

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

WYDZIAŁ MECHATRONIKI

Rozprawa doktorska

mgr inż. Aleksander Sobotnicki

Metoda estymacji objętości wyrzutowej sztucznej komory serca
z wykorzystaniem techniki elektroimpedancyjnej

Promotor
dr hab. inż. Adam Gacek, prof. ITAM

WARSZAWA 2019

Podziękowania

Pragnę serdecznie podziękować:

Promotorowi pracy

*Panu **dr. hab. inż. Adamowi Gackowi, prof. ITAM** za opiekę merytoryczną udzieloną w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej, za cenne uwagi i sugestie, za cierpliwość, za zaangażowanie, dzięki któremu możliwe było napisanie tej rozprawy.*

*Panu **prof. dr. hab. inż. Tadeuszowi Pałko** za inspirację do zgłębiania zagadnień naukowych w dyscyplinie inżynieria biomedyczna, za wsparcie merytoryczne udzielone podczas realizacji prac projektowych i badań eksperymentalnych.*

*Współpracownikom z Instytutu Techniki i Aparatury Medycznej ITAM, szczególnie Panu **mgr. inż. Pawłowi Gibińskiemu** i Panu **mgr. inż. Janowi Mocha** za pomoc udzieloną w trakcie realizacji pracy, za krytyczne spojrzenie na jej wyniki, za kreatywne podejście w poszukiwaniu rozwiązań problemów badawczych.*

*Szczególnie dziękuję **Ojcu** za wiarę w moje możliwości, mojej **Żonie Ewelinie** za motywację, cierpliwą pomoc oraz nieocenione wsparcie w napisaniu rozprawy oraz **Synowi Bartłomiejowi** za wyrozumiałość.*

Praca została zrealizowana w Instytucie Techniki i Aparatury Medycznej ITAM w ramach:

- *Programu Wieloletniego na lata 2007-2011: „Polskie Sztuczne Serce”, przedsięwzięcie P02 pt.: „Nieinwazyjny pomiar parametrów biologicznych niezbędnych dla implantowanej protezy serca” finansowanego na podstawie umowy nr 06/WK/P02/0001/SPB-PSS/2008 przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.*
- *Projektu badawczego rozwojowego nr R13 031 02 pt.: „Metoda automatycznej detekcji punktów charakterystycznych reogramu do wyznaczania w czasie rzeczywistym parametrów wyrzutowych serca i przepływów obwodowych”, nr umowy: 0640/R/1/PO1/07/02, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, 2007-2010.*

Streszczenie

Przedmiotem rozprawy doktorskiej są prace badawcze, eksperymentalne i rozwojowe, wykonane w ramach pracy doktorskiej, w celu opracowania efektywnej, użytecznej metody oceny objętościowych parametrów pulsacyjnej protezy wspomaganie serca. Istotnym wymaganiem, przyjętym dla opracowania takiej metody, było osiągnięcie dokładności pomiarowej porównywalnej z referencyjną metodą ultradźwiękową.

Wspomaganie serca za pomocą implantowanej sztucznej komory prowadzi się w czasie oczekiwania przez pacjenta na transplantację, lub w celu regeneracji mięśnia sercowego. Historycznie pierwszym typem pozaustrojowej protezy wspomaganie serca, nadal stosowanym klinicznie, jest komora pulsacyjna sterowana pneumatycznie. Komora zawiera przestrzeń wypełnioną krwią, której objętość zmienia się okresowo pod wpływem przemieszczania się elastycznej membrany. Z punktu widzenia monitorowania pracy protezy serca, fundamentalne znaczenie ma znajomość parametrów hemodynamicznych, takich jak ciśnienia w komorze i objętość wyrzutowa, które są powszechnie stosowanymi klinicznie wskaźnikami skuteczności pompowania krwi.

Dla wyznaczenia objętości wyrzutowej sztucznej komory serca, w pracy doktorskiej wykorzystano metody elektroimpedancyjne, określane w formie skróconej jako metody impedancyjne. Metody impedancyjne są stosowane od wielu lat w badaniach biomedycznych, zarówno do pomiarów *in vitro*, jak i *in vivo*. Pomiary elektroimpedancyjne znajdują szerokie zastosowanie w badaniach czynnościowych różnych części i organów organizmu człowieka. Szczególnie są przydatne w badaniach układu krążenia, gdzie znajduje zastosowanie tzw. kardiografia i pletyzmografia impedancyjna.

Kardiografia impedancyjna jest coraz częściej klinicznie akceptowaną, nieinwazyjną metodą wyznaczania objętości wyrzutowej serca, natomiast pletyzmografia impedancyjna służy do diagnostyki naczyń krwionośnych kończyn. Metody elektroimpedancyjne umożliwiają również oznaczanie zawartości płynów w organizmie.

W ramach pracy doktorskiej opracowano i zweryfikowano nowatorską, efektywną metodę wyznaczania objętości wyrzutowej sztucznej komory serca, adekwatną do zastosowania w protezie serca. Dla tego zastosowania opracowano i skonstruowano wieloparametrowy, eksperymentalny układ pomiarowy, którego konstrukcja umożliwia jego miniaturyzację i zintegrowanie z komorą wspomaganie pracy serca.

Słowa kluczowe: sztuczne serce, komora wspomaganie serca, objętość wyrzutowa, metody bioimpedancyjne, kardiografia impedancyjna.

Abstract

The dissertation focuses on research, experimentation and developmental work, which was carried out in order to produce an effective and useful method of evaluation of volumetric parameters of the pulsatile artificial heart. An important requirement for the development of this method was to achieve measurement accuracy that would be comparable to the reference ultrasonic method.

The heart is assisted with an implanted ventricular assist device while the patient is waiting for transplantation or for myocardial regeneration. Historically, the first type of the extracorporeal artificial heart, used clinically to this day, is the pneumatically controlled pulsatile ventricular assist device. The device contains a space filled with blood, whose volume changes periodically due to the movement of the flexible membrane. From the point of view of artificial heart work monitoring, it is fundamental to know the hemodynamic parameters such as ventricular pressure and stroke volume, which are commonly used clinically as indicators of blood-pumping efficiency.

In order to determine the stroke volume of the ventricular assist device, electroimpedance methods, referred to as impedance methods in brief, are used in this dissertation. Impedance methods have been used for many years in biomedical research for both in vitro and in vivo measurements. Electroimpedance measurements are widely used in functional examinations of various parts and organs of the human body. They are particularly useful in cardiovascular examinations, where so-called impedance cardiography and plethysmography are used.

Impedance cardiography is more and more often clinically accepted as a non-invasive method for determining the stroke volume, while impedance plethysmography is used to diagnose blood vessels in extremities. Electroimpedance methods also make it possible to determine the fluid content in the body.

As part of the dissertation, an innovative and effective method was developed and verified in order to determine the stroke volume of the ventricular assist device, adequate for use in the artificial heart. For this application, a multi-parameter experimental measurement system was developed and constructed, whose design enables its miniaturization and integration with the ventricular assist device.

Key words: artificial heart, ventricular assist device, stroke volume, bioimpedance methods, impedance cardiography.

Spis treści

Streszczenie	5
Abstract	7
Spis rysunków	11
Spis tabel	15
Spis oznaczeń	17
1. Wstęp	19
2. Wprowadzenie	23
2.1. Układ sercowo-naczyniowy - ogólny opis funkcjonalny	23
2.1.1. Budowa serca	23
2.1.2. Cykl pracy serca	24
2.1.3. Krążenie krwi	25
2.1.4. Układ sercowo – naczyniowy –parametry biofizyczne.....	27
2.2. Pompy wspomaganie pracy naturalnego serca.....	29
2.2.1. Przegląd istniejących pomp wspomaganie pracy serca.....	29
2.2.2. Istotne parametry i funkcje charakteryzujące pompy wspomaganie serca	36
2.3. Bioimpedancja.....	38
2.3.1. Podstawy fizyczne.....	38
2.3.2. Metody bioimpedancyjne	44
2.3.3. Metody bioimpedancyjne a proteza wspomaganie serca	45
2.3.4. Układ pomiarowy	47
3. Cel pracy	48
4. Pomiar ciśnienia w komorze wspomagającej	50
4.1. Czujniki ciśnienia krwi.....	50
4.1.1. Budowa separowanego czujnika ciśnienia krwi.....	51
4.1.2. Budowa toru pomiarowego do pomiarów ciśnienia krwi i badania eksperymentalne.....	54
5. Bioimpedancyjny pomiar pojemności wyrzutowej komory wspomagającej.....	59
5.1. Eksperymentalny moduł pomiarowy	61
5.1.1. Eksperymenty na laboratoryjnym układzie przepływowym	62
5.2. Wyznaczanie rzeczywistej zmiany impedancji i parametrów objętościowych.....	75

5.2.1. Wyznaczanie objętości wyrzutowej naturalnego serca	75
5.2.2. Wyznaczanie objętości wyrzutowej komory wspomaganie serca.	82
6. Badania eksperymentalne in-vivo na zwierzęciu.....	92
6.1. Konstrukcja układu pomiarowego	92
6.1.1. Analiza możliwości zintegrowania układu pomiarowego z komorą wspomaganie	97
6.2. Walidacja metody pomiaru objętości wyrzutowej w eksperymencie na zwierzęciu.....	98
6.3. Uwarunkowania praktycznego zastosowania metody bioimpedancyjnej do pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomaganie.....	106
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	110
Bibliografia.....	112

Spis rysunków

2.1	Budowa serca, przekrój podłużny przez serce.....	24
2.2	Fizjologiczne sygnały podczas pojedynczego cyklu pracy serca.	25
2.3	Schemat małego i dużego obiegu krwi. Kolor niebieski - obieg płucny, kolor czerwony – obieg systemowy.....	26
2.4	Pompa pulsacyjna Thoratec HeartMate XVE.....	30
2.5	Pompa pulsacyjna Thoratec HeartMate IP.	30
2.6	Pompa pulsacyjna Medos HIA VAD, z lewej pompa o pojemności 80 ml, z prawej pompa pediatryczna o pojemności 10 ml.....	31
2.7	Pompa pulsacyjna sterowana pneumatycznie typu Thoratec PVAD.....	32
2.8	Pompa pulsacyjna sterowana pneumatycznie typu Berlin Heart EXCOR.	32
2.9	Pompa Abiomed BVS 5000.....	33
2.10	Polska pompa wspomaganie serca POLVAD-EXT.	34
2.11	Nowa generacja pompy wspomaganie serca ReligaHeart EXT.	34
2.12	Przykładowe pompy wirowe HeartWare: HVAD (a), MVAD (b).....	35
2.13	Polska pompa wirowa ReligaHeart ROT.....	36
2.14	Przepływ prądu przez krew płynącą laminarnie: małe częstotliwości (a), duże częstotliwości (b). Modele elektryczne krwi: równoległo-szeregowy - Fricke (c), szeregowo-równoległy – Cole (d), gdzie: R_e - rezystancja przestrzeni międzykomórkowej, R_i -rezystancja wewnątrzkomórkowa, C_m - pojemność błon komórkowych, R_∞ to rezystancja tkanki mierzona przy nieskończonej częstotliwości prądu, R_0 to rezystancja tkanki dla prądu stałego, CPE (Constant Phase Element) – element impedancyjny, dokładnie dopasowujący modelowane wartości impedancji do aktualnych pomiarów bioimpedancyjnych, interpretowany i opisywany jako pojemność zależna od częstotliwości.....	39
2.15	Cylindryczny model tętnicy. Linia przerywana przedstawia model naczynia po zwiększeniu jego objętości na skutek pulsacyjnego przepływu krwi.....	43
2.16	Schemat pomiarowy do badania przewodności elektrycznej tkanki.	44
2.17	Przykładowe pomiary elektroimpedancyjne: kardiografia impedancyjna ICG (a), pletyzmografia impedancyjna IPG (b).....	45
2.18	Schemat rozmieszczenia pierścieni zastawek pełniących funkcje elektrod w komorze krwistej.....	46

2.19	Schemat opracowanego układu eksperymentalnego do pomiaru impedancji metodą dwuelektrodową: źródło prądu aplikacyjnego i część odbiorcza toru pomiarowego.....	47
4.1	Przekrój przez budowę separowanego czujnika ciśnienia.	51
4.2	Charakterystyka przetwarzania separowanego czujnika ciśnienia.	53
4.3	Zarejestrowane fale ciśnienia o kształcie prostokątnym (a) oraz fizjologicznym (b) z czujnika separowanego i przetwornika referencyjnego.	53
4.4	Zestaw badawczy dla pomiarów ciśnienia w torze przepływowym z wykorzystaniem jako medium wody (a) oraz krwi bydlęcej (b).....	54
4.5	Porównanie kształtów zarejestrowanych fal ciśnienia w torze przepływowym wypełnionym wodą dla dużych (a) oraz małych (b) wartości ciśnienia sterującego pracą komory.	55
4.6	Porównanie kształtów zarejestrowanych fal ciśnienia w torze przepływowym wypełnionym krwią wołową dla dużych (a) oraz małych (b) wartości ciśnienia sterującego pracą komory.	56
4.7	Schemat blokowy zintegrowanego czujnika ciśnienia.	57
4.8	Widok zintegrowanego czujnika pomiarowego od strony dolnej (a) i górnej (b) oraz po jego montażu na króćcu pomiarowym (c) i części krwistej komory wspomagającej (d).	58
5.1	Sposób wykonywania pomiarów bioimpedancji - rozmieszczenie elektrod pomiarowych w komorze VAD i w króćcu wylotowym.	61
5.2	Źródło prądu aplikacyjnego.	61
5.3	Część odbiorcza toru bioimpedancyjnego.	62
5.4	Widok stanowiska badawczego z komorą VAD w układzie przepływowym.	63
5.5	Układ pomiarowy przedstawiający komorę VAD z wyprowadzeniami elektrod do pomiaru impedancji.	64
5.6	Wyniki statycznych pomiarów impedancji komory krwistej.	65
5.7	Porównanie kształtów sygnałów podczas pracy komory dla różnych objętości wyrzutowych SV.	66
5.8	Laboratoryjne stanowisko przepływowe.	68
5.9	Porównanie kształtów sygnałów dla różnych trybów pracy komory wspomagania.....	69
5.10	Widok stanowiska badawczego z hybrydowym modelem układu obwodowego.....	69

5.11	Schemat blokowy układu przepływowego z dwoma komorami: wspomaganą i wspomagającą.....	70
5.12	Eksperymentalny układ przepływowy z dwoma komorami.....	71
5.13	Porównanie kształtów sygnałów przy różnych trybach pracy komory wspomagania.....	71
5.14	Porównanie kształtów sygnałów podczas pracy komór w trybie synchronicznym.....	73
5.15	Porównanie kształtów sygnałów przy braku synchronizacji.....	74
5.16.	Model klatki piersiowej w postaci walca według Kubicka.....	76
5.17	Sposób wyznaczania rzeczywistej zmiany impedancji stosowany w kardiografii impedancyjnej.....	76
5.18	Sposób analizy sygnału kardioimpedancyjnego ICG, z zaznaczonymi na sygnałach punktami odniesienia, wykorzystywanymi do wyznaczania punktów charakterystycznych sygnału ICG.....	78
5.19.	Schemat blokowy algorytmu analizy sygnału kardioimpedancyjnego ICG i obliczania objętości wyrzutowej serca.....	80
5.20	Okno aplikacji komputerowej Systemu ORTO-LBNP.....	82
5.21	Wykres korelacji wyników pomiarów objętości wyrzutowej komory wspomagania serca uzyskanych metodą impedancyjną oraz metodą ultradźwiękową z miernika przepływu.....	83
5.22	Ilustracja działania algorytmu analizy sygnału bioimpedancyjnego REO, z zaznaczonymi punktami odniesienia, wykorzystywanymi do wyznaczania punktów charakterystycznych sygnału REO: sygnały zarejestrowane w trybie pracy całkowite napełnienie – niepełny wyrzut (a) oraz w trybie minimalne napełnienie – pełny wyrzut (b).....	84
5.23	Schemat blokowy algorytmu analizy sygnału bioimpedancyjnego REO i obliczania objętości wyrzutowej komory wspomagania.....	87
5.24	Sposób obliczania średniego przyrostu impedancji ΔZ . Przykłady wyznaczania ΔZ dla cykli sygnału REO zarejestrowanych w różnych trybach pracy komory: całkowite napełnienie – niepełny wyrzut (a), częściowe napełnienie – pełny wyrzut (b), całkowite napełnienie – niepełny wyrzut (c), częściowe napełnienie – niepełny wyrzut (d).....	89
5.25	Wykres korelacji objętości wyrzutowej komory SV_{imp} zmierzonej metodą impedancyjną w odniesieniu do wartości referencyjnej SV_{ref} uzyskanej metodą ultradźwiękową (a) oraz wykres Blanda-Altmana (b).....	90

6.1	Schemat blokowy układu pomiarowego.....	93
6.2	Widok zmontowanej części pomiarowej.	93
6.3	Schemat blokowy części interfejsowej.....	94
6.4	Widok zmontowanej części interfejsowej	95
6.5	Program BioimpCO do rejestracji, archiwizacji, wizualizacji i analizy sygnałów: okno kartoteki badań (a), okno rejestracji sygnałów (b) zapisy z eksperymentu na żywym obiekcie, okno analizy sygnałów(c), struktura bazy danych (d).	96
6.6	Analiza możliwości zabudowy pakietu pomiarowego na czaszy pneumatycznej komory wspomagania: położenie pakietu elektroniki oraz modułu oksymetru (a), rozmieszczenie elementów na płytce górnej (b) oraz na płytce dolnej (c) pakietu pomiarowego.....	97
6.7	Widok zaimplantowanej komory wspomagającej (a) z układem pomiarowym (b).	100
6.8	Schemat blokowy fragmentu układu przepływowego z komorą VAD podczas eksperymentu in-vivo.....	101
6.9	Fragment zapisu sygnałów przy asynchronicznej i synchronicznej pracy naturalnego serca i komory wspomagania. Linie pionowe określają cykl pracy synchronicznej.....	102
6.10	Porównanie kształtów sygnałów zarejestrowanych podczas różnych cykli pracy komory. Linie pionowe określają cykl pracy synchronicznej.....	103
6.11	Wykres korelacji objętości wyrzutowej komory SV_{imp} zmierzonej metodą impedancyjną w odniesieniu do wartości referencyjnej SV_{ref} uzyskanej metodą ultradźwiękową.	105
6.12	Fragment zapisów wykorzystanych do wykonania pomiaru A.	105

Spis tabel

2.1	Wartości rezystywności niektórych tkanek organizmu	42
5.1	Punkty charakterystyczne na sygnale ICG, ich znaczenie fizjologiczne i odniesienie do EKG oraz REO.	79
5.2	Punkty charakterystyczne na sygnale REO, ich znaczenie fizjologiczne i odniesienie do sygnału ciśnienia.....	86
6.1	Zmierzone wartości prądów upływu układu pomiarowego.....	95

Spis oznaczeń

α	parametr skalowania impedancji elementu CPE w modelu Cole
α_{VAD}	współczynnik kalibracyjny przy pomiarze objętości wyrzutowej komory metodą bioimpedancyjną
Ao	aorta
C_m	pojemność błon komórkowych w elektrycznym modelu tkanek
CO	pojemność minutowa serca (cardiac output)
CPE	element impedancyjny w elektrycznym modelu tkanek, zależny od częstotliwości prądu (constant phase element)
ΔP	ciśnienie perfuzyjne w układzie krążenia
ΔV	zmiana objętości naczyń krwionośnych i narządów wywołana przepływem krwi
ΔZ	zmiana modułu impedancji elektrycznej w mierzonym obszarze
$\overline{\Delta Z}$	średni przyrost impedancji w trakcie fazy wyrzutowej krwi z komory krwistej
$(dZ/dt)_{max}$	amplituda fali skurczowej na sygnale ICG między punktami B i C
EKG	elektrokardiogram, zapis elektrycznej czynności serca
FKG	fonokardiogram, zapis tonów serca
FLOW	sygnał przepływu z miernika objętościowego natężenia przepływu krwi
η	współczynnik lepkości krwi
HCT	hematokryt, liczba hematokrytowa, wskaźnik hematokrytowy
HR	częstość rytmu serca (heart rate)
I_A	natężenie prądu aplikacyjnego
ICG	kardiografia impedancyjna (impedance cardiography) / sygnał kardioimpedancyjny, pochodna sygnału bioimpedancyjnego
ICG_{max}	amplituda fali skurczowej na sygnale ICG między punktami B i C
IPG	pletyzmografia impedancyjna (impedance plethysmography)
L	odległość między elektrodami pomiarowymi
LA	lewy przedsionek serca (left atrium)
M	wartość średnia
PA	tętnica płucna (pulmonary artery)
Px	sygnały ciśnienia mierzone w różnych miejscach układu przepływowego
Px_1	pierwsza pochodna sygnału ciśnienia
Q	przepływ naczyniowy w układzie krążenia
QRS	fragmentu zapisu EKG, zespół załamek Q, R, S w sygnale EKG

ρ	rezystywność krwi
R	rezystancja, opór czynny
r	współczynnik korelacji liniowej Pearsona
RA	prawy przedsionek serca (right atrium)
R_c	całkowity opór naczyniowy w układzie krążenia
R_e	rezystancja przestrzeni międzykomórkowej w elektrycznym modelu tkanek
REO	sygnał bioimpedancyjny, sygnał zmian modułu impedancji elektrycznej w mierzonym obszarze, oznaczany również ogólnie symbolem Z
REO_1	pierwsza pochodna sygnału REO
REO_2	druga pochodna sygnału REO
R_i	rezystancja wewnątrzkomórkowa w elektrycznym modelu tkanek
RV	prawa komora serca (right ventricle)
R_0	rezystancja w elektrycznym modelu tkanek mierzona dla prądu stałego
R_∞	rezystancja w elektrycznym modelu tkanek mierzona przy nieskończonej częstotliwości prądu
S	sygnał detekcji zespołów QRS do synchronizacji wspomagania z rytmem naturalnego serca
SD	odchylenie standardowe
SV	objętość wyrzutowa serca (stroke volume)
SV_{imp}	objętość wyrzutowa komory krwistej zmierzona metodą bioimpedancyjną
SV_{ref}	objętość wyrzutowa komory krwistej zmierzona metodą referencyjną
τ	stała czasowa układu w modelu Cole
TFC	wskaźnik ilości płynów w klatce piersiowej (thoracic fluid content)
T_s	okres próbkowania sygnału przy przetwarzaniu analogowo-cyfrowym
ϕ	przesunięcie fazowe, różnica faz między napięciem a prądem
VAD	komora wspomagania serca (ventricular assist device)
VET	czas trwania fazy wyrzutowej serca (ventricular ejection time)
X	reaktancja, opór bierny
X_C	kapacytancja, reaktancja pojemnościowa, bierny opór pojemnościowy
X_L	induktancja, reaktancja indukcyjna, bierny opór indukcyjny
$Z(\omega)$	impedancja zespolona
$ Z $	moduł impedancji zespolonej
Z_0	impedancja bazowa, składowa wolnozmienna sygnału bioimpedancyjnego
ω	pulsacja prądu, częstość kołowa

1. Wstęp

Mechaniczne wspomaganie układu krążenia (ang. ventricular assist device, VAD) jest nowoczesną metodą leczenia pacjentów ze skrajną niewydolnością serca. Niewydolność serca powodują głównie przewlekłe choroby serca, w ich końcowym stadium. Wraz ze starzejącym się społeczeństwem i postępami w leczeniu chorób serca, rośnie liczba pacjentów z niewydolnością serca [21][34][35].

Wspomaganie pracy naturalnego serca stosuje się w przypadkach poważnych uszkodzeń serca, gdy jego własna wydolność nie wystarcza do podtrzymania funkcji życiowych organizmu. Wspomaganie za pomocą implantowanej sztucznej komory prowadzi się w czasie oczekiwania przez pacjenta na transplantację lub w celu regeneracji mięśnia sercowego [1][23][24][6][108][109].

Historycznie pierwszym typem pozaustrojowej protezy wspomagania serca, nadal stosowanym klinicznie, jest komora pulsacyjna sterowana pneumatycznie. Komora zawiera przestrzeń wypełnioną krwią, której objętość zmienia się okresowo pod wpływem przemieszczania się elastycznej membrany.

Dla zapewnienia prawidłowego działania tego typu protezy wspomagania serca, konieczne jest ciągłe monitorowanie jej istotnych parametrów hemodynamicznych, takich jak ciśnienia w komorze i objętość wyrzutowa SV, która jest powszechnie stosowanym klinicznie wskaźnikiem skuteczności pompowania krwi [2][115]. Ze względu na specyficzne właściwości krwi jako medium w układzie krążenia, w tym przypadku uznano, że pożądane efekty mogą być osiągnięte przez zastosowanie do wyznaczania objętości wyrzutowej protezy serca technik elektroimpedancyjnych.

Metody impedancyjne, w badaniach biomedycznych, są stosowane od wielu lat. Wykorzystywane są w wielu obszarach badań związanych z naturalnymi tkankami, zarówno do pomiarów in vitro, jak i in vivo [36][37][38][39]. W przypadku badań in vivo, umożliwiają nieinwazyjną akwizycję sygnałów bezpośrednio z powierzchni ciała pacjenta [3][110][112][113]. Pomiar bioimpedancyjne znajdują szerokie zastosowanie w ocenie zmian objętości segmentów ciała, a w szczególności elementów układu krążenia. Kardiografia impedancyjna ICG [114][116][143] jest coraz częściej klinicznie stosowaną nieinwazyjną metodą oznaczania objętości wyrzutowej serca SV, natomiast pletyzmografia impedancyjna IPG służy do diagnostyki naczyń krwionośnych kończyn. Metody bioimpedancyjne umożliwiają również oznaczanie zawartości płynów w organizmie. Pomiar impedancji służy na przykład do oceny całkowitej ilości płynów w klatce piersiowej

TFC [40][114]. Podejmowane są próby wykorzystania metod bioimpedancyjnych w badaniach wysiłkowych [78].

Podstawą metod bioimpedancyjnych są pasywne, elektryczne właściwości tkanek biologicznych. Tkanki wykazują cechy przewodników anizotropowych złożonych z elementów rezystancyjnych i reaktancyjnych [101][132][133]. Pomiar bioimpedancji jest realizowany poprzez wymuszenie przepływu przez badany obiekt prądu o określonych parametrach, zwanego prądem aplikacyjnym. Wytworzone na skutek przepływu prądu napięcie, zawiera informację o badanej impedancji. Informację diagnostyczną uzyskuje się na podstawie pomiaru wartości impedancji oraz jej zmian w czasie.

Fizyczną podstawę dla zastosowania metody bioimpedancyjnej do oceny objętościowych parametrów pracy pulsacyjnej protezy serca, stanowi zjawisko elektrycznej przewodności objętościowej krwi w komorze krwistej protezy. Zmiany objętości komory krwistej oraz zmiany przewodnictwa krwi związane z koncentracją i orientacją przestrzenną erytrocytów, powodują powstanie pulsacyjnie zmiennej fali impedancji. Przeprowadzone badania eksperymentalne na laboratoryjnym stanowisku przepływowym i obiekcie żywym wykazały, że sygnał bioimpedancyjny w okresie od końca fazy napełniania do końca fazy wyrzutu, koreluje ze zmianami objętości krwi w komorze, umożliwiając oznaczenie objętości wyrzutowej dla każdego cyklu pracy komory.

Pomiar objętości wyrzutowej komory wspomaganie serca metodą bioimpedancyjną, może stanowić alternatywę dla innych znanych metod oceny objętościowych parametrów pracy protezy serca [7], takich jak: ultradźwiękowy pomiar przepływu krwi w króćcu aortalnym [135], pomiar objętości komory krwistej metodą akustyczną, wykorzystującą właściwości rezonansowe komory pneumatycznej [42][43][54][136], metoda fotooptyczna polegająca na pomiarze światła odbitego od membrany oddzielającej komory [137], metoda analizy obrazu odkształcenia membrany [134], czy też ocena wartości przepływu objętościowego w komorze krwistej na podstawie ciśnienia powietrza sterującego komorą pneumatyczną [138]. Warunkiem uzyskania wymaganej wiarygodności oceny parametrów objętościowych protezy serca, zaproponowaną metodą bioimpedancyjną, determinującym jej praktyczne zastosowanie, jest weryfikacja wyznaczonych empirycznie zależności w oparciu o opracowany przez Nyboera model teoretyczny [26][27]. W szczególności, istotne jest zamodelowanie zjawisk wpływających na powstawanie i cechy fali sygnału bioimpedancyjnego podczas zmiany objętości komory i pulsacyjnego przepływu krwi przez komorę krwistą protezy serca.

Proteza serca jest implantowana pomiędzy przedsionkiem a tętnicą, przy wylocie komory serca. W ten sposób powstaje równoległy kanał przepływu krwi. Przy pomiarach bioimpedancyjnych, naturalne serce wraz z kaniulą napływową i wypływową stanowią równoległą gałąź przepływu prądu aplikacyjnego. Mierzona impedancja krwi w komorze krwistej jest zatem bocznikowana impedancjami krwi w naturalnym sercu i kaniulach. Wartość impedancji zależy również od parametrów krwi, takich jak temperatura, czy poziom hematokrytu. Gdy komora wspomaga naturalne serce w rzeczywistym układzie naczyniowym, wymienione czynniki powodują, że uzyskanie wiarygodnych i powtarzalnych wyników pomiarów wiązać się będzie z koniecznością okresowej kalibracji. W warunkach praktycznego, klinicznego zastosowania, efektywna kalibracja pomiarów parametrów objętościowych komory powinna być przeprowadzana po kontrolowanym, trwającym parę cykli wprowadzeniu komory wspomaganie w tryb pracy pełne napełnienie – pełny wyrzut.

Jednym z głównych problemów implantacji urządzeń wspomagających niewydolne serce, jest wykrzepianie się krwi pod wpływem naturalnych, biochemicznych i dodatkowych, fizycznych czynników krzepnięcia krwi. Główne biochemiczne czynniki krzepnięcia krwi zostały zidentyfikowane i zbadano ich wpływ na proces krzepnięcia krwi [125][126][127][130]. Czynniki fizyczne, które można określić jako czynniki środowiskowe, wiążą się z fizycznymi warunkami jakie obejmuje obszar przez który przepływa krew. Mogą to być np. czynniki mechaniczne, materiałowe, elektryczne, elektromagnetyczne, chemiczne. Wpływ czynników środowiskowych na proces krzepnięcia krwi pozostaje nadal przedmiotem badań. Na potrzeby pracy doktorskiej przeprowadzono badania literaturowe pod kątem ogólnej oceny możliwego wpływu wysokoczęstotliwościowego prądu aplikacyjnego na proces krzepnięcia krwi w komorze wspomagającej.

Długoczasowy przepływu prądu aplikacyjnego przez krew, wiąże się z ryzykiem niekorzystnego wpływu na działanie układu krzepnięcia krwi. Skutki takiego zjawiska byłyby niezwykle poważne, ponieważ wiązałyby się z możliwością wykrzepiania krwi. Wykrzepianie krwi jest głównym powodem wymiany komórek. W dostępnych danych literaturowych nie znaleziono wyników badań bezpośrednio dotyczących wpływu wysokoczęstotliwościowego prądu przepływającego przez krew na wzrost krzepliwości, co mogłoby skutkować powstawaniem skrzepów.

W literaturze przedmiotu spotyka się natomiast szereg prac dotyczących badania elektrycznych własności ludzkiej krwi, w różnych stanach chorobowych. W badaniach tych stosuje się metody bioimpedancyjne, obejmujące również spektroskopię bioimpedancyjną, która umożliwia różnicowanie tkanek i zawiesin biologicznych pod względem

ich przewodności elektrycznej, w zależności od częstotliwości prądu testowego. W badaniach tych stosowane jest zmienne pole elektryczne o częstotliwości od 1Hz do 40 GHz [63][64][65][66][68].

Metody elektroimpedancyjne używane są również w laboratoryjnych badaniach krzepliwości krwi. W tych badaniach, proces naturalnego krzepnięcia krwi jest kontrolowany przez pomiar impedancji [82][83][84].

2. Wprowadzenie

2.1. Układ sercowo-naczyniowy - ogólny opis funkcjonalny

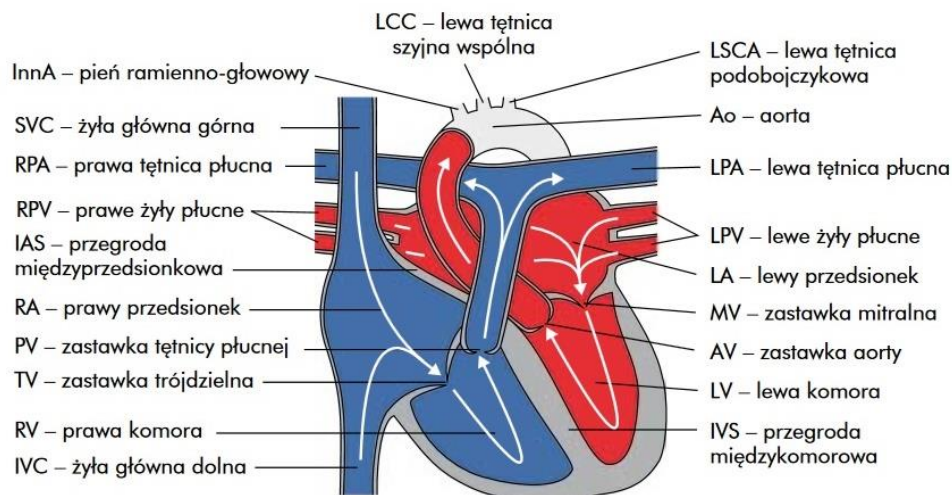
Podstawowym elementem niezbędnym do życia i prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka jest układ krwionośny. W tym układzie, krew krąży w zamkniętym systemie naczyń krwionośnych, a serce stanowi pompę wymuszającą nieustanny obieg krwi. Układ krwionośny wraz z układem limfatycznym tworzą układ krążenia, nazywany również układem sercowo-naczyniowym. Jedną z ważniejszych funkcji układu sercowo-naczyniowego jest utrzymanie przepływu krwi, który gwarantuje transport tlenu i substancji odżywczych do wszystkich tkanek organizmu, przy równoczesnym usuwaniu z nich dwutlenku węgla i produktów przemiany materii [1].

Układ krążenia składa się z tętnic, żył, włosniczek oraz serca. Tętnice rozprawdzają pod dużym ciśnieniem krew z serca do wszystkich narządów. Natomiast żyły zapewniają transport odtlenionej krwi z narządów do serca. Włosniczki, jako najmniejsze naczynia krwionośne, stanowią podstawowy system ukrwienia (mikrokrążenie) wszystkich narządów i tkanek organizmu. Włosniczki są odpowiedzialne za mikrokrążenie umożliwiające wymianę gazową w płucach i tkankach. Serce z kolei stanowi główny i najważniejszy element napędowy całego układu krążenia [1].

2.1.1. Budowa serca

Serce człowieka zbudowane jest z czterech jam, które obejmują: lewy i prawy przedsionek, lewą i prawą komorę (Rys. 2.1). Przedsionki oddzielone są między sobą przegrodą międzyprzedsionkową, natomiast komory przegrodą międzykomorową. Krew z całego organizmu, oprócz płuc, zbierana jest do prawego przedsionka, a następnie przepływając przez zastawkę trójdzielną transportowana jest do prawej komory. Lewy przedsionek natomiast zbiera krew z płuc, która przepływając przez zastawkę dwudzielną transportowana jest do lewej komory, skąd trafia do tętnicy głównej, aorty [2].

Mięsień sercowy zewnętrznie otoczony jest podwójną błoną, składającą się z nasierdzia i osierdzia, pomiędzy którymi znajduje się niewielka ilość płynu. Worek osierdziowy ogranicza tarcie pomiędzy stale skurczającym się i rozkurczającym sercem, a narządami [1][2]. Rytmiczne skurcze i rozkurcze serca powodujące pompowanie krwi do krążenia płucnego i obwodowego, stanowią cykl pracy serca.

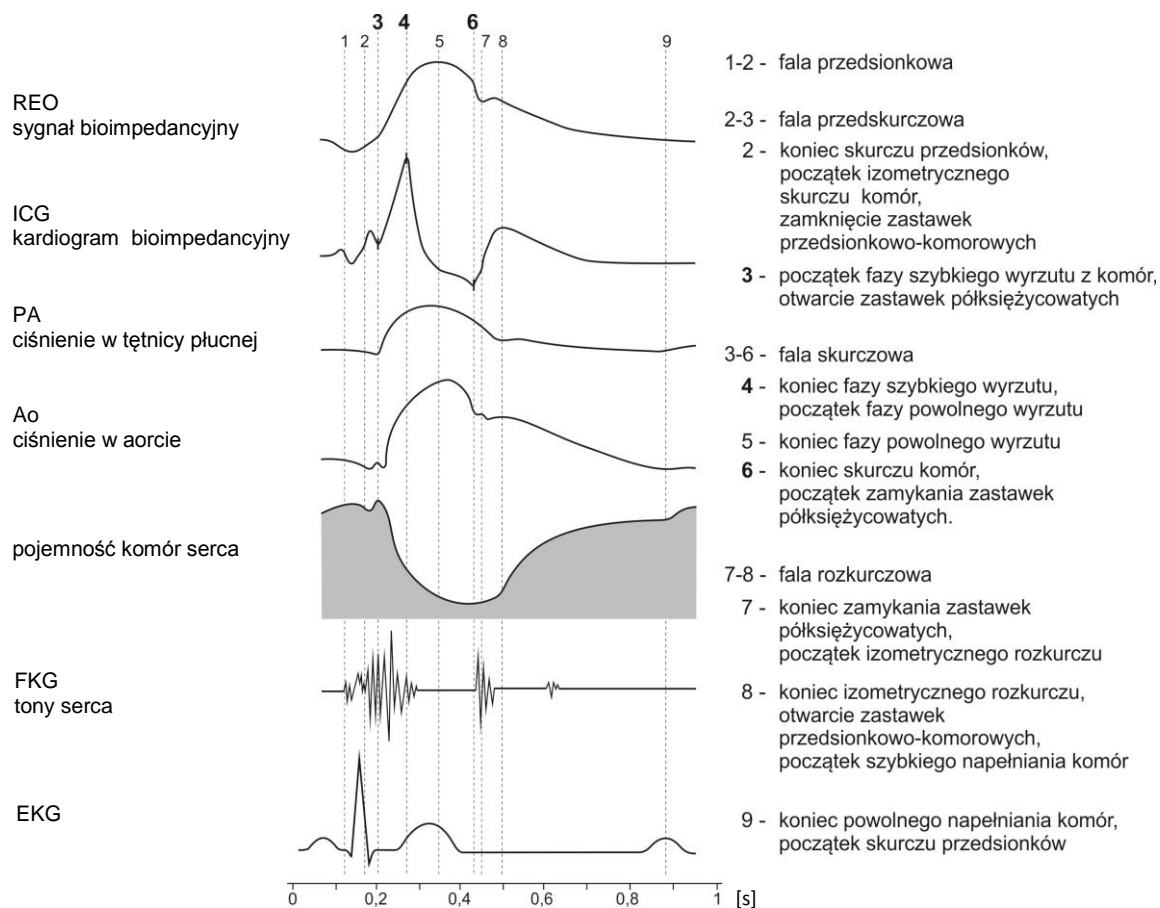


Rys. 2.1 Budowa serca, przekrój podłużny przez serce [2].

