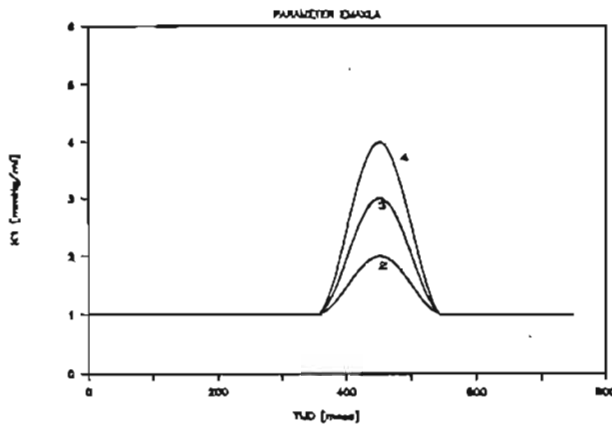
Figuur 10c : Ventriculaire pV-lus.



Figuur 10d : Atriale pV-lus.



Figuur 10e : Druk in linker atrium en ventrikel.

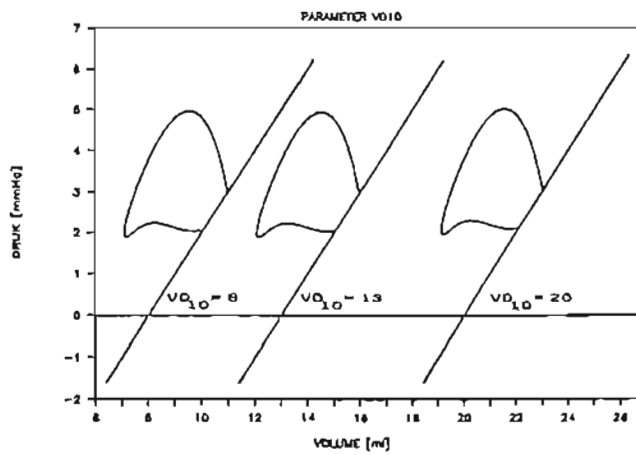


Figuur 10f: Elasticiteitsfunctie  $K_1$ .

Figuur 10 : Invloed van de parameter  $E_{max1a}$ .

- parameter  $VD_{10}$

De druk in het linker atrium wordt berekend door de stijfheidsfunctie  $K_1$  te vermenigvuldigen met de volumevariatie in het linker atrium. Deze laatste wordt beïnvloed door het dood-volume (het volume in het linker atrium bij nul-druk).  $VD_{10}$  wordt achtereenvolgens 8, 13 en 20 ml genomen. Figuur 11 toont het pV-verband voor het linker atrium. De pV-lus verandert niet qua vorm. Ze verschuift enkel naar rechts bij toenemende  $VD_{10}$ . Aangezien het de volumevariatie is die de atriale druk beïnvloedt heeft een wijziging in dood-volume nagenoeg geen invloed op de stroming doorheen de mitraalklep.



Figuur 11 : pV-verband voor het linker atrium voor verschillende waarden van het atriale dood-volume  $VD_{10}$ .

### 3.3.2. Besluit

De stroming door de mitraalklep wordt onder andere bepaald door de druk in het linker atrium. Deze drukvariatie wordt berekend als het produkt van de stijfheid met de volumevariatie in het linker atrium. De stijfheid van het linker atrium wordt gemodelleerd als een sinusoidaal variërende functie. De minimale waarde van deze stijfheid (parameter  $K_{10}$ ) heeft een belangrijke invloed op de morfologie van het mitraaldebiet : het piekdebiet van de E-golf neemt af en de midden-diastole neemt in belang toe. De gemiddelde drukgra-dient over de mitraalklep en het hartdebiet nemen lichtjes af. De amplitude waarmee de stijfheid toeneemt tijdens de atriale systole heeft enkel zijn belang voor de A-golf : hoe hoger de amplitude met andere worden hoe hoger de atriale contractie, hoe hoger de A-piek. Het hartdebiet varieert nauwelijks doordat de hogere A-piek gepaard gaat met een kleinere diastolische vullings-tijd.



### 3.4. Druk-volume verband in het linker ventrikel

#### 3.4.1. Parameterstudie van het passieve druk-volume verband

De modellering van het passieve gedeelte van het druk-volume verband in het linker ventrikel bevat 4 parameters :  $p_{inf}$  de asymptotische waarde van de druk in het linker ventrikel, ALV de passieve elasticiteitscoëfficiënt,  $\alpha$  de passieve elasticiteitsexponent en  $R_0$  de visceuze weerstand. De invloed van iedere parameter op het druk-volume verband in het linker ventrikel wordt nagegaan.

##### - parameter $p_{inf}$

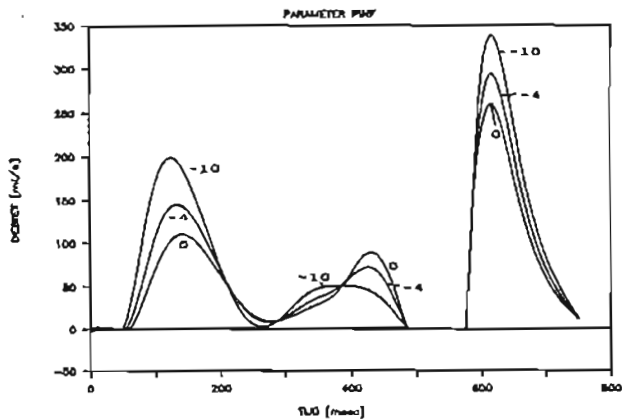
$p_{inf}$  stelt de laagste druk voor die in het linker ventrikel kan optreden tijdens een hartslag. Gelet op het volledige druk-volume verband geldt immers

$$p_v = p_{inf} + ALV (e^{\alpha V_v} - 1) + R_0 Q_m + K_2 (V_v - VD_2)$$

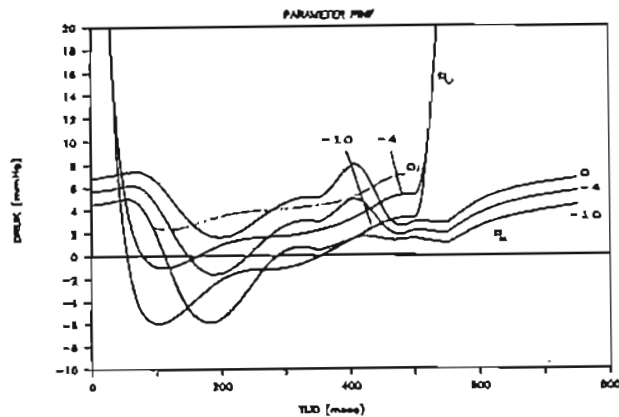
$ALV > 0$ ,  $e^{\alpha V_v} > 1$ ,  $R_0 \geq 0$ ,  $Q_m \geq 0$ ,  $K_2 >$  en  $V_v \geq VD_2$ . Bijgevolg zijn de tweede, derde en vierde term in het rechterlid allen positief of nul waardoor  $p_{inf}$  de minimale of asymptotische druk voorstelt in het linker ventrikel. In de parameterstudie bedraagt  $p_{inf}$  achtereenvolgens -10, -4 en 0 mmHg.

Hoe lager de asymptotische druk in het linker ventrikel hoe lager de ligging van de lus in de pV-grafiek van het linker atrium (figuur 12d), met andere woorden hoe lager ook de gemiddelde druk in het linker atrium wordt (figuur 12b). Het slagvolume (figuur 12c) en het hartdebiet (figuur 12a) nemen toe. Let erop dat in figuur 12a zowel het debiet door de mitraal- als door de aortaklep zijn afgebeeld.

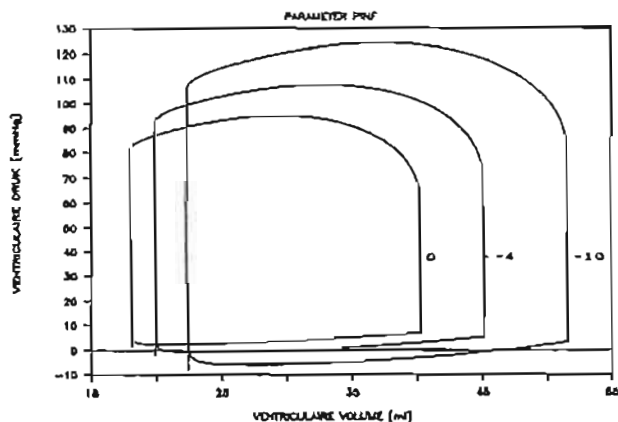
Een lage  $p_{inf}$  geeft een grotere drukgradiënt (figuur 12b), een grotere E-piek (figuur 12a) en een hoger eind-diastolisch ventriculair volume (figuur 12c) tot gevolg. De bijdrage van de atriale contractie is beperkt (figuur 12a) doordat de gemiddelde druk in het linker atrium als het ware "meegezogen" wordt en bijgevolg daalt (figuur 12d).



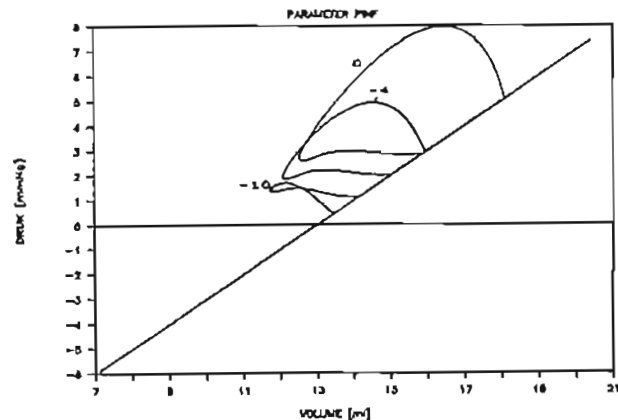
Figuur 12a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 12b : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 12c : pV-verband in linker ventrikel.

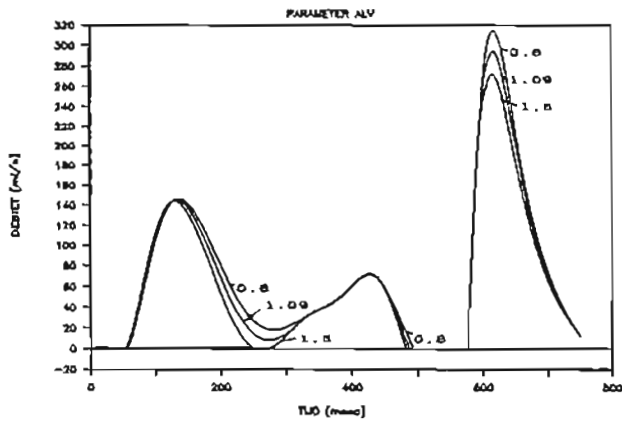


Figuur 12d : pV-verband in linker atrium.

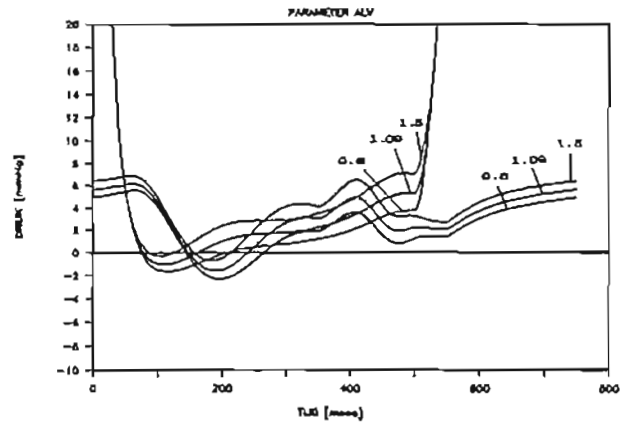
#### - parameter ALV

ALV staat voor de passieve elasticiteitscoëfficiënt. Hoe hoger ALV, hoe hoger de druk wordt in het linker ventrikel. De morfologie van de drukvariatie varieert weinig (figuur 13b) (ALV = 0.8, 1.09 en 1.5). De gemiddelde atriale druk volgt opnieuw de ventriculaire druk : hogere waarden van de passieve elasticiteitscoëfficiënt, dit betekent een hogere stijfheid van het linker ventrikel, verhoogt de gemiddelde druk in het linker atrium (figuur 13d). De maximale positieve drukgradiënt varieert weinig, maar de negatieve

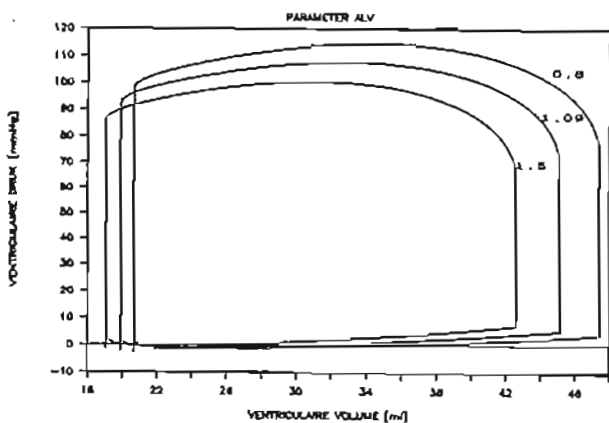
drukgradiënt neemt daarentegen in belang toe (figuur 13b). Een verhoging van ALV tot 1.5 leidt praktisch tot nul-debiet tijdens de diastasis. Een stijging van ALV betekent een stijver linker ventrikel. Dit leidt tot een kleiner slagvolume en eind-diastolisch ventriculair volume (figuur 13c) en een kleiner hartdebiet (figuur 13a). De diastolische vullingstijd neemt af en de bijdrage van de atriale contractie is beperkt (figuur 13a).



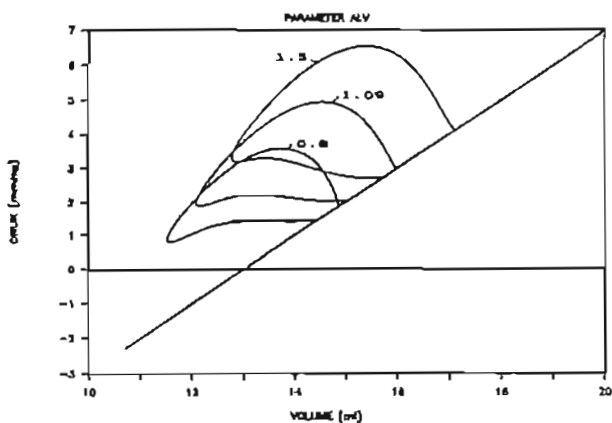
Figuur 13a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 13b : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 13c : pV-verband in linker ventrikel.

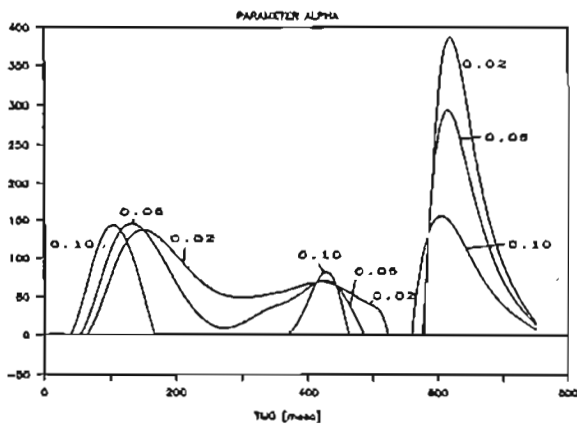


Figuur 13d : pV-verband in linker atrium.

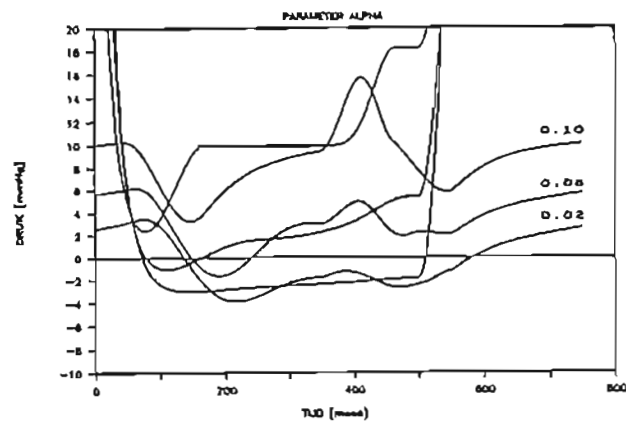
### parameter $\alpha$

$\alpha$  is de passieve elasticiteitsexponent en heeft bijgevolg een belangrijke invloed op de stroming doorheen de mitraalklep. De drie bestudeerde parameterwaarden zijn 0.02, 0.05 en 0.10. Een stijging van  $\alpha$  betekent een toename van de stijfheid van het linker ventrikel waardoor de gemiddelde druk in het linker ventrikel stijgt (figuur 14b), het slagvolume en het einddiastolisch volume afnemen (figuur 14c) en het hartdebiet daalt (figuur 14a). Ook de gemiddelde atriale druk neemt toe bij stijgende waarden voor  $\alpha$ .

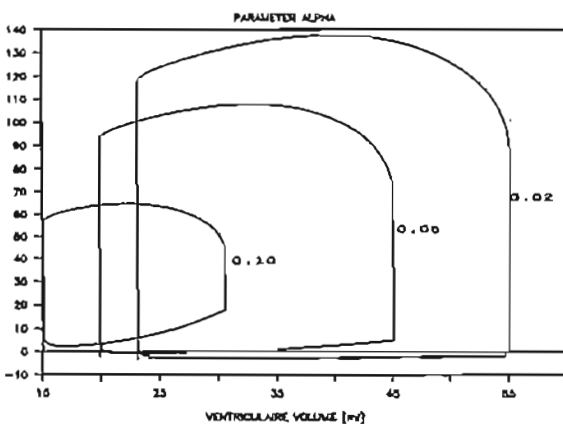
Hoe complianter het linker ventrikel (kleine  $\alpha$ -waarde) hoe belangrijker de diastasis (figuur 14a). Bovendien treedt de "pressure cross-over" van de druk in linker atrium en linker ventrikel pas later op (figuur 14b) waardoor de versnelling van het bloed doorheen de mitraalklep (E-golf) wordt vertraagd (figuur 14a).



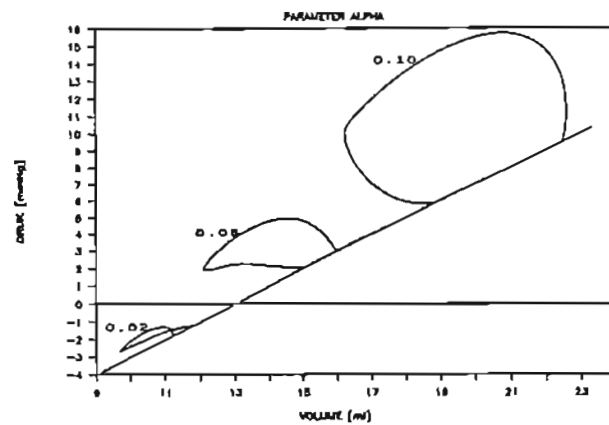
Figuur 14a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 14b : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 14c : pV-verband in linker ventrikel.



Figuur 14d : pV-verband in linker atrium.

- parameter  $R_g$

De term  $R_g Q_m$  is opgenomen in het ventriculaire pV-verband voor de volledigheid.  $R_g$  staat voor de visceuze weerstand die het bloed ondervindt bij de vulling van het linker ventrikel. Daar de visceuze weerstand bij de stroming doorheen de mitraalklep heel beperkt is wordt aan  $R_g$  de waarde 0.00001 gegeven.

### 3.4.2. Parameterstudie van het actieve druk-volume verband

De modellering van de ventriculaire contractie is net zoals bij het linker atrium, gebaseerd op het elasticiteitsprincipe :

$$p_v = K_2(t) * (V_v - VD_2)$$

waarin 
$$K_2 = E_{\max lv} e^{\left(\frac{1-t}{\tau}\right)}$$

- parameter  $E_{\max lv}$

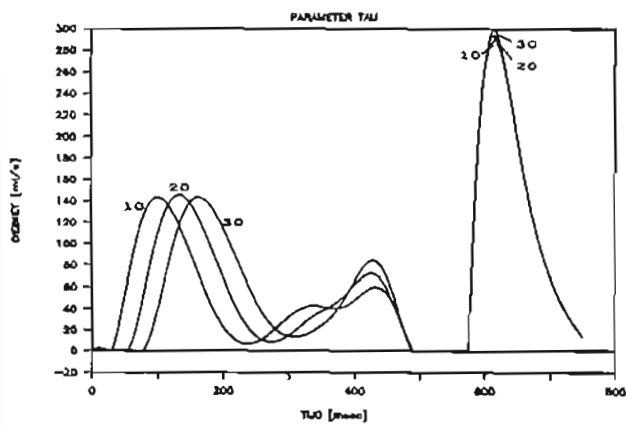
$E_{\max lv}$  is een constant getal waarmee de exponentieel variërende elasticiteitsfunctie wordt vermenigvuldigd. De dimensie van  $E_{\max lv}$  is [mmHg/ml].  $E_{\max lv}$  krijgt achtereenvolgens de waarden 4, 8 en 12. Een toename van  $E_{\max lv}$  doet het hartdebiet stijgen (figuur 15a). Dit is niet een gevolg van de daling van het ventriculaire eind-diastolisch volume (figuur 15c) maar ten gevolge van een stijgende ejectiefractie. Ook de ejectieperiode neemt toe (figuur 15a).

Een toename van  $E_{\max lv}$  doet de minimale druk en de gemiddelde druk tijdens de diastole in het linker ventrikel dalen waardoor zowel de gemiddelde als de maximale drukgradiënt toenemen (figuur 15b). Dit vertaalt zich in een hogere E-piek (figuur 15a) die echter wel verlaat wordt. Een stijging van  $E_{\max lv}$  verlaagt wel de gemiddelde druk in het linker atrium maar de invloed op de A-golf is beperkt.

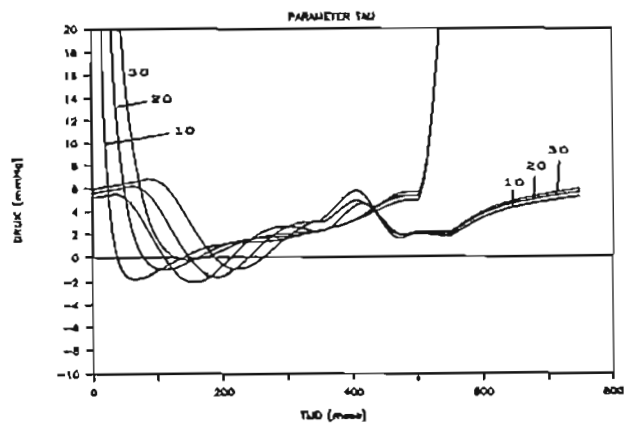


- parameter  $\tau$

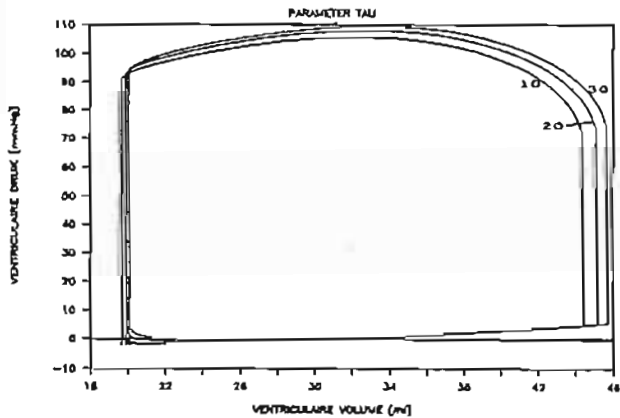
Een toename van de isovolumentrische relaxatieconstante (10, 20 en 30 msec) vergroot de duur van de isovolumentrische relaxatie waardoor de "pressure cross-over" van de druk in linker atrium en linker ventrikel sterk wordt vertraagd (figuur 16b). Hierdoor wordt de vulling van het linker ventrikel vertraagd (E-golf in figuur 16a). De diastolische vullingstijd daalt. Het hartdebiet neemt nochtans lichtjes toe voornamelijk door een grotere bijdrage van de atriale contractie (A-golf in figuur 16a) die plaats kan vinden bij een hogere gemiddelde druk in het linker atrium (figuur 16d).



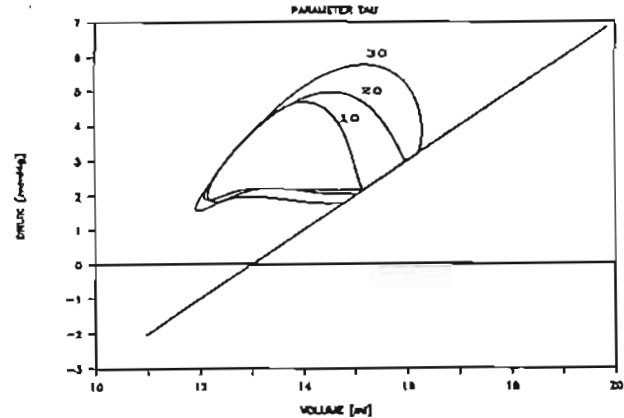
Figuur 16a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 16b : Druk in linker atrium en ventrikel.



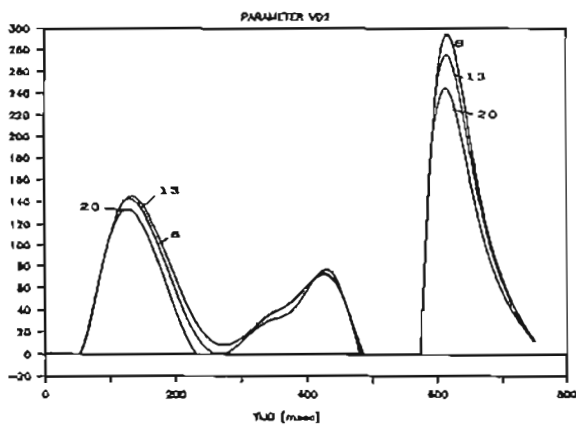
Figuur 16c : pV-verband in linker ventrikel.



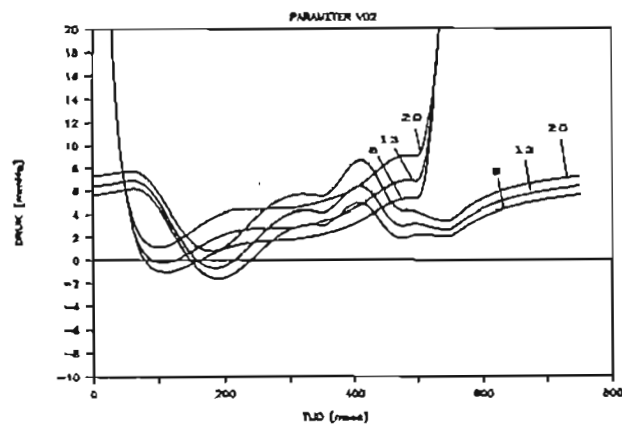
Figuur 16d : pV-verband in linker atrium.

- parameter  $VD_2$

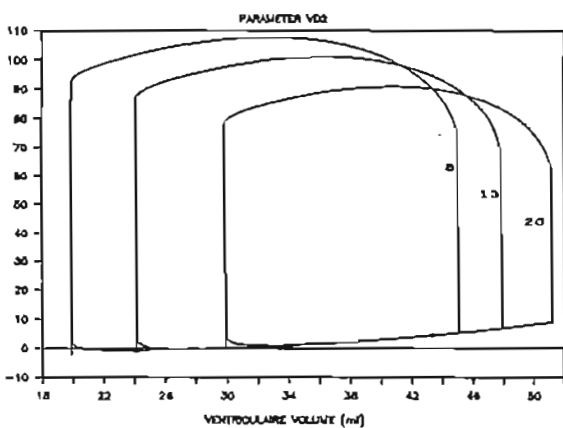
In tegenstelling met het dood-volume  $VD_{10}$  in het linker atrium, heeft het dood-volume  $VD_2$  in het linker ventrikel een wezenlijke invloed op de vullingsdynamica van het linker ventrikel. Een toename van  $VD_2$  (8, 13 en 20 ml) verhoogt zowel de druk in het linker ventrikel als in het linker atrium (figuur 17b). Zowel de maximale als de gemiddelde drukgradiënt dalen waardoor het slagvolume (figuur 17c) en het hartdebiet (figuur 17a) dalen bij toenemend dood-volume. Door een toename aan dood-volume daalt de ejectiefractione niettegenstaande het eind-diastolisch volume toeneemt (figuur 17c). De bijdrage van de atriale contractie wordt nauwelijks beïnvloed.



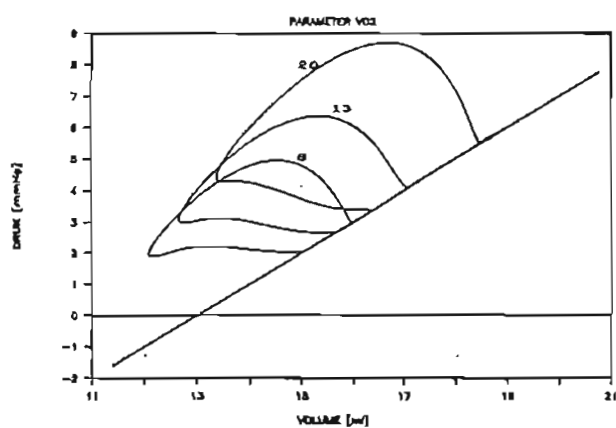
Figuur 17a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 17b : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 17c : pV-verband in linker ventrikel.



Figuur 17d : pV-verband in linker atrium.



### 3.4.3. Besluit

Een parameterwijziging in het pV-verband van het linker ventrikel heeft een grotere invloed op de vullingsdynamica van het linker ventrikel dan een wijziging van het atriale pV-verband. Een toename van de ventriculaire stijfheid (stijging van ALV en  $\alpha$ ), een verhoging van de asymptotische druk en een stijging van het ventriculaire dood-volume doen het hartdebiet dalen. Een toename van de duur van de isovolumetrische ontspanning verhoogt de gemiddelde drukgradiënt over de mitraalklep waardoor het hartdebiet toeneemt.

Een toename van de parameters  $p_{inf}$ , ALV,  $\alpha$  en  $E_{maxLV}$  vermindert het eind-diastolisch volume in het linker ventrikel (voorbelaasting of preload). Een stijging van  $\tau$  en  $VD_2$  verhogen dit volume. Voor  $E_{maxLV}$ ,  $\tau$  en  $VD_2$ , parameters die een rol spelen in de actieve fase, verloopt het pV-verband tijdens de diastolische vulling volgens dezelfde pV-curve. Dit in tegenstelling met de pV-verbanden afgebeeld bij wijziging van parameters van de passieve fase ( $p_{inf}$ , ALV en  $\alpha$ ) waar de contractiliteit constant blijft (de aanvangsdrukken voor de isovolumetrische relaxatiefase liggen op eenzelfde rechte).

## 3.5. Karakteristieken van de mitraalklep in open en gesloten stand

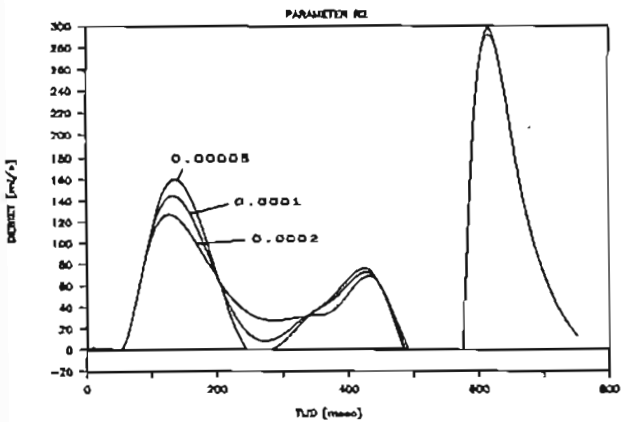
### 3.5.1. Parameterstudie

Het electrisch analogon van de mitraalklep is voorgesteld in paragraaf 2.4. (figuur 2). In deze paragraaf wordt enkel de mitraalklep bekeken in open- en gesloten stand bij voorwaartse stroming. Bij vulling van het linker ventrikel wordt de stroming doorheen de mitraalklep gemodelleerd door een weerstand  $R_2$  en een inertie  $L_2$ . Wanneer de mitraalklep gesloten is stijgt de druk verder in het linker ventrikel waardoor bloed gestockeerd wordt in de mitraalklepbladen. De klepbladen worden daardoor als het ware in het linker atrium geduwd. Dit fenomeen wordt gemodelleerd door de stijfheid  $E_3$  en de weerstand  $R_3$ .

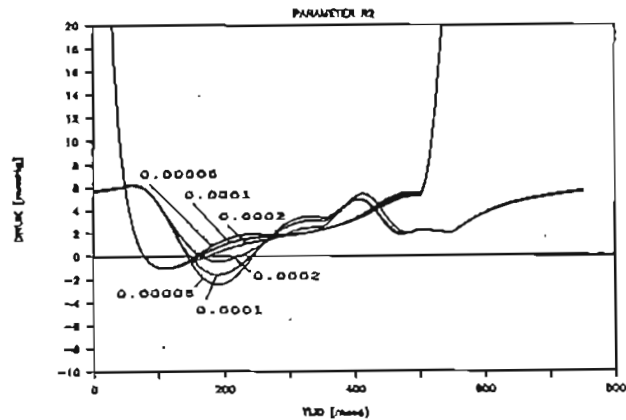
#### - parameter $R_2$

Een verhoging van de weerstand van de mitraalklep in open stand ( $R_2 = 0.00005, 0.0001, 0.0002 \text{ mmHg ml}^2/\text{s}^2$ ) varieert voornamelijk door de wijze waarop het linker ventrikel gevuld wordt en niet zozeer de hoeveelheid. Zowel

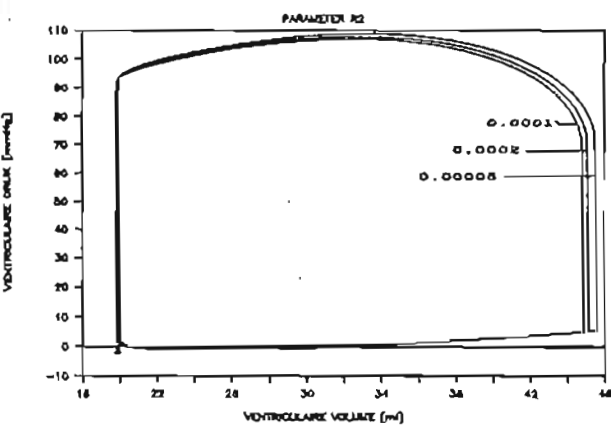
het slagvolume (figuur 18c) als het hartdebiet (figuur 18a) en de ejectiefractie blijven nagenoeg constant. Bij toename van de klepweerstand in open kleppositie daalt echter de bijdrage van de E-golf in tegenstelling met het stijgend belang van de diastasis. Dit betekent dat de totale hoeveelheid stroming bepaald wordt door de opgebouwde drukgradiënt die relatief ongevoelig is voor de weerstand van de mitraalklep eens deze laatste geopend is (zie weinig variatie in pV-verband in linker atrium en linker ventrikel). Wel blijft het tijdstip waarop de maximale drukgradiënt optreedt nagenoeg onveranderd terwijl het piekdebiet iets vroeger optreedt bij hogere weerstand. De negatieve drukgradiënt tijdens de midden-diastole verkleint echter aanzienlijk waardoor een grotere hoeveelheid bloed voorwaarts doorheen de mitraalklep stromen kan.



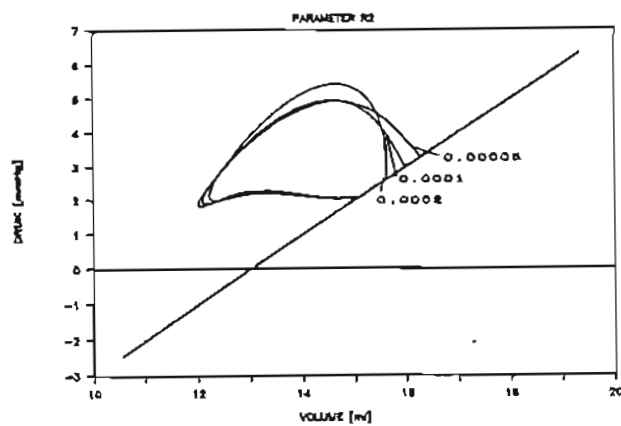
Figuur 18a : Debit door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 18b : Druk in linker atrium en ventrikel.



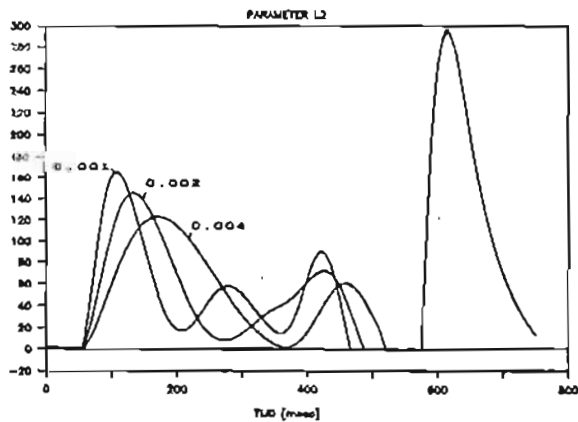
Figuur 18c : pV-verband in linker ventrikel.



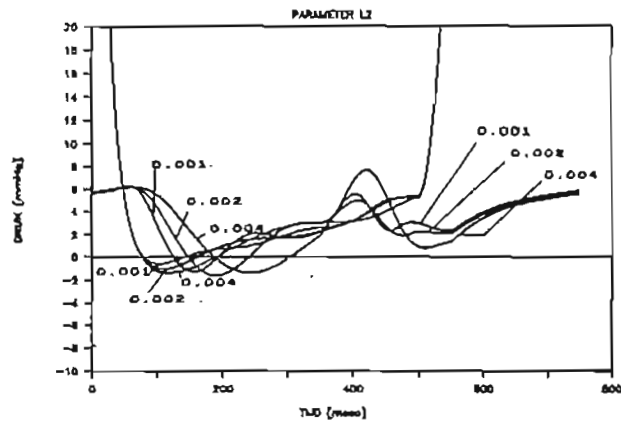
Figuur 18d : pV-verband in linker atrium.

- parameter  $L_2$

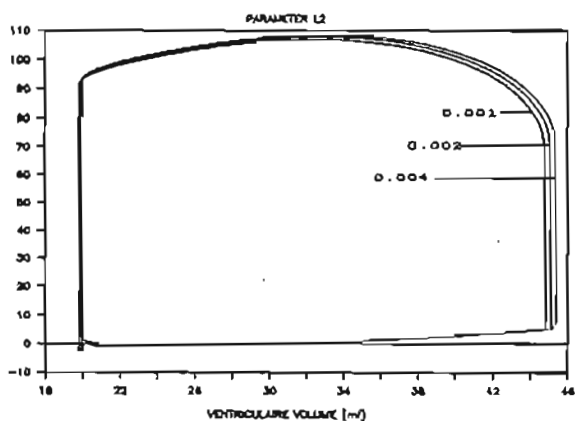
$L_2$  stelt de inertie voor van het bloed bij stroming doorheen de mitraalklep. Een wijziging van de inertie ( $L_2 = 0.001, 0.002, 0.004 \text{ mmHg/ml}^2/\text{s}^2$ ) beïnvloedt aanzienlijk het mitraalpatroon. Een toename van de inertie vertraagt de E-golf (figuur 19a). De E- en A-piek zijn kleiner en de diastolische vullingstijd neemt toe. Door  $L_2$  voldoende klein te stellen ( $L_2 = 0.001$ ) neemt het aantal snijpunten (pressure cross-over) toe van de drukcurven in linker atrium en ventrikel waardoor het debiet doorheen de mitraalklep een meer oscillerend verloop krijgt. Hierdoor wordt de L-golf zichtbaar in de midden-diastole (figuur 19a). Een toename van  $L_2$  doet het belang van de midden-diastole verdwijnen. Voor  $L_2 = 0.004$  wordt het debiet nul tussen de E- en A-golf in. Een wijziging van de inertie heeft nauwelijks invloed op het slagvolume en hartdebiet.



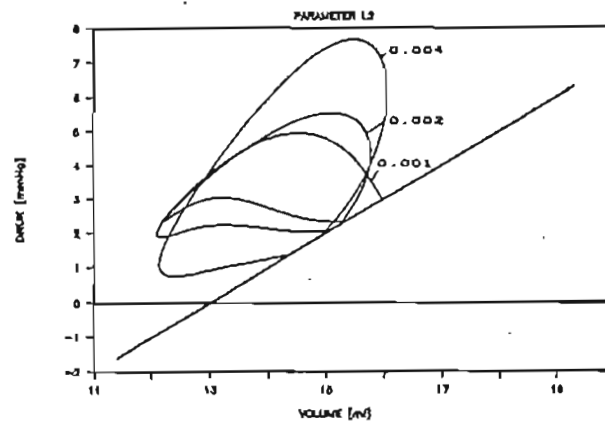
Figuur 19a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 19b : Druk in linker atrium en ventrikel.



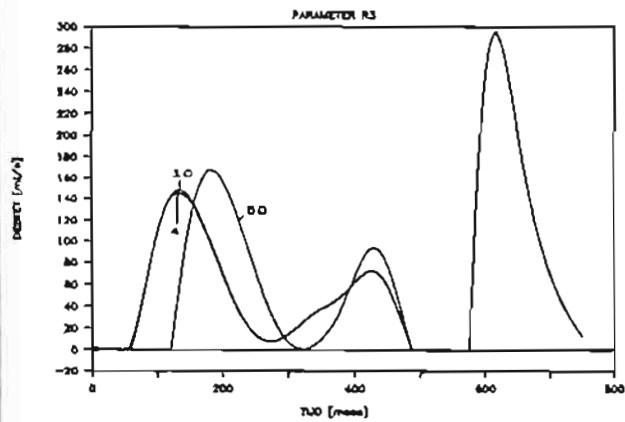
Figuur 19c : pV-verband in linker ventrikel.



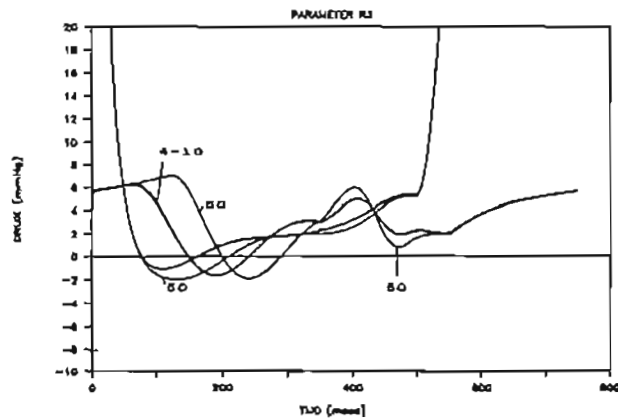
Figuur 19d : pV-verband in linker atrium.

- parameter  $R_3$

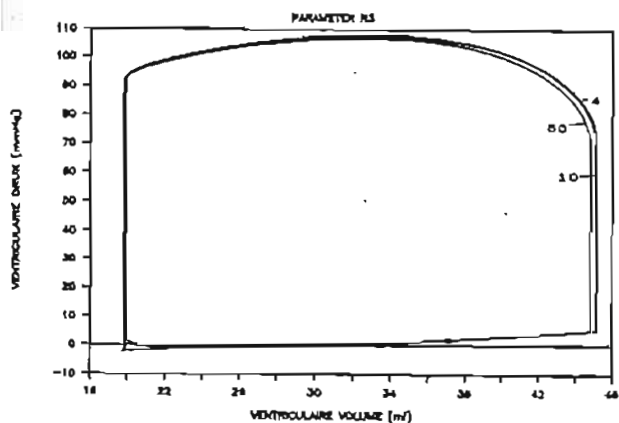
$R_3$  is de weerstand van de mitraalklep in gesloten stand. Een toename van deze weerstand ( $R_3 = 4, 10, 50 \text{ mmHg/ml/s}$ ) vergroot de benodigde drukgradiënt om de mitraalklep te openen. Hierdoor daalt de minimale druk in het linker ventrikel en stijgt de maximale druk in het linker atrium. Niettegenstaande het hartdebiet onveranderd blijft (figuur 20a) is de diastolische vullings-tijd verkort. De klepopening is vertraagd maar de E- en A-piek zijn groter. Een verkorting van de diastolische vullingstijd gaat opnieuw gepaard met het verdwijnen van de midden-diastole. Het pV-verband in het linker ventrikel wijzigt nauwelijks (figuur 20c).



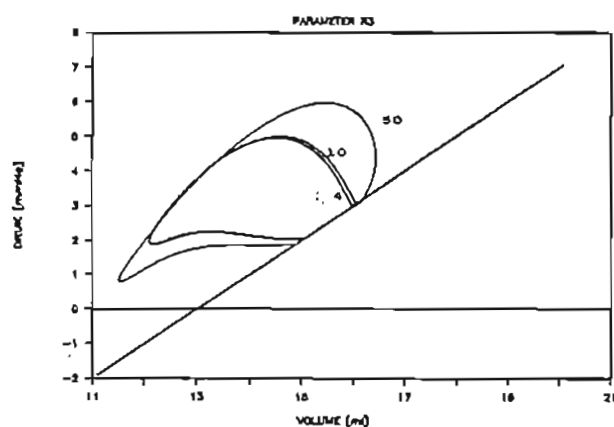
Figuur 20a : Debiet door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 20b : Druk in linker atrium en ventrikel.



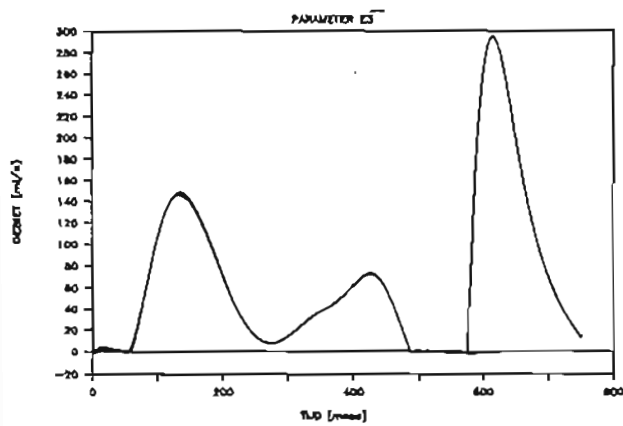
Figuur 20c : pV-verband in linker ventrikel.



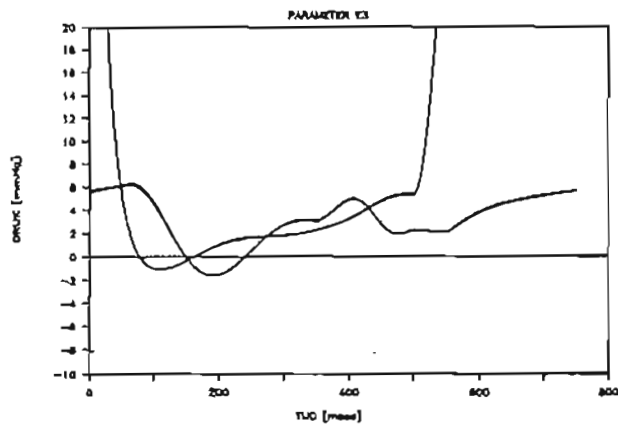
Figuur 20d : pV-verband in linker ventrikel.

- parameter  $E_3$

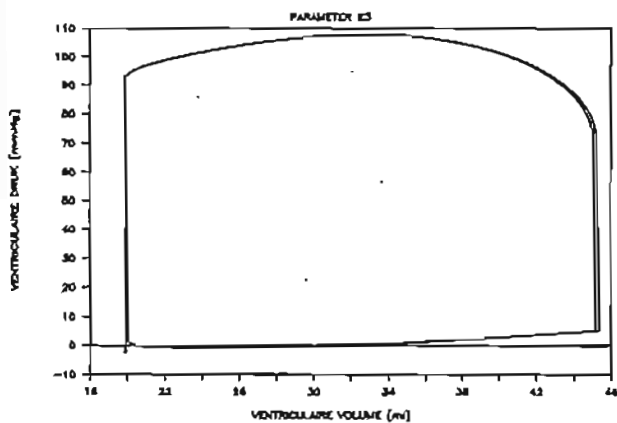
Een variatie van de stockeringscapaciteit van de mitraalklepbladen heeft enkel een kleine invloed op het geregistreeerde mitraaldebit. Hoe hoger  $E_3$  ( $E_3 = 500, 800, 1280 \text{ mmHg/ml}$ ), hoe hoger de stijfheid van de mitraalklepbladen, hoe lager de stockeringscapaciteit hoe kleiner de initiële stroming voor de aanvang van de E-golf (figuur 21b). Een wijziging van  $E_3$  heeft geen invloed op het pV-verband in linker atrium en ventrikel.



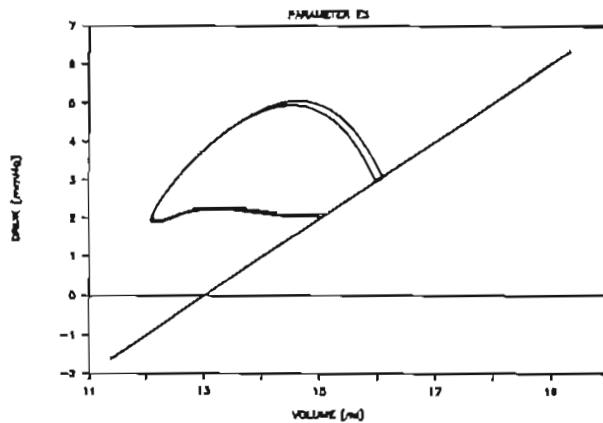
Figuur 21a : Debit door de mitraal- en de aortaklep.



Figuur 21b : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 21c : pV-verband in linker ventrikel.



Figuur 21d : pV-verband in linker atrium.

### 3.5.2. Besluit

De karakteristieken van de mitraalklep in open en gesloten stand hebben geen invloed op het hartdebiet (zie hoofdstuk 1). Enkel de wijze waarop het linker ventrikel gevuld wordt geeft een aanduiding van deze karakteristieken. Een vertraagd optreden van de diastolische vulling kan wijzen op een hoge klepweerstand in gesloten stand. Een afname van de E-piek zonder wijziging in versnelling is een aanduiding van een verlaging van de weerstand die de mitraalklep uitoefent in open stand. Een toename van de inertie van de bloedstroming doorheen de mitraalklep veroorzaakt een vlakker verloop van de stijgende flank van de E-golf, een kleinere E-piek die later optreedt, een afwezigheid van de midden-diastole en een langere diastolische vullingstijd. De elasticiteit van de klepbladen heeft enkel zijn invloed op de eerste registreerbare voorwaartse stroming doorheen de mitraalklep nog voor de klepbladen geopend zijn.

### 3.6. Vergelijking met het model van Thomas

#### 3.6.1. Inleiding

Een belangrijk verschil tussen het model van Thomas (hoofdstuk 12) en dat van Meisner (hoofdstuk 13) is dat het eerste model enkel de snelle vullingsfase modelleert in tegenstelling met het tweede dat de volledige hartcyclus in rekening brengt. Niettemin kunnen de resultaten van het parameteronderzoek met elkaar vergeleken worden wat de E-golf betreft.

#### 3.6.2. Linker atrium

In paragraaf 3.3.1. van dit hoofdstuk is aangetoond dat een toename van de stijfheid van het linker atrium de E-piek verlaagt (dalend piekdebiet bij stijgende  $K_{10}$ -waarde). Deze vaststelling is in overeenstemming met de simulatie volgens Thomas (hoofdstuk 12, paragraaf 4.4, tabel 1c, figuur 11c). Beide simulaties tonen aan dat een wijziging van de stijfheid van het linker atrium noch de versnelling, noch de vertraging van de E-golf beïnvloedt. Bijgevolg treedt de lagere E-piek vroeger op bij een stijver atrium.

Met het model van Meisner wordt echter aangetoond dat een wijziging niet alleen de snelle vullingsfase beïnvloedt maar evenzeer de diastasis : een stijgende atriale stijfheid verhoogt het belang van de midden-diastole. Bijgevolg leidt een stijgende atriale stijfheid (dalende compliantie) slechts tot een kleine vermindering van het slagvolume.

### 3.6.3. Linker ventrikel

Met het model van Thomas is aangetoond dat een stijver linker ventrikel de E-piek verlaagt (hoofdstuk 12, paragraaf 4.4., tabel 1d en figuren 11d en 12d). Dit wordt bevestigd met het model van Meisner. In tegenstelling met het linker atrium beïnvloedt de stijfheid van het linker ventrikel het hartdebiet : een stijver linker ventrikel verlaagt het hartdebiet.

Een toename van de isovolumetrische relaxatietijd verlaagt en vertraagt het optreden van de E-piek (hoofdstuk 12, paragraaf 4.4., tabel 1e en figuren 11e en 12e). Deze vertraging wordt evenzeer vastgesteld met het model van Meisner. De grootte van de E-piek varieert bij deze simulatie echter niet. Dit is een gevolg van het feit dat in het model van Meisner de "pressure cross-over" vertraagd optreedt bij stijgende relaxatietijd. In het model van Thomas wordt het tijdstip van de "pressure cross-over" ( $p_a(0) = p_v(0)$ ) vastgehouden waardoor deze tijdsvertraging niet tot uiting kan komen. Verkorting van de relaxatietijd (dalende isovolumetrische constante) vermindert de isovolumetrische relaxatieduur en verhoogt de diastolische vullings-tijd (hoofdstuk 9, paragraaf 6.2; figuur 16a).

### 3.6.4. De weerstand van de mitraalklep

De weerstand  $R_2$  van de mitraalklep in open stand (model van Meisner) kan in relatie gebracht worden met de constante mitraalkleppervlakte  $A$  (model van Thomas) via de vergelijking :

$$R_2 = \rho/2A^2 \quad (\text{vergelijking (7), hoofdstuk 12})$$

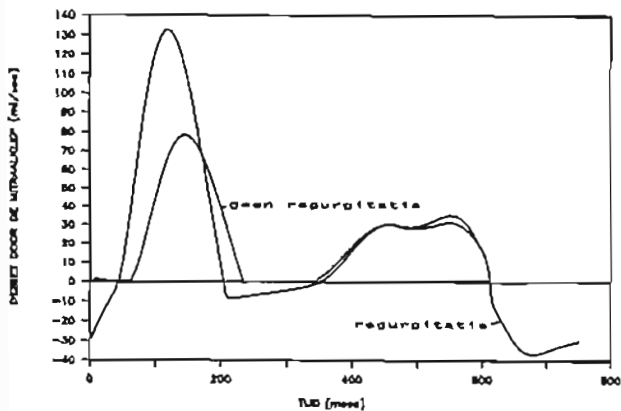
Een toename van  $R_2$  in het model van Meisner verlaagt de E-piek. Dit wordt evenzeer vastgesteld met het model van Thomas : voor een mitraalkleppervlakte van respectievelijk 2, 4 en 6 cm<sup>2</sup> bedraagt de maximale snelheid 91,

74 en 63 cm/s (hoofdstuk 12, paragraaf 4.4, tabel 1a). Dit betekent respectievelijk een debiet van 182 ml/s, 296 ml/s en 378 ml/s. Een afname van de oppervlakte verlaagt het piekdebiet. Bij beide simulaties wordt de versneling van de E-golf niet beïnvloedt door de weerstand van de mitraalklep. De dalende tak en het belang van de diastasis variëren (model van Meisner) echter wel. Zo kan met het model van Meisner aangetoond worden dat bij een toenemende klepweerstand ten gevolge van bijvoorbeeld een kleinere beschikbare klepoppervlakte het onderscheid tussen de E- en A-golf vermindert.

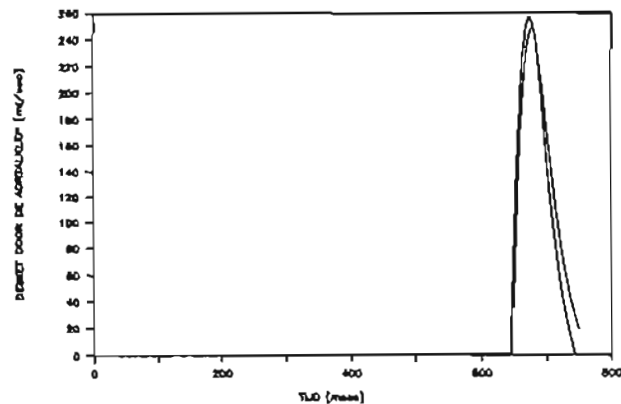


#### 4. REGURGITATIE DOORHEEN DE MITRAALKLEP

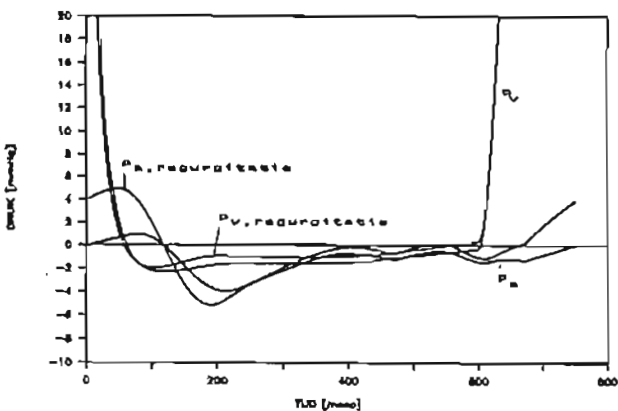
Twee simulaties worden doorgerekend met dezelfde parameters aangewend in paragraaf 2.10. De atriale systole vangt aan op 470 msec en de ventriculaire systole op 600 msec. De hartfrequentie is 80 slagen per minuut. In de eerste simulatie wordt de parameter  $R_{mr}$  (de weerstand van de transmitraalstroming bij regurgitatie) nul gesteld. In de tweede simulatie bedraagt  $R_{mr} = 0.05$  mmHg/ml/s zodat het regurgitatiepad geopend is. Het hartdebiet blijft ongewijzigd. Beide simulaties zijn vergeleken in figuur 22. Wanneer het hart eenzelfde hartdebiet dient te ejecteren bij de aanwezigheid van mitraalklepinsufficiëntie als bij afwezigheid ervan dan stijgt de vulling van het linker ventrikel tijdens de vroeg-diaastole (stijging van E-piek in figuur 22a). Dit is een gevolg van de hogere druk aanwezig in het linker atrium bij de aanvang van de diaastole (figuur 22c). Het hartdebiet is nagenoeg ongewijzigd (figuur 22b). Dit wordt voornamelijk gerealiseerd door een verhoogd eind-diaastolisch volume in het linker ventrikel (figuur 22d).



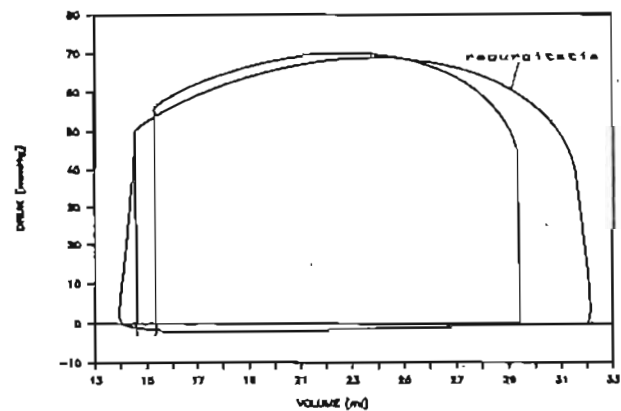
Figuur 22a : Debiet door de mitraalklep.



Figuur 22b : Debiet door de aortaklep.



Figuur 22c : Druk in linker atrium en ventrikel.



Figuur 22d : pV-verband in linker ventrikel.