2.1.2. Cykl pracy serca

Cykl hemodynamiczny serca obejmuje fazę skurczową, rozkurczową oraz pauzę (Rys. 2.2). Mechaniczną pracę serca można porównać do działania pompy zlewowo-tłoczącej. Lewa komora pełni rolę pompy ciśnieniowej, natomiast prawa komora stanowi pompę objętościową [3][4]. Podczas cyklu hemodynamicznego pojawiają się zjawiska akustyczne zwane tonami serca. Wyróżnić można 4 tony serca, jednak ze względu na to, że dwa ostatnie tony (ton III i ton IV) są słabo słyszalne, mówi się tylko o tonach I i II. W czasie cyklu pracy serca występują dwie fazy: skurczowa i rozkurczowa, związane odpowiednio z tonami I i II. Dodatkowo pojawia się faza nazywana pauzą, będąca początkiem cyklu pracy serca. Podczas pauzy przedsionki i komory są w stanie rozkurczu, a krew pod wpływem różnicy ciśnień przepływa z żył płucnych i żył głównych do przedsionków, a następnie do komór. Po pauzie, pojawiają się kolejno po sobie [1][3][4]:

- Faza skurczowa, określana jako „TON I”, trwa 140 ms i występuje w początkowym okresie skurczu komór. Widmo akustyczne tonu I tworzą: drgania, powstające podczas zamykania się zastawek przedsionkowo-komorowych, zawirowania krwi, powstające podczas wpływania krwi do pni tętniczych, oraz drgania własne ścian komór.
- Faza rozkurczowa, określana jako „TON II”, trwa 110 ms i występuje w początkowym okresie rozkurczu komór. Widmo akustyczne tonu II tworzą tony zastawkowe, czyli drgania zamykających się zastawek półksiężycowatych.



Rys. 2.2 Fizjologiczne sygnały podczas pojedynczego cyklu pracy serca.

Najważniejszym miernikiem mechanicznej pracy serca jest objętość wyrzutowa SV (ilość krwi wyrzucana przez komorę w czasie jednego cyklu) i pojemność minutowa CO (ilość tłoczonej krwi przez komory w ciągu 1 minuty). Objętość wyrzutowa każdej komory ludzkiego serca, w stanie spoczynku, średnio wynosi 70-80 ml, natomiast ciśnienie skurczowe lewej komory jest 5-cio krotnie większe niż ciśnienie w prawej komorze. Pojemność minutowa w stanie spoczynku, u mężczyzny wynosi ok. 6 l/min, natomiast u kobiety jest 20 % mniejsza [3]. Należy również pamiętać o fakcie, że po skurczu komory nie opróżniają się całkowicie z krwi, a pozostała w nich objętość krwi określana jest jako objętość zalegająca. Wspomniana wcześniej pojemność minutowa jest miarą wydolności krążenia krwi [3].

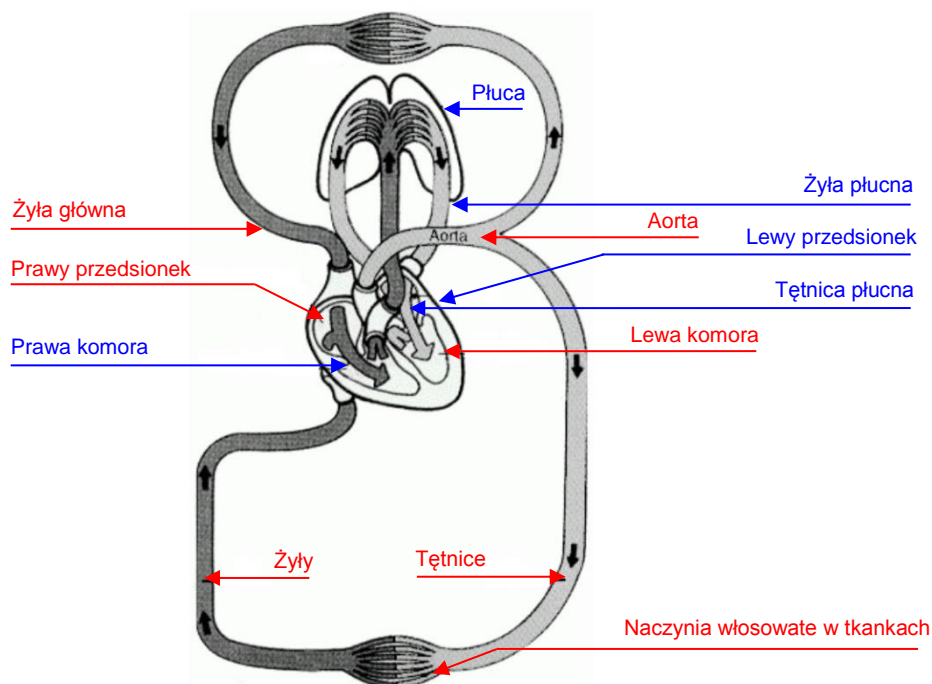
2.1.3. Krążenie krwi

Organizm ludzki do prawidłowego funkcjonowania potrzebuje odpowiedniego ukrwienia. Za rozprowadzanie krwi do tkanek organizmu odpowiedzialne są naczynia

krwionośne, które są częścią małego (płucnego) i dużego (systemowego) obiegu krwi (Rys. 2.3). W układzie sercowo-naczyniowym, lewa komora serca stanowi pompę dla dużego krążenia krwi, natomiast prawa komora serca jest pompą dla małego krążenia [4]. Pompy te pompują krew do dużych tętnic: aorty oraz tętnicy płucnej.

W krążeniu płucnym, odtlenowana krew żylna tłoczona jest przez prawą komorę. Następnie, krew odtlenowana płynie tętnicami płucnymi do mikrokrażenia płucnego, gdzie odbywa się wymiana gazowa. Po czym, krew utlenowana trafia do lewego przedsionka żyłami płucnymi. W naczyniach małego obiegu krwi panuje niskie ciśnienie, dzięki temu prawa komora nie musi wytwarzać wysokiego ciśnienia, aby wywołać przepływ krwi [3][4].

W krążeniu systemowym, krew tłoczona jest przez lewą komorę. Krew utlenowana dopływa do mikrokrażenia całego organizmu (z wyjątkiem płuc) tętnicami krążenia obwodowego. Żyły odbierające krew z mikrokrażenia łączą się w coraz większe naczynia, tworząc w rezultacie żyły główne, którymi krew żylna spływa do prawego przedsionka. W krążeniu obwodowym panuje wysoki opór naczyniowy, komora lewa musi więc wytworzyć wysokie ciśnienie, aby spowodować przepływ krwi [3][4].



Rys. 2.3 Schemat małego i dużego obiegu krwi. Kolor niebieski - obieg płucny, kolor czerwony – obieg systemowy.

Dla prawidłowego działania układu krążenia, duże znaczenie ma charakter przepływu krwi. Przepływ krwi ma własności osobnicze i zmienia się w zależności od naczyń oraz obszarów przez które krew przepływa. Krew może przepływać w sposób laminarny

lub turbulentny. Przepływ laminarny zachodzi wzdłuż długich i prostych naczyń krwionośnych. Turbulencje mają miejsce w zwężeniach i rozgałęzieniach naczyń, w miejscach pracy zastawek serca oraz we wstępującym odcinku aorty. Charakter przepływu krwi ma bezpośredni wpływ na zmianę wartości parametrów hemodynamicznych.

2.1.4. Układ sercowo – naczyniowy – parametry biofizyczne

Istotnymi parametrami definiującymi prawidłowe działanie układu sercowo-naczyniowego są parametry biofizyczne, takie jak: całkowity przepływ w układzie krążenia, ciśnienie krwi oraz opór naczyniowy [4][5]. Aby w sposób właściwy analizować zjawiska jakie zachodzą w sercu podczas jego pracy, należy posiadać informacje na temat parametrów biofizycznych w układzie krążenia.

Całkowity przepływ w układzie krążenia, który jest równoznaczny z pojemnością minutową serca opisuje wzór 2.1 [4]:

$$Q_c = \frac{\Delta P}{R_c} \quad (2.1)$$

gdzie: Q_c – całkowity przepływ w układzie krążenia,
 ΔP – ciśnienie perfuzyjne,
 R_c – całkowity opór naczyniowy.

Ciśnienie perfuzyjne, zdefiniowane jest jako różnica między ciśnieniem początkowym a końcowym. W krążeniu systemowym ciśnienie perfuzyjne jest różnicą pomiędzy średnim ciśnieniem w aorcie (MAP), a ciśnieniem w prawym przedsionku. W rzeczywistości, ciśnienie perfuzyjne jest równe średniemu ciśnieniu w aorcie (ciśnienie w prawym przedsionku jest bliskie zero). Ciśnienie perfuzyjne zależy od pojemności minutowej serca i całkowitego oporu naczyniowego [4], co opisują poniższe relacje:

$$\Delta P = CO \times R_c \quad (2.2)$$

oraz

$$CO = SV \times HR \quad (2.3)$$

gdzie: ΔP - ciśnienie perfuzyjne,
 CO – pojemność minutowa serca,
 SV – objętość wyrzutowa serca,
 HR - częstość rytmu serca.

Natomiast całkowity opór naczyniowy określany jest przez równanie 2.4 [4]:

$$R_c = \frac{\Delta P}{CQ} \quad (2.4)$$

Na całkowitą wartość oporu naczyniowego składa się kilka zmiennych: długość naczynia, jego ułożenie – równoległe bądź szeregowe oraz średnica naczynia (jego światło). Opór naczyniowy określa się wykorzystując prawo Poiseuille'a [4]:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4} \quad (2.5)$$

gdzie: R – opór naczyniowy,
 l – długość naczynia,
 r – promień światła naczynia,
 η – współczynnik lepkości krwi (wartość około $3.5 \text{ mm}^2/\text{s}$).

Posiadając informację na temat wartości powyższych parametrów, w łatwy sposób można określić przepływ Q w danym segmencie naczyniowym układu szeregowego [4]:

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8\eta l} \quad (2.6)$$

Układ szeregowo połączonych segmentów naczyń krwionośnych zasadniczo różni się od połączenia równoległego, charakterystycznego dla tętnic odchodzących od aorty oraz unaczynienia narządów. W pierwszym przypadku, całkowity opór naczyniowy jest sumą oporów kolejnych segmentów naczyniowych, co określa relacja 2.7.

$$R_c = R_1 + R_2 + \dots + R_n \quad (2.7)$$

Natomiast w układzie równoległym, opór naczyniowy określa relacja 2.8,

$$\frac{1}{R_c} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots + \frac{1}{R_n} \quad (2.8)$$

co powoduje, że uzyskanie określonego przepływu, regulowanego lokalnymi oporami naczyniowymi, jest możliwe przy mniejszym ciśnieniu perfuzyjnym.

2.2. Pompy wspomaganie pracy naturalnego serca

Wspomaganie pracy naturalnego serca stosuje się w przypadkach poważnych uszkodzeń serca, gdy jego własna wydolność nie wystarcza do podtrzymania funkcji życiowych organizmu. Wspomaganie za pomocą sztucznej komory (lub komór) prowadzi się w czasie oczekiwania przez pacjenta na transplantację lub w celu regeneracji mięśnia sercowego [6][23][24]. Szanse na regenerację mięśnia sercowego występują wtedy, gdy do wspomagania zastosowana zostanie pompa pulsacyjna, pracująca synchronicznie z naturalnym sercem.

2.2.1. Przegląd istniejących pomp wspomaganie pracy serca

2.2.1.1. Pompy pneumatyczne

Pneumatyczne, pozaustrojowe pompy wspomaganie serca były pierwszymi urządzeniami wspomagającymi pracę serca, w przypadku jego krytycznej niewydolności. Opracowane ponad 40 lat temu, stosowane są do dnia dzisiejszego. Pierwszą generację pomp wspomaganie serca stanowią pulsacyjne, wyporowe pompy krwi [7][24]. Istnieje wiele rozwiązań tego rodzaju pomp, jednak w celu ich ogólnego zaprezentowania wymieniono tylko kilka z nich:

- *Thoratec HeartMate XVE*

Pompa po raz pierwszy została zaimplantowana w 1991 roku, czas wsparcia niewydolnego serca wynosił 505 dni. Wspomaga działanie lewej komory serca. Prosty w obsłudze system gwarantuje, że pompa może być używana poza szpitalem w warunkach domowych. Pompa Thoratec HeartMate została zatwierdzona do terapii docelowej, co jest równoznaczne z tym, że może być używana jako stałe wsparcie przy regeneracji serca, u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca niekwalifikujących się do przeszczepu serca.

Pompa wykonana z tytanu zawierająca w swojej konstrukcji: komorę krwistą, komorę napędową, poliuretanowe kaniule wlotową i wylotową oraz układ przenoszenia napędu, który łączy pompę z zewnętrznym systemem sterowania. Waga pompy wynosi 1150 g, maksymalna objętość wyrzutowa pompy wynosi 83 ml, natomiast maksymalna prędkość przepływu wynosi 10 l/min. Pompa ma dwa tryby pracy: automatyczny lub ze stałą częstotliwością (fixed-rate). W trybie automatycznym krew jest wyrzucana, gdy pompa jest w 90 % pełna. Gdy aktywność pacjenta wzrasta, pompa zwiększa automatycznie swoją wydajność [8].



Rys. 2.4 Pompa pulsacyjna Thoratec HeartMate XVE [8].

- *Thoratec HeartMate IP*

Pierwsze próby badań klinicznych z wykorzystaniem pompy *IP* były podjęte w 1986. Jednak jako pomost do transplantacji serca zastosowano ją w 1994. Urządzenie to w znacznym stopniu przyczynia się do regeneracji niewydolnego serca. Pompa zbudowana jest z komory krwistej, komory pneumatycznej, linii sterowania oraz kaniuli wlotowej i wylotowej, natomiast jej waga to zaledwie 570 g. Wyposażona jest w 25 mm zastawki. Poliuretanowa membrana oddziela komorę krwistą od komory pneumatycznej. Maksymalna objętość wyrzutowa pompy wynosi 83 ml, natomiast maksymalna prędkość przepływu wynosi 12 l/min [9]. Pompa może pracować w trzech trybach: automatycznym, ze stałą częstotnością pulsacji i w trybie synchronicznego sterowania zewnętrznego.



Rys. 2.5 Pompa pulsacyjna Thoratec HeartMate IP [9].

- *Medos HIA VAD*

Pompa ta, została wprowadzona do użytku klinicznego w 1994 roku [10][41]. Natomiast w 1997 roku, została po raz pierwszy użyta do wsparcia niewydolnego serca u dzieci [17]. Pompa Medos HIA VAD dostępna jest w kilku rozmiarach, o objętościach

komory krwistej odpowiednio: 10 ml, 25ml, 30 ml, 50 ml, 60 ml i 80 ml. Trzy pierwsze rozmiary pomp używane są do celów pediatrycznych. Pompy zapewniają wspomaganie prawej komory, lewej komory lub obu jednocześnie. Używana jest jako wsparcie przy regeneracji niewydolnego serca lub jako pomost do transplantacji. Jednym z jej trybów pracy jest możliwość synchronizacji z sygnałem EKG [10].



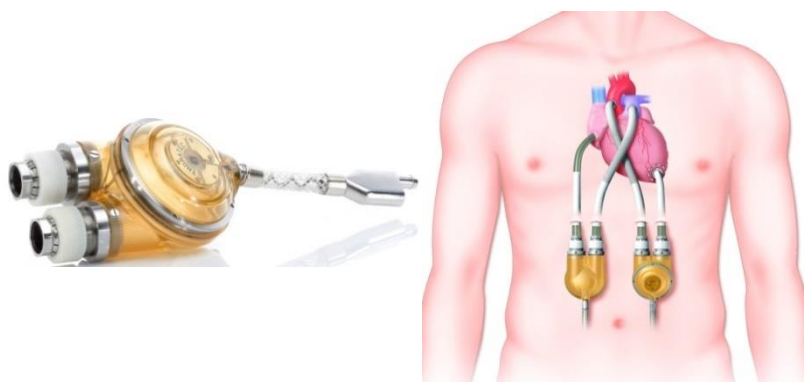
Rys. 2.6 Pompa pulsacyjna Medos HIA VAD, z lewej pompa o pojemności 80 ml, z prawej pompa pediatryczna o pojemności 10 ml [17].

Komory pulsacyjne sterowane pneumatycznie są pierwszym typem pozaustrojowych protez wspomaganie serca, nadal stosowanych klinicznie. Pompy te mają dwie komory, krwistą i pneumatyczną, przedzielone elastyczną membraną. Objętość komory krwistej zmienia się okresowo pod wpływem przemieszczania się elastycznej membrany. Membrana ta, wprowadzana jest w ruch w rytm napełniania powietrzem i opróżniania komory pneumatycznej [11]. Do grupy pomp pozaustrojowych, wykonanych z tworzyw polimerowych oraz sterowanych zmiennym sygnałem pneumatycznym, zaliczyć można między innymi następujące komory [7]:

- *Thoratec PVAD (Paracorporeal Ventricular Assist Device)*

Najdłuższy czas wspomaganie serca za pomocą Thoratec PVAD wyniósł 1597 dni [7]. Pompa stosowana do wspomaganie w różnych konfiguracjach. Może wspomagać pracę lewej komory (LVAD), prawej komory (RVAD) lub obu jednocześnie (BiVAD). W skład systemu wchodzi: komora krwista, kaniule oraz pneumatyczny sterownik. Objętość wyrzutowa pompy wynosi 65 ml, natomiast prędkość przepływu osiąga wartość do 6.5 l/min [12].

Thoratec PVAD zapewnia dużą mobilność pacjenta, umożliwiając tym samym prowadzenie wspomaganie serca w warunkach domowych.



Rys. 2.7 Pompa pulsacyjna sterowana pneumatycznie typu Thoratec PVAD [20].

- *Berlin Heart EXCOR*

Pompa Berlin Heart EXCOR służy do wspomaganie lewej komory (LVAD), prawej komory (RVAD) lub obu jednocześnie (BiVAD). Pompa może być użyta jako pomost do transplantacji, pomost do regeneracji naturalnego serca oraz przy mechanicznym wspomaganie krążenia u pacjentów niezaklasyfikowanych do przeszczepu. Zalecany maksymalny czas stosowania pompy to 500 dni. Dostępne są różne wersje w rozmiarach o objętości: 10 ml, 25 ml, 30 ml, 50 ml, 60 ml oraz 80 ml [13].



Rys. 2.8 Pompa pulsacyjna sterowana pneumatycznie typu Berlin Heart EXCOR [13].

- *Abiomed BVS 5000*

Pompa Abiomed BVS 5000, po raz pierwszy została zastosowana do wspomaganie serca w 1988 roku. Służy do wspomaganie lewej komory (LVAD), prawej komory (RVAD) lub obu jednocześnie (BiVAD). Stosuje się ją do wspomaganie serca po przeszczepie,

w przypadku ostrych zawałów serca, przy ostrych chorobach serca, u pacjentów z niewydolnością serca jako pomost do transplantacji.



Rys. 2.9 Pompa Abiomed BVS 5000 [10].

Wyjątkową cechą systemu Abiomed BVS 5000, jest podwójna konstrukcja komory, która jest zbliżona do konstrukcji w sercu naturalnym. Pompa ma dwie poliuretanowe komory, z których jedna, jako komora przedsionkowa napełniana jest krwią w sposób grawitacyjny, a druga, jako odpowiednik naturalnej komory serca, pompuje krew przez napęd pneumatyczny. Prędkość przepływu krwi w takiej pompie osiąga wartość do 5 l/min [10].

Wśród istniejących pomp wspomaganie serca należy również wyróżnić polskie pneumatyczne komory wspomaganie serca, do których zalicza się między innymi:

- *POLVAD-EXT*

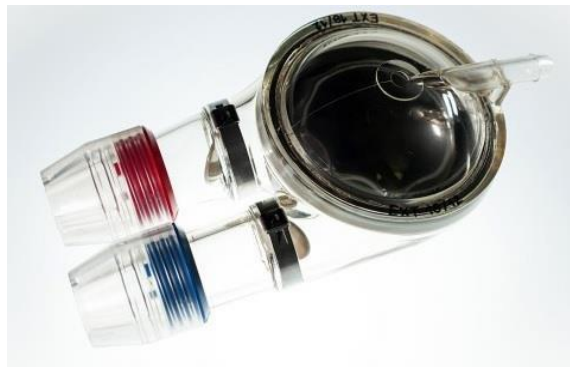
Pompa *POLVAD-EXT* została opracowana w Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi w Zabrze, w ramach realizacji programu „Polskie Sztuczne Serce”. Konstrukcja komory krwistej omawianej pompy charakteryzuje się asymetrycznym kształtem, gwarantującym osiągnięcie warunków przepływu krwi o zminimalizowanym ryzyku pojawienia się skrzeplin w obszarach o zbyt małych lub zbyt dużych lokalnych prędkościach przepływu krwi [7]. W tej pompie, której nominalna objętość wyrzutowa wynosi 70 ml., komora krwista oddzielona jest od pneumatycznej komory napędowej przez trójwarstwową membranę, której poszczególne warstwy są separowane grafitem.



Rys. 2.10 Polska pompa wspomagania serca POLVAD-EXT [16].

- *ReligaHeart EXT*

ReligaHeart EXT, to nowa generacja pompy wspomagania serca. W konstrukcji pompy zastosowano dedykowane zastawki dyskowe (typu Moll). Do sterowania pompą przeznaczony jest system ReligaHeart DUO, który stanowi hybrydowe urządzenie, łączące w sobie zalety użytkowe sterownika stacjonarnego i mobilnego, składające się z modułu przenośnego i stacji dokującej [7].



Rys. 2.11 Nowa generacja pompy wspomagania serca ReligaHeart EXT [7].

Cechą wspólną jak i zaletą omówionych pomp pneumatycznych jest fakt, że pozaustrojowe pompy wspomagania serca umożliwiają leczenie niewydolności serca podczas regeneracji serca, jak i podczas oczekiwania do transplantacji. Większość z nich wyposażona jest w przenośne sterowniki, dające pacjentowi możliwość prowadzenia wspomagania serca w warunkach domowych. Omówione powyżej pompy wykonane są w większości z przezroczystych tworzyw sztucznych. Taka konstrukcja umożliwia wzrokową kontrolę pracy i ocenę stanu komory [7].

2.2.1.2. Pompy wirowe

Kolejną generacją pomp wspomaganie serca są pompy wirowe, należące do tzw. trzeciej generacji VAD [41]. Nie są one tematem rozważań w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej, jednakże dla pełnego obrazu stanu techniki w tym zakresie, należy również o nich wspomnieć [77]. W ostatnich latach, pompy wirowe stały się bardzo popularne, ze względu na swoją miniaturową konstrukcję. Jednak nie wyparły do końca z użycia pomp pneumatycznych. Niewątpliwą zaletą pomp wirowych jest ich miniaturowa konstrukcja, umożliwiającą ich wszczępienie do organizmu. Popularnymi i coraz częściej stosowanymi pompami wirowymi są:

- *HeartWare HVAD*

Pompa *HeartWare HVAD* jest przeznaczona do długoterminowego wspomaganie chorego serca w warunkach domowych. Waga pompy wynosi 160 g. Wszczępienie tej pompy, polega na przytwierdzeniu jej do mankieta naszywanego na koniuszek serca. Miniaturowa pompa składa się z jednego ruchomego elementu – wirnika zawieszono w polu magnetycznym i hydrodynamicznym, który powoduje przepływ krwi. Wirujący wirnik, dzięki wytworzonej równowadze sił, nie ma żadnych punktów kontaktu mechanicznego z obudową pompy podczas pracy. Pompa zapewnia przepływ od 3 do 10 l/min [14],[140].



Rys. 2.12 Przykładowe pompy wirowe HeartWare: HVAD (a), MVAD (b) [14].

- *HeartWare MVAD*

Konstrukcja pompy *HeartWare MVAD* sprawia, że jest ona jeszcze mniejsza niż pompa HeartWare HVAD. Pompa HeartWare MVAD waży zaledwie 78 g. Pompa składa się również z jednego ruchomego elementu – wirnika powodującego przepływ krwi.

Jedyną cechą, która odróżnia ją od pompy HVAD jest jej miniaturowy rozmiar, umożliwiającą stosowanie jej przy niewydolności serca u małych pacjentów [14].

Opracowana została również polska pompa wirowa:

- *ReligaHeart ROT*

Pompę wirową ReligaHeart ROT opracowano w Fundacji Rozwoju Kardiologii im. prof. Zbigniewa Religi w Zabrze. Ta pompa wspomaganie serca, jest miniaturową pompą odśrodkową. Króciec wlotowy pompy wszczepiany jest przez koniuszek bezpośrednio do lewej komory serca, co pozwala na ulokowanie pompy w worku osierdziowym bezpośrednio w sąsiedztwie serca. Pompuje ona krew z lewej komory serca do aorty, dzięki miniaturowemu wirnikowi zawieszonemu w stałym polu magnetycznym. Wirnik obraca się z prędkością obrotową od 2500 do 5500 obrotów na minutę, dzięki wykorzystaniu napędu ze zmiennym polem magnetycznym [15].



Rys. 2.13 Polska pompa wirowa ReligaHeart ROT [15].

Obszerną bazę wiedzy o problemach mechanicznego wspomaganie układu krążenia, przedstawiającą również aktualny stan techniki w zakresie urządzeń wspomaganie serca VAD, stanowi najnowsza publikacja książkowa wydawnictwa Elsevier Inc. z 2018 roku [41].

2.2.2. Istotne parametry i funkcje charakteryzujące pompy wspomaganie serca

Pomiar podstawowych parametrów biologicznych ma kluczowe znaczenie dla ustalania właściwych nastaw sterowania pracą pompy wspomaganie serca [11] [16].

Pompa wspomaganie serca może być stosowana jako pompa wspomagająca niewydolne, naturalne serce (do czasu jego reimplantacji), lub jako pompa wspomagająca

częściowo niewydolne naturalne serce, w okresie jego regeneracji. W pierwszym przypadku, pompa może pracować w sposób asynchroniczny, według własnego, autonomicznego algorytmu sterowania. Natomiast w drugim przypadku, pompa musi pracować synchronicznie z cyklem pracy regenerowanego, naturalnego serca. Do tego celu, konieczna jest niezawodna i realizowana z minimalnym opóźnieniem detekcja zespołów QRS w elektrokardiogramie pacjenta [139].

Aby wyznaczyć istotne parametry charakteryzujące pompy wspomaganie serca, należy uzyskać informację na temat parametrów technicznych sterownika pompy krwi jak i parametrów biologicznych związanych z oddziaływaniem pompy na organizm ludzki [7].

Z punktu widzenia monitorowania pracy protezy serca, fundamentalne znaczenie ma znajomość parametrów hemodynamicznych, takich jak: wartość ciśnienia krwi w króćcu wlotowym i wylotowym oraz w części krwistej komory, wartość ciśnienia w części pneumatycznej komory, saturacji tlenowej krwi oraz objętości wyrzutowej [141][142][47].

Pomiar ciśnienia w istotnych punktach protezy serca, umożliwia ocenę samego procesu wspomaganie jak i wykrywanie incydentów zagrażających życiu pacjenta [7]. Sytuacją zagrażającą, może być przekroczenia wartości bezpiecznych ciśnień jak również nieprawidłowa praca zastawek. Pomiar objętościowych parametrów pracy komory wspomaganie serca może być wykonany przy użyciu różnych metod pomiarowych, takich jak: ultradźwiękowa, akustyczna, impedancyjna [7], fotooptyczna [137], czy też poprzez analizę ciśnienia sterującego pompą [138]. Znajomość objętości wyrzutowej komory, będącej jednym z podstawowych parametrów hemodynamicznych, umożliwia ocenę prawidłowego przebiegu procesu wspomaganie i zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta [16].

W ramach realizacji Programu Wieloletniego na lata 2007-2011: „Polskie Sztuczne Serce”, w szczególności przedsięwzięcia P02 pt.: „Nieinwazyjny pomiar parametrów biologicznych niezbędnych dla implantowanej protezy serca”, kierowanego przez prof. dr. hab. inż. Tadeusza Pałko, zaproponowana metoda bioimpedancyjna, będąca tematem rozprawy doktorskiej, została przyjęta jako jeden z możliwych do zastosowania sposobów oceny objętościowych parametrów pracy komory wspomaganie serca.

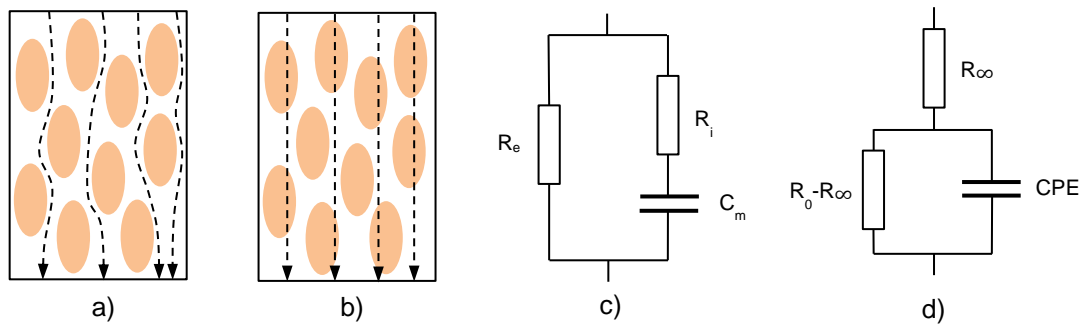
2.3. Bioimpedancja

Bioimpedancja jest parametrem, który określa impedancję elektryczną tkanek biologicznych. Parametr ten wyznaczany jest metodami analizy obwodów elektrycznych. Pomiar impedancji elektrycznej, badanego obszaru organizmu człowieka, polega na przepuszczeniu przez ten obszar, prądu elektrycznego o stałej amplitudzie (źródło prądowe) i określonej częstotliwości. Prąd aplikowany jest za pomocą odpowiednich elektrod, umieszczanych na początku i końcu badanego obszaru. Impedancja badanego obszaru, lub jego fragmentu, jest określana przez pomiar napięcia między wybranymi punktami tego obszaru. Pomiar ten może odbywać przy wykorzystaniu prądowych elektrod aplikacyjnych (metoda dwuelektrodowa) lub przy pomocy oddzielnych elektrod napięciowych (metoda czteroelektrodowa).

Bioimpedancja może być wykorzystywana jako parametr umożliwiający badanie (różnicowanie) tkanek, ocenę procesów niedokrwienych i chorobowych (np. nowotworowych) oraz badanie czynności narządów [29][30][33][60]. Istotne znaczenie miało wykorzystanie bioimpedancji jako nieinwazyjnej techniki oceny przepływów kończynowych tzw. pletyzmografii impedancyjnej lub ogólnie reografii [133]. Pionierskie badania w tym zakresie prowadził J. Nyboer [26][27]. Wyniki prac Nyboer'a, stanowiły podstawę do opracowania i rozwoju kardiografii impedancyjnej, jako metody oceny czynności mechanicznej serca, w tym monitorowania objętości wyrzutowej serca (SV) [31][70][73].

2.3.1. Podstawy fizyczne

Z punktu widzenia właściwości elektrycznych, każdy rodzaj tkanki w organizmie człowieka można traktować jako grupę komórek o podobnej budowie, określonych funkcjach i wspólnym pochodzeniu, rozmieszczonych w pewnym środowisku (otoczeniu). Środowisko to stanowi substancja międzykomórkowa określana inaczej jako istota międzykomórkowa, lub macierz pozakomórkowa [32]. Szczególnym rodzajem tkanki jest krew, która tworzy zawiesinę komórek (erytrocytów, leukocytów i trombocytów) w osoczu. Prosty model przewodności elektrycznej dla takiej zawiesiny, zaproponował i opisał Cole [25][131]. Dla opisanego tego modelu, Cole rozpatrywał zawiesinę komórek o kulistym kształcie, w roztworze solnym. W przypadku krwi, jest to zawiesina krwinek w osoczu (Rys. 2.14 a, b).



Rys. 2.14 Przepływ prądu przez krew płynącą laminarnie: małe częstotliwości (a), duże częstotliwości (b). Modele elektryczne krwi: równoległo-szeregowy - Fricke (c), szeregowo-równoległy – Cole (d), gdzie: R_e - rezystancja przestrzeni międzykomórkowej, R_i - rezystancja wewnątrzkomórkowa, C_m - pojemność błon komórkowych, R_∞ to rezystancja tkanki mierzona przy nieskończonej częstotliwości prądu, R_0 to rezystancja tkanki dla prądu stałego, CPE (Constant Phase Element) – element impedancyjny, dokładnie dopasowujący modelowane wartości impedancji do aktualnych pomiarów bioimpedancyjnych, interpretowany i opisywany jako pojemność zależna od częstotliwości.

Osocze oraz cytoplazma komórkowa wykazują cechy rezystancyjne. Błona komórkowa krwinek ma właściwości dielektryczne, wraz z cytoplazmą i osoczem tworzy struktury pojemnościowe [22]. Przewodność elektryczna membran komórkowych jest wystarczająco mała, więc można pominąć jej wpływ na parametry elektryczne zawiesiny. Natomiast, istotny wpływ na przewodność zawiesiny, ma pojemność elektryczna błon komórkowych C_m , która wynosi około $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ [22]. Drogę, do analitycznego, matematycznego opisu tłumienności i przenikalności elektrycznej tkanek biologicznych, utworowali Kenneth S. Cole wraz ze swoim bratem Robertem S. Cole [120][131]. W 1940 roku, K.S. Cole opracował impedancyjny model tkanki, który nazwany został modelem Cole. W 1941 roku, bracia Cole opracowali przenikalnościowy model tkanki, nazywany modelem Cole-Cole. W literaturze przedmiotu spotyka się zamiennie obie te nazwy [121]. Innym znanym modelem jest impedancyjny model Fricke (Rys 2.14 c), opisany w pracy [129][131]. Wybrane modele elektryczne tkanek biologicznych, według koncepcji Fricke i Cole, przedstawiono na Rys. 2.14 c), d).

Można wyznaczyć impedancję zastępczą dla obu tych modeli, metodami analizy obwodów elektrycznych w dziedzinie liczb zespolonych (metoda zespolona).

W dziedzinie liczb zespolonych, impedancja obwodu elektrycznego R,L,C, dla prądu zmiennego, wyrażona jest zależnością:

$$\mathbf{Z}(\omega) = |\mathbf{Z}|e^{j\theta(\omega)} = \mathbf{R}(\omega) + j\mathbf{X}(\omega), \quad |\mathbf{Z}| = \sqrt{\mathbf{R}^2 + \mathbf{X}^2} \quad (2.9)$$

Jednostką impedancji jest $[\Omega]$.

Impedancja idealnych elementów obwodu R,L,C:

$$\mathbf{Z}_R = R, \quad \mathbf{Z}_L = j\omega L = jX_L, \quad \mathbf{Z}_C = \frac{1}{j\omega C} = -j\frac{1}{\omega C} = -jX_C \quad (2.10)$$

Impedancja obwodu c):

$$\mathbf{Z}_c = \frac{R_e Z_{RC}}{R_e + Z_{RC}}, \quad \mathbf{Z}_{RC} = R_i - jX_{cm}, \quad X_{cm} = \frac{1}{\omega C_m} \quad (2.11)$$

$$\mathbf{Z}_c = \frac{R_e(R_i - jX_{cm})}{R_e + R_i - jX_{cm}} = \frac{R_e^2 R_i + R_e R_i^2 + R_e X_{cm}^2 - jR_e X_{cm}}{(R_e + R_i)^2 + X_{cm}^2} \quad (2.12)$$

podstawiając $X_{cm} = \frac{1}{\omega C_m}$ otrzymujemy:

$$\mathbf{Z}_c = \underbrace{\frac{(R_e^2 R_i + R_e R_i^2)\omega^2 C_m^2 + R_e}{(R_e + R_i)^2 \omega^2 C_m^2 + 1}}_{R_c} - j \underbrace{\frac{R_e^2 \omega C_m}{(R_e + R_i)^2 \omega^2 C_m^2 + 1}}_{X_c} \quad (2.13)$$

$$\mathbf{Z}_c = R_c - jX_c, \quad \text{moduł impedancji dla obwodu c) jest równy: } |\mathbf{Z}_c| = \sqrt{R_c^2 + X_c^2}$$

Impedancja obwodu d) dla idealnej pojemności C_{CPE} (symbol Z_{di} oznacza, że jest to impedancja obwodu d), gdy element CPE jest idealną pojemnością C_{CPE}):

$$\mathbf{Z}_{di} = R_\infty + \frac{R_r(-jX_{CPE})}{R_r - jX_{CPE}}, \quad R_r = R_o - R_\infty, \quad X_{CPE} = \frac{1}{\omega C_{CPE}} \quad (2.14)$$

$$\mathbf{Z}_{di} = R_\infty - \frac{jR_r X_{CPE}}{R_r - jX_{CPE}} = R_\infty + \frac{R_r X_{CPE}^2 - jR_r^2 X_{CPE}}{R_r^2 + X_{CPE}^2} \quad (2.15)$$

Przyjmując element impedancyjny CPE jako idealną pojemność C_{CPE} i podstawiając,

$X_{CPE} = \frac{1}{\omega C_{CPE}}$ otrzymujemy:

$$\mathbf{Z}_{di} = R_\infty + \underbrace{\frac{R_r}{R_r^2 \omega^2 C_{CPE}^2 + 1}}_{R_{di}} - j \underbrace{\frac{R_r^2 \omega C_{CPE}}{R_r^2 \omega^2 C_{CPE}^2 + 1}}_{X_{di}} \quad (2.16)$$

$$\mathbf{Z}_{di} = R_{di} - jX_{di}, \quad \text{moduł impedancji dla obwodu d) jest równy: } |\mathbf{Z}_{di}| = \sqrt{R_{di}^2 + X_{di}^2}.$$

Dla modelu Cole (Rys. 2.14 d) przyjęto, że impedancja elementu CPE może być określona przez następujące relacje:

$$\text{a) } \mathbf{Z}'_{CPE} = \frac{1}{(j\omega)^\alpha C_{CPE}}, \quad \text{lub} \quad \text{b) } \mathbf{Z}''_{CPE} = \frac{1}{(j\omega C_{CPE})^\alpha} \quad (2.17)$$

W tym przypadku, impedancję Z_{CPE} można traktować jako impedancją zastępczego elementu CPE, który może zawierać zarówno część rezystancyjną jak i pojemnościową. Impedancja elementu CPE zachowuje stały kąt fazowy, niezależnie od częstotliwości. Element CPE nazywany również kondensatorem cząstkowym (fractional capacitor) [121], można sobie wyobrazić jako ciąg cząstkowych elementów impedancyjnych, z których każdy stanowi równoległe połączenie pojemności cząstkowej C_i i rezystancji cząstkowej R_i . W tym przypadku, wartości pojemności C_i i rezystancji R_i , są zależne od częstotliwości $\omega_i = 2\pi f_i$. Element CPE został wprowadzony do modelu Cole w celu bardziej dokładnego zamodelowania mierzonej bioimpedancji. Wykładnik α jest często interpretowany jako wskaźnik określający charakter impedancji elementu CPE. Stanowi on miarę podziału impedancji między część pojemnościową i rezystancyjną [118]. Wartości wykładnika α zwykle zawierają się w przedziale ($0 < \alpha \leq 1$). Gdy α przyjmuje wartość 1, to impedancja elementu CPE ma charakter całkowicie pojemnościowy, a jego pojemność jest idealną pojemnością C_{CPE} . W związku z powyższym, impedancję modelu Cole z Rys. 2.14 d), w zależności od sposobu definiowania impedancji elementu CPE, zgodnie z zależnościami (2.17), określają poniższe relacje:

$$a) \quad Z'_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_r Z'_{CPE}}{R_r + Z'_{CPE}}, \quad Z'_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_r}{1 + (j\omega)^{\alpha} C_{CPE} R_r} \quad (2.18)$$

Wstawiając $R_r = R_o - R_{\infty}$, otrzymujemy: $Z'_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_o - R_{\infty}}{1 + (j\omega)^{\alpha} C_{CPE} (R_o - R_{\infty})}$

$$Z'_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_o - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau')^{\alpha}}, \quad \text{gdzie: } \tau' = \sqrt[\alpha]{C_{CPE} (R_o - R_{\infty})} \quad (2.19)$$

$$b) \quad Z''_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_r Z''_{CPE}}{R_r + Z''_{CPE}}, \quad Z''_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_r}{1 + (j\omega C_{CPE})^{\alpha} R_r} \quad (2.20)$$

$$Z''_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_o - R_{\infty}}{1 + (j\omega C_{CPE})^{\alpha} (R_o - R_{\infty})}, \quad \text{wstawiając: } \tau'' = C_{CPE} \sqrt[\alpha]{R_o - R_{\infty}}$$

otrzymujemy podobną postać zależności dla impedancji modelu Cole:

$$Z''_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_o - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau'')^{\alpha}} \quad (2.21)$$

Model bioimpedancyjny Cole, został szeroko rozpowszechniony w badaniach naukowych, ale wciąż podejmowane są próby jego weryfikacji i doskonalenia [75][119][120][129].

Ogólnie, model Cole opisuje następująca relacja:

$$Z_{C-C} = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\alpha}} \quad (2.22)$$

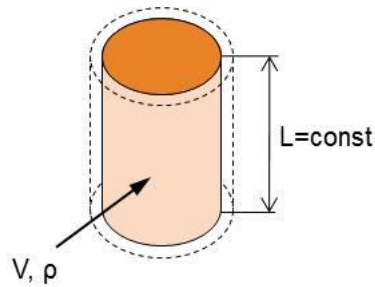
gdzie: R_0 - jest rezystancją tkanki mierzona dla prądu stałego [Ω],
 R_{∞} - jest rezystancją tkanki mierzona dla nieskończonej częstotliwości prądu [Ω],
 τ - jest stałą czasową $[(R_0 - R_{\infty}), C_{CPE}]$ [s],
 α - parametr skalowania impedancji elementu CPE (bezwymiarowy).

Przewodność elektryczna krwi zależy głównie od gęstości upakowania i orientacji przestrzennej krwinek, a zwłaszcza erytrocytów. Dlatego impedancja krwi, mierzona podczas pulsacyjnego przepływu, zależy zarówno od zmian objętościowych, jak i zmiany rezystywności samej krwi wynikającej z jej przepływu [28]. Na rezystywność krwi wpływa również hematokryt (HCT) oraz temperatura [44][45]. Rezystywność tkanek nie jest jednakowa, a jej wartości znacznie różnią się między sobą. Wartości rezystywności dla wybranych tkanek zostały przedstawione w Tab. 2.1.

Tab. 2.1 Wartości rezystywności niektórych tkanek organizmu [133].

Tkanka, organ	Rezystywność [$\Omega \cdot m$]	Uwagi
rew osocze	1,7 0,63	
mięsień serca	2,0 - 5,9	wzdłuż włókien - poprzecznie
płuca	7,2 - 23,6	wydech - wdech
kość	11,5	
tłuszcz	27,2	

Podstawy fizyczne metody bioimpedancyjnej najłatwiej opisuje się w oparciu o cylindryczny model naczynia krwionośnego, np. tętnicy Rys. 2.15. W omawianym modelu zakłada się, że tętnica zmienia swoją średnicę równomiernie na całej długości, a pozostałe tkanki dopasowują się do niej. Natomiast prąd aplikacyjny przepływa w kierunku osi cylindra, a napięcie jest mierzone na odcinku L między jego końcami [26][27].



Rys. 2.15 Cylindryczny model tętnicy. Linia przerywana przedstawia model naczynia po zwiększeniu jego objętości na skutek pulsacyjnego przepływu krwi.

Impedancję Z_0 mierzoną między podstawami cylindra, wyraża zależność:

$$Z_0 = \rho \frac{L}{S} \quad (2.23)$$

gdzie: ρ – rezystywność krwi,
 L – wysokość cylindra,
 S – pole przekroju poprzecznego

Rezystywność nieruchomej krwi, przy stężeniu elektrolitów i białek w granicach normy fizjologicznej, zależy od hematokrytu (HCT), określanego jako stosunek ilości erytrocytów do objętości całej krwi. Przy uwzględnieniu tych uwarunkowań, rezystywność nieruchomej krwi wyraża się zależnością:

$$\rho = \frac{\rho_p}{0,93 - 1,2 \times HCT} \quad (2.24)$$

gdzie: $\rho_p = 0,63$ – rezystywność osocza

Zmiana impedancji ΔZ wywołana zmianą objętości ΔV na skutek napływu krwi, będąca podstawą metody bioimpedancyjnej, wyrażana jest wzorem Nyboera przyjmującego postać:

$$\Delta Z = \frac{\Delta V}{\rho \times \left(\frac{L}{Z_0}\right)^2} \quad (2.25)$$

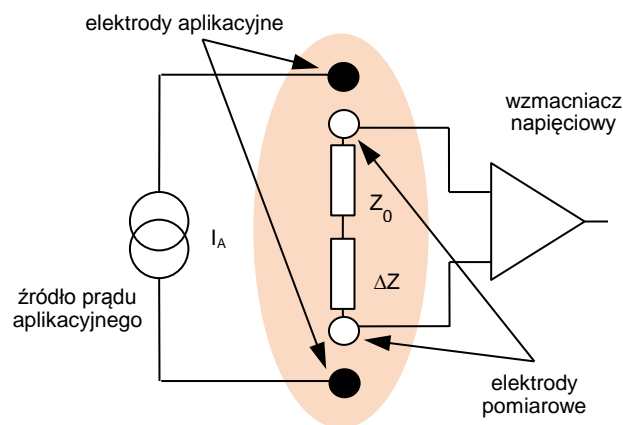
Dla wykorzystania wzoru (2.25) w metodach bioimpedancyjnych, wymagane jest spełnienie dodatkowych założeń:

- krew przepływająca przez cylinder ma stałą rezystywność,
- dopływ krwi powoduje zmianę objętości cylindra tylko w kierunku promieniowym, a jego długość nie ulega zmianie,
- prąd jest aplikowany w kierunku osi cylindra (tuby), natomiast gęstość prądu pozostaje jednakowa w całym obszarze.

2.3.2. Metody bioimpedancyjne

Metody bioimpedancyjne, zwane również reograficznymi, oparte na pomiarze i analizie zmian oporności elektrycznej żywych tkanek, w ostatnich latach znajdują coraz większe zastosowanie w fizjologii i medycynie klinicznej. Metody te dostarczają wielu informacji na temat procesów zachodzących w układzie krążenia i oddychania, a ich niewątpliwą zaletą jest nieinwazyjność oraz brak znanych skutków ubocznych, dzięki czemu badania mogą być wielokrotnie powtarzane, umożliwiając analizę dynamiki zmian w badanym obszarze. Wspomniane wcześniej pojęcie „oporności elektrycznej” jest pewnym uproszczeniem, ponieważ w rzeczywistości wykonywane są pomiary impedancji elektrycznej badanego obszaru tkankowego.

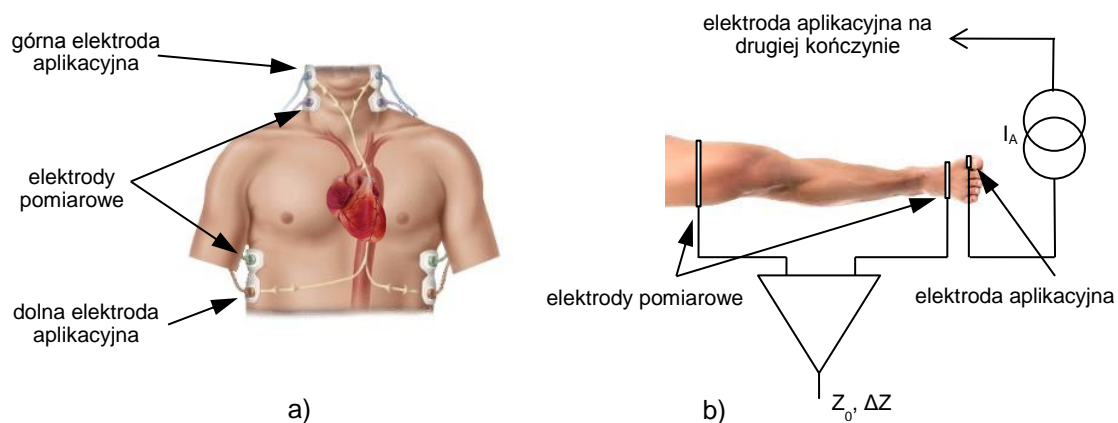
Metody bioimpedancyjne wykorzystywane są w wielu dziedzinach badań związanych z naturalnymi tkankami zarówno do pomiarów *in vitro*, jak i *in vivo*, umożliwiając m.in. nieinwazyjną akwizycję sygnałów z powierzchni ciała pacjenta [52][57][111][112]. Podstawą działania metod bioimpedancyjnych są pasywne, elektryczne właściwości tkanek biologicznych [69][132][133]. Tkanki wykazują cechy przewodników anizotropowych złożonych z elementów rezystancyjnych i reaktancyjnych (Rys. 2.16). Pomiar najczęściej jest realizowany poprzez przepływ przez badany obiekt sinusoidalnego prądu aplikacyjnego o stałej amplitudzie. Wytworzone na skutek przepływu prądu napięcie zawiera informację o badanej impedancji.



Rys. 2.16 Schemat pomiarowy do badania przewodności elektrycznej tkanki.

Informację diagnostyczną uzyskuje się na podstawie pomiaru wartości impedancji Z_0 oraz jej zmian ΔZ w czasie. Składowa stała lub wolnozmienna, tzw. impedancja bazowa Z_0 , służy do oznaczania zawartości płynów w badanym obszarze, natomiast składowa zmienna ΔZ odzwierciedla zmiany dynamiczne, np. przepływ krwi tętniczej.

Pomiary elektroimpedancyjne znajdują szerokie zastosowanie w ocenie zmian objętości segmentów ciała, a w szczególności elementów układu krążenia. Kardiografia impedancyjna ICG jest coraz częściej klinicznie akceptowaną, nieinwazyjną metodą oznaczania objętości wyrzutowej serca SV [72][73][143], natomiast pletyzmografia impedancyjna IPG służy do diagnostyki naczyń krwionośnych kończyn [59][60][61]. Metody elektroimpedancyjne umożliwiają również oznaczanie zawartości płynów w organizmie. Pomiar impedancji służy na przykład do oceny całkowitej ilości płynów w klatce piersiowej TFC [40][56][103].



Rys. 2.17 Przykładowe pomiary elektroimpedancyjne: kardiografia impedancyjna ICG (a), pletyzmografia impedancyjna IPG (b).

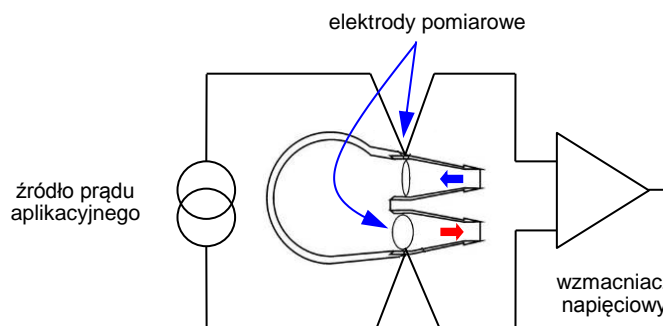
2.3.3. Metody bioimpedancyjne a proteza wspomagania serca

Uwzględniając istotę bioimpedancji oraz zasady i warunki jej pomiaru, należy stwierdzić, że pomiar tej wielkości może być przydatny do monitorowania zmian objętości komór o nieregularnych kształtach, napełnianych i opróżnianych pulsacyjnie przez medium przewodzące prąd elektryczny. W przypadku protezy wspomagania serca, pomiar impedancji powinien dotyczyć obszaru między miejscami dopływu i wypływu medium z komory. Takie warunki pomiaru występują w przypadku komory krwistej protezy wspomagania serca. Komora ta ma złożony, zmienny kształt zależny od położenia membrany, przez co w trakcie pracy zmienia swoją objętość. Zmiana objętości komory jest równoznaczna ze zmianą objętości krwi, która wypełnia komorę, co powoduje zmianę impedancji komory (obszaru wypełnianego krwią). Impedancja komory rośnie wraz ze zmniejszaniem się objętości krwi w komorze. Znane modele przewodności elektrycznej tkanek [22][75][79][81] nie uwzględniają jednak wielu czynników charakteryzujących zmiany impedancji krwi w takiej komorze, a wynikających z turbulentnego przepływu krwi. Chociaż w tym

przypadku, zjawisko elektrycznej przewodności objętościowej ma dominujący wpływ na impedancję komory, to jednak należy przy tym również wziąć pod uwagę zmienność rezystywności krwi wywołaną reorganizacją przestrzenną erytrocytów, zwłaszcza podczas napływu i wyrzutu krwi z komory. W związku z tym, zbudowanie teoretycznego modelu przewodności elektrycznej krwi w obszarze komory jest praktycznie bardzo trudne [28][46][74][79][80][81]. Wydaje się jednak możliwe, określenie takiego modelu na podstawie badań eksperymentalnych, co było jednym z głównych zadań wykonanych przez autora w ramach pracy doktorskiej.

Na wczesnym etapie realizacji pracy doktorskiej przyjęto założenia, które stanowiły bazę dla wykonywanych eksperymentów, a w późniejszych etapach pracy zostały rozwinięte. Wstępne założenia zostały określone następująco:

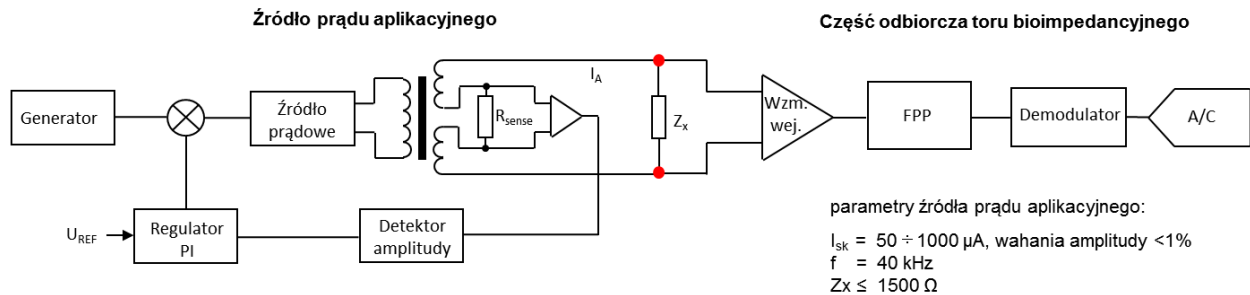
- Komora krwista protezy wspomaganie serca ma określony, ale zmienny kształt wywołany zmianą położenia membrany, co powoduje, że w trakcie pracy zmienia swoją objętość.
- Pomiar impedancji dotyczy objętości krwi zawartej w przestrzeni między elektrodami pomiarowymi Rys. 2.18.
- Funkcje elektrod pełnią tytanowe pierścienie zastawek, wlotowej i wylotowej. Bezpośredni kontakt elektryczny z krwią umożliwia wykonywanie pomiarów metodą stałoprądową dwuelektrodową.
- Elektrody pomiarowe są w stałym położeniu. Zmianie ulega jedynie objętość krwi, która wypełnia komorę, co powoduje zmianę impedancji komory (obszaru wypełnianego krwią).
- Sygnał bioimpedancyjny, w okresie od końca fazy napełniania do końca fazy wyrzutu, odzwierciedla zmiany objętości krwi w komorze, umożliwiając oznaczenie objętości wyrzutowej dla każdego cyklu pracy komory.



Rys. 2.18 Schemat rozmieszczenia pierścieni zastawek pełniących funkcje elektrod w komorze krwistej.

2.3.4. Układ pomiarowy

Do celów badawczych został opracowany i wykonany układ pomiarowy oraz oprogramowanie do akwizycji i analizy uzyskanych danych. Układ pomiarowy został wykonany w formie modułu elektronicznego. Część analogowa toru pomiaru sygnału bioimpedancyjnego składa się ze źródła prądu aplikacyjnego oraz układu odbiorczego (Rys. 2.19).



Rys. 2.19 Schemat opracowanego układu eksperymentalnego do pomiaru impedancji metodą dwuelektrodową: źródło prądu aplikacyjnego i część odbiorcza toru pomiarowego.

Fizyczną podstawę, zastosowania techniki elektroimpedancyjnej do oceny objętości wyrzutowej pulsacyjnej protezy wspomaganie serca, stanowi zjawisko elektrycznej przewodności objętościowej krwi, które występuje w komorze krwistej protezy. Pulsacyjne zmiany objętości komory, oraz zmiany przewodnictwa krwi związane z orientacją przestrzenną erytrocytów, powodują powstanie pulsacyjnie zmiennej fali impedancji. W sygnale tym zawarte są informacje diagnostyczne o właściwościach tej szczególnej tkanki, jaką jest krew, które uzyskuje się na podstawie pomiaru wartości impedancji oraz jej zmian w czasie.

Do analizy sygnału impedancyjnego wykorzystano sygnały pomocnicze, pochodzące z czujników ciśnienia umieszczonych w komorze krwistej i w króćcu wylotowym. Sygnały te były źródłem informacji o cechach przepływu, zwłaszcza na początku i końcu fazy wyrzutowej, i były wykorzystane do określania momentów pomiaru impedancji w sygnale impedancyjnym, rejestrowanym przez moduł pomiarowy. Zmierzona w odpowiednich chwilach czasowych wartość impedancji, była wielkością wejściową dla określenia objętości krwi w komorze, w każdym cyklu pomiarowym. Określona w ten sposób objętość krwi, była porównywana z pomiarem referencyjnym wykonywanym metodą ultradźwiękową.

3. Cel pracy

Celem pracy doktorskiej, było opracowanie i weryfikacja nowatorskiej metody oceny objętościowych parametrów pracy pulsacyjnej protezy wspomaganie serca, metodą bioimpedancyjną, z wiarygodnością porównywalną do metody ultradźwiękowej.

Inspiracją do napisania rozprawy doktorskiej był udział autora pracy w realizacji zadania P02 pt.: „Nieinwazyjny pomiar parametrów biologicznych niezbędnych dla implantowanej protezy serca”, kierowanego przez prof. dr. hab. inż. Tadeusza Pałko, w ramach wieloletniego programu „Polskie Sztuczne Serce”.

W ramach pracy doktorskiej opracowano i zweryfikowano nowatorską metodę pomiaru objętości wyrzutowej protezy serca, bazującą na technikach bioimpedancyjnych. Następnie zaprojektowano i wykonano wieloparametrowy układ pomiarowy, który był wykorzystywany w badaniach eksperymentalnych. Opracowana konstrukcja i technologia wykonania układu eksperymentalnego, umożliwiając zminiaturyzowanie układu do wymiarów pozwalających na jego konstrukcyjną integrację z komorą wspomaganie serca.

W ramach prowadzonych prac wykonano badania eksperymentalne wykorzystując różne konfiguracje laboratoryjnego układu przepływowego. Przyjęto koncepcję polegającą na przeprowadzeniu wszystkich niezbędnych eksperymentów na układach przepływowych, możliwie najlepiej symulujących naturalne warunki pracy komory wspomaganie serca, z wykorzystaniem krwi zwierzęcej.

Badania były przeprowadzone w Laboratorium Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze, co zapewniło właściwe warunki do wykonania badań, oraz umożliwiło dokonywanie pożądanych zmian w konfiguracji laboratoryjnego układu przepływowego. Rekonfiguracja laboratoryjnego układu przepływowego, umożliwiła dokonywanie zmian w miejscach przyłączenia czujników do pomiarów referencyjnych. Laboratorium FRK zapewniało przy tym pełne wsparcie analityczne niezbędne do utrzymania wymaganych parametrów krwi. Takie podejście do metodyki przeprowadzania badań, zminimalizowało liczbę koniecznych eksperymentów na żywych organizmach zwierzęcych. W ramach pracy doktorskiej przebadana i zweryfikowana została metoda impedancyjnego pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomaganie serca.

Przeprowadzone badania pozwoliły autorowi na sformułowanie następującej tezy pracy:
Metody bioimpedancyjne umożliwiają efektywną estymację objętości wyrzutowej sztucznej komory serca.

Badania eksperymentalne umożliwiły autorowi pracy doktorskiej weryfikację poprawności działania zaprojektowanego układu pomiarowego oraz weryfikację opracowanego algorytmu analizy sygnału bioimpedancyjnego, dla obliczania objętości wyrzutowej komory. Celem tych badań było uzyskanie wiarygodnej charakterystyki zależności objętości krwi od impedancji, w różnych warunkach pomiarowych i dla różnych poziomów hematokrytu. Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły również określić, jaka może być minimalna wartość natężenia prądu aplikacyjnego.

W rozprawie doktorskiej przedstawiono szczegółowo bioimpedancyjną metodę pomiarową oraz jej powiązanie funkcjonalne z metodą pomiaru ciśnienia krwi, opisano budowę układu rejestracji sygnałów bioimpedancyjnych oraz ciśnienia krwi, zaprezentowano wyniki końcowej weryfikacji opracowanego rozwiązania w eksperymencie in-vivo na zwierzęciu.

W szczególności, rozprawa doktorska składa się z następujących części:

- w pierwszej części, obejmującej Wstęp i Wprowadzenie, przedstawiono opis funkcjonalny układu krążenia, jego parametry biofizyczne, problematykę mechanicznego wspomagania serca oraz podstawy metod bioimpedancyjnych,
- w drugiej części przedstawiono:
 - w rozdziale trzecim - cel i tezę pracy,
 - w rozdziale czwartym - konstrukcję opracowanych czujników ciśnienia zaimplementowanych w komorze wspomagania,
 - w rozdziale piątym - bioimpedancyjną metodę pomiaru pojemności wyrzutowej komory wspomagania serca oraz laboratoryjne badania eksperymentalne, przeprowadzone w celu weryfikacji opracowanej metody,
 - w rozdziale szóstym opisano badania in-vivo na zwierzęciu, z wykorzystaniem specjalistycznej aparatury pomiarowej wykonanej w ramach pracy oraz przedstawiono uwarunkowania praktycznego zastosowania metody,
 - rozdział siódmy zawiera podsumowanie i wnioski końcowe.

4. Pomiar ciśnienia w komorze wspomagającej

4.1. Czujniki ciśnienia krwi

Znajomość wartości ciśnienia krwi w króćcach wlotowym i wylotowym (za zastawkami), oraz w komorze krwistej (pomiędzy zastawkami), ma kluczowe znaczenie dla oceny poprawności pracy komory wspomagającej. Równie istotna jest znajomość wartości ciśnienia w pneumatycznej części sterującej komory. Na podstawie rozkładu ciśnień w poszczególnych częściach protezy serca, możliwe jest podejmowanie decyzji o parametrach sterowania, zarówno przy rozruchu komory, jak również podczas zmiany oporów naczyniowych w układzie krążenia wspomaganego pacjenta, oraz w sytuacjach awaryjnych. Dodatkowo, sygnały ciśnień w komorze krwistej i króćcu wylotowym posłużyły do detekcji punktów charakterystycznych w sygnale bioimpedancyjnym, w celu obliczenia objętości wyrzutowej komory. Dlatego w ramach realizacji zadania P02 programu „Polskie Sztuczne Serce” pt.: „Nieinwazyjny pomiar parametrów biologicznych niezbędnych dla implantowanej protezy serca”, przeprowadzono badania związane z pomiarem ciśnienia w komorze krwistej i króćcu wylotowym. Głównym wykonawcą tych badań oraz autorem opracowanej techniki pomiarów ciśnień, jest mgr inż. Jan Mocha. Autor rozprawy należał do zespołu wykonawców tych badań.

Pomiar ciśnienia w części pneumatycznej protezy serca jest stosunkowo prosty w realizacji, bowiem mierzona jest wartość ciśnienia powietrza, sterującego ruchem membrany. W tym przypadku nie jest wymagana specjalna budowa czujnika ciśnienia, ani jego separacja, co umożliwia wykorzystanie powszechnie dostępnych czujników.

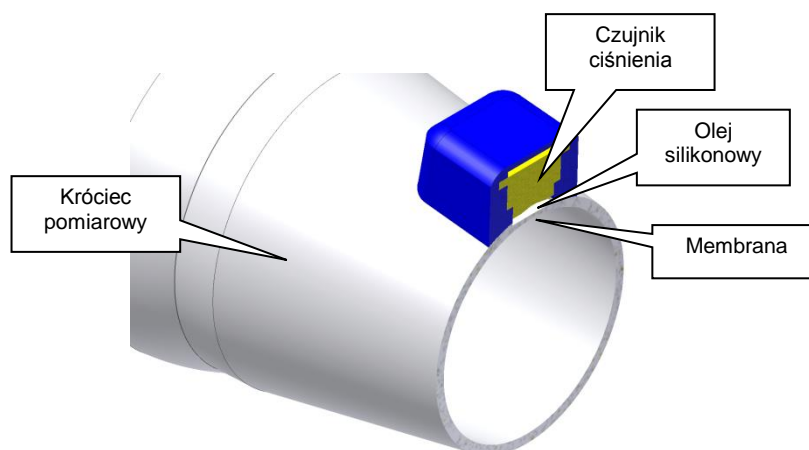
Odmierna sytuacja zachodzi w przypadku pomiaru ciśnienia krwi w poszczególnych częściach komory wspomagającej. W tym przypadku, czujnik ciśnienia narażony jest na bezpośredni kontakt z krwią, a za jej pośrednictwem również z innymi tkankami człowieka. Ponadto, obszary nieciągłości powierzchni na ścianach komory krwistej, powodują nieakceptowalne ryzyko wykrzepiania krwi. Konieczna jest zatem separacja czujnika pomiarowego, od krwi pacjenta. Konstrukcyjne rozwiązanie takiej separacji, oprócz zapewnienia biozgodności materiałowej, musi zapewniać ciągłość powierzchni w komorze wspomagającej oraz odpowiednie parametry mechaniczne. Wymagane jest przy tym, umożliwienie długoczasowej realizacji pomiarów, gdyż wspomaganie niewydolnego krążeniowo pacjenta może trwać do kilku miesięcy. Zastosowanie dostępnych czujników

ciśnienia krwi, które mogą mieć bezpośredni kontakt z krwią [146] nie jest możliwe, ze względu na ich ograniczoną do kilkudziesięciu godzin żywotność.

Dla rozwiązania tego problemu, konieczne było opracowanie metody separacji czujnika ciśnienia od krwi pacjenta, i realizacja pomiaru poprzez tzw. separator membranowy. Rozwiązanie takie znane jest z zastosowań przemysłowych [147], w przypadku pomiaru ciśnienia np. cieczy agresywnych chemicznie i dawniejszych zastosowań medycznych, w czujnikach wielokrotnego stosowania.

4.1.1. Budowa separowanego czujnika ciśnienia krwi

W tym przypadku, jako separator membranowy, mający bezpośredni kontakt z krwią pacjenta, zastosowano cienką membranę wykonaną z poliuretanu, z którego wykonana jest również komora wspomagająca. Jako medium separujące wykorzystano olej silikonowy. Budowę separowanego czujnika ciśnienia krwi przedstawiono na Rys. 4.1. Przy wyborze czujnika uwzględniono mierzony zakres ciśnień pracy komory wspomagającej (od -150 mmHg do $+400$ mmHg) oraz możliwie jak najmniejsze jego wymiary.



Rys. 4.1 Przekrój przez budowę separowanego czujnika ciśnienia.

W toku prowadzonych prac przebadano trzy typy miniaturowych piezorezystancyjnych czujników ciśnienia. Jeden z przebadanych czujników ciśnienia typu NPC-100 firmy Amphenol Advanced Sensors - NovaSensor (dawniej GE Sensing – NovaSensor), przeznaczony jest do bezpośredniego pomiaru ciśnienia względnego krwi [146]. Wymaganie szczelnego osłonięcia czujnika w miejscu implementacji, nie pozwala jednak na zastosowanie czujnika ciśnienia względnego, ze względu na konieczność zapewnienia dostępu ciśnienia atmosferycznego do tego typu czujnika. Ze względu na bardzo dobre właściwości

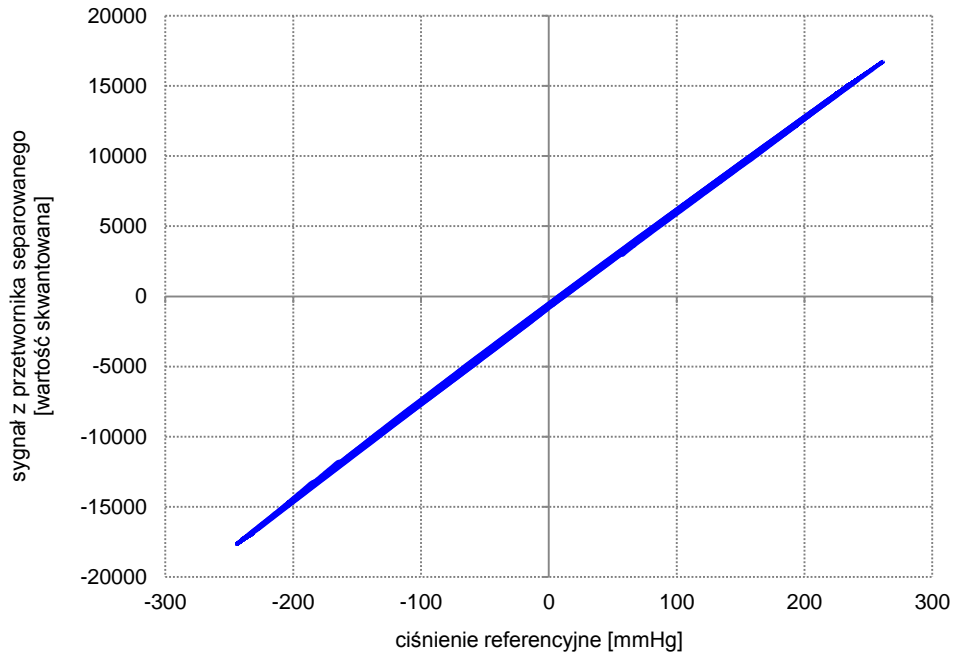
metrologiczne czujnika typu NPC-100, wykorzystano go na wstępnym etapie prac jako czujnik referencyjny.

Dwa kolejne przebadane czujniki ciśnienia bezwzględne FPBS-04A firmy Fujikura [148] oraz MS5407 firmy TE Connectivity (dawniej Intersema) [149], charakteryzowały się równie dobrymi właściwościami metrologicznymi, przy czym do realizacji docelowego rozwiązania, ze względu na nieznacznie lepsze parametry oraz właściwości mechaniczne ułatwiające docelowy montaż, wybrano czujnik typu MS5407.

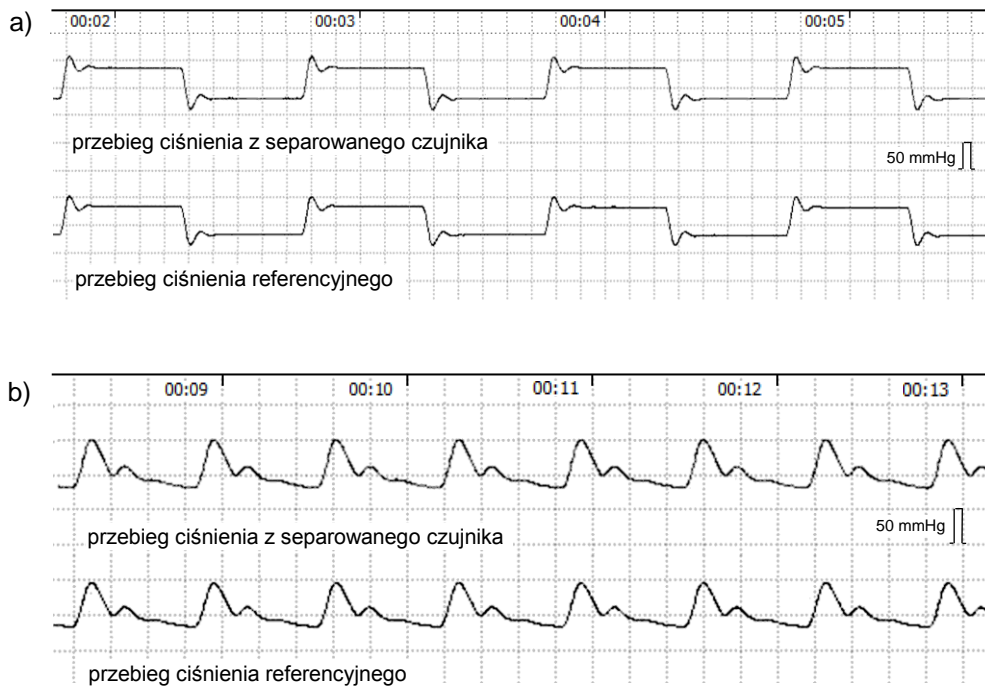
W trakcie prowadzonych badań wykonano króciec pomiarowy, z gniazdem do montażu czujnika ciśnienia oraz przewężeniem ścianki w miejscu montażu czujnika. Przewężenie zostało wykonane metodą wtrysku. Rozwiązanie to zapewnia uzyskanie jednorodnej powierzchni mającej kontakt z krwią. Niestety, posiadana technologia umożliwia uzyskanie membrany o najmniejszej grubości na poziomie 0,6 mm. Przeprowadzone badania wykazały, iż tak gruba membrana nie zapewnia odpowiednich właściwości metrologicznych. Ponadto zaobserwowano wystąpienie zjawiska "pełzania" membrany spowodowanego jej elastycznością. Membrana pod wpływem ciśnienia odkształcała się i powoli powracała do swoich pierwotnych wymiarów po jego ustąpieniu. Uzyskanie cieńszej membrany metodą wtrysku jest możliwe po zmianie technologii wtrysku, co na tym etapie prac nie było możliwe do realizacji. Należy jednak takie rozwiązanie rozważyć do zastosowania w przyszłości.

Kolejną podjętą próbą, było wytworzenie membrany o jednorodnej grubości na poziomie 0,3 mm metodą laminowania. Niestety, membrana wytworzona w taki sposób nie zapewnia dostatecznej jednorodności powierzchni mającej bezpośredni kontakt z krwią. Przeprowadzone eksperymenty wykazały jednak, że membrana o uzyskanej grubości 0,3 mm posiada założone właściwości metrologiczne. Nie zaobserwowano "pełzania" membrany oraz uzyskano liniową charakterystykę przetwarzania separowanego czujnika ciśnienia (Rys. 4.2). Błąd pomiaru ciśnienia w całym zakresie nie przekraczał w tym przypadku wartości $\pm 2,25$ mmHg.

Przeprowadzono również badania dynamiczne separowanego czujnika ciśnienia. Pomiar zrealizowano dla fali prostokątnej ciśnienia (Rys. 4.3 a) oraz dla fali ciśnienia o fizjologicznym przebiegu (Rys. 4.3 b). Uzyskane zapisy sygnału ciśnienia z czujnika referencyjnego Peltron NPXG-2 (niepewność pomiaru 0,5 %) [150] oraz czujnika separowanego charakteryzowały się bardzo dużą zgodnością i bardzo dobrym odwzorowaniem szybkozmiennych fragmentów fali ciśnienia. Świadczy to, o dostatecznie szerokim paśmie przenoszenia sygnału, separowanego czujnika ciśnienia.



Rys. 4.2 Charakterystyka przetwarzania separowanego czujnika ciśnienia.

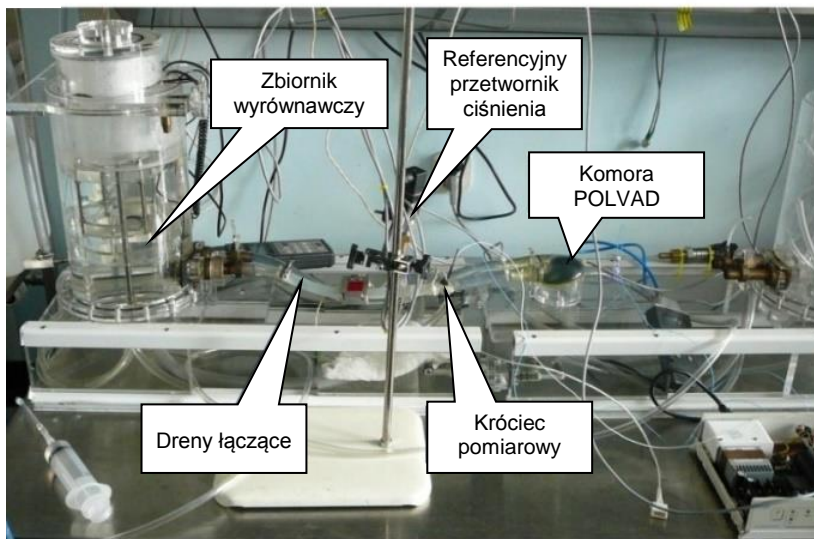


Rys. 4.3 Zarejestrowane fale ciśnienia o kształcie prostokątnym (a) oraz fizjologicznym (b) z czujnika separowanego i przetwornika referencyjnego.