## 5. BESLUIT

Het electrisch analogon ontwikkeld door Meisner voor de simulatie van de stroming doorheen de mitraalklep is een zeer degelijk en betrouwbaar computermodel. Een parameterstudie uitgevoerd met dit model laat toe de fysiologie en de invloedsfactoren van de dynamica van de vulling van het linker ventrikel beter te begrijpen. Tevens biedt het model het voordeel dat de volledige hartcyclus wordt gemodelleerd waardoor zowel het druk-volume verband in het linker atrium als het linker ventrikel wordt bekomen. Deze pV-lussen vormen een belangrijk element in verband met de verdere ontwikkeling van de sturing van de hartsimulator beschreven in deel III.

Het model van Meisner kan voorlopig niet gebruikt worden voor de simulatie van patiëntendata daar de netwerkparameters bepaald zijn uit data verzameld in het hondenlab. Bijgevolg dient er een uitgebreide literatuurstudie opgezet te worden om uit de beschikbare in-vivo data gemeten in patiënten andere waarden voor de netwerkparameters af te leiden. Deze aanpassing zal niet zozeer invloed hebben op de morfologie van de vullingsdynamica van het linker ventrikel, dan wel op de absolute waarde ervan.

6. REFERENTIES

## 1. KENNISH A.

Instantaneous diastolic stiffness in the dog heart in vivo; Proefschrift, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, U.S.A.; 1977.

## 2. MEISNER J.

Left atrial role in left ventricular filling : dog and computer studies; Proefschrift, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, U.S.A.; 1986.

## 3. MEISNER J., NIKOLIC S., TAMURA T., FRATER R., YELLIN E.

Development and use of a remote controlled mitral valve; Annals of Biomedical Engineering 14 : 339-349; 1986.

## 4. MEISNER J., MC QUEEN D., ISHIDA Y., VETTER H., FRATER R., PESKIN C., YELLIN E.

Effects of timing of atrial systole on LV filling and mitral valve closure : computer and dog studies; Heart Circ. Physiol 18 : 604-619; 1985.

## 5. SUGA H., SAGAWA K.

Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported left ventricle; Circulation Research 35 : 117-126; 1974.

## 6. VERDONCK P., KLEVEN A., VERHOEVEN R., ANGELSEN B.

Relevancy of computer controlled in-vitro model of cardiac mechanics in physiological circumstances; I.E.E.E. Computers in Cardiology, in druk; 1992.

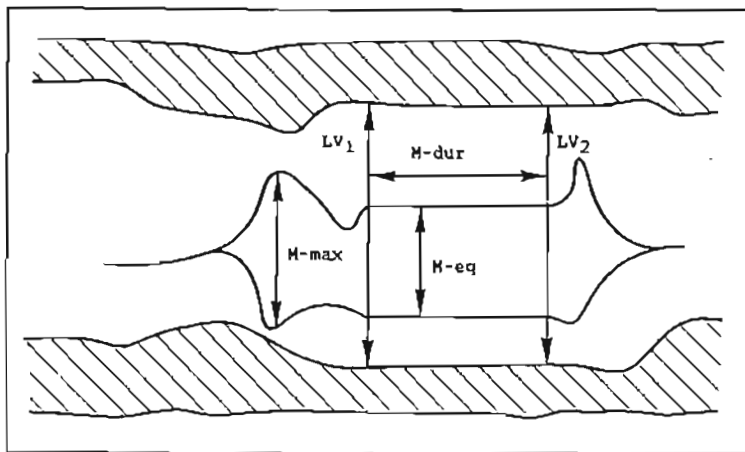
## HOOFDSTUK 14

### HYDRODYNAMISCHE MODELLERING VAN DE EVENWICHTSSTAND

#### VAN DE MITRAALKLEP IN MIDDEN-DIASTOLE

##### 1. INLEIDING

Op een mitraalklep M-mode echocardiogram merkt men na de initiële snelle opening van de klep (E-piek) dat de klepbladen naar elkaar toe naderen om een stabiele positie in te nemen. Deze toestand blijft bewaard tot op het ogenblik dat de atriale systole deze evenwichtspositie verstoort (A-piek).



Figuur 1 : De evenwichtsstand van de klepbladen in diastasis.

In figuur 1 is de atriale systole vertraagd, waardoor de evenwichtspositie de kans krijgt zich duidelijk te manifesteren. VK stelt de beweging van het voorste klepblad voor, terwijl AK de beweging van het achterste klepblad weerspiegelt. M-max staat voor de maximale mitraalklepopening, M-eq voor de afstand tussen de klepbladen in evenwichtsstand, en M-dur voor de duur van deze evenwichtsstand. De interne diameter van het linker ventrikel in het begin en aan het einde van de evenwichtsperiode wordt in figuur 1 aangeduid met respectievelijk  $LV_1$  en  $LV_2$ .

## 2. MECHANISME VAN DE EVENWICHTSSTAND

Omtrent het mechanisme van de klepbeweging, en van de evenwichtsstand in het bijzonder, bestaat er allesbehalve eensgezindheid. Vooral de rol van de chordae tendineae en van de papillaire spiertjes is nog onduidelijk. Ze voorkomen alleszins dat de klepbladen doorslaan wanneer het ventrikel contraheert. Wanneer de klep opent bij relaxatie van het ventrikel hebben de klepbladen de neiging om zeer ver uit te slaan alvorens de evenwichtspositie in te nemen, en het is daar dat het schoentje knelt. Het is vooralsnog onduidelijk welk mechanisme ervoor zorgt dat de klepbladen een sluitende beweging inzetten terwijl er nog volop stroming is van het atrium naar het ventrikel.

Volgens Binkley [11] en Yellin [15] is het feit dat de maximale klepopening wordt bereikt vooraleer de maximale snelheid optreedt een bewijs dat de papillaire spiertjes en chordae tendineae een actieve rol spelen in het openingsproces van de mitraalklep, en dat het deze spiertjes en peesjes zijn die de evenwichtspositie instellen en handhaven. In [15] wordt tevens gepostuleerd dat de chordae tendineae, samen met het venturi-effect, er voor zorgen dat de klep in een gunstige positie wordt gemanoevreerd om het opwekken van wervels te bevorderen. Het zijn dan deze wervels die de sluitende beweging inzetten alvorens de drukinversie optreedt. Nochtans zou een wervelvorming geen absolute noodzaak zijn voor een goede klepsluiting. Tsakiris [13] stelt dat het de gevormde wervels zijn die zorgen voor de terugdrijvende kracht die de klepbladen naar hun evenwichtspositie drijft, en ze daar houdt.

In wat volgt wordt getracht het fenomeen van de evenwichtsstand vanuit een hydrodynamisch standpunt te bekijken :

- modellering volgens Bellhouse en Bellhouse;
- modellering volgens Lee en Talbot;
- modellering als stroming doorheen een opening.

### 3. DE WERVELTHEORIE VAN BELLHOUSE EN BELLHOUSE

#### 3.1. Inleiding

Bellhouse en Talbot (1969) [10] en later Bellhouse (1972) [6] ontwikkelden, steunend op experimentele resultaten (zie hoofdstuk 10), een mathematisch model voor de beweging van de klepbladen van de mitraalklep. Dit model laat toe de positie van de klepbladen, alsmede de druk- en snelheidsverdeling in het linker ventrikel te bepalen, gegeven het mitraaldebiet tijdens de vulling van het ventrikel. De theorie werd later door Lee en Talbot (1979) [12] aangepast en verbeterd, en het is deze theorie die in hoofdstuk 11 wordt uiteengezet en uitgebreid. De werveltheorie van Bellhouse en Bellhouse baseert zich op de volmaakt-fluïdum-oplossing van de niet-permanente stroming. Deze hypothese wordt gerechtvaardigd door het feit dat de stroming in het hart gedomineerd wordt door convectieve effecten : de diffusietijd van de gevormde wervels is veel groter dan de tijd nodig om de wervels door convectie op te bouwen [10]. De stroming in de ventrikelholte wordt beschreven door een ringvormige wervel, ontstaan door convectie op het moment van de opening van de klep. In de hypothese van een langzame stromingsverandering wordt de beweging van deze wervel beschreven door de klassieke oplossing van de permanente beweging van een volmaakt irrotationeel fluïdum, beter gekend onder de naam "sferische wervel van Hill" [1].

#### 3.2. De sferische wervel van Hill

Beschouw een axiaalsymmetrische stroming waarvoor de wervelvector  $\bar{\omega}$  gelegen is volgens de azimuthale richting, dit wil zeggen steeds loodrecht op de vlakken die de symmetrie-as bevatten. De wervelvector  $\bar{\omega}$  wordt gedefinieerd als het vectorieel product van de gradiëntoperator en de snelheidsvector  $\bar{v}$ .

$$\bar{\omega} = \text{rot } \bar{v} = \bar{\nabla} \times \bar{v}$$

Vooraf wordt de wervelfunctie of vorticititeit  $\omega$  en de stroomfunctie  $\Psi$  berekend waaruit de snelheden afgeleid worden. Voor een niet-visceuze vloeistof worden de algemene bewegingsvergelijkingen vectorieel geschreven als :

$$\bar{\nabla} p = \rho \bar{F} - \rho \frac{d\bar{v}}{dt} \quad (1)$$

- waarin  $p$  : de elastische of statische druk; dit is de druk die men in een bepaald punt zou hebben indien de vloeistof volmaakt zou zijn;
- $\bar{\nabla} p$  : de aangrijpende drukkrachten;
- $\rho \bar{F}$  : de massakrachten;
- $\rho \frac{d\bar{v}}{dt}$  : de inertiekrachten.

Aldus geldt er :

$$\frac{d\bar{v}}{dt} = \bar{F} - \frac{1}{\rho} \bar{\nabla} p$$

Voor conservatieve krachten afleidbaar uit een potentiaalfunctie  $\chi$  geldt :

$$\bar{F} = - \bar{\nabla} \chi$$

zodat

$$\frac{d\bar{v}}{dt} = - \bar{\nabla} \left( \int \frac{dp}{\rho} + \chi \right)$$

waaruit blijkt dat de versnelling  $\bar{a}$  kan afgeleid worden uit de versnellingspotentiaal  $\int \frac{dp}{\rho} + \chi$  .

Anderzijds kan de versnelling vectorieel geschreven worden als :

$$\bar{a} = \frac{d\bar{v}}{dt} = \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + \frac{1}{2} \bar{\nabla} \bar{v}^2 + \bar{\omega} \times \bar{v}$$

- met  $\frac{\partial \bar{v}}{\partial t}$  : de relatieve versnelling;
- $\frac{1}{2} \bar{v} \bar{v}^2$  : de kinetische energieterm;
- $\bar{\omega} \times \bar{v}$  : de rotationele term.

Gelijkstelling van beide uitdrukkingen voor de versnelling levert

$$\frac{\partial \bar{v}}{\partial t} = -\bar{v} \times \bar{\omega} = -\bar{\nabla} \left( \int \frac{dp}{\rho} + \chi + \frac{v^2}{2} \right) \quad (2)$$

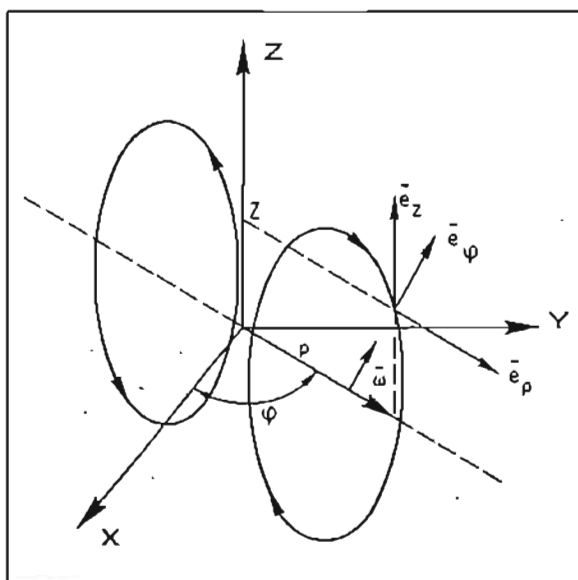
De rotor van bovenstaande vergelijking geeft :

$$\frac{\partial \bar{\omega}}{\partial t} - \bar{\nabla} \times (\bar{v} \times \bar{\omega}) = 0 \quad (3)$$

gelet op de definitie van de wervelvector en de vectoridentiteit

$$\bar{\nabla} \times (\bar{\nabla} \dots) = 0$$

Voor de eenvoud van de berekening van de axiaalsymmetrische stroming maakt men gebruik van cilindercoördinaten (figuur 2).



Figuur 2 : Cilindercoördinaten.



Een punt  $P$  in de ruimte wordt bepaald door de cilindercoördinaten  $(\rho, \varphi, z)$ . Stel  $\bar{e}_\rho$ ,  $\bar{e}_\varphi$  en  $\bar{e}_z$  de eenheidsvectoren in  $P$  rakend aan de parameterlijnen van deze coördinaten.

Voor een axiaalsymmetrische stroming rond de  $z$ -as geldt :

$$\bar{v} = v_\rho \bar{e}_\rho + v_z \bar{e}_z$$

$$\bar{\omega} = \omega \bar{e}_\varphi$$

zodat

$$\bar{v} \times \bar{\omega} = -v_z \omega \bar{e}_\rho + v_\rho \omega \bar{e}_z$$

en

$$-\bar{\nabla} \times (\bar{v} \times \bar{\omega}) = \left( \frac{\partial (v_\rho \omega)}{\partial \rho} + \frac{\partial (v_z \omega)}{\partial z} \right) \bar{e}_\varphi$$

De bewegingsvergelijking (3) kan aldus herschreven worden als

$$\frac{\partial \omega}{\partial t} = \frac{\partial (v_\rho \omega)}{\partial \rho} + \frac{\partial (v_z \omega)}{\partial z} = 0 \quad (4)$$

Voor een onsamendrukbaar fluïdum luidt de continuïteitsvergelijking :

$$\text{div } \bar{v} = 0$$

of

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial (\rho v_\rho)}{\partial \rho} + \frac{\partial v_z}{\partial z} = 0$$

gelet op de axiaalsymmetrische stroming rond de  $\varphi$ -as en onderstellen dat  $v_\rho$  en  $v_z$  afgeleid kunnen worden uit een snelheidsfunctie  $\Psi$  :

$$v_z = \frac{1}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} \quad (5)$$

$$v_\rho = - \frac{1}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial z} \quad (6)$$

Aldus wordt

$$\bar{v} \times \bar{\omega} = \frac{\omega}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} \bar{e}_\rho + \frac{\omega}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial z} \bar{e}_z$$

en

$$-\bar{v} \times (\bar{v} \times \bar{\omega}) = \left[ \frac{\partial \left( \frac{\omega}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial z} \right)}{\partial \rho} + \frac{\partial \left( - \frac{\omega}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} \right)}{\partial z} \right] \bar{e}_\varphi$$

De bewegingsvergelijking (3) kan aldus herschreven worden als :

$$\frac{\partial \omega}{\partial t} = \left[ \frac{\partial \left( \frac{\omega}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial z} \right)}{\partial z} - \frac{\partial \left( \frac{\omega}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} \right)}{\partial \rho} \right] = 0$$

Bovenstaande vergelijking is geldig voor permanente beweging op voorwaarde dat

$$\begin{vmatrix} \frac{\partial \omega}{\partial \rho} & \frac{\partial \Psi}{\partial z} \\ \frac{\partial}{\partial \rho} \left( \frac{\omega}{\rho} \right) & \frac{\partial}{\partial z} \left( \frac{\omega}{\rho} \right) \end{vmatrix} = 0$$

Het nul zijn van de determinant wijst op het lineair afhankelijk zijn van de rijen of kolommen van de matrix.

Dit impliceert dat  $\frac{\omega}{\rho}$  functie moet zijn van  $\Psi$  zodat

$$\omega = \rho f(\Psi) \quad (7)$$

Vergelijking (7) duidt de voorwaarde aan die vervuld dient te worden door de wervelfunctie opdat de beweging permanent zou zijn.

Nu is

$$\begin{aligned}\bar{\omega} &= \text{rot } \bar{v} \\ \omega &= \frac{\partial v_\rho}{\partial z} - \frac{\partial v_z}{\partial \rho} \\ \omega &= -\frac{1}{\rho} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} + \frac{1}{\rho^2} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} - \frac{1}{\rho} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \rho^2} \\ \omega &= \frac{1}{\rho} \left[ -\frac{\partial^2 \Psi}{\partial \rho^2} - \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} \right]\end{aligned}$$

zodat 
$$\omega = \frac{1}{\rho} E^2 \Psi \quad (8)$$

met 
$$E^2 = -\frac{\partial^2}{\partial \rho^2} - \frac{\partial^2}{\partial z^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho}$$

Uit een gelijkstelling van (7) en (8) volgt :

$$E^2 \Psi = \rho^2 f(\Psi)$$

of

$$\rho^2 f(\Psi) = -\frac{\partial^2 \Psi}{\partial \rho^2} - \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial \Psi}{\partial \rho} \quad (9)$$

Beschouw de eenvoudigste oplossing :

$$f(\Psi) = A$$

met A een constante en  $\Psi$  enkel een functie van  $(\rho, z)$ .

Eisen dat  $\Psi = 0$  voor  $a^2 = \rho^2 + z^2$  leidt tot de volgende vorm van de functie  $\Psi$ :

$$\Psi = K (a^2 - \rho^2 - z^2) \rho^n \quad (10)$$

Substitutie van (10) in (9) en uitwerking levert :

$$\rho^2 A = (-n^2 + 2n) K a^2 + (n^2 - 2n) K z^2 + [(n+2)(n+1) - (n+2) + 2] K \rho^2$$

Opdat in het rechter lid geen termen functie zouden zijn van  $a^2$  en  $z^2$  moet :

$$n(2 - n) = 0$$

zodat  $n = 0$  of  $n = 2$ . Bijgevolg kan  $K$  berekend worden :

$$K = \frac{A}{10}$$

De stroomfunctie wordt gegeven door de uitdrukking :

$$\Psi = \frac{A}{10} \rho^2 (a^2 - \rho^2 - z^2)$$

waarin  $a$  de karakteristieke straal van het ventrikel voorstelt,  $A$  een constante en  $\rho$  en  $z$  de coördinaten van het rechthoekig assenstelsel waarin de wervel is gelegen.

De snelheidscomponenten worden berekend uit (5) en (6) :

$$v_z = \frac{A}{5} (a^2 - z^2 - 2\rho^2)$$

en

$$v_\rho = \frac{A}{5} (\rho z)$$

De wervelfunctie wordt gegeven door :

$$\omega = \rho A$$

zodat de verhouding van de wervelfunctie tot de afstand  $\rho$  tot de as de constante  $A$  voorstelt.

Een wervellijn is een lijn die in elk van haar punten rakend is aan de wervelvector op een bepaald ogenblik. Voor de Hill-wervel is dit een cirkel gelegen in een vlak loodrecht op de symmetrie-as op halve hoogte in het ventrikel. De ligging van de stuwpunten wordt berekend door  $v_\rho = 0$  en  $v_z = 0$  te stellen zodat :

- voor  $z = 0$  is  $(a^2 - 2\rho^2) = 0$
- voor  $\rho = 0$  is  $z = a$

De vaste punten van de Hill-wervel zijn aldus gelegen op het inwendig oppervlak van de ventrikel, het endocard. Er is ook een ringvormige lijn van vaste punten op de cirkel  $\rho = \frac{a}{\sqrt{2}}$ , die het centrum van de wervel voorstelt

waar  $\omega = \omega_0 = A = \frac{a}{\sqrt{2}}$ .

Voor een volmaakte vloeistof (geen uitwendige krachten en viscositeit) geeft de bewegingsvergelijking langsheen een stroomlijn de totale drukhoogte per massa-eenheid :

$$H = \frac{p}{\rho} + \frac{v^2}{2}$$

zodat

$$\bar{\nabla} H = \frac{1}{\rho} \bar{\nabla} p + \frac{1}{2} \bar{\nabla} v^2$$

Gelet op (1) en de afwezigheid van uitwendige krachten geldt er :

$$\frac{1}{\rho} \bar{\nabla} p = - \frac{d\bar{v}}{dt}$$

zodat

$$\bar{\nabla} H = - \frac{d\bar{v}}{dt} + \frac{1}{2} \bar{\nabla} v^2$$

of

$$\bar{\nabla} H = - \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + \bar{v} \times \bar{\omega}$$

Na verwaarlozing van de versnelling (geval van permanente beweging, wat in feite enkel gerechtvaardigd is in diastasis of op het einde van de versnelling en het begin van de vertraging van de beweging, namelijk bij maximaal mitraaldebiet bij de vulling van het ventrikel) resulteert dit in :

$$\bar{\nabla} H = \bar{v} \times \bar{\omega}$$

Er geldt :

$$\frac{dH}{d\rho} \bar{e}_\rho = -\omega v_z \bar{e}_\rho$$

$$\frac{dH}{d\rho} = \frac{A^2}{5} \rho (a^2 - z^2 - 2\rho^2)$$

Integratie leidt tot :

$$H = \frac{1}{10} A^2 \rho^2 (a^2 - z^2 - \rho^2) + C$$

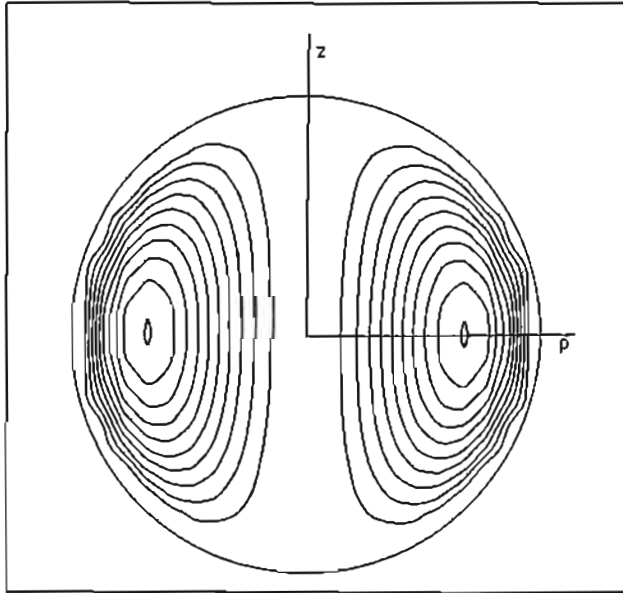
De integratieconstante C wordt bepaald door in de vaste punten ( $\rho = 0$ ,  $z = a$ )

$H = \frac{p_0}{\rho'}$  te stellen. Dit leidt uiteindelijk tot :

$$H = \frac{p_0}{\rho'} + \frac{A^2}{10} \rho^2 (a^2 - z^2 - \rho^2)$$

met  $\rho'$  de dichtheid van de beschouwde vloeistof. De lijnen van gelijke drukhoogte per massa-eenheid hebben bijgevolg hetzelfde verloop als de stroomlijnen.

De analytische behandeling is in feite zowel toepasselijk voor de stroming in de sinusholten van de aortaklep als in de ventrikelholte. De theorie werd zelfs oorspronkelijk opgesteld voor de aortaklep, en werd pas later toegepast op de transmitraalstroming. De berekening verschilt enkel in de manier waarop de werveloplossing aangepast wordt aan de oplossing van de stroming door de klep. In figuur 3 wordt het stromingsbeeld van de wervel van Hill weergegeven voor  $A = 1$  en voor een bol met straal 3 cm.



Figuur 3 : De sferische wervel van Hill.

Voor de mitraalklep wordt de kracht van de wervel, gekarakteriseerd door de parameter  $A$ , bepaald door de wet van het behoud van energie toe te passen op het linker ventrikel in zijn geheel. Hieruit kan men afleiden dat de druk in het centrum van de wervel gelijk gesteld kan worden aan deze in de opening van de klep. Aldus is het mogelijk, uitgaande van de kennis van de tijdsvariatie van de snelheid ter hoogte van de mitraalring en van de dimensies van het ventrikel, de positie van de klepbladen en de druk- en snelheidsverdeling binnenin het ventrikel tijdens de diastolische vulling te berekenen.

### 3.3. Bepalen van de stand van de klepbladen in midden-diastole

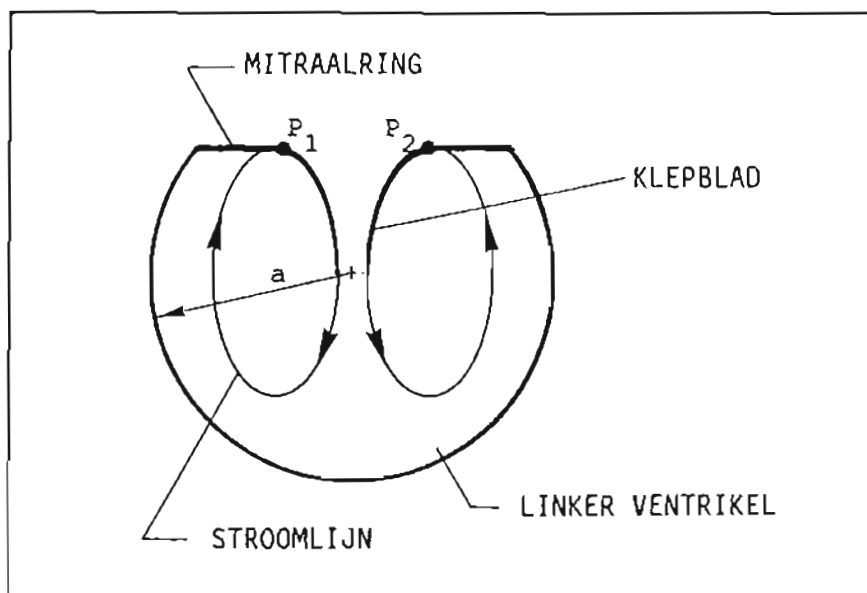
#### 3.3.1. Het model

Voor een punt in het ventrikel, bepaald door de cilindercoördinaten  $\rho$  en  $z$ , wordt in 3.2. aangetoond dat, in geval van permanente stroming, de snelheidscomponenten gegeven worden door :

$$\begin{cases} v_{\rho} = \frac{A}{5} (a^2 - z^2 - 2\rho^2) \\ v_z = \frac{A}{5} \rho z \end{cases}$$

waarin  $A$  een parameter voorstelt die een maat is voor de sterkte van de wervel, en  $a$  de ventrikelstraal is. De sterkte van de wervel heeft uiteraard zijn invloed op de numerieke waarden van de druk en de snelheid in een bepaald punt, maar wijzigt niets aan het stromingsbeeld, zodat men in een kwalitatieve studie  $A = 1$  mag stellen. De stroming tijdens de diastasis kan als quasi-permanent worden bestempeld, zodat de theorie van de wervelstroming kan worden aangewend om een kwalitatief beeld te geven van de stand van de klepbladen in diastasis. Onderstellen dat de klepbladen massaloos zijn, betekent dat ze kunnen opgevat worden als opgebouwd uit schakels die een massaloze ketting vormen. De klepbladen zullen zich bijgevolg richten volgens de stroomlijnen.

Het ventrikel wordt gemodelleerd als een bol met straal  $a$ . In deze bol wordt het mitraalapparaat ingebouwd. Dit bestaat uit de mitraalklep die vastgehecht zit aan de mitraalring (annulus fibrosus) (figuur 4). Tenslotte wordt ondersteld dat het wervelpatroon niet wordt verstoord door het afknotten van de bol of door het inbouwen van het mitraalapparaat. Bijgevolg kan de stand van de klepbladen worden bepaald door het verloop van de stroomlijnen door de punten  $A$  en  $B$  (figuur 4) te berekenen. Hiertoe is een programma in Quickbasic 4.5 ontwikkeld.



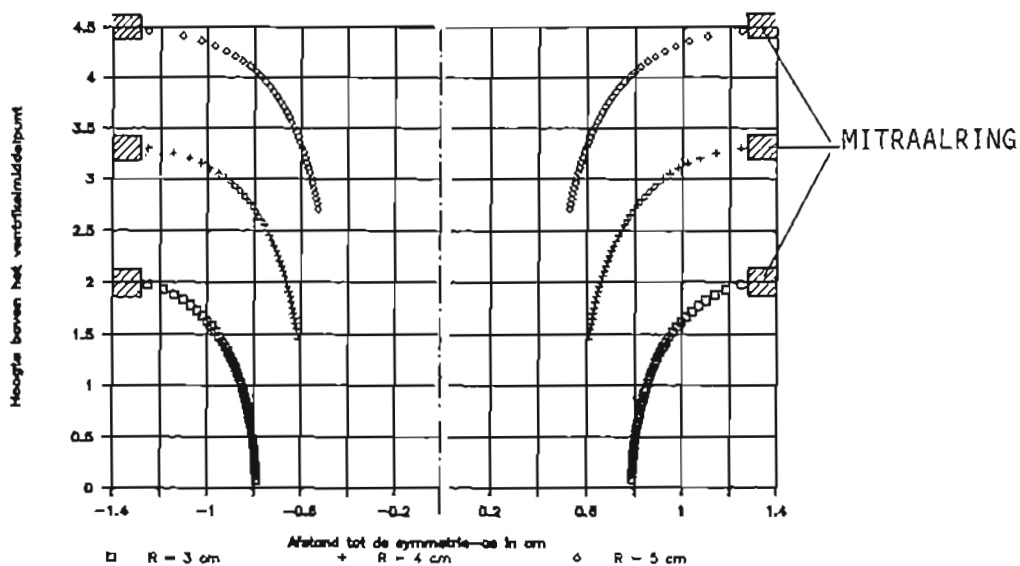
Figuur 4 : Het model van de mitraalklep en het linker ventrikel.



### 3.3.2. Parameterstudie

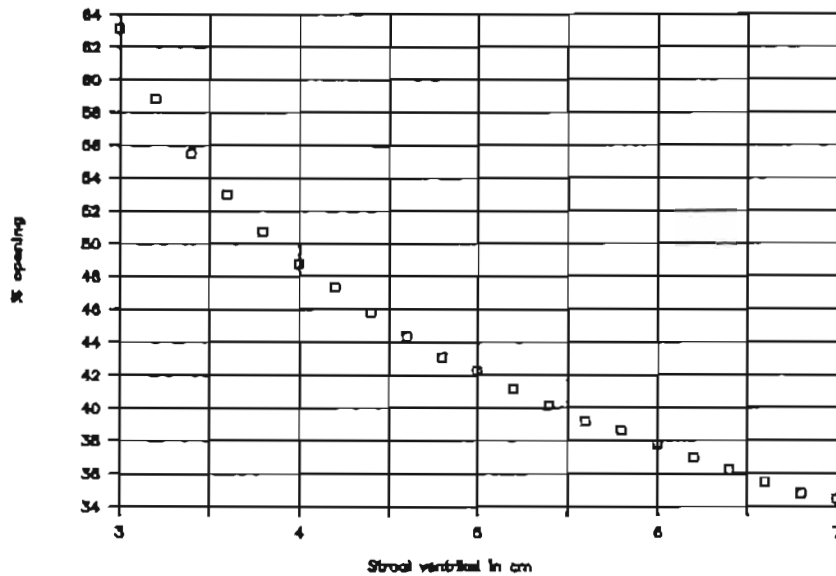
#### - Invloed van de straal van het linker ventrikel

Beschouw een klep met diameter 2.5 cm vastgehecht aan de mitraalring die een breedte heeft van 1 cm. Dit wordt ingebouwd in het ventrikel. Het klepblad heeft een lengte van 2 cm. De straal van het bolvormig ventrikel wordt gelijk gesteld aan 3, 4 of 5 cm. Het resultaat wordt weergegeven in figuur 5. Merk hierbij op dat de mitraalring hoger komt te liggen naarmate de straal van het ventrikel toeneemt.



Figuur 5 : Invloed van de straal van het linker ventrikel.

Naarmate de straal van het ventrikel toeneemt (dit is naarmate het ventrikel zich meer vult) wordt de opening tussen de klepbladen kleiner. Dit houdt een verklaring in voor de sluitende klepbeweging die wordt ingezet door de atriale systole. Deze zorgt namelijk voor een supplementaire vulling en dus een toename van de straal van het ventrikel. Uitzetten van de verhouding van de afstand tussen de kleptippen tot de klepdiameter voor verschillende waarden van de straal van het ventrikel levert figuur 6.

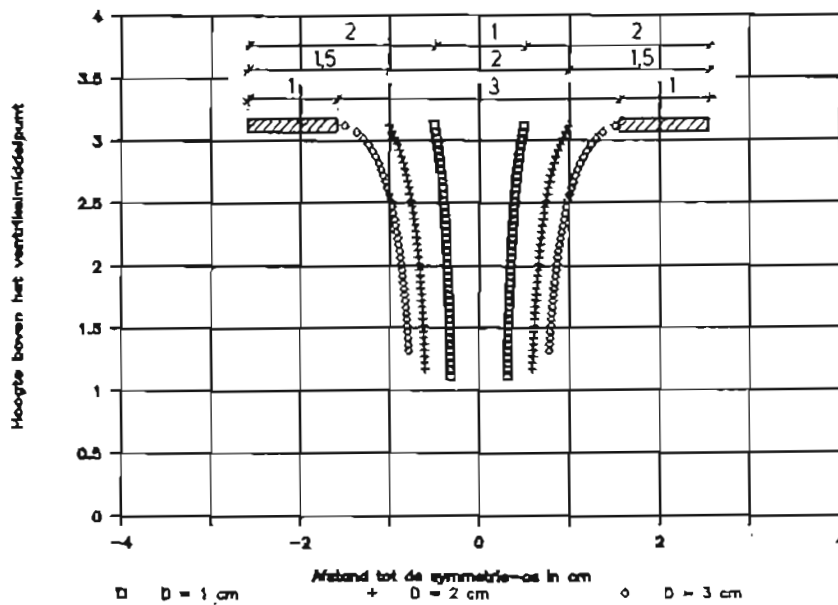


Figuur 6 : Invloed van de straal van het linker ventrikel.

Uit de figuur 6 volgt dat een toename van de straal van 3 naar 4 cm de afstand tussen de kleptippen reduceert van 63 % naar 49 % van de klepdiameter. Dit betekent een reductie in doorstroomoppervlakte van 40 % naar 24 % van de klepoppervlakte ter hoogte van de mitraalring.

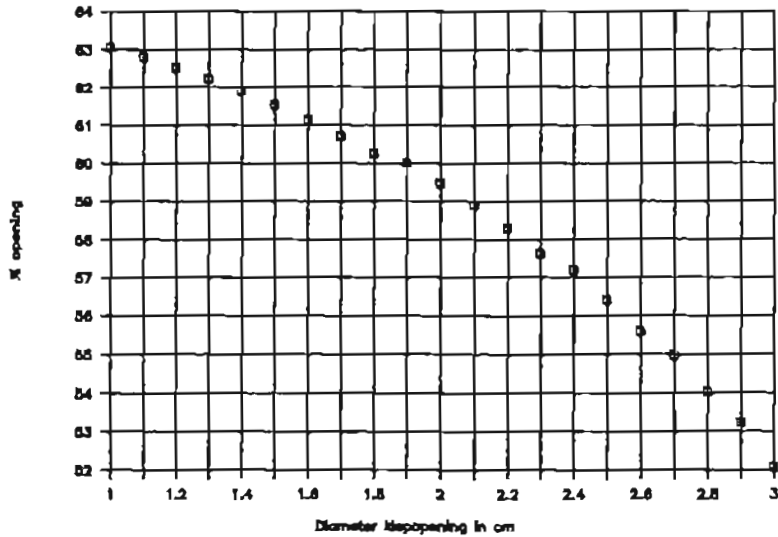
#### - Invloed van de dimensionering van het mitraalapparaat

Het mitraalapparaat is opgebouwd uit een weefselring waaraan de klepbladen vastgehecht zitten. Voor een bepaalde straal van het linker ventrikel zal de diameter van het mitraalapparaat de relatieve stand ervan in het ventrikel bepalen. Omgekeerd zal voor een bepaalde diameter van het mitraalapparaat de straal van het ventrikel de stand ervan bepalen, wat reeds gebleken is in de vorige paragraaf. Om onderlinge vergelijking toe te laten, moet men ervoor zorgen dat het mitraalapparaat telkens dezelfde positie in het ventrikel inneemt. Aldus wordt enkel de onderlinge verhouding van klepoppervlakte en weefselring gewijzigd. Beschouw een ventrikel met straal 4 cm en een klepbladlengte van 2 cm. Het mitraalapparaat krijgt een constante diameter van 5 cm. De diameter van de mitraalklep varieert van 1 cm naar 3 cm, waardoor de ring varieert van 2 cm naar 1 cm breedte. Voor enkele waarden van de diameter wordt de positie van de klepbladen voorgesteld in figuur 7.



Figuur 7 : Invloed van de diameter van de mitraalklep bij vaste positie van de mitraalring.

De verhouding van de afstand tussen de kleptippen tot de klepdiameter wordt voorgesteld in figuur 8.



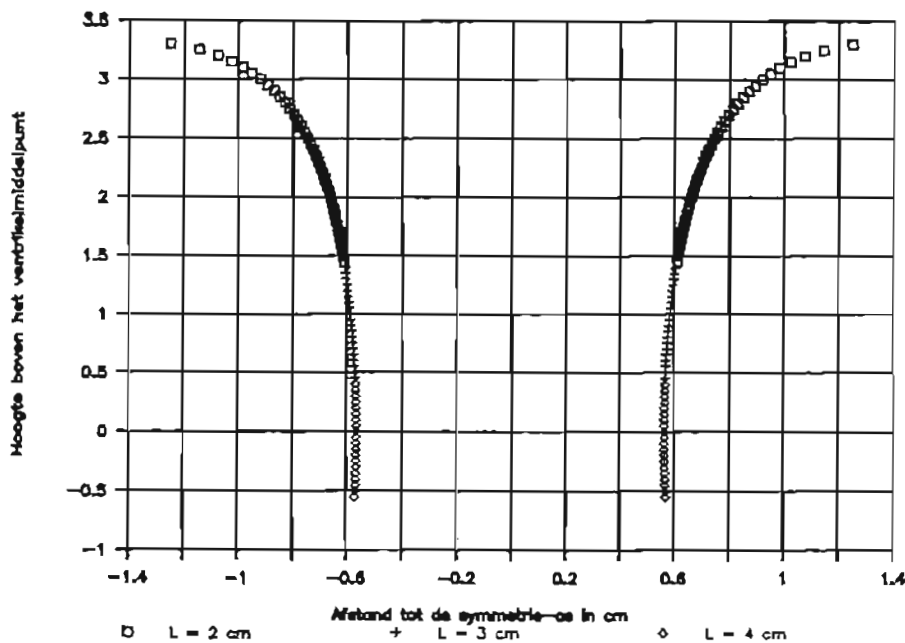
Figuur 8 : Invloed van de diameter van de mitraalklep.

Uit de figuur kan men afleiden dat hoe groter de diameter van de mitraalklep, hoe beter de klep wordt afgesloten. Dit fenomeen zou eventueel klinisch kunnen worden gevalideerd door na te gaan of bij stenotische kleppen, waar de stenose wordt veroorzaakt door een verkalken van de mitraalring, de klepbladen in diastasis systematisch wijder uit elkaar staan dan bij niet-stenotische kleppen.

### - Invloed van de lengte van het klepblad

Wat de invloed van de lengte van het klepblad betreft kan men kort zijn : hoe langer de klepbladen, hoe verder ze de stroomlijnen volgen, waardoor de klepbladen de opening verder afsluiten. Dit is geldig zolang de kleptippen boven het ventrikelmiddenpunt gelegen zijn omdat eenmaal hieronder de stroomlijnen opnieuw divergeren. Dat is het geval voor niet onredelijk lange klepbladen, waarbij het mitraalapparaat voldoende hoog zit ingebouwd. In dat geval is de onderstelling dat het stromingsbeeld niet wordt gewijzigd door het inbouwen van de klep nog enigszins gerechtvaardigd.

Ter illustratie is een berekening uitgevoerd met een ventrikel met straal 4 cm waarin een klep met diameter 2.5 cm vast zit aan de mitraalring met breedte 1 cm. De lengte van het klepblad wordt gelijk genomen aan 2, 3 en 4 cm. Voor een lengte van 4 cm overschrijden de kleptippen het ventrikelmiddenpunt waardoor de klepbladen opnieuw divergeren.



Figuur 9 : Invloed van de lengte van het klepblad.

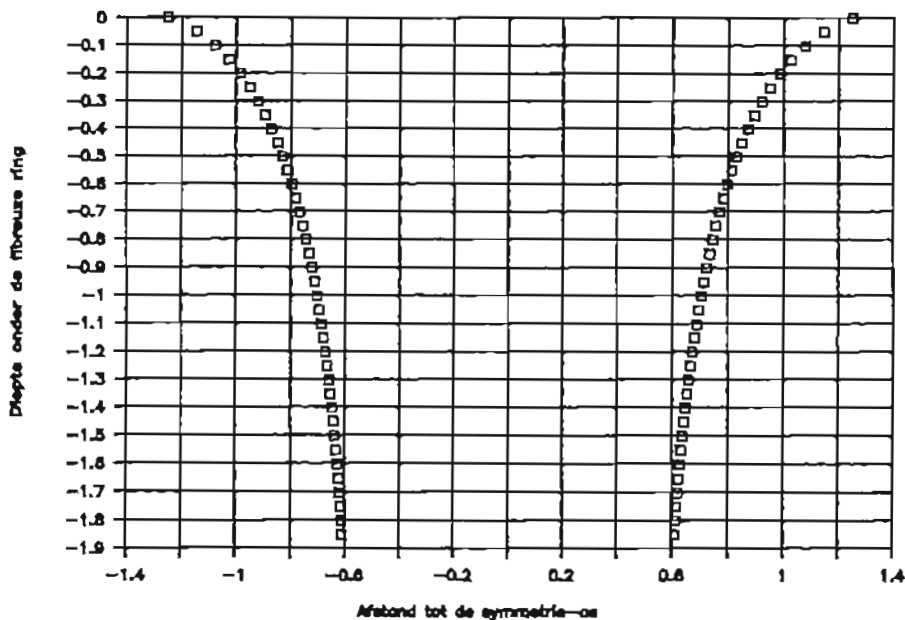
### 3.3.3. Evaluatie

Het doel van deze parameterstudie is een kwalitatief inzicht te krijgen in de beweging van de klepbladen van de mitraalklep, en meer bepaald met betrekking tot de sluitende beweging die een aanvang neemt tijdens de diastole, waarna de klep een evenwichtsstand inneemt [11],[13],[14].

We mogen stellen dat indien de werveltheorie opgaat, deze wervel, gezien de specifieke vorm van de stroomlijnen, zeker een sluitende beweging inzet. Er is aangetoond dat met toenemende ventrikelstraal, dus toenemend bloedvolume, de sluitende beweging wordt voortgezet. De werveltheorie is dus zeker en vast bij machte om een aantal fenomenen kwalitatief te laten aanvoelen.

Gezien de lange diffusietijd van de wervel zal deze zelfs bij afwezigheid van een instromend bloeddebiet nog een tijd behouden blijven, wat het optreden van de zogenaamde evenwichtsstand van de mitraalklep kan verklaren. In deze evenwichtspositie zal de doorstroomopening procentueel beter afgesloten worden naarmate het ventrikelvolume of de klepdiameter groter is, en naarmate de klepbladen langer zijn.

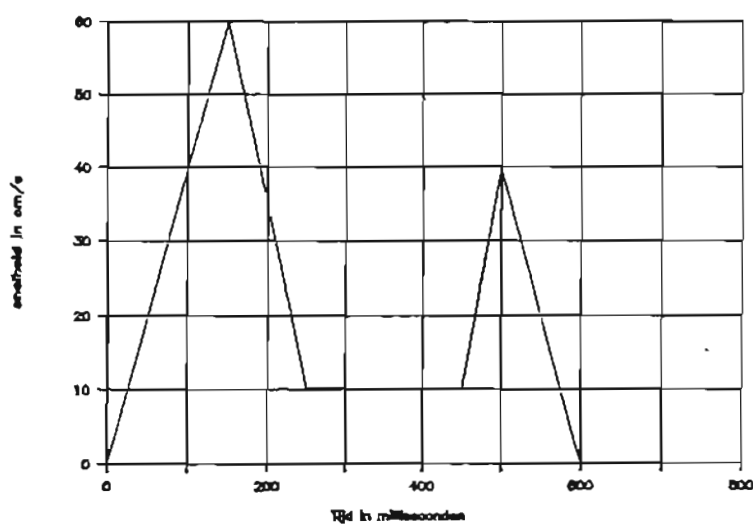
Bij wijze van voorbeeld wordt het geval uitgewerkt van een klep met diameter 2.5 cm, vastgehecht aan de mitraalring (breedte 1 cm). De ventrikelstraal bedraagt 4 cm en de klepbladen zijn 2 cm lang. De evenwichtsstand van de mitraalklep is voorgesteld in figuur 10.



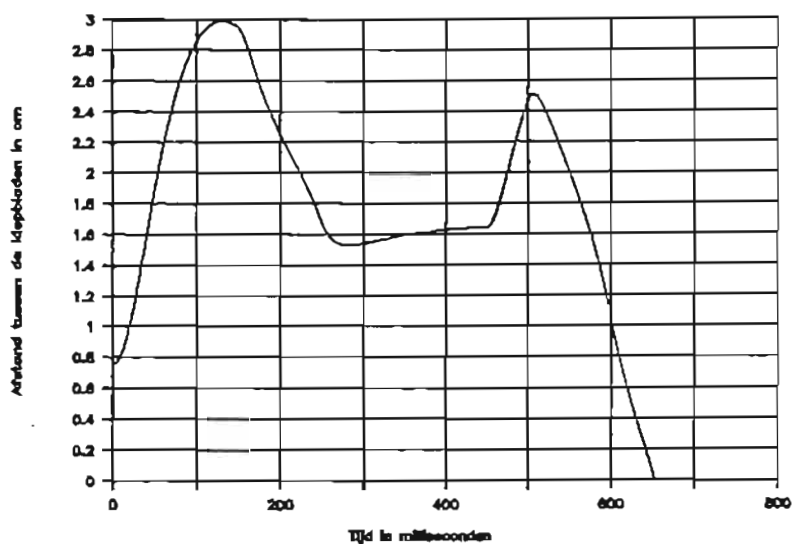
Figuur 10 : De evenwichtsstand van de mitraalklep volgens de werveltheorie van Bellhouse en Bellhouse.

#### 4. SIMULATIE VAN HET MITRAALKLEP M-MODE ECHOCARDIOGRAM GEBASEERD OP DE THEORIE VAN LEE EN TALBOT

In hoofdstuk II is in extenso een computersimulatie uitgewerkt voor de modellering van de beweging van de mitraalklepbladen (M-mode echocardiogram) uitgaande van een gemeten Doppler snelheidsprofiel. Voor een patiënt met dezelfde geometrie van mitraalapparaat en linker ventrikel, zoals aangeduid in paragraaf 3.3.3., wordt het snelheidsprofiel weergegeven in figuur 11. De berekende afstand tussen de klepbladen is voorgesteld in figuur 12, waar men ziet dat de evenwichtsstand zich manifesteert tussen 260 en 450 msec.



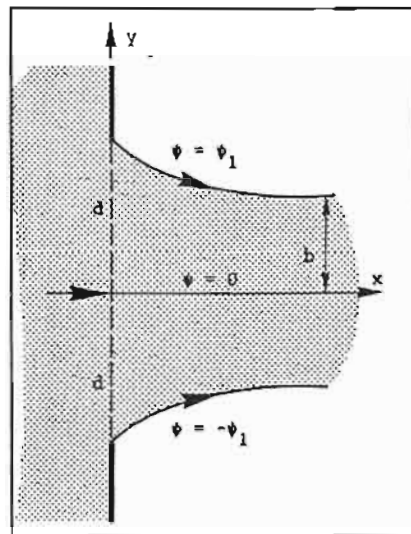
Figuur 11 : Doppler snelheidsprofiel.



Figuur 12 : Simulatie M-mode echocardiogram.

## 5. MODELLERING VAN DE STROMING DOOR DE MITRAALKLEP ALS STROMING DOOR EEN OPENING

Beschouw de stroming doorheen een opening in een dunne wand, waarbij wordt aangenomen dat de stroming permanent is. De stroomlijnen worden niet beïnvloed door de randen van de opening. Er mag worden aangenomen dat in de midden-diaastole de stroming voldoende traag varieert om als quasi-permanent te worden bestempeld. Op een zekere afstand voorbij de opening streven de stroomlijnen naar evenwijdigheid. De doorsnede wordt ingesnoerd, en varieert van een oppervlakte  $A$  naar de oppervlakte  $\varphi A$  waarbij  $\varphi$  de contractiecoëfficiënt voorstelt.



Figuur 13 : Stroming doorheen een opening in dunne wand.

Net zoals in de werveltheorie wordt aangenomen dat de klepbladen samengesteld zijn uit schakels van een massaloze ketting die de vorm aannemen van de buitenste begrenzendende stroomlijnen. Deze stroomlijnen worden voor de stroming doorheen een oneindig lange spleet in hun parameterform gegeven door [1] :

$$x = \frac{2\psi_1}{\pi U} (\tan h^{-1} (\cos \theta) - \cos \theta)$$

$$y = d - \frac{2\psi_1}{\pi U} (1 + \sin \theta)$$

Hierin is  $\theta$  de hoek tussen de raaklijn aan de stroomlijn en de x-as, positief gerekend in tegenuurwijzerzin.  $U$  is de snelheid in de jet,  $d$  de halve

spleetbreedte en  $\Psi_1$  de waarde van de stroomfunctie langs deze buitenste stroomlijnen. In de limiet zal voor  $x$  gaande naar oneindig,  $\theta$  naar nul naderen waardoor  $y$  een constante waarde aanneemt :

$$y = b = d - \frac{2 \Psi_1}{\pi U}$$

Voor  $x$  oneindig zullen de snelheden gelijkmatig verdeeld zijn over de breedte  $2b$  van de ingenoerde sectie. Aangezien  $\Psi$  de stroomfunctie voorstelt geldt dat

$$U = \frac{\partial \Psi}{\partial y} \text{ waaruit na integratie } \Psi = U b$$

Hieruit haalt men dat in de limiet

$$\frac{b}{d} = \frac{\pi}{\pi + 2} = 0.61 \quad \text{en} \quad \Psi = b U = 0.61 d U$$

Dit betekent dat voor voldoende lange kleppen de afstand tussen de kleptippen in diastasis gelijk zal zijn aan 61 % van de klepdiameter.

De parametervergelijking kan nog verder worden omgevormd.

$$y = \tanh(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} = \frac{e^{2x} - 1}{e^{2x} + 1}$$

waaruit

$$e^{2x} = \frac{1+y}{1-y} \quad \text{en dus ook} \quad x = \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+y}{1-y} \right)$$

Met  $x = \tanh^{-1}(y)$  en  $y = \cos\theta$  komt er uiteindelijk :

$$x = 0.389 d \left( \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1 + \cos\theta}{1 - \cos\theta} \right) - \cos\theta \right)$$

$$y = d (1 - 0.389 (1 + \sin\theta))$$

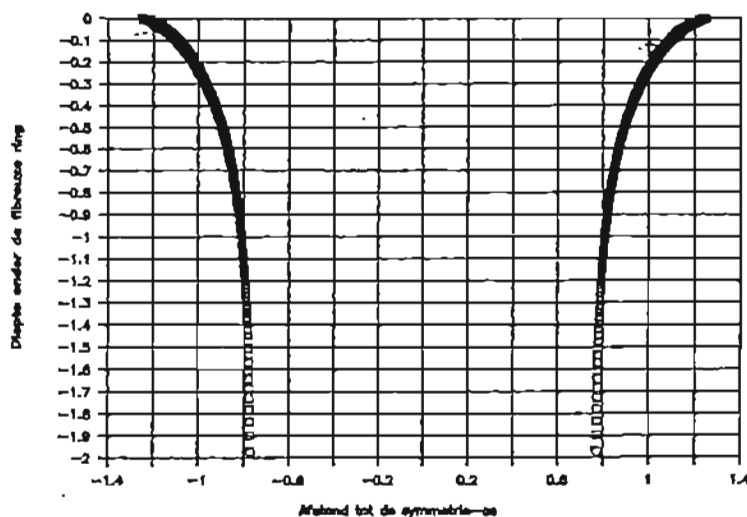


Om de theorie van stroming door openingen te mogen toepassen, zijn een aantal onderstellingen gemaakt :

- de stroming is irrotationeel in de nabijheid van de opening;
- de stroming is permanent;
- de Reynoldsgetallen zijn voldoende groot;
- de snelheid is eenparig verdeeld over de ingesnoerde sectie;
- de stroomlijnen zijn recht en evenwijdig op voldoende grote afstand stroomafwaarts van de opening.

Merk tenslotte nog op dat de stroming door de mitraalklep opgevat wordt als een stroming doorheen een oneindig lange spleet in een dunne wand. Deze aanpak leidt onafhankelijk van bovenvermelde andere theorieën eveneens tot een verklaring omtrent het optreden van de evenwichtsstand : een massaloze klep zal eenvoudig de vorm van de omringende stroomlijnen aannemen.

Herneming van het bestudeerde voorbeeld met een spleetbreedte van 2.5 cm en een klepbladlengte van 2 cm levert de vorm van de stroomlijnen.



Figuur 14 : Stroming doorheen de mitraalklep als opening in een dunne wand.

Deze simulatie is in overeenstemming met het resultaat vermeld in figuur 9.

## 6. DE EVENWICHTSSTAND

In de literatuur zijn weinig kwantitatieve gegevens beschikbaar omtrent de evenwichtspositie. In [11] stelt Binkley dat de afstand tussen de klepbladen in hun stabiele positie ongeveer 52 % bedraagt van de maximale tussenafstand. Dan blijft natuurlijk de vraag welke deze maximale tussenafstand is : kan hij groter worden dan de klepdiameter (kunnen de kleppen dus "doorslaan") of is hij gelijk aan de klepdiameter.

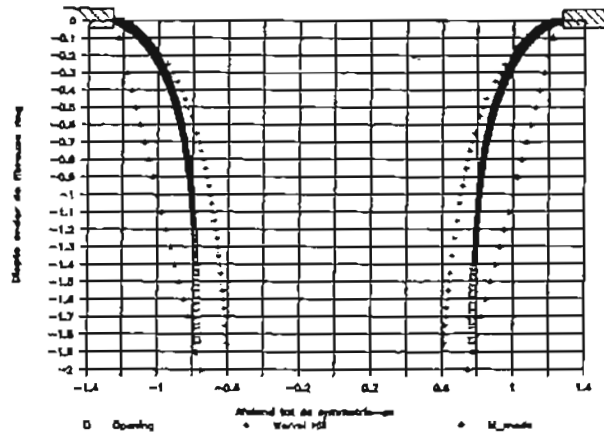
Onderzoek van vijftien opgemeten M-mode echocardiogrammen (zie tabel 1) levert een gemiddelde tussenafstand tussen de kleptippen op die 52 % bedraagt van de maximale tussenafstand, overeenkomstig [12]. De resultaten variëren van 43 % tot 62 %, waarbij tien resultaten gelegen zijn in het interval 48 % - 56 %. Bij hoge hartfrequenties, en bij snelle opeenvolging van de E - en A - piek, krijgen de klepbladen niet echt de kans om een evenwichtsstand in te nemen. De positie die de klepbladen innemen net voor de atriale contractie vormt alleszins de beste benadering voor de evenwichtspositie.

PATIENT NR.	MAX. TSSNAFSTAND	DIASTASIS	PERCENTAGE
1	3.6 cm	1.8 cm	50 %
2	3.3 cm	1.6 cm	48 %
3	3.1 cm	1.7 cm	55 %
4	2.9 cm	1.8 cm	62 %
5	2.6 cm	1.2 cm	47 %
6	2.8 cm	1.2 cm	43 %
7	2.3 cm	1.3 cm	56 %
8	3.0 cm	1.5 cm	50 %
9	2.0 cm	1.1 cm	55 %
10	2.5 cm	1.1 cm	44 %
11	1.9 cm	0.9 cm	50 %
12	2.9 cm	1.7 cm	58 %
13	2.5 cm	1.4 cm	55 %
14	2.7 cm	1.4 cm	52 %
15	2.8 cm	1.6 cm	55 %

Tabel 1 : In-vivo meting van de afstand tussen de mitraalklepbladen in diastasis [14].

## 7. EVALUATIE

Om onderlinge vergelijking van de drie eerder vermelde theorieën mogelijk te maken hebben we de resultaten van de computersimulaties op het voorbeeld samengebracht in figuur 15 [opening (stroming doorheen een opening); wervel van Hill (theorie van Bellhouse en Bellhouse); M-mode (theorie van Lee en Talbot)] [14].



Figuur 7 : De evenwichtsstand van de mitraalklep.

De drie bestudeerde modellen duiden elk een evenwichtspositie aan die praktisch niet van elkaar verschilt. Alle drie de simulaties leveren een tussenafstand tussen de kleptippen die ongeveer 60 % bedraagt van de klepdiameter. Indien men de hypothese aanneemt dat de klepbladen 15 % "doorslaan", dan vindt men dat de tussenafstand tussen de klepbladen in diastasis 52 % bedraagt van de maximale tussenafstand.

## 8. BESLUIT

De modellering van de evenwichtsstand van de mitraalklepbladen is op drie verschillende manieren uitgevoerd : gebaseerd op de werveltheorie van Bellhouse en Bellhouse, simulatie van het mitraalklep M-mode echocardiogram en de modellering als stroming doorheen een opening in dunne wand.

De drie bestudeerde modellen duiden een evenwichtsstand aan die onderling nauwelijks verschilt en in overeenstemming is met in-vivo waarnemingen. Geen enkel model brengt op enigerlei wijze de krachtswerking van de chordae tendineae op de klepbladen in rekening. Bijgevolg delen wij de mening dat de sluitende beweging van de mitraalklep een gevolg is van hydrodynamische effecten waarbij geen rol toebedeeld wordt aan de chordae tendineae.

9. REFERENTIES

1. **BATCHELOR G.K.**  
An introduction to fluid dynamics. Cambridge University Press ;1970
2. **BELLHOUSE B.J.**  
Velocity and pressure distributions in the aortic valve; J. of Fluid Mech. 37 : 587 - 600; 1969.
3. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H.**  
Fluid mechanics of model normal and stenosed aortic valves; Circulation Research 25 : 693 - 704; 1969.
4. **BELLHOUSE B.J.**  
The fluid mechanics of heart valves. In "Cardiovascular Fluid Dynamics", Bergel D.H., Academic Press, vol. A, P. 261 - 285.
5. **BELLHOUSE B.J.**  
The fluid mechanics of heart valves; Cardiovascular Fluid Dynamics, Bergel D.H. ed., Academic Press, vol. a : 261-285; 1972.
6. **BELLHOUSE B.J.**  
Fluid mechanics of a model mitral valve and left ventricle; Cardiovascular Research 6 (2) : 199-210; 1972.
7. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H.**  
Mechanism of closure of the aortic valve; Nature 217 : 86 - 87; 1968.
8. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H.**  
Fluid Mechanics of the mitral valve; Nature 224 : 615-616; 1969.
9. **BELLHOUSE B.J., BELLHOUSE F.H., GUNNING A.J.**  
Studies of a model mitral valve with three cusps; Britisch Heart J. 35 : 1075 - 1079; 1973.