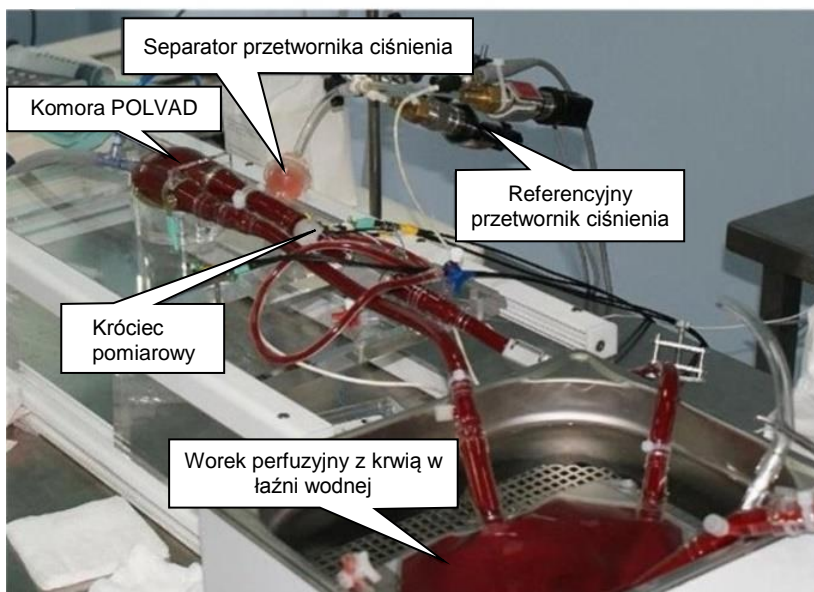
4.1.2. Budowa toru pomiarowego do pomiarów ciśnienia krwi i badania eksperymentalne

Dla rozwiązania problemu pomiaru ciśnienia krwi w komorze wspomagającej, konieczne było przeprowadzenie odpowiednich badań eksperymentalnych, potwierdzających wymagane właściwości pomiarowe opracowanego separowanego czujnika ciśnienia i określających jego optymalne umiejscowienie w torze przepływowym krwi, protezy wspomaganie serca. W tym celu zbudowano eksperymentalny, laboratoryjny zestaw badawczy symulujący taki tor przepływowy, dla komory POLVAD (Rys. 4.4).

a)

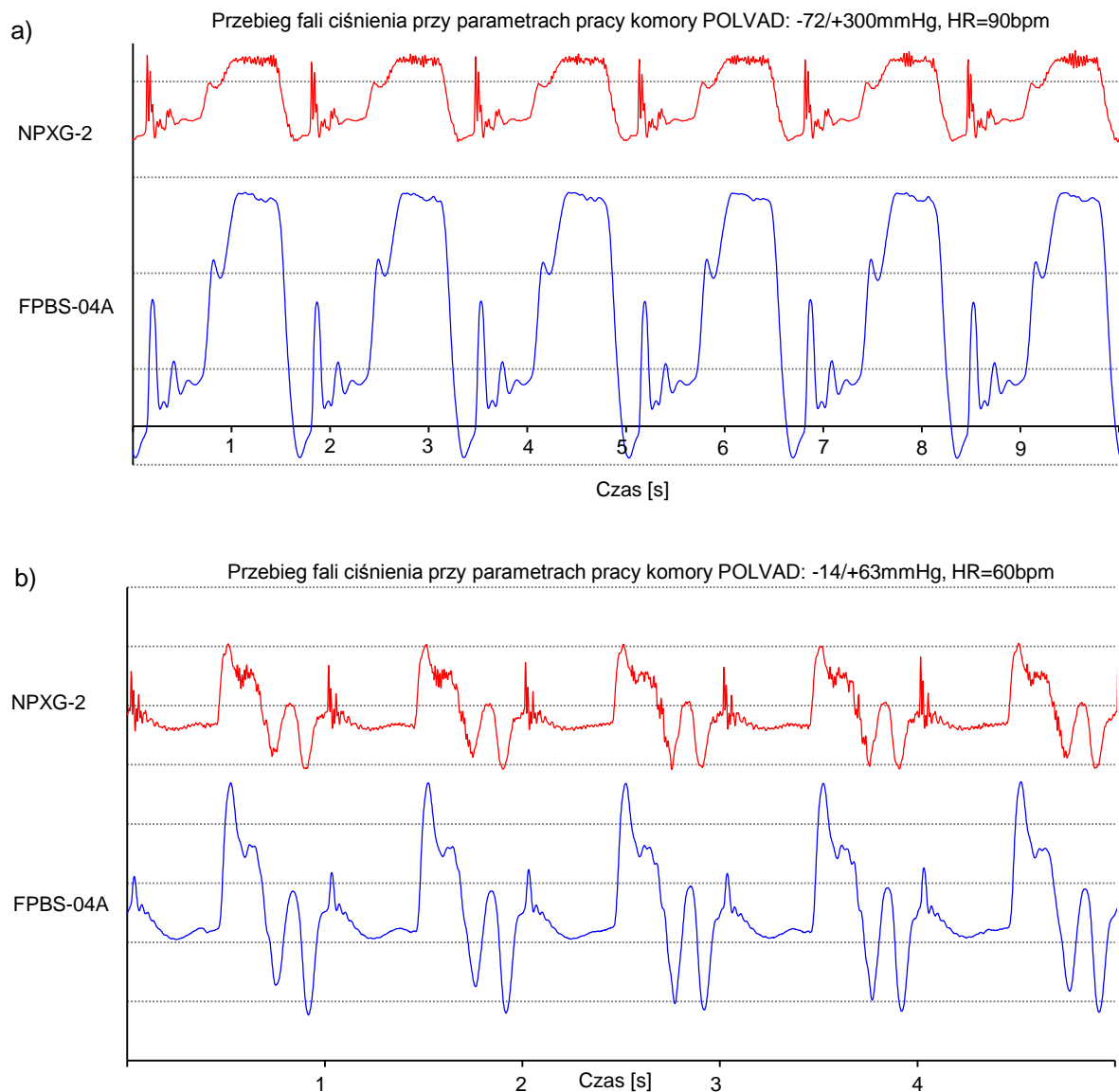


b)



Rys. 4.4 Zestaw badawczy dla pomiarów ciśnienia w torze przepływowym z wykorzystaniem jako medium wody (a) oraz krwi bydlęcej (b).

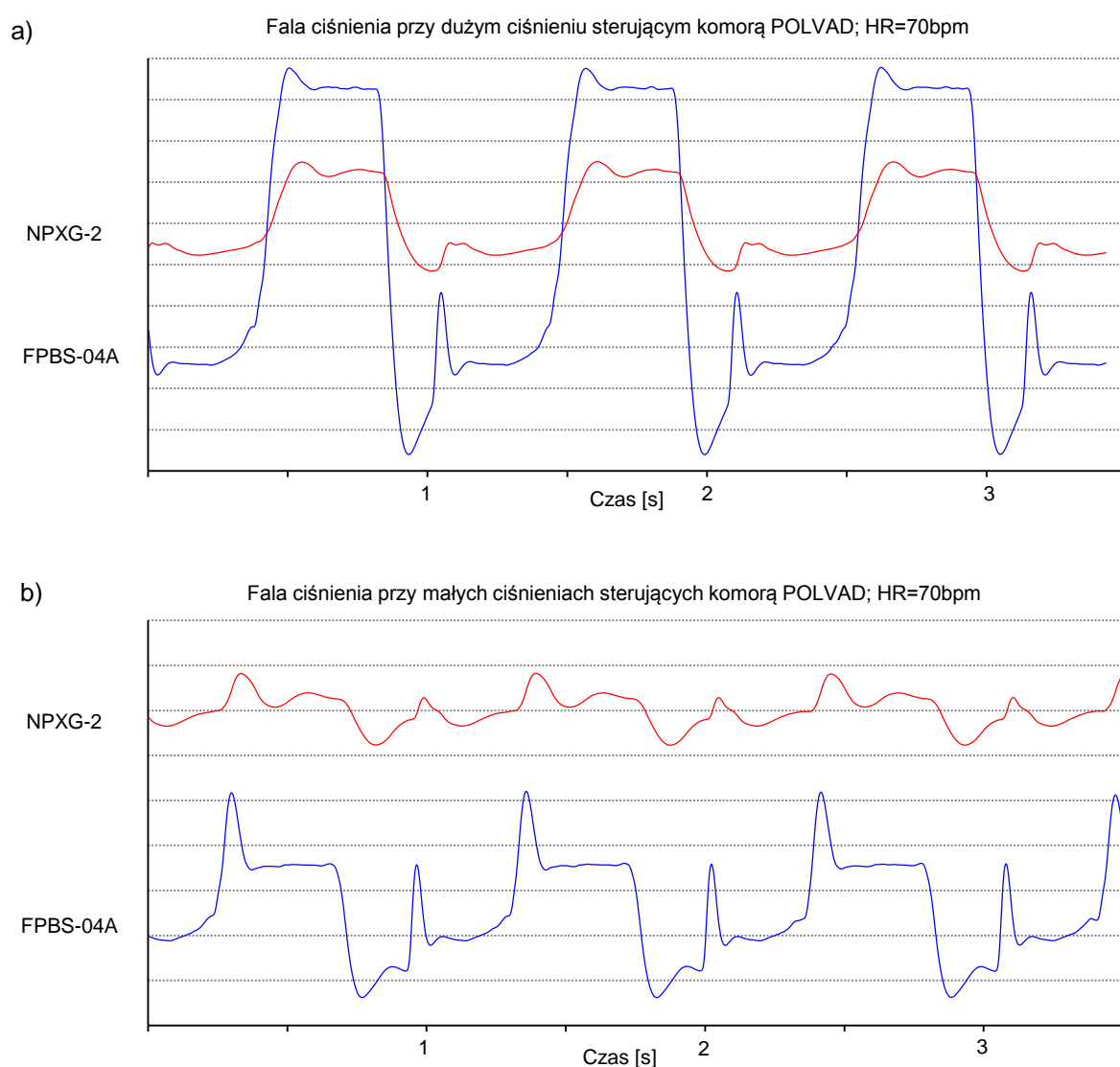
Przy wykorzystaniu tego zestawu, przeprowadzono badania ciśnienia w torze przepływowym, z czujnikiem separowanym (wykorzystano czujnik ciśnienia FPBS-04A) wbudowanym w króciec na wylocie komory wspomagającej sztucznego serca (króciec pomiarowy), a jako medium użyto wody (Rys. 4.5). Natomiast na Rys. 4.6 przedstawiono tor przepływowy w którym medium była krew bydlęca. Do referencyjnego pomiaru ciśnienia wykorzystano przetwornik Peltron NPXG-2 (niepewność pomiaru 0.5 %) [150].



Rys. 4.5 Porównanie kształtów zarejestrowanych fal ciśnienia w torze przepływowym wypełnionym wodą dla dużych (a) oraz małych (b) wartości ciśnienia sterującego pracą komory.

Sygnaly z czujnika separowanego FPBS-04A oraz czujnika referencyjnego, rejestrowane były w postaci analogowej przez dedykowany układ pomiarowy. Po konwersji na postać cyfrową, sygnały przesyłane były do komputera PC i wizualizowane

z wykorzystaniem dedykowanej aplikacji. Ze względu na różne elektryczne stałe czasowe czujnika separowanego i referencyjnego oraz różne miejsca ich podłączenia w torze przepływowym, niemożliwe było dokładne oraz wiarygodne wyznaczenie charakterystyki przetwarzania przetworników ciśnienia. Ponadto zaobserwowano, że efekty odbicia fali występujące w drenach przy pracy komory POLVAD utrudniają analizę metrologiczną uzyskanych wyników. Uzyskane przebiegi fali ciśnienia w torze przepływowym, przy pomiarach z wykorzystaniem wody o temperaturze 34°C, dla dużych oraz małych wartości ciśnienia sterującego pracą komory wspomagającej POLVAD, przedstawiono na Rys. 4.5.

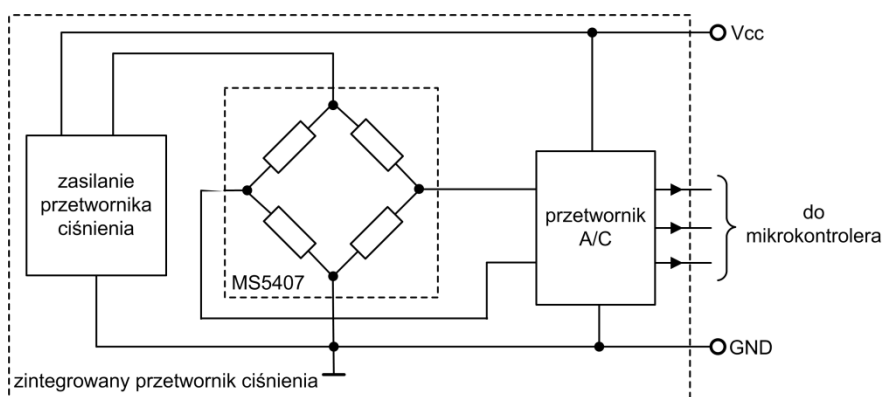


Rys. 4.6 Porównanie kształtów zarejestrowanych fal ciśnienia w torze przepływowym wypełnionym krwią wołową dla dużych (a) oraz małych (b) wartości ciśnienia sterującego pracą komory.

Zapisy fali ciśnienia uzyskane w eksperymencie z wykorzystaniem krwi bydlęcej o temperaturze 37°C, przedstawiono na Rys. 4.6. Z analizy uzyskanych wyników można wnioskować, że separowany czujnik ciśnienia poprawnie odwzorowuje kształt fali ciśnienia. Dla badań z wykorzystaniem wody, zauważyć można węższe pasmo przenoszenia w torze pomiarowym separowanego przetwornika, w stosunku do pasma przenoszenia w torze pomiarowym przetwornika referencyjnego NPXG-2, uwidaczniane jako wygładzenie szybkozmiennych elementów rejestrowanej fali ciśnienia.

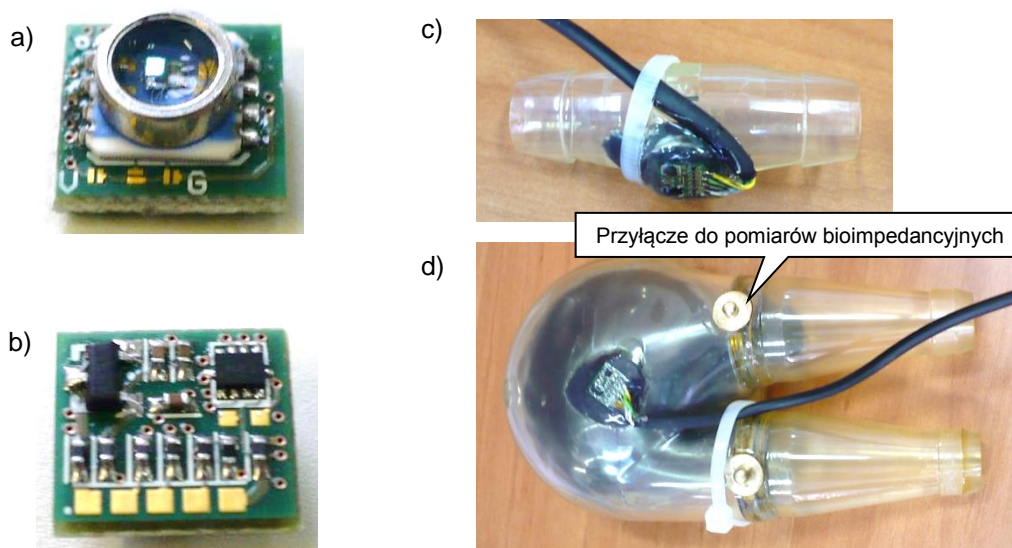
W przypadku eksperymentu z wykorzystaniem krwi bydlęcej, konieczne stało się wykorzystanie separatora w torze pomiarowym przetwornika referencyjnego NPXG-2. W tym, przypadku tor pomiarowy separowanego przetwornika FPBS-04A charakteryzuje się szerszym pasmem przenoszenia w stosunku do przetwornika referencyjnego wraz z separatorem. Obserwowane pasmo przenoszenia separowanego przetwornika FPBS-04A jest odpowiednio szerokie dla pomiaru fali ciśnienia w komorze POLVAD. Kształt fali ciśnienia odwzorowywany jest poprawnie, niezależnie od wartości ciśnień oraz nastawionej szybkości pracy komory. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy odwzorowaniem fali ciśnienia w przypadku wypełnienia toru przepływowego wodą i krwią bydlęcą. Niewielkie różnice wynikają z konieczności dołączenia w torze referencyjnego przetwornika ciśnienia, dodatkowego separatora dla pomiarów z krwią.

Aby zapewnić wysoką dokładności pomiarową oraz odporność czujnika ciśnienia na zaburzenia elektromagnetyczne, zaproponowano budowę tzw. czujnika zintegrowanego (Rys. 4.7). Proponowane rozwiązanie składa się z czujnika ciśnienia MS5407 oraz dokładnego miniaturowego 16-bitowego przetwornika analogowo-cyfrowego. Zmierzona wartość ciśnienia transmitowana jest do wieloparametrowego układu pomiarowego poprzez łącze cyfrowe I²C.



Rys. 4.7 Schemat blokowy zintegrowanego czujnika ciśnienia.

Całość zintegrowanego przetwornika ciśnienia zamontowana została na płycie drukowanej o wymiarach 9,5 x 9 mm. Całkowita wysokość czujnika to wynosi 6 mm. Widok zamontowanego czujnika, gotowego do montażu na króćcu pomiarowym, bądź w komorze krwistej sztucznego serca, przedstawiono na Rys. 4.8 a i Rys. 4.8 b. Na Rys. 4.8 c przedstawiono widok zintegrowanego czujnika ciśnienia zamontowanego na króćcu pomiarowym, po wstępnym laminowaniu ochronnym. Laminowanie czujnika niezbędne jest ze względu na konieczność zabezpieczenia go przed wpływem czynników środowiskowych (głównie kontakt z płynami fizjologicznymi, czy też płynami do dezynfekcji), jak również ze względu na konieczność zapewnienia izolacji czujnika od otoczenia na poziomie co najmniej 1,5 kV.



Rys. 4.8 Widok zintegrowanego czujnika pomiarowego od strony dolnej (a) i górnej (b) oraz po jego montażu na króćcu pomiarowym (c) i części krwistej komory wspomagającej (d).

Opracowane i zweryfikowane metrologicznie zintegrowane separowane czujniki ciśnienia, wykorzystano w eksperymentach przeprowadzanych na laboratoryjnym układzie przepływowym oraz podczas eksperymentu in-vivo na zwierzęciu. W badaniach eksperymentalnych, sygnały ciśnień w komorze krwistej i króćcu wylotowym służyły do detekcji punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym, odpowiadających początkowi i końcowi fazy wyrzutowej krwi z komory.

5. Bioimpedancyjny pomiar pojemności wyrzutowej komory wspomagającej

Objętość wyrzutowa pulsacyjnej protezy serca jest jednym z głównych klinicznych wskaźników oceny prawidłowego przebiegu procesu wspomagania i zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta. Metoda bioimpedancyjna, obok akustycznej metody pomiaru stopnia wypełnienia komory [42][54], ultradźwiękowego pomiaru przepływu krwi w króćcu wylotowym [135] oraz oceny przepływu objętościowego w komorze krwistej na podstawie ciśnienia sterującego pompą [138], została przyjęta w programie „Polskie Sztuczne Serce” jako jeden z możliwych do zastosowania sposobów oceny efektywności pracy komory oraz stała się przedmiotem pracy doktorskiej autora niniejszej rozprawy.

Metody impedancyjne, w zastosowaniach biomedycznych określane jako bioimpedancyjne, są stosowane od wielu lat [27][30][31][55]. Metody te wykorzystywane są w wielu dziedzinach badań związanych z naturalnymi tkankami zarówno do pomiarów in-vitro, jak i in-vivo. Pomiary bioimpedancyjne znajdują szerokie zastosowanie w ocenie zmian objętości segmentów ciała, a w szczególności elementów układu krążenia. Kardiografia impedancyjna staje się coraz bardziej wiarygodną i coraz częściej stosowaną nieinwazyjną metodą oznaczania objętości wyrzutowej serca (SV) [50][51][58][62][72][73][143], natomiast pletyzmografia impedancyjna IPG służy do diagnostyki naczyń krwionośnych kończyn [59][60][61]. Metody bioimpedancyjne umożliwiają również oznaczanie zawartości płynów w organizmie. Pomiar impedancji służy na przykład do oceny całkowitej ilości płynów w klatce piersiowej (TFC) [40][56][67].

Metody bioimpedancyjne opierają się na pasywnych elektrycznych właściwościach tkanek biologicznych. Krew, która stanowi dobrze przewodzącą tkankę, można traktować jako zawiesinę erytrocytów i leukocytów w osoczu. Osocze oraz cytoplazma komórkowa wykazują cechy rezystancyjne. Błona komórkowa krwinek o właściwościach dielektrycznych, wraz z cytoplazmą i osoczem tworzą struktury pojemnościowe [64][74][132][133]. Pomiar bioimpedancji, najczęściej jest realizowany poprzez przepływ przez badany obiekt sinusoidalnego prądu aplikacyjnego o stałej amplitudzie. Wytworzone na skutek przepływu prądu napięcie, zawiera informację o badanej bioimpedancji. Informację diagnostyczną uzyskuje się na podstawie pomiaru wartości bioimpedancji oraz jej zmian w czasie. Mierzona impedancja zależy od objętości krwi w badanym obszarze, temperatury oraz rezystywności krwi, na którą wpływa orientacja przestrzenna krwinek i hematokryt (HCT) [46][74][81].

We wstępnej fazie badań autor rozprawy postanowił rozważyć dwa sposoby wykonania pomiaru bioimpedancji krwi:

- w króćcu wylotowym komory, o kształcie ściętego stożka,
- w części krwistej komory, o skomplikowanym kształcie, zależnym od położenia membrany.

W obu przypadkach, na mierzoną bioimpedancję dominujący wpływ mają różne zjawiska fizyczne. Przy pomiarze w króćcu, którego wymiary geometryczne są stałe, w trakcie przepływu następuje zmniejszenie rezystywności krwi na skutek zmiany orientacji przestrzennej erytrocytów. Przypadkowe położenie erytrocytów, przy braku przepływu, zwiększa impedancję krwi. W trakcie przepływu krwi, erytrocyty zmieniają swoje położenie na równoległe w stosunku do kierunku przepływu, zmniejszając jednocześnie opór dla przepływającego prądu aplikacyjnego [28][53][76].

Komora krwista w trakcie pracy zmienia swoją objętość. Przy założeniu, że elektrody pomiarowe są w stałym położeniu, zmianie ulega jedynie przekrój obszaru przewodnika, którym jest krew. Impedancja rośnie wraz ze zmniejszaniem się ilości krwi w komorze. W tym przypadku zjawisko przewodności objętościowej ma dominujący wpływ, ale należy również wziąć pod uwagę zmienność rezystywności krwi, wywołaną zaburzeniem koncentracji i orientacji przestrzennej erytrocytów, zwłaszcza podczas otwierania i zamykania zastawek wlotowej i wylotowej.

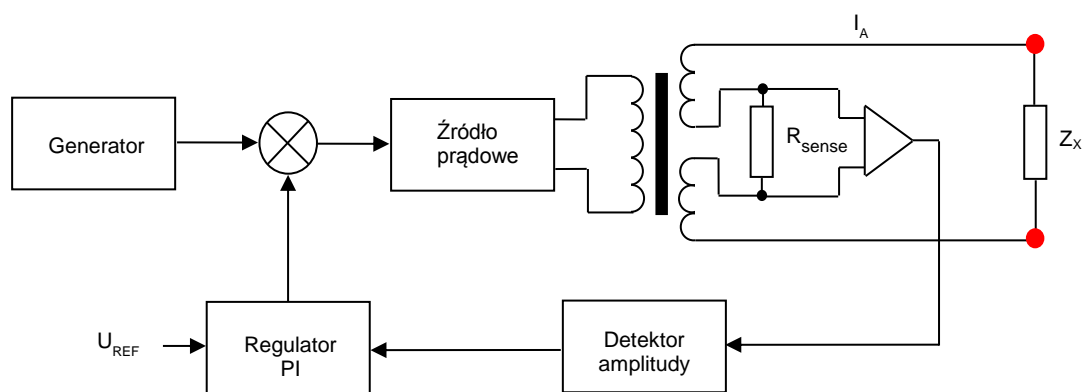
Pomiary bioimpedancyjne wiążą się z koniecznością zapewnienia dobrego kontaktu elektrycznego pomiędzy elektrodami pomiarowymi, stanowiącymi część wejściową układu pomiarowego a badanym medium. Z uwagi na izolacyjne własności tworzywa, z którego wykonana jest komora wspomagania oraz inne elementy układu przepływowego krwi (króćce i kaniule), jedyne rozwiązanie jakie można tu zastosować, polega na wykorzystaniu jako elektrod pomiarowych, przewodzących prąd elektryczny pierścieni zastawek oraz pierścienia zamontowanego tuż przed końcem króćca wylotowego. Uzyskuje się w ten sposób bezpośredni kontakt elektryczny z krwią, co umożliwia wykorzystanie do pomiarów bioimpedancyjnych metody stałoprądowej dwuelektrodowej. Przyjmuje się, że prąd ze źródła prądowego, o stałej amplitudzie, nie powoduje spadku napięcia na styku elektroda-krew, które wpływałoby na wynik pomiaru. Pierścienie mogą więc spełniać również funkcję elektrod odbiorczych. Przy pomiarze bioimpedancji krwi wewnątrz komory, funkcje elektrod pełnią pierścienie obu zastawek, natomiast przy pomiarze w króćcu wylotowym pierścien zastawki wylotowej i pierścien na końcu króćca (Rys. 5.1).



Rys. 5.1 Sposób wykonywania pomiarów bioimpedancji - rozmieszczenie elektrod pomiarowych w komorze VAD i w króćcu wylotowym.

5.1. Eksperymentalny moduł pomiarowy

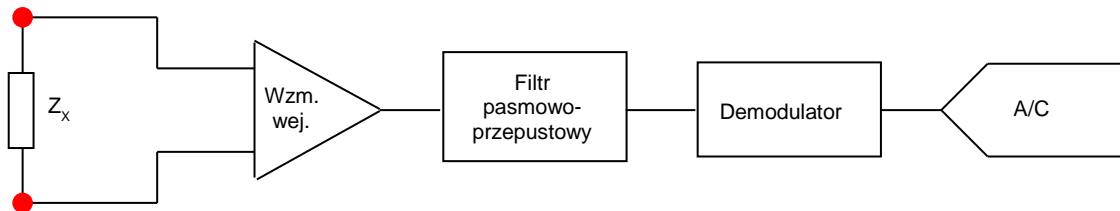
Do celów badawczych w ramach pracy doktorskiej, został wykonany eksperymentalny moduł pomiarowy oraz oprogramowanie do akwizycji i analizy uzyskanych danych [48]. Część analogowa toru pomiaru sygnału bioimpedancyjnego składa się ze źródła prądu aplikacyjnego oraz układu odbiorczego. Duża stabilność amplitudowa źródła prądu aplikacyjnego (wahania $<1\%$), dla prądu sinusoidalnego o wartości skutecznej amplitudy $100\ \mu A_{SK}$ i częstotliwości $40\ kHz$, została uzyskana w szerokim zakresie impedancji obciążenia Z_x (do $1500\ \Omega$), dzięki zastosowaniu sprzężenia zwrotnego z regulatorem PI w obwodzie stabilizacji amplitudy prądu wyjściowego źródła. W układzie wprowadzono również możliwość regulacji natężenia prądu aplikacyjnego przez program komputerowy (za pośrednictwem przetwornika C/A steruje się napięciem odniesienia U_{REF}). Schemat blokowy źródła prądu aplikacyjnego (pomiarowego-sondującego) przedstawia Rys. 5.2.



Rys. 5.2 Źródło prądu aplikacyjnego.

Analogowa część odbiorcza sygnału bioimpedancyjnego obejmuje wzmacniacz, filtr wejściowy, demodulator, zrealizowany na bazie prostownika dwupołówkowego, oraz przetwornik analogowo-cyfrowy. W związku ze stosunkowo dużą składową zmienną

zdemodulowanego sygnału, w odniesieniu do składowej stałej, i wykorzystaniu 16-bitowego przetwornika A/C, możliwe było zrezygnowanie z klasycznego rozwiązania z analogowym odcinaniem składowej stałej. Schemat blokowy analogowej części odbiorczej toru bioimpedancyjnego przedstawia Rys. 5.3. Na omawianych schematach blokowych, Z_x jest mierzoną impedancją, natomiast czerwonymi punktami oznaczono miejsca przyłączenia do elektrod pomiarowych.



Rys. 5.3 Część odbiorcza toru bioimpedancyjnego.

W module pomiarowym wprowadzono również możliwość jednoczesnej rejestracji sygnałów z czujników ciśnienia oraz podłączanego zewnętrznie ultradźwiękowego miernika objętościowego natężenia przepływu Transonic TS206. Wzbogacono w ten sposób możliwości analizy składowej zmiennej bioimpedancji w odniesieniu do innych powiązanych z nią fizycznie przebiegów. Poprawność działania oraz funkcje metrologiczne modułu pomiarowego zostały zweryfikowane w badaniach inżynierskich [49].

5.1.1. Eksperymenty na laboratoryjnym układzie przepływowym

Każda metoda pomiarowa wykorzystana w nowym zastosowaniu, a tak jest w przypadku bioimpedancyjnego pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomagania serca, wymaga przeprowadzenia serii eksperymentów potwierdzających wiarygodność uzyskanych wyników. W tym celu przyjęto koncepcję, polegającą na przeprowadzeniu niezbędnych eksperymentów z wykorzystaniem laboratoryjnego układu przepływowego, jako systemu in-vitro, w różnych konfiguracjach podłączenia czujników i elektrod pomiarowych komory wspomagania, które możliwie najlepiej zasymulują naturalne warunki pracy komory. Ostateczną weryfikację opracowanej metody autor rozprawy doktorskiej przeprowadził podczas badania na obiekcie żywym.

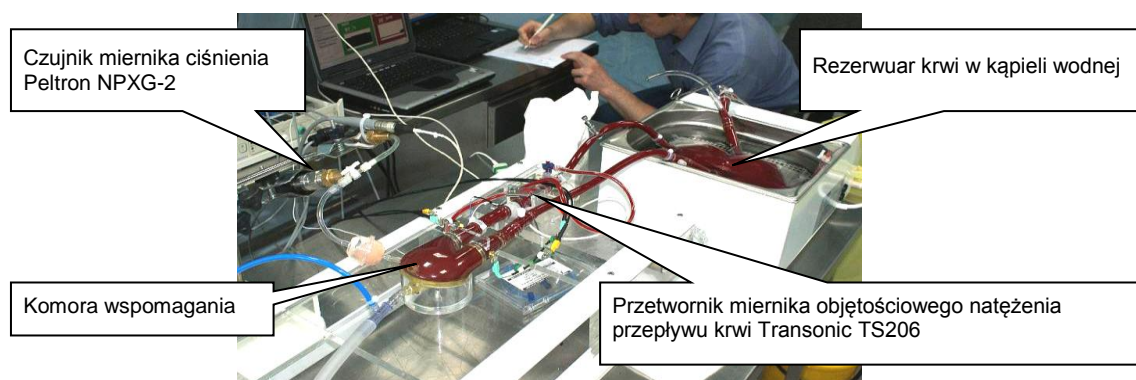
W badaniach laboratoryjnych wykorzystywano krew zwierzęcą. Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze zapewniała dostarczanie świeżej krwi zwierzęcej z zachowaniem wymagań prawnych i metrologicznych związanych z pobieraniem i wykorzystaniem materiału zwierzęcego do badań eksperymentalnych. Krew zwierzęcą (wieprzową

lub wołową) pobieraną podczas uboju, około 2 godziny przed rozpoczęciem eksperymentów, zabezpieczano przed koagulacją za pomocą środka CPDA-1. W laboratorium FKR zapewniono pełne wsparcie analityczne niezbędne do kwalifikacji materiału badawczego oraz kontroli wymaganych parametrów krwi podczas badań. Bezpośrednio przed rozpoczęciem eksperymentów oraz podczas ich przebiegu krew podlegała badaniom hematologicznym. Ocenie poddawano: poziom hematokrytu, liczebność płytek krwi, stopień hemolizy. Warunkiem prowadzenia eksperymentów była stabilność biochemiczna krwi: pomijalna hemoliza (0,1-0,2 g/l), ustalony poziom hematokrytu, brak istotnych zmian w liczebności płytek krwi ($130-140 \times 10^9$). W przypadku konieczności podniesienia poziomu hematokrytu krwi zwierzęcej do wartości występujących u ludzi (37 – 45 %), przed eksperymentami usuwano część osocza z odstępnej krwi. W celu obniżenia hematokrytu do zadanej wartości, stosowano rozcieńczanie krwi roztworem soli fizjologicznej PBS.

Wyposażenie jakim dysponuje FRK, umożliwiło zbudowanie eksperymentalnych układów przepływowych i dokonywanie zmian w ich konfiguracji oraz w miejscach przyłączenia czujników. Zapewniono ponadto wymagane instrumentarium badawcze w postaci aparatury do pomiarów referencyjnych przepływu i ciśnień.

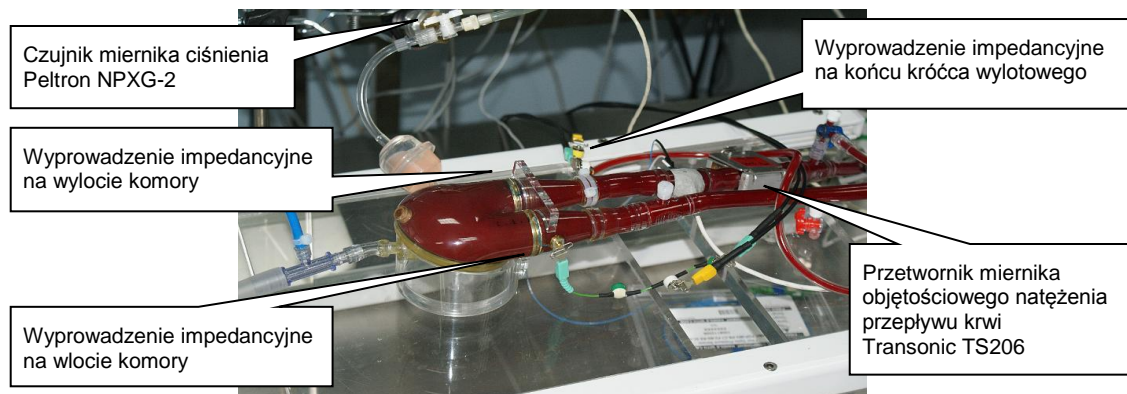
Pierwsze próbne pomiary na stanowisku przepływowym przeprowadzono za pomocą modelowego modułu pomiarowego, wykorzystywanego we wcześniejszych badaniach prowadzonych przez autora pracy, związanych z rejestracją sygnałów bioimpedancyjnych z ciała pacjenta za pomocą klasycznych elektrod. W tym przypadku, amplituda prądu aplikacyjnego wynosiła 2 mA_{sk} , a częstotliwość 40 kHz. Modelowy moduł pomiarowy współpracował z autorskim programem komputerowym do akwizycji i analizy danych pomiarowych.

Stanowisko badawcze z komorą VAD w układzie przepływowym in-vitro zostało przedstawione na Rys. 5.4.



Rys. 5.4 Widok stanowiska badawczego z komorą VAD w układzie przepływowym.

Natomiast układ pomiarowy przedstawiający komorę VAD, z wyróżnionymi wyprowadzeniami do pomiarów bioimpedancyjnych, został przedstawiony na Rys. 5.5.



Rys. 5.5 Układ pomiarowy przedstawiający komorę VAD z wyprowadzeniami elektrod do pomiaru impedancji.

Przy wykorzystaniu tak skonfigurowanego stanowiska badawczego, przeprowadzono pierwsze eksperymenty, które służyły ocenie wykonalności pomiarów przy zastosowaniu dotychczas wykorzystywanych rozwiązań układowych analogowego toru pomiarowego bioimpedancji i zweryfikowaniu, wcześniej oszacowanych teoretycznie przez autora, wartości impedancji krwi w komorze i króćcu. W badaniach wykorzystano świeżą krew wołową.

Uzyskane wyniki wykazały konieczność wykonania modyfikacji w odbiorczej części toru pomiarowego, poszerzającej zakres pomiarowy, przy zachowaniu wysokiej rozdzielczości próbkowanych sygnałów. Było to spowodowane stosunkowo dużą amplitudą składowej zmiennej impedancji, powodującą przesterowanie układów analogowych. Stwierdzono również, możliwość obniżenia amplitudy prądu aplikacyjnego do niższych wartości, bez degradacji uzyskanego sygnału bioimpedancyjnego.

Kolejne eksperymenty prowadzono już przy użyciu zmodyfikowanego modułu pomiarowego. Stanowisko badawcze było analogiczne do wykorzystywanego w pierwszych eksperymentach (Rys. 5.4 i Rys. 5.5).

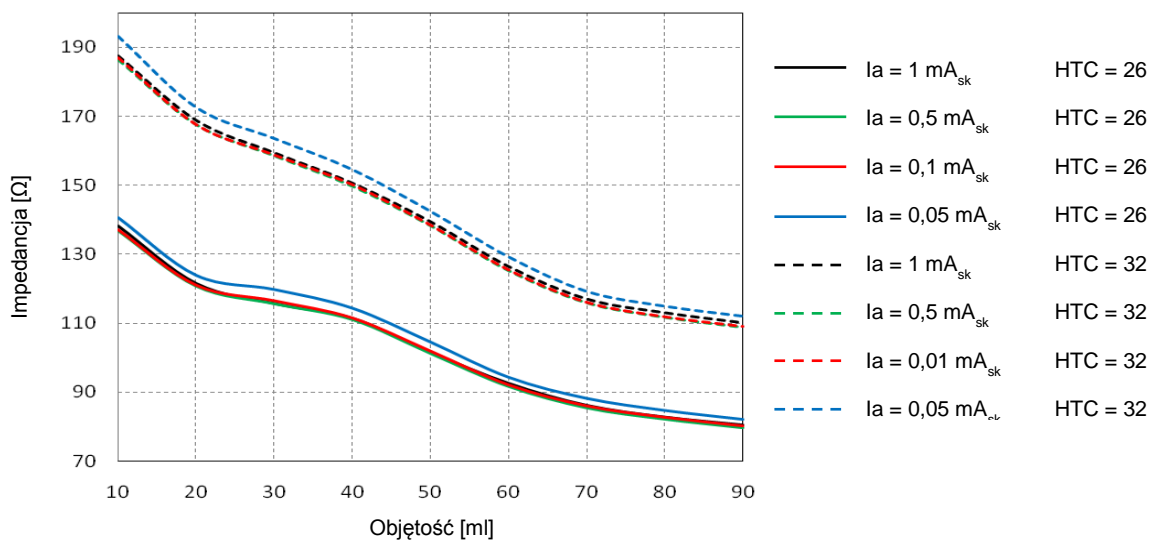
W badaniach wykorzystano świeżą krew wołową. Pierwszą serię badań przeprowadzono z krwią o poziomie hematokrytu $HCT=32\%$, w drugiej serii poziom hematokrytu obniżono do 26% . Wykonano pomiary statyczne, które miały określić zależność impedancja-objętość krwi oraz dynamiczne, jako zapisy sygnałów przy pracującej komorze.

Ekspertymenty te miały na celu dokonanie wyboru właściwego obszaru dla pomiaru impedancji: komora krwista lub króćciec wylotowy. Ich celem było również uzyskanie charakterystyki impedancja-objętość krwi, przy stałych objętościach komory i różnych

poziomach hematokrytu. Miało to na celu zweryfikowanie hipotezy o możliwości obliczania objętości wyrzutowej, w oparciu o wyznaczoną w stanie statycznym charakterystykę impedancja-objętość i wartości szczytowe sygnału impedancyjnego, wyznaczone w trakcie pracy komory. Kolejnym celem eksperymentów było sprawdzenie możliwości ograniczenia natężenia prądu aplikacyjnego do jak najmniejszej wartości.

Wyniki pomiarów dynamicznych w trakcie przepływu krwi przez króciec wylotowy wykazały, iż zmiana objętości wyrzutowej komory ma mały wpływ na zmiany amplitudy zmierzonej impedancji. Przy braku zmian objętości sztywnego króćca, fala bioimpedancyjna jest wywołana jedynie zjawiskami zmiany rezystywności krwi na skutek pulsacyjnego przepływu.