10. BELLHOUSE B.J., TALBOT L.  
Fluid mechanics of the aortic valve. J. of Fluid Mech. 35 : 721 - 735;  
1969.
11. BINKLEY P.F., BONAGURA J.D., OLSEN S.M., BOUDOULOS H., WOOLEY C.F.  
The equilibrium position of the mitral valve : an accurate model of  
mitral valve motion in humans; Am.J.Cardiol. 59 : 109-113; 1987.
12. LEE C.S.F., TALBOT L.  
A fluid-mechanical study of the closure of heart valves; J.Fluid  
Mechanics 91, deel 1 : 41-63; 1979.
13. TSAKIRIS A.G., GORDON D.A., MATHIEU Y., LIPTON I.  
Time motion of both mitral leaflets early in diastole; Uit : The  
mitral valve : a pluridisciplinary approach. Edward Arnold Ltd.;  
1976.
14. VERDONCK P., VERHOEVEN R., SEGERS P., FRONTEAU C., VANDENBOGAERDE J.  
Fluid mechanical modelling of transmitral flow phenomena; Proceedings of  
IV International Symposium on Biomedical engineering, 354-397; 1991.
15. YELLIN E.L., PESKIN C., YORAN C., KOENIGSBERG M., MATSUMOTO M.,  
LANIADO S., McQUEEN D., SHORE D., FRATER R.W.M.  
Mechanisms of mitral valve motion during diastole; Am.J.Physiol.  
241 : 389-400; 1981.

## HOOFDSTUK 15

---

---

### BESLUITEN DEEL II

---

---

#### 1. ONDERZOEK VAN DE DIASTOLISCHE FUNCTIE

De combinatie van een gedetailleerde klinische, fysische en mathematische studie van de stroming doorheen de mitraalklep laat niet alleen de evaluatie van de normale werking en de detectie van stoornissen van de mitraalklep toe maar opent perspectieven voor een nauwkeuriger evaluatie van de diastolische functie. Een normale diastolische functie van het linker ventrikel impliceert een adequaat eind-diastolisch vullingsvolume zonder verhoogde eind-diastolische druk. De diastolische vulling is dan ook een belangrijke determinant van het hartdebiet en bijgevolg is diastolische dysfunctie een belangrijke oorzaak van hartfalen. Een juiste diagnose van de vulling van het linker ventrikel is dus wenselijk.

De stroming doorheen de mitraalklep wordt in essentie bepaald door de atrioventriculaire drukgradiënt en de weerstandskarakteristieken van de mitraalklep. Alle parameters die deze twee factoren beïnvloeden hebben hun belang bij de studie van de diastolische functie : relaxatie van het myocard, longvenen, atriale systole, variatie van de kleppervlakte, geometrie van het mitraalapparaat, compliantie van linker atrium en ventrikel, hartfrequentie, voorbelasting, nabelasting, contractiliteit, linker en rechter ventrikel interactie.

De vullingsdynamica van het linker ventrikel is hiertoe zowel invasief als niet-invasief bestudeerd. Indices afgeleid uit drukmetingen via catheterisatie zijn ontoereikend om patiënten met ventriculaire dysfunctie te selecteren. Anderzijds hebben volumemetingen van het linker ventrikel via radionuclide technieken of via twee-dimensionale en M-mode echografie het gemeenschappelijke nadeel het niet in rekening brengen van de druk. Een doorbraak van bovenvermelde tekortkomingen werd verwacht met de toepassing van Doppler echocardiografie. Het voordeel van deze Doppler methode is de

evaluatie van de vulling van het linker ventrikel gedurende iedere hartsflag zonder enige hemodynamische beïnvloeding. Bovendien is het protocol eenvoudig. Nadeel is echter dat de afgeleide indices indirecte metingen zijn van de diastolische functie en bijgevolg geen rechtstreekse informatie kunnen geven omtrent relaxatie en compliantie van het linker ventrikel.

Een onoverkombare moeilijkheid bij de klinische studie ter evaluatie van het mitraalsnelheidspatroom als indicator voor de diastolische functie is de ongecontroleerde wijziging van parameters door de beïnvloeding van één enkele parameter. Bijgevolg is het zeer moeilijk de wijziging in indices toe te wijzen aan de interventie of aan secundaire effecten. Deze moeilijkheid kan opgelost worden door de aanwending van een mathematisch of fysisch model dat toelaat de fysiologische determinanten onafhankelijk te wijzigen en de invloed ervan op de vulling van het linker ventrikel na te gaan.

## 2. MATHEMATISCHE MODELLEN

### 2.1. Het pakket "MITRAL"

De bloedstroming doorheen de mitraalklep en de beweging van de klepbladen hebben, vanaf het ogenblik dat hun bestaan bekend was, steeds veel interesse genoten. De laatste decennia hebben meerdere onderzoekers getracht de bloedstroming doorheen en het gedrag van de klepbladen van de mitraalklep vast te leggen in formules en getallen. De beweging van de mitraalklep werd onder andere onderzocht door Bellhouse en Bellhouse en door Lee en Talbot. De bloedstroming zelf kan worden gemodelleerd uitgaande van een electrisch analogon (Meisner) ofwel kan men zich zoals Thomas baseren op de basiswetten van de hydraulica. Deze mathematische modellen worden in hoofdstukken elf tot en met veertien uitgebreid bestudeerd en geïllustreerd. De computer blijkt hierbij een onmisbaar werktuig. Elk model heeft een eigen programma geschreven in Quickbasic 4.5. Deze rekenprogramma's worden op hun beurt verzameld onder de vorm van het pakket "MITRAL".

## 2.2. Simulatie van de vulling van het linker ventrikel

Simulaties uitgevoerd met het pakket "MITRAL" helpen de invloedsfactoren op de wijze van vulling van het linker ventrikel te definiëren. Drie parameters beïnvloeden de volledige diastolische vulling : de isovolumetrische relaxatietijd, de minimaal mogelijke druk in het linker ventrikel en de elasticiteit van het linker ventrikel. Simulaties met het model van Meisner tonen bovendien het belang aan van een correcte modellering van de inertie.

De versnelling van de E-golf wordt enkel beïnvloed door bovenvermelde parameters. De E-piek wordt echter mede bepaald door de mitraalkleppoppervlakte, de aanvangsdruk bij de opening van de mitraalklep en de atriale en ventriculaire elasticiteit. Ook de vertraging van de E-golf wordt door meerdere parameters bepaald : de aanvangsdruk bij de opening van de mitraalklep, de netto-compliantie van het linker hart, de weerstandskarakteristieken van de mitraalklep en het dood-volume van het linker ventrikel.

Simulaties met het model van Meisner en het uitgebreide model van Thomas tonen aan dat de midden-diastole eveneens beïnvloed wordt door de atriale en ventriculaire compliantie. De rol van de chordae tendineae voor het onderhouden van de evenwichtsstand is controversieel. Daartoe wordt de evenwichtsstand van de mitraalklepbladen gemodelleerd op basis van de werveltheorie van Bellhouse en Bellhouse, de simulatie van het mitraalklep M-mode echocardiogram en de modellering als stroming doorheen een opening in dunne wand. De drie simulaties duiden een evenwichtsstand die onderling nauwelijks verschilt en in overeenstemming is met in-vivo waarnemingen. Geen enkel model houdt rekening met de eventuele krachtswerking uitgeoefend door de chordae tendineae. De rol van deze chordae tendineae is ons inziens dan ook beperkt tot het verhinderen van het overslaan van de klepbladen.

De atriale systole zorgt voor een extra vulling van het linker ventrikel. De elasticiteit van het linker atrium speelt hierbij een belangrijke rol.

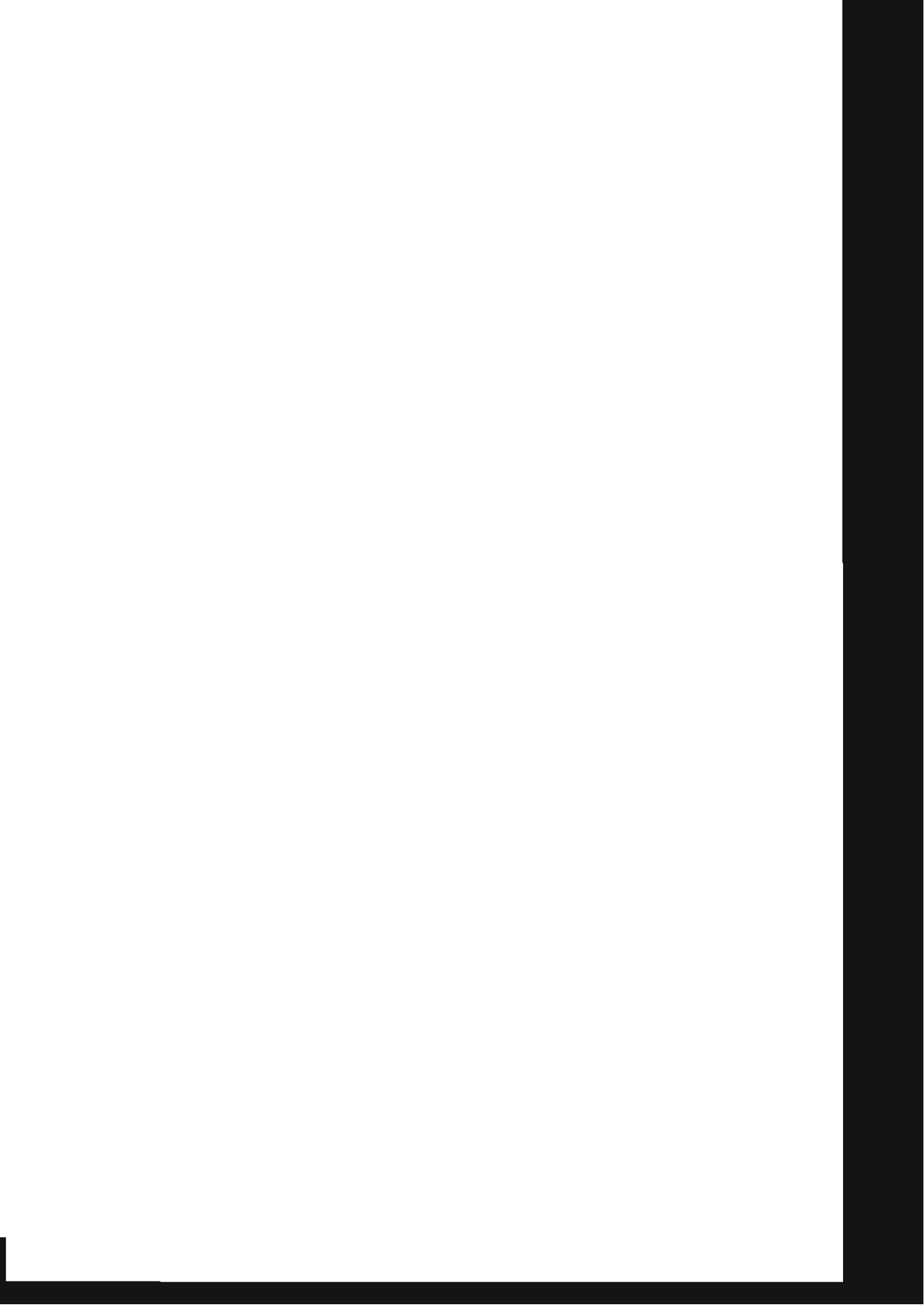


### 2.3. Uitbreidingsmogelijkheden

Lee en Talbot beschrijven het openings- en sluitingsproces van de mitraalklep, maar koppelen beide modellen niet. In dit proefschrift wordt de link wel gelegd waardoor het mogelijk is om uitgaande van een gemeten Doppler snelheidsprofiel ter hoogte van de mitraalring, het mitraalklep M-mode echocardiogram te voorspellen. Mogelijk kan de theorie worden gebruikt om de oppervlakte van de mitraalopening te begroten.

Uitgaande van de elastische eigenschappen van het linkerhart en de onderstelling van een constante doorstroomsectie modelleren Thomas e.a. de stroming doorheen de mitraalklep tijdens de snelle vullingsfase. Dit model is, steunend op resultaten verkregen met de uitgebreide theorie van Lee en Talbot, uitgewerkt voor de simulatie van de volledige diastolische vulling doorheen een variabele doorstroomsectie. Verder onderzoek dient verricht te worden om dit model aan te wenden als hulpmiddel ten einde op een niet-invasieve wijze een idee te verkrijgen van de elasticiteit van het linker atrium en ventrikel uitgaande van het gemeten Doppler snelheidsprofiel en het mitraalklep M-mode echocardiogram.

Het is geen sinecure om de diverse variabelen op een betrouwbare wijze in-vivo te meten. Het menselijk lichaam is een zeer labiel instrument waardoor metingen in-vivo ook niet reproduceerbaar zijn. Vandaar het belang van de beschikbaarheid van een degelijk fysiologisch in-vitro model voor de ijking van mathematische modellen en voor de controle van meetapparatuur. Tevens kan dergelijk model het aantal dierproeven beperken. Meisner modelleert met behulp van een elektrisch analogon de stroming doorheen de mitraal- en de aortaklep. Hierbij wordt de variatie van het pV-verband in het linker atrium en ventrikel berekend. Deze pV-curven kunnen aangewend worden voor de verdere uitbouw van een druk-volume gestuurde hartsimulator (zie Deel III).



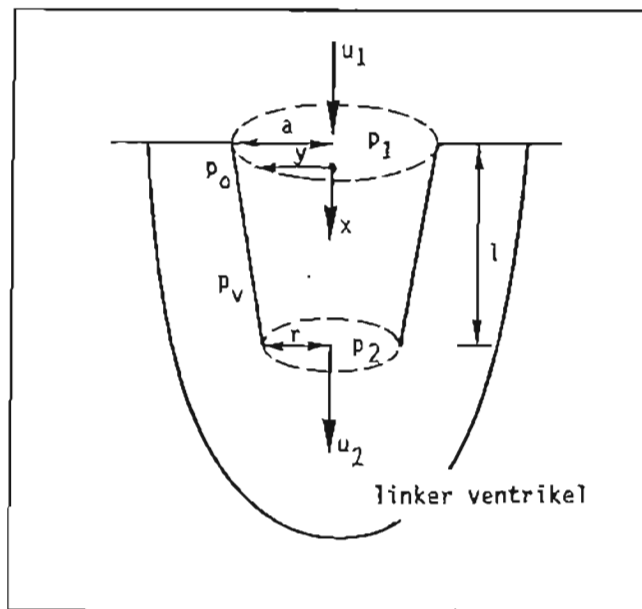
## BIJLAGE A : UITWERKING VAN DE THEORIE VAN LEE EN TALBOT

---

### 1. WET VAN BEHOUD VAN MASSA TOEGEPAST OP DE AFGEKNOTTE KEGEL

Met de notaties van figuur 1 levert de wet van het massabehoud :

$$\pi a^2 u_1 - \pi r^2 u_2 = \frac{dy}{dt} \quad (1)$$



Figuur 1 : Gebruikte notaties.

Nu is  $y = a - \frac{a-r}{l} \cdot x = a - bx$  met  $b = \frac{a-r}{l}$

en 
$$V = \int_0^l \pi y^2 dx$$

$$V = \pi \left[ a^2 l - \frac{2ab l^2}{2} + \frac{b^2 l^3}{3} \right] \quad \text{en gelet op } b = \frac{a-r}{l}$$

$$V = \frac{\pi l}{3} \left[ a^2 + ar + r^2 \right]$$

zodat

$$\pi a^2 u_1 - \pi r^2 u_2 = \frac{d}{dt} \left[ \frac{\pi l}{3} \left[ a^2 + ar + r^2 \right] \right] \quad (2)$$

na deling door  $\pi a^2 U$  en met

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda = \frac{r}{a}, \quad \tau = \frac{t}{T}, \quad \frac{d}{dt} = \frac{1}{T} \frac{d}{d\tau} \\ U : \text{maximale snelheid in de klepopening} \end{array} \right.$$

kan (2) geschreven worden als :

$$\frac{u_1}{U} - \frac{u_2}{U} \lambda^2 = \frac{1}{3} \frac{1}{U \cdot T} \frac{d}{d\tau} \left[ 1 + \lambda + \lambda^2 \right]$$

of met

$$\left\{ \begin{array}{l} S = \frac{1}{U \cdot T} \quad \text{het getal van Strouhal} \\ ' = \text{afleiding naar } \tau \end{array} \right.$$

$$\frac{u_2}{U} = \frac{1}{\lambda^2} \frac{u_1}{U} - \frac{S}{3\lambda^2} (1 + 2\lambda) \lambda' \quad (3)$$

## 2. WET VAN BEHOUD VAN MOMENTUM TOEGEPAST OP DE AFGEKNOTTE KEGEL

### 2.1. Algemeen

Algemeen geldt de wet :

$$F_x = \frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho u \, dV + \int_A \rho u \left[ \bar{v} \, d\bar{A} \right] \quad (4)$$

Aangezien  $F_x$  de resulterende kracht in de x-richting op de bloedmassa in de afgeknotte kegel voorstelt, kan men schrijven dat :

$$F_x = \pi a^2 p_1 - \pi r^2 p_2 - \pi \left[ a^2 - r^2 \right] \bar{p}_v \quad (5)$$

waarin  $\bar{v}$  : de snelheidsvector van het fluïdum

$A$  : het kegeloppervlak

$\bar{p}_v$  : de gemiddelde ventriekedruk

$d\bar{A}$  : de eenheidsvector normaal op de kegelmantel

Om een algemene uitdrukking voor de snelheid  $u$  in een willekeurige doorsnede  $x$  van de kegel te bekomen, gebeuren in (3) de volgende vervangingen :

$$\left\{ \begin{array}{l} u_2 \text{ door } u(x,t) \\ l \text{ door } x \\ r \text{ door } y \\ \lambda \text{ door } \frac{y}{a} \\ S \text{ door } \frac{x}{U \cdot T} \\ \lambda' = \frac{1}{a} \frac{dy}{dr} = \frac{1}{a} T \frac{dy}{dt} \\ \frac{y}{r} = \frac{x}{l} \text{ zodat } \frac{dy}{dt} = \frac{x}{l} \frac{dr}{dt} \text{ waardoor } \lambda' = \frac{T}{a} \frac{x}{l} \frac{dr}{dt} \end{array} \right.$$

zodat uiteindelijk :

$$u = \frac{a^2}{y^2} u_1 - \frac{a + 2y}{3 y^2} \frac{x^2}{l} \frac{dr}{dt} \quad (6)$$

## 2.2. Uitwerking uitdrukking (4)

Gebruik makend van (6) kan men de uitdrukking (4) omvormen. Daartoe dienen de volgende integralen uitgewerkt :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int \rho u \, dv \quad \text{en} \quad \int_A \rho u \left[ \bar{v} \, d\bar{A} \right]$$

[1] [2]

Berekening [1]

$$\int \rho u \, dV = \rho \int_0^1 \left[ \frac{a^2}{y^2} u_1 - \frac{a + 2y}{3} \frac{x^2}{1} \frac{dr}{dt} \right] \pi y^2 \, dx$$

$$= \rho \pi \int_0^1 \left[ a^2 u_1 - \frac{a + 2(a - bx)}{3} \frac{x^2}{1} \frac{dr}{dt} \right] dx$$

gelet op  $y = a - bx$  en  $b = \frac{a - r}{1}$

$$= \rho \pi \int_0^1 \left[ a^2 u_1 - \frac{3a}{3} \frac{x^2}{1} \frac{dr}{dt} + \frac{2}{3} \frac{bx^3}{1} \frac{dr}{dt} \right] dx$$

$$= \rho \pi \left[ a^2 u_1 - \frac{3a l^3}{9l} \frac{dr}{dt} + \frac{2}{12} \frac{bl^4}{1} \frac{dr}{dt} \right]$$

Deling door  $\pi a^2$ , door  $\frac{1}{2} \rho U^2$  en gelet op  $bl = a - r$  wordt de uitdrukking :

$$2 \left[ \frac{u_1}{U} \right] \frac{1}{U} - \frac{1}{3} \frac{l^2}{U^2} \frac{1}{a} \frac{dr}{dt} - \frac{1}{3} \frac{r}{a^2} \frac{l^2}{U^2} \frac{dr}{dt}$$

Stel  $\lambda = \frac{r}{a}$  en  $\frac{d}{dt} = \frac{1}{T} \frac{d}{d\tau} = \frac{1}{T}$ . ' dan verkrijgt men :

$$2 \left[ \frac{u_1}{U} \right] \frac{1}{U} - \frac{1}{3} \frac{l^2}{U^2} \frac{\lambda'}{T} - \frac{1}{3} \lambda \frac{l^2}{U^2} \frac{\lambda'}{T}$$

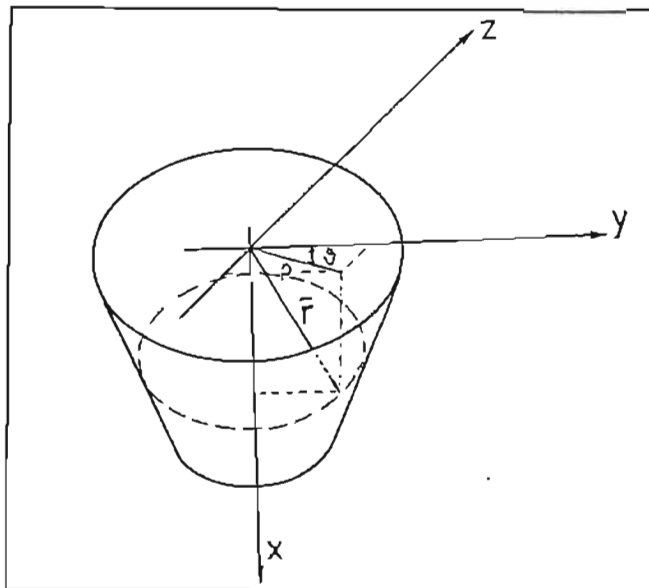
Dit resultaat moet nog worden afgeleid naar t zodat uiteindelijk :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int \rho u dv = 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]' \frac{1}{U\tau} - \frac{1}{3} \frac{1^2}{U^2\tau^2} \lambda'' - \frac{1}{3} \frac{1^2}{U^2\tau^2} \left[ \lambda\lambda'' + \lambda'^2 \right]$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \int \rho u dv = 2 S \left[ \frac{u_1}{U} \right]' - \frac{1}{3} S^2 \lambda'^2 - \frac{1}{3} S^2 \lambda'' (1 + \lambda) \quad (7)$$

### Berekening [2]

De oplossing van de vectorintegraal vereist de parametervergelijking van het kegeloppervlak.



Figuur 2 : Parametervoorstelling afgeknotte kegel.

Voor elk punt geldt er met  $\rho = a - bx$  :

$$\bar{r} = \rho \cos \theta \bar{e}_y + \rho \sin \theta \bar{e}_z + x \bar{e}_x$$

of dus  $\bar{r} = \bar{r}(\theta, x)$

Er wordt één-dimensionaal gewerkt. Het snelheidsveld  $\bar{v}$  herleidt zich tot  $u\bar{e}_x$ .

Algemeen geldt :  $\bar{F} \cdot \bar{dS} = \bar{F} \cdot \bar{n} dS$

waarbij

$$\bar{n} = \frac{\partial \bar{r}}{\partial x_1} \times \frac{\partial \bar{r}}{\partial x_2} \quad \text{als} \quad \bar{r} = \bar{r} \left[ x_1, x_2 \right]$$

In dit geval kan men schrijven :

$$\bar{v} \cdot d\bar{A} = \bar{v} \cdot \bar{n} dA \quad \text{met} \quad \bar{n} = \frac{\partial \bar{r}}{\partial \theta} \times \frac{\partial \bar{r}}{\partial x}$$

$$\frac{\partial \bar{r}}{\partial \theta} = -\rho \sin \theta \bar{e}_y + \rho \cos \theta \bar{e}_z + 0 \cdot \bar{e}_x$$

$$\frac{\partial \bar{r}}{\partial x} = -b \cos \theta \bar{e}_y - b \sin \theta \bar{e}_z + \bar{e}_x$$

$\bar{v} \cdot \bar{n}$  tenslotte wordt gegeven door het gemengd produkt :

$$\begin{aligned} \bar{v} \cdot \left( \frac{\partial \bar{r}}{\partial \theta} \times \frac{\partial \bar{r}}{\partial x} \right) &= \begin{vmatrix} 0 & 0 & u \\ -\rho \sin \theta & \rho \cos \theta & 0 \\ -b \cos \theta & -b \sin \theta & 1 \end{vmatrix} \\ &= u \rho b \left[ \sin^2 \theta + \cos^2 \theta \right] = u \rho b = ub (a - bx) \end{aligned}$$

De integraal [2] herleidt zich aldus tot :

$$\int_0^{2\pi} d\theta \int_0^1 \rho b u^2 (a - bx) dx$$

Men kan opnieuw werken in het oorspronkelijk coördinatenstelsel. Stel  $a - bx = y$ . Gebruik makend van (6) komt er :

$$2 \pi \rho b \int_0^1 u^2 y dx = 2 \pi \rho b \int_0^1 y \left\{ u_1 \frac{a^2}{y^2} - \frac{dr}{dt} \frac{x^2}{1} \frac{a + 2y}{3y^2} \right\}^2 dx$$



nu is :  $y = a - bx$  zodat  $x = \frac{a - y}{b}$  en  $dx = -\frac{1}{b} dy$

waardoor

$$\int_A \rho u \left[ \bar{v} d\bar{A} \right] = -\frac{2 \pi \rho b}{b} \int_a^r y \left\{ u_1 \frac{a^2}{y^2} - \frac{dr}{dt} \frac{(a - y)^2 (a + 2y)}{1b^2 3y^2} \right\}^2 dy$$

$$= -2 \pi \rho \int_a^r y \left\{ u_1 \frac{a^2}{y^2} - \frac{dr}{dt} \frac{a^3 - 3ay^2 + 2y^3}{3y^2 b^2 1} \right\}^2 dy$$

$$= -2 \pi \rho \int_a^r y \left\{ u_1^2 \frac{a^4}{y^4} + \left( \frac{dr}{dt} \right)^2 \frac{a^6 + 9a^2y^4 + 4y^6 - 6a^4y^2 - 12ay^5 + 4a^3y^3}{9y^4 b^4 1^2} \right.$$

$$\left. - u_1 \left( \frac{dr}{dt} \right) \frac{2a^5 - 6a^3y^2 + 4a^2y^3}{3y^4 b^2 1} \right\} dy$$

Het integrandum is een som van drie termen zodat de integraal kan worden gesplitst in drie deelintegralen (i), (ii) en (iii) :

$$(i) \quad -2 \pi \rho \int_a^r u_1^2 \frac{a^4}{y^3} dy = -2 \pi \rho u_1^2 a^4 \left( -\frac{1}{2} \right) \left( \frac{1}{r^2} - \frac{1}{a^2} \right)$$

$$= \pi \rho u_1^2 a^2 \left( \frac{1}{\lambda^2} - 1 \right)$$

Na deling door  $\pi a^2$  en  $\frac{1}{2} \rho U^2$  komt er :

$$2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^2} - 1 \right] \quad (8)$$

$$\begin{aligned}
 \text{(ii)} \quad & \frac{-2 \pi \rho \left[ \frac{dr}{dt} \right]^2}{9b^4 \lambda^2} \int_a^r \frac{a^6 + 9a^2 y^4 + 4y^6 - 6a^4 y^2 - 12 ay^5 + 4a^3 y^3}{y^3} dy \\
 &= \frac{-2 \pi \rho \left[ \frac{dr}{dt} \right]^2}{9b^4 \lambda^2} \left\{ \frac{-a^6}{2y^2} + \frac{9a^2 y^2}{2} + y^4 - \frac{12 ay^3}{3} + 4a^3 y - 6a^4 \ln y \right\}_a^r \\
 &= \frac{-2 \pi \rho \left[ \frac{dr}{dt} \right]^2}{9b^4 \lambda^2} \left\{ -\frac{a^6}{2} \left[ \frac{1}{r^2} - \frac{1}{a^2} \right] + \frac{9a^2}{2} \left[ r^2 - a^2 \right] + \left[ r^4 - a^4 \right] \right. \\
 &\quad \left. - 4a \left[ r^3 - a^3 \right] + 4a^3 (r - a) - 6a^4 \ln \frac{r}{a} \right\} \\
 &= \frac{-2 \pi \rho a^4 \left[ \frac{dr}{dt} \right]^2}{9b^4 \lambda^2} \left\{ -\frac{1}{2} \left[ \frac{1 - \lambda^2}{\lambda^2} \right] - \frac{9}{2} \left[ 1 - \lambda^2 \right] - \left[ 1 - \lambda^4 \right] \right. \\
 &\quad \left. + 4 \left[ 1 - \lambda^3 \right] - 4 (1 - \lambda) - 6 \ln \lambda \right\}
 \end{aligned}$$

Deel door  $\pi a^2$  en door  $\frac{1}{2} \rho U^2$  en vermenigvuldig teller en noemer met  $\lambda^2$ .

In de noemer komt dan  $b^4 \cdot l^4 = (a - r)^4$ .

En komt aldus een factor  $\frac{a^4}{(a - r)^4} = \frac{1}{(1 - \lambda)^4}$

Verder is  $\ln \lambda = - (1 - \lambda) - \frac{(1 - \lambda)^2}{2} - \frac{(1 - \lambda)^3}{3} - \frac{(1 - \lambda)^4}{4} \dots$

Zodoende verkrijgt men dat het geheel kan geschreven worden als :

$$-\frac{4}{9} \frac{s^2 \lambda'^2}{(1 - \lambda)^4} \left\{ -\frac{1}{2} \left[ \frac{1 - \lambda^2}{\lambda^2} \right] - \frac{9}{2} \left[ 1 - \lambda^2 \right] - \left[ 1 - \lambda^4 \right] + 4 \left[ 1 - \lambda^3 \right] \right. \\ \left. - 4(1 - \lambda) + 6 \left[ (1 - \lambda) + \frac{(1 - \lambda)^2}{2} + \frac{(1 - \lambda)^3}{3} + \dots \right] \right\}$$

Men kan nu  $(1 - \lambda)^4$  afzonderen. We herschrijven slechts de term tussen de grote haken, en telkens  $(1 - \lambda)$  is afgesplitst zullen we hem buiten de haken brengen.

$$\left\{ -\frac{1}{2\lambda^2} (1 - \lambda) (1 + \lambda) - \frac{9}{2} (1 - \lambda) (1 + \lambda) - (1 - \lambda) \left[ 1 + \lambda + \lambda^2 + \lambda^3 \right] + \right. \\ \left. 4(1 - \lambda) \left[ 1 + \lambda + \lambda^2 \right] - 4(1 - \lambda) + 6(1 - \lambda) \left[ 1 + \frac{(1 - \lambda)}{2} + \frac{(1 - \lambda)^2}{3} + \dots \right] \right\} \\ = (1 - \lambda) \left\{ -\frac{1}{2\lambda^2} (1 + \lambda) - \frac{9}{2} (1 + \lambda) + 5 + 3\lambda + 3\lambda^2 - \lambda^3 + 6(\dots) \right\} \\ = (1 - \lambda) \left\{ -\frac{1}{2\lambda^2} (1 - \lambda)^3 + (1 - \lambda)^3 - \frac{1}{\lambda} \left[ (1 - \lambda) + (1 - \lambda) (1 + \lambda) \right] + 6(\dots) \right\}$$

$$\begin{aligned}
&= (1 - \lambda)^2 \left\{ (1 - \lambda)^2 \left[ 1 - \frac{1}{2\lambda^2} \right] - \frac{1}{\lambda} (2 + \lambda) + 6 \left[ \frac{1}{2} + \frac{(1 - \lambda)}{3} + \frac{(1 - \lambda)^2}{4} + \dots \right] \right\} \\
&= (1 - \lambda)^2 \left\{ (1 - \lambda)^2 \left[ 1 - \frac{1}{2\lambda^2} \right] - \frac{1}{\lambda} (2 - 2\lambda) + 6 \left[ \frac{(1 - \lambda)}{3} + \frac{(1 - \lambda)^2}{4} + \dots \right] \right\} \\
&= (1 - \lambda)^3 \left\{ (1 - \lambda) \left[ 1 - \frac{1}{2\lambda^2} \right] - \frac{2}{\lambda} + 2 + 6 \left[ \frac{(1 - \lambda)}{4} + \dots \right] \right\} \\
&= (1 - \lambda)^3 \left\{ (1 - \lambda) \left[ 1 - \frac{1}{2\lambda^2} \right] - \frac{2}{\lambda} (1 - \lambda) + \dots \right\} \\
&= (1 - \lambda)^4 \left\{ 1 - \frac{1}{2\lambda^2} - \frac{2}{\lambda} \right\} = \frac{(1 - \lambda)^4}{2\lambda^2} (2\lambda^2 - 4\lambda - 1)
\end{aligned}$$

waarbij de verdere termen van de reeksontwikkeling worden verwaarloosd.

Integraal (ii) wordt aldus :

$$\frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^2} (8\lambda + 2 - 4\lambda^2) \quad (9)$$

$$\begin{aligned}
\text{(iii)} \quad & \frac{2\pi\rho u_1}{3b^2\gamma} \left[ \frac{dr}{dt} \right] \int_a^r \frac{2a^5 - 6a^3y^2 + 4a^2y^3}{y^3} dy \\
&= \frac{2\pi\rho}{3b^2\gamma} u_1 \left[ \frac{dr}{dt} \right] \left\{ -a^5y^{-2} + 4a^2y - 6a^3 \ln y \right\}_a^r \\
&= \frac{2\pi\rho}{3b^2\gamma} u_1 \left[ \frac{dr}{dt} \right] \left\{ a^3 \left[ \frac{r^2 - a^2}{r^2} \right] + 4a^2 (r - a) - 6a^3 \ln \lambda \right\}
\end{aligned}$$

Na deling door  $\pi a^2$  en  $\frac{1}{2} \rho U^2$  en mits toepassing van dezelfde redenering als in voorgaande integraal bekomt men :

$$\frac{4}{3} S \lambda' \left[ \frac{u_1}{U} \right] \frac{1}{(1-\lambda)^2} \left\{ -\frac{1}{\lambda^2} (1-\lambda)(1+\lambda) - 4(1-\lambda) + 6 \left[ (1-\lambda) + \frac{(1-\lambda)^2}{2} + \dots \right] \right\}$$

Zet opnieuw  $(1-\lambda)^2$  voorop, dan verkrijgt men :

$$\begin{aligned} & (1-\lambda) \left\{ -\frac{1}{\lambda^2} (1+\lambda) - 4 + 6 + 6 \left[ \frac{(1-\lambda)}{2} + \dots \right] \right\} \\ &= (1-\lambda) \left\{ -\frac{1}{\lambda^2} [1+\lambda - 2\lambda^2] + 6(\dots) \right\} \\ &= (1-\lambda) \left\{ -\frac{1}{\lambda^2} \left[ [1-\lambda^2] + \lambda [1-\lambda] \right] \right\} \text{ met verwaarlozing (...) } \\ &= (1-\lambda)^2 \left\{ -\frac{1}{\lambda^2} (1+2\lambda) \right\} \end{aligned}$$

Integraal (iii) wordt aldus :

$$-\frac{4}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^2} \left[ \frac{u_1}{U} \right] (1+2\lambda) \quad (10)$$

Gelet op (8), (9) en (10) wordt de uitdrukking [2] :

$$\int \rho u \left[ \bar{v} d\bar{A} \right] = 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^2} - 1 \right] + \frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^2} \left[ 8\lambda + 2 - 4\lambda^2 \right] - \frac{4}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^2} \left[ \frac{u_1}{U} \right] (1 + 2\lambda)$$

### 2.3. Uitwerking uitdrukking (5)

$$F_x = \pi a^2 p_1 - \pi r^2 p_2 - \pi \left[ a^2 - r^2 \right] \bar{p}_v$$

Na deling door  $\pi a^2$  en  $\frac{1}{2} \rho U^2$  komt er :

$$\begin{aligned} \frac{p_1 - \lambda^2 p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} - \frac{\bar{p}_v - \lambda^2 \bar{p}_v}{\frac{1}{2} \rho U^2} &= \frac{p_1 - p_2 - \lambda^2 p_2 + p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} - \frac{\bar{p}_v - \lambda^2 \bar{p}_v}{\frac{1}{2} \rho U^2} \\ &= \frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} - (1 - \lambda^2) \frac{\bar{p}_v - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} \end{aligned} \quad (11)$$

### 2.4. Gelijkstelling van de uitdrukkingen (4) en (5)

Gelijkstelling van de uitdrukkingen (4) en (5) vereist :

(11) = (7) + (8) + (9) + (10) of :

$$\begin{aligned}
\frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} - \left[ 1 - \lambda^2 \right] \frac{\bar{p}_v - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} &= 2S \left[ \frac{u_1}{U} \right]' + \frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^2} \left[ -7\lambda^2 + 8\lambda + 2 \right] \\
&- \frac{S^2}{3} \lambda'' (1 + \lambda) + 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^2} - 1 \right] \\
&- \frac{4}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^2} \left[ \frac{u_1}{U} \right] (1 + 2\lambda) \quad (12)
\end{aligned}$$

Vergelijking van de uitdrukking (12) met de vergelijking gepubliceerd door Lee en Talbot, toont aan dat de tweede term in (12) een kleine afwijking vertoont :  $-7\lambda^2$  in plaats van  $5\lambda^2$ . Deze afwijking is waarschijnlijk een gevolg van de aangewende benadering voor de berekening van  $\ln(x)$ . De invloed van deze afwijking is verwaarloosbaar. In wat volgt wordt vergelijking (12) gebruikt.

In het linkerlid van (12) komen drukken voor die slechts invasief te meten zijn. Deze drukken dienen geëlimineerd te worden. Daartoe wordt de vergelijking van Bernoulli geschreven langs de centrale stroomlijn :

$$\left[ p_1 + \frac{1}{2} \rho u_1^2 \right] - \left[ p_2 + \frac{1}{2} \rho u_2^2 \right] = \rho \int_0^1 \frac{\partial u}{\partial t} dx$$

Na deling door  $\frac{1}{2} \rho U^2$  en herschikking, komt er :

$$\frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} = \left[ \frac{u_2}{U} \right]^2 - \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 + \frac{2}{U^2} \int_0^1 \frac{\partial u}{\partial t} dx \quad (13)$$

Via (3) verkrijgt men :

$$\left[ \frac{u_2}{U} \right]^2 = \left[ \frac{1}{\lambda^2} \right]^2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 + \frac{S^2 \lambda'^2}{9 \lambda^4} \left[ 1 + 4\lambda + 4\lambda^2 \right] - \frac{2}{3} \left[ \frac{u_1}{U} \right] \frac{1}{\lambda^4} (1 + 2\lambda) S\lambda' \quad (14)$$

Uitwerking van de integraal in (13) :

$$\frac{2}{U^2} \int_0^1 \frac{\partial u}{\partial t} dx = \frac{\partial}{\partial t} \left[ \frac{2}{U^2} \int_0^1 u dx \right]$$

met 
$$\frac{2}{U^2} \int_0^1 u dx = \frac{2}{U^2} \int_0^1 \left[ u_1 \frac{a^2}{y^2} - \frac{a + 2y}{3y^2} \frac{x^2}{1} \frac{dr}{dt} \right] dx \quad \text{gelet op (6)}$$

waarin 
$$x = \frac{a - y}{b} \quad \text{en} \quad dx = - \frac{dy}{b}$$

Het integrandum is het verschil van twee termen zodat de integraal kan worden gesplitst in twee deelintegralen : (a) en (b) :

$$\begin{aligned} \text{(a)} \quad \frac{2}{U^2} \int_0^1 u_1 \frac{a^2}{y^2} dx &= - \frac{1}{b} \frac{2}{U^2} a^2 u_1 \int_a^r \frac{dy}{y^2} = \frac{u_1}{b} \frac{2}{U^2} a^2 \left[ \frac{1}{r} - \frac{1}{a} \right] \\ &= \left[ \frac{u_1}{U} \right] \frac{2}{U} \frac{1}{b} a \left[ \frac{1}{\lambda} - 1 \right] \\ &= \frac{U_1}{U} \frac{2}{U} \frac{1}{\lambda} \quad \text{aangezien} \quad \frac{a}{b} = 1 - \lambda \end{aligned}$$



Afleiden naar  $\tau$  levert :

$$2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]' S \frac{1}{\lambda} - 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right] S \frac{1}{\lambda^2} \lambda' \quad (15)$$

$$\begin{aligned}
 \text{(b)} \quad & \frac{2}{U^2} \left[ \frac{dr}{dt} \right] \frac{1}{b^3} \frac{1}{3l} \int_a^r \frac{(a+2y) \left[ a^2 - 2ay + y^2 \right]}{y^2} dy \\
 &= \frac{2}{3} \frac{1}{b^3} \frac{1}{U^2} \left[ \frac{dr}{dt} \right] \int_a^r \frac{a^3 - 3ay^2 + 2y^3}{y^2} dy \\
 &= \frac{2}{3} \frac{1}{b^3} \frac{1}{U^2} \left[ \frac{dr}{dt} \right] \left\{ -a^2 \left[ \frac{a-r}{r} \right] - 3a(r-a) + \left[ r^2 - a^2 \right] \right\} \\
 &= \frac{2}{3} \frac{1}{(1-\lambda)} \frac{a}{U^2 b^2} \left[ \frac{dr}{dt} \right] \left\{ -\frac{1}{\lambda} (1-\lambda) - 3(\lambda-1) + \left[ \lambda^2 - 1 \right] \right\} \\
 &= \frac{2}{3} \frac{a}{U^2 b^2} \left[ \frac{dr}{dt} \right] \frac{1}{\lambda} \left[ -1 + 2\lambda - \lambda^2 \right] \\
 &= -\frac{2}{3} \frac{a^2 \gamma^2}{U^2 b^2 \gamma^2} \frac{T^2}{T^2} \left[ \frac{d \left[ \frac{r}{a} \right]}{dt} \right] \frac{1}{\lambda} (1-\lambda)^2 \\
 &= -\frac{2}{3} S^2 \frac{1}{\lambda} \lambda' T
 \end{aligned}$$

Afleiden naar  $\tau$  levert :

$$-\frac{2}{3} S^2 \frac{1}{\lambda} \lambda'' + \frac{2}{3} S^2 \frac{\lambda'^2}{\lambda^2} \quad (16)$$

(14), (15) en (16) in (13) levert (17) :

$$\left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^4} - 1 \right] - \frac{2}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^4} \left[ \frac{u_1}{U} \right] \left[ 1 + 2\lambda + 3\lambda^2 \right] + \frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^4} \left[ 1 + 4\lambda + 10\lambda^2 \right] + 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]' S \frac{1}{\lambda} - \frac{2}{3} S^2 \frac{1}{\lambda} \lambda'' = \frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} \quad (17)$$

Er rest nog enkel de uitdrukking  $\frac{\bar{p}_V - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2}$  te vervangen door een

equivalente uitdrukking waar de druk niet meer in voorkomt. Hiertoe wordt de stroming in het ventrikel beschouwd.

### 3. DE STROMING IN HET VENTRIKEL

Gedurende het sluitingsproces wordt ondersteld dat de kinetische energie per massa-eenheid in de ventrikel uniform verdeeld is in de ruimte en enkel een functie is van de tijd en evenredig met de maximale kinetische energie

$\frac{1}{2} \rho U^2$ . Tevens wordt ondersteld dat de statische druk in de ventrikel gelijk

is aan  $p_2$ , zijnde de druk aan het stroomafwaarts uiteinde van de klep.

De kinetische energie van het fluidum in de hartkamer dat de jet omringt wordt dan gegeven door :

$$\left[ E_k \right]_V = \frac{1}{2} K V_V \rho U^2$$

waarin  $V_V$  het ventrikelvolume is en  $K(\tau)$  een functie van de tijd.

De stagnatiedruk  $p_0$  in de ventrikel wordt gegeven door :

$$p_0 = p + \frac{1}{2} K \rho U^2 = p_2 + \frac{1}{2} K \rho U^2$$

aangezien alle kinetische energie in drukenergie wordt omgezet.

Behoud van massa, toegepast op het ventrikel (gesloten aortaklep), geeft :

$$\frac{dV_v}{dt} = \pi a^2 u_1$$

Behoud van energie, voor het ventrikel, wordt :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{V_v} \left[ \frac{1}{2} \rho v^2 \right] dV + \int_{A_1} \left[ \frac{1}{2} \rho v^2 \right] \bar{v} d\bar{A} + \int_{A_v + A_1} p \bar{v} d\bar{A} = 0 \quad (18)$$

met  $A_1$  de oppervlakte van de inlaatopening en  $A_v$  de oppervlakte van de ventrikelwand. Viscositeitstermen worden verwaarloosd vanwege de korte duur van de diastole.

We behandelen de drie integralen op rij :

$$(1) \quad \frac{\partial}{\partial t} \int_{V_v} \left[ \frac{1}{2} \rho v^2 \right] dV$$

Dit is niets anders dan de afgeleide naar de tijd van de kinetische energie in het ventrikel, dus de verandering per tijdseenheid van de hoeveelheid kinetische energie in het ventrikel.

Dit is gelijkwaardig met :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[ \frac{1}{2} K V_v \rho U^2 \right] = \frac{1}{2} \rho U^2 K \frac{\partial V_v}{\partial t} + \frac{1}{2} \rho U^2 V_v \frac{\partial K}{\partial t}$$

met  $V_v$  op een bepaald tijdstip  $t$  gegeven door :

$$V_v = V_i + \int_{t_i}^t \pi a^2 u_1 dt \quad \text{met } V_i \text{ het volume op } t_i$$

of

$$V_v = V_i + T \int_{\tau_i}^{\tau} \pi a^2 u_1 d\tau \quad \text{gelet op } \tau = \frac{t}{T}$$

Bij overgang op  $\tau$  herleidt de uitdrukking zich tot :

$$\frac{1}{2} \rho U^2 K \pi a^2 u_1 + \frac{1}{2} \rho U^2 \left[ \frac{V_i}{T} + \int_{\tau_i}^{\tau} \pi a^2 u_1 d\tau \right] \frac{\partial K}{\partial \tau}$$

$$(2) \int_{A_1} \left[ \frac{1}{2} \rho u^2 \right] \bar{v} d\bar{A}$$

Dit is de hoeveelheid kinetische energie die per tijdseenheid het ventrikel binnenstroomt waarin  $\bar{v}$  en  $d\bar{A}$  evenwijdig zijn (beiden staan loodrecht op de klepopening) zodat men de integraal kan schrijven als :

$$- \frac{1}{2} \rho u_1^3 \pi a^2$$

Het minteken verschijnt omdat de positieve buitennormaal de tegengestelde zin heeft van  $\bar{v}$ .

$$(3) \int_{A_V + A_1} p \bar{v} d\bar{A}$$

Dit is de druk op de wanden van het ventrikel en de inlaatopening. De vectorintegraal over het boloppervlak is gemiddeld nul, zodat enkel de integraal over de inlaatopening overblijft.

Deze is gelijk aan :

$$- \pi a^2 u_1 \left[ p_1 - p_2 \right]$$

Samenvoeging van de drie integralen :

$$\frac{1}{2} \rho U^2 K \pi a^2 u_1 + \frac{1}{2} \rho U^2 \left[ \frac{V_i}{T} + \int_{\tau_i}^{\tau} \pi a^2 u_1 d\tau \right] \frac{\partial K}{\partial \tau} - \frac{1}{2} \rho u_1^3 \pi a^2$$

$$- \pi a^2 u_1 \left[ p_1 - p_2 \right] = 0$$

Na deling door  $\pi a^2$  en  $\frac{1}{2} \rho U^3$  en alles herschikkend verkrijgt men :

$$\frac{\partial K}{\partial \tau} \left[ \frac{V_i}{U} \frac{1}{\pi a^2} + \int_{\tau_i}^{\tau} \left[ \frac{u_1}{U} \right] d\tau \right] = -K \frac{u_1}{U} + \left[ \frac{u_1}{U} \right]^3 + \frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} \left[ \frac{u_1}{U} \right]$$

of

$$\frac{\partial K}{\partial \tau} = \theta(\tau) \left[ \frac{p_1 - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} + \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 - K \right] \quad (19)$$

met

$$\theta(\tau) = \frac{\frac{u_1}{U}}{\frac{S V_i}{\pi a^2} + \int_{\tau_i}^{\tau} \left[ \frac{u_1}{U} \right] d\tau}$$

En wordt verondersteld dat de gemiddelde druk  $\bar{p}_v$  op het klepblad het gemiddelde is van de stagnatiedruk  $p_0$  aan de basis van de klep en van de druk  $p_2$  aan de kleptip.

$$\begin{aligned} \bar{p}_v &= \frac{1}{2} \left( p_0 + p_2 \right) \\ &= \frac{1}{2} \left[ p_2 + p_2 + \frac{1}{2} K \rho U^2 \right] \\ &= p_2 + \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{2} K \rho U^2 \right] \end{aligned}$$

zodat

$$\frac{\bar{p}_v - p_2}{\frac{1}{2} \rho U^2} = \frac{1}{2} K \quad (20)$$

#### 4. DE BEWEGINGSVERGELIJKINGEN

Brengt men (17) en (20) in (12) dan bekomt men :

$$\begin{aligned} & \frac{2S}{\lambda} \left[ \frac{u_1}{U} \right]' - \frac{2S^2}{3\lambda} \lambda'' + \frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^4} \left[ 1 + 4\lambda + 10\lambda^2 \right] + \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^4} - 1 \right] \\ & - \frac{2S}{3\lambda^4} \lambda' \left[ 1 + 2\lambda + 3\lambda^2 \right] - \frac{\left[ 1 - \lambda^2 \right]}{2} K \\ & = 2S \left[ \frac{u_1}{U} \right]' + \frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^2} \left[ -7\lambda^2 + 8\lambda + 2 \right] - \frac{S^2}{3} \lambda'' (1 + \lambda) \\ & + 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^2} - 1 \right] - \frac{4}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^2} \left[ \frac{u_1}{U} \right] (1 + 2\lambda) \end{aligned}$$

Groeperen van de termen, vermenigvuldigen met  $3\lambda^4$  en delen door  $(\lambda - 1)$  geeft :

$$\left\{ \begin{aligned}
 S^2 \lambda'' (\lambda + 2) \lambda^3 &= -\frac{3}{2} (1+\lambda) K \lambda^4 + 6S \lambda^3 \left[ \frac{u_1}{U} \right]' + 3 \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 (1+\lambda)^2 (1-\lambda) \\
 &- 2S \left[ \frac{u_1}{U} \right] \lambda' [1 + 3\lambda + 4\lambda^2] + \frac{1}{3} S^2 \lambda'^2 [1 + 5\lambda + 13\lambda^2 - 7\lambda^3]
 \end{aligned} \right. \quad (21)$$

$$\left\{ \begin{aligned}
 K' &= \left\{ \frac{\frac{u_1}{U}}{\frac{SV_i}{\pi a^2 \lambda} + \int_{\tau_i}^{\tau} \left[ \frac{u_1}{U} \right] d\tau} \right\} \cdot \left\{ \left[ \frac{u_1}{U} \right]^2 \left[ \frac{1}{\lambda^4} \right] - \frac{2}{3} S \frac{\lambda'}{\lambda^4} \left[ \frac{u_1}{U} \right] [1 + 2\lambda + 3\lambda^2] \right. \\
 &\left. + \frac{S^2 \lambda'^2}{9\lambda^4} [1 + 4\lambda + 10\lambda^2] + 2 \left[ \frac{u_1}{U} \right]' S \frac{1}{\lambda} - \frac{2}{3} S^2 \frac{1}{\lambda} \lambda'' - K \right\} \quad (22)
 \end{aligned} \right.$$

Vergelijkingen (21) en (22) vormen samen een stelsel van twee gekoppelde gewone differentiaalvergelijkingen die de stroming  $\frac{u_1}{U}$  door de mitraalopening verbinden met het proces van de klepsluiting, uitgedrukt in termen van  $\lambda(\tau)$ .





JTh 17249

UNIVERSITEIT GENT  
FACULTEIT VAN DE TOEGEPASTE WETENSCHAPPEN

# STUDIE VAN DE BLOEDSTROOM DOORHEEN DE MITRAALKLEP

---

DEEL III

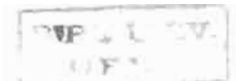
HARTSIMULATOR VOOR ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN  
KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

ir. P. VERDONCK

PROMOTOR : Prof. Dr. ir. R. VERHOEVEN

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad  
van Doctor in de Toegepaste Wetenschappen

December 1992



1993 B91

# DEEL III

---

## HARTSIMULATOR VOOR ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

---

Deel III is toegespitst op de studie van de bloedstroom doorheen de kunstmatige hartklep in mitraalpositie. Alvorens klinische studies uit te voeren met nieuwe kunstmatige hartkleppen, worden deze kleppen getest in een hartsimulator ("pulse duplicator system") : een vereenvoudigd analogon van de menselijke bloedsomloop waarin hartklep-prothesen worden bestudeerd onder cyclisch variërende druk en debiet. Een overzicht van de belangrijkste hartsimulators vermeld in de literatuur wordt gegeven in hoofdstuk 16.

Aan het Laboratorium voor Hydraulica, RUG, is een hartsimulator ontwikkeld voor de in-vitro studie van de stroming doorheen de mitraalklep met behulp van echografie zowel vanuit transthoracale (apicale) als transesofageale positie. Bovendien kan ook de stroming doorheen de aortaklep echografisch worden gevisualiseerd. Deze hartsimulator is beschreven in hoofdstuk 17.

Een eerste vergelijkende studie van mechanische kunstkleppen met behulp van de nieuwe hartsimulator wordt in detail beschreven in hoofdstuk 18. In dit hoofdstuk wordt de nieuwe Sorin Bicarbon "bileaflet"-klep vergeleken met de standaard "bileaflet"-klep, de Saint Jude Medical. Het protocol, de meetprocedure en de data-analyse worden in detail belicht.

Hoofdstuk 19 geeft vervolgens naast de resultaten van de tot nog toe geteste hartkleppen een overzicht van de diverse toepassingsmogelijkheden waarbij de hartsimulator ingeschakeld kan worden. In dit hoofdstuk wordt een waaier aan mogelijkheden voorgesteld voor verder onderzoek. De besluiten worden samengevat in hoofdstuk 20.