Wykonane pomiary statyczne impedancji, w pełnym zakresie zmian wypełnienia komory, dla dwóch poziomów hematokrytu 32 % i 26 % i różnych wartości prądu aplikacyjnego, umożliwiły uzyskanie charakterystyki zależności objętość komory krwistej od impedancji, przedstawionej na Rys. 5.6.

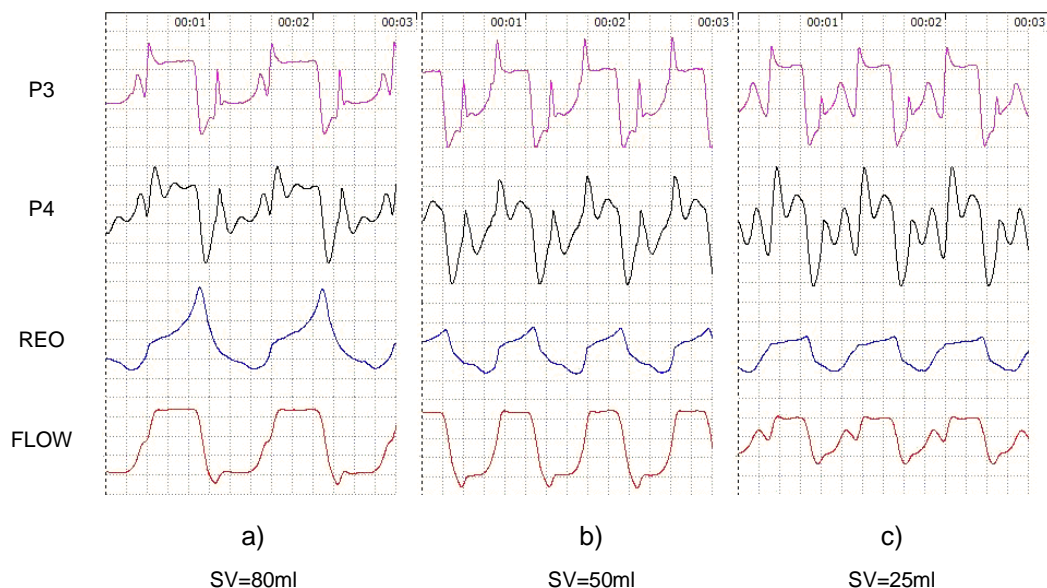


Rys. 5.6 Wyniki statycznych pomiarów impedancji komory krwistej.

Uzyskane charakterystyki wynikają z właściwości (charakteru) elektrycznej przewodności objętościowej krwi w stanie statycznym, tzn. przy braku przepływu. Większa objętości komory, a więc również większa ilość medium przewodzącego prąd elektryczny, powoduje zmniejszenie impedancji elektrycznej pomiędzy elektrodami pomiarowymi. Na uwagę zasługuje fakt braku rozbieżności między charakterystykami zmierzonymi dla prądów aplikacyjnych: 1 mA_{SK}, 500 μA_{SK}, 100 μA_{SK} (przy danym poziomie hematokrytu). Pewne, niewielkie przesunięcie charakterystyki występuje jedynie dla prądu aplikacyjnego o amplitudzie 50 μA_{SK}. Wynika z tego, iż możliwe jest obniżenie natężenia

prądu aplikacyjnego do amplitudy $100 \mu A_{SK}$, co zminimalizuje ryzyko elektrolizy osocza. Na charakterystykach wyraźnie widoczny jest wpływ poziomu hematokrytu na zmierzone impedancje. Większy hematokryt, czyli większe stężenie erytrocytów nieprzewodzących prądu, powoduje zwiększenie rezystywności krwi, a więc również zwiększenie zmierzonej impedancji przy danej objętości komory.

Dynamiczne pomiary impedancji w trakcie pracy komory, dla różnych objętości wyrzutowych SV przedstawia Rys. 5.7.



Rys. 5.7 Porównanie kształtów sygnałów podczas pracy komory dla różnych objętości wyrzutowych SV.

Sygnal ciśnienia P3 pochodzi z czujnika umieszczonego w kaniuli wylotowej komory, natomiast przebieg P4, to sygnał ciśnienia referencyjnego mierzonego przetwornikiem ciśnienia Peltron NPXG-2 (niepewność pomiaru 0,5 %) [150], również w kaniuli wylotowej. Przebieg REO, to sygnał bioimpedancyjny mierzony między pierścieniami zastawek, natomiast sygnał FLOW, pochodzący z miernika objętościowego natężenia przepływu krwi Transonic TS206 z sondami ME-PXL nakładanymi na kaniule (niepewność pomiaru 5 %) [151], służył do obliczenia referencyjnej wartości objętości wyrzutowej komory.

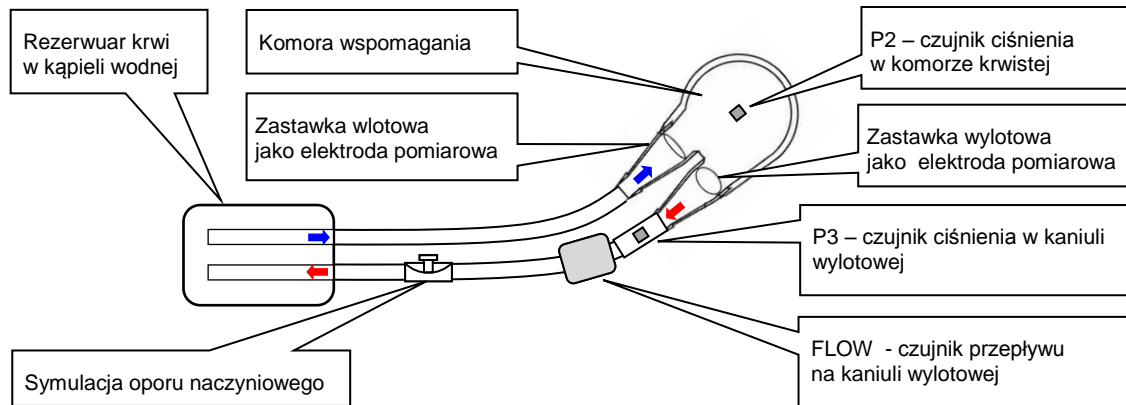
Minimalne wartości impedancji wszystkich trzech przebiegów odpowiadają objętości krwi w komorze przy pełnym napełnieniu i wynoszą $84,7 \pm 0,3 \Omega$. Wartości maksymalne, zależą od objętości wyrzutowej komory. Wynoszą one odpowiednio: $131,9 \Omega$ (Rys. 5.7 a), $109,2 \Omega$ (Rys. 5.7 b) i $103,9 \Omega$ (Rys. 5.7 c). Porównując te wartości z wartościami zmierzonymi w trakcie pomiarów statycznych, widoczne są znaczące rozbieżności. Wynikają one ze zmian rezystywności krwi. Dla krwi stojącej i przepływającej przez komorę istnieją różnice w orientacji przestrzennej erytrocytów, które mają kształt dwuwklęsłych dysków

[32][90][91][92][94][95]. W przypadku przepływu, siły ścinające powodują ułożenie erytrocytów dłuższą osią równoległą do kierunku przepływu [102], co wpływa na zmniejszenie rezystywności krwi. Na koniec fazy wyrzutu, w trakcie zamykania zastawki wylotowej, występuje przepływ turbulentny, który powoduje znaczący wzrost rezystywności krwi i szybkie narastanie krzywej impedancyjnej, co nie odzwierciedla jednak faktycznej zmiany objętości komory.

Wyniki opisanych eksperymentów stanowią podstawę do sformułowania bardzo istotnych wniosków wpływających na dalsze działania w ramach pracy doktorskiej:

- Małe zróżnicowanie amplitud sygnału bioimpedancyjnego, przy znacznie różniących się objętościach wyrzutowej komory świadczy, że wybór króćca wylotowego na miejsce wykonywania pomiaru impedancji nie jest właściwy. Pomiary impedancyjne należy przeprowadzać w części krwistej komory, przy wykorzystaniu pierścieni zastawek jako elektrod.
- Hipoteza, o możliwości obliczania objętości wyrzutowej komory w oparciu o wyznaczoną w stanie statycznym charakterystykę i wartości szczytowe sygnału bioimpedancyjnego, wyznaczone w trakcie pracy komory, jest nieuprawniona. Przy analizie krzywej bioimpedancyjnej należy brać pod uwagę zarówno zjawisko przewodności objętościowej, jak i zmienność rezystywności wywołaną przepływem krwi.
- Zaprojektowany model układowy części analogowej toru pomiarowego spełnia założone wymagania i został zaakceptowany jako tor pomiaru impedancji w wieloparametrowym module pomiarowym.
- Możliwie jest zastosowanie małej amplitudy prądu aplikacyjnego, o wartości $100 \mu A_{SK}$, do wykonywania pomiarów impedancyjnych, przy zachowaniu wymaganych parametrów metrologicznych. Minimalizuje to ryzyko wystąpienia niekorzystnych zjawisk, np. wykrzepiania krwi lub elektrolizy osocza.
- Z uzyskanej charakterystyki statycznej impedancja-objętość komory krwistej wynika, że nie można jej wprost wykorzystać do wyznaczania objętości wyrzutowej komory.

W celu określenia wpływu zmian objętości komory na sygnał bioimpedancyjny oraz opracowania właściwego algorytmu analizy krzywej bioimpedancyjnej pod kątem obliczania objętości wyrzutowej, przeprowadzono kolejne serie eksperymentów [47], przy wykorzystaniu laboratoryjnego układu przepływowego przedstawionego na Rys. 5.8.



Rys. 5.8 Laboracyjne stanowisko przepływowe.

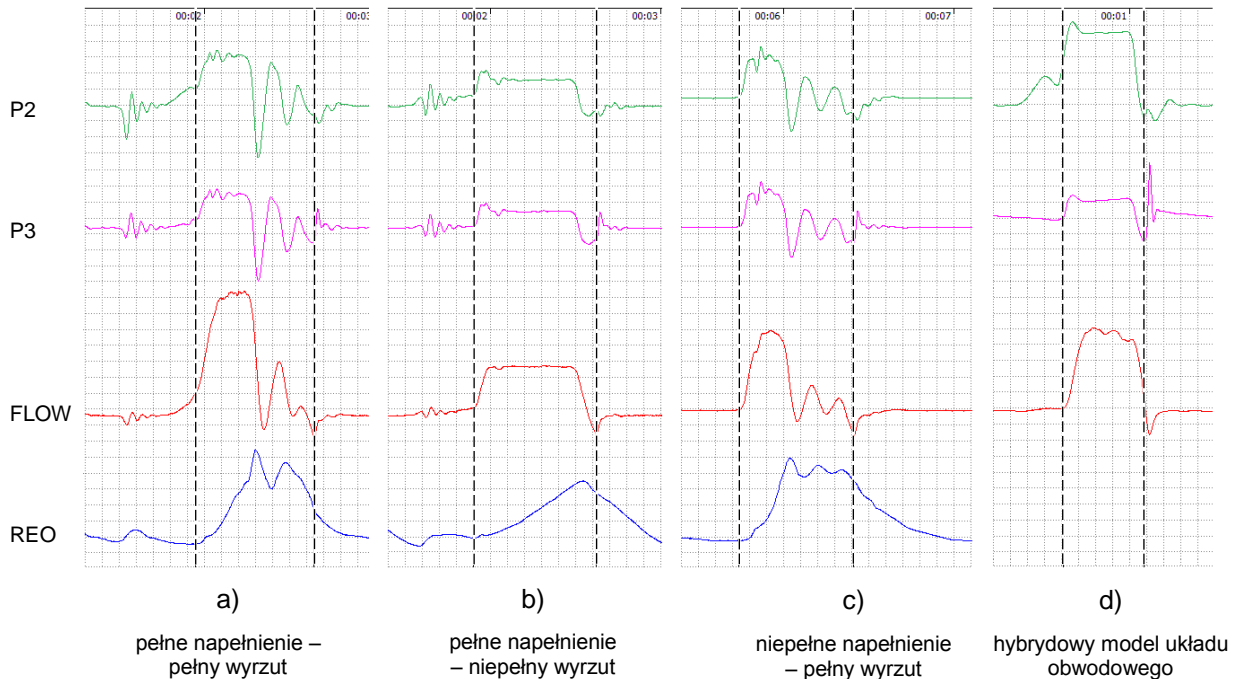
W trakcie pomiarów dokonywanych na laboratoryjnym stanowisku przepływowym, do badań wykorzystano krew zwierzęcą, o oznaczonym hematokrycie, zmieniając poziom hematokrytu w całym zakresie wartości spotykanych fizjologicznie. Początkowy poziom hematokrytu wynosił $HCT=53\%$. Następnie poziom hematokrytu był zmniejszany poprzez rozcieńczanie osoczem (do $HCT=38\%$), a w końcowym etapie eksperymentu również roztworem soli fizjologicznej PBS (do $HCT=30,5\%$). Pomiarów wykonano dla następujących poziomów hematokrytu: 53% , $47,5\%$, $43,5\%$, 38% , $32,7\%$ i $30,5\%$.

Dla każdego uzyskanego poziomu hematokrytu wykonano równocześnie zapisy sygnałów: ciśnienia w komorze krwawej (P2) i króćcu wylotowym (P3), przepływu krwi w króćcu wylotowym (FLOW) oraz sygnału bioimpedancyjnego w komorze krwawej (REO).

Zapisy zostały wykonane dla trzech różnych, ocenianych wizualnie, poziomów wypełnienia komory, w których występowało: pełne napełnienie – pełny wyrzut (a), pełne napełnienie – niepełny wyrzut (b) oraz niepełne napełnienie – pełny wyrzut (c), co przedstawia Rys. 5.9. Częstota napełniania i opróżniania komory (odpowiednik HR) wynosiła 40 cykli/min. Linie pionowe na Rys. 5.9, oznaczają fazę wyrzutu krwi z komory. Początek i koniec wyrzutu odpowiada odpowiednio otwarciu i zamknięciu zastawki wylotowej.

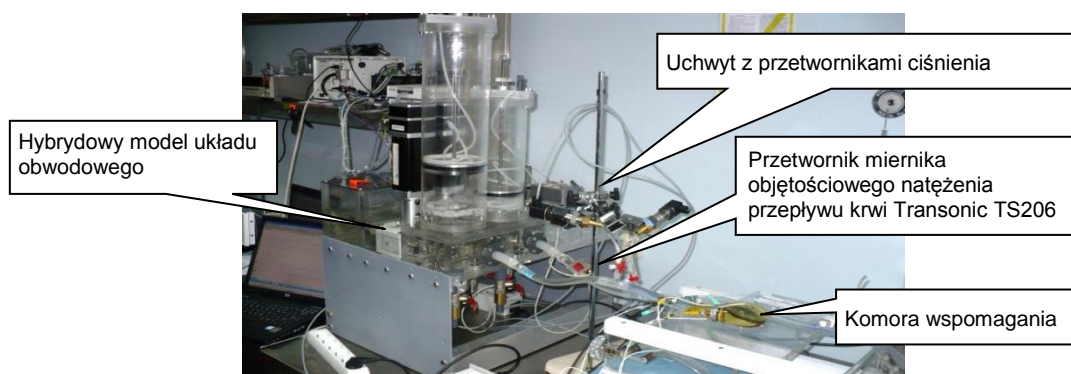
Na zapisie (b), wyraźnie widać zależność sygnału REO od zmian objętości komory. Zmiana amplitudy sygnału REO na odcinku wstępującym, który jest ograniczony skrajnymi punktami plateau na przebiegach ciśnień, koreluje z objętością wyrzutową komory. Jak widać zapisy (a) i (c), przy pełnym wyrzucie, charakteryzują się występowaniem oscylacji pod koniec fazy wyrzutu. Jest to zjawisko bardzo niekorzystne z punktu widzenia analizy sygnału bioimpedancyjnego. Duże oscylacje występujące w końcowej fazie wyrzutu, powodują brak możliwości oznaczenia przyrostu impedancji, odpowiadającej całkowitej

zmianie objętości komory. W związku z tym, wyznaczenie wiarygodnych charakterystyk przyrostu impedancji w funkcji zmiany objętości komory w oparciu o takie zapisy, nie jest możliwe.



Rys. 5.9 Porównanie kształtów sygnałów dla różnych trybów pracy komory wspomagania.

W celu znalezienia źródła oscylacji na zapisach sygnałów, porównano je z zapisami uzyskanymi przy wykorzystaniu hybrydowego modelu układu obwodowego, opracowanego w Instytucie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN im. prof. Macieja Nałęcza w Warszawie [144][145]. Skomplikowana budowa części hydraulicznej modelu (Rys. 5.10) uniemożliwia niestety przeprowadzanie badań z wykorzystaniem krwi, przez co niemożliwe było wykonanie pomiaru impedancyjnego.

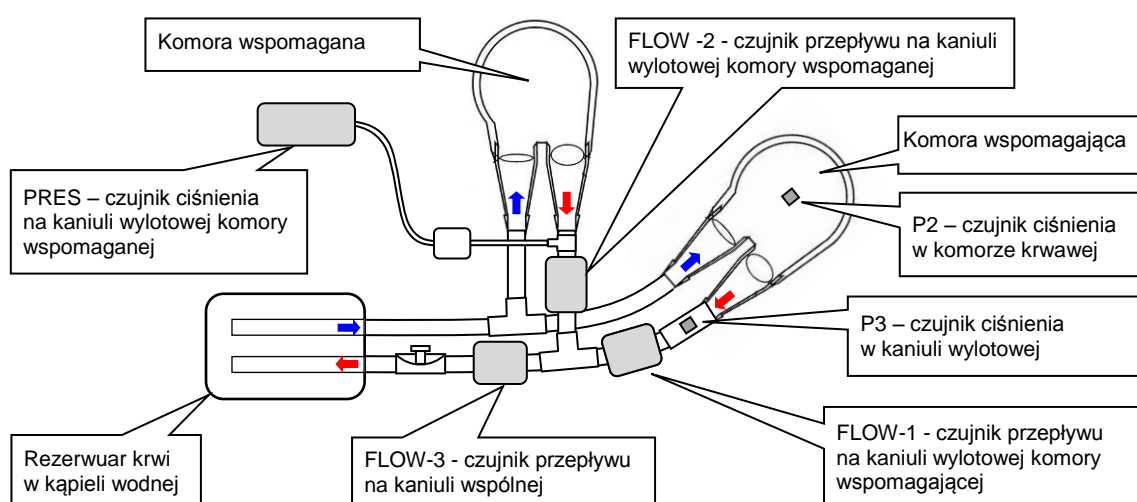


Rys. 5.10 Widok stanowiska badawczego z hybrydowym modelem układu obwodowego.

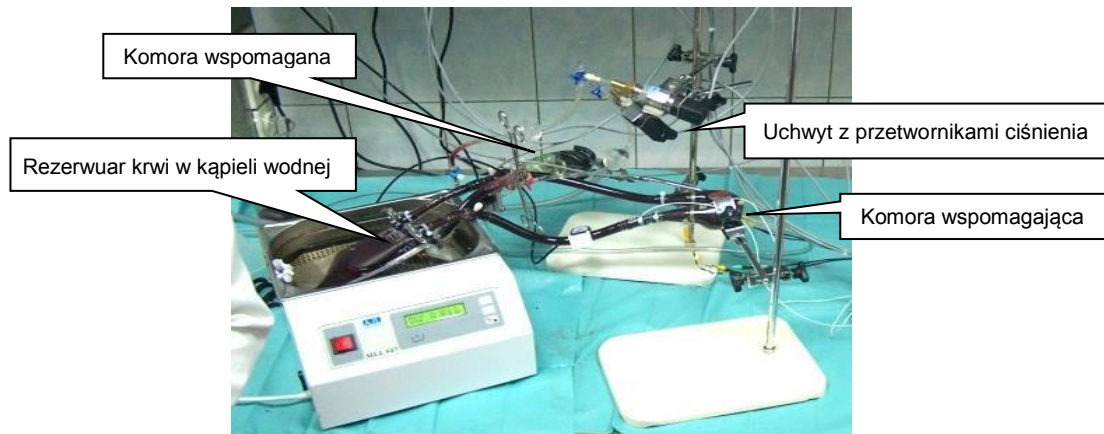
Jednocześnie zarejestrowane sygnały ciśnień P2 w komorze i P3 króćcu wylotowym oraz przepływu FLOW w króćcu wylotowym, przedstawia zapis d) na Rys. 5.9. Dzięki zastosowaniu modelu hybrydowego, bardziej zbliżonego do naturalnego układu naczyniowego, wyeliminowane zostały zjawiska odbicia fali tętna krwi wypływającej z komory. Stąd wniosek, że źródłem niekorzystnych oscylacji był sposób symulacji obciążenia obwodowego w eksperymentalnym układzie przepływowym, w postaci klemy zaciśniętej na kaniuli wylotowej (Rys. 5.8). Daje to podstawę do stwierdzenia, że przy implantacji komory w żywym obiekcie należy spodziewać się zapisów sygnałów pozbawionych tego typu zniekształceń.

Komora POLVAD służy do wspomaganie pracy naturalnego serca. Jest implantowana pomiędzy przedsionkiem a tętnicą przy wylocie komory serca. Powstaje w ten sposób równoległy kanał przepływu krwi. Naturalne serce wraz z kaniulą napływową i wypływową stanowią równoległą gałąź przepływu prądu aplikacyjnego, a mierzona impedancja krwi w komorze krwistej jest bocznikowana impedancjami krwi w naturalnym sercu i w kaniulach. Składowa zmienna impedancji wywołana pracą naturalnego serca, może mieć wpływ na kształt sygnału bioimpedancyjnego, zwłaszcza w przypadku asynchronicznej pracy naturalnego serca i komory wspomaganie.

Przeprowadzono eksperymentalną symulację wpływu niewydolnej komory naturalnego serca na przebieg sygnału bioimpedancyjnego [16]. W tym celu zbudowany został układ krążenia in-vitro, którego schemat przedstawiono na Rys. 5.11, a zdjęcie na Rys. 5.12.



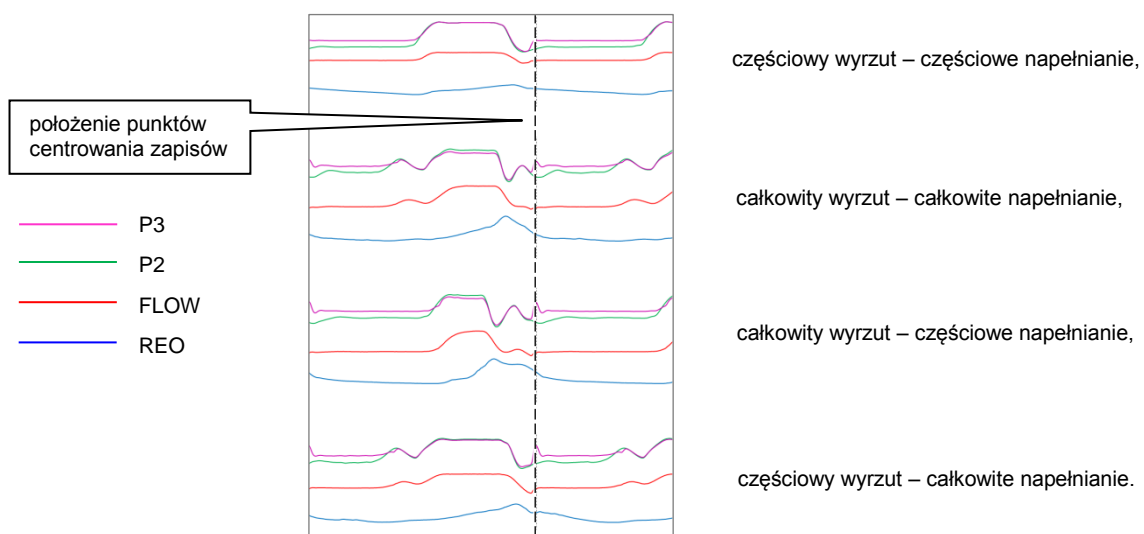
Rys. 5.11 Schemat blokowy układu przepływowego z dwoma komorami: wspomaganą i wspomagającą.



Rys. 5.12 Eksperymentalny układ przepływowy z dwoma komorami.

Układ składał się z dwóch komór wspomaganie typu POLVAD: jedna pracująca jako niewydolne serce (komora wspomagana), druga jako komora wspomagająca oraz worka perfuzyjnego pełniącego rolę rezerwuuaru krwi. Układ odzwierciedlał proces równoległego, mechanicznego wspomaganie serca pacjenta pompą pulsacyjną. Długość drenów, łączących komorę wspomagającą z układem, była zbliżona do długości kaniul stosowanych klinicznie do połączenia komory z naturalnym sercem. Sterowanie komorami odbywało się z jednostki typu POLPDU-402, umożliwiającej zarówno synchroniczną jak i asynchroniczną pracę komór.

W pierwszej części eksperymentu, w układzie przepływowym zablokowany był dopływ i odpływ z komory wspomaganej. Zostały zarejestrowane zapisy krzywych ciśnienia w kaniuli wlotowej, wylotowej, i w komorze krwawej, oraz krzywa przepływu w kaniuli wylotowej.



Rys. 5.13 Porównanie kształtów sygnałów przy różnych trybach pracy komory wspomaganie.

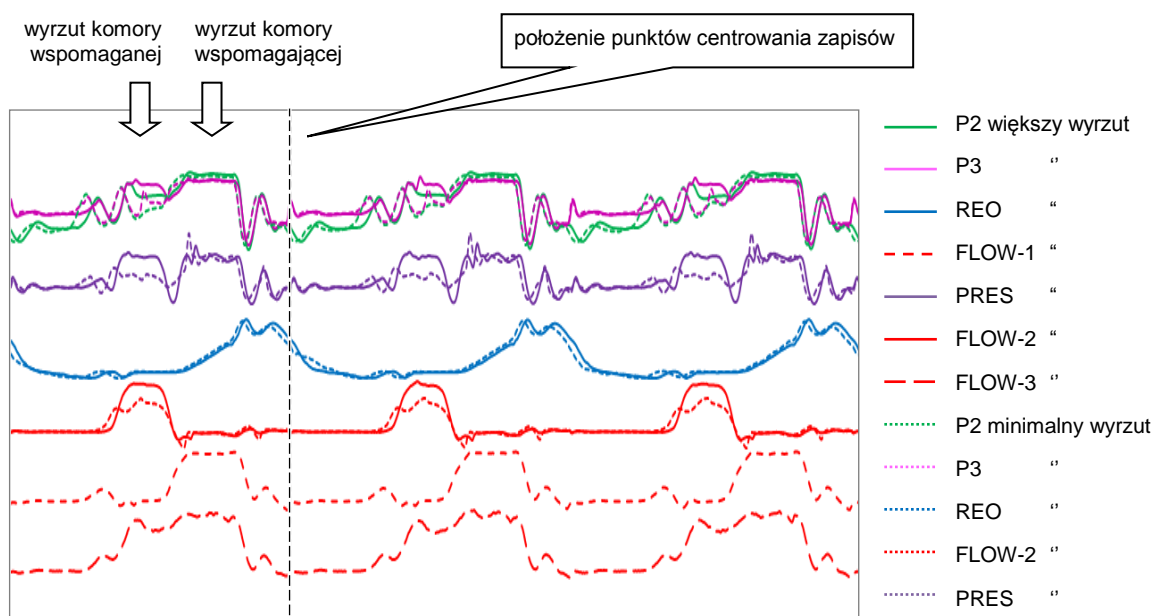
Celem tego etapu było uzyskanie kolejnych zapisów sygnałów, przy różnych sposobach wypełniania komory, Rys. 5.13. Zapisy te posłużyły do opracowania algorytmu analizy krzywej bioimpedancyjnej. Najprostsze w analizie są zapisy, w przypadku, gdy membrana komory nie osiąga swoich skrajnych położenia. Wtedy nie występują dodatkowe zafalowania na sygnałach ciśnienia i przepływu. Sygnały ciśnienia, w przypadku całkowitego wyrzutu, wykazują zafalowania pod koniec fazy wyrzutu krwi z komory, bezpośrednio przed zamknięciem zastawki wylotowej. Przy całkowitym napełnianiu komory, zafalowania występują na początku fazy wyrzutowej. Zjawiska te mają istotny wpływ na określanie położenia punktów charakterystycznych na przebiegu ciśnienia. Te charakterystyczne punkty mogą stanowić odniesienie w skali czasu, dla określania momentów wyznaczania (odczytu) wartości impedancji z sygnału bioimpedancyjnego. Określona w ten sposób wartość impedancji jest wykorzystywana do wyznaczania objętości wyrzutowej komory. Ze wstępnych analiz wynikało, że wyniki pomiarów objętości wyrzutowej, najbardziej zbliżone do referencyjnych, uzyskuje się przyjmując zakres zmian impedancji między skrajnymi punktami plateau na przebiegu ciśnienia w komorze lub ciśnienia w króćcu wylotowym.

Cykl pracy komory VAD może być synchronizowany z rytmem naturalnego serca za pomocą detektora zespołów QRS. Uzyskuje się wtedy bardziej optymalne warunki wspomagania, dzięki którym możliwa jest nawet regeneracja naturalnego serca pacjenta. Jednak często w praktyce klinicznej synchronizacja nie jest możliwa, na przykład na skutek braku detekcji zespołów QRS spowodowanej znaczącym pogorszeniem jakości lub brakiem sygnału EKG na wejściu detektora (dotychczas stosowany był sygnał z powierzchni ciała pacjenta).

Podczas eksperymentów na stanowisku przepływowym, sterowanie komorami wspomaganą i wspomagającą odbywało się ze sterownika POLPDU-402, umożliwiającego zarówno synchroniczną, jak i asynchroniczną pracę dwóch komór. Zapisy sygnałów, gdy komory pracowały w trybie synchronicznym, z opóźnieniem działania komory wspomagającej wynoszącym 20 % okresu pracy komory wspomaganej, przedstawia Rys. 5.14. Synchronizację cyklu pracy obu komór uzyskano za pomocą sygnału EKG z biogeneratora. Pomiar przeprowadzono dla dwóch objętości wyrzutowych komory wspomaganej, przy pracy komory wspomagającej w trybie pełne napełnianie – pełny wyrzut.

Jak widać, wpływ ilości krwi wyrzucanej przez komorę wspomaganą w pomijalnym stopniu wpływa na kształt sygnału bioimpedancyjnego i jego amplitudę. Oznacza to, że „bocznikowanie” impedancji komory wspomagającej przez krew w komorze wspomaganej

i kaniulach nie wpłynie na pomiar objętości wyrzutowej komory wspomagającej, jeżeli pomiar będzie oparty na analizie impedancji na odcinku wstępującym sygnału REO. Jednakże zaobserwowano, że mierzona całkowita impedancja ulega zmianie (zmniejszeniu), dlatego konieczne jest wykonywanie kalibracji w układzie docelowym.

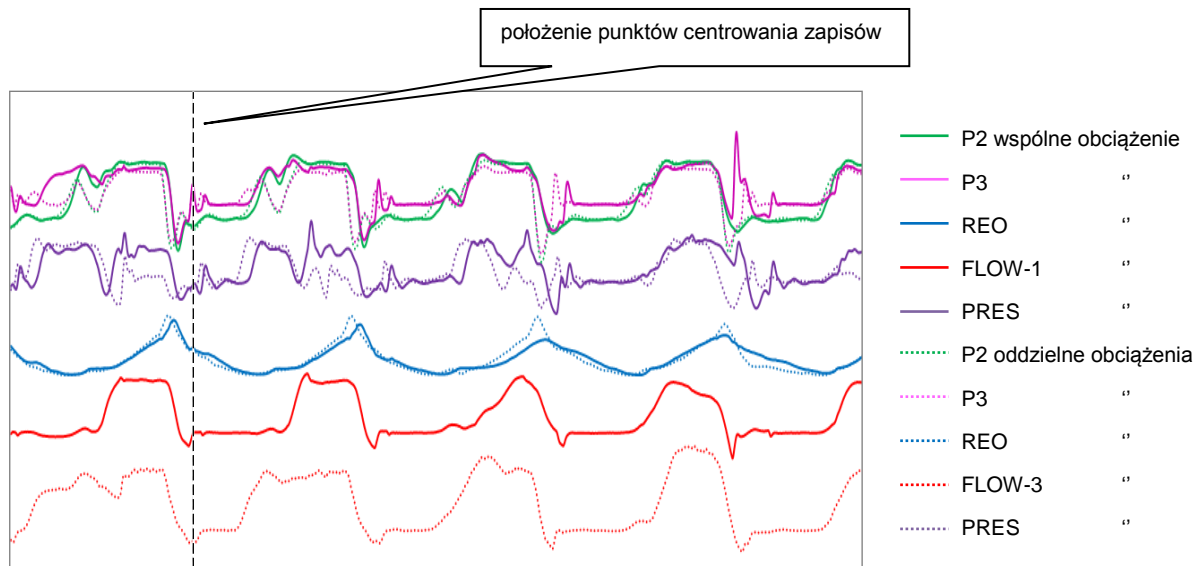


Rys. 5.14 Porównanie kształtów sygnałów podczas pracy komór w trybie synchronicznym.

W przypadku braku synchronizacji pracy komór, spodziewano się znacznego zniekształcenia sygnału REO i tłumienia jego amplitudy na skutek nakładania się fazy wyrzutowej z komory wspomagannej i wspomagającej. W celu określenia wpływu nakładania się fazy wyrzutowej, z komory wspomagannej i komory wspomagającej, na kształt sygnału bioimpedancyjnego, rozsynchronizowano cykl pracy komór. Uzyskane zapisy przedstawiono na Rys. 5.15. Pomiar przeprowadzono dla wspólnego obciążenia obu komór, jak również dla obciążeń założonych oddzielnie na kaniulach wylotowych obu komór.

Widoczne zniekształcenia sygnału bioimpedancyjnego i tłumienie jego amplitudy, w znaczący sposób wpływają na obliczanie objętości wyrzutowej. Ponadto widoczne zniekształcenia przebiegów ciśnień, utrudniają precyzyjne określenie punktów charakterystycznych na sygnale REO. Zjawiska te mogą praktycznie uniemożliwić ocenę objętości wyrzutowej komory wspomagającej, a na pewno wpływają na jej dokładność. Wyniki przeprowadzonego eksperymentu na stanowisku przepływowym sugerują, że wiarygodny pomiar objętości wyrzutowej możliwy jest jedynie, gdy cykl pracy naturalnego serca oraz komory wspomagającej będą zsynchronizowane oraz fazy wyrzutu

nie będą się czasowo pokrywały. Jednak, rzeczywiste warunki pomiaru można osiągnąć tylko w eksperymencie na obiekcie żywym. Dlatego też, dla ostatecznej oceny warunków przeprowadzenia pomiaru, wykonanie takiego eksperymentu było nieodzowne.



Rys. 5.15 Porównanie kształtów sygnałów przy braku synchronizacji.

Analizując literaturę związaną z tematem rozprawy doktorskiej, napotyka się jedynie dwie publikacje, tych samych autorów, omawiające pomiar bioimpedancji w komorze wspomagającej [18][19]. Autorzy publikacji przeprowadzili swój eksperyment na kozach, wykorzystując pompę pneumatyczną o objętości wyrzutowej 70 ml. Jako elektrody wykorzystano metalowe złącza wlotowe i wylotowe na komorze wspomagającej. Pomiar impedancji odbywał się przy częstotliwości prądu sondującego 50 kHz, o amplitudzie 0,4 mA. Autorzy publikacji [18] zauważyli, podobnie jak autor rozprawy doktorskiej, że wartość impedancji elektrycznej krwi w komorze koreluje z jej objętością. Jednak wyniki uzyskane przez autorów tej pracy, są rozbieżne z wynikami otrzymanymi przez autora rozprawy oraz nie są wiarygodne ani właściwe. Nakatani i inni twierdzą, że impedancja zmienia się proporcjonalnie ze zmianą objętości krwi w komorze, jednak w rzeczywistości tak nie jest. Podczas wyrzutu krwi z komory pojawiają się turbulencje przepływu krwi, które na sygnale bioimpedancyjnym uwidaczniają się jako zafalowania, a według Nakatani następują łagodne przejścia pomiędzy fazą napełniania, a fazą wyrzutu, bez pojawiania się zafalowań na sygnale bioimpedancyjnym.

5.2. Wyznaczanie rzeczywistej zmiany impedancji i parametrów objętościowych

5.2.1. Wyznaczanie objętości wyrzutowej naturalnego serca

Jak już wspomniano we wcześniejszych rozważaniach, podstawę metody impedancyjnej w zastosowaniach biomedycznych stanowi wzór Nyboer'a [26]:

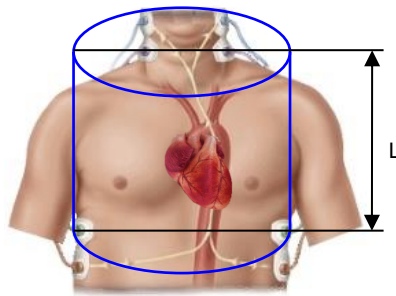
$$\Delta Z = \frac{\Delta V}{\rho \times \left(\frac{L}{Z_0}\right)^2} \quad (5.1)$$

Omawiany wzór opisuje zmianę impedancji ΔZ wywołaną zmianą objętości ΔV na skutek napływu krwi do obszaru o kształcie walca, o długości L . Parametry elektryczne krwi są uwzględnione poprzez rezystywność osocza ρ , której wartość przyjmuje się jako $0,63 \Omega\text{m}$. Z_0 stanowi impedancję krwi w badanym obszarze przy braku zmian objętościowych, tzw. impedancję bazową. Opracowany przez Nyboer'a wzór oparty jest na następujących założeniach:

- badany obszar modelowany jest za pomocą cylindra wypełnionego krwią o stałej rezystywności,
- pod wpływem dopływu krwi zmienia się objętość cylindra, ale jedynie w kierunku promieniowym, a jego długość nie ulega zmianie,
- średnica cylindra powiększa się jednocześnie w całym badanym obszarze,
- prąd jest aplikowany w kierunku osi cylindra, a gęstość prądu jest jednakowa w całym obszarze.

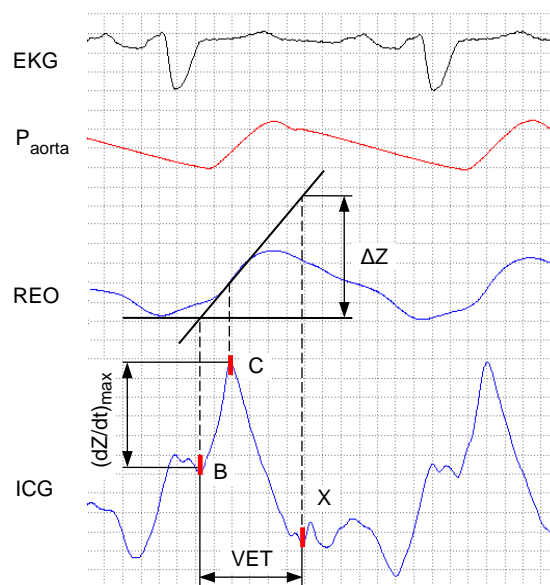
W kardiografii impedancyjnej (ICG), umożliwiającej nieinwazyjne oznaczenie objętości wyrzutowej (SV) naturalnego serca, pomiar przeprowadzany jest na klatce piersiowej pacjenta, obejmując obszar serca, aorty i tętnicy płucnej. Najprostszy model, przyjęty przez Kubicka, opisuje badany obszar za pomocą walca (Rys. 5.16) [31].

W modelu tym założono, że uzyskiwana fala zmian impedancji wynika jedynie ze zmian objętościowych w sercu i dużych naczyniach krwionośnych, oraz że rezystywność krwi w trakcie przepływu jest stała. Jednakże ΔZ we wzorze (5.1) jest wartością zmiany impedancji, która występowałaby, gdyby równocześnie z napływem krwi do badanego obszaru nie następował jej odpływ.



Rys. 5.16. Model klatki piersiowej w postaci walca według Kubicka.

W rzeczywistym układzie krwionośnym fala tętna rozprzestrzenia się w sposób ciągły. Na początku fazy wyrzutu występuje wzmożony napływ krwi, następnie napływ maleje, a przewagę uzyskuje odpływ. Dlatego maksymalna wartość zmiany impedancji na przebiegu krzywej bioimpedancyjnej jest wartością zaniżoną [133]. W celu określenia rzeczywistej zmiany impedancji, zastosowano ekstrapolację zbocza narastającego krzywej bioimpedancyjnej zakładając, że dopływ krwi podczas wyrzutu ma dominujący wpływ na kształt cyklu kardioimpedancyjnego. Na Rys. 5.17 przedstawiono elektrokardiogram EKG, przebieg ciśnienia w aorticie P_{aorta} , krzywą zmian impedancji REO oraz pochodną krzywej bioimpedancyjnej ICG. Rysunek prezentuje również sposób wyznaczania rzeczywistej zmiany impedancji ΔZ .



Rys. 5.17 Sposób wyznaczania rzeczywistej zmiany impedancji stosowany w kardiografii impedancyjnej.

Stosując proste przekształcenia matematyczne uzyskuje się zależność:

$$\Delta Z = \left(\frac{dZ}{dt}\right)_{max} \times VET \quad (5.2)$$

gdzie: $(dZ/dt)_{max}$ – amplituda fali skurczowej na pochodnej krzywej bioimpedancyjnej między punktami B i C,
 VET – czas trwania fazy wyrzutowej.

Korzystając z zależności (5.1) oraz (5.2) uzyskuje się wzór Kubicka [31], który stanowi podstawę oznaczania objętości wyrzutowej serca metodą bioimpedancyjną:

$$SV = \rho \times \left(\frac{L}{Z_0}\right)^2 \times \left(\frac{dZ}{dt}\right)_{max} \times VET \quad (5.3)$$

W celu obliczenia $(dZ/dt)_{max}$ oraz VET konieczne jest wyznaczenie punktów charakterystycznych B, C i X na pochodnej krzywej bioimpedancyjnej (Rys. 5.17), która stała się podstawowym sygnałem kardioimpedancyjnym zwanym ICG.

Autor rozprawy opracował własny, oryginalny algorytm do analizy sygnału ICG, umożliwiający wyznaczenie punktów charakterystycznych na krzywej bioimpedancyjnej i określenie na tej podstawie wartości parametrów, wymaganych we wzorze Kubicka dla wyznaczenia objętości wyrzutowej serca. Opracowana metoda pomiaru objętości wyrzutowej serca jest przedmiotem uzyskanego patentu pt. „Sposób akwizycji i przetwarzania sygnałów bioimpedancyjnych z wykorzystaniem modułu akwizycji sygnałów bioimpedancyjnych” nr zgłoszenia P.418977 [104]. Autor pracy jest jednym ze współautorów tego patentu.

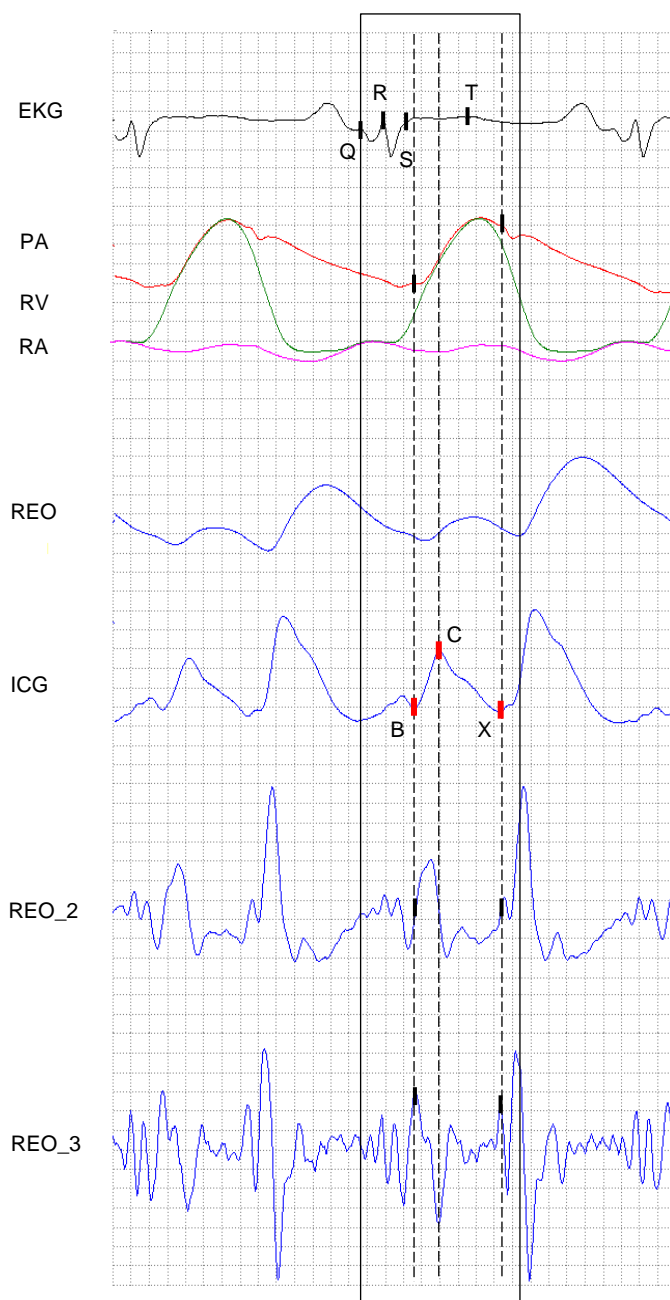
Istotą opracowanego algorytmu jest oryginalny sposób wyznaczania położenia charakterystycznych punktów B,C,X, na sygnale ICG. Sygnał ICG wyznaczany jest poprzez numeryczne różniczkowanie sygnału REO - obliczenie pochodnej pierwszego rzędu z wykorzystaniem wzoru:

$$ICG[n] = \frac{1}{10 \times T_s} \times (2 \times REO[n + 2] + REO[n + 1] - REO[n - 1] - 2 \times REO[n - 2]) \quad (5.4)$$

gdzie: T_s – okres próbkowania sygnału REO.

Punkty B,C,X obejmują obszar sygnału ICG, który nazywany jest zespołem kardioimpedancyjnym BCX. Znajomość wzajemnego rozmieszczenia punktów charakterystycznych zespołu BCX na płaszczyźnie amplitudowo – czasowej, umożliwia wyznaczenie parametrów $(dZ/dt)_{max}$ i VET (Rys. 5.17), które są stosowane we wzorze Kubicka [71][105][106][107], i innych zależnościach umożliwiających oznaczanie objętości wyrzutowej serca metodą bioimpedancyjną [152][96][153].

Opracowany algorytm sprowadza się do analizy sygnału ICG w określonym oknie czasowym. Długość okna i jego położenie na osi czasu, uzależnione jest od wcześniej określonego położenia punktów charakterystycznych w zespole PQRST sygnału EKG. Okno czasowe obejmuje fragment sygnału ICG, stanowiący tzw. obszar zainteresowań (region of interest), który jest wykorzystywany do analizy sygnału ICG (Rys. 5.18). W tym przypadku, sygnał EKG jest sygnałem pomocniczym, synchronizującym i sterującym przebiegiem analizy sygnału ICG.



Rys. 5.18 Sposób analizy sygnału kardioimpedancyjnego ICG, z zaznaczonymi na sygnałach punktami odniesienia, wykorzystywanymi do wyznaczania punktów charakterystycznych sygnału ICG.

Działanie algorytmu polega na identyfikacji charakterystycznych fal (załamków) w sygnale ICG oraz na przebiegu drugiej pochodnej REO_2 i trzeciej pochodnej REO_3 sygnału bioimpedancyjnego REO. Algorytm wyznacza dla tych fal lokalne maksima, jako punkty odniesienia określające położenie punktów charakterystycznych B,C,X zespołu kardioimpedancyjnego. Sposób ten ilustruje Rys. 5.18, który przedstawia poszczególne fazy przykładowego cyklu pracy serca, w wyznaczonym oknie czasowym. Położenie oznaczonych punktów charakterystycznych odniesiono do cech sygnałów ciśnienia: w tętnicy płucnej (PA), w prawej komorze serca (RV) oraz w prawym przedsionku (RA). Tab. 5.1 przedstawia znaczenie fizjologiczne punktów charakterystycznych na sygnale kardioimpedancyjnym oraz ich odniesienie do cech elektrokardiogramu EKG i sygnału bioimpedancyjnego.

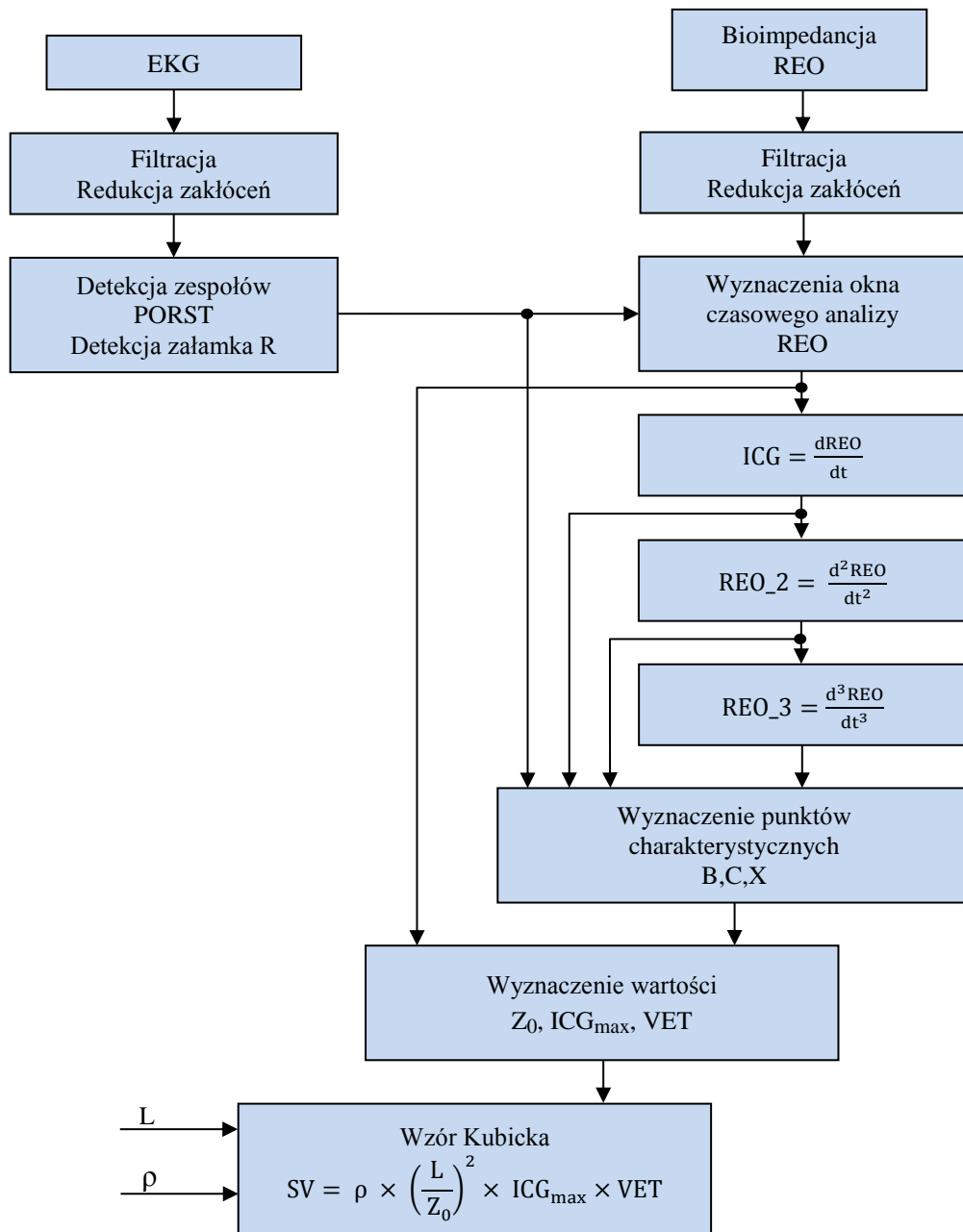
Tab. 5.1 Punkty charakterystyczne na sygnale ICG, ich znaczenie fizjologiczne i odniesienie do EKG oraz REO.

Nazwa punktu	Znaczenie fizjologiczne	Cechy sygnału kardioimpedancyjnego ICG	Cechy EKG i sygnału bioimpedancyjnego REO
B	<ul style="list-style-type: none"> • koniec fazy skurczu izometrycznego; • otwarcie zastawek półksiężycowatych; • początek fazy szybkiego wyrzutu krwi z komór 	<ul style="list-style-type: none"> • początek fali skurczowej; • maksymalny przyrost przyspieszenia przepływu krwi 	<ul style="list-style-type: none"> • zawsze po zespole QRS; • przed początkiem załamka T
C	<ul style="list-style-type: none"> • koniec fazy szybkiego wyrzutu krwi; • początek fazy powolnego wyrzutu 	<ul style="list-style-type: none"> • maksimum fali skurczowej 	<ul style="list-style-type: none"> • pomiędzy końcem zespołu QRS, a maksimum fali skurczowej REO
X	<ul style="list-style-type: none"> • koniec skurczu komór; • początek zamykania zastawek półksiężycowatych 	<ul style="list-style-type: none"> • minimum po fali skurczowej, (położenie zależy od częstości skurczów serca, przy wzroście drugie minimum); • maksymalny przyrost przyspieszenia przepływu 	<ul style="list-style-type: none"> • przy końcu lub po załamku T

Sygnały EKG, REO, PA (Rys. 5.18), były rejestrowane jednocześnie, sygnały ICG, REO_2, REO_3 zostały obliczone numerycznie, sygnały RV i RA zostały „nałożone” na pozostałe sygnały, z powodu braku możliwości jednoczesnej rejestracji ciśnień w tętnicy płucnej, prawej komorze i prawym przedsionku serca. Punktem centrującym dla rozmieszczenia wszystkich sygnałów na osi czasu był wierzchołek załamka R, sygnały ciśnień RV i RA zarejestrowane w tym samym badaniu były nanoszone także względem kalibrowanego zerowego poziomu ciśnienia.

Pierwszym wyznaczanym punktem jest punkt C odpowiadający chwili maksymalnej prędkości wyrzutu krwi. Jego położenie odpowiada maksimum fali zespołu BCX w sygnale

ICG. Pozostałe punkty B i X wyznacza się jako lokalne maksima charakterystycznych fal w przebiegu drugiej i trzeciej pochodnej sygnału kardioimpedancyjnego, przy spełnieniu określonych warunków progowych wartości amplitud. Podstawowym kryterium dla oznaczenia punktu B jest jego położenie względem wyznaczonego wcześniej punktu C oraz względem końca zespołu QRS. Podstawowym kryterium dla oznaczenia punktu X jest jego położenie względem końca załamka T.



Rys. 5.19. Schemat blokowy algorytmu analizy sygnału kardioimpedancyjnego ICG i obliczania objętości wyrzutowej serca.

Autor pracy opracował oryginalne kryteria decyzyjne dla numerycznej identyfikacji charakterystycznych fal, na przebiegach sygnału EKG oraz ICG i jego pochodnych, umożliwiające wyznaczenie punktów charakterystycznych B,C,X. Ogólne działanie algorytmu zostało zobrazowane na schemacie blokowym, który przedstawia Rys. 5.19.

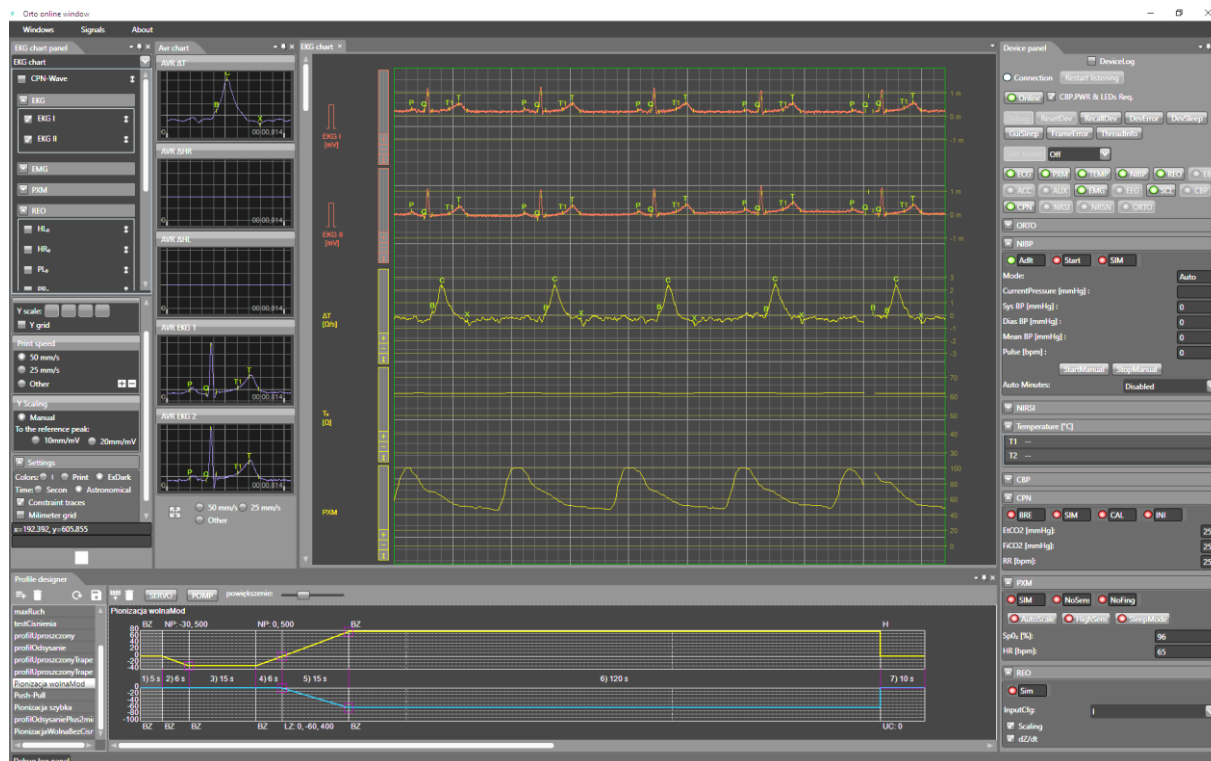
Przedmiotowy algorytm został opracowany i zweryfikowany przy wykorzystaniu bazy sygnałów utworzonej w trakcie eksperymentów klinicznych przeprowadzonych w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu. Na przeprowadzenie eksperymentów uzyskano Zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach (Uchwała z dnia 6 czerwca 2007 r. nr L.dz.NN-6501-100/07). Eksperymenty te były wykonywane podczas rutynowych zabiegów cewnikowania serca, w trakcie których uzyskano rejestrowane równocześnie zapisy sygnałów EKG, ICG, ciśnień w prawym sercu i tętnicy płucnej oraz referencyjne pomiary objętości minutowej CO metodami termodylucji lub Fick'a [85][86][87][88][89][117].

Materiał uzyskany w eksperymentach klinicznych podlegał ocenie przez eksperta medycznego w dziedzinie pomiarów bioimpedancyjnych. Na zapisach sygnałów EKG i ICG zakwalifikowanych do dalszej analizy, zostały oznaczone przez eksperta punkty charakterystyczne. Stworzona w ten sposób baza opisanych sygnałów stanowiła podstawę zarówno do weryfikacji algorytmu automatycznego wyszukiwania punktów charakterystycznych, jak również wraz z wynikami pomiarów referencyjnych, do określenia dokładności wyznaczania objętości minutowej CO metodą bioimpedancyjną. Uzyskane jednoczesne zapisy sygnałów EKG, ICG oraz ciśnienia, od osób u których przeprowadzono cewnikowanie prawego serca, są cennym materiałem badawczym z zakresu hemodynamiki serca.

Zbudowano również bazę sygnałów, w której zapisy gromadzone były podczas eksperymentów nieinwazyjnych. W bazie tej zgromadzono oprócz zapisów sygnałów EKG i kardiogramu impedancyjnego ICG, również sygnały regionalnych pletyzmogramów impedancyjnych IPG rejestrowanych na obwodowych fragmentach układu naczyniowego. Baza ta nie zawiera jednak zapisów ciśnień oraz referencyjnych pomiarów objętości minutowej CO. Do analizy sygnałów bioimpedancyjnych zgromadzonych w tej bazie, został również zaimplementowany opracowany algorytm.

Algorytm ten, jako wyodrębniony moduł programowy, stanowi część oprogramowania komputerowego certyfikowanego Systemu ORTO-LBNP. System ten służy do badań w warunkach niedotlenienia niedokrwiennego oraz stresu ortostatycznego, wywołanych

symulowanymi przeciążeniami. Na rysunku Rys. 5.20 przedstawiono wygląd okna rejestracji sygnałów i sterowania programem, w systemie ORTO-LBNP.



Rys. 5.20 Okno aplikacji komputerowej Systemu ORTO-LBNP.

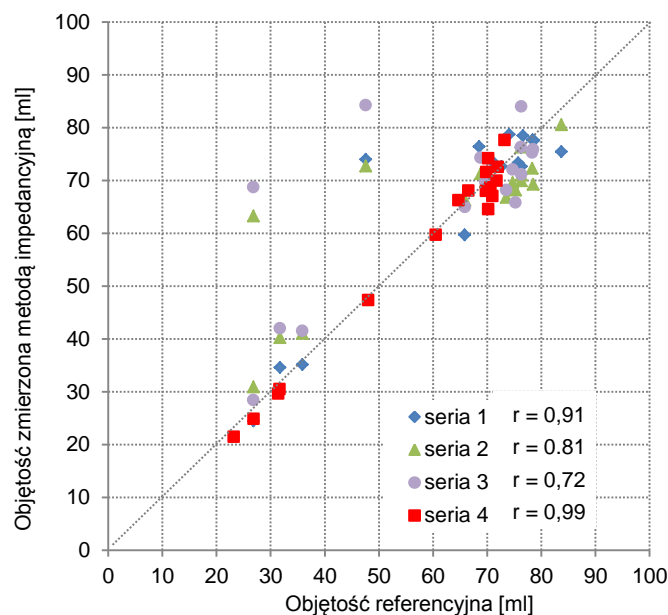
5.2.2. Wyznaczanie objętości wyrzutowej komory wspomaganie serca.

Opracowana przez autora pracy, metoda pomiaru objętości wyrzutowej serca naturalnego, będąca przedmiotem uzyskanego patentu, nie może być jednak wprost zastosowana do wyznaczania objętości wyrzutowej sztucznej komory wspomaganie serca. Stanowi ona jednak istotną bazę wiedzy dotyczącą zasad, warunków i możliwości pomiarowych technik bioimpedancyjnych, w zastosowaniu do badań organizmów żywych. W przypadku protezy serca mamy obiekt, który jest układem hybrydowym, w którym żywa tkanka jaką jest krew, jest transportowana w wyniku zmiany objętości sztucznej komory.

Modele stanowiące podstawę kardiografii impedancyjnej nie uwzględniają wielu czynników charakteryzujących zmiany impedancji krwi w komorze krwistej protezy wspomaganie serca. Komora krwista, o skomplikowanym kształcie zależnym od położenia membrany, w trakcie pracy zmienia swoją objętość. Elektrody pomiarowe są w stałym położeniu, więc zmianie ulega jedynie przekrój obszaru przewodnika, a impedancja rośnie wraz ze zmniejszaniem się objętości krwi w komorze. Należy brać pod uwagę zjawisko zmian rezystywności krwi w początkowej i końcowej fazie wyrzutu. Fakt, że pomiar impedancji

realizowany jest w ograniczonym obszarze komory krwistej i nie obejmuje innych elementów układu krążenia, upraszcza analizę występujących zjawisk. Opierając się na wynikach eksperymentów, przeprowadzonych w układzie przepływowym z dwoma komorami wspomaganą i wspomagającą, można przyjąć, że efekt „bocznikowania” impedancji komory przez naturalne serce i układ naczyniowy, gdy fazy wyrzutu serca i komory nie pokrywają się, wpływa jedynie na wartość amplitudy sygnału bioimpedancyjnego.

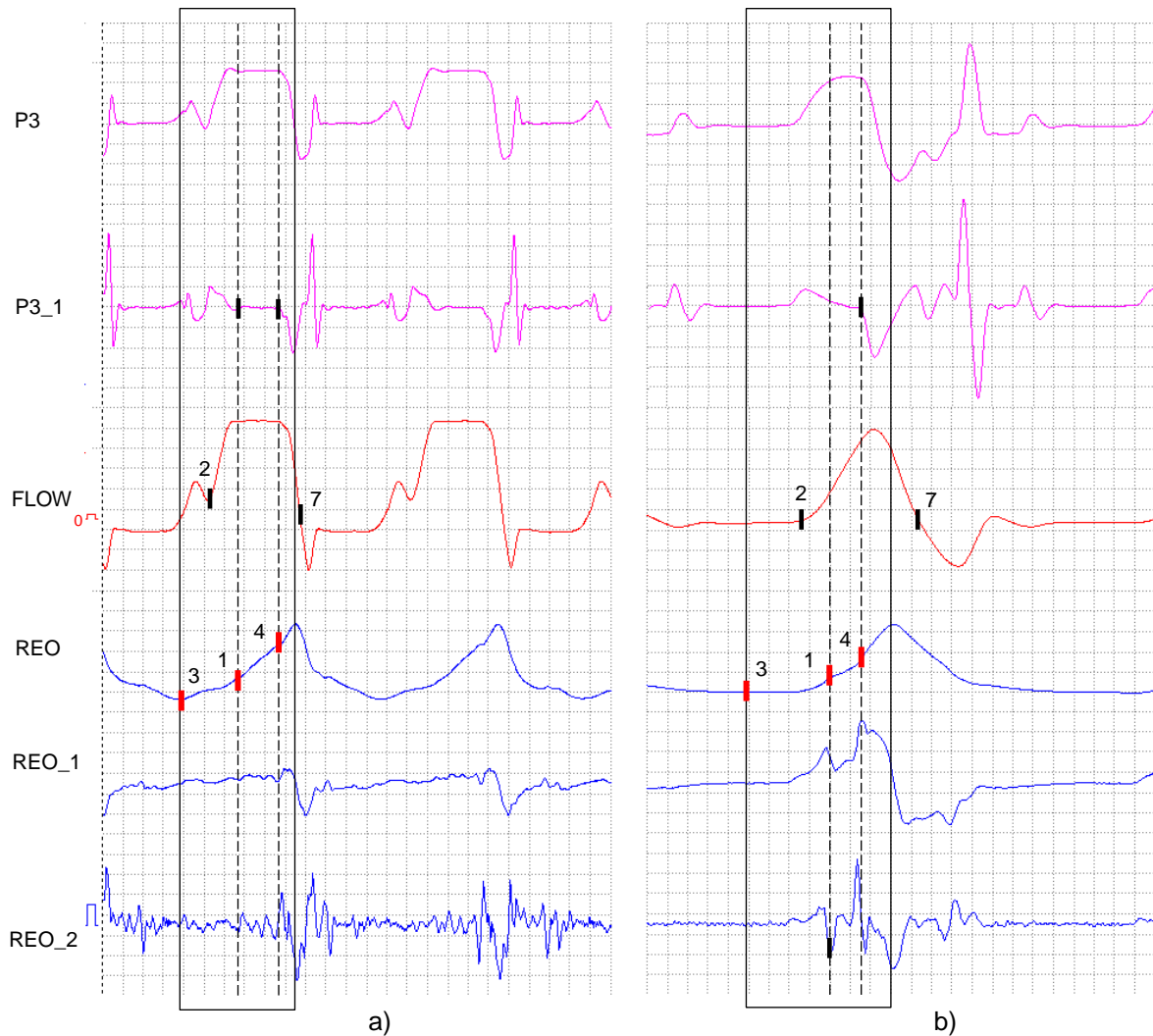
Zapisy, uzyskane w eksperymencie z wykorzystaniem układu przepływowego z dwoma komorami wspomaganą i wspomagającą, wykorzystano do weryfikacji i korekcji opracowywanego w ramach pracy doktorskiej algorytmu wyznaczania objętości wyrzutowej komory wspomaganą. Korekcja sposobu określania położenia punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym oraz sposobu obliczania składowej zależnej od zmian impedancji w empirycznym wzorze na objętość wyrzutową, wpłynęła na uzyskanie coraz dokładniejszych wyników. Wykres korelacji wyników uzyskanych metodą impedancyjną oraz metodą ultradźwiękową (pomiar referencyjny, przy zastosowaniu ultradźwiękowego miernika przepływu), przedstawia Rys. 5.21.



Rys. 5.21 Wykres korelacji wyników pomiarów objętości wyrzutowej komory wspomaganą serca uzyskanych metodą impedancyjną oraz metodą ultradźwiękową z miernika przepływu.

Serie wyników pomiarów oznaczone 1, 2 i 3, uzyskano w kolejnych krokach korekcji sposobu wyznaczania położenia punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym, odpowiadających początkowi i końcowi analizowanej części fazy wyrzutu krwi z komory. Najlepsze wyniki uzyskano, gdy pominięto podokresy wyrzutu charakteryzujące się dużymi

zmianami ciśnienia w komorze. Turbulencje przepływu krwi występujące w tych podokresach, powodują silne zaburzenia konfiguracji przestrzennej erytrocytów, zniekształcając tym samym przebieg zmiany impedancji związanej ze zmniejszaniem się objętości komory krwistej. Wyniki pomiarów serii 4 uzyskano po skorygowaniu sposobu obliczania składnika wzoru na objętość wyrzutową, związanego ze zmianą impedancji. Wyniki serii 4 wykazują dużą zbieżność z pomiarami referencyjnymi – współczynnik korelacji $r=0,99$.



Rys. 5.22 Ilustracja działania algorytmu analizy sygnału bioimpedancyjnego REO, z zaznaczonymi punktami odniesienia, wykorzystywanymi do wyznaczania punktów charakterystycznych sygnału REO: sygnały zarejestrowane w trybie pracy całkowite napętnienie – niepełny wyrzut (a) oraz w trybie minimalne napętnienie – pełny wyrzut (b).

Ostatecznie przyjęty sposób oznaczania punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym, dla przykładowych fragmentów zapisów sygnałów, przedstawia Rys. 5.22. Rysunek przedstawia: sygnały ciśnienia P3 w króćcu wylotowym komory, obliczone numerycznie pochodne P3_1 sygnałów ciśnienia, sygnały przepływu FLOW

w króćcu wylotowym komory oraz sygnały bioimpedancyjne REO, a także sygnały REO_1 i REO_2, jako obliczone numerycznie pochodne (pierwsza i druga) sygnałów REO. Różniczkowanie numeryczne sygnałów REO, w celu obliczenia pochodnych pierwszego rzędu przeprowadza się korzystając ze wzoru (5.4), stosowanego do obliczania sygnału kardioimpedancyjnego ICG. Sygnał FLOW służył do obliczenia referencyjnej wartości objętości wyrzutowej komory. Porównanie kształtów sygnałów REO rejestrowanych w komorze wspomagania oraz z klatki piersiowej pacjenta, a zwłaszcza ciśnień w króćcu wylotowym komory i w aorcie (Rys. 5.17 i Rys. 5.22) uwidacznia różnice w charakterze zmian sygnałów na początku i końcu fazy wyrzutowej [47]. Sygnały przedstawione na Rys. 5.17 nie są zniekształcone przez zjawisko zmiany rezystywności krwi, charakterystyczne dla otwierania i zamykania zastawki wylotowej komory wspomagania.

Dynamiczne zmiany ciśnienia, podczas otwierania i zamykania zastawek w komorze wspomagania serca, powodują, że przepływ krwi nie jest laminarny i występują lokalne turbulencje. Zmiany orientacji przestrzennej erytrocytów, podczas przepływu turbulentnego, mają wpływ na rezystywność krwi. Dlatego w podokresach otwierania i zamykania zastawek, na sygnał bioimpedancyjny REO wpływają zarówno zmiany objętościowe, jak i zmiany parametrów elektrycznych krwi wywołane przez zmianę orientacji przestrzennej erytrocytów. Sygnał REO w tych podokresach nie nadaje się do oceny objętości komory.

Opracowany w ramach pracy doktorskiej sposób oznaczania punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym REO, sprowadza się do analizy sygnałów w określonym oknie czasowym. Okno czasowe obejmuje fazę wyrzutu krwi z komory wspomagania i określane jest na podstawie cech sygnału REO jako obszar obejmujący minimum i maksimum sygnału. Sygnały ciśnienia P3, P3_1 oraz sygnały REO_1 i REO_2 mają charakter pomocniczy podczas analizy.

Do wyznaczenia punktów charakterystycznych sygnału bioimpedancyjnego REO określających zakres zmian impedancji związany ze zmianą objętości komory, konieczna jest jednoczasowa rejestracja sygnałów ciśnień P3 w króćcu wylotowym lub w komorze krwistej. Punkty 1 i 4 na sygnale bioimpedancyjnym REO (Rys. 5.22 a), odpowiadają skrajnym punktom plateau na przebiegu ciśnienia P3 w króćcu wylotowym. Określają one zakres zmian impedancji krwi związany z przemieszczaniem się membrany, a więc także ze zmianą objętości komory krwistej. Przy określaniu położenia punktów charakterystycznych 1 i 4 pomija się podokresy fazy wyrzutu charakteryzujące się dużymi zmianami ciśnienia. Oznaczenie punktów 1 i 4 polega na odnalezieniu skrajnych punktów odcinka sygnału pochodnej ciśnienia P3_1, na którym wartości amplitud sygnału są równe lub bliskie

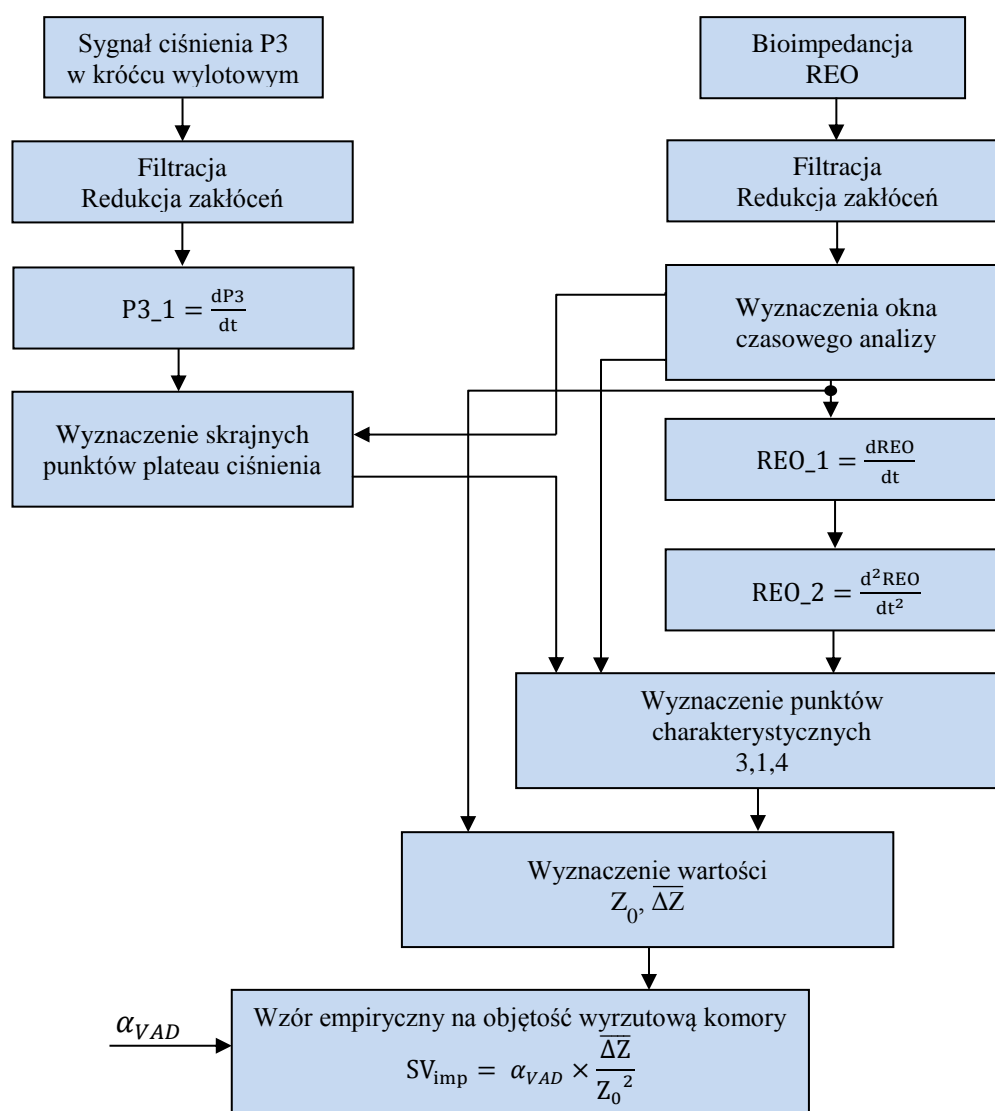
wartości 0. W przypadku braku jednoznacznie identyfikowalnego na sygnale P3_1, początku podokresu izobarycznego fazy wyrzutowej (Rys. 5.22 b), lub przy występujących zafalowaniach sygnału, do wyznaczenia punktu 1 wykorzystuje się inne charakterystyczne cechy sygnału REO, a w szczególności przegięcie sygnału widoczne na sygnale REO_2 jako lokalne minimum. Punkty charakterystyczne na sygnale pochodnej ciśnienia P3_1, wyznaczane są przy spełnieniu określonych warunków progowych dla odchylenia wartości amplitudy sygnału P3_1 od wartości zerowej na odcinku plateau. Punkt 1 na sygnale REO_2, wyznaczany jest przy spełnieniu określonego warunku progowej wartości amplitudy sygnału. Punkt 3 określony w minimum sygnału REO, wyznacza wartość impedancji bazowej Z_0 zależną od objętości napełnionej komory, parametrów hematologicznych krwi (głównie poziomu hematokrytu), temperatury i częstości pracy komory.

Poniższa tabela (Tab. 5.2) przedstawia znaczenie fizjologiczne punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym REO oraz odniesienie do cech sygnału ciśnienia i sygnału REO_2.

Tab. 5.2 Punkty charakterystyczne na sygnale REO, ich znaczenie fizjologiczne i odniesienie do sygnału ciśnienia.