# INHOUDSTAFEL

---

---

## DEEL III

### HARTSIMULATOR VOOR ECHOGRAFISCH ONDERZOEK VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

HOOFDSTUK 16 : HARTSIMULATORS . . . . .	440
1. RICHTLIJNEN OMTRENT HET HYDRODYNAMISCHE TESTEN VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN . . . . .	440
2. HARTSIMULATORS (PDS) . . . . .	443
2.1. Gabbay e.a. [6,7] . . . . .	443
2.2. Scotten en Walker [15,16] . . . . .	444
2.3. Fisher e.a. [4] . . . . .	445
2.4. Knott e.a. [10] . . . . .	446
2.5. Yoganathan e.a. [17] . . . . .	448
2.6. Dynatek - Sheffield PDS [2] . . . . .	448
3. SNELHEIDSMETINGEN IN HARTSIMULATORS . . . . .	451
4. BESLUIT . . . . .	453
5. REFERENTIES . . . . .	454
HOOFDSTUK 17 : DE HARTSIMULATOR VAN HET LABORATORIUM VOOR HYDRAULICA - RUG . . . . .	456
1. INLEIDING . . . . .	456
2. BESCHRIJVING VAN DE HARTSIMULATOR . . . . .	460
3. METINGEN . . . . .	468
3.1. Drukmeting . . . . .	468
3.2. Volumemeting . . . . .	468
3.3. Debietmeting . . . . .	471
3.4. Echografie . . . . .	471
4. STURING VAN DE HARTSIMULATOR . . . . .	472
4.1. Algemeen . . . . .	472
4.2. Voorbeeld . . . . .	473
5. BESLUIT . . . . .	475

## HOOFDSTUK 18 : VERGELIJKENDE STUDIE VAN DE SORIN BICARBON- EN

	DE SAINT JUDE MEDICAL "BILEAFLET"-KLEP . . . . .	476
1.	DOEL . . . . .	476
2.	DEFINITIES . . . . .	476
	2.1. Geometrie . . . . .	476
	2.2. Drukgradiënt . . . . .	478
	2.3. Ladingsverliescoëfficiënt . . . . .	478
	2.4. Snelheid . . . . .	479
	2.5. Debiet . . . . .	480
3.	GEOMETRISCHE KLEPOPPERVLAKTE . . . . .	480
4.	STATIONAIRE STROMING . . . . .	484
	4.1. Inleiding . . . . .	484
	4.2. Testopstelling . . . . .	484
	4.3. Meetresultaten . . . . .	487
	4.4. Besluit . . . . .	490
5.	PULSERENDE STROMING . . . . .	491
	5.1. Overzicht van resultaten uit de literatuur . . . . .	491
	5.1.1. Fisher [2] . . . . .	491
	5.1.2. Reul [13] en Knott [9] . . . . .	492
	5.1.3. In-vivo metingen . . . . .	494
	5.1.4. Besluit . . . . .	497
	5.2. Metingen met de hartsimulator van het Laboratorium voor Hydraulica . . . . .	498
	5.2.1. Uitgevoerde metingen . . . . .	498
	5.2.2. Slagvolume bepaald met ultrasone debietmeter en via volumemeting . . . . .	500
	5.2.3. Doppler echografische bepaling van het hart- debiet . . . . .	501
	5.2.4. Drukgradiënt gemeten met catheter versus Doppler echografie . . . . .	503
	5.2.5. Ladingsverliescoëfficiënt in functie van het Reynoldsgetal . . . . .	503
	5.2.6. Weerstandcoëfficiënt . . . . .	505
	5.2.7. Effectieve klepoppervlakte . . . . .	506
	5.2.8. Karakteristieken van het snelheidsprofiel . . . . .	506
	5.2.9. Regurgitatievolume . . . . .	510
	5.3. Besluit . . . . .	513
	5.3.1. Echografie . . . . .	513
	5.3.2. Hartsimulator . . . . .	513

5.3.3. Sorin Bicarbon . . . . .	514
5.3.4. St. Jude Medical . . . . .	514
6. REFERENTIES . . . . .	515
HOOFDSTUK 19 : TOEPASSINGEN VAN DE HARTSIMULATOR . . . . .	517
1. INLEIDING . . . . .	517
2. HYDRODYNAMISCHE TESTEN VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN . . . . .	517
2.1. Vooraf . . . . .	517
2.2. Edwards-Duromedics "bileaflet"-klep . . . . .	517
2.2.1. Beschrijving en afmetingen . . . . .	517
2.2.2. Stationaire stroming . . . . .	519
2.2.3. Pulserende stroming . . . . .	520
2.2.4. Besluit . . . . .	524
2.3. Gyros "bileaflet"-klep . . . . .	524
2.4. ATS Medical "bileaflet"-klep . . . . .	528
2.5. Besluit . . . . .	529
3. STUDIE VAN HET DRUK-VOLUME VERBAND . . . . .	531
3.1. Druk-volume gecontroleerde hartsimulator . . . . .	531
3.2. Toepassingen . . . . .	534
3.2.1. Algemeen . . . . .	534
3.2.2. Hartfrequentie . . . . .	534
3.2.3. Mitraalinsufficiëntie . . . . .	537
3.2.4. Aortaregurgitatie . . . . .	538
4. TESTEN VAN MEETINSTRUMENTATIE . . . . .	540
4.1. Algemeen . . . . .	540
4.2. Doppler- versus cathetergradiënt . . . . .	540
5. IJKING VAN MATHEMATISCHE MODELLEN . . . . .	545
5.1. Inleiding . . . . .	546
5.2. Wervelvorming . . . . .	546
5.3. Het uitgebreide model van Thomas . . . . .	547
5.4. Studie van de aortaregurgitatie . . . . .	547
6. BESLUIT . . . . .	548
7. REFERENTIES . . . . .	549
HOOFDSTUK 20 : BESLUITEN DEEL III . . . . .	550
1. HARTSIMULATORS . . . . .	550
2. TESTEN VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN . . . . .	551
3. TOEPASSINGEN VAN DE HARTSIMULATOR . . . . .	552

## SYMBOLENLIJST

---

c	:	concentratie
e	:	wanddikte bloedvat
g	:	zwaartekrachtversnelling
m	:	massa
p	:	druk
$p_a$	:	atriale druk
$p_v$	:	ventriculaire druk
r	:	inwendige straal of correlatiecoëfficiënt
s	:	afstand
t	:	tijd
$t_{AS}$	:	tijdstip atriale systole
$t_{VS}$	:	tijdstip ventriculaire systole
u	:	gemiddelde snelheid
v	:	snelheid
z	:	hoogte
A	:	oppervlakte
AAO	:	anti-anatomische oriëntatie
AKO	:	aortakleppoppervlakte
AO	:	anatomische oriëntatie
Ao	:	aorta
AV	:	atrioventriculair
BV	:	bloedvolume
C	:	compliantie of coëfficiënt
$C_a$	:	compliantie linker atrium
$C_n$	:	netto compliantie
$C_v$	:	compliantie linker ventrikel
CI	:	cardiac index
D	:	diameter
DVT	:	diastolische vullingstijd
ED	:	Edwards Duromedics (kunstmatige hartklep)
EDSL	:	eind-diastolische sarcomeerlengte
EF	:	ejectiefractie
EKG	:	electrocardiogram
EKO	:	effectieve kleppoppervlakte
ES	:	eind-systolisch

EXC	:	excentriciteit
GKO	:	geometrische kleppervlakte
HD	:	hartdebiet
HF	:	hartfrequentie
HF <sub>max</sub>	:	maximale hartfrequentie
HMV	:	hartminuutvolume
HRD	:	hechtingsring-diameter
KO	:	kleppervlakte
LA	:	linker atrium
LV	:	linker ventrikel
MKO	:	mitraalkleppervlakte
P	:	druk
$\bar{P}$	:	gemiddelde arteriële bloeddruk
P <sub>d</sub>	:	diastolische bloeddruk
P <sub>dif</sub>	:	differentiële of polsdruk
P <sub>s</sub>	:	systolische bloeddruk
PI	:	performantie-index
PRU	:	peripheral resistance unit
Q	:	debiet
R	:	weerstand
Re	:	Reynoldsgetal
RV	:	regurgitatievolume
SI	:	stenotische index
SJM	:	Saint Jude Medical (kunstmatige hartklep)
SO	:	Sorin Bicarbon (kunstmatige hartklep)
SV	:	slagvolume
T	:	spanning
T <sub>c</sub>	:	duur van de atriale contractie
TPW	:	totale perifere weerstand
T <sub>0.5</sub>	:	drukhalfwaardetijd
U	:	maximale gemiddelde snelheid
V	:	volume
VC	:	veneuze capaciteit
V <sub>st</sub>	:	sluitingsvolume
V <sub>l</sub>	:	lekvolume
VEDV	:	ventriculair eind-diastolisch volume
VESV	:	ventriculair eind-systolisch volume
VTI	:	velocity-time integral
VTK	:	veneuze terugkeer

$\alpha$	:	hoek klepbladen ten overstaan van de klepas in gesloten stand
$\beta$	:	hoek klepbladen ten overstaan van de klepas in open stand
$\gamma$	:	openingshoek of soortelijk gewicht
$\xi$	:	ladingsverliescoëfficiënt
$\mu$	:	dynamische viscositeit
$\nu$	:	kinematische viscositeit
$\varphi$	:	snelheidscoëfficiënt
$\psi$	:	contractiecoëfficiënt
$\theta$	:	debietcoëfficiënt
$\rho$	:	soortelijke massa
$\Delta$	:	gradiënt





## HOOFDSTUK 16

---

### HARTSIMULATORS

---

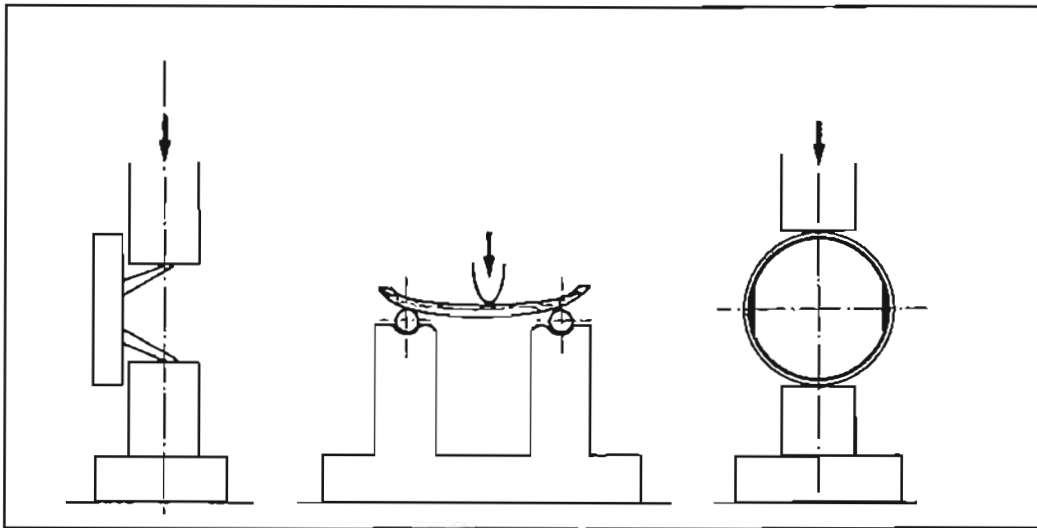
#### 1. RICHTLIJNEN OMTRENT HET HYDRODYNAMISCHE TESTEN VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

De enige aanvaardbare testmethode voor nieuwe kunstmatige hartkleppen, alvorens studies op proefdieren en klinische studies uit te voeren, is het in-vitro testen in een stationaire en pulserende stroming. Hierbij wordt de stroming door, de drukgradiënt over en de regurgitatie doorheen de klep bestudeerd. Bij de ontwikkeling van nieuwe hartklep-prothesen is van in het begin terecht heel veel aandacht besteed aan de in-vitro meting van het hydrodynamisch gedrag. Niettegenstaande de Amerikaanse Food and Drug Administration "FDA" keiharde richtlijnen uitvaardigt voor de ontwikkeling van een nieuwe hartklep-prothese, blijven hun teksten eerder vaag over hoe een nieuwe klep geëvalueerd dient te worden op haar hydrodynamische performantie [5]. De richtlijnen van de FDA omvatten onder meer : (1) materiaalbeschrijving; (2) in-vitro testen; (3) in-vivo testen; (4) klinische studies; (5) fabricage-procédé.

Bij de materiaalbeschrijving wordt onderscheid gemaakt tussen mechanische kunstkleppen en biologische kleppen. Bij de mechanische kunstkleppen wordt een uitgebreide materiaalbeschrijving vereist van het basismateriaal (fabricageprocédé, materiaalstructuur en materiaalkarakteristieken) en van de coatinglaag. Voor de biologische kleppen wordt een beschrijving gevraagd van de afkomst, fabricatieprocédé, configuratie en fysische karakteristieken van het aangewende weefsel.

De gevraagde in-vitro testen zijn onder meer gericht op :

- bepaling van de materiaaleigenschappen zoals waterdoorlatendheid, breuksterkte, compliantie, biocompatibiliteit, steriliteit, oppervlakte-eigenschappen, ...
- duurzaamheidstesten zowel statisch (zie figuur 1) als dynamisch.



Figuur 1 : Statische duurzaamheidstesten.

De dynamische test is een vermoeingstest. Hierbij wordt de hartklep-prothese geïnstalleerd in een doorzichtige testopstelling (buis) verbonden met een opwaarts en afwaarts reservoir waardoor de simulatievloeistof geperst wordt aan een opgedreven frequentie (tot 2000 cycli per minuut). De drukval over de klep wordt continu geregistreerd.

- hydrodynamische evaluatie bij drukvariaties van 80 tot 120 mmHg en hartfrequenties variërend tussen 60 en 140 slagen per minuut.

De in-vivo testen beperken zich in een eerste fase tot proefdieren (onder andere schapen) waarbij parameters zoals trombose, biocompatibiliteit, morfologie, hemolyse, integratie van de hechtingsring, ... worden geëvalueerd gedurende tenminste twintig weken op tenminste acht proefdieren. In een tweede fase wordt een uitgebreide klinische studie uitgevoerd, eveneens onderworpen aan strenge eisen : aantal patiënten (minimaal 100, maximaal 300), onderzoekers (minimaal 3, maximaal 6), studie over minstens één jaar, voorgeschreven protocols waaronder bloedanalyse, immunologische studie, Doppler echocardiografisch onderzoek,...

De beschrijving van het productieprocédé omvat alle informatie gaande van locatie, plant lay-out, machinepark, productieprocédés, kwaliteitscontrole tot en met verpakking, labeling,...

Meer informatie omtrent het hydrodynamisch testen van een nieuwe hartklep-prothese staat beschreven in [1]. De doelstelling van deze in-vitro test bestaat erin de hydrodynamische performantie van hartklep-prothesen te bepalen. De testopstelling dient te bestaan uit een "pulse duplicator system", verder aangeduid als PDS. Een PDS of hartsimulator is een vereenvoudigd analogon van de menselijke bloedsomloop waarin kunstmatige hartkleppen onder cyclisch variërende druk en debiet worden getest. Gelet op de niet-stationaire stroming in een voortdurend veranderende omgeving is een ideaal analogon onmogelijk. Daarom volstaat het als de PDS of hartsimulator de volgende parameters zo getrouw mogelijk simuleert : hartminuutvolume, hartfrequentie, geometrie van hart- en bloedvaten, grootte en duur van systolische en diastolische bloeddruk. Bovendien moet de PDS toelaten continu de variatie van de druk en het debiet te registreren. De volgende testomstandigheden dienen nauwgezet in het oog te worden gehouden :

- simulaties bij tenminste vier verschillende scenario's waarbij het fysische gebied van debieten en hartfrequenties wordt bestreken;
- lichaamstemperatuur :  $37^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ ;
- soortelijk gewicht van de simulatievloeistof :  $1100 \pm 100 \text{ kg/m}^3$  bij de hierboven opgelegde temperatuur;
- dynamische viscositeit :  $0.7 + 4 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$ ;
- systolisch tijdsinterval is begrepen tussen 30 en 65 procent van de totale tijdsduur van één hartslag;
- de opgelegde golfvorm dient te liggen tussen een rechthoekige en een sinusgolf.

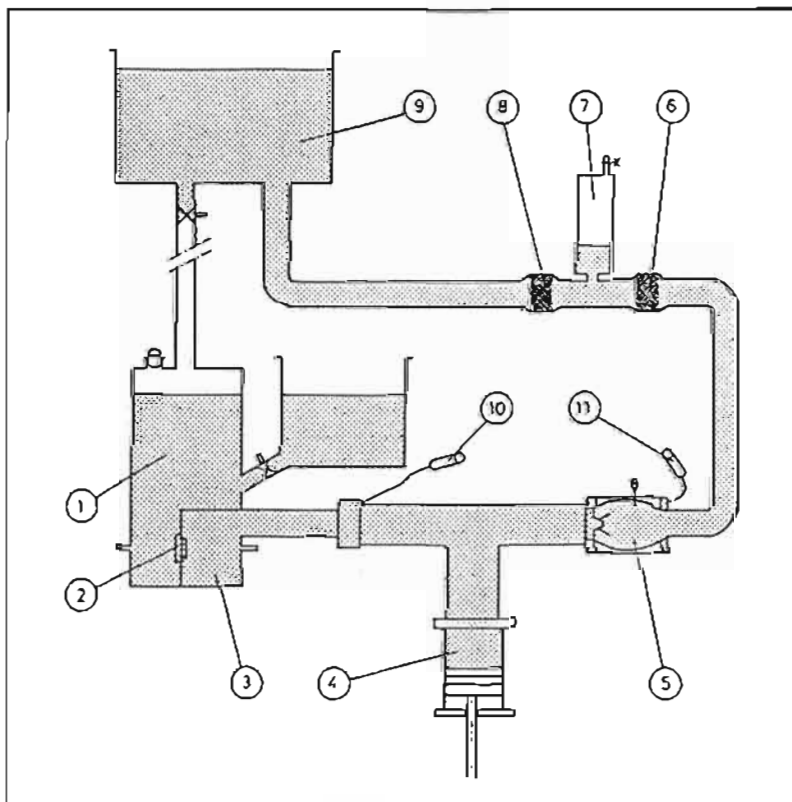
Een verslag van dergelijke in-vitro testen dient de volgende informatie te bevatten :

- beschrijving van de geteste kunstmatige hartklep;
- beschrijving van de PDS of hartsimulator;
- beschrijving van de meetapparatuur;
- beschrijving van de testomstandigheden;
- voor de uitgevoerde scenario's, de volgende parameters : hartfrequentie, systolische tijdsduur, slagvolume, continue drukregistraties opwaarts en afwaarts de klep, drukgradiënt, druk-debiet relatie, regurgitatie volume.

## 2. HARTSIMULATORS (PDS)

### 2.1. Gabbay e.a. [6,7]

De PDS van Gabbay e.a. [6,7] (Albert Einstein College of Medicine, New York, USA) is gebouwd uit een stijve plexiglazen leiding voorzien van twee reservoirs. Het eerste reservoir stelt het linkerhart voor : het linker atrium (1) gescheiden van het linker ventrikel (3) door de mitraalklep (2). Het linker ventrikel mondt uit in een stijve leiding waarop een zuigerpomp (4) geplaatst is voor de generatie van een pulserende stroming. In de leiding is de aortaklep (5) gemonteerd. Afwaarts deze aortaklep zijn achtereenvolgens een variabele lineaire weerstand (6), een compliantie (7) en een karakteristieke weerstand (8) ingebouwd. De leiding sluit aan op een tweede reservoir (9) dat verbonden is met het eerste reservoir. In de leiding zijn twee elektromagnetische debietmeters aangebracht : één afwaarts het linker ventrikel (10) en één rond de aortaklep (11).



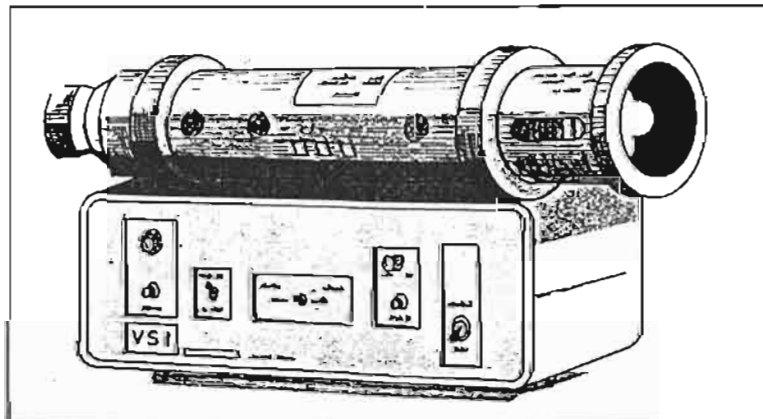
Figuur 2 : PDS van Gabbay e.a. [6].

Drukmetingen via tipcathetertransducers worden uitgevoerd in het linker atrium en in het linker ventrikel.

## 2.2. Scotten en Walker [15,16]

Het onderzoek uitgevoerd door Scotten en Walker [16] aan het "Cardiac Development Laboratory" van de "Royal Jubilee Hospital" in Victoria, Canada heeft geleid tot de oprichting van de biomedische firma "Vivitro Systems" in 1984. Deze firma verkoopt onder andere producten en diensten ter evaluatie van hartklep-prothesen : een in-vitro model van het linkerhart, een aandrijfsysteem, druk- en debietmeters, computer hardware en software [15].

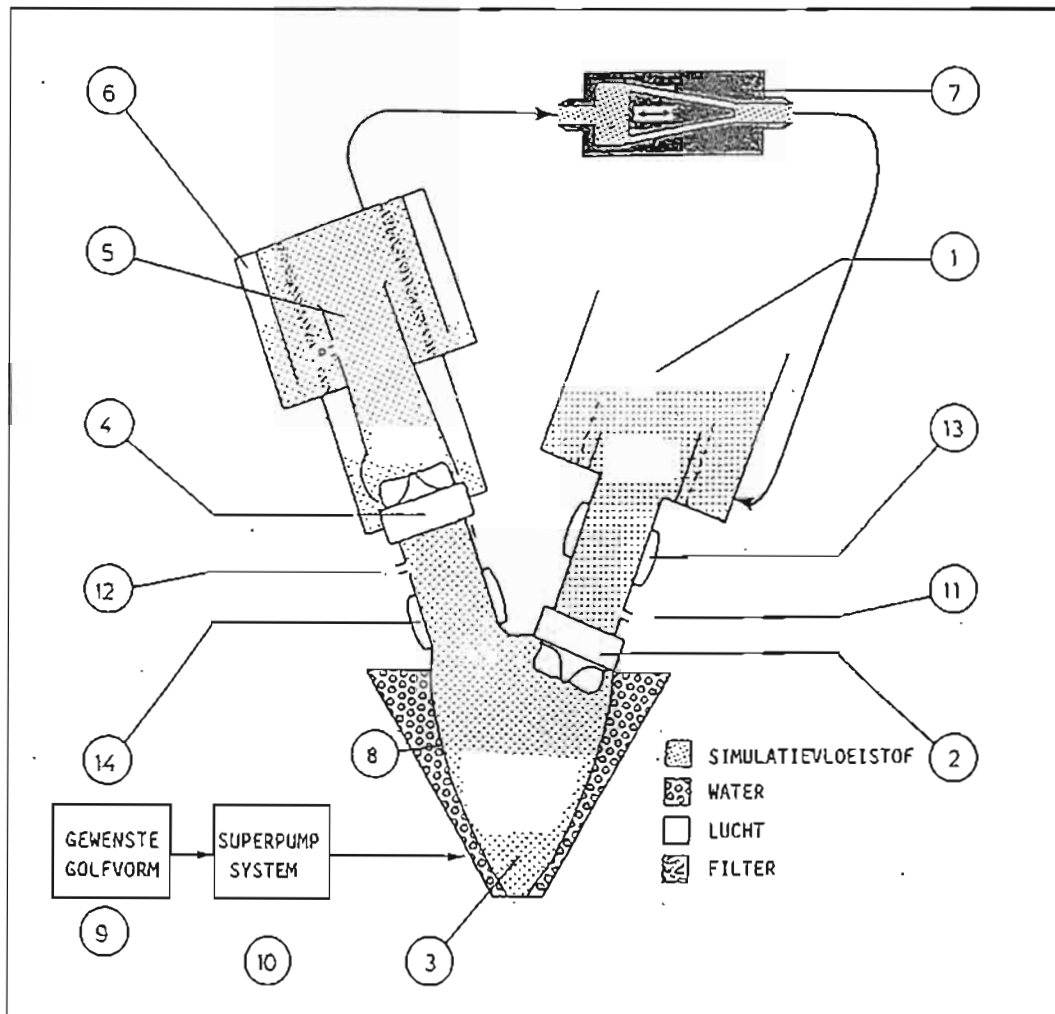
Het aandrijfsysteem "Superpump System SPS 3891" genaamd, bestaat uit een heen- en weergaande zuiger in een aluminium cilindrisch omhulsel aangedreven door een elektrische motor. De niet-stationaire stroming wordt opgelegd door de invoer van de gewenste golfvorm aan de versterker. Deze laatste is instelbaar op een gecontroleerde sturing van ofwel de positie ofwel de snelheid van de zuiger. De invoer van de gewenste golfvorm gebeurt via een aparte golfgenerator (frequentiebereik : 30 - 200 cycli per minuut).



Figuur 3 : Aandrijfsysteem en versterker van "Superpump system SPS 3891".

De simulator, "Superdup'r SD 6891" genaamd, is schematisch voorgesteld in figuur 4. Een simulatievloeistof voor bloed wordt rondgepompt vanuit een linker atriaal reservoir (1) doorheen de mitraalklep (2) in het linker ventrikel (3), vervolgens doorheen de aortaklep (4) in een compliante aorta (5). Afwaarts de aorta zijn de perifere compliantie (6) en weerstand (7) instelbaar. De ruimte rond het ventrikel is gevuld met water (8) waarop de gewenste golfbeweging (9) via het Superpump systeem (10) wordt opgelegd. Gelijktijdig wordt de druk ter hoogte van de mitraal- (11) en aortaklep (12), in het linker atrium en ventrikel en in de aorta gemeten. Opwaarts de

mitraal- (13) en de aortaklep (14) zijn permanent elektromagnetische debietmeters geïnstalleerd. Gelijkijdig kunnen via een monitor drie druksignalen, twee debietsignalen en de pompbeweging worden gevisualiseerd. Alle meetsignalen worden doorgezonden naar een software programma dat opslag, analyse en visualisatie van de data mogelijk maakt.



Figuur 4 : Hartsimulator van Scotten en Walker [15].

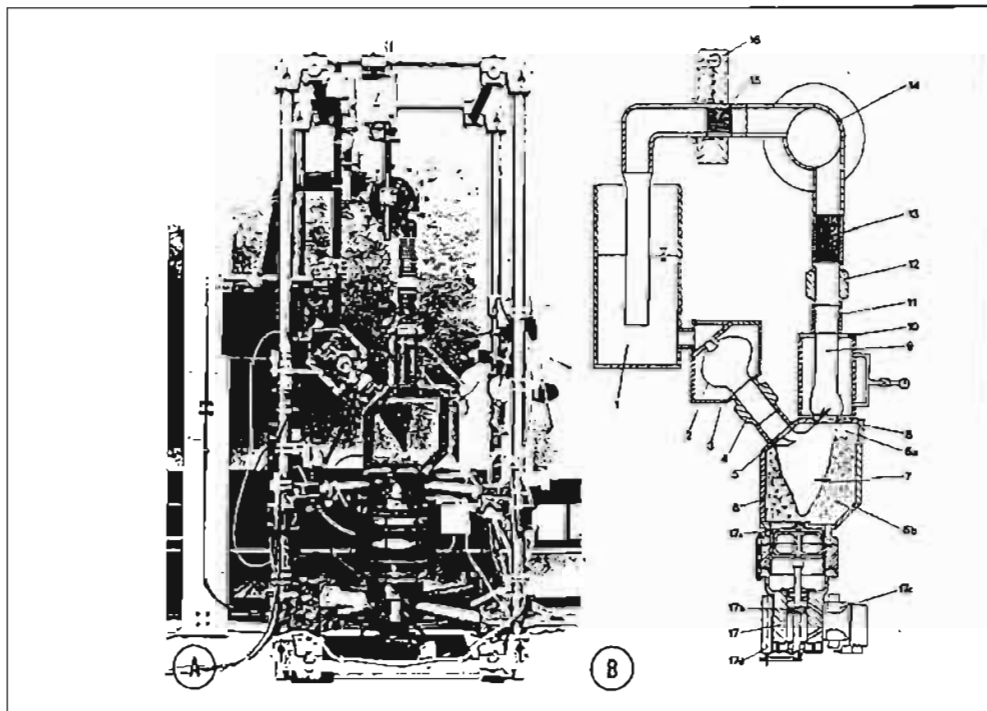
### 2.3. Fisher e.a. [4]

Fisher [4] ontwikkelde een debietgestuurde PDS voornamelijk om kunstkleppen te testen in mitralispositie (Glasgow, Schotland). De opstelling is schematisch voorgesteld in figuur 5. De niet-stationaire stroming wordt opgewekt door een speciaal ontworpen zuigerpomp (1). De rondgepompte vloeistof





het elastische ventrikel (7) en de ventriculaire kamer (6) is opgevuld deels met lucht (6a), deels met vloeistof (6b). Afwaarts de aortaklep (8) is een elastische aorta (9) aangebracht in een kamer (10). Bovenop de aortabehuizing is achtereenvolgens een drukregelaar (11), een debietmeter (12), een weerstand (13) en een regelbare compliantie (14) aangebracht. (16) stelt het mechanisme voor om de perifere weerstand (15) te regelen. Het elektro-hydraulisch aandrijfsysteem (17) is opgebouwd uit twee zuigers, één voor lage druk (17a) en één voor hoge druk (17b) en een elektromagnetische servoklep (17c). Deze PDS is te klasseren als debietgestuurd daar de volumeverplaatsing van de linker ventrikel opgelegd wordt via het elektro-hydraulisch aandrijfsysteem (17).



Figuur 6 : Hartsimulator volgens Knott e.a. [10].

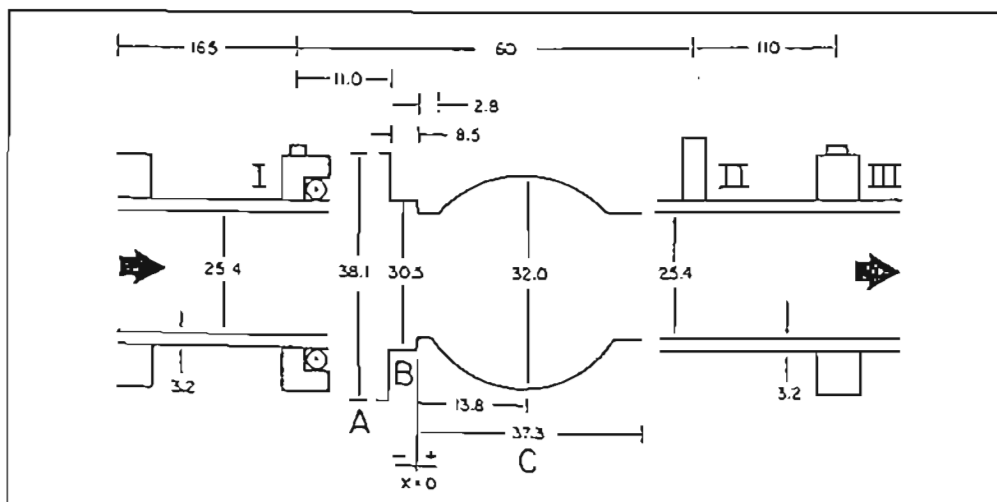
Door middel van een samengedrukte vloeistof (6a, ontgast water) perst en ontspant de zuiger het linker ventrikel overeenkomstig een opgelegd volumetijd verband. Het additionele luchtvolume dient als een variabele ventriculaire compliantie. De opwekking en de controle van het volume gebeurt computergestuurd. De rondgepompte vloeistof bevat een zoutoplossing (0.9 %).

Cathetertiptransducers staan in voor een continue drukmeting in het linker atrium (2), nabij de apex van het linker ventrikel (7) en in de aorta (9). De volumevariatie in het linker ventrikel wordt gemeten via de verplaat-

singstransducer (17 d). Het debiet doorheen de mitraalklep en de aortaklep wordt respectievelijk anderhalve diameter opwaarts en achtmaal de diameter afwaarts de klep continu geregistreerd via twee ingebouwde elektromagnetische debietmeters (4) en (12). Alle meetsignalen worden à rato van 512 metingen per seconde getransfereerd naar een Macintosh computer.

## 2.5. Yoganathan e.a. [17]

Het model van Yoganathan e.a. [17] is een simulatiemodel voor de stroming doorheen de aortaklep inclusief de sinussen en de aortaboog. Klepprothesen met diameters 21 tot 27 mm kunnen getest worden in pulserende stromingscondities. Een centrifugaalpomp is verbonden met de opwaartse buis (lengte 167 cm, diameter 2.54 cm). Deze lange aanstroombuis elimineert alle overgangsfenomenen en intredeverschijnselen. De stromingskarakteristieken worden gemeten met behulp van een laser-Doppler anemometer, een elektromagnetische debietmeter en twee tiptransducers voor de drukmetingen.



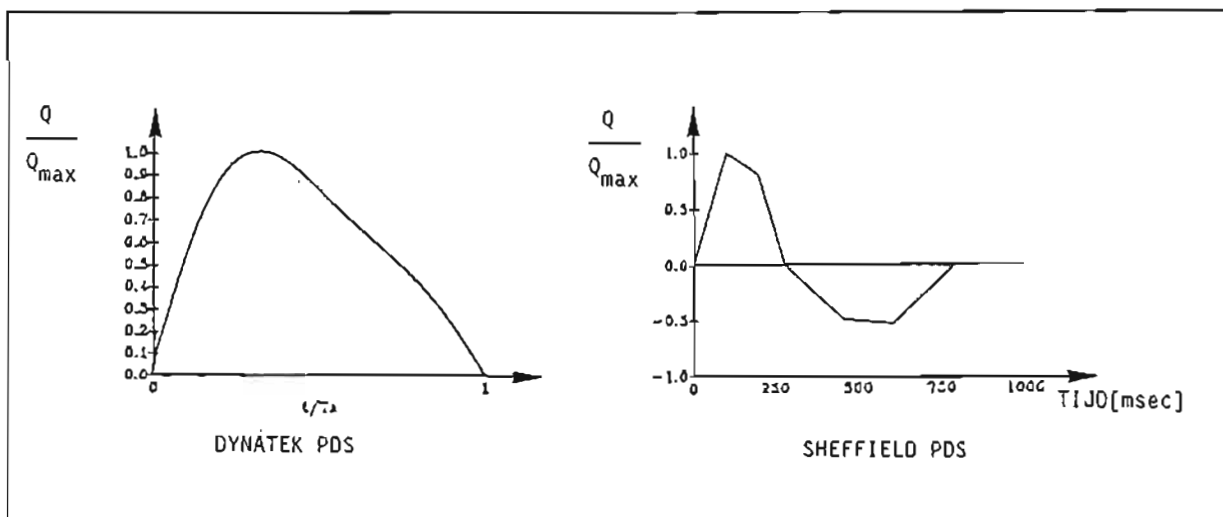
Figuur 7 : Meetopstelling volgens Yoganathan e.a. [17].

## 2.6. Dynatek - Sheffield PDS [2]

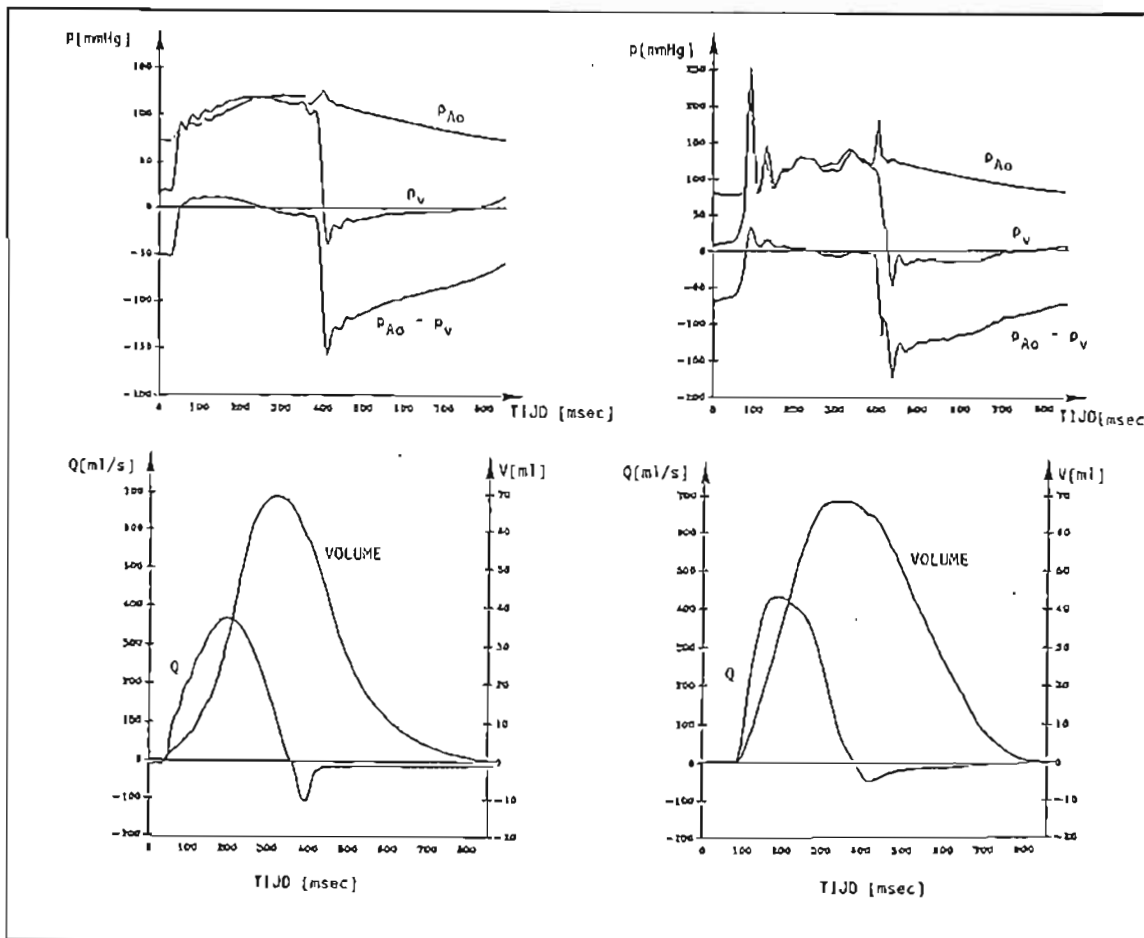
Twee andere debietgestuurde hartsimulators zijn het MPI-systeem van Dynatek U.S.A. en de PDS ontwikkeld aan het "Medical and Clinical Physics Department" of the Hallamshire Hospital van de Sheffield University U.K. In beide systemen wordt de hartpomp aangedreven door een DC-motor. De hartklepprothesen worden getest in aortapositie waarbij de druk in het linker ventrikel en de aorta gemeten wordt met behulp van elektrische druktransdu-

cers. Het debiet wordt elektromagnetisch gemeten. Het voornaamste verschil tussen beide hartsimulators bestaat erin dat de Dynatek de invloed afzonderlijk kan bestuderen van diverse parameters, zoals slagvolume, hartfrequentie, nabelasting, systolische tijdsduur, in tegenstelling met de Sheffield PDS waar een test steeds uitgevoerd dient te worden overeenkomstig een vooraf geprogrammeerd protocol. Zo is de nabelasting in de Dynatek instelbaar via een afklemmingssysteem in een compliante buis afwaarts de aortaklep (meetbereik 70 - 120 mmHg), terwijl in de Sheffield PDS de nabelasting vast ingesteld staat op 100 mmHg.

Beide systemen zijn beschikbaar aan het "Laboratory of Biomedical Engineering", Instituto Superiore di Sanita, Rome, Italië [2]. Een protocol is aldaar opgesteld om beide hartsimulators te vergelijken bij eenzelfde verhouding van systolische tijdsduur versus hartcyclus en nabelasting : slagvolume 70 ml, hartfrequentie 70 slagen per minuut, verhouding systolische tijdsduur versus hartcyclus 0.35, nabelasting 100 mmHg. De opgelegde dimensionale debietvariatie gedurende de ejectieperiode voor de Dynatek en de volledige hartcyclus voor de Sheffield PDS is voorgesteld in figuur 8. In beide systemen is een 27 mm schijfklep in aortapositie getest. Figuur 9 toont bovenaan de gemeten drukken in de aorta en het ventrikel samen met de variatie van de drukgradient over de aortaklep. Onderaan is het debiet, samen met de volumevariatie gemeten aan de zuiger, afgebeeld.



Figuur 8 : Opgelegde debietvariatie in Dynatek en Sheffield PDS bij vergelijkende studie [2].



Figuur 9 : Ventriculaire en aortadruk, debiet en volumevariatie overeenkomstig [2].

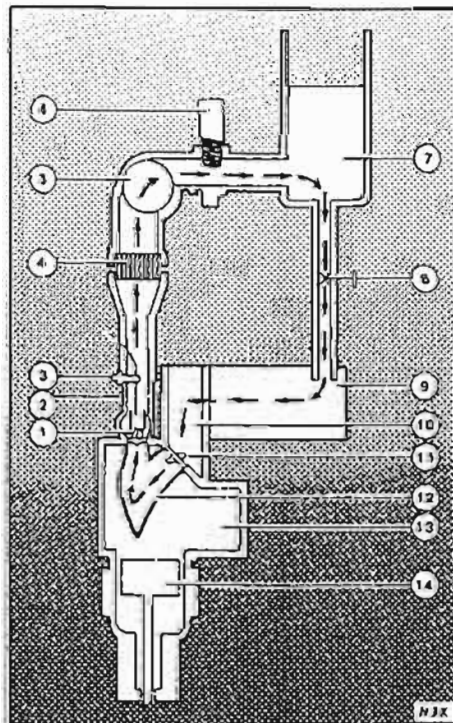
Uit de figuur 9 blijkt het belang en de invloed van de nabelasting op de vorm van de drukcurven. Het sluitings- en lekvolume gemeten in de Dynatek (13.06 ml) is bijna twee keer zo groot als in de Sheffield PDS (6.88 ml). Het aandeel van het sluitingsvolume in het totale regurgitatievolume is nagenoeg hetzelfde : 38 % (Dynatek), 35 % (Sheffield PDS). Deze vergelijking toont aan dat het voorlopig geen zin heeft om kwantitatieve in-vitro resultaten te vergelijken van eenzelfde hartklep-prothese getest in verschillende hartsimulators.

### 3. SNELHEIDSMETINGEN IN HARTSIMULATORS

De inplanting van kunstmatige hartkleppen is een nagenoeg veilige routine ingreep voor de meeste hartchirurgen. Niettemin, zoals eerder vermeld, zijn er toch heel wat post-operatoire complicaties mogelijk zoals klontervorming, hemolyse, bioincompatibiliteit, vermoeiing,... Trombose en hemolyse staan zeker en vast in relatie met respectievelijk te lage en te hoge snelheidsgradiënten. Daar resultaten van klinische studies meestal moeilijk vergelijkbaar zijn door onder andere verschillende anticoagulantia therapieën, dienen gedetailleerde stromingsstudies in-vitro uitgevoerd. Verschillende visualisatietechnieken staan de onderzoekers ter beschikking :

- injectie van micropartikeltes of H<sub>2</sub>-bolletjes (Lichtenstein e.a. [11]);
- laser Doppler anemometrie (Bruss e.a. [3], Yoganathan e.a. [18]);
- hete film anemometrie (Paulsen e.a. [12]);
- Doppler echografie (Giddens en Khalifa [8]).

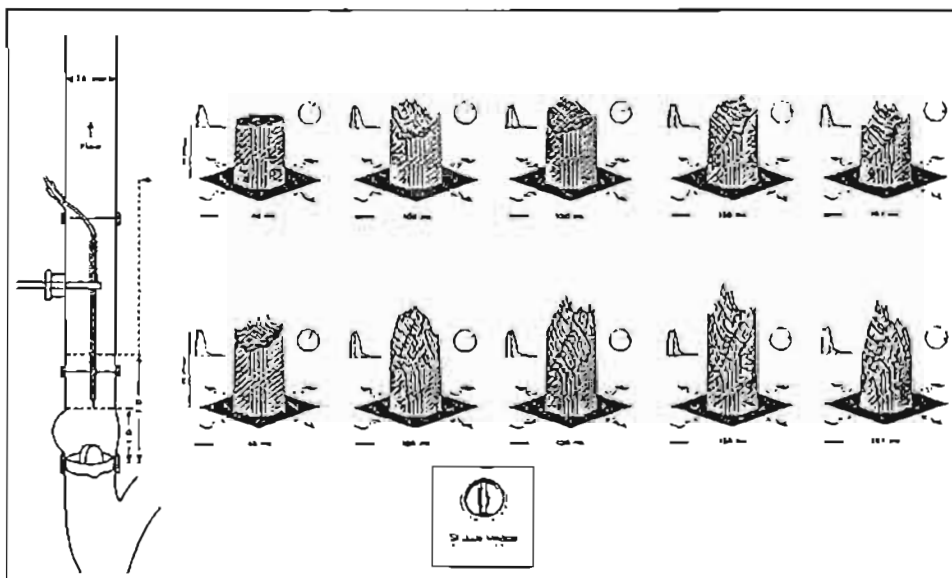
De meeste in-vitro snelheidstudies zijn beperkt tot twee dimensies. Hasenkam e.a. [9] bestuderen drie-dimensionale snelheidsvelden afwaarts klepprothesen in een PDS (figuur 10). Het model is in detail beschreven door Reul e.a. [14] en vertoont vele overeenkomsten met het model van Knott e.a. [10] (zie 2.4.).



Figuur 10 : PDS van Reul e.a. [14].

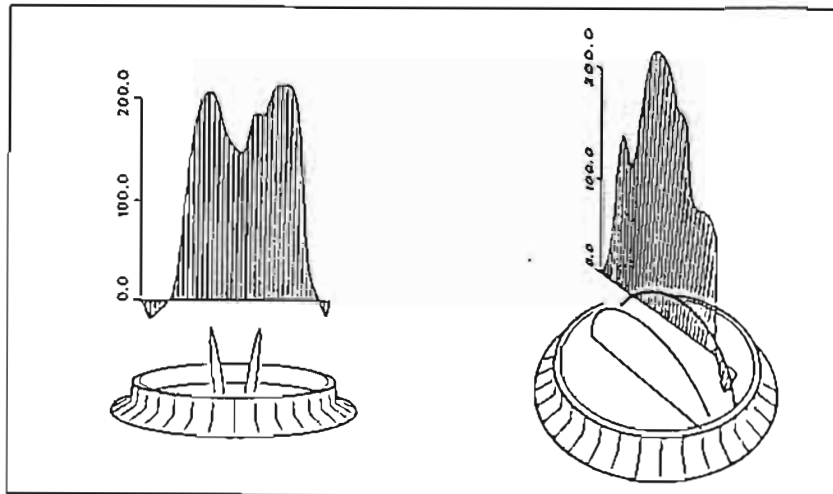
De hartklep-prothese wordt in aortapositie (1) gemonteerd. In de aorta (2) is een hete-film anemometer zo aangebracht dat snelheidsmetingen over de volledige dwarsdoorsnede mogelijk zijn. Een karakteristieke weerstand (4), een instelbare compliantie (3) en weerstand (6) zijn geschakeld tussen de aorta en het vloeistofreservoir (7). Tussen dit reservoir en het linker atriale reservoir (9) is een regelkraan (8) geïnstalleerd. Een schijfklep (11) is permanent geplaatst tussen linker atrium (10) en de linker ventriculaire behuizing (13) waarin een elastische zak (12) is aangebracht. De PDS is debietgestuurd door de zuigerpomp (14).

De snelheidsmetingen uitgevoerd in 41 meetpunten afwaarts de aortaklep, respectievelijk op een afstand van 27 mm (éénmaal de klepdiameter) en 54 mm (tweemaal de klepdiameter), worden uiteindelijk op een supercomputer verwerkt tot een driedimensionele visualisatie van de stroming gedurende één hartslag. Figuur 11 toont rekenresultaten voor een St. Jude Medical klep bij een hartfrequentie van 88 slagen per minuut. Slechts vijf tijdstappen zijn getekend : respectievelijk 48, 109, 130, 150 en 191 ms na de aanvang van de systole. Hoge snelheden treden op afwaarts van de twee laterale openingen en de centrale spleet. Afwaarts de scharnieren komen lagere snelheden voor. De snelheidsdistributie tussen de centrale spleet en de twee voornaamste openingen varieert gedurende pieksystole en de vertragingfase, wat kan wijzen op flutter van de klepbladen.



Figuur 11 : Snelheidsmeting in St. Jude Medical met hete-film anemometer in PDS [14].

Figuur 12 toont meetresultaten van snelheidsmetingen uitgevoerd door Yoganathan [18] op een Saint-Jude Medical "bileaflet"-klep in aortapositie op het tijdstip van pieksystole. De figuur links toont aan dat de meeste stroming gaat doorheen de twee laterale openingen. De figuur rechts stelt de snelheidsverdeling voor over de centrale opening. Een zone van terugstroming komt voor ter hoogte van het ophangingsmechanisme.



Figuur 12 : Snelheidsmeting in St. Jude Medical met Laser Doppler anemometry [18].

#### 4. BESLUIT

De verscheidenheid aan bestaande cardiovasculaire simulatiesystemen voor het testen van klepprothesen weerspiegelt onder andere de moeilijkheidsgraad van de modellering van de linker ventriculaire dynamica. De resultaten van de verscheidene onderzoeken zijn bijgevolg vaak moeilijk te vergelijken niettegenstaande de pogingen tot standaardisatie door allerlei instanties, waaronder de Amerikaanse Food and Drug Administration. De meest aangewezen testmethode voor nieuwe kunstmatige hartkleppen bestaat erin deze te testen in éénzelfde hartsimulator, samen met andere hartklep-prothesen waarvan het hydrodynamisch gedrag in-vivo en in-vitro goed gekend zijn. Hartsimulators uitgerust met één of andere visualisatietechniek kunnen bovendien een voorspelling maken omtrent trombose en hemolysegevaar.

## 5. REFERENTIES

### 1. AMERICAN NATIONAL STANDARD

Cardiac Valve Prostheses; Association for the advancement of medical instrumentation, Arlington, USA; 1982.

### 2. BARBARO V., BARTOLINI P., DANIELI C., GRIGIONI M., PALOMBO A.

Prosthetic heart valve evaluation in vitro : critical aspects of data comparability, Int. J. of Artificial Organs, 14, p. 343-349; 1991.

### 3. BRUSS K.H., REUL H., VAN GILSE J., KNOTT E.

Pressure drop and velocity fields at four mechanical heart valve prostheses : Björk-Shiley Standard, Björk-Shiley Concave-Convex, Hall-Kaster and St. Jude Medical; Life Supp. Syst. 1, p. 3 - 22; 1983.

### 4. FISHER J., REECE I., WHEATLEY D.

In-vitro evaluation of six mechanical and six bioprosthetic valves; J. Thorac Cardiovasc. Surg., 34, p. 157 - 162; 1986.

### 5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Development of FDA guidance for vascular drafts, USA; 1989.

### 6. GABBAY S., Mc QUEEN D.M., YELLIN E.L., BECKER R.M., FRATER R.W.M.

In-vitro hydrodynamic comparison of mitral valve prostheses at high flow rates; J. Thorac Cardiovasc Surg., 76, p. 771; 1978.

### 7. GABBAY S., Mc QUEEN D.M., YELLIN E.L., FRATER R.W.M.

In-vitro hydrodynamic comparison of mitral valve bioprostheses; circulation (Supp Surg), 60; 1979.

### 8. GIDDENS D.P., KHALIFA A.M.A.

Turbulence measurements with pulsed Doppler ultrasound employing a frequency tracking method; Ultrasound Med. Biol., 8, p. 427 - 437; 1982.

### 9. HASENKAM J., GIERSIEPEN M., REUL H.

Three-dimensional visualization of velocity fields downstream of six mechanical aortic valves in pulsatile flow model; J. Biomechanics, 21, Nr. 8, p. 647-661; 1988



10. **KNOTT E., REUL H., KNOCH M., STEINSEIFER U., RAU G.**  
In-vitro comparison of aortic heart valve prostheses; J. Thorac Cardio-  
vasc Surg., 96, p. 952 - 961; 1988.
11. **LICHTENSTEIN O., MARTINEZ-VAL R., MENDEZ J., CASTILLO-OLIVARES J.L.**  
Hydrogen bubble visualization of the flow past aortic prosthetic valves;  
Life Supp. Syst., 4, p. 141 - 149; 1986.
12. **PAULSEN P.K., HASENKAM J.M., NYGAARD H., GORMSEN J.**  
An analysis of the dynamic properties of a hot-film anemometer system  
for blood velocity measurements in humans; Med. Biol. Enging. Comput.,  
25, p. 195 - 201; 1987.
13. **REUL H., TALUKDER N., MULLER E.**  
Fluid mechanics of the natural mitral valve; J. Biomechanics, 14, p. 631  
- 372; 1981.
14. **REUL H., GIERSIEPEN M., SCHINDEHUTTE H., EFFERT S., RAU G.**  
Comparative in-vitro evaluation of porcine and pericardial bioprosthe-  
ses; Z. Kardiol., 75 suppl. 2, p. 223 - 231; 1986.
15. **VIVITRTO SYSTEMS**  
Heart valve function test system, Victoria B.C., Canada, 1992.
16. **WALKER D., SCOTTEN L., MODI V., BROWNLEE R.**  
In-vitro assessment of mitral value prostheses; J. Thorac. Cardiovasc.  
Surg., 79, p. 680 - 688; 1980.
17. **YOGANATHAN A., CHAUX A., GRAY R., WOO Y., DEROBERTIS M., WILLIAMS F.,  
MATLOFF J.**  
Bileaflet, tilting disc and porcine aortic valve substitutes : in vitro  
hydrodynamic characteristics, Jacc, 3, Nr. 2, p. 313 - 320; 1984
18. **YOGANATHAN A., WOO Y., SUNG H.**  
Advances in prosthetic heartvalves : fluid mechanics of aortic valve  
designs, J. of Biomaterials Applications, 2, p. 579-614; 1988.

## HOOFDSTUK 17

---

---

### DE HARTSIMULATOR VAN HET LABORATORIUM VOOR HYDRAULICA - RUG

---

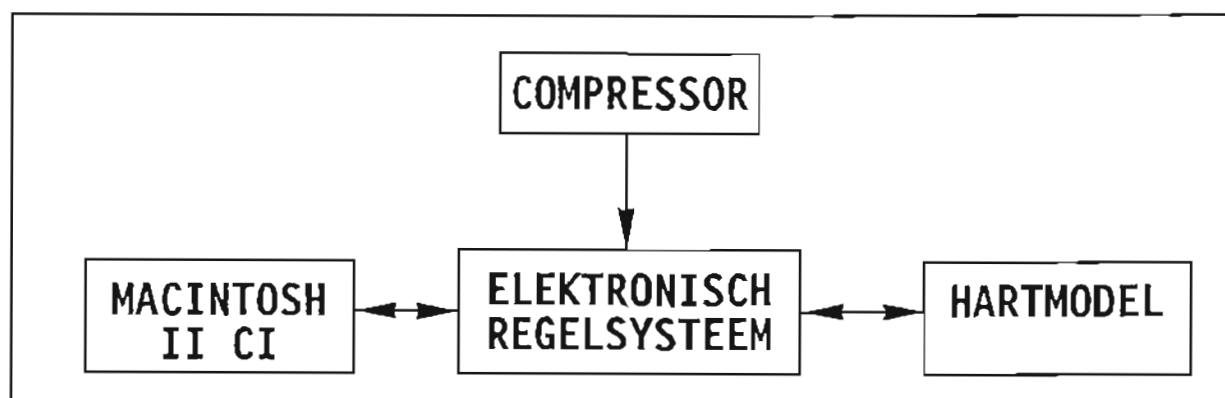
---

#### 1. INLEIDING

Aan het Laboratorium voor Hydraulica, RUG is een hartsimulator ontwikkeld voor de in-vitro studie van de transmitraalstroming met behulp van echografie zowel vanuit apicale (transthoracale) als transoesofagale positie. Tevens kan de stroming doorheen de aortaklep echografisch worden gevisualiseerd.

Het mechanisch en hydraulisch deel is ontworpen en ontwikkeld door medewerkers van het Laboratorium voor Hydraulica, RUG (P. Verdonck, R. Verhoeven, D. Dhondt (†), C. Van Durme en M. Van Daele). Voor de elektronische sturing is een beroep gedaan op het "Department of Biomedical Engineering" van de Universiteit van Trondheim, Noorwegen (A. Kleven en B. Angelsen).

Deze samenwerking resulteerde in de ontwikkeling van een origineel computergestuurd fysisch model van het linkerhart. De energie voor de contractie en relaxatie van het kunsthart wordt geleverd door een compressor en geregeld door een Macintosh II Ci computer via een elektronisch regelsysteem (figuren 1, 2 en foto's 1, 2 en 3).



Figuur 1 : Principeschets van de hartsimulator.

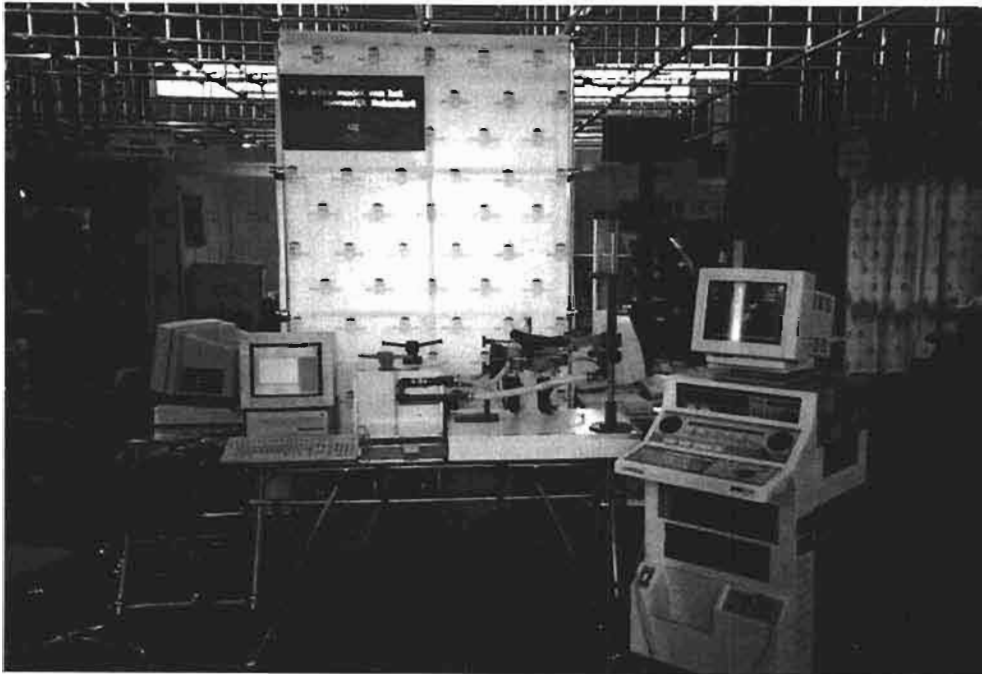
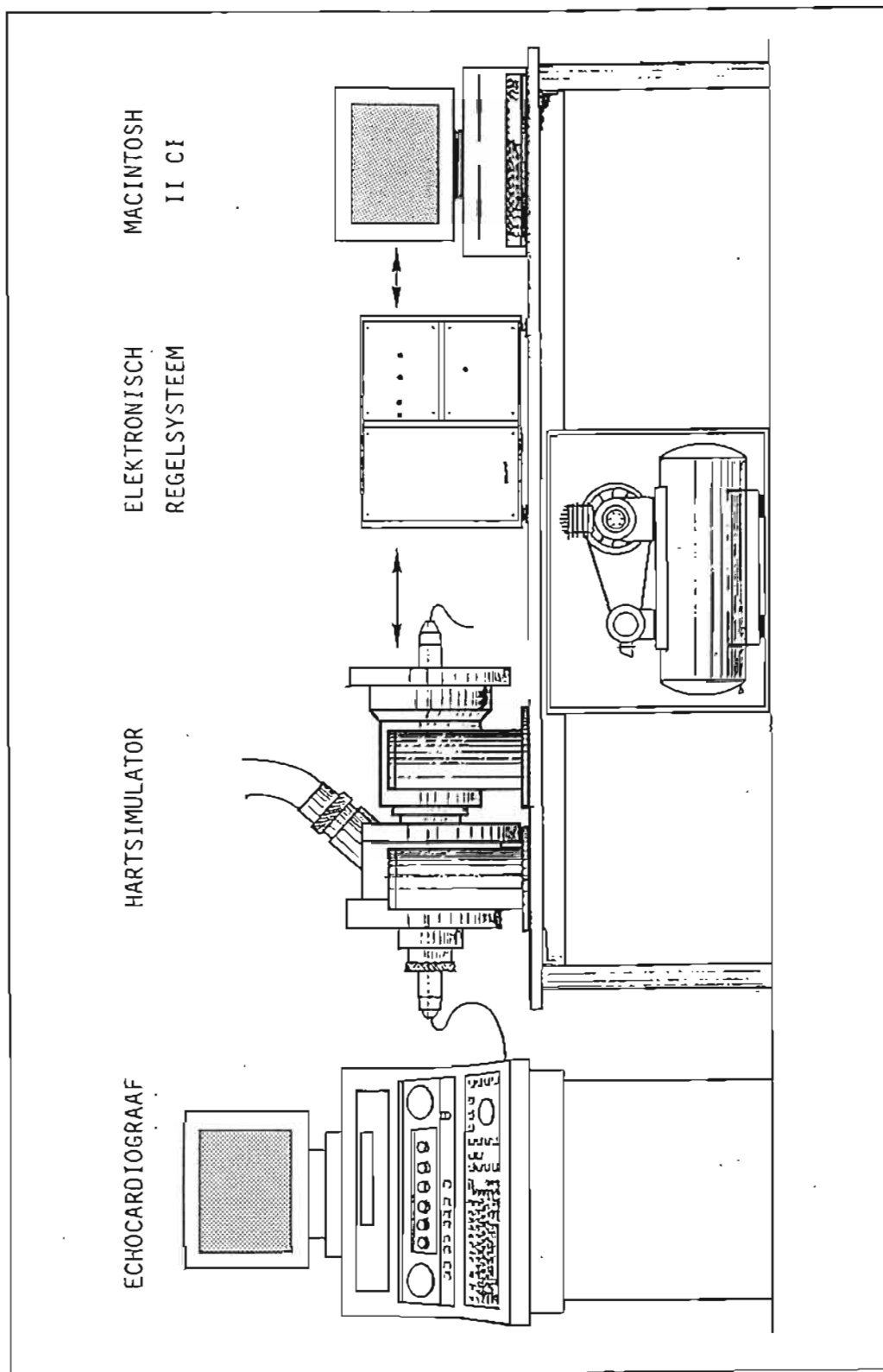


Foto 1 : Hartsimulator Laboratorium voor Hydraulica op  
Flanders Technology International 1991.



Figuur 2 : Aanzicht in-vitro opstelling.

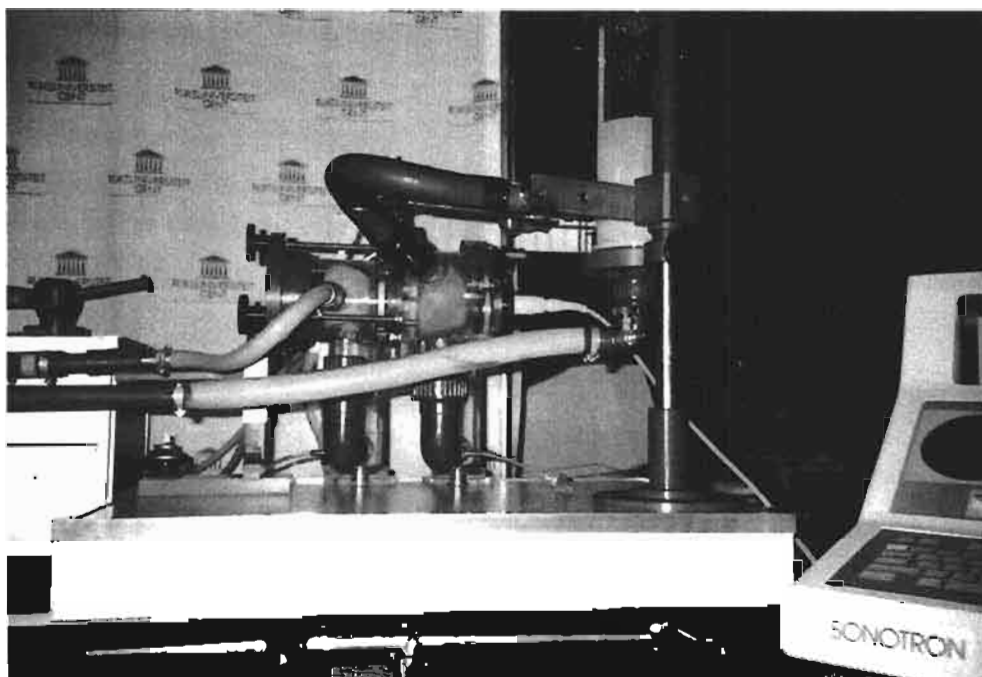


Foto 2 : Aanzicht van het hartmodel.