Nazwa punktu	Znaczenie fizjologiczne	Cechy sygnału bioimpedancyjnego REO	Cechy sygnału ciśnienia w króćcu wylotowym
1	<ul style="list-style-type: none"> • koniec fazy wyrzutu krwi charakteryzującej się przepływem turbulentnym • początek fazy wyrzutu charakteryzującej się przepływem laminarnym; • początek podokresu izobarycznego fazy wyrzutowej 	<ul style="list-style-type: none"> • początek podokresu zmian impedancji związanych ze zmianą objętości komory; • punkt przegięcia na sygnale identyfikowalny jako minimum lokalne na sygnale REO_2; • zawsze po punkcie 3 	<ul style="list-style-type: none"> • początek plateau na przebiegu ciśnienia; • początek odcinka zerowych lub bliskich zeru wartości sygnału P3_1; • w niektórych przypadkach punkt trudno lub całkowicie nieidentyfikowalny
4	<ul style="list-style-type: none"> • zamykanie zastawki wylotowej; • koniec podokresu izobarycznego fazy wyrzutowej; • koniec fazy wyrzutu charakteryzującej się przepływem laminarnym 	<ul style="list-style-type: none"> • koniec podokresu zmian impedancji związanych ze zmianą objętości komory; • zawsze po punkcie 1 	<ul style="list-style-type: none"> • koniec plateau na przebiegu ciśnienia; • koniec odcinka zerowych lub bliskich zeru wartości sygnału P3_1
3	<ul style="list-style-type: none"> • komora napełniona krwią; • zamknięta zastawka wylotowa; • brak przepływu krwi przez komorę 	<ul style="list-style-type: none"> • minimum sygnału przed fazą wyrzutową; • wartość amplitudy sygnału (impedancja bazowa Z_0) zależna od objętości napełnionej komory, parametrów hematologicznych krwi, temperatury i częstości pracy komory 	

Punkty 2 i 7 na sygnale przepływu (Rys. 5.22), wyznaczone w trakcie eksperymentów, służyły do dokładnego określenia momentu rozpoczęcia i zakończenia fazy wyrzutu oraz do obliczenia referencyjnej wartości objętości wyrzutowej komory (z wykorzystaniem referencyjnego pomiaru fali przepływu). Punkt 7, dla zerowej wartości chwilowej przepływu, określa moment zakończenia fazy wyrzutu krwi z komory. Punkt 2, odpowiada momentowi rozpoczęcia fazy wyrzutu. W przedstawionym przykładzie (Rys. 5.22 a), punkt 2 jest przesunięty w prawo względem zerowej wartości chwilowej przepływu, ze względu na zafalowanie występujące przy całkowitym napełnieniu komory. Zafalowanie to wynika z niekorzystnych cech eksperymentalnego układu przepływowego, a jak wynika z badań przeprowadzonych na hybrydowym modelu układu obwodowego, w warunkach naturalnych nie będzie występowało.



Rys. 5.23 Schemat blokowy algorytmu analizy sygnału bioimpedancyjnego REO i obliczania objętości wyrzutowej komory wspomagania.

Autor, w ramach pracy doktorskiej, opracował oryginalne kryteria decyzyjne dla numerycznej identyfikacji fal na przebiegach sygnału bioimpedancyjnego REO oraz sygnału ciśnienia w króćcu wylotowym komory wspomagania, umożliwiające wyznaczenie punktów charakterystycznych 3, 1, 4. Podstawę dla tego opracowania stanowiły wiedza i wcześniejsze doświadczenia badawcze autora, związane z tworzeniem efektywnego algorytmu analizy sygnału kardioimpedancyjnego ICG. Ogólne działanie algorytmu zostało zobrazowane na schemacie blokowym, który przedstawia Rys. 5.23.

Dla wyznaczania objętości wyrzutowej komory wspomagania, istotne jest spostrzeżenie, że w trakcie trwania podokresu izobarycznego fazy wyrzutowej, następuje jedynie wypływ krwi z komory, a więc zmiana impedancji wiernie odzwierciedla zmiany objętości komory. W tym przypadku, nie występują zjawiska jednoczesnego dopływu i odpływu krwi, charakterystyczne dla pomiarów kardioimpedancyjnych, które powodują konieczność korygowania zanizonej zmiany impedancji ΔZ (Rys. 5.17). Dlatego oznaczanie objętości wyrzutowej komory wspomagania może być oparte wprost na sygnale bioimpedancyjnym REO.

Eksperymentalnie określoną relację, stanowiącą model do obliczenia objętości wyrzutowej komory krwistej, na podstawie oznaczonych na sygnale bioimpedancyjnym punktów charakterystycznych, przedstawia zależność:

$$SV_{imp} = \alpha_{VAD} \times \frac{\overline{\Delta Z}}{Z_0^2} \quad (5.5)$$

gdzie: SV_{imp} – objętość wyrzutowa komory krwistej,

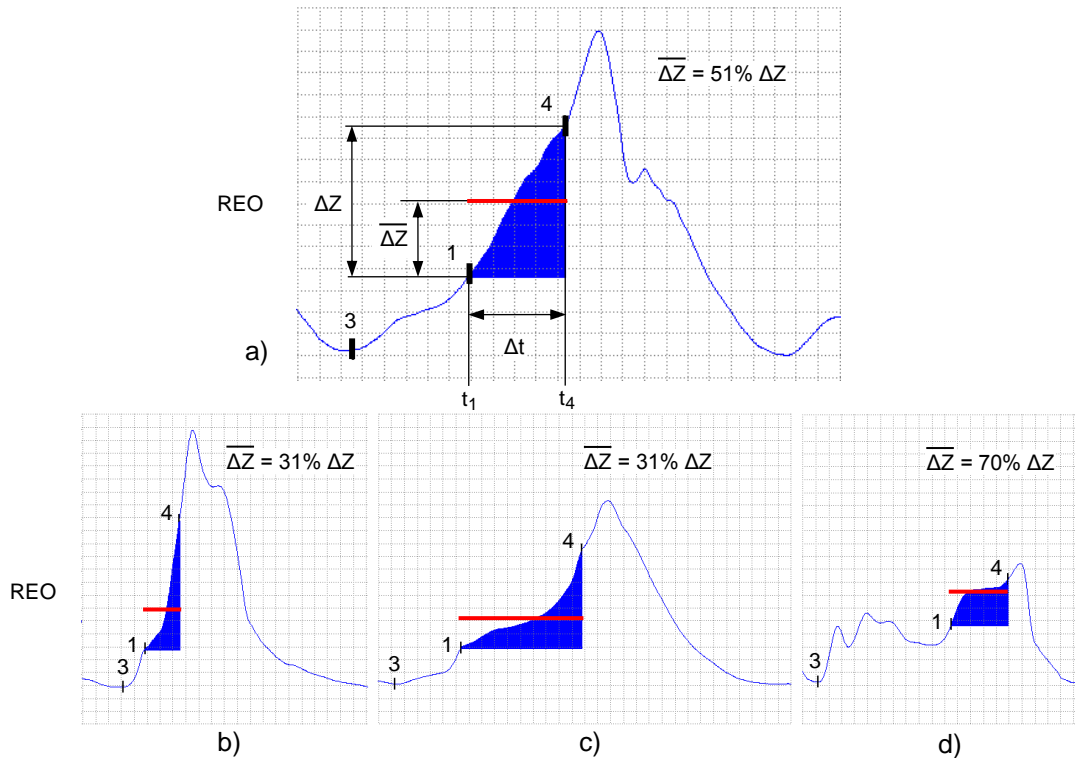
α_{VAD} – współczynnik kalibracyjny, zależny od parametrów układu przepływowego i poziomu hematokrytu, określane przy pracy komory ze znaną objętością wyrzutową np. w trybie całkowitego napełnienia – całkowity wyrzut,

$\overline{\Delta Z}$ – średni przyrost impedancji w trakcie fazy wyrzutowej krwi z komory krwistej, określane na podstawie punktów 1 i 4 na sygnale bioimpedancyjnym REO,

Z_0 – impedancja bazowa, określane przez wartość sygnału REO w punkcie 3.

Średni przyrost impedancji $\overline{\Delta Z}$, w trakcie fazy wyrzutowej krwi z komory krwistej, stanowi składnik wzoru (5.5), zawierający informację związaną ze zmianą objętości komory w trakcie trwania podokresu izobarycznego fazy wyrzutowej. Charakter zmian objętości

komory i związanych z nimi zmian mierzonej impedancji Z , zależy od sposobu sterowania komorą (wpływającego na stopień napełnienia i opróżnienia komory krwią), ciśnień w kaniulach wlotowej i wylotowej oraz częstości pracy komory. Przykłady zapisów cykli sygnału bioimpedancyjnego REO zarejestrowanych w różnych trybach pracy komory przedstawia Rys. 5.24.



Rys. 5.24 Sposób obliczania średniego przyrostu impedancji $\overline{\Delta Z}$. Przykłady wyznaczania $\overline{\Delta Z}$ dla cykli sygnału REO zarejestrowanych w różnych trybach pracy komory: całkowite napełnienie – niepełny wyrzut (a), częściowe napełnienie – pełny wyrzut (b), całkowite napełnienie – niepełny wyrzut (c), częściowe napełnienie – niepełny wyrzut (d).

Rys. 5.24 przedstawia również graficzną ilustrację przyjętego sposobu obliczania średniego przyrostu impedancji $\overline{\Delta Z}$. Sposób ten uwzględnia złożony charakter zmian objętości komory, co w przeciwieństwie do wykorzystania samego przyrostu impedancji ΔZ , znacząco wpływa na dokładność wyznaczania objętości wyrzutowej komory wspomaganą. Na Rys. 5.24 umieszczono obliczone stosunki wartości $\overline{\Delta Z}$ do ΔZ , dla przedstawionych cykli pracy komory.

Średni przyrost impedancji $\overline{\Delta Z}$ traktuje się jako wartość średnią sygnału impedancji Z w okresie czasu od t_1 do t_4 , co można zapisać w postaci wzoru:

$$\overline{\Delta Z} = \frac{1}{t_4 - t_1} \int_{t_1}^{t_4} (Z(t) - Z(t_1)) dt \quad (5.6)$$

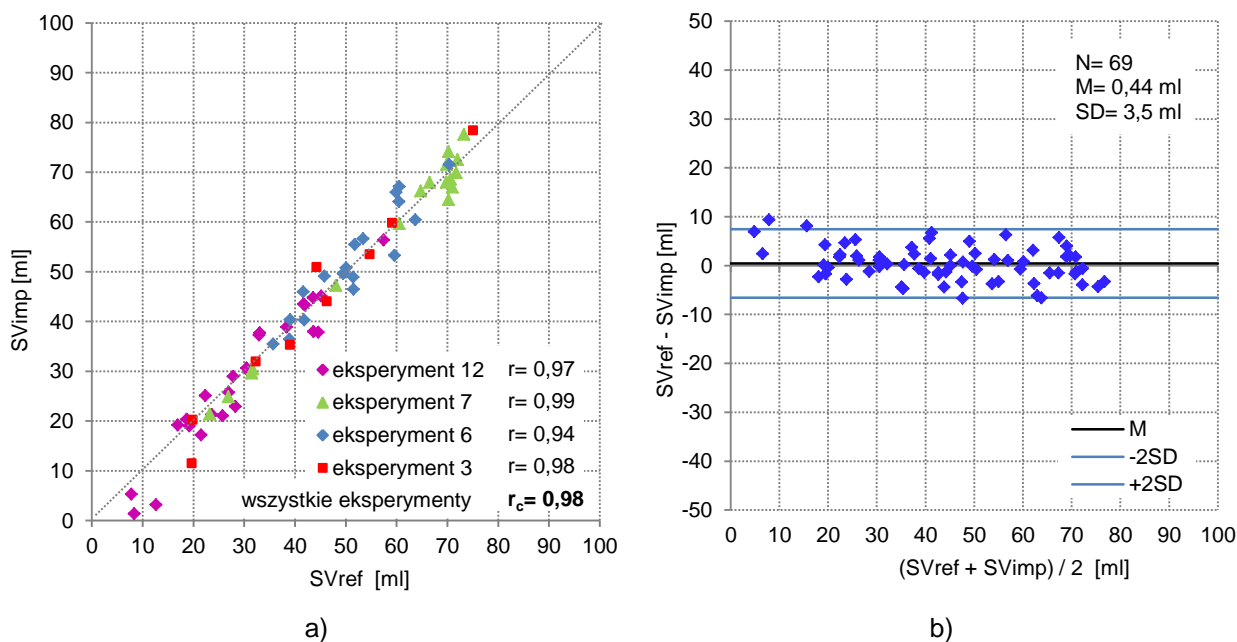
W przypadku sygnałów dyskretnych, średni przyrost impedancji $\overline{\Delta Z}$ oblicza się wykorzystując wzór:

$$\overline{\Delta Z} = \frac{1}{n_4 - n_1} \sum_{n=n_1}^{n_4} (Z[n] - Z[n_1]) \quad (5.7)$$

gdzie: n – numer próbki sygnału,

n_1, n_4 – numery próbek odpowiadające chwilom czasu t_1 i t_4 .

Wykorzystując opracowany przez autora rozprawy algorytm analizy sygnału bioimpedancyjnego, zarejestrowanego jako impedancja części krwistej komory wspomagania i stosując wyznaczony wzór (5.5), obliczono objętość wyrzutową SV_{imp} komory dla $N=69$ zapisów sygnałów zgromadzonych podczas eksperymentów [47]. Wszystkie zapisy wykonane były przy użyciu laboratoryjnego modelu przepływowego in-vitro, przy różnych konfiguracjach układu przepływowego i różnym hematokrycie oraz różnych objętościach wyrzutowych komory. Uzyskane wyniki przedstawiono na Rys. 5.25.



Rys. 5.25 Wykres korelacji objętości wyrzutowej komory SV_{imp} zmierzonej metodą impedancyjną w odniesieniu do wartości referencyjnej SV_{ref} uzyskanej metodą ultradźwiękową (a) oraz wykres Blanda-Altmana (b).

Na Rys. 5.25 a) umieszczono wykres korelacji wartości objętości wyrzutowej SV_{imp} z referencyjnymi wartościami objętości SV_{ref} obliczonymi na podstawie sygnału FLOW z ultradźwiękowego miernika objętościowego natężenia przepływu. Współczynniki korelacji wyznaczone dla wyników z poszczególnych eksperymentów, różnią się od siebie i przyjmują

wartości, od $r = 0,94$ dla wyników z eksperymentu 6, do $r = 0,99$ dla wyników z eksperymentu 7. Dla wszystkich wyników łącznie, uzyskano wysoką wartość współczynnika korelacji $r_c = 0,98$.

Na Rys. 5.25 b) przedstawiono wykres Blanda-Altmana różnic w wartościach objętości wyrzutowych wyznaczonych metodą impedancyjną i na podstawie pomiaru referencyjnego. Wartość średnia różnic w wartościach objętości wyrzutowych wyniosła $M=0,44\text{ml}$, a odchylenie standardowe wyników od wartości średniej wyniosło $SD = 3,5 \text{ ml}$. Największe błędy pomiaru występują dla małych wartości objętości wyrzutowej. Można to uzasadnić bardzo małą amplitudą zmian impedancji i zwiększonym wpływem turbulencji przepływu, w podokresach wyrzutu charakteryzujących się dużymi zmianami ciśnienia w komorze.

Opisane laboratoryjne badania eksperymentalne wykazały, że możliwe jest wykorzystanie okresowych zmian sygnału bioimpedancyjnego, wynikających ze zmian objętości komory VAD, do oznaczenia jej objętości wyrzutowej. Amplituda fali impedancji w fazie napełniania i wyrzutu koreluje z objętością krwi w komorze. Jednak dynamiczne zmiany ciśnienia podczas otwierania i zamykania zastawek powodują powstawanie przepływu turbulentnego. W podokresach otwierania i zamykania zastawek sygnał bioimpedancyjny REO nie może być wykorzystywany do oceny objętości komory. Wyniki badań wskazują, że wiarygodna ocena objętości komory możliwa jest jedynie, gdy cykl pracy biologicznego serca oraz komory wspomagającej będą zsynchronizowane oraz fazy wyrzutu nie będą się czasowo pokrywały.

Opracowany na podstawie danych eksperymentalnych algorytm analizy sygnału bioimpedancyjnego, umożliwia oznaczanie punktów charakterystycznych na tym sygnale, określających zakres zmian impedancji związany ze zmianą objętości komory. Uzyskane w ten sposób dane pomiarowe umożliwiają obliczenie wartości objętości wyrzutowej dla każdego cyklu pracy komory. Na uwagę zasługuje duża zgodność wyników uzyskanych metodą bioimpedancyjną w odniesieniu do pomiarów referencyjnych. Fakt ten potwierdza, że został wypracowany właściwy algorytm oznaczania punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym oraz zaproponowano poprawny wzór empiryczny do obliczania objętości wyrzutowej. Jednak do ostatecznego potwierdzenia możliwości wykorzystania tej metody, konieczne było przeprowadzenie eksperymentów na żywym obiekcie, gdy komora wspomaga naturalne serce w rzeczywistym układzie naczyniowym.

6. Badania eksperymentalne in-vivo na zwierzęciu

6.1. Konstrukcja układu pomiarowego

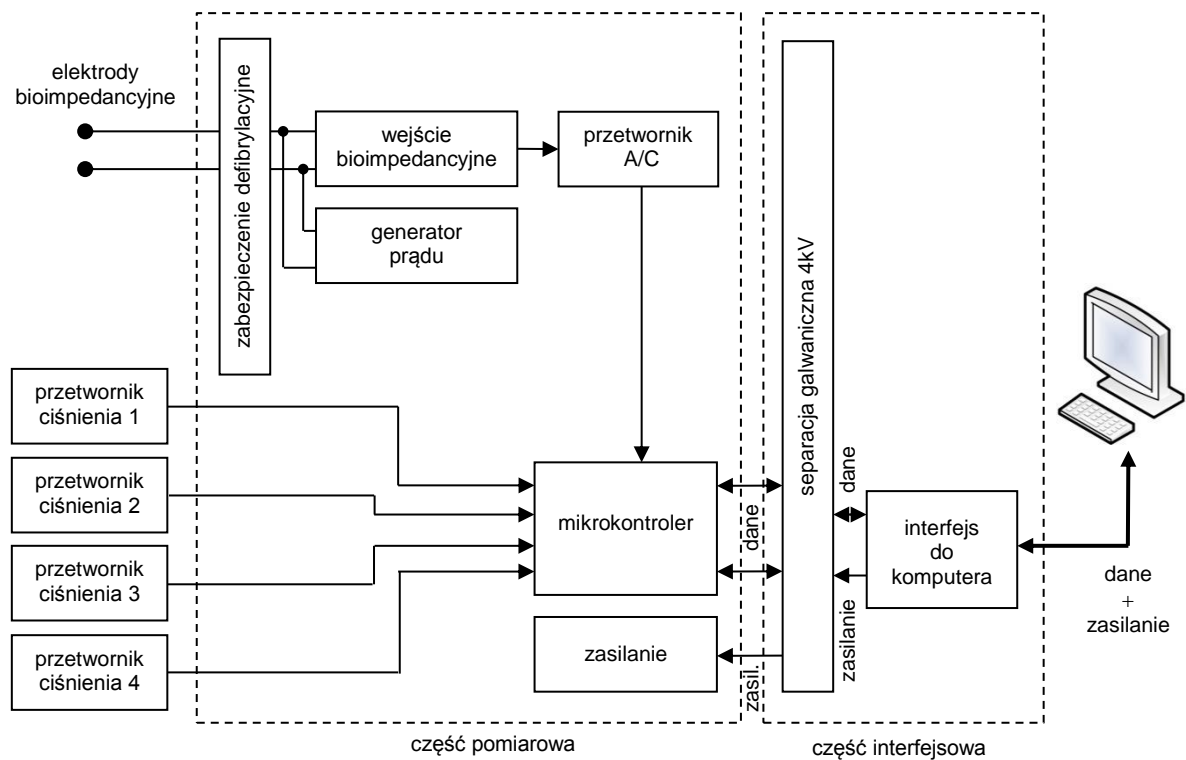
Na potrzeby prowadzonych eksperymentów weryfikujących omawianą metodę pomiarową, opracowano dedykowany układ pomiarowy, umożliwiający akwizycję i pomiar sygnału bioimpedancyjnego, mierzonego pomiędzy pierścieniami zastawek komory wspomagającej i umożliwiający pomiar czterech wartości ciśnień. Układ akwizycji sygnału bioimpedancyjnego jest przedmiotem uzyskanego patentu pt. „Sposób pomiaru sygnału elektrycznej impedancji krwi oraz układ pomiarowy sygnału elektrycznej impedancji krwi”, nr patentu. 227044 [97]. Autor pracy jest jednym ze współautorów patentu. Główna część tego patentu, obejmująca sam układ pomiarów bioimpedancyjnych, stanowi oryginalne opracowanie autora. Pozostałe elementy układu pomiarowego zostały opracowane przez mgr. inż. Jana Mochę. Cały układ pomiarowy, zawiera również bezopóźnieniowy detektor zespołów ORS, wykorzystywany do synchronizacji pracy komory wspomaganie z rytmem naturalnego serca. Detektor QRS jest przedmiotem uzyskanego patentu pt.: „Bezopóźnieniowy sposób detekcji zespołów QRS i miniaturowy detektor zespołów QRS, głównie do synchronizacji pracy urządzeń wspomagających”, nr patentu 219347 [98]. Współautorem tego patentu jest również autor omawianej pracy doktorskiej.

Przy opracowywaniu układu pomiarowego przyjęto założenie, że będzie on montowany bezpośrednio na czaszy pneumatycznej komory wspomaganie. Stąd sygnał bioimpedancyjny będzie transmitowany łączem szeregowym do jednostki sterującej komory. Układ pomiarowy składa się z dwóch części: pomiarowej oraz interfejsowej.

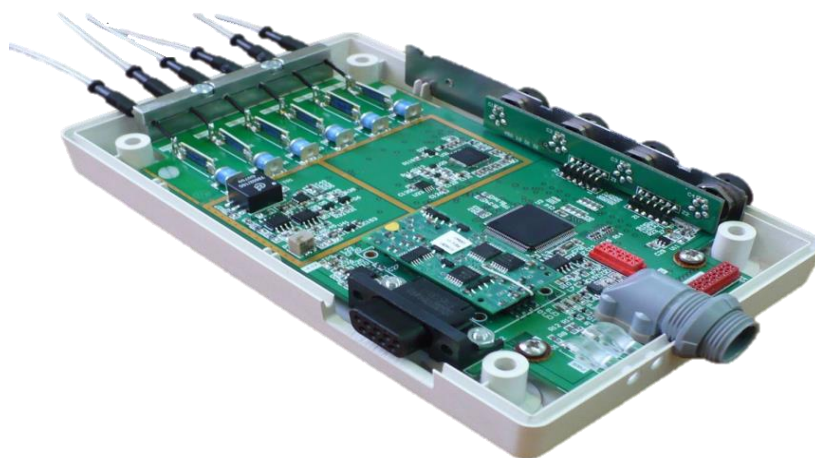
Przyjęto założenie, że układ będzie posiadał część aplikacyjną typu CF spełniającą wymagania bezpieczeństwa pacjenta zgodnie z normą PN-EN 60601-1 [154]. Część aplikacyjną układu tworzą pierścienie zastawek (galwanicznie połączone z sercem pacjenta) oraz czujniki ciśnienia krwi.

Część interfejsowa musi posiadać barierę galwaniczną z izolacją wzmocnioną o wytrzymałości minimalnej 4 kV, separującą część aplikacyjną od komputera PC i obwodów sieciowych. Schemat blokowy układu pomiarowego przedstawiono na Rys. 6.1.

Układem nadrzędnym, sterującym pracą torów pomiarowych oraz odpowiedzialnym za kondycjonowanie sygnałów w postaci cyfrowej, oraz ich wysyłanie poprzez łącze szeregowe do części interfejsowej, jest mikrokontroler MSP430F5438A rodziny MSP430 firmy Texas Instruments [155].



Rys. 6.1 Schemat blokowy układu pomiarowego.

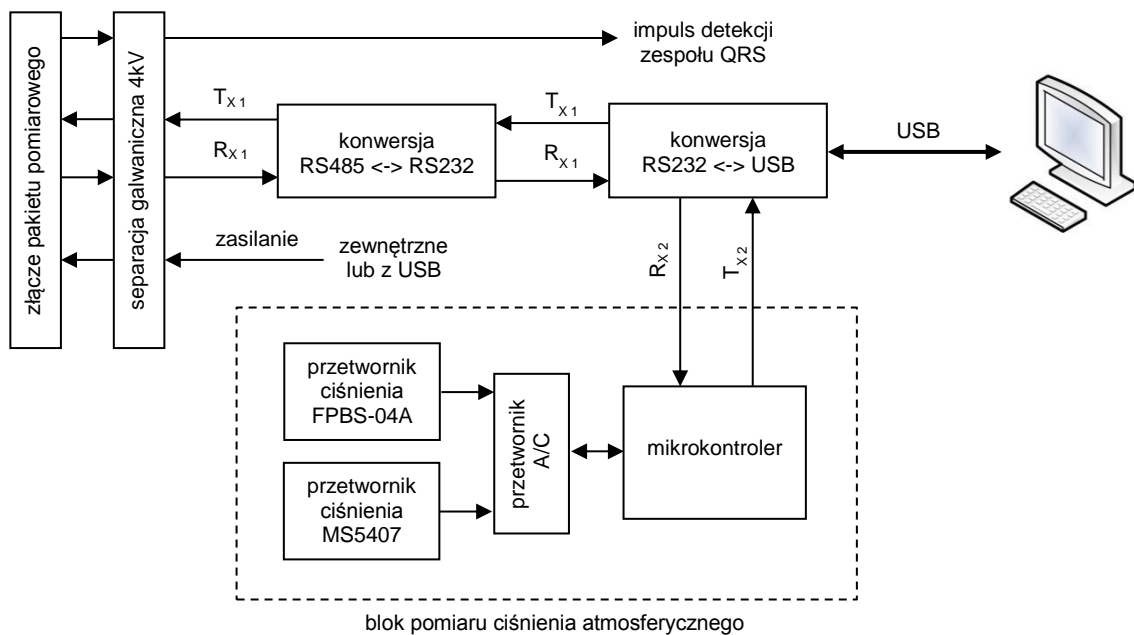


Rys. 6.2 Widok zmontowanej części pomiarowej.

Kanały pomiarów bioimpedancyjnych wyposażono w zabezpieczenie przed skutkami działania impulsu defibrylującego. Zabezpieczenie zbudowane jest typowo i składa się z dwóch stopni ograniczających, z czego pierwszy zawiera iskrowniki gazowe, zaś drugi elementy półprzewodnikowe. Moduł pomiarowy wyposażony został w przewody umożliwiające podłączenie do pierścieni zastawek (tor pomiarów bioimpedancyjnych) oraz podłączenie do elektrod EKG, jak również złącza umożliwiające

podłączenie czterech zintegrowanych czujników ciśnienia. Widok zmontowanej części pomiarowej przedstawiono na Rys. 6.2.

Schemat blokowy części interfejsowej przedstawiono na Rys. 6.3. Podłączenie do komputera zrealizowano z wykorzystaniem standardowego portu USB 2.0. Układ pomiarowy zasilany jest wprost z portu USB komputera.



Rys. 6.3 Schemat blokowy części interfejsowej.

W część interfejsową wbudowano ponadto układ pomiaru ciśnienia atmosferycznego, niezbędny do korekcji mierzonego ciśnienia absolutnego do wartości ciśnienia względnego. Układem sterującym pomiarami ciśnienia atmosferycznego jest mikrokontroler MSP430F2132 rodziny MSP430 firmy Texas Instruments [155]. Dane z części pomiarowej sygnału bioimpedancyjnego oraz dane z pomiaru ciśnienia atmosferycznego transmitowane są do komputera z wykorzystaniem jednego portu USB, przy czym transmisja odbywa się dwoma niezależnymi strumieniami danych. Do realizacji tej funkcji został wykorzystany specjalizowany konwerter interfejsu RS-232 (dwa niezależne kanały) na interfejs USB 2.0, układ FT2232H firmy FTDI [156]. Wartość zmierzonego ciśnienia absolutnego jest przetwarzana na wartość ciśnienia względnego przez aplikację pracującą na komputerze PC, wykorzystywaną do wizualizacji rejestrowanych sygnałów. Część interfejsowa wyposażona została w złącze do przesyłania sygnału synchronizującego ze sterownika POLPDU. Widok części interfejsowej przedstawiono na Rys. 6.4.



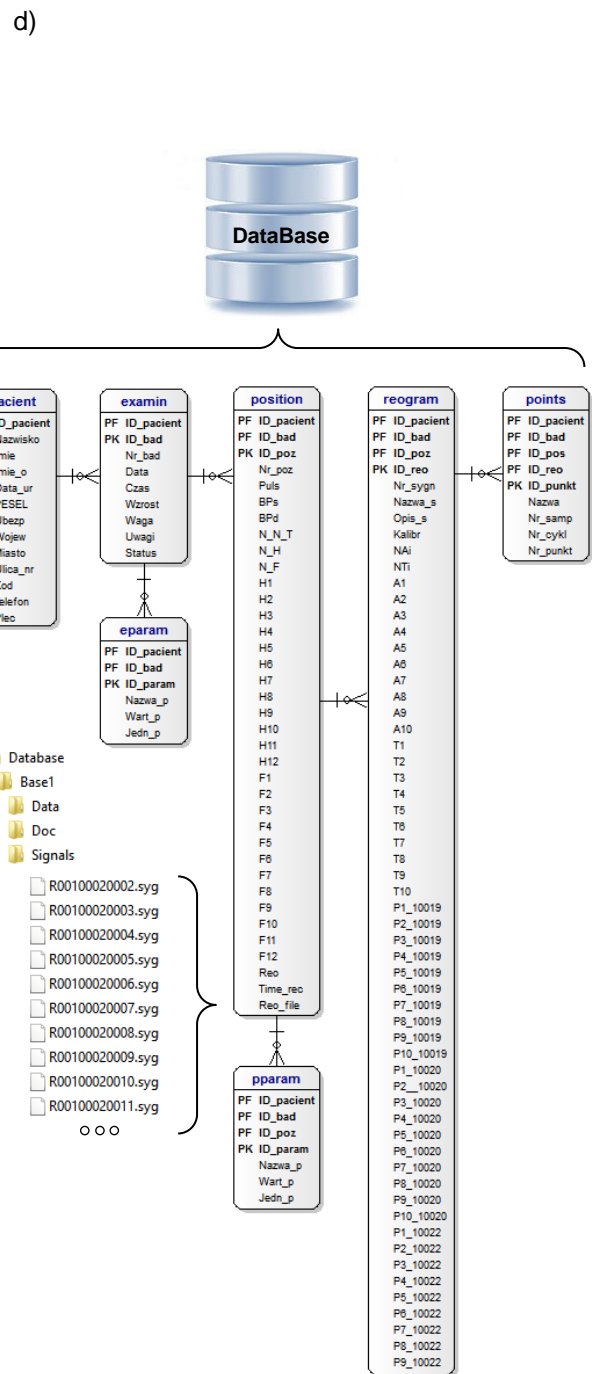
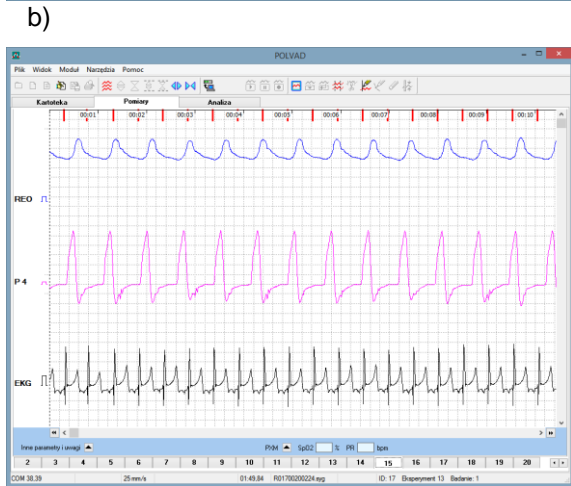
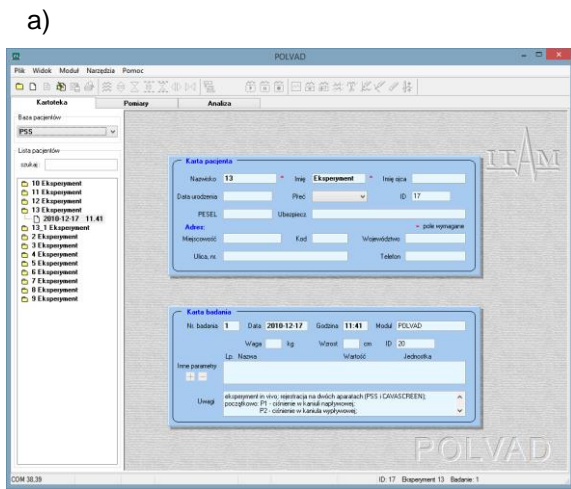
Rys. 6.4 Widok zmontowanej części interfejsowej

Opracowany układ pomiarowy został poddany badaniom bezpieczeństwa elektrycznego w akredytowanym laboratorium LAB-ITAM. Wartości zmierzonych prądów upływu w odniesieniu do wymagań normy PN-EN 60601-1 [154] przedstawiono w Tab. 6.1.

Tab. 6.1 Zmierzone wartości prądów upływu układu pomiarowego.

Norma Pomiar	Tory pomiarowe				
	REO1	REO2	P1	P2	P3
Prąd pacjenta w stanie normalnym [μA]	$\frac{10}{2,5}$	$\frac{10}{2,5}$	$\frac{10}{0,1}$	$\frac{10}{0,1}$	$\frac{10}{0,1}$
Prąd pacjenta w stanie uszkodzenia [μA]	$\frac{50}{13}$	$\frac{50}{13}$	$\frac{50}{3}$	$\frac{50}{2}$	$\frac{50}{2}$
Prąd całkowity pacjenta [μA]	$\frac{50}{2,5}$				
Prąd całkowity w stanie uszkodzenia [μA]	$\frac{100}{13}$				
Prądy cząstkowe [μA]	$\frac{10}{2,5}$	$\frac{10}{2,5}$	$\frac{10}{0,1}$	$\frac{10}{0,1}$	$\frac{10}{0,1}$
Prąd funkcji w stanie uszkodzenia [μA]	$\frac{100}{13}$		3	3	3

W ramach pracy doktorskiej wykorzystano specjalistyczne autorskie oprogramowanie BioimpCO, służące do rejestracji, archiwizacji, wizualizacji oraz wstępnej analizy mierzonych sygnałów. Opracowane przez autora pracy oprogramowanie umożliwia prezentację wybranych sygnałów na tle siatki ortogonalnej, pomiar wybranych parametrów czasowych oraz realizację algorytmów cyfrowego przetwarzania sygnałów. Rejestrowane sygnały zapisywane były w bazie danych, co umożliwiało ich późniejszą analizę.

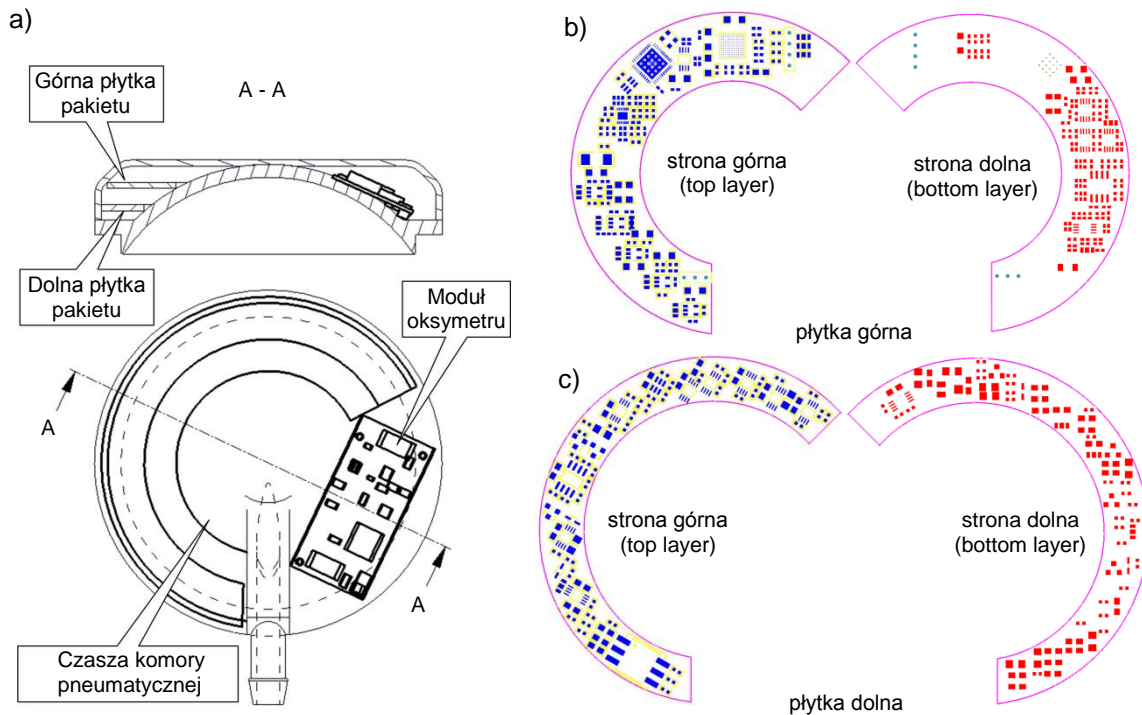


Rys. 6.5 Program BioimpCO do rejestracji, archiwizacji, wizualizacji i analizy sygnałów: okno kartoteki badań (a), okno rejestracji sygnałów (b) zapisy z eksperymentu na żywym obiekcie, okno analizy sygnałów(c), struktura bazy danych (d).

Przed przeprowadzeniem eksperymentu na żywym obiekcie, wykonano kalibrację wszystkich torów pomiarowych oraz weryfikację poprawności prezentacji i archiwizacji wyników pomiarów.

6.1.1. Analiza możliwości zintegrowania układu pomiarowego z komorą wspomagania

W przyjętych założeniach konstrukcyjnych pakiet elektroniki ma być montowany bezpośrednio na czaszy pneumatycznej komory POLVAD-EXT. Przeprowadzono więc analizę możliwości wykorzystania dostępnego obszaru do montażu pakietu elektronicznego. Wynik przeprowadzonej analizy przedstawiono na Rys. 6.6



Rys. 6.6 Analiza możliwości zabudowy pakietu pomiarowego na czaszy pneumatycznej komory wspomagania: położenie pakietu elektronicznego oraz modułu oksymetru (a), rozmieszczenie elementów na płytce górnej (b) oraz na płytce dolnej (c) pakietu pomiarowego.

Zaproponowano wykonanie pakietu elektroniki w postaci dwóch płytek drukowanych umieszczonych nad sobą. Płytki drukowane mają kształt pierścieni z wycięciem na króciec powietrzny i opcjonalny moduł oksymetru. Na podstawie opracowanego układu pomiarowego z bioimpedacyjnym pomiarem objętości wyrzutowej oraz pomiarem wartości czterech ciśnień, dokonano wstępnego rozłożenia elementów na powierzchni płytek drukowanych. Założono dwustronne rozmieszczenie elementów na płytkach, z uwzględnieniem maksymalnej możliwej ich wysokości. Górna płytka ma szerokość 16 mm, natomiast dolna 10 mm. Zaprezentowane rozwiązania stanowią studium realizowalności układu pomiarowego bezpośrednio na czaszy pneumatycznej komory POLVAD-EXT. Nie uwzględniają one sposobu mechanicznego i elektrycznego połączenia obu pakietów, doprowadzenia sygnałów zewnętrznych oraz kwestii montażu mechanicznego pakietu pomiarowego do komory.