Foto 3 : Elektronisch regelsysteem en Macintosh II Ci computer.

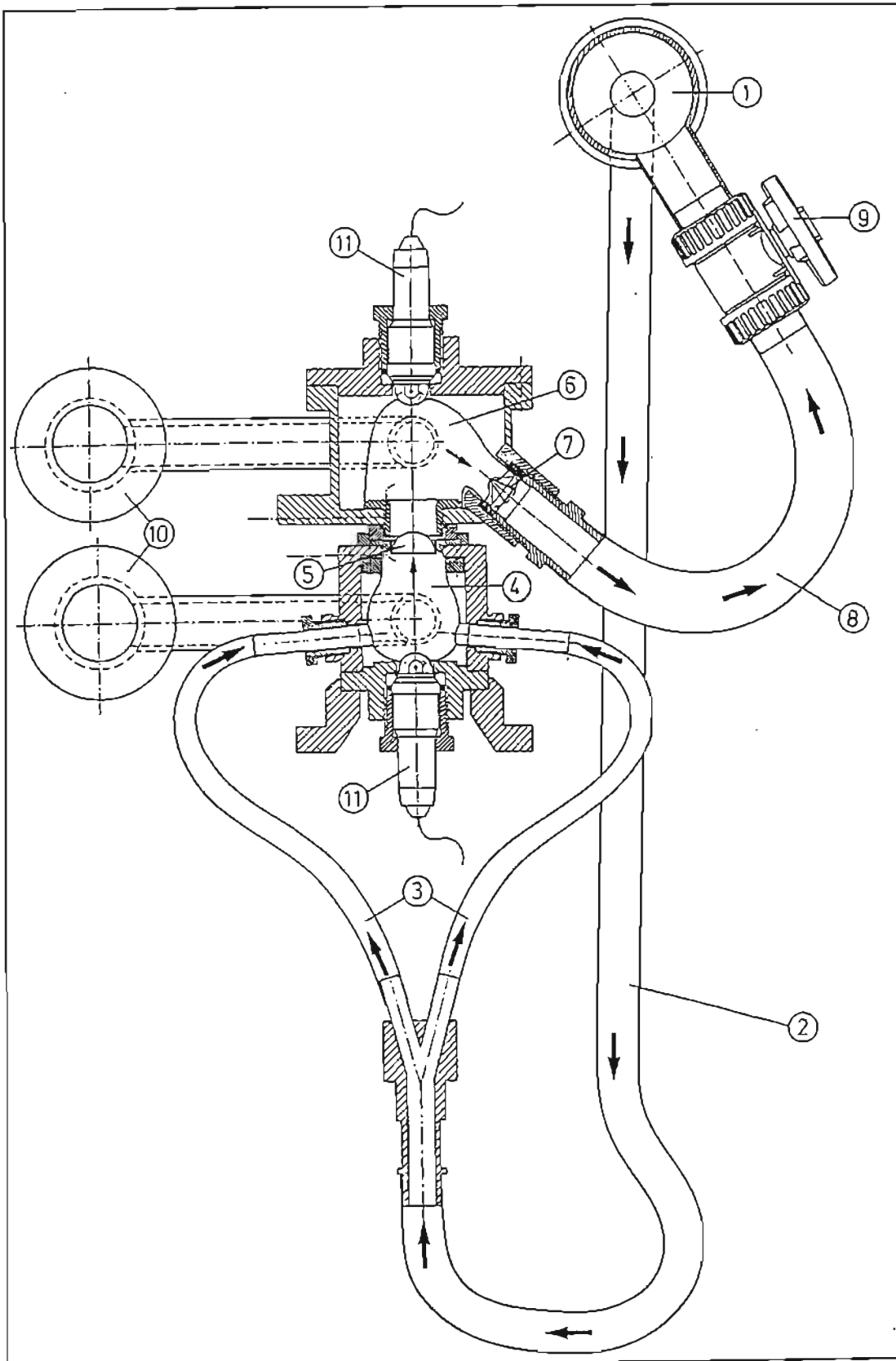
## 2. BESCHRIJVING VAN DE HARTSIMULATOR

De hartsimulator (figuren 2,3) bestaat uit een opwaarts reservoir (1) verbonden met een gesloten elastisch vloeistofcircuit. Via een toevoerleiding (2) wordt een simulatievloeistof voor bloed aangevoerd naar het linkerhart. De simulatievloeistof is water en glycerine (70/30 verhouding), zodat die dezelfde dichtheid ( $1050 \text{ kg/m}^3$ ) en viscositeit ( $3.5 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$ ) heeft als bloed. Tevens zijn kleideeltjes (doormeter 8 micrometer) toegevoegd om de rode bloedcellen na te bootsen en Doppler-echografie mogelijk te maken.

Het opwaarts reservoir bestaat uit een buis in plexiglas (doormeter 80 mm, hoogte 510 mm), geplaatst op een regelbaar ondersteuningsmechanisme voor de regeling van de vullingsdruk. De toevoerleiding naar het hart splitst zich opwaarts van het hart op in twee longvenen (3) (met een equivalente doormeter voor vier longvenen). Deze twee longvenen zijn verbonden met het linker atrium : een elastische zak bekomen door het beschilderen van een mal met latex (foto 4). Deze techniek laat toe zowel de vorm (andere mal) als de dikte (aantal lagen latex) van het atrium te wijzigen. Dit elastisch atrium wordt ingebouwd in de atriale kamer (figuur 4) : een gesloten buis in plexiglas voorzien van vijf openingen : twee voor de intrede van de longvenen (a), een venster in de opwaartse doorsnede voor de plaatsing van de probe ter simulatie van transoesofagale echografie (b) (11 in figuur 3), een cirkelvormige opening in de afwaartse doorsnede (c) (de mitraalring) en een cirkelvormige opening onderaan voor de verbinding met het volumemeting-reservoir (d) (10 op figuur 3). De verbinding van het atrium met de longvenen en de mitraalring gebeurt via speciaal gemaakte lekvrrije hulpstukken (figuur 4 : 1, 2, 4, 5, 7). Foto 5 toont het atrium ingebouwd in de atriale kamer vanuit opwaarts oogpunt. Afwaarts wordt op de atriale kamer een hulpstuk gemonteerd waarin een kunstmatige hartklep wordt aangebracht (foto 6). Voor ieder type klep en voor elke klepoppervlakte wordt een aangepast hulpstuk gemaakt.

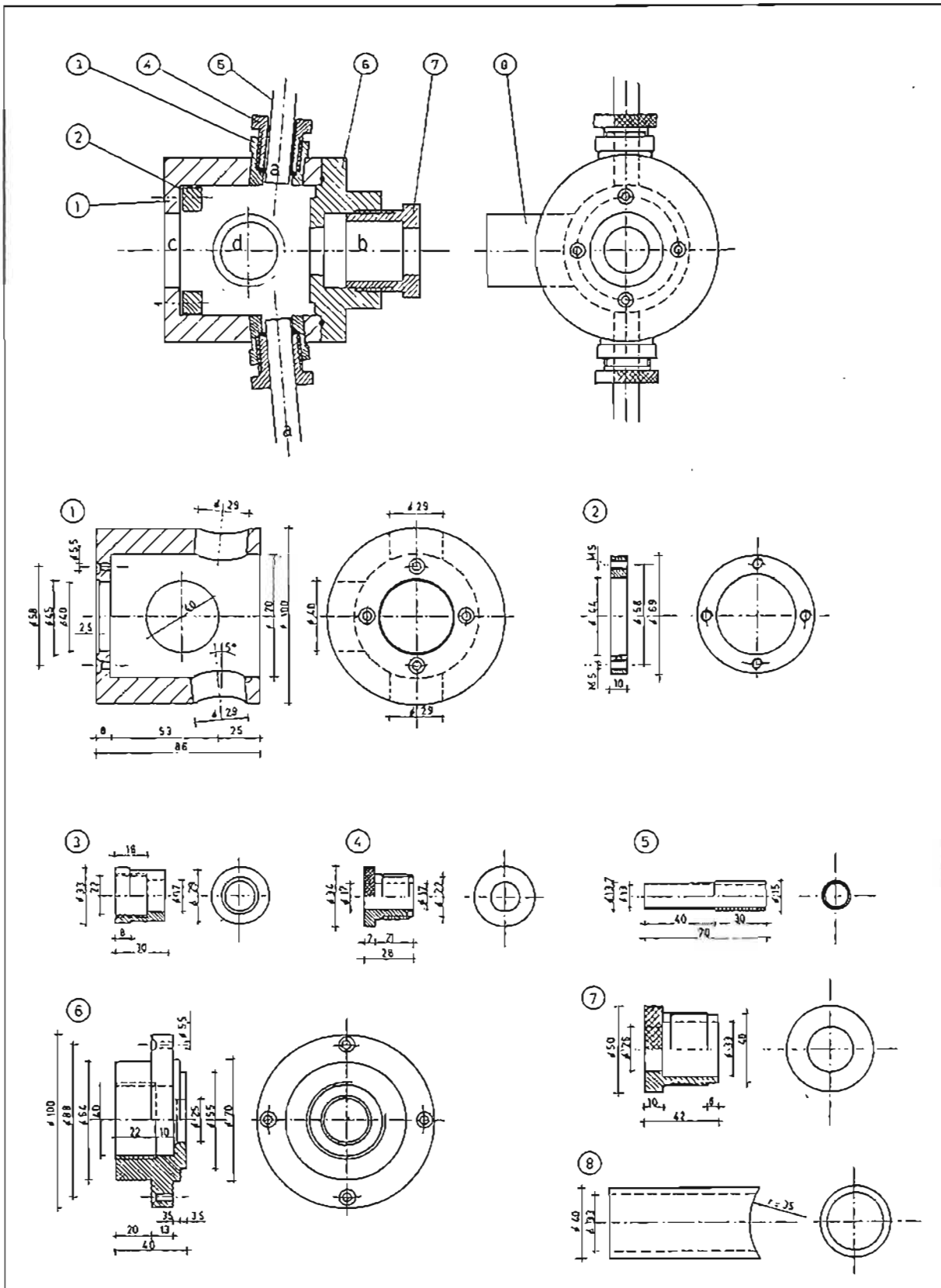
De atriale kamer wordt via de mitraalklep verbonden met de ventriculaire kamer. Deze is analoog ontworpen (figuur 5) : een gesloten buis in plexiglas voorzien van vier openingen : (a) de mitraalklep, (b) een venster in de afwaartse doorsnede voor apicale echografie, (c) een opening geheld onder 45 graden voor de inbouw van de aortaklep en (d) een cirkelvormige opening

onderaan voor de verbinding met het ventriculair volumemeting-reservoir. Het ventrikel zelf is opnieuw een elastische zak gemaakt uit latex die verbonden is met de mitraal- en de aortaklep. De aortaklep is gemonteerd in een ringvormig hulpstuk dat in de ventriculaire kamer ingedraaid wordt. Foto 8 toont het ventrikel in de ventriculaire kamer en foto 9 het samenvoegen van de atriale en de ventriculaire kamer. Afwaarts de ventriculaire kamer wordt de aorta (8) gemonteerd. Deze is eveneens gemaakt uit latex en aldus vervangbaar. De aorta wordt verbonden met het opwaartse reservoir via een regelkraan (9) die de perifere weerstand simuleert (foto's 9 en 10). Recent is in de ventriculaire kamer een extra opening voorzien om vanuit apicale positie de stroming doorheen de aortaklep te bestuderen met echografie.



Figuur 3 : Planzicht van het hartmodel.





Figuur 4 : Planzicht, doorsnede en detailtekeningen van atriale kamer.

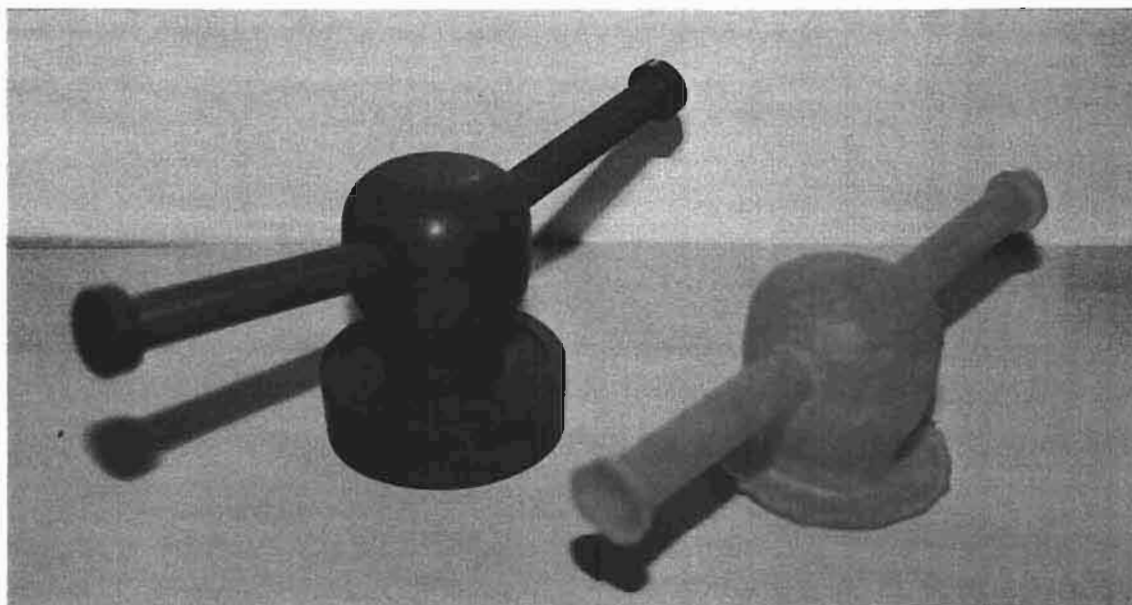


Foto 4 : Mal en prototype van elastisch atrium in latex.

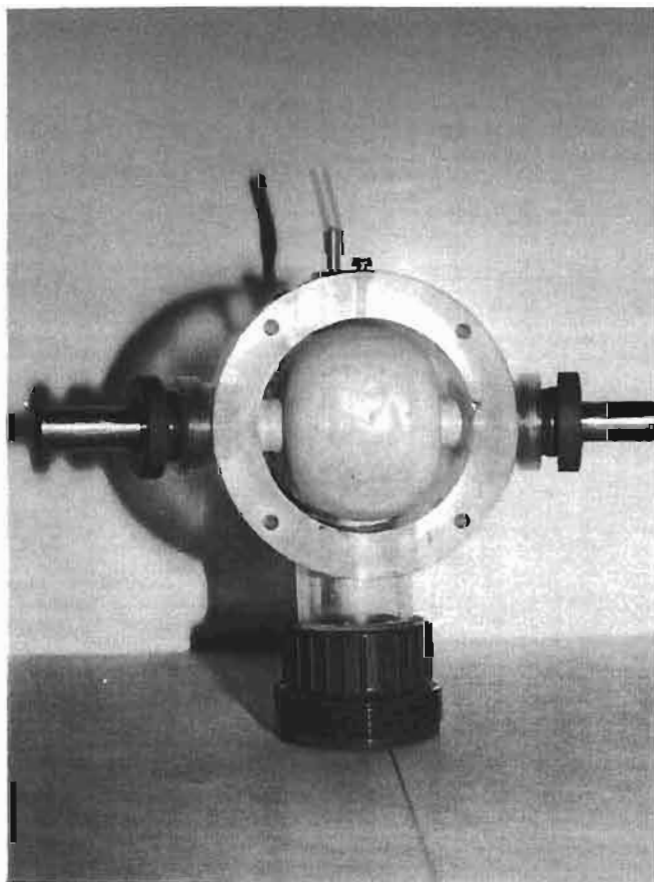


Foto 5 : Atriale kamer met atrium.

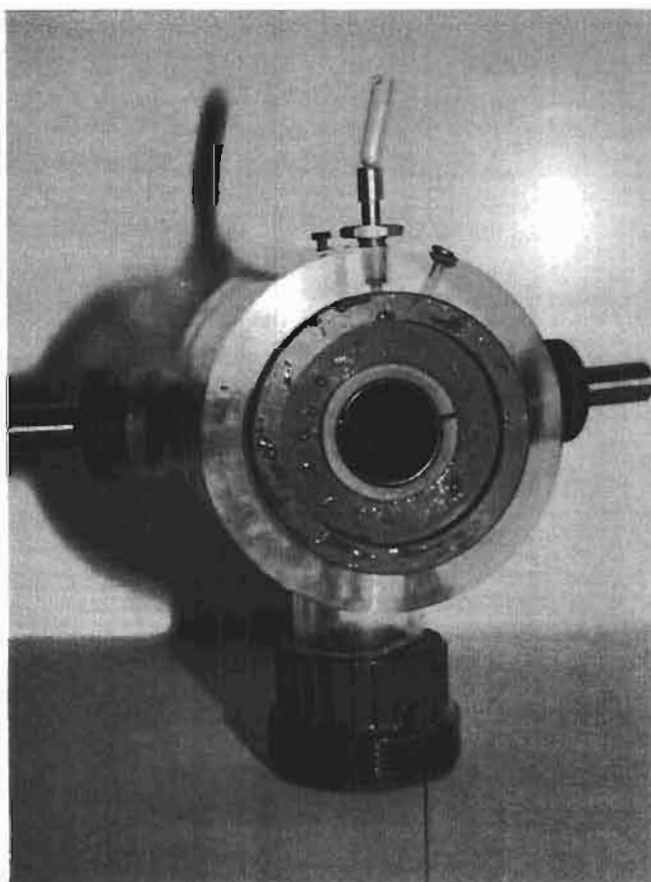
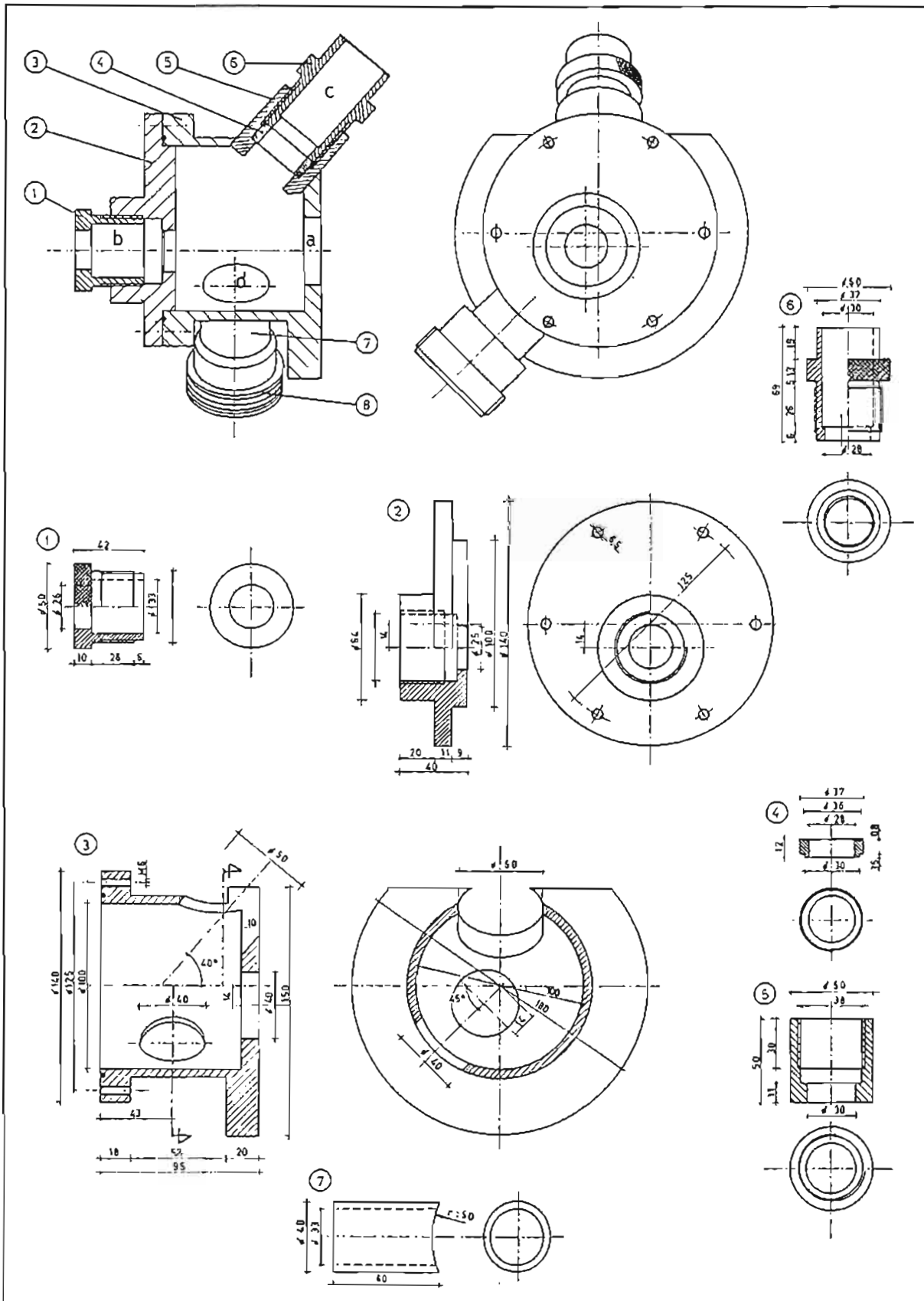


Foto 6 : Atriale kamer met mitraalklep gezien vanuit het ventrikel.



Figuur 5 : Planzicht, doorsnede en detailtekeningen van ventriculaire kamer.

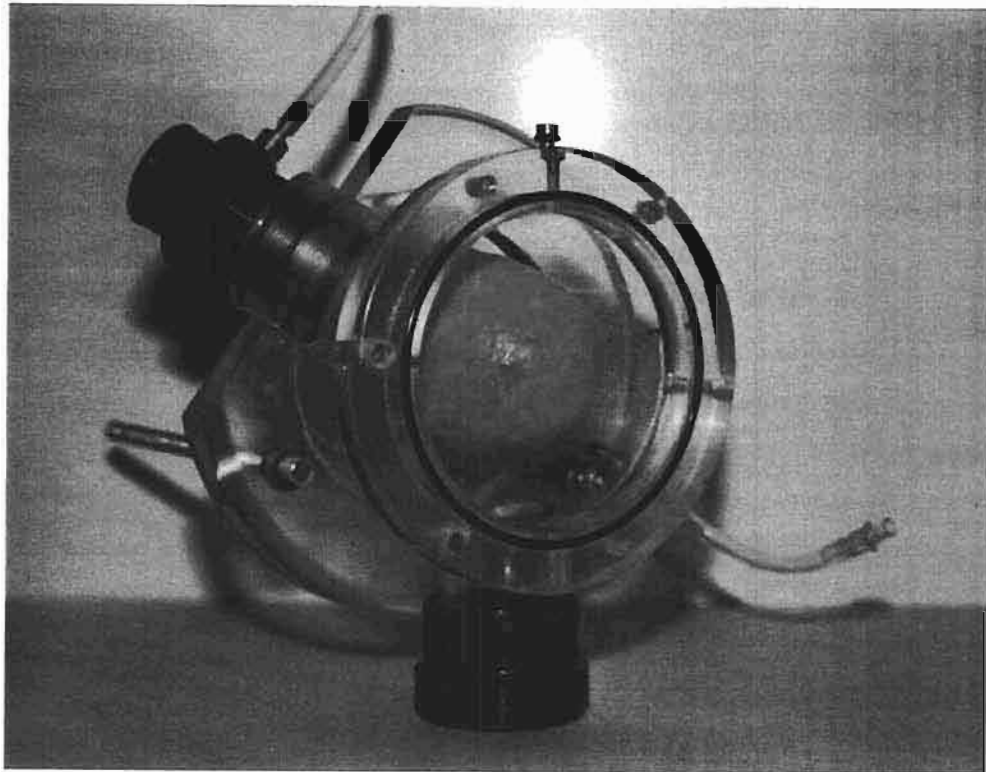


Foto 7 : Ventriculaire kamer met ventrikel.

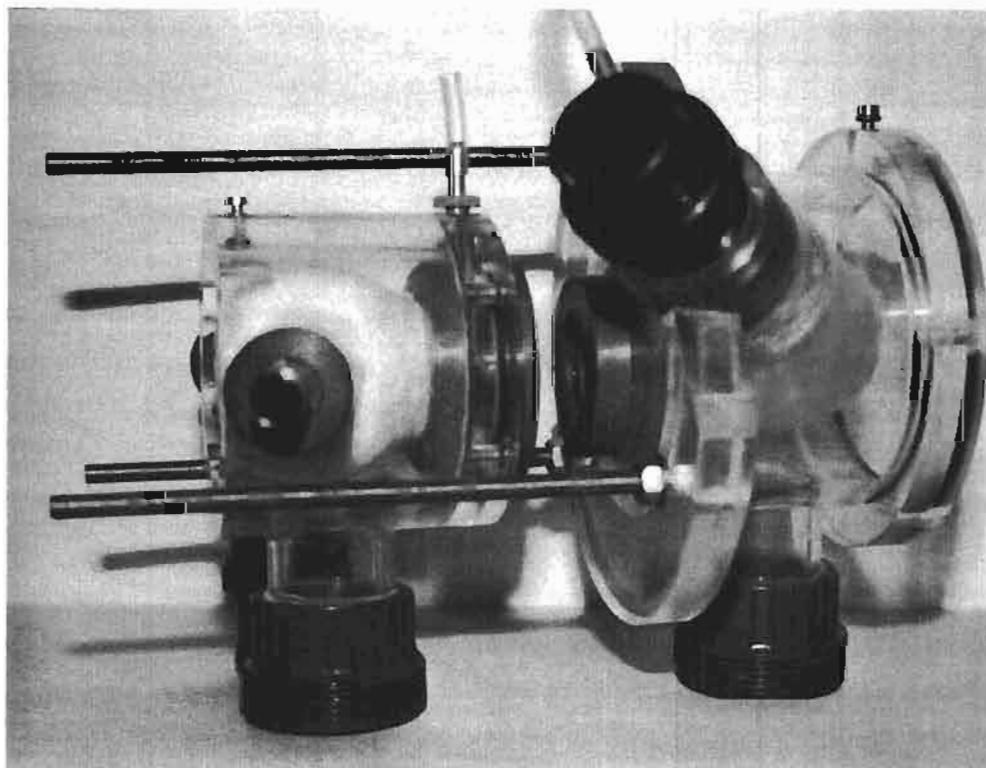


Foto 8 : Samenvoeging van atriale en ventriculaire kamer.

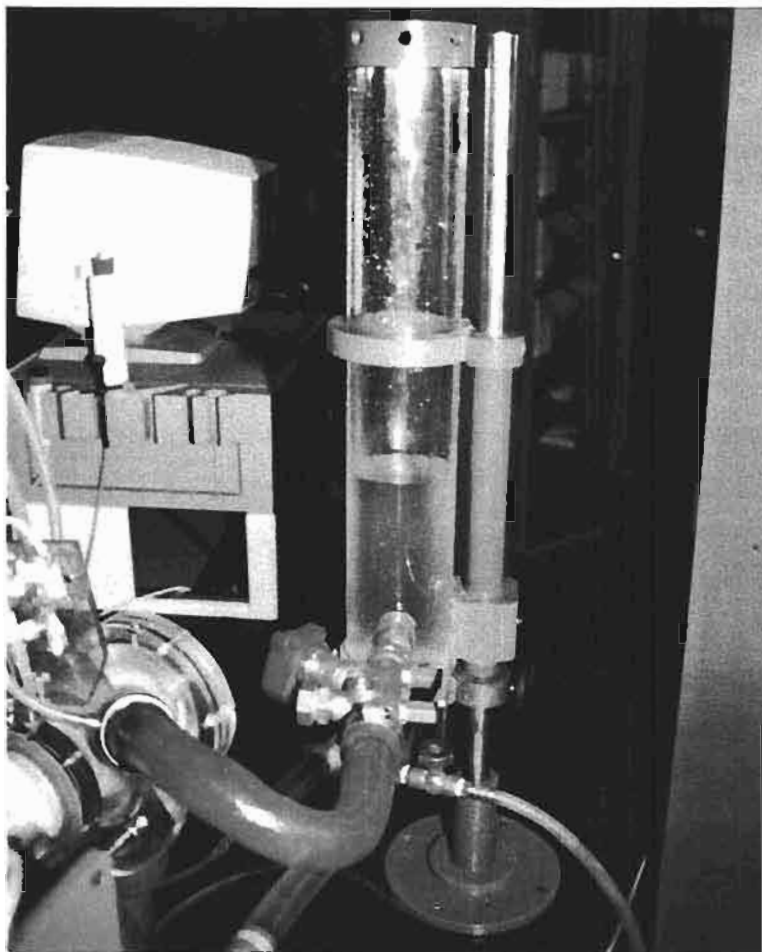


Foto 9 : Opwaarts reservoir.

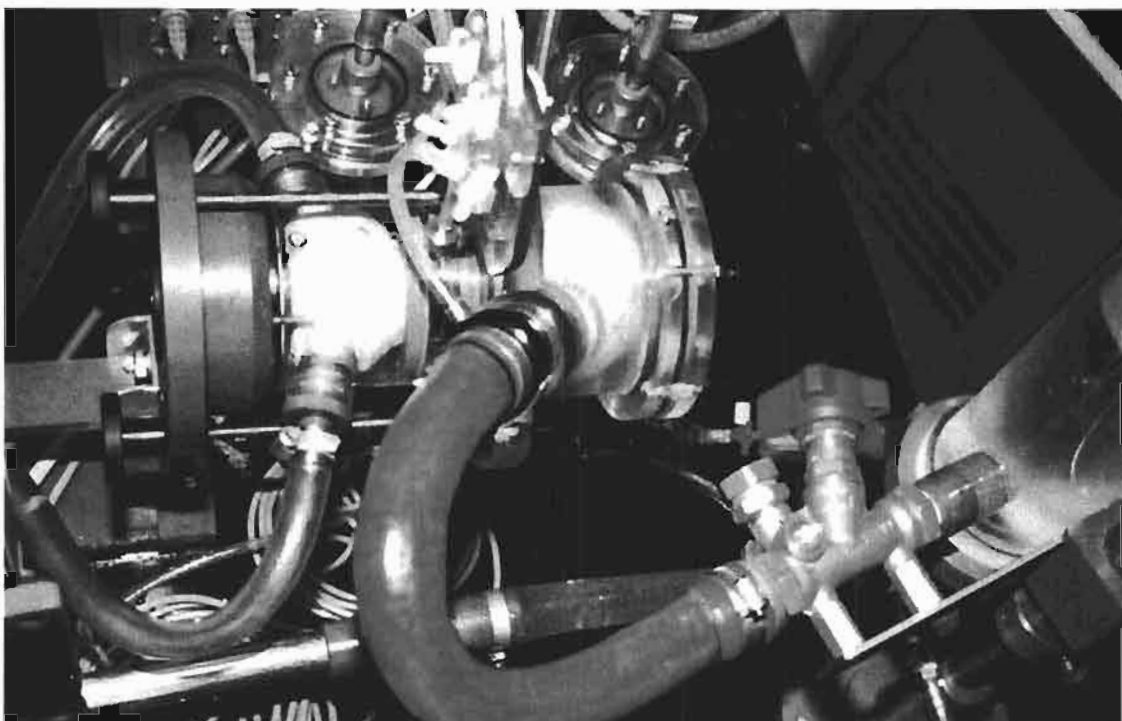
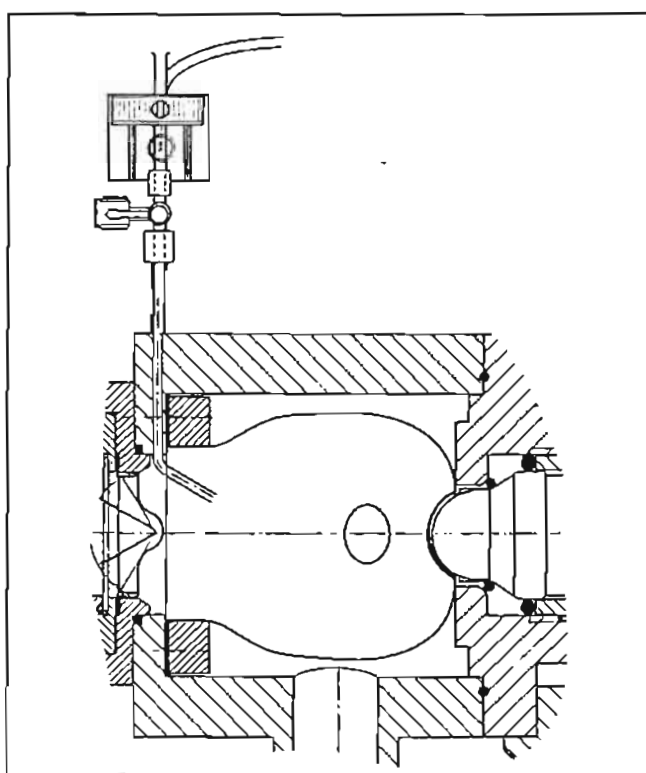


Foto 10 : Aorta en regelkraan tussen hartkamers en opwaarts reservoir.

### 3. METINGEN

#### 3.1. Drukmeting

De sturing van de hartsimulator vereist de continue meting van de atriale en ventriculaire druk. Klinische interpretatie van de gemeten data vergt ook de permanente kennis van de aortadruk. Bijgevolg zijn drie vloeistofgevulde druktransducers (Viggo Spectramed disposable DTX/plus-transducer) geïnstalleerd in het model : één in de atriale kamer (figuur 6), één in de ventriculaire kamer en één afwaarts de aortaklep.



Figuur 6 : Drukmeting in de atriale kamer.

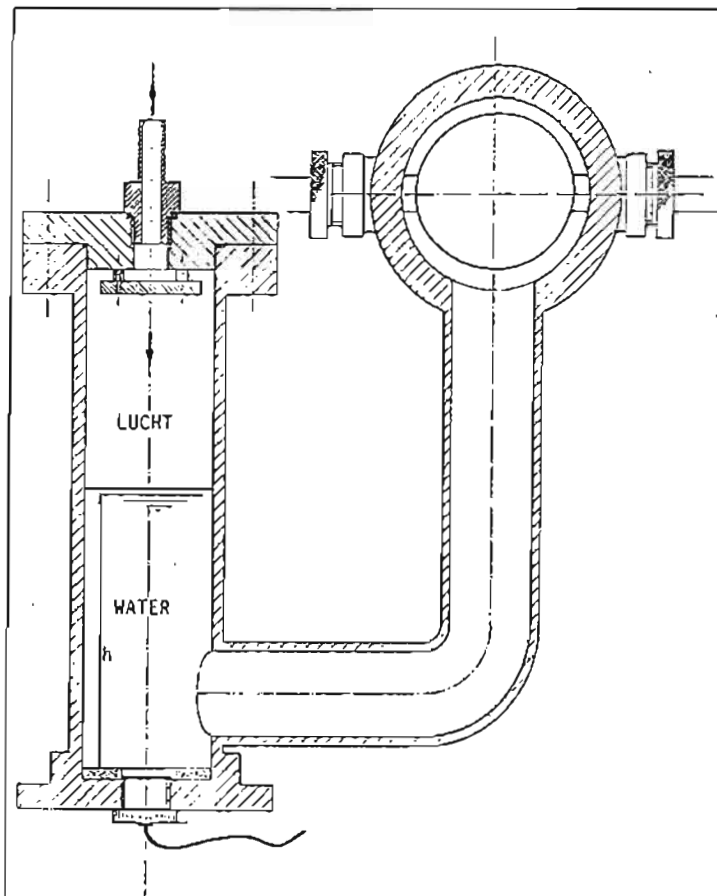
#### 3.2. Volumemeting

De sturing van het model vereist evenzeer een continue meting van het atriale en ventriculaire volume. Deze volumemeting geschiedt door beide hartkamers te verbinden met een communicerend reservoir (het zogenaamde volumemeting-reservoir) gevuld met water (figuur 7). In de bodem van het communicerend reservoir is een echo-transducer gemonteerd die gedurende de contractie en relaxatie van de hartkamers continu de waterhoogte in het

reservoir meet : het uitgezonden ultrageluid wordt gereflecteerd op het lucht-water contactoppervlak zodat uit de meting van het tijdsverschil tussen uitgezonden en gereflecteerde golf de waterhoogte  $h$  in het reservoir wordt berekend en aldus de volumevariatie in de corresponderende hartkamer becijferd kan worden :

$$h = \frac{c\Delta t}{2}$$

met  $c$  de voortplantingssnelheid van ultrageluid in water. Daar voldoende hoge nauwkeurigheid vereist is, wordt 3 MHz gebruikt. De bodem van het communicerende reservoir wordt rond de echo-transducer bedekt met een ringvormige spons om meervoudige reflecties te absorberen.



Figuur 7 : Volumemeting in een hartkamer.

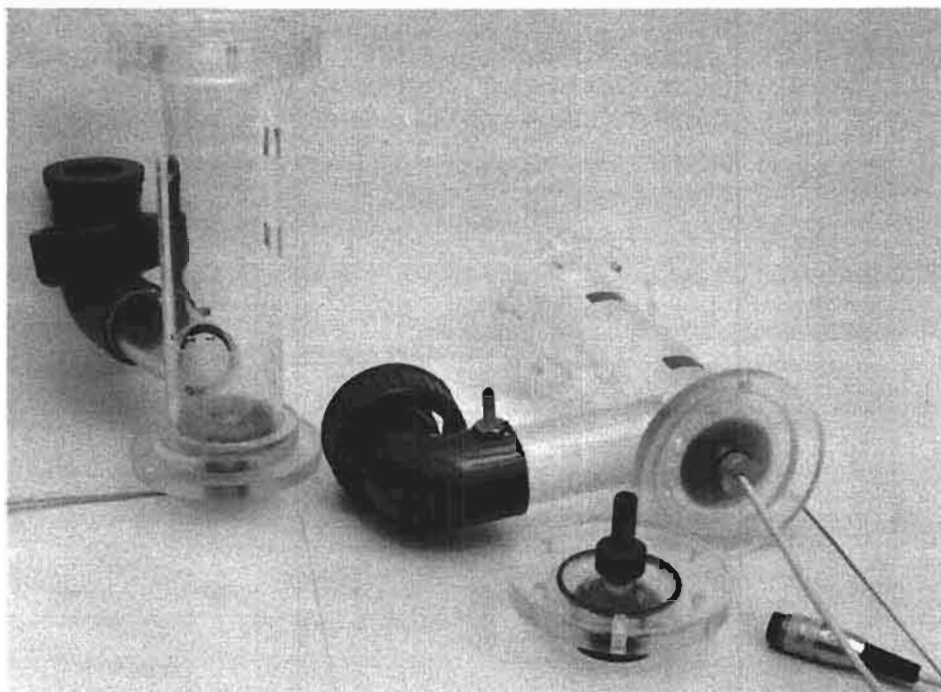


Foto 11 : Volumemeting-reservoirs.

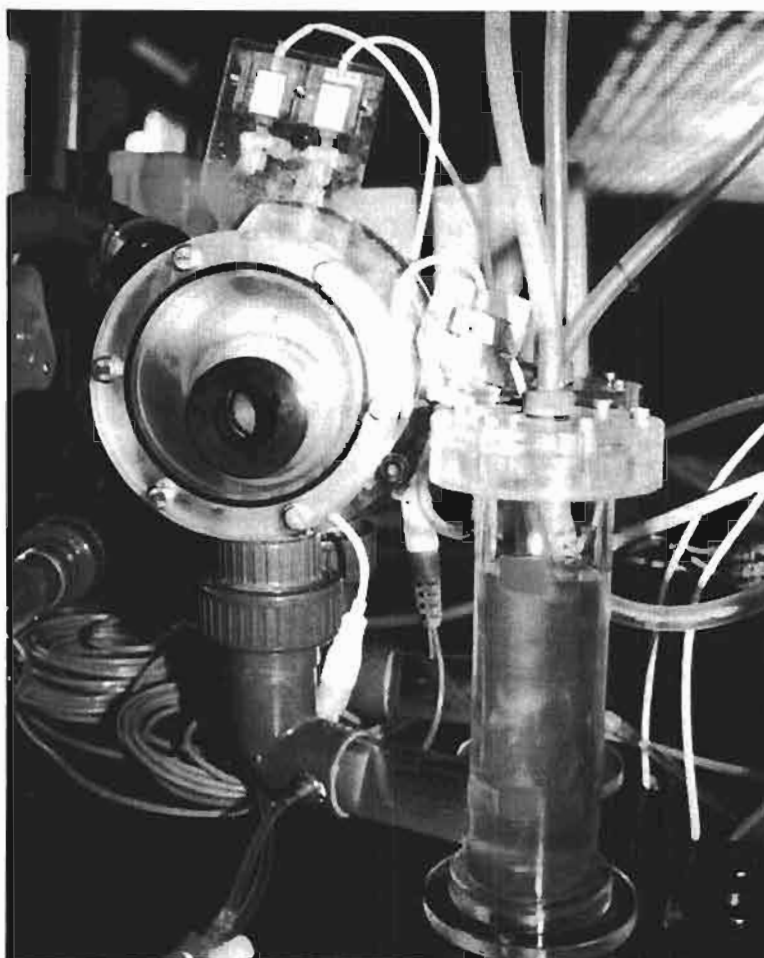


Foto 12 : In-vitro meting van het linker ventriculaire volume.

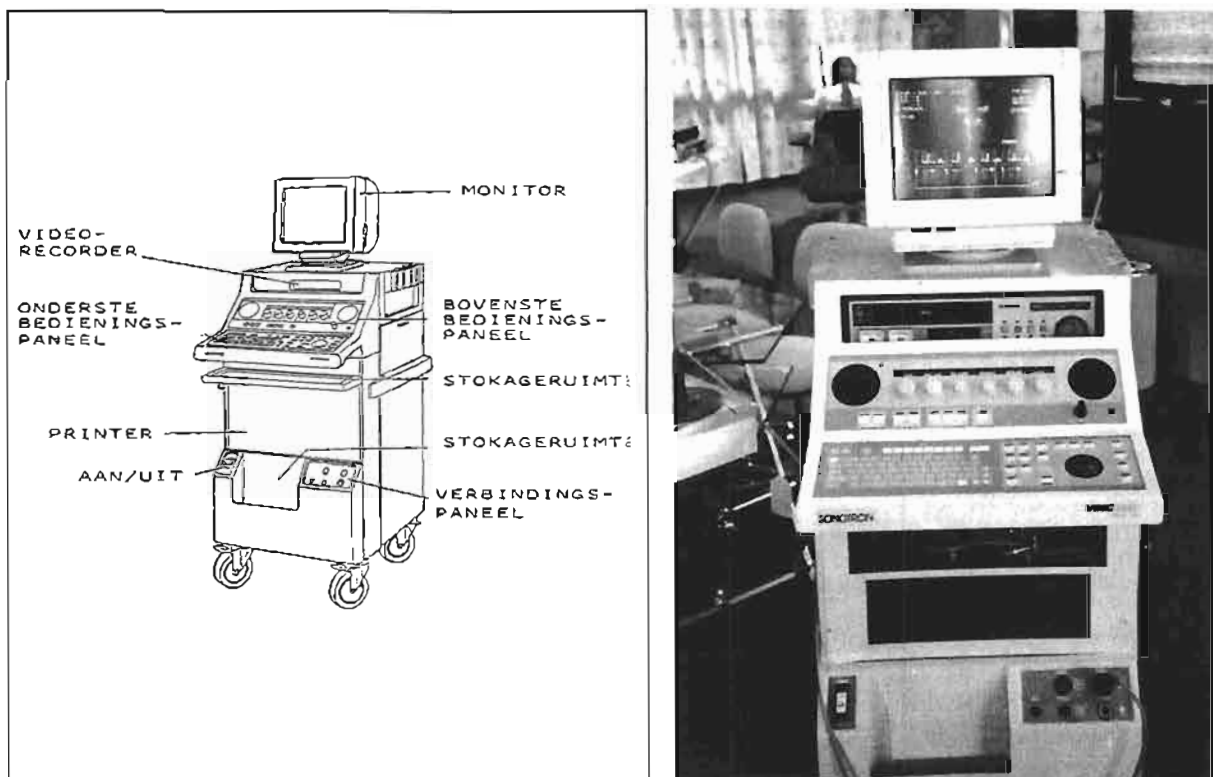


### 3.3. Debietmeting

Het testen van kunstmatige hartkleppen in mitraalpositie vereist de beschikbaarheid van een debietmeter rond de mitraalklep. Bij afwezigheid van dergelijke ultrasone of elektromagnetische debietmeter kan het debiet berekend worden uit de volumevariatie van het ventrikel. Voor de metingen uitgevoerd in het kader van dit onderzoek is zowel rond de mitraal- als rond de aortaklep een ultrasone debietmeter (Transonic Medical Flowmeter) geïnstalleerd.

### 3.4. Echografie

Voor iedere meetsessie wordt bij de firma Sonotron een Vingmed CFM 750 kleuren Echo-Doppler ontleend. Dit toestel laat alle vormen van echografisch onderzoek toe : M-mode, twee-dimensionale, Doppler en kleuren echografie. Tevens bestaat de mogelijkheid om ogenblikkelijk de geregistreerde data te transfereren naar een Macintosh computer met bijhorende optische geheugen-schijf (OptiXchange-940, 1 GByte).



Figuur 8, foto 13 : Vingmed CFM 750 Echo-Doppler.

#### 4. STURING VAN DE HARTSIMULATOR

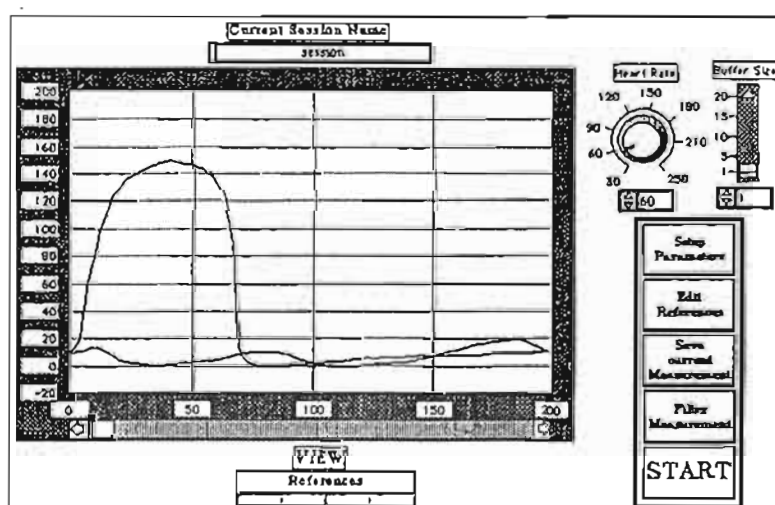
##### 4.1. Algemeen

De energie nodig voor de beweging van het hartmodel wordt geleverd door een compressor ( $p_{\max} = 8$  bar,  $Q_{\max} = 210$  l/min). De toegevoerde perslucht wordt afzonderlijk voor de atriale en ventriculaire kamer gedoseerd via een gebreveteerd regelmechanisme. De perslucht wordt tevens gebruikt voor de werking van een vacuümpomp zodat zowel over- als onderdruk aangeboden kan worden aan de opwaartse uiteinden van beide volumemeting reservoirs. Overdruk doet de waterkolom dalen en veroorzaakt contractie van de hartkamers, terwijl onderdruk de waterkolom aanzuigt en de hartkamers laat relaxeren. Het geheel wordt gestuurd door een Macintosh 2 ci-computer (processor 25 Mhz, 8 Mbyte RAM) voorzien van een multifunctionele analoge, digitale en timing in- en uitvoerkaart (NB-MIO-16). Het bijhorend softwarepakket is LabVIEW. Deze instrumentatiesoftware laat toe op een zeer gebruikersvriendelijke en overzichtelijke wijze de gewenste toepassing te implementeren.

Een atriale en een ventriculaire drukcurve gedurende één hartslag wordt opgelegd. Dit drukverloop kan ofwel in-vivo gemeten zijn met behulp van catheters, ofwel het resultaat zijn van een mathematische computersimulatie, ofwel een zelf getekend verloop zijn. De drukcurven worden via een datafile ingegeven. De operator dient op te geven bij welk hartritme de hartsimulator dient te werken. Eens het model gestart, wordt de druk in de beide hartkamers gemeten, vergeleken met de gewenste druk en gecorrigeerd. Gedurende één run worden continu de drukken (atrium, ventrikel en aorta) en de volumevariatië (atrium en ventrikel) gestockeerd (eventueel samen met de ultrasone debietmetingen). Deze metingen worden post-factum verwerkt. Bij onderbreking van een run kunnen de metingen gevisualiseerd worden : drukken in atrium, ventrikel en aorta, atriale en ventriculaire volume variaties en druk-volume verbanden (eventueel debietmeting). Tijdens een run kan de operator via de geïnstalleerde probes allerlei echografische metingen uitvoeren hetzij vanuit het apicale venster, hetzij vanuit de transoesofagale positie.

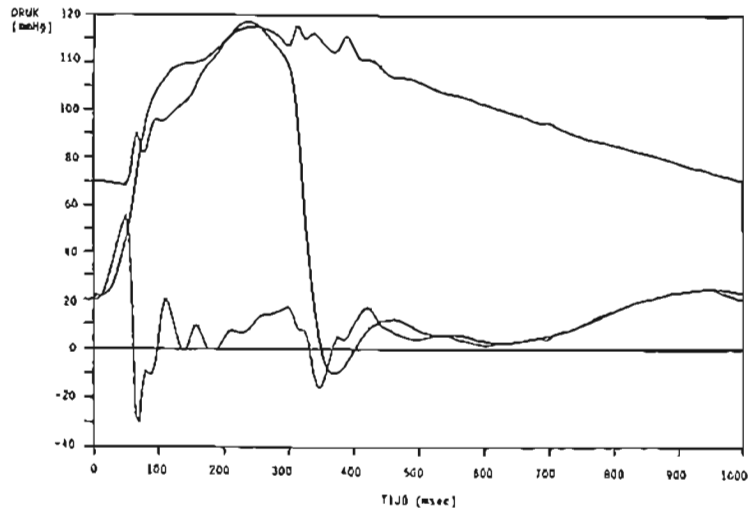
#### 4.2. Voorbeeld

Een "caged-ball"-klep van Starr Edwards (32 mm) is aangebracht in mitraalpositie. Een varkensklep 25 mm is geïnstalleerd in aortapositie om een natuurlijke aortaklep na te bootsen. Figuur 9 toont het gewenste atriale en ventriculaire drukverloop gedurende iedere hartslag. De ingestelde hartfrequentie is 60 slagen per minuut. Dit betekent dat de abciseenheid overeenstemt met 5 msec ( $200 = 1000$  msec). De ordinaatwaarden zijn uitgedrukt in mmHg. De regelkraan afwaarts de aorta wordt ingesteld op een diastolische druk van ongeveer 70 mmHg. Voor de aanvang van de run wordt de statische vullingsdruk in atrium, ventrikel en aorta ingesteld op 12 mmHg.

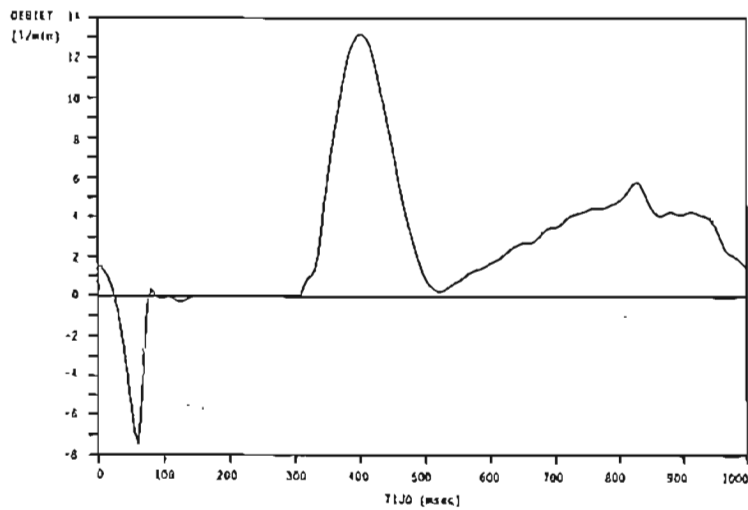


Figuur 9 : Opgelegde atriale en ventriculaire drukvariatie gedurende één hartslag.

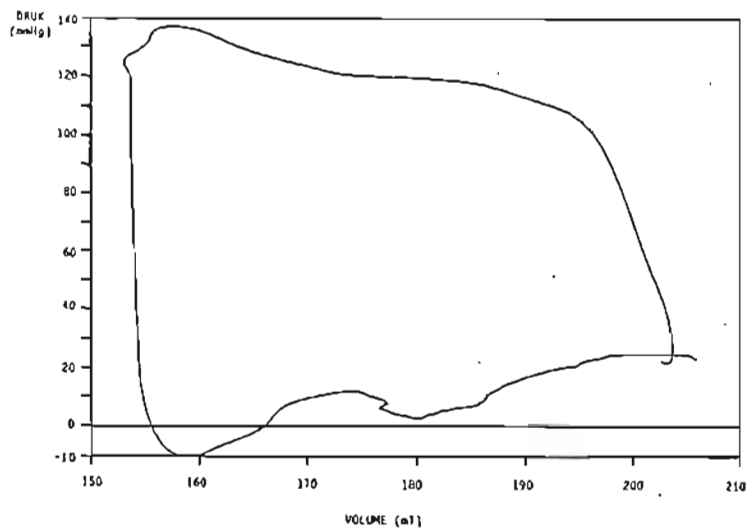
De meetresultaten zijn voorgesteld in de figuur 10. Figuur 10a toont de drukvariatie in het atrium, ventrikel en aorta gedurende één hartslag : systolische druk 135 mmHg, diastolische druk 70 mmHg. De diastole vangt aan op 360 msec ("cross-over" van atriale en ventriculaire druk). De middelste figuur toont het debiet gemeten met de ultrasone debietmeter. De kogelklep heeft een groot sluitingsvolume (3 ml) maar nagenoeg geen lekvolume (0.18 ml). Het piekdebiet bedraagt 13.2 l/min tijdens de snelle vullingsfase. Gedurende de diastasis wordt het debiet bijna nul en stijgt tot 6 l/min tijdens de atriale contractie. Het ventriculair druk-volume diagram is afgebeeld in figuur 10c. Het eind-diastolisch en eind-systolisch volume zijn respectievelijk 203 ml en 153 ml, zodat het slagvolume 50 ml bedraagt. Dit betekent een hartdebiet van 3 l/min.



Figuur 10a : Drukmeting in atrium, ventrikel en aorta.



Figuur 10b : Mitraaldebitmeting.



Figuur 10c : Ventriculaire druk-volume diagram.

## 5. BESLUIT

Het is uiterst moeilijk om de complexe fysiologische omgeving die optreedt in het menselijk linkerhart en arterieel systeem nauwgezet te simuleren met een hartsimulator. Hierbij moet een nauwkeurige meting geschieden van de druk over en de stroming doorheen de klepprothesen. Deze moeilijkheidsgraad is weerspiegeld in de verschillende bestaande simulatiemodellen (hoofdstuk 16). Onderscheid dient gemaakt te worden tussen debietgecontroleerde modellen zoals deze van Gabbay, Walker, Fisher en een drukgestuurd model zoals dit van Yoganathan. Walker en Knott zijn de enigen die het linker ventrikel nauwgezet modelleren terwijl de andere onderzoekers zich tevreden stellen met een stijfwandige cilindrische kamer (Gabbay, Fisher, Yoganathan). Enkel Fisher bestudeert de klep daadwerkelijk in mitraalpositie.

De hartsimulator ontwikkeld aan het Laboratorium voor Hydraulica, RUG, is het enige computergestuurd in-vitro model dat toelaat de stroming doorheen kunstmatige hartkleppen in mitraal- en aortapositie te bestuderen met behulp van echografie. De stroming doorheen een kunstmatige hartklep in mitraalpositie kan zowel vanuit apicaal als transoesofagale venster worden gevisualiseerd. Deze hartsimulator is tevens enig in zijn soort doordat de morfologie van het linker atrium en ventrikel natuurgetrouw worden nagebootst en bovendien doordat beide kamers afzonderlijk gestuurd worden.

## HOOFDSTUK 18

---

### VERGELIJKENDE STUDIE VAN DE SORIN BICARBON- EN DE SAINT JUDE MEDICAL "BILEAFLET"-KLEP

---

#### 1. DOEL

Het doel van dit hoofdstuk bestaat erin de recent ontwikkelde mechanische Sorin Bicarbon "bileaflet" kunstklep te vergelijken met de Saint Jude Medical "bileaflet" kunstklep. Beide mechanische kunstkleppen worden voor een hechtingsring-diameter 31 mm vergeleken in zowel een stationaire als een pulserende stroming. De bekomen meetresultaten worden tenslotte vergeleken met beschikbare resultaten vermeld in de literatuur. In dit hoofdstuk wordt het gevolgde protocol (metingen en dataverwerking) in extenso uiteengezet.

#### 2. DEFINITIES

In dit hoofdstuk wordt voor de duidelijkheid en eenvoud gebruik gemaakt van afkortingen voor diverse grootheden. Deze worden vooraf gedefinieerd.

##### 2.1. Geometrie

HRD : hechtingsring-diameter [mm] :  
de uitwendige diameter van de kunstmatige hartklep inclusief de hechtingsring;

D : klepdiameter [mm] :  
de diameter van de cirkelvormige behuizing van de kunstmatige hartklep;

KO : klepoppervlakte [cm<sup>2</sup>] :  
de oppervlakte overeenkomstig de hechtingsring-diameter :

$$KO = \frac{\pi(HRD)^2}{4}$$

GKO : geometrische kleppoppervlakte [ $\text{cm}^2$ ] :  
de theoretische kleppoppervlakte beschikbaar voor doorstroming,  
overeenkomstig de klepdiameter :

$$\text{GKO} = \frac{\pi D^2}{4}$$

EKO : effectieve kleppoppervlakte [ $\text{cm}^2$ ] :  
de zogenaamde "werkelijke kleppoppervlakte" beschikbaar voor door-  
stroming, berekend met bijvoorbeeld de formule van Gabbay [4] :

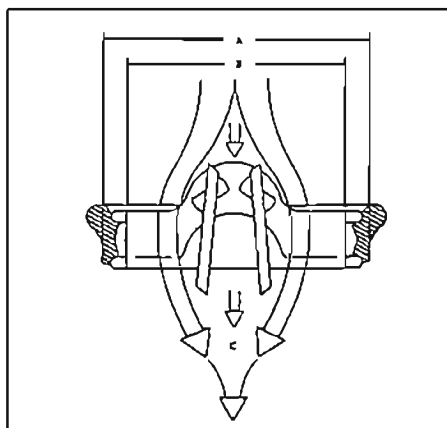
$$\text{EKO} = \frac{Q_{\text{rms}}}{51.6 \sqrt{\Delta p}}$$

waarin  $\overline{\Delta p}$  de gemiddelde diastolische drukgradiënt [ $\text{mmHg}$ ] en  $Q_{\text{rms}}$  het  
"root-mean-square" debiet uitgedrukt in [ $\text{ml/s}$ ] (zie 2.5.);

PI : performantie-index [-] :  
een maat voor de efficiëntie waarmede de hechtingsring-diameter  
aangewend wordt in de effectieve kleppoppervlakte :

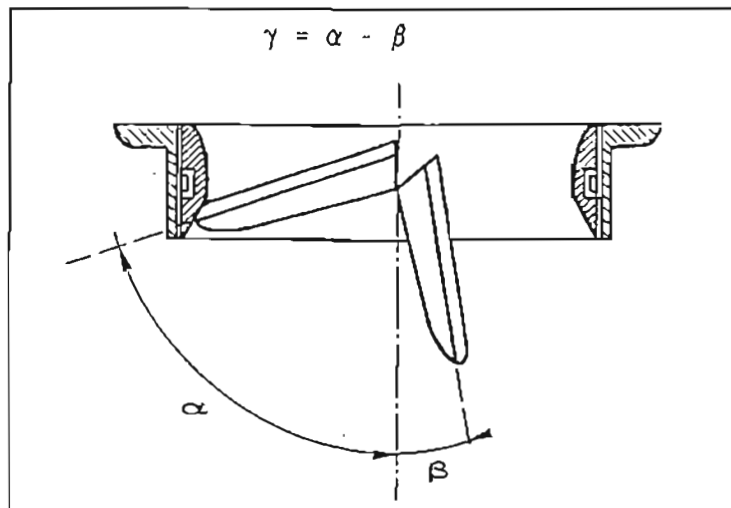
$$\text{PI} = \frac{\text{EKO}}{\text{KO}}$$

Deze index wordt gebruikt om de performantie van kleppen met  
verschillende afmetingen te vergelijken.



Figuur 1 : Vergelijking tussen (A) kleppoppervlakte (KO); (B) geometrische  
metrische kleppoppervlakte (GKO); (C) effectieve kleppoppervlakte (EKO).

$\gamma$  : openingshoek [graden] :  
 het verschil tussen de klepbladen in gesloten stand (hoek  $\alpha$  ten overstaan van de klepas) en in open stand (hoek  $\beta$  ten overstaan van de klepas) :



Figuur 2 : Positie van de klepbladen in gesloten (hoek  $\alpha$ ) en open stand (hoek  $\beta$ ).

## 2.2. Drukgradiënt

$\overline{\Delta p}$  : de gemiddelde diastolische drukgradiënt [mmHg]

$$\overline{\Delta p} = \frac{1}{T_d} \int_{T_d} (p_a - p_v) dt$$

waarin  $T_d$  : duur van de diastole,  $p_a$  : de linker atriale druk,  $p_v$  : de linker ventriculaire druk.

## 2.3. Ladingsverliescoëfficiënt

$\xi$  : de ladingsverliescoëfficiënt [-] :  
 De ladingsverliescoëfficiënt wordt gedefinieerd, overeenkomstig Klimes [8], als :

$$\xi = \frac{\overline{\Delta p}}{\frac{\rho \bar{v}^2}{2}}$$



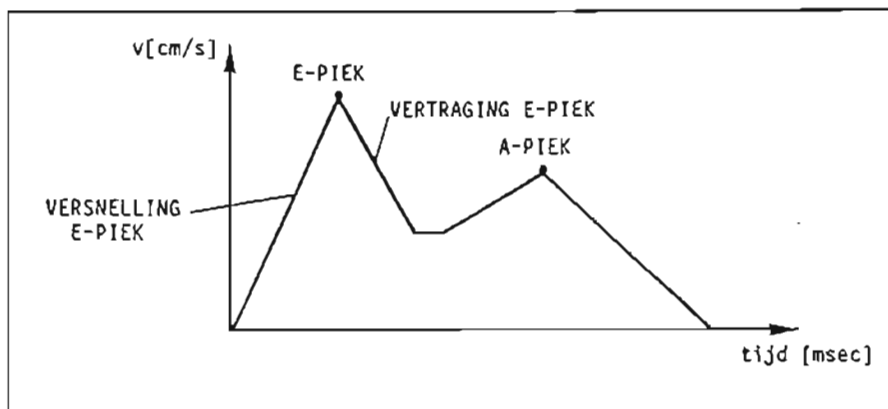
waarbij  $\bar{v}$  de gemiddelde transmitraalsnelheid en  $\rho$  het soortelijk gewicht van bloed ( $1050 \text{ kg/m}^3$ ) voorstellen. Deze ladingsverliescoëfficiënt kan ook berekend worden via

$$\xi = \left(1 - \frac{KO}{\psi EKO}\right)^2$$

waarbij  $\psi$  de contractiecoëfficiënt voorstelt.

## 2.4. Snelheid

Een voorbeeld van gemeten snelheidspatroon doorheen een mechanische kunstklep in mitraalpositie gedurende de diastole is voorgesteld in figuur 3. In de snelle vullingsfase opent de klep eerst snel en sluit daarna gedeeltelijk (de "E-piek"). Na de diastasis heropent de klep ten gevolge van de atriale contractie tot een maximale opening (de "A-piek"). Vervolgens sluit de klep.



Figuur 3 : Doppler snelheidsmeting.

Daar spectrale Doppler ogenblikkelijke snelheden meet, dienen deze omgezet te worden in een gemiddelde snelheid  $\bar{v}$ . Hiertoe wordt onder andere de oppervlakte onder het gemeten snelheidsprofiel tijdens één hartslag berekend, de zogenaamde "velocity-time-integral" of kortweg VTI. Het resultaat van de integratie uitgedrukt in centimeter is equivalent met de afstand die een rode bloedcel doorstroomt gedurende één hartcyclus.

Het Reynoldsgetal wordt berekend als :  $Re = \frac{\bar{v}D}{\nu}$

waarin D de klepdiameter en  $\nu$  de kinematische bloedviscositeit ( $3 \cdot 10^{-3}$  Pa.s).  
De stroming is laminair als  $Re < 2000$  en turbulent als  $Re > 4000$ .

De vereenvoudigde Bernoulli vergelijking laat toe de gemiddelde drukgra-  
diënt over de klep te begroten via de gemiddelde snelheid :

$$\bar{\Delta p} = 4 \bar{v}^2$$

waarin  $\bar{\Delta p}$  en  $\bar{v}$  respectievelijk uitgedrukt worden in [mmHg] en [m/s].

## 2.5. Debiet

Q : debiet [l/min] : het netto voorwaarts volume ( $\Delta V$ ) per tijdseenheid  
( $\Delta t$ ) doorheen de hartklep :

$$Q = \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

Als  $\Delta t$  de tijdsperiode voorstelt van één hartslag dan is  $Q = HD$ ,  
het hartdebiet of hartminuutvolume;

$Q_{rms}$  : de "root-mean-square" waarde van het debiet [l/min] :

$$Q_{rms} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^N Q_j^2}{N}}$$

van N ogenblikkelijke debietwaarden  $Q_j$ ;

SV : slagvolume [ml] :  
het volume bloed geëjecteerd door het hart per hartslag;

RV : regurgitatievolume [ml] :  
de regurgitatie of het terugstromingsvolume voor een kunstmatige hartklep is de som van een sluitingsvolume en een lekvolume. Het sluitingsvolume ( $V_{sl}$ ) is het volume bloed dat terugstroomt doorheen de klep tijdens de klepsluiting (dynamische regurgitatie). Het lekvolume ( $V_l$ ) is het volume bloed dat terugstroomt doorheen de gesloten klep gedurende één hartslag (statische regurgitatie);

$$RV = V_{sl} + V_l$$

HD : hartdebiet [l/min] :  
het volume bloed geëjecteerd door het hart per tijdseenheid :

$$HD = (SV - RV) * HF$$

waarbij HF de hartfrequentie (aantal hartslagen/minuut).

Merk op dat overeenkomstig bovenvermelde definities het HD significant kan verschillen van het  $Q_{rms}$  bij een groot RV, aangezien RV opgeteld wordt bij de berekening van de  $Q_{rms}$  en afgetrokken wordt bij de berekening van het HD over een volledige hartslag.

### 3. GEOMETRISCHE KLEPOPPERVLAKTE

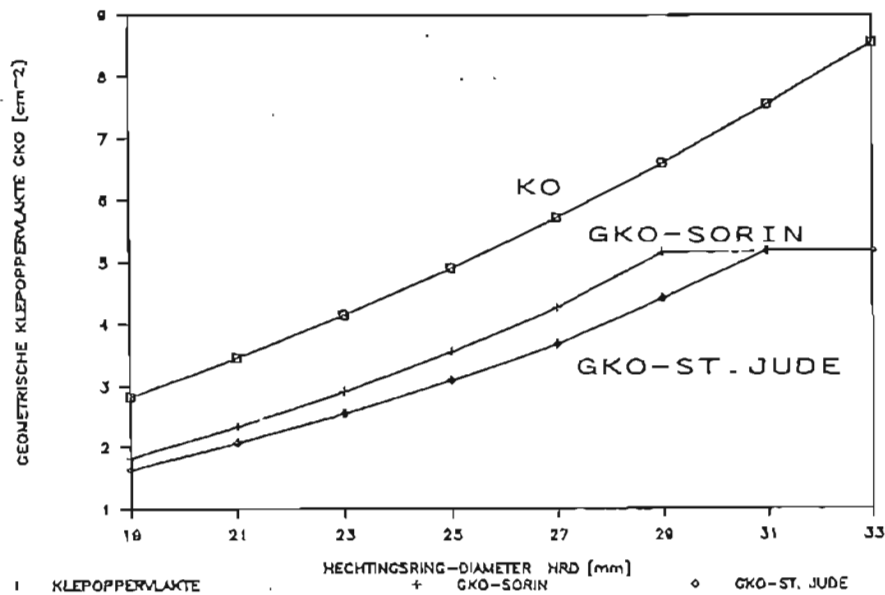
Producenten geven voor iedere beschikbare hechtingsring-diameter hetzij de overeenkomstige klepdiameter  $D$  [mm], hetzij de overeenkomstige geometrische kleppoppervlakte  $GKO$  [cm<sup>2</sup>] op. De tabellen 1 en 2 vermelden de waarden voor respectievelijk de Sorin Bicarbon en de St. Jude Medical "bileaflet"-klep. De geometrische kleppoppervlakten zijn ten overstaan van de kleppoppervlakte voor de verschillende hechtingsring-diameters voorgesteld in figuur 4. Hieruit volgt dat de geometrische kleppoppervlakte voor de St. Jude klep kleiner is dan voor de Sorin klep op de twee grootste diameters (31 en 33 mm) na, waar beide geometrische kleppoppervlakten nagenoeg dezelfde zijn.

SORIN BICARBON			
HRD [mm]	D [mm]	KO [cm <sup>2</sup> ]	GKO [cm <sup>2</sup> ]
33	25.60	8.55	5.15
31	25.60	7.55	5.15
29	25.60	6.61	5.15
27	23.30	5.73	4.26
25	21.26	4.91	3.55
23	19.24	4.15	2.91
21	17.22	3.46	2.33
19	15.20	2.84	1.81
Openingshoek : $\gamma = \alpha - \beta = 70^\circ - 10^\circ = 60^\circ$			

Tabel 1 : Geometrische afmetingen van de Sorin Bicarbon kleppen.

ST. JUDE MEDICAL			
HRD [mm]	D [mm]	KO [cm <sup>2</sup> ]	GKO [cm <sup>2</sup> ]
33	25.68	8.55	5.18
31	25.68	7.55	5.18
29	23.70	6.61	4.41
27	21.62	5.73	3.67
25	19.84	4.91	3.09
23	18.02	4.15	2.55
21	16.20	3.46	2.06
19	14.41	2.84	1.63
Openingshoek : $\gamma = \alpha - \beta = 90^\circ - 5^\circ = 85^\circ$			

Tabel 2 : Geometrische afmetingen van de St. Jude Medical kleppen.



Figuur 4 : Vergelijking van de geometrische klepoppervlakte (GKO) van de Sorin en de St. Jude klep ten overstaan van de klepoppervlakte (KO).

De effectieve klepoppervlakte is afhankelijk van het hartdebiet en de gemiddelde diastolische drukgradiënt. Hiervoor verwijzen wij naar punt 5.1. : Overzicht van resultaten uit de literatuur.

De klepdiameter van de beschikbare exemplaren is respectievelijk 25.6 mm (Sorin Bicarbon) en 26.0 mm (Saint Jude Medical).

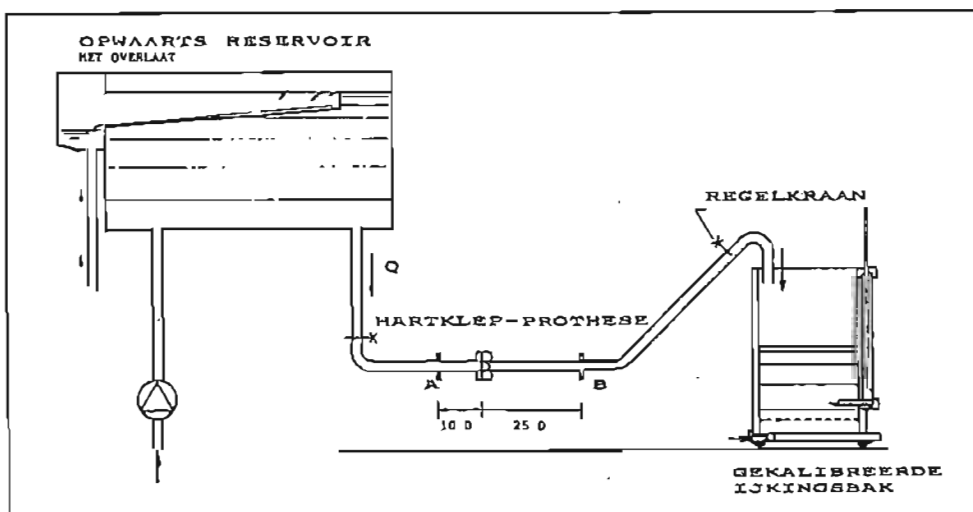
## 4. STATIONAIRE STROMING

### 4.1. Inleiding

Voor de Sorin Bicarbon (SO) en de St. Jude Medical (SJM) is het drukverlies over de klep bepaald in een stationaire stroming en dit zowel in de normale voorwaartse als in de tegenstroomrichting. Bedoeling is voor beide kleppen een druk-debiet verband op te stellen. De metingen resulteren in een kwalitatieve en kwantitatieve beschrijving van de weerstand en het lekdebiet doorheen de kleppen in een stationaire omgeving. De bekomen resultaten worden vergeleken met analoge metingen uitgevoerd door Reul [13], 1992.

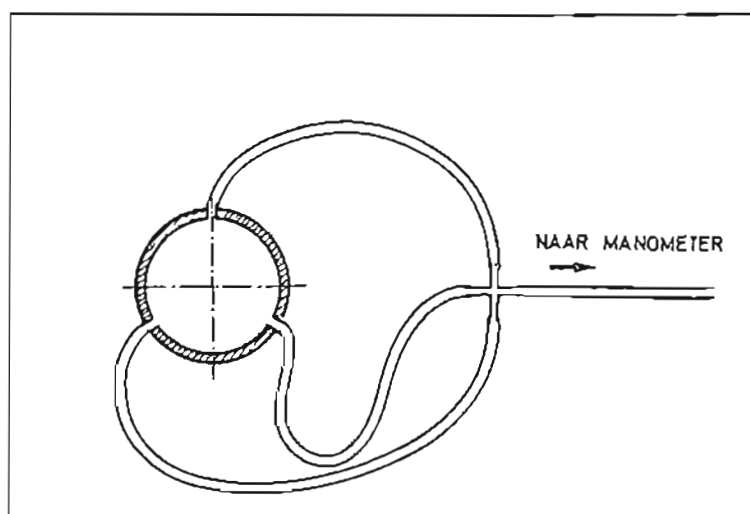
### 4.2. Testopstelling

Bij de metingen uitgevoerd in het Laboratorium voor Hydraulica is gebruik gemaakt van de bestaande laboratoriuminfrastructuur. De kunstmatige hartklep wordt in verticale positie ingebouwd in een horizontale leiding (diameter 32 mm) aangesloten op een opwaarts reservoir met een constante waterhoogte. De leiding mondt afwaarts uit in een gekalibreerde ijkingsbak (figuur 5). Aangezien gebruik wordt gemaakt van een hooggelegen opwaarts reservoir met constante waterhoogte, stroomt het water gravitair en met een constante snelheid door de leiding en bijgevolg door de hartklep-prothese.



Figuur 5 : Testopstelling Laboratorium voor Hydraulica voor drukverliesmetingen over een hartklep-prothese.

Met behulp van een afsluitkraan wordt het debiet ingesteld. Het debiet wordt, met behulp van de ijkingsbak, op volumetrische wijze gemeten. De fout op de debietmeting is kleiner dan 0.5 %. Dit debiet is het werkelijke debiet dat in permanent regime doorheen de kunstmatige hartklep stroomt. De klep wordt geplaatst in een speciaal hulpstuk zodat een optimale positionering verzekerd is. Opwaarts en afwaarts van de klep zijn in de leiding meetpunten aangebracht waartussen de drukverliezen gemeten worden : meetpunt A : 10 diameters opwaarts, meetpunt B : 25 diameters afwaarts de kunstmatige hartklep (zie figuur 5). Deze meetpunten A en B worden door middel van dunne flexibele leidingen aangesloten op een manometer. In elk van de meetpunten wordt de gemiddelde druk bepaald. Deze bekomt men door in elk meetpunt drie aftakkingspunten te voorzien verdeeld over de omtrek van de buis, deze drie punten met elkaar te verbinden door middel van dunne flexibele leidingen en het verbindingspunt aan te sluiten op de manometer (figuur 6).



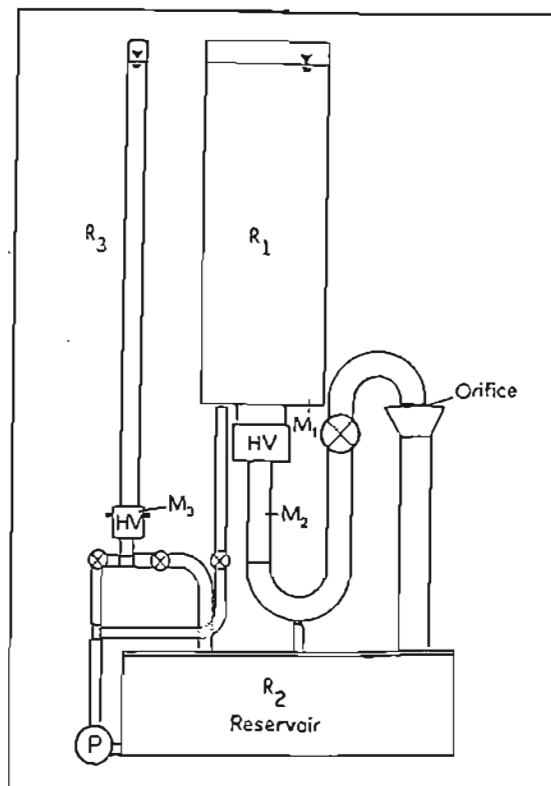
Figuur 6 : Meting van de gemiddelde druk in een meetpunt.

Aangezien de drukverliezen bij een normale positie van een mechanische kunstklep klein zijn (enkele mmHg), worden zij gemeten met watergevulde manometers. Het gemeten drukverschil in millimeter waterkolom wordt omgezet in millimeter kwikdruk via deling door 13.577. Bij labotemperatuur 20° C geldt immers :

$$\frac{\rho_{\text{Hg}}}{\rho_{\text{H}_2\text{O}}} = \frac{13.550 \text{ kg/m}^3}{998 \text{ kg/m}^3} = 13.577$$

Voor de bepaling van het lekdebiet wordt de klep omgekeerd geplaatst in het hulpstuk (tegen de stroming in). De metingen verlopen analoog als hiervoor beschreven. Daar de benodigde drukverschillen hoog zijn (tot 200 mmHg) wordt het drukverschil gemeten met een kwikgevulde differentiaalmanometer.

De opstelling gebruikt door Reul is voorgesteld in figuur 7. De klep  $HV_1$  wordt geplaatst in horizontale positie in een verticale leiding onder een reservoir gevuld met water (reservoir  $R_1$ ). De drukval over de klep wordt gemeten in meetpunt  $M_1$  (2 diameters opwaarts de klep) en in meetpunt  $M_2$  (4 diameters afwaarts de klep). Het debiet wordt berekend uit de snelheidsdaling van het reservoirniveau 1. Voor de bepaling van het lekvolume wordt de klep omgekeerd geplaatst in  $HV_2$ . De waterkolom  $R_3$  is gevuld tot een hoogte van 2.45 m (= 180 mmHg). Van zodra de afwaartse kraan geopend wordt, stroomt een lekdebiet doorheen de klep. De druk wordt gemeten in  $M_3$  en het debiet wordt berekend uit  $dp/dt$ .



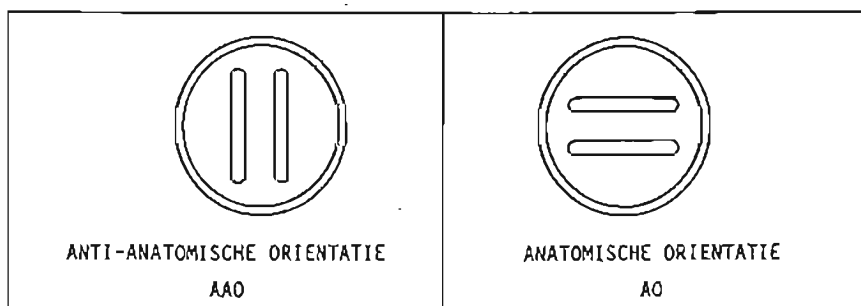
Figuur 7 : Opstelling voor de bepaling van drukverliezen over hartklep-prothesen volgens Reul [13].



### 4.3. Meetresultaten

Eerst wordt voor verschillende debieten het drukverlies tussen de twee meetpunten A en B gemeten over het hulpstuk zonder inbouw van de hartklep-prothese. Daarna wordt de meting herhaald met de klep geplaatst in de leiding. Het verschil tussen beide meetresultaten geeft het werkelijke drukverschil over de klep. De herhaalbaarheid van de metingen is geverifieerd door alle metingen tweemaal uit te voeren op verschillende tijdstippen.

Beide kleppen zijn zowel in anti-anatomische oriëntatie AAO als anatomische oriëntatie AO geplaatst (figuur 8).

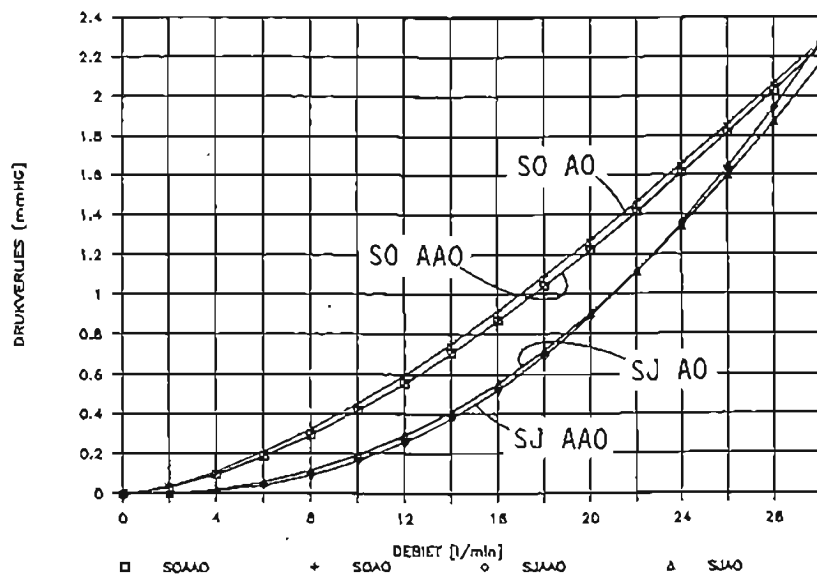


Figuur 8 : Kleporiëntatie in geopende stand in de meetopstelling.

De resultaten van de drukverliesmetingen tussen de meetpunten A en B over de beide kleppen voor de twee oriëntaties zijn weergegeven in figuur 9. Hieruit blijkt dat de geteste St. Jude Medical in stationaire omgeving een kleinere weerstand heeft dan de Sorin Bicarbon ongeacht de oriëntatie van de klep. De druk-debiet relaties zijn berekend in tabel 3 met het drukverlies  $\Delta p$  en het debiet  $Q$  respectievelijk uitgedrukt in [mmHg] en [l/min].

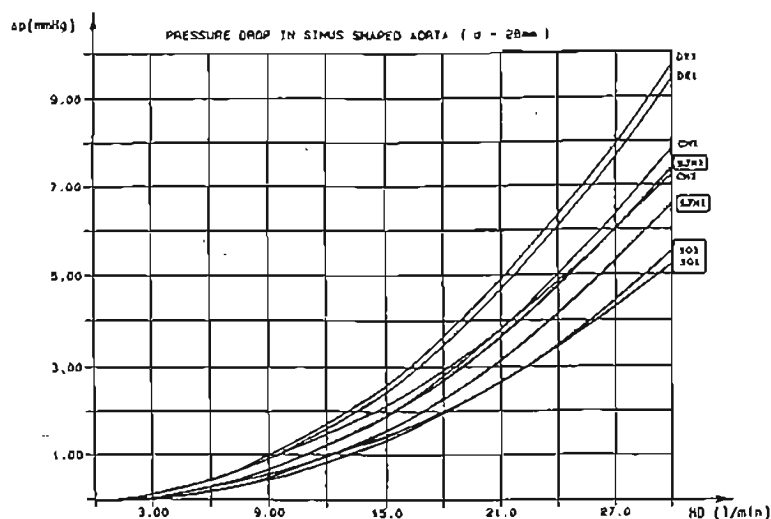
KLEP	ORIENTATIE	$\Delta p = A Q^B$	$Q = A' (\Delta p)^{B'}$
Sorin Bicarbon 31 mm	AAO	A = 0.0113 B = 1.562	A' = 17.59 B' = 0.640
	AO	A = 0.0139 B = 1.506	A' = 17.06 B' = 0.664
St. Jude Medical 31 mm	AAO	A = $3.039 \cdot 10^{-4}$ B = 2.664	A' = 20.895 B' = 0.375
	AO	A = $7.643 \cdot 10^{-4}$ B = 2.365	A' = 20.781 B' = 0.423

Tabel 3 : Berekende druk-debiet relaties bij stationaire stroming.



Figuur 9 : Drukverliesmeting over de Sorin Bicarbon en St. Jude Medical 31 mm bij stationaire stroming.

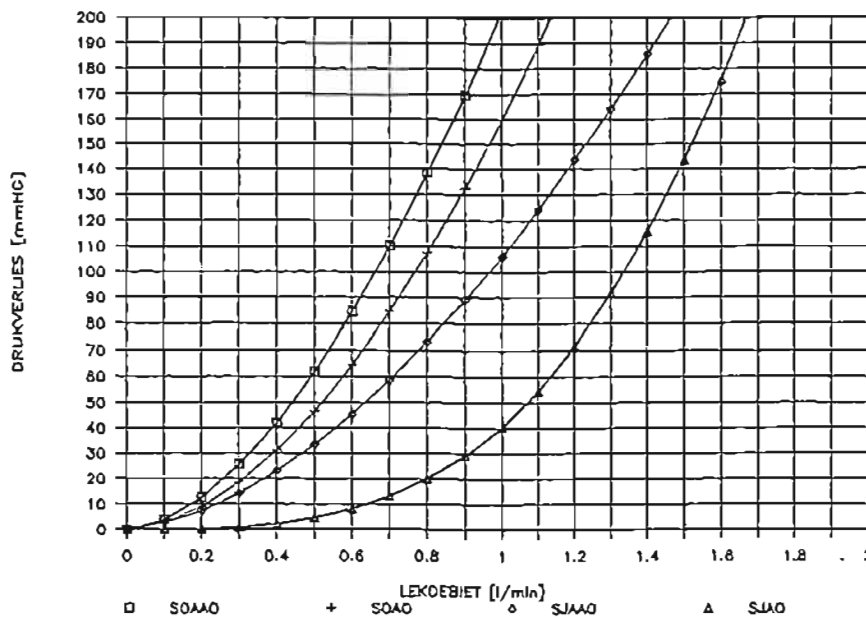
Dit resultaat is in tegenspraak met de resultaten van Reul vermeld in [13] (figuur 10) : de weerstand van de Sorinklep (SO1, SO2) is kleiner dan de weerstand van de St. Jude Medical (SJM1, SJM2). Deze drukverliesmetingen zijn echter uitgevoerd met 27 mm-kleppen in aortapositie wat zich vertaalt in hogere drukverschillen nodig voor eenzelfde debiet ten overstaan van 31 mm-kleppen. Daarenboven is geen informatie beschikbaar omtrent de oriëntatie van de kleppen in de testopstelling. De indices DE1, DE2, CM1, CM2 slaan op andere kunstkleppen.



Figuur 10 : Vergelijking druk-debiet relatie van onder andere Sorin (SO) en St. Jude Medical (SJM) 27 mm volgens Reul [13].

Voor normale debietwaarden tot 20 l/min lijkt de AAO, hydrodynamisch gezien, een betere keuze dan de AO daar een groter debiet stroomt doorheen de klep bij een gegeven drukgradiënt.

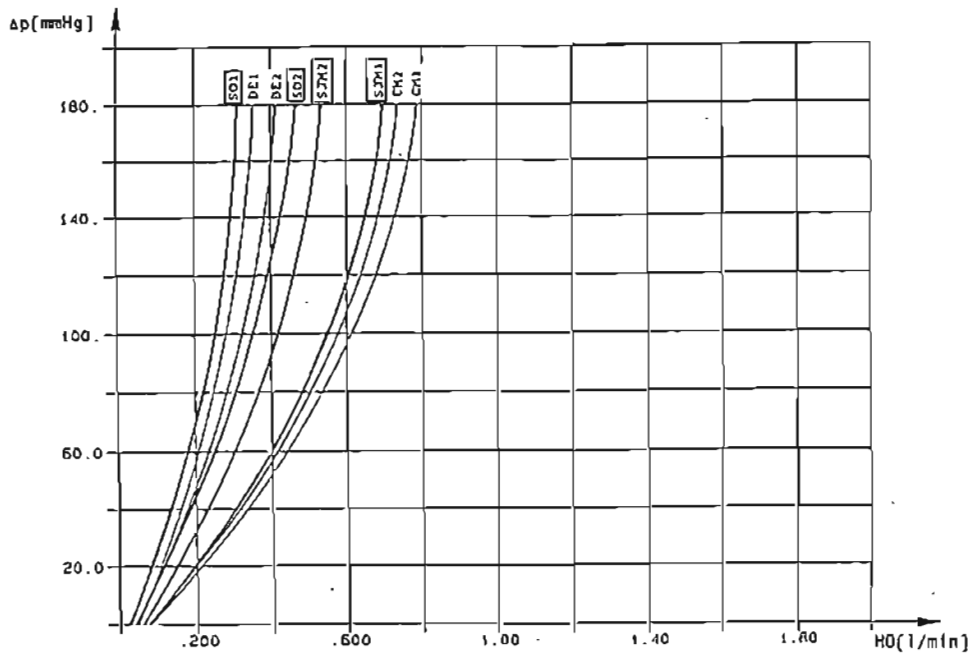
De lekverliesmetingen over de Sorin en de St. Jude Medical zijn voorgesteld in figuur 11 en tabel 4. De resultaten gepubliceerd in [13] zijn analoog : een veel groter lekdebiët over de St. Jude Medical ten overstaan van de Sorin (Figuur 12).



Figuur 11 : Lekverliesmeting over de Sorin Bicarbon en de St. Jude Medical 31 mm in stationaire stroming.

KLEP	ORIENTATIE	$\Delta p = A Q^B$	$Q = A' (\Delta p)^{B'}$
Sorin Bicarbon 31 mm	AAO	A = 203.34 B = 1.715	A' = 0.045 B' = 0.583
	AO	A = 160.10 B = 1.779	A' = 0.057 B' = 0.562
St. Jude Medical 31 mm	AAO	A = 106.22 B = 1.661	A' = 0.060 B' = 0.602
	AO	A = 40.610 B = 3.12	A' = 0.304 B' = 0.320

Tabel 4 : Berekende druk-lekdebiët relaties bij stationaire stroming.



Figuur 12 : Lekdebitmeting over Sorin (SO) en St. Jude Medical (SJM) 27 mm volgens Reul [13].

Voor beide kleppen is de regurgitatie doorheen de klep in AO veel groter dan doorheen de klep in AAO. Hieruit volgt de voorkeur voor een AAO voor deze mechanische kunstkleppen bij stationaire stroming.

#### 4.4. Besluit

Uit deze vergelijkende studie en de beschikbare literatuurgegevens volgt :

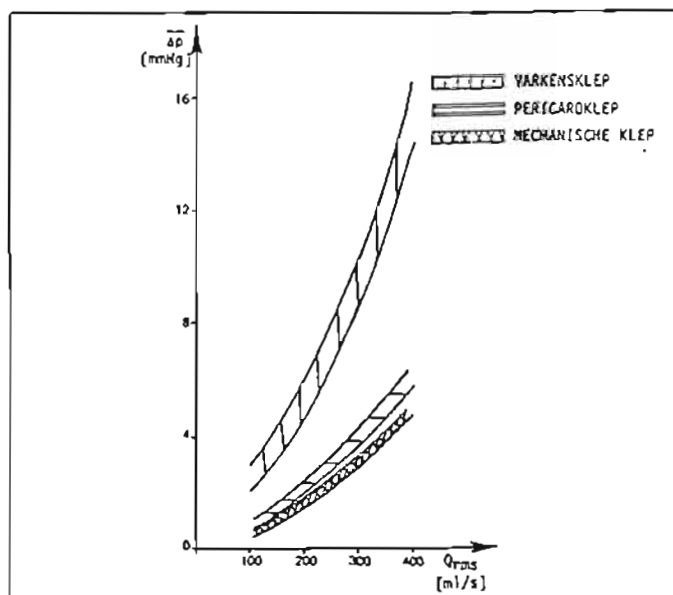
1. De Sorin Bicarbon is een "bileaflet"-klep met zeer lage weerstand, vergelijkbaar met de St. Jude Medical.
2. Het lekdebit doorheen de Sorin is kleiner dan doorheen de St. Jude Medical.
3. Metingen bij stationaire stroming tonen aan dat de klep bij voorkeur in anti-anatomische oriëntatie wordt geplaatst vanuit hydrodynamisch oogpunt : deze oriëntatie heeft zowel een lagere weerstand als een kleiner regurgitatievolume.
4. Een volledige vergelijkende klepstudie in stationaire omgeving vereist tenminste drie verschillende afmetingen en twee exemplaren van elk type.

## 5. PULSERENDE STROMING

### 5.1. Overzicht van resultaten uit de literatuur

#### 5.1.1. Fisher [2]

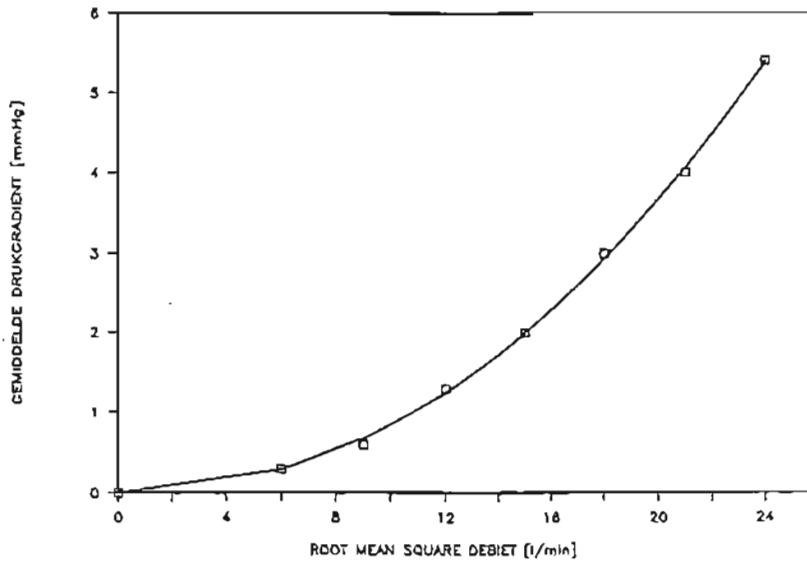
Fisher [2] bestudeert vijf kunstkleppen [Björk-Shiley convex-concave (BSCC); Björk-Shiley Monostrut (BSMS); St. Jude Medical (SJM); Duromedics (DM); Starr-Edwards (SE)], drie varkenskleppen [Carpentier-Edwards (CE); Hancock (H); Wessex Medical (WM)] en drie pericardkleppen [Ionescu-Shiley (IS); Hancock Pericardial (HP); Mitral Medical (MM)]. Alle klepprothesen hebben een hechtingsring-diameter van 29 mm en zijn getest in-vitro (zie Hoofdstuk 4.2.3.) in mitraalpositie. De relatie diastolische drukgradiënt  $\bar{\Delta p}$  en  $Q_{rms}$  is voorgesteld in de figuur 13 voor de drie types kleppen.



Figuur 13 :  $\bar{\Delta p}$  -  $Q_{rms}$  volgens Fisher [2].

De mechanische kleppen, op de Starr-Edwards klep na, vertonen een duidelijk lagere drukgradiënt dan de biologische kleppen bij ieder bestudeerd debiet. De pericardkleppen vertonen een iets hogere drukval dan de kunstkleppen. Niettemin suggereert de nauwe band voor elk kleptype dat de verschillen tussen de diverse uitvoeringen binnen eenzelfde type niet groot zijn. De volgorde is omgekeerd bij een rangschikking van de kleptypes volgens terugstroming : de totale terugstroming is het kleinst bij een varkensklep en het grootst bij een mechanische kunstklep. De terugstroming doorheen een pericardklep ligt tussen beiden in.

Figuur 14 toont de gemeten relatie  $\bar{\Delta p} - Q_{\text{rms}}$  voor een SJM-29 mm klep.



Figuur 14 :  $\bar{\Delta p} - Q_{\text{rms}}$  voor een 29 mm St. Jude Medical volgens Fisher [2].

#### 5.1.2. Reul [13] en Knott [9]

De enige studie tot op heden die de Sorin-Bicarbon vergelijkt met de St. Jude Medical is een studie van Reul [13] waarbij tien verschillende mechanische kleppen bestudeerd zijn : onder andere Sorin (SO); St. Jude Medical (SJM); Duromedics (DM); Björk-Shiley Monostrut (BSMS); Björk-Shiley convex-concave (BSCC). Deze studie vormt een aanvulling bij een vooraf gepubliceerde studie [9]. Alle klepdiameters zijn 27 mm. Een eerste bestudeerde parameter is de gemiddelde systolische drukgradiënt in aortapositie bij vier verschillende hartminuutvolumes : HMV : 3 l/min, 4.5 l/min, 6.5 l/min en 8 l/min (tabel 5). Een tweede parameter is het regurgitatievolume RV waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen sluitingsvolume ( $V_{s1}$ ) en lekvolume ( $V_l$ ) (tabel 6). Het regurgitatievolume wordt uitgedrukt in procent ten overstaan van het slagvolume (respectievelijk 43 ml, 64 ml, 93 ml en 114 ml voor een hartfrequentie van 70 slagen per minuut) (tabel 7).

HMV	SO [mmHg]	SJM [mmHg]	DM [mmHg]	BSMS [mmHg]	BSCC [mmHg]
3 l/min	0.5	1.0	1.6	1.6	2.0
4.5 l/min	1.0	1.8	3.2	2.9	3.8
6.5 l/min	1.4	3.4	5.6	5.0	6.2
8 l/min	2.5	4.5	7.4	6.5	8.2
$\overline{\Delta p}$	1.3	2.7	4.5	4.0	5.1

Tabel 5 : De systolische drukgradiënt [mmHg] in aortapositie volgens Reul [13].

HMV	SO [ml]	SJM [ml]	DM [ml]	BSMS [ml]	BSCC [ml]
SLUITINGSVOLUME $V_{sl}$ [ml]					
3 l/min	1.7	4.3	1.3	4.5	3.9
4.5 l/min	1.9	3.8	1.9	4.6	4.3
6.5 l/min	2.8	3.2	1.9	4.4	4.1
8 l/min	2.3	3.4	2.1	4.2	3.9
$\overline{V}_{sl}$		3.7	1.8	4.4	4.1
LEKVOLUME $V_l$ [ml]					
3 l/min	3.9	4.1	2.1	2.1	5.7
4.5 l/min	3.9	4.1	1.9	2.0	5.7
6.5 l/min	2.8	4.2	1.6	2.0	5.1
8 l/min	3.4	3.7	3.7	1.3	4.7
$\overline{V}_l$		4.0	1.7	2.0	5.3

Tabel 6 : Het sluitings- en lekvolume [ml] volgens Knott [9] en Reul [13].

REGURGITATIEVOLUME RV					
	SO [%]	SJM [%]	DM [%]	BSMS [%]	BSCC [%]
3 l/min	13	20	8	15	22
4.5 l/min	9	12	6	10	16
6.5 l/min	6	8	4	7	10
8 l/min	5	6	3	5	8

Tabel 7 : Regurgitatievolumule in [%] ten overstaan van het slagvolume volgens Knott [9] en Reul [13].

Tevens is er een gemiddelde ladingsverliescoëfficiënt bepaald :  $\xi_{SJM} = 2.3$ ;  $\xi_{DM} = 4.3$ ;  $\xi_{BSMS} = 3.6$  en  $\xi_{BSCC} = 4.4$ . Uit bovenstaande data kan men de vijf bestudeerde mechanische kleppen rangschikken volgens drie criteria :

- i) de gemiddelde systolische drukgradiënt  $\overline{\Delta p}$  :  
SO < SJM < BSMS < DM < BSCC
- ii) het regurgitatievolume RV :  
DM < SO < BSMS < SJM < BSCC
- iii) de gemiddelde ladingsverliescoëfficiënt  $\xi$  :  
SJM < BSMS < DM < BSCC

Uit bovenstaande volgt dat de classificatie volgens de gemiddelde drukgradiënt samenvalt met deze volgens de gemiddelde ladingsverliescoëfficiënt wat per definitie zo moet zijn. Door de grotere openingshoek en de dunnere klepbladen hebben de SO en de SJM een kleinere weerstand dan de DM. Dit vertaalt zich in een omgekeerde volgorde qua RV. Bovendien speelt de massa van de bewegende delen en de wrijving van het afsluitelement een rol bij de grootte van het sluitingsvolume en wordt het lekvolume beïnvloedt door de drukgradiënt, de duur van het sluiten en de afmetingen van het lekoppervlak. Dit laatste verschilt voor ieder exemplaar van hetzelfde type. Merk op dat de BSCC slecht scoort voor beide criteria.

### 5.1.3. In-vivo metingen

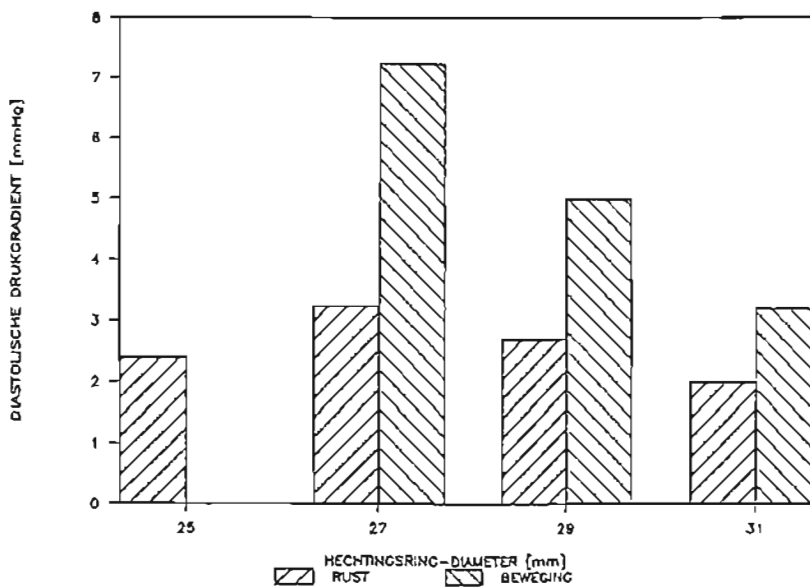
In de literatuur vindt men gemiddelde diastolische waarden voor de mitraalgradiënt gemeten in-vivo via cathetertechnieken [1,3,5,6,10,11]. De resultaten dienen opgesplitst te worden in metingen in patiënten in rust en metingen tijdens beweging (tabel 9) en figuur 15.

	SJM - 25 mm		SJM - 27 mm		SJM - 29 mm		SJM - 31 mm	
	RUST	BEWEGING	RUST	BEWEGING	RUST	BEWEGING	RUST	BEWEGING
$\overline{\Delta p}$ [mmHg]	2.40	-	3.25	7.25	2.7	5.0	2.0	3.2
$(\Delta p_{\min} - \Delta p_{\max})$	(1.4-3.3)	-	(2.0-6.8)	(3.6-10.9)	(1.8-3.5)	(3.6-6.4)	(1.6-2.4)	-
EKO [cm <sup>2</sup> ]	2.7	-	2.83	3.13	3.89	3.76	4.02	4.70
$(EKO_{\min} - EKO_{\max})$	(2.1-3.0)	-	(2.1-3.3)	(2.5-3.5)	(2.8-4.8)	(3.4-4.4)	(3.10-5.0)	(4.3-5.10)

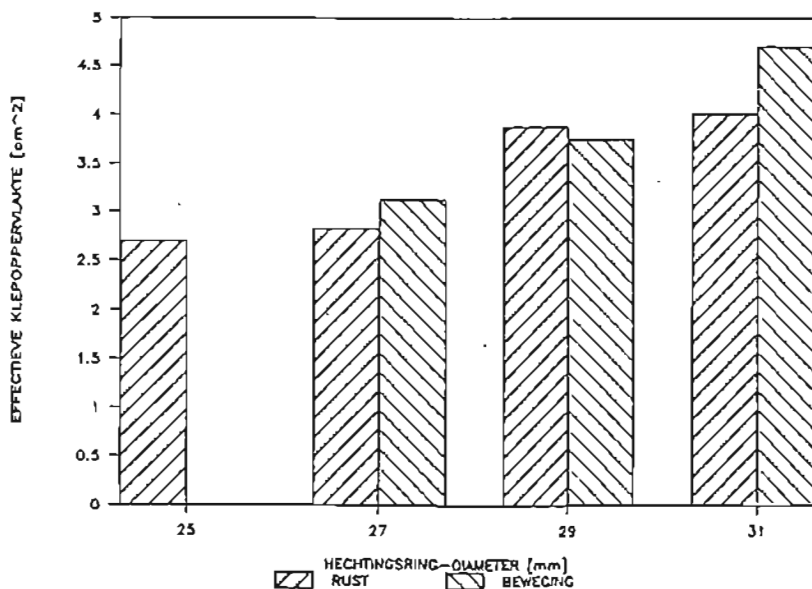
Tabel 9 : Gemiddelde diastolische drukgradiënt en effectieve mitraal-kleppoppervlakte gemeten in-vivo [1,3,5,6,10,11].



Hoe groter de hechtingsring-diameter, hoe kleiner het nodige drukverschil om een zeker debiet doorheen de klep te laten stromen. Bijgevolg is de gemeten gemiddelde klepgradiënt bij de SJM-25 mm vermoedelijk onjuist (figuur 15). In tabel 9 zijn ook de effectieve mitraalkleppervlakten getabelleerd. Ze zijn voorgesteld in figuur 16. Hoe groter de hechtingsring-diameter, hoe hoger de effectieve kleppervlakte om bij eenzelfde drukgradiënt een hoger hartminuutvolume te bekomen.



Figuur 15 : In-vivo gemeten diastolische drukgradiënt over St. Jude Medical kleppen.



Figuur 16 : In-vivo gemeten effectieve mitraalkleppervlakte van St. Jude Medical kleppen.

Bovenstaande resultaten worden bevestigd door het overzichtartikel van Rashtian e.a. [12]. Zij bestudeerden literatuurrezultaten over de Björk-Shiley convex-concave (BSCC), Starr-Edwards (SE), Medtronic-Hall (MH) en St. Jude Medical (SJM) zowel gemeten in-vivo als in-vitro. Uit hun studie volgt dat er twee belangrijke hemodynamische criteria voor de keuze van een kunstmatige hartklep zijn : de drukgradiënt en de terugstroming.

Voor de bovenvermelde hartklep-prothese in mitraalpositie bekomt men :

(i) volgens toenemende drukgradiënt (in-vivo en in-vitro) :

SJM < MH < BSCC < SE

(ii) volgens toenemende terugstroming (in-vivo) :

SE < BSCC < MH < SJM

De volgorde is volledig omgekeerd voor beide criteria. Tabel 10 geeft enkele waarden voor  $\bar{\Delta p}$ , EKO, HMV,  $Q_{rms}$  en de performantie index PI :

IN-VITRO ST. JUDE MEDICAL					
HRD [mm]	$\bar{\Delta p}$ [mmHg]	EKO [cm <sup>2</sup> ]	HMV [l/min]	$Q_{rms}$ [l/min]	PI [-]
29	4.9	3.4	5 - 7.2	20	0.52
31	3.0	4.1	5 - 7.2	20	0.54
IN-VIVO ST. JUDE MEDICAL					
HRD [mm]	$\bar{\Delta p}$ [mmHg]	EKO [cm <sup>2</sup> ]			PI [-]
29 Rust	2.13	2.8			0.42
Beweging	5.1	2.7			0.48
31 Rust	1.6	3.7			0.49
Beweging	3.3	4.2			0.68

Tabel 10 : In-vitro en in-vivo gemeten gemiddelde diastolische drukgradiënt en effectieve mitraalkleppervlakte volgens Rashtian [12].

De waarden voor de drukgradiënt tijdens beweging (in-vitro en in-vivo) in tabel 10 komen zeer goed overeen met de gemiddelde waarden vermeld in tabel 9. De waarde van de in-vivo gemiddelde drukgradiënt in rust is duidelijk lager in de tabel 10. De waarden voor de effectieve kleppoppervlakte in tabel 10 zijn lager dan de overeenkomstige gemiddelde waarden in tabel 9. Een éénduidige waarde vooropzetten voor zowel drukgradiënt als de effectieve kleppoppervlakte is onmogelijk aangezien beide omgevings- (patiënt, druk, debiet, hartfrequentie) en productieafhankelijk zijn. De PI waarden vermeld in tabel 10 kunnen vergeleken worden met waarden gepubliceerd door Horstkotte [7] voor SJM-29 mm (tabel 11).

ST. JUDE MEDICAL 29 mm		
	RUST	BEWEGING
D [mm]	29	29
KO [cm <sup>2</sup> ]	6.61	6.61
GKO [cm <sup>2</sup> ]	4.41	4.41
$\bar{\Delta p}$ [mmHg]	2.3	6.4
EKO [cm <sup>2</sup> ]	3.1	3.4
PI [-]	0.46	0.51

Tabel 11 : In-vivo metingen van performantie index PI volgens Horstkotte [7].

De PI waarde in beweging is in beweging steeds hoger dan in rust wat wijst op een grotere effectieve kleppoppervlakte. De PI-waarde voor een SJM-29 mm bedraagt 0.44 (0.42 - 0.46) in rust en 0.50 (0.48 - 0.51) bij beweging.

#### 5.1.4. Besluit

Twee belangrijke hemodynamische criteria voor de keuze van de hemodynamisch meest geschikte kunstklep in mitraalpositie zijn de gemiddelde diastolische drukgradiënt en de regurgitatie doorheen de klepprothese. Het hart tolereert in-vivo beter een energieverlies ten gevolge een kleine terugstroming door de mitraalklep dan een energieverlies ten gevolge van een hogere drukval over de klep bij voorwaartse stroming. Deze hogere weerstand resulteert immers in een hogere atriale en longvene druk terwijl een energieverlies door regurgitatie gecompenseerd wordt door een hogere arbeid.

Bijgevolg is een classificatie volgens de nodige drukgradiënt de meest zinvolle.

De mechanische kleppen, op de Starr-Edwards na, vertonen een duidelijk lagere drukgradiënt dan de biologische kleppen. De pericardkleppen vertonen een iets hogere drukgradiënt dan de mechanische kleppen. Niettegenstaande de verschillen tussen de diverse uitvoeringen binnen eenzelfde type niet groot zijn, is een classificatie toch mogelijk. Zo is de drukgradiënt over een Sorin-Bicarbon klep lager dan over een St. Jude Medical. Ook bij de classificatie volgens de hoeveelheid terugstroming heeft de Sorin de kleinste waarde wat wijst op een zeer goed hydrodynamisch gedrag.

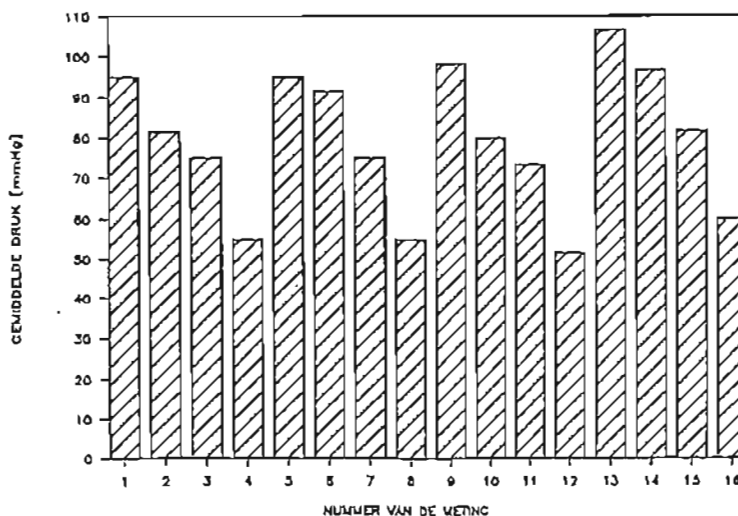
## 5.2. Metingen met de hartsimulator van het Laboratorium voor Hydraulica

### 5.2.1. Uitgevoerde metingen

De Sorin Bicarbon en de St. Jude Medical 31 mm kleppen zijn beide gemonteerd in verticale mitraalpositie in de hartsimulator van het Laboratorium voor Hydraulica. In de aortapositie is een varkensklep 25 mm geplaatst om een natuurlijke omgeving na te bootsen. De beide kleppen zijn zowel in AAO als in AO getest. Bij alle metingen wordt voor beide kleppen dezelfde referentiedruk opgelegd voor de atriale en ventriculaire drukvariatie bij een hartfrequentie van 60 slagen per minuut. De regelkraan afwaarts de aorta wordt echter in vier verschillende posities geplaatst. Dit komt overeen met vier verschillende scenario's van gemiddelde druk : 99 mmHg, 88 mmHg, 76 mmHg en 55 mmHg. Bijgevolg zijn 16 metingen in het model uitgevoerd : twee mechanische kunstkleppen getest in twee posities bij vier gemiddelde drukken. Deze 16 metingen worden voor de eenvoud aangeduid met een nummer (tabel 12). De gemeten gemiddelde drukken zijn voorgesteld in figuur 17.

METING	KLEP	POSITIE	GEMIDDELTE DRUK
1	SO	AAO	95
2	SO	AAO	82
3	SO	AAO	75
4	SO	AAO	55
5	SO	AO	95
6	SO	AO	92
7	SO	AO	75
8	SO	AO	55
9	SJM	AAO	98
10	SJM	AAO	80
11	SJM	AAO	73
12	SJM	AAO	52
13	SJM	AO	107
14	SJM	AO	97
15	SJM	AO	82
16	SJM	AO	60

Tabel 12 : Identificatie van de 16 metingen.



Figuur 17 : Gemiddelde druk bij iedere meting.

Voor iedere meting worden over drie hartcycli de volgende data gestoc-  
keerd : linker atriale en ventriculaire druk; druk in de aorta; volumevaria-  
tie in het linker atrium en ventrikel; debiet doorheen de mitraal- en de  
aortaklep; twee-dimensionale Doppler en kleuren echografische metingen zowel  
vanuit het apicale venster als vanuit de transoesofagale positie. De data  
worden geanalyseerd met een spreadsheetprogramma. De gemeten Doppler snel-  
heidsprofielen worden bestudeerd via het softwareprogramma "Echodisp"  
(Vingmed Sound, Trondheim, Noorwegen 1992). Het meetvolume voor de snelheids-  
metingen wordt steeds centraal tussen de klepbladen gepositioneerd.

### 5.2.2. Slagvolume bepaald met ultrasone debietmeter en via volumemeting

Het slagvolume wordt op twee manieren bepaald. Bij de eerste methode wordt de oppervlakte onder de gemeten debietcurve gedurende de diastole geïntegreerd :

$$SV = \frac{1}{T_d} \int_0^{T_d} Q dt$$

Dit slagvolume wordt aangeduid als slagvolume(debietmeter).

De tweede methode bestaat erin het maximum EDVV (eind-diastolisch ventriculair volume) en het minimum ESVV (eind-systolisch ventriculair volume) te bepalen op de continue volumeregistratie via de echo-transducer geplaatst in de bodem van het "volumemeting-reservoir" (zie Hoofdstuk 5, punt 3.2.). Het slagvolume wordt berekend als :

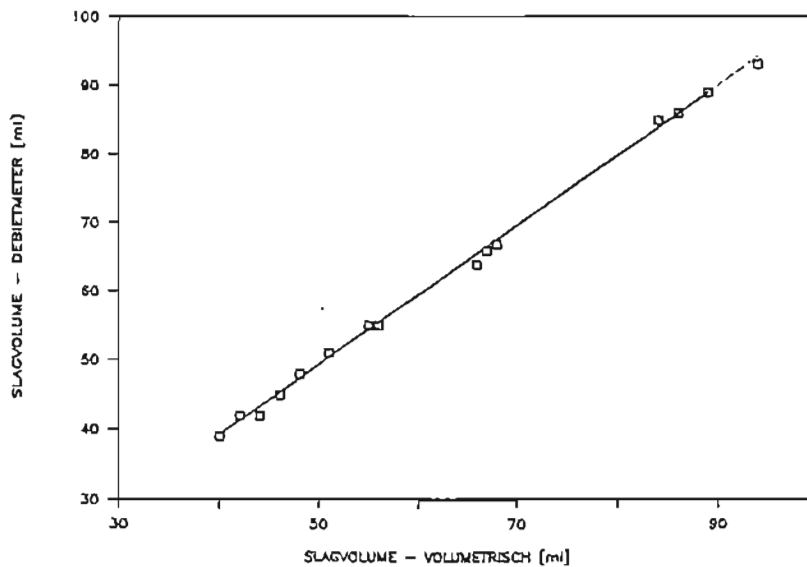
$$SV = EDVV - ESVV$$

Dit slagvolume wordt aangeduid als slagvolume(volumetrisch). Beide gemeten slagvolumes worden samen met het hartdebiet (HD = SV(volumetrisch) \* HF) en de  $Q_{rms}$  (root-mean-square debiet) getabelleerd in tabel 13. De correlatie tussen beide slagvolumemetingen is zeer hoog :  $r = 0.99$  (figuur 18) :

$$SV(\text{debietmeter}) = 1.01 (SV(\text{volumetrisch})) - 1.21$$

METING	SV(DEBIETMETER) [ml]	SV(VOLUMETRISCH) [ml]	HD [l/min]	$Q_{rms}$ [l/min]	
S O R I N	1	42	42	2.5	5.5
	2	56	55	3.3	6.8
	3	68	67	4.0	6.8
	4	84	85	5.1	9.4
	5	40	39	2.3	4.2
	6	48	48	2.9	5.0
	7	66	64	3.8	6.2
	8	86	86	5.2	8.3
S T  J U D E	9	44	42	2.5	5.3
	10	51	51	3.1	6.2
	11	55	55	3.3	6.3
	12	89	89	5.3	8.5
	13	46	45	2.7	5.5
	14	55	55	3.3	6.7
	15	67	66	4.0	7.2
	16	94	93	5.6	9.0

Tabel 13 : Debietmetingen.



Figuur 18 : Vergelijking van de bepaling van het slagvolume met debietmeter versus volumemeting.

Het hartdebiet wordt bekomen door het volumetrisch gemeten slagvolume te vermenigvuldigen met de constante hartfrequentie van 60 slagen per minuut. Merk in tabel 13 op dat  $Q_{rms}$  significant verschilt van het hartdebiet HD zoals reeds aangeduid in 2.5.

### 5.2.3. Doppler echografische bepaling van het hartdebiet

De oppervlakte onder de gemeten Doppler snelheidsprofielen is berekend en aangeduid als VTI ("velocity-time-integral") in tabel 14. Het hartdebiet wordt berekend als :

$$HD(\text{echo}) = (VTI) \frac{\pi D^2}{4}$$

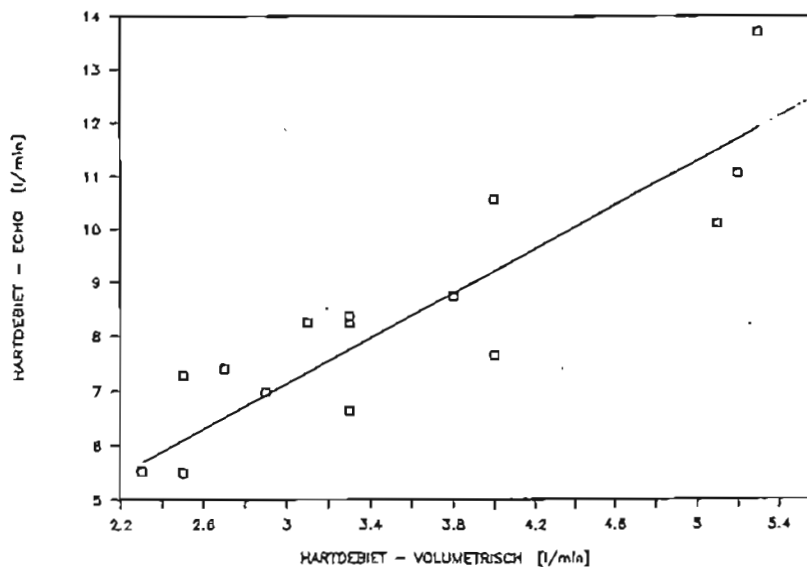
waarbij D de klepdiameter in cm voorstelt. Vermenigvuldiging met de factor  $60 \cdot 10^{-3}$  geeft het debiet in l/min. Het aldus berekende hartdebiet wordt vergeleken met het volumetrisch bepaalde hartdebiet (figuur 19) :

$$HD(\text{echo}) = 1.88 (HD(\text{volumetrisch})) + 1.68$$

De correlatiecoëfficiënt is 0.81.

METING	VTI [cm]	HD(ECHO) [l/min]	HD(VOLUMETRISCH) [l/min]
S O R I N	1	17.8	5.5
	2	21.5	6.6
	3	24.8	7.7
	4	32.7	10.1
	5	17.9	5.5
	6	22.6	7.0
	7	28.3	8.7
	8	35.8	11.1
S T J U D E	9	23.5	7.3
	10	26.6	8.2
	11	27.0	8.4
	12	44.2	13.7
	13	23.9	7.4
	14	26.6	8.2
	15	34.1	10.6
	16	38.1	11.8

Tabel 14 : Hartdebietmeting met behulp van Doppler echografie.



Figuur 19 : Vergelijking tussen echografische en volumetrische hartdebietmeting.

De grootste fout bij de bepaling van het hartdebiet via Doppler echografie in de hartsimulator wordt geïntroduceerd bij de bepaling van de dwarsdoorsnede. De gemeten gemiddelde snelheid wordt toegekend aan de volledige oppervlakte. Hierbij wordt eigenlijk uitgegaan van een vlak ruimtelijk snelheidsprofiel, wat zeker en vast niet altijd correct is. Voor de bepaling van de oppervlakte stelt men een geometrisch model voorop, meestal een



cirkel. Dit model is altijd beperkt in nauwkeurigheid en vergroot de afwijking tengevolge van een meetfout. Het niet-parallel zijn van de sonde met de te meten bloedstroming is vermeden door de vaste positionering van de sonde in de hartsimulator.

#### 5.2.4. Drukgradiënt gemeten met catheter versus Doppler echografie

Via de vereenvoudigde vergelijking van Bernoulli kan uit een Doppler snelheidsmeting de gemiddelde diastolische drukgradiënt  $\overline{\Delta p}(\text{echo})$  worden berekend. De drukgradiënt kan ook bepaald worden met behulp van vloeistofge- vulde catheters geplaatst in het linker atrium en ventrikel :  $\overline{\Delta p}(\text{catheter})$ .

Vergelijking van de drukgradiënten gemeten met beide technieken voor de 16 metingen leidt tot :

$$\overline{\Delta p}(\text{echo}) = 1.47 \overline{\Delta p}(\text{catheter}) - 0.35$$

De correlatiecoëfficiënt is 0.80. De overschatting van de Doppler gradiënt tegenover de cathetergradiënt is reeds vermeld in hoofdstuk 5. Hierop wordt verder ingegaan in hoofdstuk 19. De graad van nauwkeurigheid van beide methoden kan in vraag gesteld worden. De nauwkeurigheid van de vloeistofge- vulde catheters is zeker en vast ontoereikend om kleine drukgradiënten accuraat te bepalen. Dit probleem kan in de toekomst verholpen worden door het gebruik van tipcatheters ("Microchip pressure transducer"). Bij deze drukmeters is een miniatuur transducer aangebracht aan het uiteinde van de catheter (de "tip"). In de verdere berekeningen wordt de drukgradiënt gebruikt die berekend is uit de snelheidsmetingen.

#### 5.2.5. Ladingsverliescoëfficiënt in functie van het Reynoldsgetal

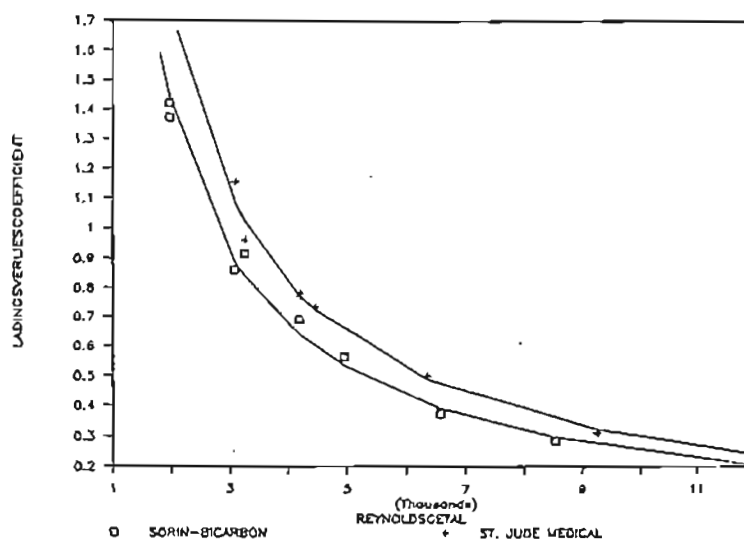
De gemiddelde snelheden afgeleid uit de gemeten Doppler snelheidsprofielen zijn voorgesteld in tabel 15. Rekening houdend met de klepdiameter en de kinematische viscositeit van bloed wordt het Reynoldsgetal berekend. De ladingsverliescoëfficiënt wordt bepaald zoals aangegeven in paragraaf 2.3. Het verband tussen de ladingsverliescoëfficiënt  $\xi$  en het Reynoldsgetal  $Re$  is voorgesteld in de figuur 20 (Sorin Bicarbon ( $\square$ ) en St. Jude Medical (+)). Voor beide mechanische kunstkleppen is de best passende machtscurve door de berekende data bepaald :

- Sorin Bicarbon :  $\xi = 5176 (Re)^{-1.08}$  (correlatiecoëfficiënt = 0.99)
- Saint Jude Medical :  $\xi = 7873 (Re)^{-1.11}$  (correlatiecoëfficiënt = 0.99)

Uit de figuur 20 volgt dat, in tegenstelling tot de resultaten bekomen in stationaire positie, de Sorin Bicarbon minder ladingsverlies veroorzaakt dan de St. Jude Medical voor eenzelfde stromingsomgeving. Bijgevolg heeft de Sorin Bicarbon klep een gunstiger hydrodynamisch gedrag in een pulserende stroming.

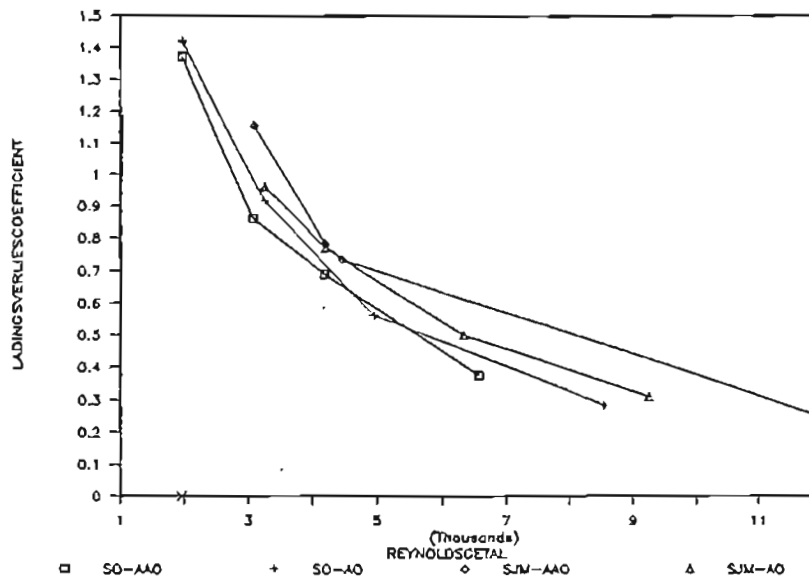
METING	$\bar{v}$ [m/s]	Re	$\xi$	
S O R I N	1	0.23	1963	1.37
	2	0.36	3072	0.86
	3	0.49	4181	0.69
	4	0.77	6571	0.38
	5	0.23	1963	1.42
	6	0.38	3243	0.91
	7	0.58	4949	0.56
	8	1.00	8533	0.28
S T J U D E	9	0.36	3082	1.15
	10	0.49	4194	0.78
	11	0.52	4451	0.73
	12	1.39	11898	0.25
	13	0.38	3253	0.96
	14	0.49	4194	0.77
	15	0.74	6334	0.50
	16	1.08	9245	0.31

Tabel 15 : Gemiddelde snelheid, Reynoldsgetal en ladingsverliescoëfficiënt.



Figuur 20 : Ladingsverliescoëfficiënt in functie van het Reynoldsgetal.

In de figuur 21 zijn de resultaten voorgesteld volgens het type klep en de oriëntatie ervan. Hieruit blijkt dat de Sorin Bicarbon in pulserende stroming bij voorkeur in een AAO wordt geplaatst terwijl de St. Jude Medical bij voorkeur in een AO wordt geplaatst.



Figuur 21 : Ladingsverliescoëfficiënt in functie van het Reynoldsgetal voor verschillende oriëntaties van de klep.

#### 5.2.6. Weerstandcoëfficiënt

Het verband tussen de gemiddelde diastolische drukgradiënt  $\overline{\Delta p}$  en het hartdebiet kan worden geformuleerd als :

$$\overline{\Delta p} = R (HD)^2$$

waarin R een weerstandcoëfficiënt voorstelt. Uit de beschikbare data kan de weerstandcoëfficiënt berekend worden als :

$$R(\text{echo}) = \frac{\overline{\Delta p}(\text{echo})}{(HD(\text{echo}))^2}$$

De berekende weerstandcoëfficiënten zijn gegeven in tabel 16. De lage waarden voor  $R(\text{echo})$  zijn een gevolg van de overschatting van het hartdebiet via echografie. Niettemin is voor beide berekeningswijzen de weerstand van de Sorin Bicarbon kleiner dan deze van de St. Jude Medical. Bovendien is opnieuw de AAO de beste oriëntatie voor de Sorin Bicarbon in tegenstelling met de St. Jude Medical waarbij de AO een kleinere weerstand veroorzaakt.

R(ECHO)	
$\left[ \frac{\text{mmHg}}{(\text{l/min})^2} \right]$	
SO-AAO	0.0081
SO-AO	0.0084
SJM-AAO	0.0092
SJM-AO	0.0097

Tabel 16 : Weerstandcoëfficiënten.

### 5.2.7. Effectieve kleppervlakte

De effectieve kleppervlakte voor iedere oriëntatie kan eveneens op twee manieren berekend worden :

$$\text{EKO}(\text{echo}) = \frac{\text{HD}(\text{volumetrisch})}{\text{VTI}}$$

$$\text{EKO}(\text{Gabbay}) = \frac{Q_{\text{rms}}}{51.6 \sqrt{\Delta p}}$$

Bij de eerste methode gaat men uit van een nauwkeurige hartdebietmeting en de veronderstelling dat de VTI een correcte weergave is van de afstand die een rode bloedcel aflegt gedurende één hartslag. De tweede methode is gebaseerd op een formule voorgesteld door Gabbay [4]. Beide methoden worden toegepast en uitgemiddeld voor iedere kunstklep en bijhorende oriëntatie (tabel 17).

	EKO(echo) [cm <sup>2</sup> ]	EKO(Gabbay) [cm <sup>2</sup> ]
SO-AAO	2.55	3.10
SO-AO	2.23	2.41
SJM-AAO	1.94	2.28
SJM-AO	2.09	2.49

Tabel 17 : De effectieve kleppervlakte.

Ongeacht de gebruikte formule is de effectieve klepoppervlakte van de Sorin Bicarbon groter dan deze van de St. Jude Medical. Andermaal is de AAO aangewezen voor de Sorin Bicarbon terwijl de St. Jude Medical in AO een grotere effectieve klepoppervlakte heeft.

#### 5.2.8. Karakteristieken van het snelheidsprofiel

Tabel 18 geeft enkele karakteristieken weer van de gemeten snelheidsprofielen : de pieksnelheid tijdens de snelle vulling (SNELHEID E-PIEK), de pieksnelheid tijdens de atriale contractie (SNELHEID A-PIEK), de verhouding van beide snelheden (SNELHEID A-PIEK/SNELHEID E-PIEK) en de versnelling (VERSNELLING E-PIEK) en vertraging (VERTRAGING E-PIEK) tijdens de snelle vulling (zie figuur 3). Een voorbeeld van snelheidsprofiel gemeten tussen de klepbladen (centrale opening) bij  $\bar{p} = 99$  mmHg is gegeven in foto 1 (Sorin Bicarbon) en foto 2 (Saint Jude Medical).

	SORIN BICARBON 31 mm		ST. JUDE MEDICAL 31 mm	
	AAO	AO	AAO	AO
	SNELHEID E-PIEK [m/s]			
$\bar{p} = 99$ mmHg	0.53	0.62	0.96	0.85
$\bar{p} = 88$ mmHg	0.68	0.88	1.25	1.10
$\bar{p} = 76$ mmHg	0.84	0.87	1.23	1.18
$\bar{p} = 55$ mmHg	0.83	0.95	1.48	1.95
	SNELHEID A-PIEK [m/s]			
$\bar{p} = 99$ mmHg	0.26	0.36	0.34	0.41
$\bar{p} = 88$ mmHg	0.26	0.37	0.33	0.37
$\bar{p} = 76$ mmHg	0.34	0.35	0.34	0.37
$\bar{p} = 55$ mmHg	0.52	0.52	0.60	0.41
	SNELHEID A-PIEK <hr style="width: 50%; margin: auto;"/> SNELHEID E-PIEK			
$\bar{p} = 99$ mmHg	0.49	0.58	0.35	0.48
$\bar{p} = 88$ mmHg	0.39	0.42	0.26	0.34
$\bar{p} = 76$ mmHg	0.41	0.40	0.28	0.31
$\bar{p} = 55$ mmHg	0.62	0.52	0.41	0.21
	VERSNELLING E-PIEK [m/s <sup>2</sup> ]			
$\bar{p} = 99$ mmHg	3.44	4.65	8.92	7.07
$\bar{p} = 88$ mmHg	5.57	6.65	14.79	9.27
$\bar{p} = 76$ mmHg	6.03	6.90	15.48	9.05
$\bar{p} = 55$ mmHg	6.04	7.10	18.18	11.54
	VERTRAGING E-PIEK [m/s <sup>2</sup> ]			
$\bar{p} = 99$ mmHg	3.79	5.44	8.90	5.49
$\bar{p} = 88$ mmHg	2.30	7.67	12.72	8.97
$\bar{p} = 76$ mmHg	4.90	4.56	10.61	9.37
$\bar{p} = 55$ mmHg	3.85	5.57	9.84	6.13

Tabel 18 : Karakteristieken van het Doppler snelheidsprofiel.

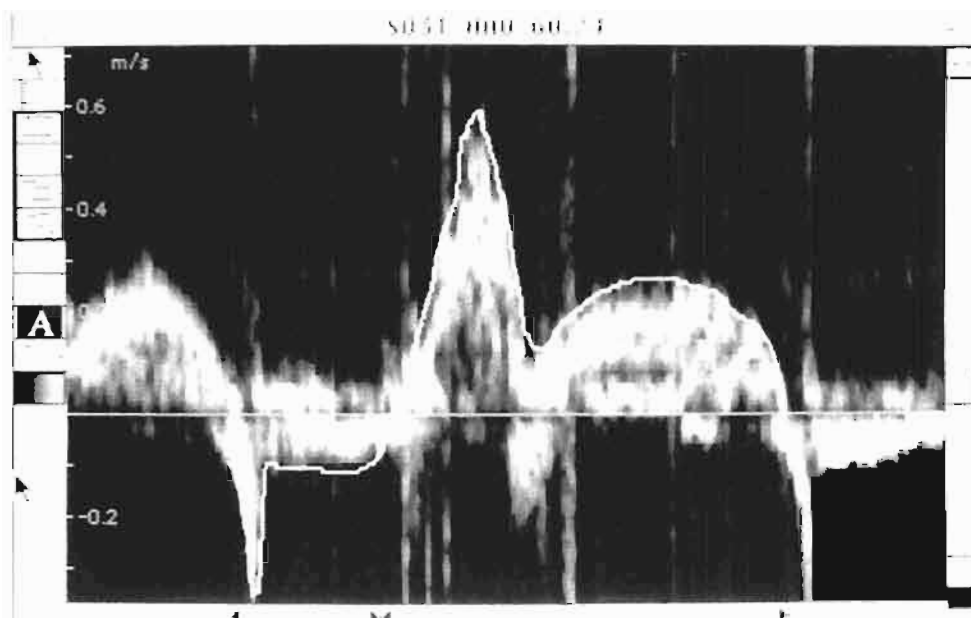


Foto 1 : Snelheidsprofiel in de centrale opening van de Sorin Bicarbon.

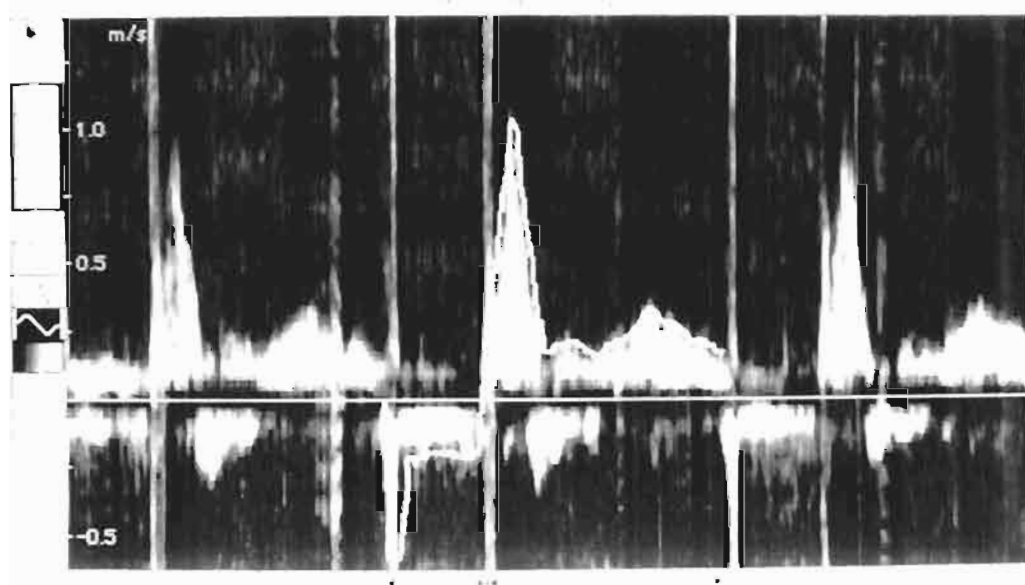


Foto 2 : Snelheidsprofiel in de centrale opening van de Saint Jude Medical.

Uit tabel 18 volgt :

- De maximum snelheid gedurende de E-piek neemt toe als de gemiddelde druk daalt (een lagere nabelasting betekent een hoger hartdebiet);
- De maximum snelheid gedurende de A-piek neemt in mindere mate toe bij dalende gemiddelde druk;
- De maximum snelheid gedurende de E-piek is groter bij de SJM dan bij de S0;
- De E-piek verloopt veel steiler bij SJM dan bij S0 wat resulteert in een duidelijk grotere versnelling bij de opening en een steiler verloop van de vertraging bij de gedeeltelijke sluiting;
- De verhouding van de snelheid A-piek tot E-piek is hoger bij de S0 ten overstaan van de SJM;
- De E-piek bij de S0 in AAO verloopt minder steil dan in A0 wat resulteert in een kleinere versnelling bij de opening en een grotere vertraging bij de gedeeltelijke sluiting;
- Bij de SJM verloopt de E-piek minder steil in A0 ten overstaan van de AAO.

Het is belangrijk erop te wijzen dat tabel 18 aantoont dat de karakteristieken van de E-golf niet alleen bepaald worden door de fysiologische omgeving (de hartsimulator) en karakteristieken van de hartcyclus (belasting) maar eveneens door het type hartklep.

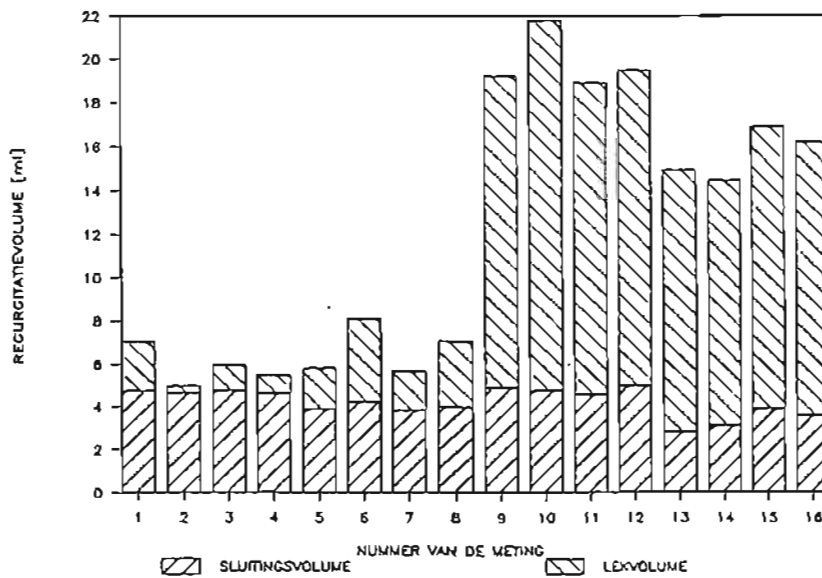
#### 5.2.9. Regurgitatievolume

Het regurgitatievolume RV is de som van een sluitingsvolume (dynamische regurgitatie) en een lekvolume (statische regurgitatie). De volumes, bekomen door integratie van de debietcurve gemeten met de debietmeter rond de mitraalklep, zijn weergegeven in tabel 19 en voorgesteld in figuur 22.



		$V_{\text{sluit}}$ [ml]	$V_{\text{lek}}$ [ml]	RV [ml]	$\frac{RV}{SV}$ [%]
SORIN	1	4.74	2.32	7.06	17
	2	4.65	0.31	4.96	9
	3	4.74	1.22	5.96	9
	4	4.61	0.89	5.50	6
	5	3.90	1.90	5.80	15
	6	4.24	3.87	8.11	17
	7	3.85	1.81	5.66	9
	8	4.02	3.04	7.06	8
ST JUDE	9	4.90	14.37	19.27	46
	10	4.75	17.06	21.81	43
	11	4.56	14.39	18.95	34
	12	4.97	14.54	19.51	22
	13	2.80	12.16	14.96	33
	14	3.12	11.37	14.48	26
	15	3.90	13.01	16.91	25
	16	3.59	12.64	16.23	17

Tabel 19 : Sluitings-, lek- en regurgitatievolumes en de verhouding tot het slagvolume.



Figuur 22 : Sluitings-, lek- en regurgitatievolumes.

Het sluitingsvolume voor iedere klep en oriëntatie is ongeveer constant. Voor beide kleppen is het sluitingsvolume kleiner in AO wat verklaard kan worden door de medewerking van de zwaartekracht bij de AO. Het lekvolume bij de St. Jude Medical is veel groter dan bij de Sorin Bicarbon. Gemiddelde waarden van het regurgitatievolume zijn vergeleken met deze van Reul [13] in tabel 20.

	RV/SV [%]	
	LABO HYDRAULICA	REUL
SO-AAO	10	8
SO-AO	12	
SJM-AAO	36	12
SJM-AO	25	

Tabel 20 : Vergelijking van de regurgitatievolumes gemeten in het Labo Hydraulica met deze gepubliceerd door Reul [13].

Hieruit blijkt dat de door ons geteste St. Jude Medical een zeer sterk lekkende klep is. Dit is opnieuw een bevestiging van de eerder geformuleerde eis om meerdere exemplaren van eenzelfde type kunstklep te testen. Het voornaamste besluit is echter dat in pulserende stroming de Sorin Bicarbon een kleiner regurgitatievolume heeft dan de St. Jude Medical. De regurgitatie is het kleinst bij de Sorin Bicarbon in AAO en de St. Jude Medical in AO.

De oppervlakte van de regurgitatiejets doorheen de Sorin Bicarbon zijn gemeten via kleuren Doppler echografie vanuit het atriale venster in de hartsimulator. De sonde is gepositioneerd in een vlak van 45 graden ten overstaan van zowel de aslijn in AAO als in AO. Deze meting is uitgevoerd bij drie verschillende drukken : scenario A lage druk - 80/50 mmHg; scenario B normale druk - 120/70 mmHg; scenario C hoge druk - 180/100 mmHg. Deze scenario's waren niet nauwkeurig meetbaar bij het beschikbare exemplaar SJM omwille van het te grote lekverlies. De resultaten zijn dan ook niet opgenomen in dit proefschrift. Voor de Sorin Bicarbon zijn steeds twee jets duidelijk zichtbaar, één aan ieder klepblad. De lekoppervlaktes zijn weergegeven in tabel 21.

	SO-AAO			SO-AO		
	Linker klepblad [cm <sup>2</sup> ]	Rechter klepblad [cm <sup>2</sup> ]	Totaal [cm <sup>2</sup> ]	Bovenste klepblad [cm <sup>2</sup> ]	Onderste klepblad [cm <sup>2</sup> ]	Totaal [cm <sup>2</sup> ]
A	1.80	1.00	2.80	1.62	2.25	3.87
B	1.97	0.94	2.91	2.42	2.20	4.62
C	1.81	1.46	3.27	2.73	2.71	5.44

Tabel 21 : Lekoppervlakte in [cm<sup>2</sup>].

Uit bovenstaande tabel blijkt dat de echografische lekoppervlakte toeneemt met stijgende drukken. Bovendien is de gemeten lekoppervlakte doorheen de Sorin Bicarbon in AAO kleiner dan deze gemeten bij A0.

### 5.3. Besluit

#### 5.3.1. Echografie

1. Echografie is een waardevolle techniek voor een vergelijkende studie van kunstmatige hartkleppen. De aanwending van Doppler echografie ter bepaling van het hartdebiet is beperkt in nauwkeurigheid voornamelijk door het foutief inschatten van de effectieve kleppervlakte.
2. Het meten van de drukgradiënt via Doppler ultrageluid blijft controversieel, alhoewel de gemiddelde drukgradiënt over een kunstmatige hartklep berekend via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking een waardevolle indicator is voor het hemodynamisch gedrag van de kleppen in een pulserende stroming.  
Voor de clinicus is eerder de variatie van de gradiënt in de tijd van belang bij de follow up van patiënten met hartklep-prothesen en niet zozeer de absolute waarde van deze gradiënt.
3. Transoesofagale echografie, gesimuleerd door echografie vanuit het atriale venster in de hartsimulator, is een uiterst handige techniek voor de evaluatie van lekoppervlaktes en volumes doorheen kunstmatige hartkleppen.

#### 5.3.2. Hartsimulator

1. De hartsimulator ontwikkeld aan het Laboratorium voor Hydraulica, RUG, is een zeer geschikt en nauwkeurig onderzoeksmiddel om de stroming doorheen een hartklep-prothese in mitraalpositie te bestuderen met behulp van echografie.
2. Diverse simulaties kunnen uitgevoerd worden in herhaalbare scenario's door de instelling van een gewenste gemiddelde druk.

3. De voornaamste beperking van de hartsimulator tot op heden is de drukmeting via vloeistofgevulde catheters. Dit probleem kan opgelost worden door de aanwending van tipcatheters.
4. Een vergelijkende studie van kunstmatige hartkleppen in pulserende stroming vereist ten minste drie exemplaren van elk type.

#### 5.3.3. Sorin Bicarbon

1. De Sorin Bicarbon is een mechanische kunstklep met een uitstekend hydrodynamisch gedrag in pulserende stroming. De klep heeft een lagere weerstands- en ladingsverliescoëfficiënt dan de St. Jude Medical in dezelfde normale fysiologische omstandigheden.
2. De Sorin Bicarbon heeft mede ten gevolge haar concept een duidelijk kleiner regurgitatievolume dan de St. Jude Medical in dezelfde normale fysiologische omstandigheden.
3. De beste hydrodynamische performantie, zowel qua weerstand als qua regurgitatie wordt verkregen door de Sorin Bicarbon te plaatsen in anti-anatomische oriëntatie bij pulserende stroming.

#### 5.3.4. St. Jude Medical

1. De St. Jude Medical is een mechanische kunstklep met eveneens een uitstekend hydrodynamisch gedrag in pulserende stroming. De klep vertoont echter een zeer groot regurgitatievolume.
2. De beste hydrodynamische performantie, zowel qua weerstand als regurgitatie, wordt verkregen door de St. Jude Medical te plaatsen in anatomische oriëntatie bij pulserende stroming.

## 6. REFERENTIES

### 1. CHAUX et al

An appreciation of the new St. Jude Medical Prosthesis; J. Cardiovasc. Surg., 81; 1981.

### 2. FISHER J., REECE I., WHEATLEY D.

In-vitro evaluation of six mechanical and six bioprosthetic valves; J. Thorac. and Cardiovascular Surgery, 34, Nr. 3, p. 157 - 162; 1986.

### 3. FRASER R.C.

Experience with the St. Jude Medical Heart Valve Prosthesis at Grootte Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. Presented at 2nd International Symposium on the St. Jude Valve, San Diego, California, 1981.

### 4. GABBAY et al

In-vitro hydrodynamic comparison of St. Jude, Björk-Shiley and Hall-Kaster valves; Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 26, 1980.

### 5. HAYASHI J. et al

Clinical and hemodynamic results of valve replacement with St. Jude Medical prosthetic heart valves - A five year appraisal; The Journal of the Japanese Association for Thoracic Surgery, 34, Nr. 11, 1986.

### 6. HORSTKOTTE et al

Central hemodynamics at rest and during exercise after mitral valve replacement with different prostheses; Circulation, 68 (Suppl. II), 1983.

### 7. HORSTKOTTE D., HAERTEN K., SEIPEL L., KORFER R., BUDDE T., BIRCKS W., LOOGEN F.

Central hemodynamics at rest and during exercise after mitral valve replacement with different prostheses; Circulation, 68, II, p. 161-168, 1983.

8. KLIMES T., KOREMAR J., METELKA T.  
LDA measurements of pulsatile velocity field behind prosthetic heartvalves; XVIII International Congress of theoretical and applied mechanics, p. 84, 1992.
9. KNOTT E., REUL H., KNOCH M., STEINSEIFFER U., RAU G.  
In-vitro comparison of aortic heart valve prostheses; J. Thoracic and Cardiovascular Surgery, 96, Nr. 6, p. 952 - 961, 1988.
10. KOYANAGI H. et al  
Experience with the St. Jude Medical Bileaflet Valve; Presented at 2nd International Symposium on the St. Jude Valve, San Diego, California, 1981.
11. NICOLOFF et al  
Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis - A three year experience; J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 82, Nr. 5, 1981.
12. RASHTIAN M., STEVENSON D., ALLEN D., YOGANATHAN A., HARISSON E., EDMISTON A., FAUGHAM P., RAHIMTOOLA S.  
Flow characteristics of four commonly used mechanical heart valves; Am. Journal of Cardiology, 58, p. 743 - 752; 1986.
13. REUL H., SCHMITZ B., SCHMIDT A., SCHMITZ C., GRAF T., RAU G.  
Hydrodynamic evaluation of the Sorin bileaflet mechanical heart valve prosthesis; Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik, Intern Rapport, Aachen, 1992.

## HOOFDSTUK 19

---

### TOEPASSINGEN VAN DE HARTSIMULATOR

---

#### 1. INLEIDING

In dit hoofdstuk worden resultaten voorgesteld van metingen uitgevoerd met enkele andere kunstmatige hartkleppen. Daarna volgt een overzicht van de toepassingsmogelijkheden van de hartsimulator voor onderzoeksdoeleinden in de cardiologie, de hartchirurgie en de cardiovasculaire vloeistofdynamica. Behalve het hydrodynamisch testen van kunstmatige hartkleppen in een pulserende stroming zoals besproken in hoofdstuk 18, kan de hartsimulator worden aangewend voor de studie van druk-volume verbanden in het linker atrium en ventrikel, de ijking van meetinstrumentatie voor snelheid, druk en debiet en de ijking van mathematische modellen.

#### 2. HYDRODYNAMISCHE TESTEN VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

##### 2.1. Vooraf

In hoofdstuk 18 wordt een vergelijkende studie gepubliceerd van de Sorin Bicarbon met de Saint Jude Medical "bileaflet"-klep. Hierbij wordt de gevolgde meetprocedure en data-analyse in detail uitgelegd. Een analoog protocol is aangewend voor de evaluatie van drie andere "bileaflet"-kleppen : de Edwards-Duromedics, de Gyros en de ATS-kunstklep.

##### 2.2. Edwards-Duromedics "bileaflet"-klep

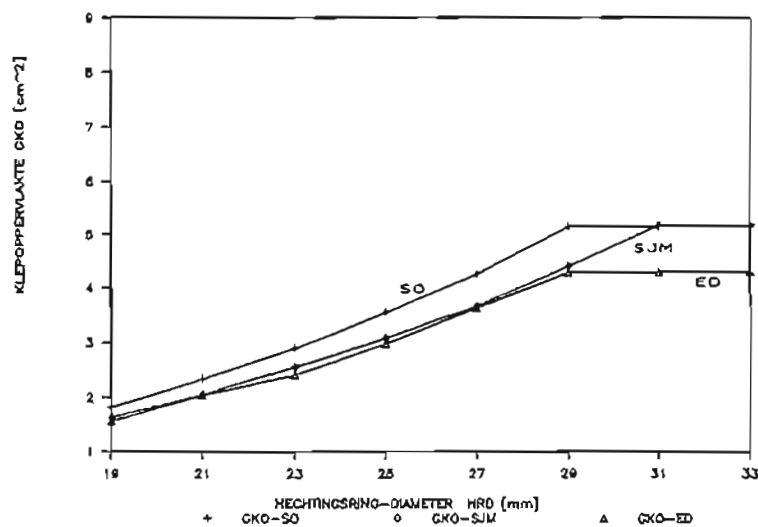
###### 2.2.1. Beschrijving en afmetingen

Een Edwards-Duromedics 31 mm mitraalmodel (9120 R) is getest in stationaire en pulserende stroming. De klepbladen, gemaakt uit grafiet en wolfram, zijn bekleed met een koolstoflaag. Rond de koolstof behuizing is een hech-

tingsring in Dacron aanwezig. De openingshoek voor een mitraaltype bedraagt  $73^\circ$  (voor aortatype is dit  $77^\circ$ ) en de ingenomen hoogte in open stand is 7.4 mm voor een 31 mm klep. De klepoppervlakte en de geometrische klepoppervlakte van de Edwards Duromedics (tabel 1) is vergeleken met deze van een Sorin Bicarbon (SO) en een Saint Jude Medical (SJM) 31 mm-klep (figuur 1).

EDWARDS DUROMEDICS			
HRD [mm]	D [mm]	KO [cm <sup>2</sup> ]	GKO [cm <sup>2</sup> ]
33	23.40	8.55	4.30
31	23.40	7.55	4.30
29	23.40	6.61	4.30
27	21.50	5.73	3.63
25	19.50	4.91	2.99
23	17.50	4.15	2.41
21	16.10	3.46	2.04
19	14.10	2.84	1.56

Tabel 1. Geometrische afmetingen van de Edwards Duromedics kleppen.



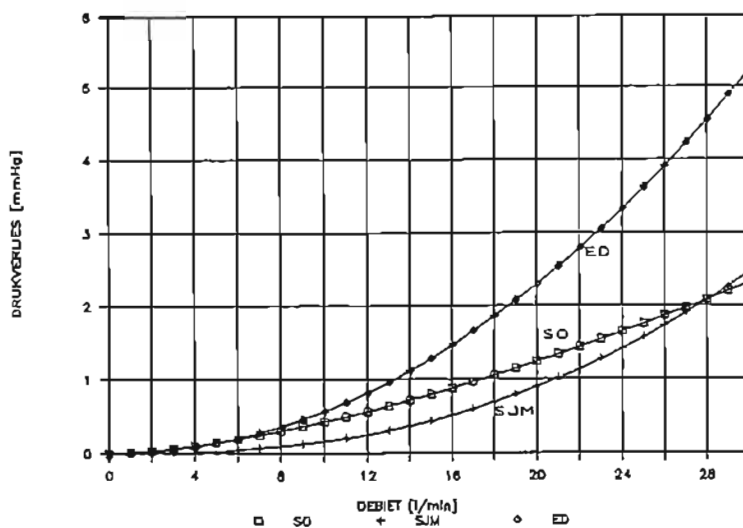
Figuur 1 : Vergelijking van de geometrische klepoppervlakte (GKO).



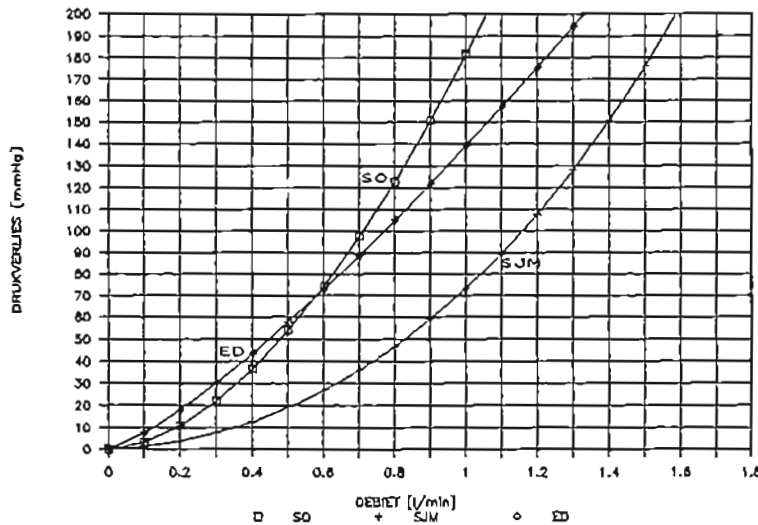
De geometrische kleppoppervlakte van de Edwards Duromedics is vergelijkbaar met deze van de Saint Jude Medical behalve voor de twee grootste hechtingsringdiameters, namelijk 31 en 33 mm. Volledigheidshalve dient vermeld te worden dat het aortamodel (3160 R) enkel beschikbaar is voor 19, 21, 23, 25 en 27 mm-kleppen terwijl het mitraalmodel pas beschikbaar is vanaf 25 mm.

### 2.2.2. Stationaire stroming

Het drukverlies over een Edwards Duromedics 31 mm in stationaire stroming is bepaald zowel voor een normale voorwaartse als tegenstroomrichting. Hiertoe is de klep in verticale positie geplaatst in de horizontale leiding aangesloten op het opwaartse reservoir met constante waterhoogte zoals vermeld in hoofdstuk 18, 4.2. De klep is zowel in anti-anatomische oriëntatie AAO als anatomische oriëntatie AO getest. Het gemiddelde van beide metingen is berekend en vergeleken met de resultaten vermeld in hoofdstuk 18 voor de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical (figuren 2 en 3).



Figuur 2 : Drukverliesmeting over SO, SJM en ED in stationaire stroming.



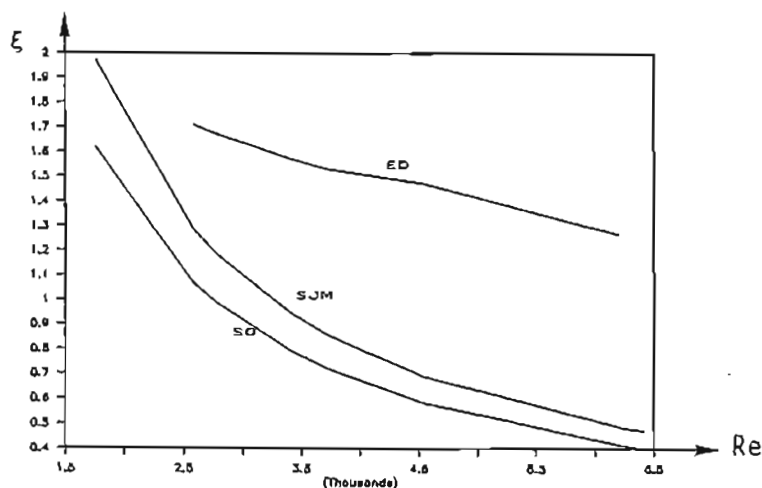
Figuur 3 : Lekverliesmeting over de SO, SJM en ED in stationaire stroming.

De Edward Duromedics biedt een hogere weerstand dan de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical (figuur 2). Het lekverlies doorheen de Edward Duromedics is tot drukgradiënten van 70 mmHg kleiner dan de Sorin Bicarbon. Voor hogere drukgradiënten blijft het lekverlies kleiner dan deze bij de Saint-Jude Medical (figuur 3), doch groter dan bij de Sorin Bicarbon.

### 2.2.3. Pulserende stroming

#### - Ladingsverliescoëfficiënt in functie van het Reynoldsgetal

Figuur 4 toont het verband tussen de ladingsverliescoëfficiënt  $\xi$  en het getal van Reynolds  $Re$ . Voor een gegeven snelheid of waarde van het Reynoldsgetal is de ladingsverliescoëfficiënt groter bij de Edwards Duromedics dan bij de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical.



Figuur 4 : Ladingsverliescoëfficiënt in functie van het Reynoldsgetal.

- Weerstandscoefficiënt  
-----

Het verband tussen de gemiddelde diastolische drukgradiënt  $\overline{\Delta p}$  en het hartdebiet kan worden geformuleerd als :

$$\overline{\Delta p} = R (HD)^2$$

waarin R = weerstandscoefficiënt. Voor  $\overline{\Delta p}$ , de Dopplergradiënt, en HD bepaald met behulp van de ultrasone debietmeter omheen de mitraalklep geldt :

$$R_{ED} = 0.062 \text{ mmHg}/(l/\text{min})^2$$

Deze waarde dient vergeleken te worden met de overeenkomstige gemiddelde waarde voor de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical :

$$R_{SO} = 0.032 \text{ mmHg}/(l/\text{min})^2$$

$$R_{SJM} = 0.044 \text{ mmHg}/(l/\text{min})^2$$

De Edwards Duromedics biedt meer weerstand in een pulserende stroming dan de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical.

- Effectieve kleppervlakte  
-----

De effectieve oppervlakte wordt berekend als :

$$EKO \text{ (echo)} = \frac{HD \text{ (volumetrisch)}}{VTI}$$

$$EKO \text{ (Gabbay)} = \frac{Q_{rms}}{51.6 \sqrt{\overline{\Delta p}}}$$

Gelet op tabel 17 in hoofdstuk 18 en de uitgevoerde metingen met de Edwards Duromedics bekomt men :

	EKO (echo) [cm <sup>2</sup> ]	EKO (Gabbay) [cm <sup>2</sup> ]
SO	2.39	2.76
SJM	2.02	2.29
ED	1.87	2.08

Tabel 2 : De effectieve kleppervlakte.

Ongeacht de gebruikte formule is de effectieve kleppervlakte van de Sorin Bicarbon groter dan de Saint Jude medical en deze op haar beurt groter dan de Edwards Duromedics.

#### - Karakteristieken van het snelheidsprofiel

De karakteristieken van de E-golf in het Doppler snelheidsprofiel voor de opgelegde gemiddelde drukken zijn gegeven in tabel 3. Deze data dienen vergeleken te worden met de tabel 18 van hoofdstuk 17 die de karakteristieken van het Doppler snelheidsprofiel geeft voor de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical. De E-golf gemeten tussen de klepbladen van de Edward Duromedics verloopt veel steiler dan bij de andere "bileaflet"-kleppen ten gevolge van de hogere snelheidspiek. Dit laatste is een gevolg van de sterkere contractie van de stroomlijnen doorheen de kleinere klepopening waardoor ook een grotere drukgradiënt vereist is om eenzelfde debiet doorheen de klep te laten stromen. Foto 1 toont een representatief gemeten snelheidsprofiel in de centrale opening van de Edwards Duromedics ( $\bar{p} = 125$  mmHg).

EDWARDS DUROMEDICS 31 mm		
	AAO	AO
	SNELHEID E-PIEK [m/s]	
$\bar{p} = 125$ mmHg	0.24	0.60
$\bar{p} = 105$ mmHg	0.69	1.05
$\bar{p} = 90$ mmHg	1.18	1.27
$\bar{p} = 55$ mmHg	1.69	1.38

Tabel 3 : Karakteristieken van de E-golf in het Doppler snelheidsprofiel.

EDWARDS DUROMEDICS 31 mm		
	AAO	AO
VERSNELLING E-PIEK [ $m/s^2$ ]		
$\bar{p}$ = 125 mmHg	1.77	6.81
$\bar{p}$ = 105 mmHg	6.50	10.07
$\bar{p}$ = 90 mmHg	12.55	13.91
$\bar{p}$ = 55 mmHg	17.44	12.97
VERTRAGING E-PIEK [ $m/s^2$ ]		
$\bar{p}$ = 125 mmHg	1.13	3.25
$\bar{p}$ = 105 mmHg	4.88	7.66
$\bar{p}$ = 90 mmHg	11.90	8.28
$\bar{p}$ = 55 mmHg	10.48	8.38

Tabel 3 : Karakteristieken van de E-golf in het Doppler snelheidsprofiel.

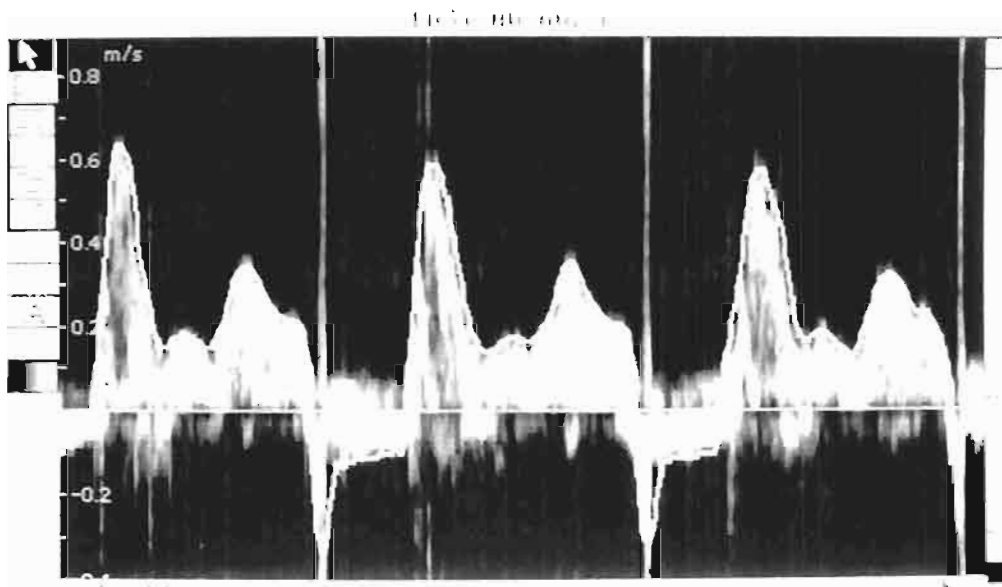


Foto 1 : Doppler snelheidsprofiel in de centrale opening van de Edward Duromedics "bileaflet"-klep.

## - Regurgitatievolume

Het regurgitatievolume RV is de som van een sluitingsvolume (dynamische regurgitatie) en een lekvolume (statische regurgitatie). Deze volumes worden bepaald uit de ultrasone debietregistraties ter hoogte van de mitraalklep. Het sluitingsvolume bedraagt gemiddeld 4 à 5 ml wat in overeenstemming is met de sluitingsvolumes van de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical (zie tabel 19, hoofdstuk 18). Het lekvolume is iets groter dan bij de Sorin Bicarbon. De verhouding van het regurgitatievolume tot het slagvolume is gegeven in tabel 4.

	RV/SV [%]
Sorin Bicarbon	11
Saint Jude Medical	30
Edwards Duromedics	14

Tabel 4 : Verhouding regurgitatievolume tot slagvolume voor SO, SJM en ED.

### 2.2.4. Besluit

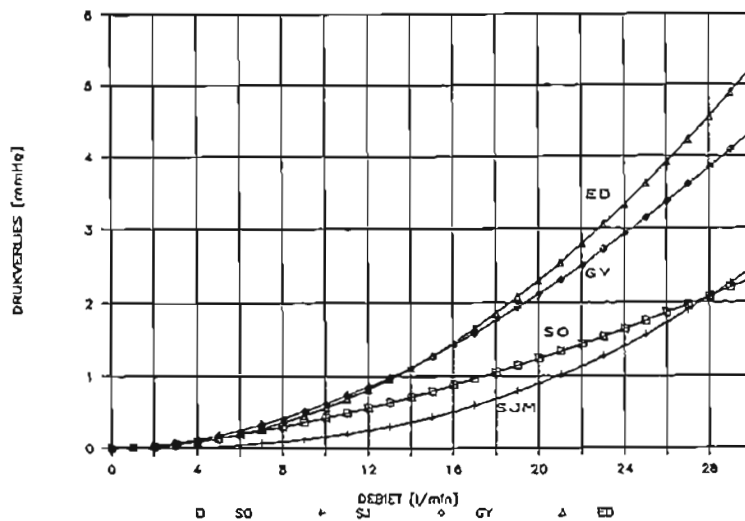
De Edwards Duromedics is een mechanische kunstklep met een zeer goed hydrodynamisch gedrag zowel in stationaire als pulserende stroming. De weerstand geboden door de 31 mm-versie is groter dan bij de Sorin Bicarbon en de Saint Jude grotendeels te wijten aan de kleiner beschikbare geometrische kleppoppervlakte. Het regurgitatievolume doorheen de Edwards Duromedics is beperkt, zeker in vergelijking met de Saint Jude Medical.

### 2.3. Gyros "bileaflet"-klep

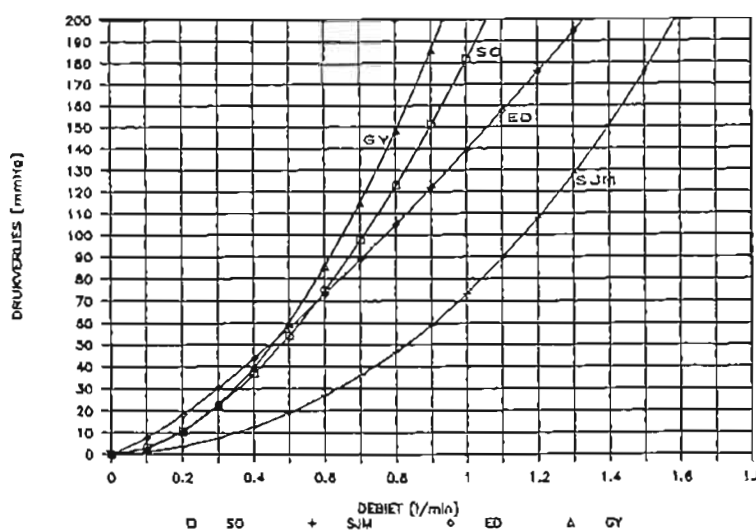
De Gyros-klep is een nieuwe mechanische "bileaflet"-klep. Deze kunstmatige hartklep is ontwikkeld door een Russische groep. Meer informatie is ons niet bekend. Deze kunstklep kan qua vorm het best vergeleken worden met de Saint Jude Medical. De inwendige diameter van de cirkelvormige behuizing van het beschikbare exemplaar is 23.9 mm (klepdiameter). De klep onderscheidt zich van de andere "bileaflet"-kleppen door het ophangingsmechanisme dat een langzame rotatie van de klepbladen bij doorstroming toelaat. Het theoretische voordeel van roterende klepbladen is ons inziens een betere spoeling van de

hartklep en bijgevolg het verhinderen van stolling van het bloed. Deze eigenschap kan aldus misschien een tussenstap vormen naar de ontwikkeling van een mechanische klep die geen anticoagulantie vereist.

Het drukverlies over de Gyros-klep GY in een stationaire stroming is vergeleken met deze van de Sorin Bicarbon, Saint Jude Medical en Edwards Duromedics in figuur 5. Het druk-debiet verband is tot 15 l/min gelijkaardig aan de Edwards Duromedics. Voor hogere debieten biedt de Gyros meer weerstand. Het lekverlies is vergelijkbaar met de Sorin Bicarbon voor drukgradiënten tot 40 mm. Voor hogere drukgradiënten is het lekverlies het kleinst doorheen de Gyros (figuur 6).



Figuur 5 : Drukverliesmeting over SO, SJM, ED en GY bij stationaire stroming.

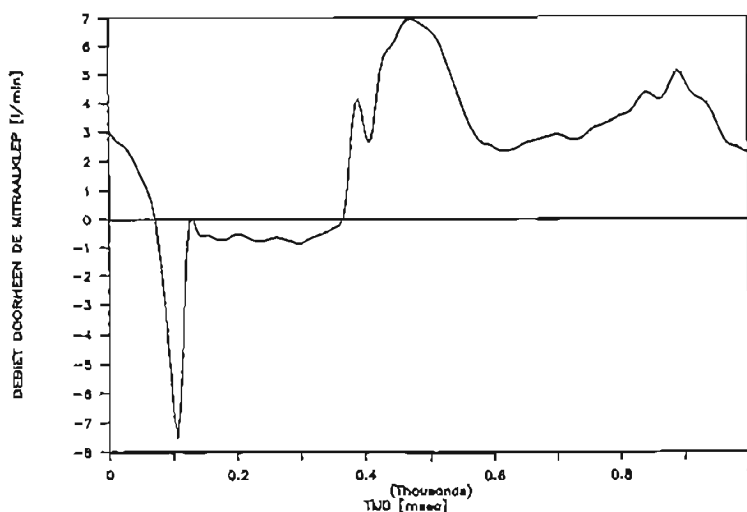


Figuur 6 : Lekverliesmeting over SO, SJM, ED en GY bij stationaire stroming.

De Gyros-klep is in AAO geplaatst in mitraalpositie in de hartsimulator. De opgelegde systolische en diastolische druk wordt van laag (80/50 mmHg) over normaal (120/80 mmHg) tot hoog (180/120 mmHg) gevarieerd. Bij de lage druk blijft de positie van de klepbladen onveranderd. Verhoging van de druk tot 120/80 mmHg doet de klep roteren over 180° in 4 minuten. Bij de hoogste druk is een rotatie over 180° in 90 seconden waargenomen. Uit de metingen kan men besluiten dat de Gyros-klep soms roteert maar zeker niet gelijkmatig. Een nauwkeurige evaluatie van deze klep vereist een aangepast onderzoeksprotocol dat buiten het bestek van dit proefschrift valt. Niettemin resulteren de uitgevoerde debiet- en drukmetingen in volgende besluiten :

- de Gyros-klep is een "bileaflet"-klep met lage weerstand;
- zowel in stationaire als in pulserende stroming is het druk-debiet verband gelegen tussen deze van de Sorin Bicarbon en de Edwards Duromedics;
- het regurgitatievolume doorheen de klep is beperkt als gevolg van niet alleen een klein lekverlies maar tevens een kleiner sluitingsvolume (gemiddeld 3 ml) in pulserende stroming.

Een Doppler snelheidsprofiel gemeten bij een drukvariatie van 130/90 mmHg is voorgesteld in foto 2. De bijhorende debietmeting en druk-volume verband in het linker ventrikel zijn gegeven in figuren 7 en 8. Het hartdebiet is 2.5. l/min.



Figuur 7 : Debietmeting.



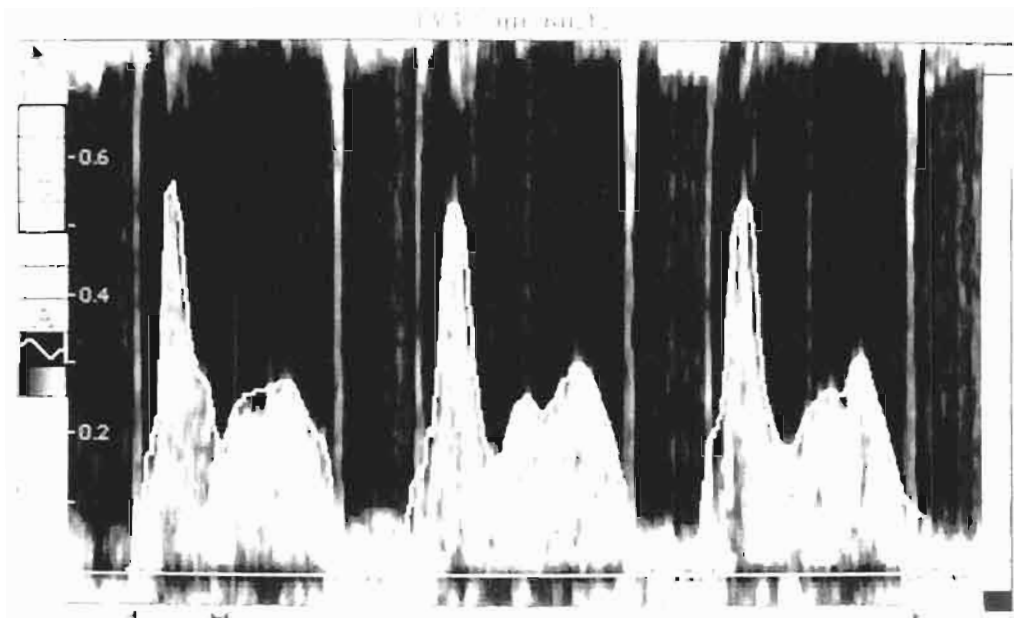
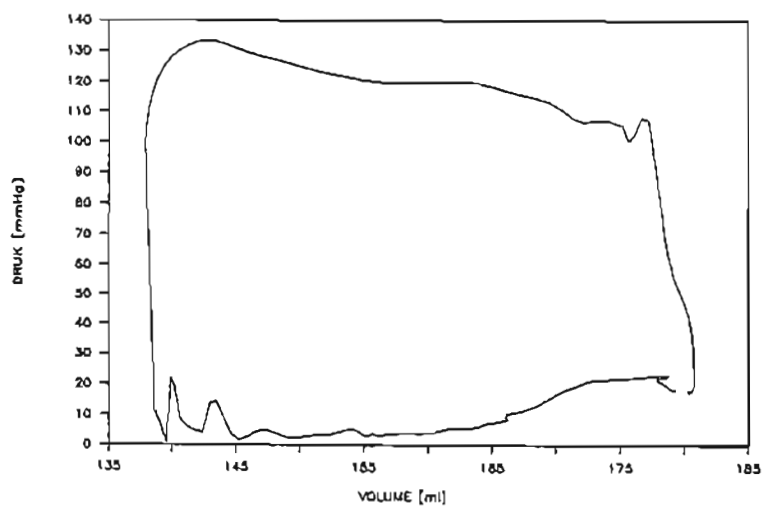


Foto 2 : Doppler snelheidsprofiel in de centrale opening van de Gyros "bileaflet"-klep.

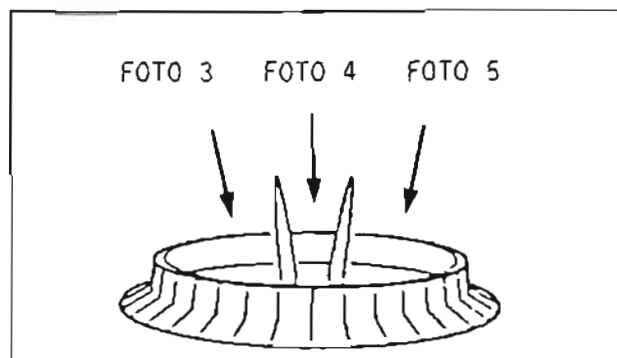


Figuur 8 : Druk-volume verband in linker ventrikel.

#### 2.4. ATS Medical "bileaflet"-klep

Kortstondig konden wij beschikken over een prototype van de Advanced The Standard Medical "bileaflet"-klep, kortweg ATS-klep. Deze klep vertoont qua vorm een sterke overeenkomst met de St. Jude Medical. Het voornaamste verschil bestaat in het ophangingsmechanisme dat bij de ATS-klep geïntegreerd is in de behuizing in tegenstelling tot de Saint Jude Medical. De reden voor deze wijziging is de doelstelling van de ontwerpers om een mechanische kunstklep te produceren die geen anticoagulantia vereist.

Studie van het prototype van de ATS-klep in de hartsimulator toonde onmiddellijk aan dat de beweging van de klepbladen in pulserende stroming niet volgens de regels van de kunst geschiedt. Het ene klepblad beweegt niet op dezelfde wijze als het andere ten gevolge van een onvolmaaktheid in het ophangingsmechanisme. Dit wordt aangetoond met behulp van de foto's 3, 4 en 5 : het Doppler snelheidsprofiel gemeten ter hoogte van de linkse laterale opening (foto 3), de centrale opening (foto 4) en de rechter laterale opening (foto 5) (figuur 9).



Figuur 9 : Aanduiding van de Doppler meetvolumes.

Een typisch snelheidsprofiel doorheen de mitraalklep is afgebeeld in foto 3 : een E-golf gevolgd door een A-golf. Analyse van drie opeenvolgende hartcycli geeft de karakteristieken aangeduid in tabel 4. Foto's 4 en 5 tonen de onregelmatige stroming aan doorheen de centrale en de andere laterale zone. De Doppler snelheidsprofielen zijn te verwarrend om te worden geanalyseerd.

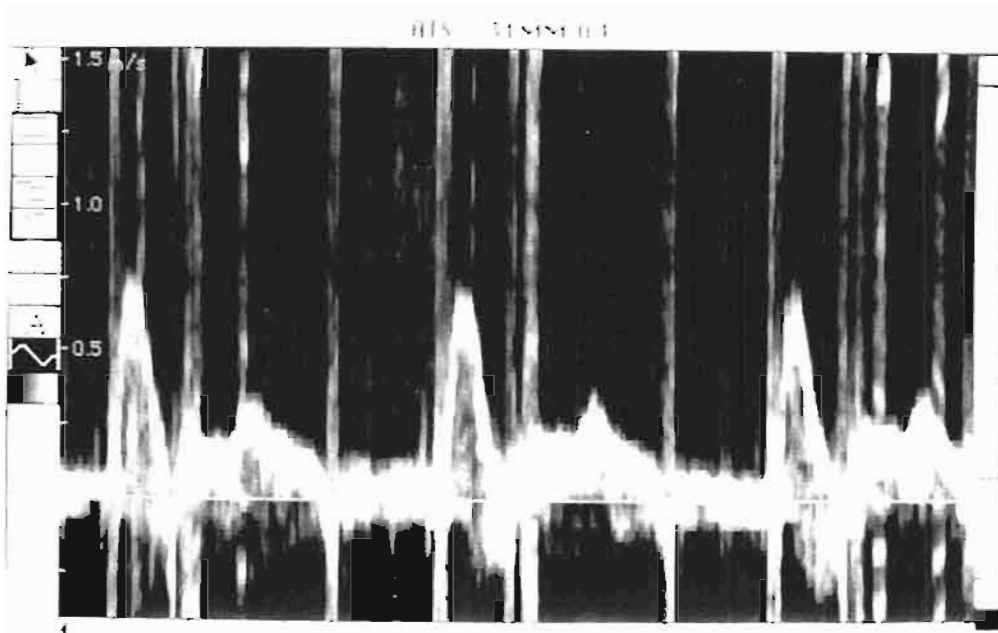


Foto 3 : Doppler snelheidsprofiel doorheen de linkse laterale opening van de ATS-klep.

	ATS-klep
$v_E$ [m/s]	0.79
$v_A$ [m/s]	0.36
$v_A/v_E$ [-]	0.45
$a_E$ [m/s <sup>2</sup> ]	8.87
$d_E$ [m/s <sup>2</sup> ]	9.91
VTI [cm]	19.98
HD(echo) [l/min]	6.20
$\overline{\Delta p}$ (echo) [mmHg]	0.44

Tabel 4 : Karakteristieken van het Doppler snelheidsprofiel afgebeeld op foto 3.

## 2.5. Besluit

De ATS-klep vertoont een ernstig gebrek in het ophangingsmechanisme. Geconfronteerd met de hier gepresenteerde proefresultaten heeft de fabricant de productie van de ATS-klep uitgesteld. Recent is een verbeterde versie op de markt gebracht.

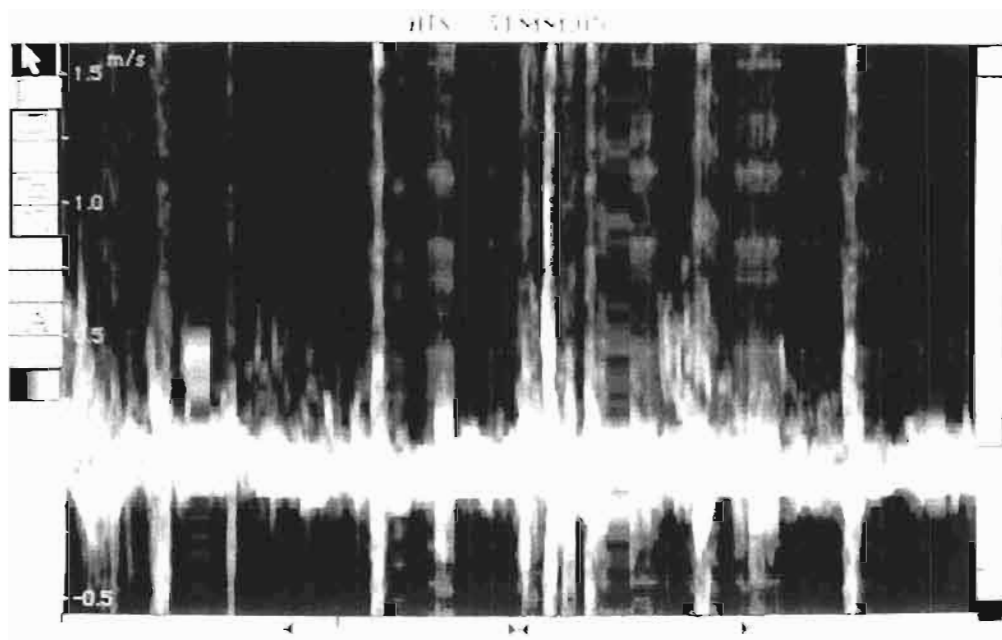


Foto 4 : Doppler snelheidsprofiel doorheen de centrale opening van de ATS-klep.

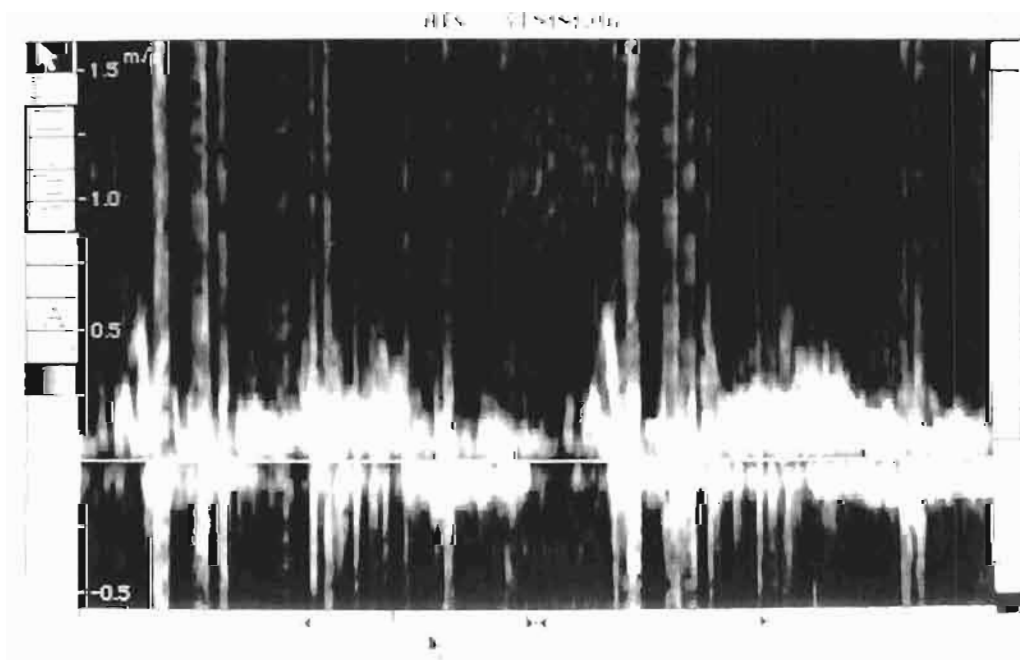


Foto 5 : Doppler snelheidsprofiel doorheen de rechtse laterale opening van de ATS-klep.

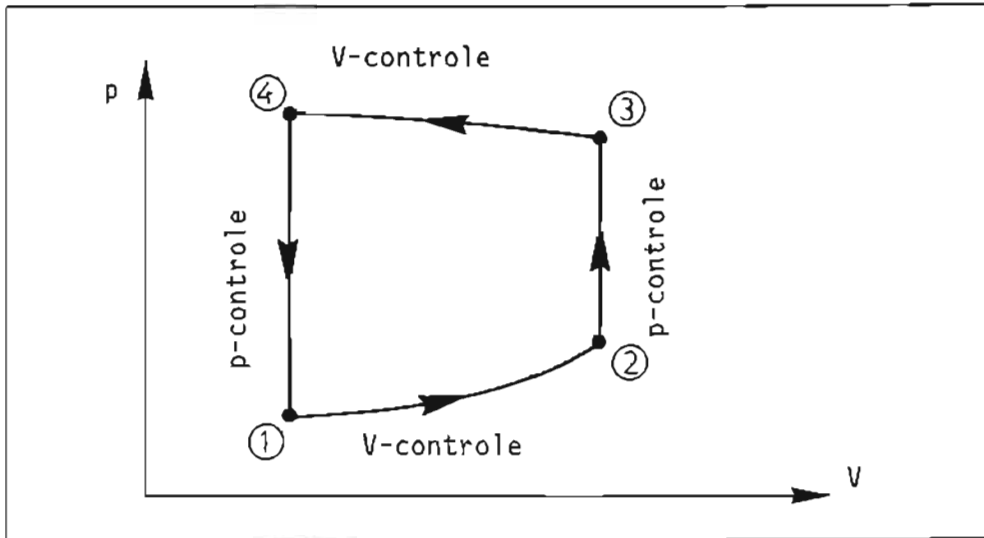
### 3. STUDIE VAN HET DRUK-VOLUME VERBAND

#### 3.1. Druk-volume gecontroleerde hartsimulator

De hartsimulator ontwikkeld in het kader van dit proefschrift is een druk-gecontroleerd hartmodel. Dit betekent dat één atriale en één ventriculaire drukcurve gedurende één hartslag worden opgelegd. Dit drukverloop kan ofwel in-vivo gemeten zijn met behulp van catheters, ofwel het resultaat zijn van computersimulatie, ofwel een zelf getekend verloop zijn. De drukcurven worden via een datafile ingegeven. De operator geeft de overeenkomstige hartfrequentie op. Eens het model gestart wordt de druk in de beide hartkamers gemeten, vergeleken met de gewenste druk en bijgestuurd door het elektronische sturingssysteem.

Vanuit fysiologisch standpunt zou het nog waardevoller zijn de hartkamers in de hartsimulator te laten samentrekken en ontspannen volgens een opgelegd druk-volume verband. Dit betekent dat het model dan overgaat van druk-controle naar een druk-volume controle (pV-gecontroleerd) [3].

Deze uitbreiding is technisch zeker mogelijk. De nodige vereisten zijn reeds aanwezig : drukmeting in linker atrium en linker ventrikel (met behulp van tipcatheters) en volumemeting in linker atrium en linker ventrikel door middel van de echo-transducers in de bodem van de "volumemeting-reservoirs" (zie hoofdstuk 17). De omschakeling naar een pV-gecontroleerde hartsimulator komt eigenlijk neer op een afwisselen van druk-controle met volume-controle. In een eerste fase kan men de sturing van het linker atrium buiten beschouwing laten. Deze sturing heeft enkel belang voor de simulatie van de atriale systole (pompfunctie). De diastolische vulling en de systolische lediging van het linker ventrikel kunnen gemodelleerd worden door een pV-lus (hoofdstuk 1). Deze pV-lus duidt op ieder ogenblik van de hartcyclus het verband aan tussen de druk en het volume in het linker ventrikel (figuur 10).

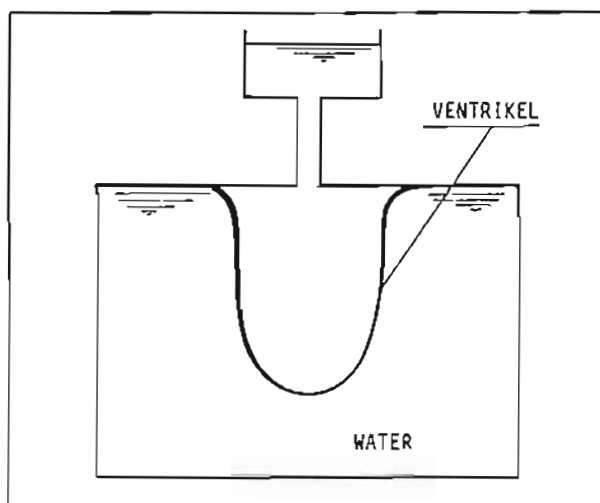


Figuur 10 : Druk-volume verband in het linker ventrikel.

Op tijdstip 1 eindigt de isovolumentrische relaxatie van het linker ventrikel en start de vulling ervan. Dit betekent dat de simulatie onder een volume-controle dient te werken tussen 1 en 2. Op tijdstip 2 sluit de mitraalklep en contracteert het linker ventrikel. Dit vereist een druk-controle. Tussen 3 en 4 ejecteert het ventrikel een hoeveelheid bloed slagvolume in de aorta (volume-controle). Op tijdstip 4 sluit ook de aortaklep en daalt de druk in het linker ventrikel door relaxatie (druk-controle). Bijgevolg dient er gedurende één hartcyclus tweemaal een overgang plaats te vinden van druk- naar volume-controle (1 en 3) en tweemaal een overgang van volume- naar druk-controle (2 en 4). Het zijn deze omschakelingen die voldoende nauwkeurig dienen te gebeuren en bijgevolg een hoge eis stellen aan de elektronische sturing. Ongeacht druk- of volume-controle blijft het een druksturing in de elektronische module. De toegevoegde perslucht zal ook bij een pV-controle afzonderlijk voor de atriale en ventriculaire kamer gedoseerd worden via een gebreveteerd regelmechanisme.

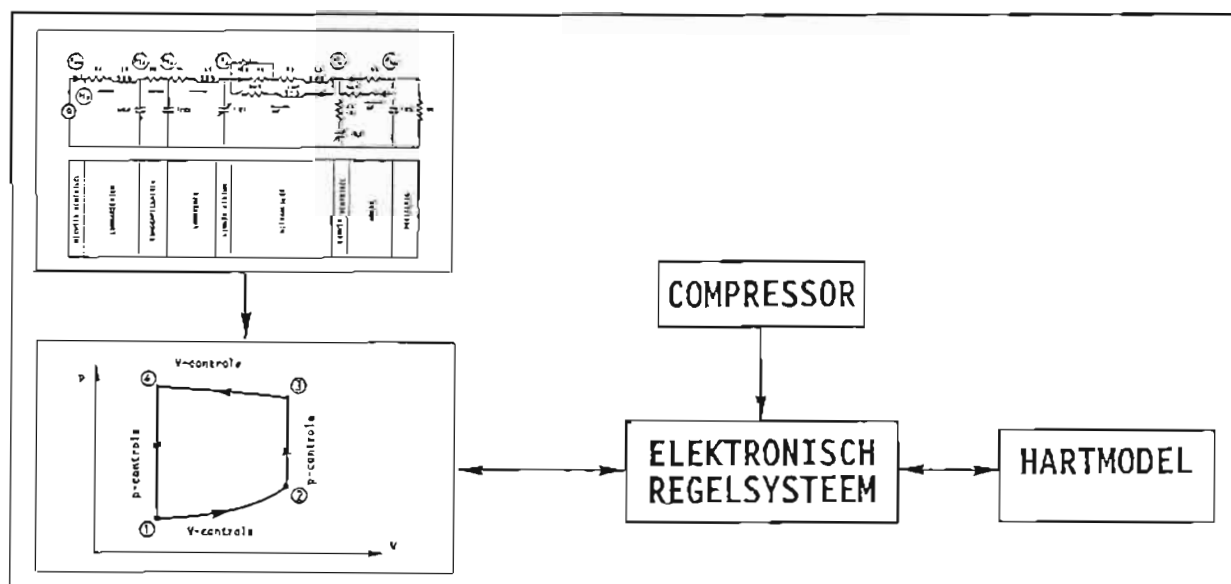
In de veronderstelling dat dergelijke pV-controle is gerealiseerd zullen de eerste metingen van druk en snelheid (of debiet) niet onmiddellijk in overeenstemming zijn met in-vivo waarnemingen. Dit vereist immers een contractie en relaxatie van het linker ventrikel op een analoge wijze als een reëel ventrikel. Hiertoe zal vooraf afzonderlijk onderzoek verricht worden om voor ventrikels gemaakt uit diverse materialen met variërende laagdikte, deze te selecteren met een druk-volume relatie in overeenstemming met het gewenste pV-verband tijdens de diastolische vulling. Hiervoor kan een aparte testop-

stelling worden gebouwd (figuur 11) : een ventrikel wordt aangebracht in een reservoir gemaakt uit plexiglas gevuld met water. Het ventrikel wordt gevuld met water afkomstig uit een hoger gelegen reservoir. Tijdens de vulling worden druk en volume gemeten met tipcatheter en echo-transducer. Het ventrikel met het meest fysiologische pV-verband wordt behouden.



Figuur 11 : Opstelling om pV-verband van ventrikel te bepalen.

Het opgelegde pV-verband in de hartsimulator kan ofwel afkomstig zijn van in-vivo data ofwel het resultaat zijn van een computersimulatie bijvoorbeeld met het model van Meisner (hoofdstuk 13). Het voordeel van dit laatste bestaat erin dat alle variabelen reeds vooraf doorgerekend zijn en kunnen vergeleken worden met de fysische metingen [3] (figuur 12).



Figuur 12 : pV-gecontroleerde hartsimulator.

## 3.2. Toepassingen

### 3.2.1. Algemeen

Het beschikbaar zijn van een pV-gecontroleerde hartsimulator opent de mogelijkheid de invloed van een variatie van een determinant van het hartdebiet op het Doppler snelheidsprofiel te evalueren : wat is bijvoorbeeld in eenzelfde fysiologische omgeving de invloed van de verandering van de belasting van het linker ventrikel op de E-golf in het Doppler snelheidsprofiel.

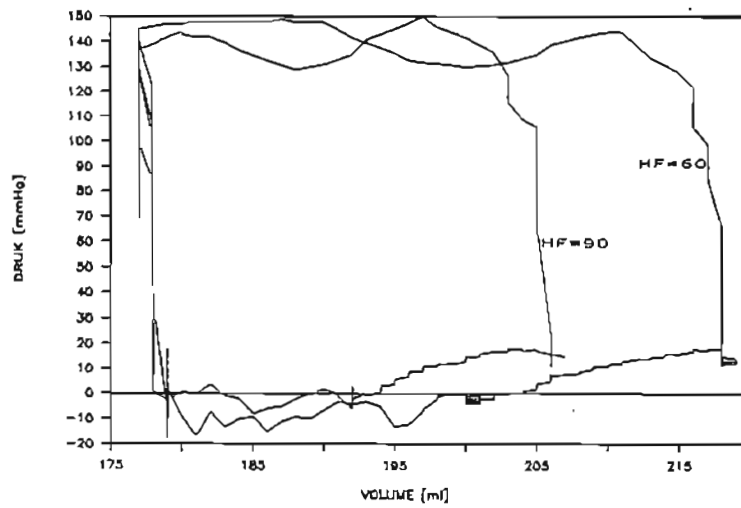
Dergelijke studies zijn praktisch niet realiseerbaar in-vivo daar de wijziging van één determinant steeds invloed heeft op andere factoren. De gemeten veranderingen in de doorstromingskarakteristieken zijn aldus zowel te wijten aan de interventie als aan secundaire effecten. Niettemin kunnen ook met de drukgestuurde hartsimulator reeds interessante studies worden uitgevoerd. Als voorbeeld wordt de invloed van een wijziging van de hartfrequentie, een mitraal- en een aortainsufficiëntie behandeld.

### 3.2.2. Hartfrequentie

De vulling van het linker ventrikel doorheen een varkensklep is geconcentreerd in één centrale zone. De voortplanting van de vullingsgolf doorheen een natuurlijke 25 mm-varkensklep in mitraalpositie wordt voorgesteld op de foto's 6, 7, 8 en 9. Het tijdsverschil tussen de diverse beelden bedraagt 77 msec. De hartfrequentie is 60 slagen per minuut. Bij een verhoging van de hartfrequentie naar 90 slagen per minuut daalt het slagvolume van 42 naar 29 ml zodat het hartdebiet slechts lichtjes toeneemt van 2.52 naar 2.61 l/min.

De wijziging in slagvolume manifesteert zich in het pV-verband van het linker ventrikel door een vermindering van het eind-diastolisch volume. In de hartsimulator blijven de nabelasting, de contractiliteit en de compliantie ongewijzigd indien de operator enkel de hartfrequentie wijzigt (figuur 13).





Figuur 13 : pV-verband in linker ventrikel bij verandering van de hartfrequentie.



Foto 6 : Vulling van het linker ventrikel : tijd 77 msec.

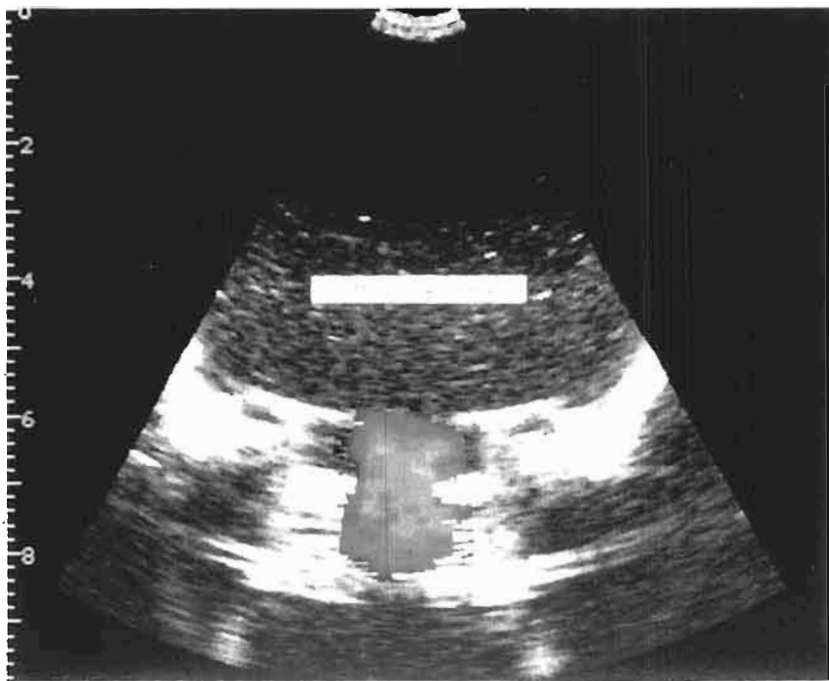


Foto 7 : Vulling van het linker ventrikel : tijd 154 msec.



Foto 8 : Vulling van het linker ventrikel : tijd 231 msec.

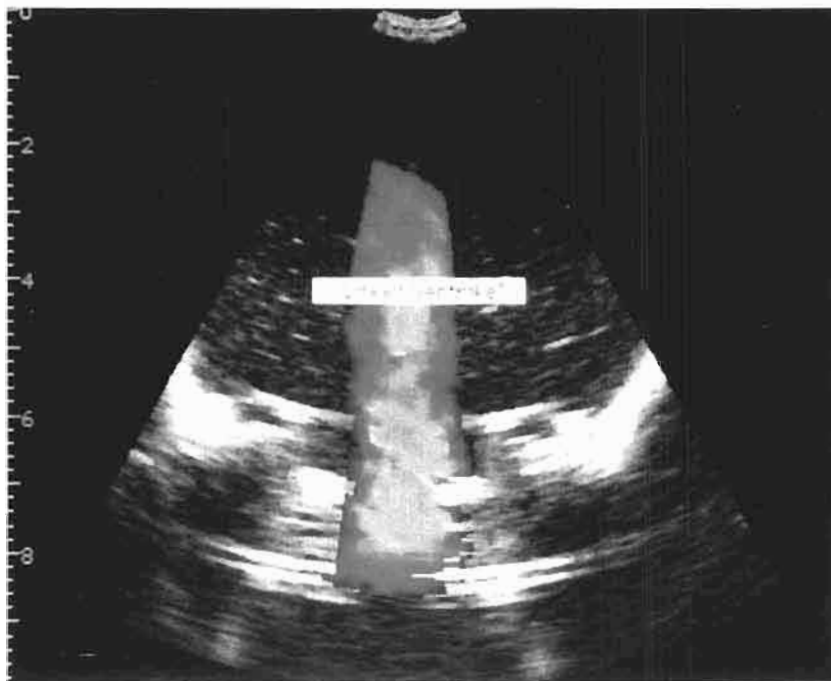
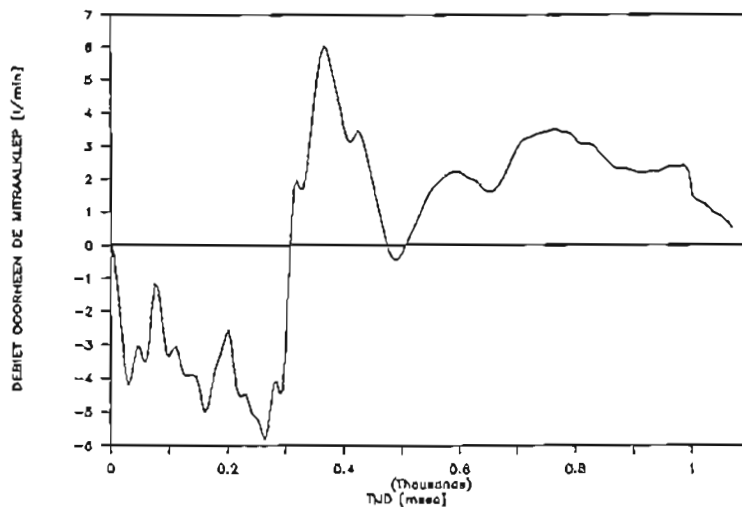


Foto 9 : Vulling van het linker ventrikel : tijd 308 msec.

### 3.2.3. Mitraalinsufficiëntie

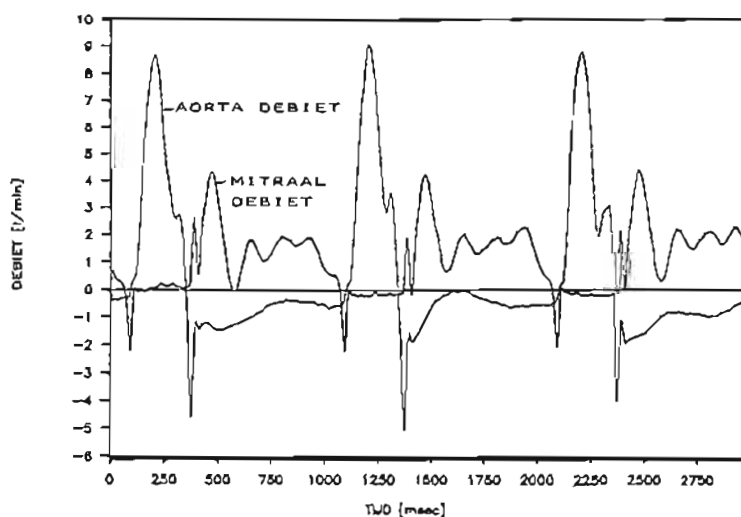
De hartsimulator laat toe via Doppler echocardiografie de invloed van een mitraalinsufficiëntie te bestuderen op de diastolische vulling. In één klepblad van de varkensklep in mitraalpositie is een cirkelvormige opening van 4 mm aangebracht. Dit heeft voor gevolg dat tijdens de systole er niet alleen stroming is vanuit het linker ventrikel naar de aorta doorheen de aortaklep maar eveneens statische regurgitatie doorheen de cirkelvormige opening naar het linker atrium. Het debiet doorheen de mitraalklep is voorgesteld in figuur 14 (druk 120/90 mmHg). Het bijhorende Doppler snelheidsprofiel gemeten tussen de klepbladen is gegeven op foto 10. Bemerk de voorwaartse pieksnelheid van 1.45 m/s, terwijl de pieksnelheid tijdens de regurgitatie oploopt tot 5.40 m/s. De hartsimulator kan aangewend worden om bij een gekende regurgitatie-opening en bij verschillende drukken Doppler data te verzamelen vanuit het transthoracale (foto 10) en het transoesofagale venster (foto 11). Aldus kan men proberen een relatie op te stellen tussen Doppler indices en de graad van insufficiëntie.



Figuur 14 : Debiet doorheen de mitraalklep bij mitraalinsufficiëntie.

#### 3.2.4. Aortaregurgitatie

Analoge studies kunnen uitgevoerd worden omtrent de terugstroming doorheen een lekkende aortaklep. Als voorbeeld wordt in figuur 15 het debiet doorheen de mitraalklep en de aortaklep afgebeeld. De mitraalklep is een varkensklep en vertoont bijgevolg geen statische regurgitatie. De aortaklep is een zelfgemaakte metalen schijfklep waarin een cirkelvormige opening van 2 mm is aangebracht. Hierdoor is er niet alleen een dynamische regurgitatie waarneembaar ten gevolge van de sluiting van de schijfklep op maar ook een grote statische regurgitatie.



Figuur 15 : Mitraal- en aortadebiet gemeten bij varkensklep in mitraalpositie en lekkende schijfklep in aortapositie.

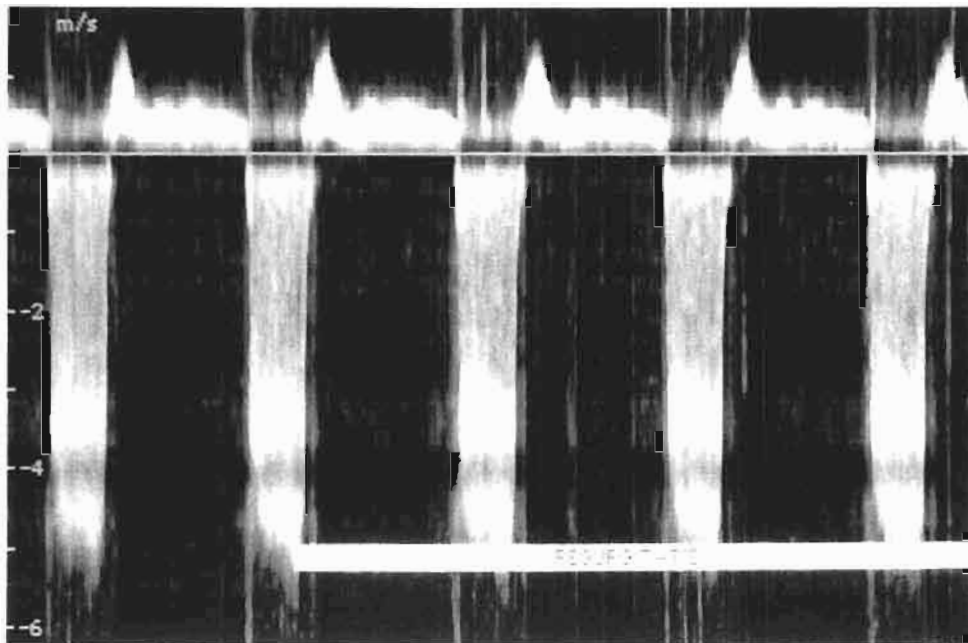


Foto 10 : Mitraalinsufficiëntie vanuit transthoracale venster.

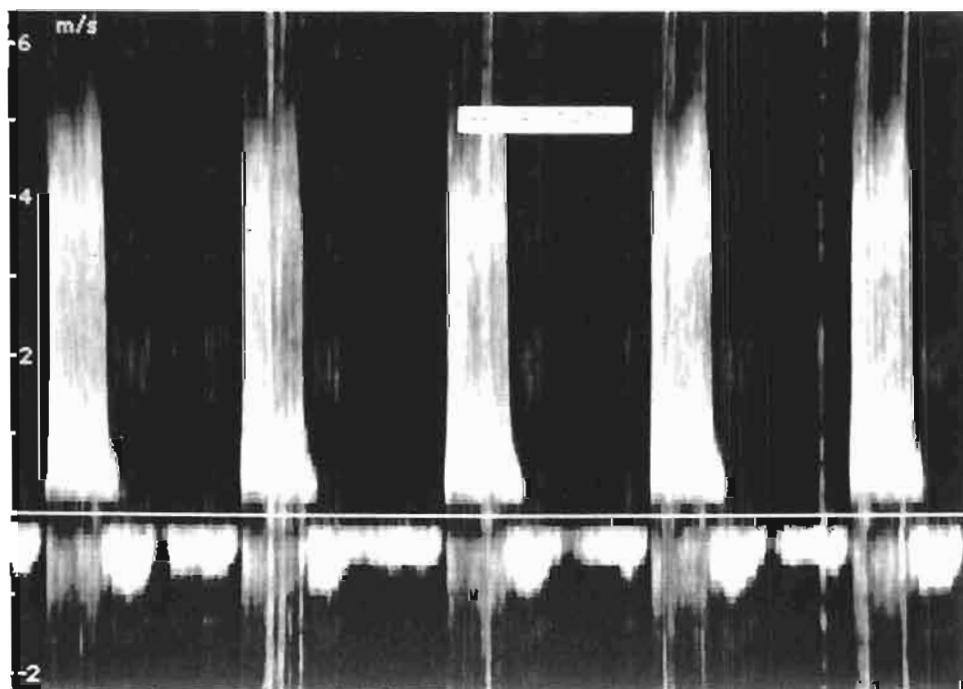


Foto 11 : Mitraalinsufficiëntie vanuit transoesofagale venster.

## 4. TESTEN VAN MEETINSTRUMENTATIE

### 4.1. Algemeen

De hartsimulator kan niet alleen aangewend worden voor de evaluatie van kunstmatige hartkleppen in pulserende stroming maar evenzeer voor de evaluatie van bestaande en nieuwe meettechnieken. Hierbij denken wij niet alleen aan echocardiografie maar evenzeer aan invasieve debiet- en drukmetingen of andere niet-invasieve beeldvormende technieken.

### 4.2. Doppler- versus cathetergradiënt

Een discussiepunt in de cardiologische en hartchirurgische internationale wetenschappelijke tijdschriften is de vergelijking van Dopplergradiënt (drukgradiënt gemeten met Doppler echocardiografie) en cathetergradiënt (drukgradiënt gemeten met behulp van een catheter). Allerlei tegenstrijdige verklaringen zijn gepubliceerd. Hierop is reeds ingegaan in hoofdstuk 5 bij de bespreking van de waarde van echocardiografie voor de evaluatie van de werking van kunstmatige hartkleppen. De hartsimulator kan aangewend worden om de hieronder voorgestelde verklaring te bewijzen.

De drukgradiënt over een klep kan ofwel invasief worden gemeten door een catheter op te schuiven tot net voor en voorbij de hartklep, ofwel niet-invasief door de snelheid te meten ter hoogte van de klep en hieruit de drukgradiënt af te leiden via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking. De meeste in-vivo en in-vitro onderzoeken komen tot de bevinding dat de Dopplergradiënt de cathetergradiënt overschat. Een zinnige verklaring wordt hiervoor niet altijd gegeven. Bijgevolg wordt de waarde van de Dopplergradiënt in vraag gesteld omdat een invasieve drukmeting via catheterisatie de standaard vormt.

Baumgartner [1] is de eerste die, zich baserend op publicaties van Levine [2] en Yoganathan [5] een gedeeltelijke verklaring geeft : "Doppler ultrasound measures the maximal pressure gradient across flow obstructions, where as catheterization measures the recovered distal pressure because catheter-derived gradients are usually not measured within prosthetic valves

in a clinical setting. Thus Doppler and catheter studies both provide accurate measurements but different gradients in different locations".

Combinatie van bovenstaand citaat en wat reeds aangehaald is in hoofdstuk 5 leidt tot onze stellingname : de cathetergradiënt is groter dan de Dopplergradiënt doordat beide meettechnieken een verschillende drukgradiënt meten op een verschillend tijdstip en op een verschillende locatie.

Het belang van het verschillende tijdstip is te wijten enerzijds aan de natuur van de vloeistofstroming en anderzijds aan de gebruikte techniek. De maximale snelheid treedt vertraagd op ten opzichte van de maximale drukgradiënt ten gevolge van de inertie van de bloedmassa (hoofdstuk 9). Bovendien is er een verschil tussen het maximale drukverschil tussen twee drukcurven en het drukverschil tussen de piekwaarden van beide drukcurven (hoofdstuk 5).

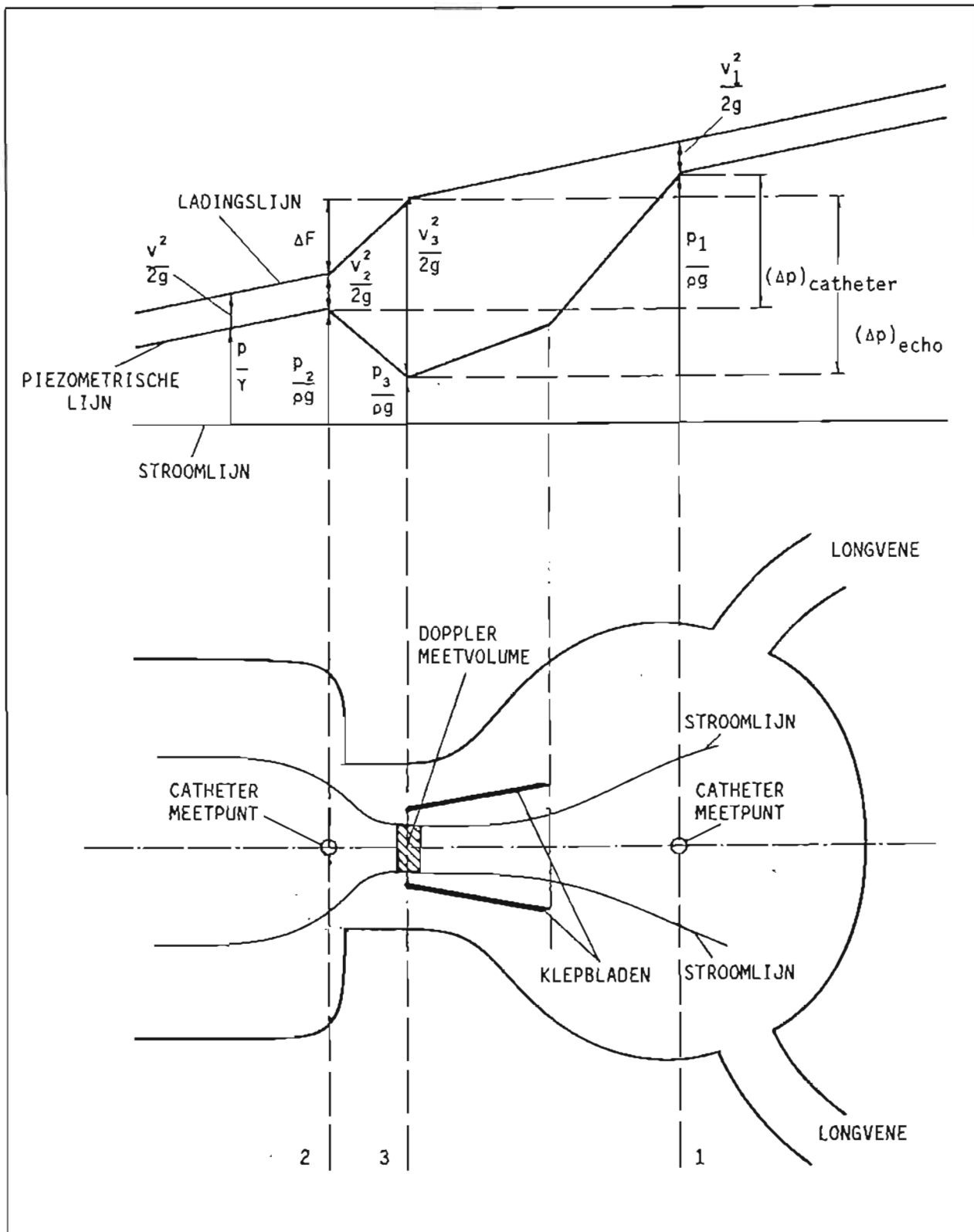
Het effect van een verschillende meetlocatie kan aangeduid worden door de piëzometrische lijn (het verloop van de potentiële- en drukenergie) en de ladingslijn (piëzometrische lijn gecorrigeerd met de kinetische energie) te tekenen voor een gegeven horizontale stroomlijn doorheen een kunstmatige hartklep in de hartsimulator (figuur 16). Het onderste deel van de figuur toont een planzicht van een kunstmatige hartklep in mitraalpositie. Sommige mechanische kunstkleppen vertonen bij hoge debieten een gecontracteerde configuratie. Ter illustratie worden de posities van de klepbladen van de Sorin Bicarbon aangeduid op foto 12.



Foto 12 : Positionering van de klepbladen van de Sorin Bicarbon bij piekdebiet.

Drie doorsneden (1, 2 en 3) zijn aangeduid in figuur 16 : de eerste is genomen op een zekere afstand voor de kunstmatige hartklep en komt overeen met een meetpositie van de catheter. De druk gemeten met de catheter is  $p_1$ . De snelheid is klein. Voor de eenvoud is deze dwarsdoorsnede ook de doorsnede waar de stroomlijnen beginnen te vernauwen. De tweede dwarsdoorsnede is gekozen afwaarts van de kunstmatige hartklep : drukmeting  $p_2$  met catheter. In deze dwarsdoorsnede worden parallelle stroomlijnen verondersteld. Tussen dwarsdoorsnede 1 en 2 contracteren de stroomlijnen. In de veronderstelling van stationaire stroming (constant debiet) neemt bijgevolg de snelheid toe. De maximale snelheid wordt gemeten in de meest gecontracteerde doorsnede  $v_3$ . Dit is de snelheid die men meet met Doppler echocardiografie wanneer het meetvolume wordt gepositioneerd tussen de toppen van de klepbladen. Afwaarts van deze dwarsdoorsnede verwijden de stroomlijnen tot dwarsdoorsnede 2. Bijgevolg neemt de snelheid af tussen 3 en 2 en treedt er een ladingsverlies  $\Delta F$  op.





Figuur 16 : Vergelijking tussen Doppler- en cathetergradiënt.

De snelheid  $v_3$  wordt omgezet in een drukgradiënt via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking :

$$(\Delta p)_{\text{echo}} = 4 v_3^2$$

Het verschil tussen de drukmetingen  $p_1$  en  $p_2$  geeft de cathetergradiënt :

$$(\Delta p)_{\text{catheter}} = p_1 - p_2$$

De Dopplergradiënt is bijgevolg een lokale drukgradiënt die geen rekening houdt met het ladingsverlies in tegenstelling tot de cathetergradiënt. Dit verklaart de overschatting met de Dopplergradiënt.

De vraag blijft of men de performantie van kunstmatige hartkleppen enkel en alleen bestuderen kan met behulp van Doppler echocardiografie. Het antwoord op deze vraag vereist een grondige ijking van Doppler en cathetergradiënt voor diverse types kunstmatige hartkleppen bij verschillende debieten. De studie kan aanvankelijk beperkt worden tot stationaire in-vitro studies. Uit stationaire metingen volgt immers de relatie tussen het ladingsverlies  $\Delta F$  en het debiet. Dit ladingsverlies komt, theoretisch, ongeveer overeen met de cathetergradiënt gemeten bij piekdebiet waarbij quasi stationaire stroming wordt verondersteld en de snelheden worden verwaarloosd in bijvoorbeeld linker atrium en ventrikel. Anderzijds zouden de stationaire drukverliesmetingen gepaard dienen te gaan met Doppler snelheidsmeting ter hoogte van de tippen van de klepbladen om aldus een relatie vast te leggen tussen Doppler en cathetergradiënt. Dit verband dient vervolgens geëvalueerd te worden in pulserende stroming zowel in-vitro als in-vivo en is uiteraard hartklep-afhankelijk.

Uit

$$\left\{ \begin{array}{l} (\Delta p)_{\text{catheter}} \approx \frac{\Delta F^2}{1} = K_1 \frac{v_3^2}{2g} \\ (\Delta p)_{\text{echo}} = 4 v_3^2 \end{array} \right.$$

volgt 
$$(\Delta p)_{\text{echo}} = \frac{K_1}{8g} (\Delta p)_{\text{catheter}}$$

waarbij  $K_1$  afhankelijk is van het type kunstmatige hartklep en het hartdebiet.

In elk geval betekent een hogere Dopplergradiënt, gemeten in de centrale of laterale opening van een bileaflet-klep dat de beschikbare doorstroomsectie kleiner is, waardoor bijgevolg de weerstand groter is. Aldus levert Doppler echocardiografie zeker en vast een waardevolle bijdrage tot de evaluatie van kunstmatige hartkleppen.

## 5. IJKING VAN MATHEMATISCHE MODELLEN

### 5.1. Inleiding

In deel II is aangetoond dat mathematische modellen een waardevolle bijdrage leveren tot een beter begrip van de ventriculaire vullingsdynamica. Het ijken van de modellen aan de hand van in-vivo data is niet altijd mogelijk omwille van de onmogelijkheid van meting, of de beperkte repetitiviteit of de lage nauwkeurigheid van de data. Deze problemen kunnen overkomen worden door het gebruik van een hartsimulator. Drie toepassingen worden voorgesteld.

### 5.2. Wervelvorming

Diverse numerieke modellen tonen aan dat er wervelvorming ontstaat in het linker ventrikel tijdens de diastolische vulling (hoofdstuk 10). Deze wervelvorming kan in-vitro bestudeerd worden. Foto 13 toont een twee-dimensionaal kleurenbeeld van de vulling van het linker ventrikel doorheen een Carpentier Edwards 25 mm varkensklep in mitraalpositie. De varkensklep in aortapositie is gesloten. Een studie van opeenvolgende twee-dimensionale beelden van het linker ventrikel kan bijdragen tot een beter begrip van het ontstaan, de beweging en het verdwijnen van de wervels. Een momentopname is voor bovenvermelde configuratie gegeven op foto 14.



Foto 13 : Studie van de diastolische vulling met Kleuren Doppler echografie.



Foto 14 : Studie van wervelvorming in het linker ventrikel met twee-dimensionale echografie.

### 5.3. Het uitgebreide model van Thomas

Het uitgebreide model van Thomas laat toe uitgaande van een gemeten Doppler snelheidsprofiel ter hoogte van de mitraalring en van een waarde voor de atriale en ventriculaire compliantie een voorspelling te doen van de variatie van de drukgradiënt over en het debiet doorheen de mitraalklep. Dit model kan geïkt worden in de hartsimulator indien een natuurgetrouwe varkensklep ingeplant wordt in mitraalpositie. Dergelijke kunstklep is recent beschikbaar.

### 5.4. Studie van de aortarequrgitatie

Aan het Biomedisch Departement van de Universiteit van Trondheim wordt onderzoek verricht naar de bepaling van fysiologische indices van aortarequrgitatie door middel van echocardiografie : bepaling van de oppervlakte (twee-dimensionaal), het volume (drie-dimensionaal) van aortarequrgitatie en bijhorend debiet en druk in het linker ventrikel. Hiervoor zijn 6 verschil-

lende kunstkleppen met een gekende regurgitatie opening aangebracht in aortapositie. Voor drie verschillende gemiddelde drukken is de druk in aorta en linker ventrikel, het debiet doorheen de aortaklep en de snelheid op diverse afstanden van de aortaklep gemeten. Deze studie wordt ondersteund door een gewijzigd windkesselmodel [4]. De windkessel theorie verklaart hoe een discontinue bloedstroming uit het hart omgezet wordt in een continue arteriële druk. De benaming windkessel theorie (of luchtketel theorie) stamt van Frank (1899) die de grootste slagaders opvatte als één elastische kamer, die uitzet tijdens de systole en leegstroomt tijdens de diastole.

Het ultieme doel van deze studie is de ontwikkeling van het ECAR Heart II-module voor Macintosh-computer. Dit is een algoritme gebaseerd op een verbeterde versie van de PISA-methode voor de studie van regurgitatie doorheen een opening. PISA staat voor "proximal isovelocity surface area" en slaat op de bepaling van de lijnen van gelijke snelheid voor de kwantitatieve studie van regurgitatie (hoofdstuk 3). De ECAR Heart II-module zal gebruik maken van kleuren M-mode beelden om een gemiddeld regurgitatie-debiet doorheen een aortaklep te berekenen.

## 6. BESLUIT

De aanwending van de hartsimulator als onderzoekshulpmiddel in diverse vakgebieden (cardiologie, hartchirurgie en cardiovasculaire vloeistofdynamica) zijn legio. Enkele toepassingen zijn aangeduid : dynamische testen van kunstmatige hartkleppen, evaluatie van meetinstrumentatie en technieken en ijking van mathematische modellen. Bij dit alles wordt gebruik gemaakt van de diverse vormen van echografie als niet-invasieve meettechniek.

7. REFERENTIES

1. BAUMGARTNER H., KHAN S., DEROBERTIS M., CZER L., MAURER G.  
Effect of prosthetic aortic valve design on the Doppler-Catheter gradient correlation : an in vitro study of normal St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards and Hancock valves; J. Am. Coll. Cardiol. 19 : 324-332; 1992.
2. LEVINE R.A., JIMOH A., CAPE E.G., McMILLAN S., YOGANATHAN A.P., WEYMAN A.  
Pressure recovery distal to a stenosis : potential cause of gradient overestimation by Doppler echocardiography; J. Am. Coll. Cardiol. 13 : 706-713; 1989.
3. VERDONCK P., KLEVEN A., VERHOEVEN R., ANGELSEN B.  
Relevancy of a computer-controlled in-vitro model of cardiac mechanics in physiological circumstances; IEEE Computers in Cardiology; in druk; 1992.
4. VERHOEVEN R., VERDONCK P.  
Cardiovasculaire vloeistofmechanica; Cursusnota's Licentie Biomedische Technieken; 1991.
5. YOGANATHAN A.P., VALDES-CRUZ L.M., SCHMIDT-DOHNA J.  
Continuous wave Doppler velocities and gradients across fixed tunnel obstructions : studies in vitro and in vivo; Circulation 76 : 657-666; 1987.

## HOOFDSTUK 20

---

---

### BESLUITEN DEEL III

---

---

#### 1. HARTSIMULATORS

De verscheidenheid aan bestaande cardiovasculaire simulatiesystemen voor het testen van kunstmatige hartkleppen weerspiegelt de moeilijkheidsgraad van de fysische modellering van de linker ventriculaire vullingsdynamica. De bestaande hartsimulators kunnen verdeeld worden in enerzijds debietgecontroleerde modellen zoals deze van Gabbay, Walker, Fisher en drukgestuurde modellen zoals dat van Yoganathan. Walker en Knott zijn de enigen die het linker ventrikel nauwgezet modelleren terwijl de andere onderzoekers zich tevreden stellen met een stijfwandige cilindrische kamer (Gabbay, Fisher, Yoganathan). Enkel Fisher bestudeert de klep in mitraalpositie.

De hartsimulator ontwikkeld aan het Laboratorium voor Hydraulica, RUG, is het enige computergestuurd in-vitro model dat toelaat de stroming doorheen kunstmatige hartkleppen in mitraal- en aortapositie te bestuderen met behulp van echografie. De stroming doorheen een kunstmatige hartklep in mitraalpositie kan zowel vanuit transthoracale (apicale) als transoesofagale venster worden gevisualiseerd. Deze hartsimulator is tevens enig in zijn soort doordat de morfologie van het linker atrium en ventrikel natuurgetrouw worden nagebootst en bovendien doordat beide kamers afzonderlijk gestuurd worden. Het model kan in de nabije toekomst uitgebouwd worden tot een druk-volume gecontroleerd model waardoor de studiemogelijkheden om echografische data te ijken sterk toenemen.

Een nadeel van de huidige hartsimulator is het enkelvoudige reservoir dat gelijktijdig dient als opwaarts en afwaarts reservoir. Dit kan vermeden worden door het bestaande reservoir te vervangen door twee afzonderlijke reservoirs verbonden via een overloop. Een ander nadeel is de stijve mitraalring. Het probleem van de beperkte nauwkeurigheid van de drukmeting via vloeistofgevulde catheters kan opgelost worden door de aanwending van tipcatheters.



## 2. TESTEN VAN KUNSTMATIGE HARTKLEPPEN

Resultaten bekomen met diverse hartsimulators zijn vaak moeilijk vergelijkbaar ten gevolge van de verschillende testomstandigheden. Standaardisatie is zeker en vast vereist. Tot op heden bestaat de meest aangewezen methode voor nieuwe kunstmatige hartkleppen erin deze te testen in éénzelfde hartsimulator, samen met andere hartklep-prothesen waarvan het hydrodynamisch gedrag in-vivo en in-vitro goed gekend zijn.

In dit proefschrift is de nieuwe mechanische Sorin Bicarbon vergeleken met de Saint Jude Medical "bileaflet" kunstklep. Beide mechanische kunstkleppen zijn voor een hechtingsring-diameter 31 mm vergeleken in een stationaire en een pulserende stroming. Uit de metingen volgt dat een kunstmatige hartklep steeds in een pulserende stroming dient getest te worden. Het openen en sluiten van de klepbladen heeft een belangrijke invloed op de hydrodynamische performantie van de klep. Bovendien is het wenselijk ten minste drie exemplaren van elk type te testen.

Beide kleppen hebben een uitstekend hydrodynamisch gedrag in een pulserende stroming. De Sorin Bicarbon heeft een lagere weerstandscoëfficiënt dan de St. Jude Medical in dezelfde normale fysiologische omstandigheden. Bovendien heeft de Sorin klep een duidelijk kleiner regurgitatievolume. De beste hydrodynamische performantie, zowel qua weerstand als qua regurgitatie bij pulserende stroming wordt verkregen door de Sorin Bicarbon te plaatsen in anti-anatomische oriëntatie en de Saint Jude Medical in anatomische oriëntatie.

De Edwards Duromedics 31 mm is een mechanische kunstklep met een zeer goed hydrodynamisch gedrag zowel in stationaire als pulserende stroming. De klep heeft een grotere weerstand dan de Sorin Bicarbon en de Saint Jude Medical "bileaflet"-klep ten gevolge van de kleinere geometrische klepoppervlakte. De regurgitatie doorheen de Edwards-Duromedics is beperkt.

De rotatie van de klepbladen van de Gyros-klep in pulserende stroming gebeurt discontinu en is afhankelijk van het hartdebiet. De 31 mm-uitvoering is een klep met lage weerstand waarbij het druk-debiet verband gelegen is tussen deze van de Sorin Bicarbon en de Edwards Duromedics "bileaflet"-klep.

Metingen uitgevoerd met het beschikbare prototype van de Advanced The Standard Medical "bileaflet"-klep, kortweg ATS-klep, tonen aan dat het ophangingsmechanisme onvolmaakt is waardoor de klepbladen onregelmatig bewegen in pulserende stroming.

### 3. TOEPASSINGEN VAN DE HARTSIMULATOR

De hartsimulator wordt niet enkel aangewend voor het testen van kunstmatige hartkleppen maar eveneens voor de evaluatie van meettechnieken. Het oorspronkelijke doel voor de bouw van de hartsimulator was immers de evaluatie van echografie als diagnostisch hulpmiddel.

Echografie vormt niet alleen een waardevolle techniek in de opvolging van hartkleppatiënten maar ook bij de in-vitro evaluatie van de kleppen. De aanwending van Doppler echografie ter bepaling van het hartdebiet is beperkt in nauwkeurigheid voornamelijk door het foutief inschatten van de effectieve kleppoppervlakte. Ook het meten van de drukgradiënt via Doppler ultrageluid blijft controversieel, alhoewel de gemiddelde drukgradiënt over een klepprotese berekend via de vereenvoudigde Bernoulli-vergelijking een waardevolle indicator is voor het hemodynamisch gedrag van de kleppen in een pulserende stroming. De Doppler gradiënt overschat de cathetergradiënt ten gevolge van een verschillende drukmeting zowel qua tijd als qua locatie. Transoesofagale echografie, gesimuleerd door echografie vanuit het atriale venster in de hartsimulator, is een handige techniek voor de evaluatie van lek volumes doorheen kunstmatige hartkleppen.

Een andere belangrijke toepassing is de ijking van mathematische modellen. Zo verschijnt er in 1993 de ECAR-module voor Macintosh computer. Dit is een algoritme dat toelaat uitgaande van kleuren M-mode's via een mathematisch model de regurgitatie doorheen de aortaklep te bepalen. De in-vitro ijking van deze software is uitgevoerd in de hartsimulator van het Laboratorium voor Hydraulica.

De hartsimulator kan bijgevolg een originele en waardevolle bijdrage leveren tot de wetenschappelijke ondersteuning van levensbelangrijke beslissingen te nemen door hartchirurgen en cardiologen bij de behandeling en de opvolging van hartkleplijders.