6.2. Walidacja metody pomiaru objętości wyrzutowej w eksperymencie na zwierzęciu

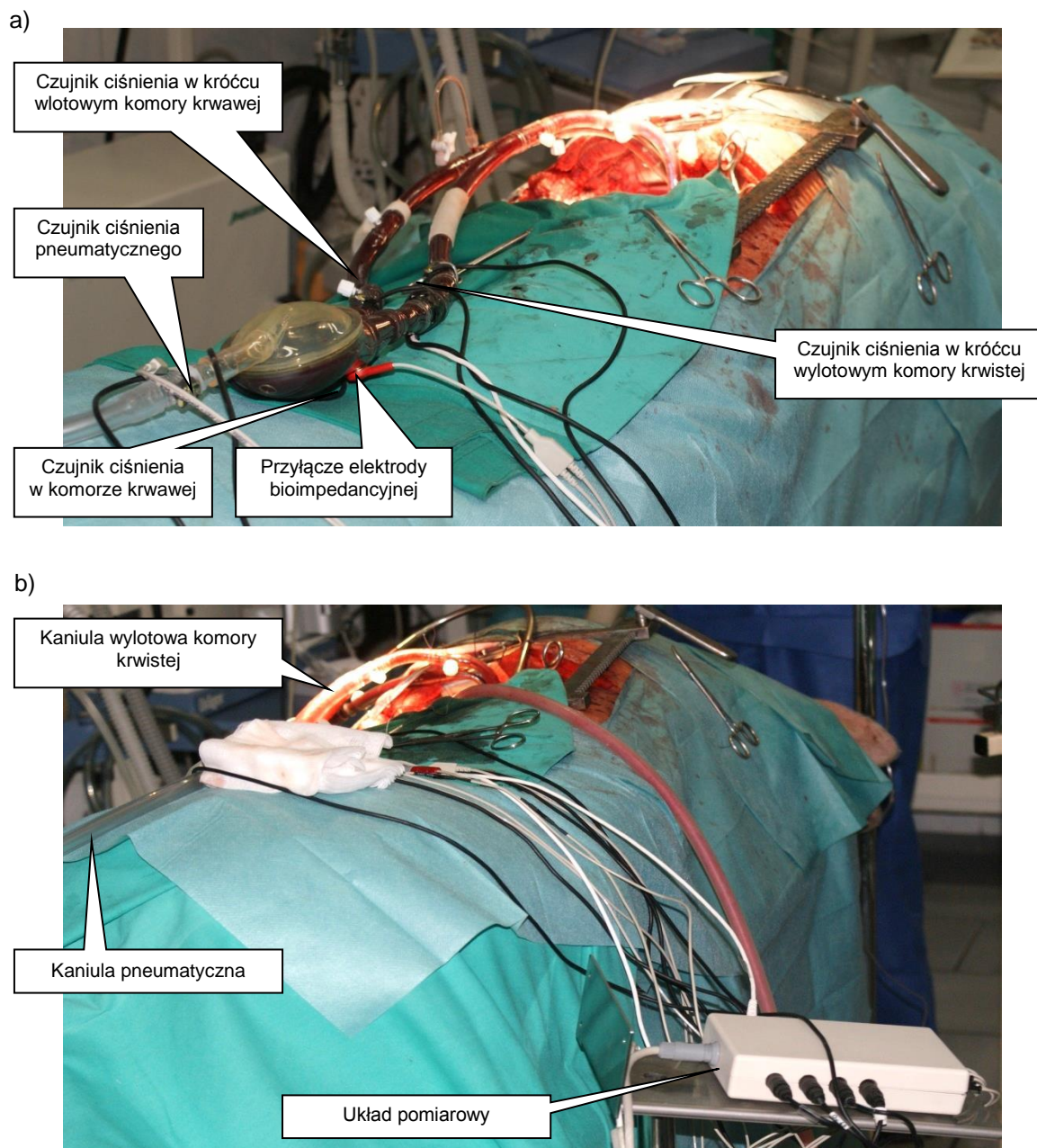
Weryfikację metody pomiaru objętości wyrzutowej przeprowadzono podczas eksperymentu na żywym obiekcie. Wymaganą zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań uzyskał koordynator Programu „Polskie Sztuczne Serce”, Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi. Eksperyment przeprowadzono w Instytucie Zootechniki – Państwowym Instytucie Badawczym w Krakowie-Balicach, na świni o masie około 100 kg. Eksperyment miał kluczowe znaczenie ze względu na weryfikację parametrów metrologicznych poszczególnych torów pomiarowych oraz walidację opracowanej metody bioimpedancyjnego pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomaganą, w warunkach rzeczywistych, trudnych do zamodelowania w eksperymentach na laboratoryjnych stanowiskach przepływowych.

Do celów eksperymentu przystosowano komorę POLVAD-EXT, poprzez wbudowanie separowanego, zintegrowanego czujnika ciśnienia w części krwawej komory oraz nieseparowanego, zintegrowanego czujnika ciśnienia w części powietrznej komory (Rys. 4.8 d). Pomiar ciśnienia w króćcach dolotowym i wylotowym, realizowany był z wykorzystaniem króćców pomiarowych (łączników) z wbudowanymi zintegrowanymi separowanymi czujnikami ciśnienia (Rys. 4.8 c). W celu przeprowadzenia pomiarów bioimpedancyjnych, pierścienie zastawek zostały wyposażone w specjalne przyłącza (Rys. 4.8 d), umożliwiło to podłączenie przewodów z układu pomiarowego.

Układ pomiarowy, poza wyżej opisanymi torami pomiarowymi, posiadał możliwość rejestracji sygnału z referencyjnego miernika przepływu Transonic TS206, z sondami ME-PXL nakładanymi na kaniule (niepewność pomiaru 5 %) [151]. Sygnał synchronizujący z detektora zespołów QRS podłączono do jednostki sterującej pracą komory wspomagającej POLPDU, uzyskując możliwość asynchronicznej i synchronicznej pracy komory względem naturalnego serca. Przy pracy synchronicznej, jednostka sterująca realizuje opóźnienie fazy tłoczenia względem wystąpienia opadającego zbocza impulsu synchronizującego, o określony procent czasu trwania poprzedniego cyklu pracy serca. Moduł pomiarowy umieszczono obok stołu operacyjnego. Nasierdziowe elektrody EKG połączone były z modułem przewodami o długości około 90 cm.

Przeprowadzenie eksperymentu, z implantacją komory wspomaganą zwierzęciu, wymagało wykonania następujących czynności kardiochirurgicznych, ze wsparciem anestezjologicznym i z zabezpieczeniem przez lekarza weterynarii:

- znieczulenie ogólne zwierzęcia trój etapowe: premedykacja, infuzyjna indukcja znieczulenia ogólnego, prowadzenie wziewnego znieczulenia ogólnego,
- wentylacja mechaniczna prowadzona przy standardowych parametrach – częstość oddechów 12/min, objętość oddechowa 7 ml/kg masy ciała, zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej – $(FiO_2) = 0,3$,
- przygotowanie pola operacyjnego: wygolenie i dezynfekcja,
- założenie wkłucia głębokiego do żyły szyjnej zewnętrznej,
- założenie elektrod EKG na skórę, sondy pomiaru temperatury do nosa oraz sondy pomiaru saturacji SpO_2 na język zwierzęcia; parametry życiowe były monitorowane w sposób ciągły na kardiomonitorze FX 2000P (Emtel) [157],
- podłączenie czujników do pomiarów ciśnienia tętniczego i centralnego ciśnienia żylnego metodą krwawą,
- podanie heparyny dożylnie w dawce początkowej 10000 jednostek, kolejne dawki podawane były dożylnie pod kontrolą wskaźnika ACT (aktywny czas krzepnięcia),
- otwarcie klatki piersiowej poprzez torakotomię boczną lewostronną z usunięciem IV żebra; przed nacięciem skóry podanie środka przeciwbólowego i środka zwiotczającego; otwarcie worka osierdziowego,
- założenie elektrod nasierdziowych EKG,
- implantacja komory wspomagającej w taki sposób, aby możliwe było wspomaganie prawej komory serca ($RA \rightarrow PA$), następnie pod koniec eksperymentu przepięto kaniulę wlotową sztucznej komory do lewego przedsionka serca ($LA \rightarrow PA$); widok układu eksperymentalnego z zaimplantowaną komorą wspomagającą oraz czujnikami i układem pomiarowym przedstawiono na Rys. 6.7,
- przeprowadzenie pomiarów i rejestracji sygnałów,
- zakończenie doświadczenia i humanitarne zakończenie życia zwierzęcia, przez podanie preparatu wywołującego ośrodkowe zatrzymanie akcji serca i oddechu.

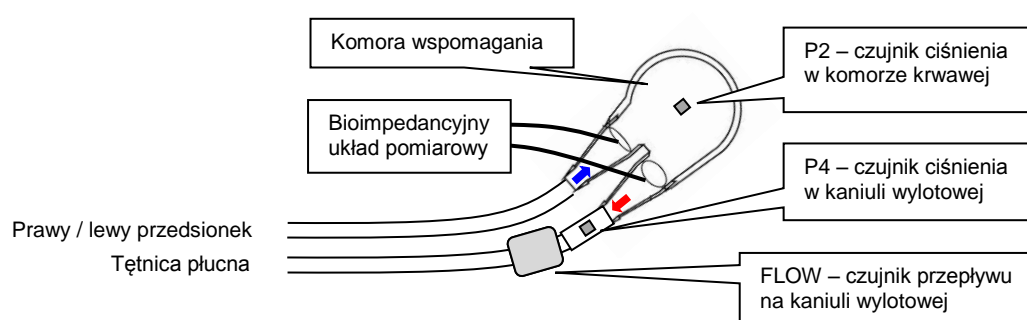


Rys. 6.7 Widok zaimplantowanej komory wspomagającej (a) z układem pomiarowym (b).

Wyniki badań na laboratoryjnym układzie przepływowym in-vitro wykazały, że możliwe jest uzyskanie wiarygodnych pomiarów objętości wyrzutowej komory wspomaganie przy wykorzystaniu metody bioimpedancyjnej. Uzyskano dużą zgodność wyników w odniesieniu do pomiarów referencyjnych. Jednak, wnioski wynikające z eksperymentów na układzie przepływowym, wskazywały na konieczność walidacji metody podczas eksperymentu in-vivo na żywym obiekcie, gdy komora wspomaga naturalne serce w rzeczywistym układzie naczyniowym.

W szczególności celem badań in-vivo było:

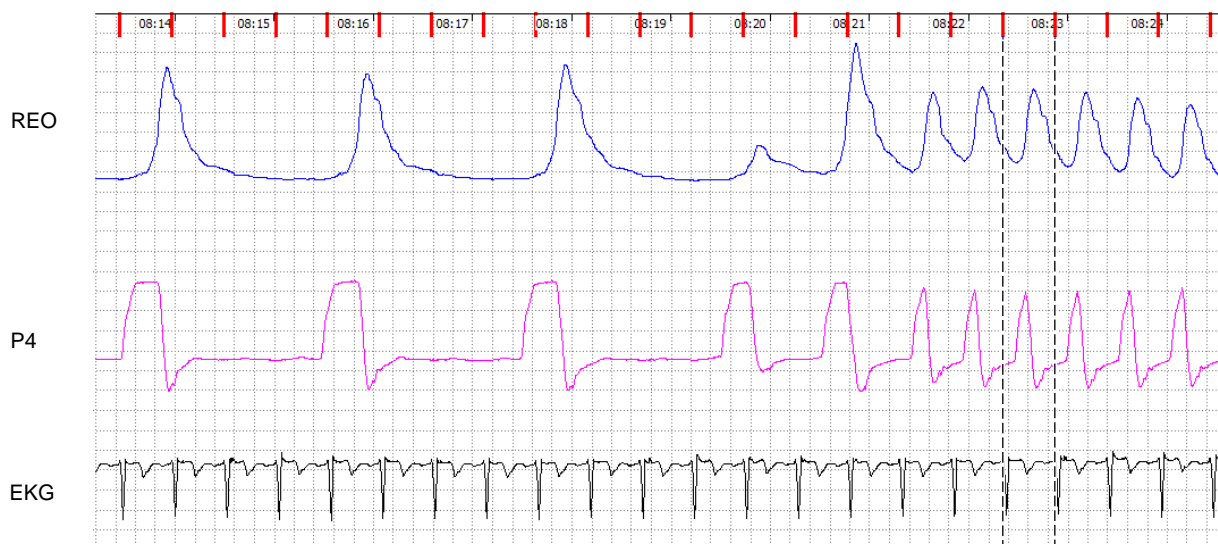
- zbadanie sygnałów ciśnienia i sygnału bioimpedancyjnego pod kątem występowania oscylacji na początku fazy wyrzutowej i bezpośrednio przed zamknięciem zastawki wylotowej, zarejestrowanych w laboratoryjnym układzie przepływowym,
- zbadanie wpływu naturalnego serca na sygnały uzyskiwane z komory wspomaganie przy pracy synchronicznej i po rozsynchronizowaniu cyklu pracy komory i naturalnego serca,
- weryfikacja dokładności oznaczania objętości wyrzutowej komory wspomaganie w odniesieniu do pomiaru referencyjnego.



Rys. 6.8 Schemat blokowy fragmentu układu przepływowego z komorą VAD podczas eksperymentu in-vivo.

Fragment układu pomiarowego związany z pomiarami impedancyjnymi, zastosowany podczas eksperymentu in-vivo na żywym obiekcie, przedstawia Rys. 6.8.

Podczas eksperymentu uzyskano zapisy sygnałów zarówno przy rozsynchronizowaniu cyklu pracy komory wspomaganie w stosunku do rytmu naturalnego serca, jak również podczas pracy synchronicznej (Rys. 6.9). Znaczniki nad zapisami oznaczają momenty detekcji początków zespołów QRS. Do analizy sygnału bioimpedancyjnego rejestrowanego z pierścieni zastawek, wykorzystywany był zapis sygnału ciśnienia P2 w komorze krwistej, ciśnienia P4 w kaniuli wylotowej oraz przepływu FLOW w kaniuli wylotowej. Ciśnienia P2 i P4 alternatywnie, służą do określenia faz cyklu pracy komory i oznaczenia punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym. Sygnał FLOW z przepływomierza umożliwia obliczenie referencyjnej wartości objętości wyrzutowej komory. Sygnał synchronizujący S z detektora zespołów QRS, doprowadzony został do sterownika komory. Wyrzut komory wspomaganie został opóźniony w stosunku do początku zespołu QRS, o 20 % czasu trwania cyklu pracy serca (okresu R-R).



Rys. 6.9 Fragment zapisu sygnałów przy asynchronicznej i synchronicznej pracy naturalnego serca i komory wspomaganą. Linie pionowe określają cykl pracy synchronicznej.

Wyniki eksperymentu przeprowadzonego na stanowisku przepływowym, podczas którego zasymulowano wpływ biologicznego serca na sygnały uzyskiwane z komory wspomagającej, wskazywały, że uzyskanie wiarygodnych pomiarów objętości wyrzutowej komory wspomagającej możliwe jest jedynie w trybie pracy synchronicznej. W trybie tym cykl pracy biologicznego serca oraz komory wspomagającej są zsynchronizowane, a fazy wyrzutu nie pokrywają się czasowo.

Sygnal ciśnienia z kaniuli wylotowej jest wykorzystywany do oznaczania na sygnale bioimpedancyjnym punktów charakterystycznych, niezbędnych do obliczenia objętości wyrzutowej komory. W przypadku eksperymentów na stanowisku przepływowym, sygnał ciśnienia wykazywał zafalowania na początku fazy wyrzutowej i bezpośrednio przed zamknięciem zastawki wylotowej. Zjawiska te, występujące odpowiednio przy całkowitym napełnianiu komory i przy całkowitym wyrzucie, w znaczący sposób utrudniają analizę sygnałów i wpływają na dokładność pomiarów objętości wyrzutowej. Prostota eksperymentalnego układu przepływowego, a zwłaszcza sposób symulowania oporu obwodowego może być przyczyną tych niekorzystnych zjawisk. Hipotezę tę potwierdzały zapisy ciśnień uzyskane podczas eksperymentu z wykorzystaniem hybrydowego modelu układu krążenia [144][145]. Niestety, ze względu na budowę tego modelu, nie było możliwe wykorzystanie w tym eksperymencie naturalnej krwi, a co za tym idzie wykonanie zapisów bioimpedancyjnych i obliczenie objętości wyrzutowej.

Podczas eksperymentu in-vivo, z powodu problemów z trwałym obniżeniem częstości rytmu serca zwierzęcia, uzyskano stosunkowo krótkie zapisy sygnałów podczas pracy

synchronicznej. Udało się natomiast zarejestrować więcej zapisów w trakcie, gdy serce biologiczne i komora wspomagania nie były z sobą zsynchronizowane. Częstość rytmu serca zwierzęcia znacznie wtedy przewyższała ustawiony w sterowniku okres pracy komory. Zestawienie czterech zapisów zarejestrowanych podczas różnych cykli pracy komory przedstawia Rys. 6.10. Przedstawione zapisy zawierają: sygnał bioimpedancyjny REO, ciśnienie w kaniuli wylotowej P4, elektrokardiogram zwierzęcia EKG, przepływ w kaniuli wylotowej FLOW oraz sygnał synchronizacji S z detektora zespołów QRS.



Rys. 6.10 Porównanie kształtów sygnałów zarejestrowanych podczas różnych cykli pracy komory. Linie pionowe określają cykl pracy synchronicznej.

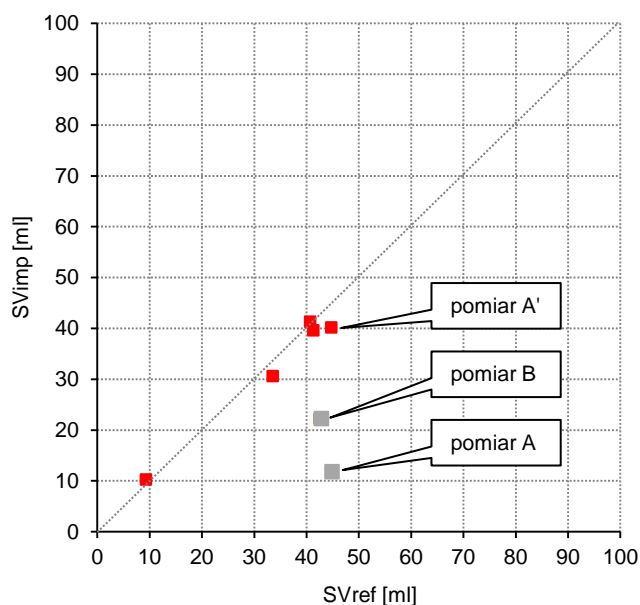
Trzy pierwsze zapisy (Rys. 6.10 a, b, c) zarejestrowano podczas pracy asynchronicznej, natomiast ostatni zapis (Rys. 6.10 d) to fragment, gdy praca komory była zsynchronizowana z naturalnym sercem zwierzęcia. Pomimo różnych kształtów i amplitud sygnałów bioimpedancyjnych wyraźnie widać, że praca serca naturalnego nie powoduje zniekształceń na sygnałach bioimpedancyjnych zarejestrowanych z komory wspomagającej. Nie spełniły się więc obawy wynikające z wcześniejszych eksperymentów na laboratoryjnym układzie przepływowym. Wynika z tego, że zarówno w trybie synchronicznym, jak i asynchronicznym dzięki rejestracji niezniekształconych sygnałów możliwy jest wiarygodny pomiar wartości objętości wyrzutowej komory.

Drugi wniosek, wynikający z analizy kształtu zarejestrowanych sygnałów, to brak zafalowania na sygnale ciśnienia w kaniuli wylotowej, na początku fazy wyrzutowej i bezpośrednio przed zamknięciem zastawki wylotowej. Została w ten sposób częściowo potwierdzona hipoteza o występowaniu tych zjawisk na skutek odbicia fali od zwężenia drenu, które symulowało opór obwodowy w eksperymentach na laboratoryjnym układzie przepływowym. Niestety, nie udało się uzyskać zapisów przy całkowitym napełnieniu i wyrzucie komory, a wspomniane wcześniej zjawiska występują najwyraźniej przy takim właśnie sterowaniu komorą. Niemniej jednak można przyjąć, że wyznaczenie punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym w oparciu o falę ciśnienia w kaniuli wylotowej, w przypadku implantacji komory w żywym obiekcie, nie będzie trudniejsze niż we wcześniejszych eksperymentach.

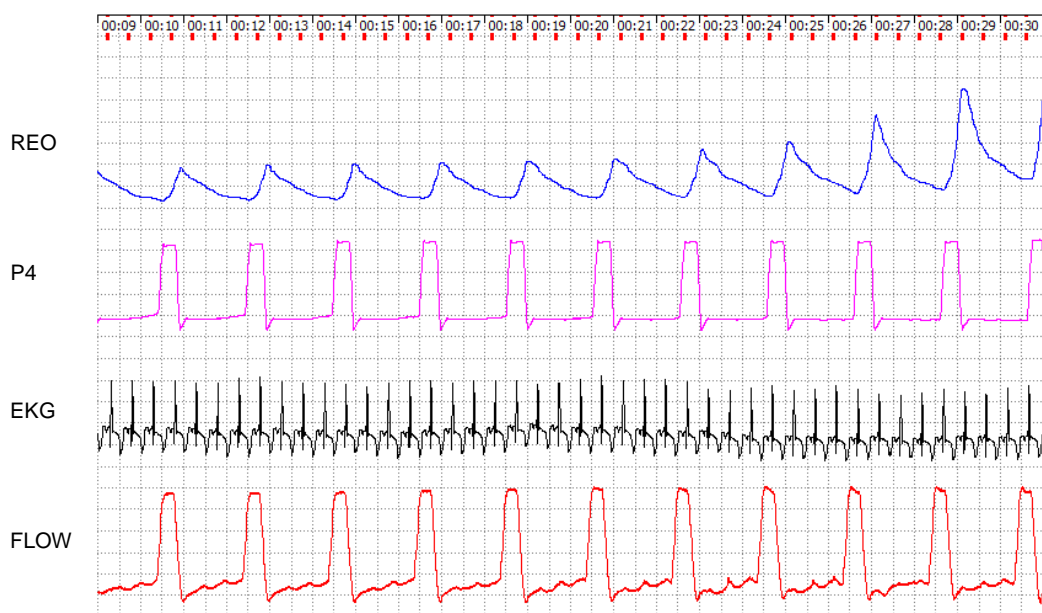
Podstawowym celem wykonywanych pomiarów było obliczenie objętości wyrzutowej komory wspomagania. W ramach eksperymentu należało zweryfikować uzyskane wyniki w oparciu o wartość referencyjną, uzyskaną z fali przepływu FLOW z miernika ultradźwiękowego. Biorąc pod uwagę wcześniej sformułowane wnioski, wyznaczono objętości wyrzutowe zarówno dla pracy synchronicznej, jak i asynchronicznej. Pewnym problemem było określenie wartości kalibracyjnej z powodu braku zapisu przy wysterowaniu komory w trybie, całkowite napełnienie – pełny wyrzut. Ostatecznie przyjęto, że do kalibracji układu wykorzystany zostanie zapis odpowiadający objętości wyrzutowej 42,6 ml, określonej na podstawie pomiaru referencyjnego. Małe różnice w wartościach objętości wyrzutowej komory podczas eksperymentu oraz krótkie zapisy sygnałów spowodowały, iż uzyskano jedynie 6 pomiarów. Do wyznaczenia punktów charakterystycznych na sygnale REO, wykorzystano algorytm opracowany w ramach pracy doktorskiej. Do obliczenia objętości wyrzutowej komory krwistej posłużył model opisany relacją (5.5). Wykres korelacji wyników uzyskanych metodą bioimpedancyjną oraz metodą referencyjną przedstawia Rys. 6.11.

Na uwagę zasługują pomiary A oraz B. Charakteryzują się one znaczną rozbieżnością zmierzonych wartości w stosunku do wartości referencyjnych. Jak ustalono w oparciu o kartę przebiegu doświadczenia, wypełnianą przez uczestniczącego w eksperymencie anestezjologa, momenty wykonania tych pomiarów odpowiadają czasom podania niezbędnych środków farmakologicznych. Iniekcja następowała w żyłę szyjną zewnętrzną, przy podłączeniu wlotu komory wspomagania do prawego przedsionka – bezpośrednio przed komorę. Powodowało to okresową zmianę rezystywności krwi, co wpływało na kształt i amplitudę rejestrowanego sygnału bioimpedancyjnego, przy braku jednoczesnych zmian w zapisach przepływu

i ciśnienia. Fragment zapisów wykorzystanych do wykonania pomiaru A przedstawia Rys. 6.12.



Rys. 6.11 Wykres korelacji objętości wyrzutowej komory SV_{imp} zmierzonej metodą impedancyjną w odniesieniu do wartości referencyjnej SV_{ref} uzyskanej metodą ultradźwiękową.



Rys. 6.12 Fragment zapisów wykorzystanych do wykonania pomiaru A.

Do obliczenia wartości pomiaru A, wstępnie wykorzystano parę początkowych cykli zapisu. Spowodowało to powstanie znacznego błędu pomiaru. Kiedy do obliczenia wartości objętości wyrzutowej wybrano cykle z fragmentu zapisu po ustabilizowaniu się sygnału bioimpedancyjnego uzyskano pomiar A' o niewielkiej rozbieżności w stosunku do wartości referencyjnej.

Duży błąd pomiaru B, spowodowany był tymi samymi przyczynami, co błąd pomiaru A. Jednak niestabilność amplitudy sygnału bioimpedancyjnego, widoczna w zapisie na podstawie którego wykonano pomiar, uniemożliwiła jego skorygowanie.

Ostateczne wyniki, po odrzuceniu pomiarów A i B (A skorygowano na A') wykazują dużą zbieżność z wynikami pomiarów referencyjnych – współczynnik korelacji $r = 0,99$. Należy jednak mieć świadomość bardzo małej liczby wykonanych pomiarów ($N=5$).

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wnioski z eksperymentów na laboratoryjnym układzie przepływowym, dotyczące możliwości wykorzystania metody bioimpedancyjnej do pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomagania, znalazły potwierdzenie w doświadczeniu na żywym obiekcie. Istotne jest, że pomiar może być również prowadzony podczas, gdy naturalne serce i komora wspomagania pracują asynchronicznie. Na uwagę zasługuje duża zgodność wartości objętości wyrzutowych zmierzonych metodą bioimpedancyjną w odniesieniu do pomiarów referencyjnych. Dotyczy to zarówno wyników uzyskanych na stanowisku przepływowym, jak i na żywym obiekcie. Fakt ten potwierdza, że został opracowany właściwy algorytm wyznaczania punktów charakterystycznych na sygnale bioimpedancyjnym oraz zbudowany został prawidłowy model do oznaczania objętości wyrzutowej komory.

6.3. Uwarunkowania praktycznego zastosowania metody bioimpedancyjnej do pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomagania

W rezultacie przeprowadzonych badań eksperymentalnych określono możliwość praktycznego zastosowania metody bioimpedancyjnej do pomiaru objętości wyrzutowej komory wspomagania, identyfikując pojawiające się uwarunkowania. Uwarunkowania te określają przyjęte założenia konstrukcyjne oraz pewne kwestie dotyczące metody pomiaru, sformułowane w ramach pracy, które nie zostały w pełni rozwiązane.

Pomiar objętości wyrzutowej komory metodą bioimpedancyjną wydaje się być bardzo wygodny w realizacji. Jednak metoda ta, dla poprawnego działania, wymaga zastosowania jako elektrod pomiarowych, przewodzących elementów, mających bezpośredni kontakt z krwią w części krwistej komory. Taki bezpośredni kontakt elektryczny z krwią, umożliwia wykonywanie pomiarów metodą stałoprądową dwuelektrodową.

Uwarunkowaniem konstrukcyjnym jest przyjęte założenie, że jako elektrody do pomiaru impedancji krwi w komorze wspomagania, zostaną wykorzystane przewodzące prąd elektryczny pierścienie zastawek, wlotowej i wylotowej, wykonane na przykład ze stopu

tytanu. Zastosowanie powłok o właściwościach izolacyjnych lub słabo przewodzących, na przykład dyfuzyjnych warstw wierzchnich z tlenku tytanu, może utrudnić lub uniemożliwić zastosowanie tej metody w praktyce.

Dla praktycznego zastosowania metody, konieczne jest opracowanie efektywnego i akceptowalnego sposobu wyznaczania współczynników kalibracyjnych, niezbędnych do realizacji pomiarów objętości wyrzutowej komory. W tym celu proponuje się, aby współczynniki kalibracyjne były wyznaczane na podstawie pomiaru parametrów objętościowych komory w fazie kalibracji. Faza kalibracji powinna obejmować od 5 do 10 cykli pracy komory, w trybie pełne napełnienie – pełny wyrzut.

Warunkiem zastosowania metody jest również wykazanie, że długotrwały przepływ wysokoczęstotliwościowego prądu aplikacyjnego (40 kHz), o małej amplitudzie ($100 \mu A_{SK}$), nie wpływa na działanie układu krzepnięcia krwi. Brak dostępnych doniesień literaturowych na ten temat, sugeruje konieczność przeprowadzenia badań eksperymentalnych, określających ryzyko wykrzepiania krwi na skutek przepływu prądu aplikacyjnego.

Jak wiadomo, głównymi czynnikami krzepnięcia krwi są czynniki biochemiczne. Wpływ tych czynników na proces krzepnięcia krwi został szeroko udokumentowany w literaturze naukowej [93][125][126][127].

W trakcie prowadzenia eksperymentów badawczych w ramach pracy doktorskiej, zrodziło się jednak pytanie, czy długoczasowy przepływ zmiennego prądu aplikacyjnego przez krew może mieć niekorzystny wpływ na działanie układu krzepnięcia krwi, co mogłoby stwarzać zagrożenie dla pacjenta. Skutki takiego zjawiska byłyby niezwykle poważne, ponieważ wykrzepianie krwi jest głównym powodem wymiany komórek.

W dostępnych danych literaturowych nie znaleziono wyników badań dotyczących bezpośredniego wpływu wysokoczęstotliwościowego prądu przepływającego przez krew, na wzrost krzepliwości, co mogłoby skutkować powstawaniem skrzepów.

W literaturze przedmiotu spotyka się natomiast szereg prac dotyczących badania elektrycznych własności ludzkiej krwi w różnych stanach chorobowych. W tych badaniach, stosuje się metody bioimpedancyjne, obejmujące również spektroskopię bioimpedancyjną, która umożliwia różnicowanie tkanek i zawiesin biologicznych pod względem ich przewodności elektrycznej, w zależności od częstotliwości prądu aplikacyjnego. W tym przypadku, w pomiarach bioimpedancyjnych stosowane jest zmienne pole elektryczne o częstotliwości od 1 Hz do 40 GHz [63][64][65][66][68].

Metody elektroimpedancyjne używane są również w laboratoryjnych badaniach krzepliwości krwi. W tych badaniach, proces naturalnego krzepnięcia krwi jest kontrolowany przez pomiar zmian impedancji [82][83][84] lub przenikalności dielektrycznej [123][124] krwi w czasie. W ten sposób uzyskuje się tzw. krzywą krzepnięcia krwi, na podstawie której określone są parametry krzepliwości. Koagulometry impedancyjne lub dielektryczne wykorzystywane są także w badaniach naukowych do identyfikacji i badania różnych czynników wpływających na proces krzepnięcia krwi. W publikacji [123], dotyczącej badań hiperkrzepliwości krwi według skali CHADS₂, wykorzystano nowy prototypowy dielektryczny koagulometr firmy Sony Corp. z Japonii. W tym koagulometrze, do pomiarów krzepliwości prowadzonych w odstępach jednonminutowych, jako prąd aplikacyjny stosowany był prąd zmienny, w zakresie częstotliwości od 100 Hz do 16 MHz. Badanie krzepliwości krwi według skali CHADS₂ umożliwia wskazanie pacjentów z migotaniem przedsionków, u których niekonicznym jest wdrożenie terapii przeciwplatekowej lub przeciwzakrzepowej. Ten sam dielektryczny koagulometr, stosowany był w badaniach opisanych w pracy [124], dotyczących badania aktywności czynnika krzepnięcia krwi Xa i jego wpływu na globalną krzepliwość krwi. Jak wynika z przytoczonych wyżej prac, do badań krzepliwości krwi stosuje się zmienne pole elektryczne, o małym natężeniu umożliwiającym pomiar, które jednak nie może wpływać na proces krzepnięcia. W przeciwnym wypadku zaburzałoby to cały pomiar.

W pracy [128] przedstawiono wyniki badań dotyczące wpływu pulsacyjnego pola magnetycznego, o częstotliwości 15 Hz i natężeniu 0,6 mT, na czas krzepnięcia krwi u królików. W badaniach tych stwierdzono, że w środowisku pola magnetycznego, czas krzepnięcia krwi królików zwiększa się, co może sugerować, że zmienne pole magnetyczne o określonych parametrach, może mieć działanie antykoagulacyjne.

Pole elektryczne, stałe lub zmienne, na danym obszarze, określa różnica potencjałów między elektrodami ograniczającymi ten obszar. Przykładając napięcie stałe lub zmienne do elektrod umieszczonych na końcach obszaru, wytwarzany jest odpowiedni rodzaj pola elektrycznego. Pionierem badań wpływu stałego pola elektrycznego, wytwarzanego między elektrodami wykonanymi z różnych materiałów, na biochemiczne czynniki krzepnięcia krwi, był w latach 60-tch i 70-tych ubiegłego wieku P. N. Sawyer. Jego eksperymenty, ogólnie opisane w pracy [130], dotyczyły badania zjawisk elektrochemicznych, zachodzących na powierzchni elektrod mających kontakt z krwią, wykonanych z różnych materiałów. Celem tych badań było określenie wpływu zjawisk elektrochemicznych na czynniki krzepliwości, w szczególności na działanie fibrynogenu. Badania in vivo (wykonane na psie),

przeprowadzone przez zespół Sawyer'a, wykazały powstawanie skrzepów na elektrodach polaryzowanych dodatnio (anodach), wykonanych z miedzi, niklu, złota i platyny. Natomiast na elektrodach wykonanych z magnezu, aluminium i kadmu, polaryzowanych ujemnie (katodach), nie zaobserwowano skrzepów. W trakcie tych badań zaobserwowano również, że zmiana polaryzacji elektrod, na których pierwotnie powstawały skrzepy, zabezpiecza te elektrody przed powstawaniem skrzepów. Badania Sawyer'a zostały potwierdzone i rozwinięte przez wielu innych badaczy, zajmujących się badaniem elektrochemicznych i biochemicznych zjawisk procesu krzepnięcia krwi [99]. Wyniki badań Sawyer'a można podsumować ogólnym stwierdzeniem, że powstawanie skrzepów krwi na powierzchni implantowanych elektrod metalowych, uzależnione jest od materiału z którego wykonane są elektrody oraz od ich elektrycznej polaryzacji. Ta obserwacja pozwoliła innym badaczom wykorzystać stałe pole elektryczne, wytwarzane między elektrodami wykonanymi z określonych materiałów, w konstrukcji przeciwwskrzepowych stentów przeznaczonych do implantacji w naczyniach krwionośnych [122]. W pracy [100] opisano badania, które miały dać odpowiedź na pytanie, czy przewodzenie prądu elektrycznego przez krew może spotęgować lub ewentualnie zapobiec krzepnięciu, oraz określić, gdzie w sekwencji procesu krzepnięcia występują niekorzystne zjawiska. Wyniki tych badań, potwierdzające również rezultaty badań Sawyer'a, wykazały, że odpowiednia polaryzacja elektryczna krwi w naczyniach krwionośnych, może opóźniać lub przyspieszać proces krzepnięcia. W rezultacie tych badań opracowano specjalny mostkowy układ elektryczny, umożliwiający rewersyjną polaryzację naczynia krwionośnego, co pozwala sterować procesem krzepnięcia. Ponadto w wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że prąd elektryczny o natężeniu poniżej $1\text{mA}/\text{cm}^2$, nie powoduje widocznego uszkodzenia krwinek.

Opierając się na wynikach badań Sawyer'a, i uwzględniając dostępne doniesienia literaturowe można wysnuć wniosek, że zastosowanie zmiennego pola elektrycznego w bioimpedancyjnych pomiarach objętości wyrzutowej komory wspomaganą, nie powinno wpływać na krzepliwość krwi. W przypadku opracowanej przez autora pracy, impedancyjnej metody pomiaru objętości wyrzutowej protezy serca, polaryzacja elektrod pomiarowych zmienia się ze stosunkowo wysoką częstotliwością 40 kHz, co powinno uniemożliwić wytworzenie się skrzepów na elektrodach, w tak krótkich okresach. Jednakże, dla całkowitego potwierdzenia tego wniosku, wskazane byłoby przeprowadzenie odpowiednich badań eksperymentalnych. Możliwość wykonania takich badań wychodziła jednak poza zakres pracy.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

Opracowane przez autora pracy i przedstawione w rozprawie doktorskiej metody pomiaru wielkości biomedycznych, dla specjalnych zastosowań, mają cechy innowacyjne i oryginalne. W tym przypadku, ich specyficznym przeznaczeniem było zastosowanie do pomiaru parametrów objętościowych, komory wspomagającej sztucznego serca. Dla osiągnięcia tego celu, opracowano specjalną metodę pomiaru ciśnienia krwi w komorze wspomagającej, przedstawioną w rozdziale 4 rozprawy, umożliwiającą opracowanie właściwej, bioimpedancyjnej metody pomiaru objętości wyrzutowej komory. W celu implementacji metody pomiarowej autor pracy zaprojektował układ pomiarowy, opracował algorytm analizy rejestrowanych sygnałów oraz wyznaczył zależność umożliwiającą obliczanie objętości wyrzutowej komory. Weryfikacja opracowanych metod pomiarowych w badaniach eksperymentalnych wykazała ich wysokie parametry metrologiczne oraz pełną przydatność praktyczną. Badania funkcjonalne torów pomiarowych przeprowadzono w eksperymentach na stanowisku przepływowym z wykorzystaniem krwi zwierzęcej. Badania bezpieczeństwa elektrycznego układu pomiarowego, przeprowadzone w akredytowanym laboratorium LAB-ITAM, potwierdziły zgodność z wymaganiami norm dotyczących aparatury medycznej. Ostatecznej weryfikacji opracowanych metod autor pracy dokonał podczas eksperymentu in-vivo na żywym obiekcie (świni). Eksperyment ten potwierdził poprawność przyjętych rozwiązań układowych dla opracowanych torów pomiarowych.

Metoda pomiaru objętości wyrzutowej komory krwistej protezy serca została opracowana przez autora pracy przy wykorzystaniu jego wiedzy i doświadczeń badawczych, związanych z wcześniej opracowaną przez niego metodą wyznaczania objętości wyrzutowej serca naturalnego. Ta metoda, opisana w rozdziale 5.2.1 rozprawy, została praktycznie zaimplementowana w dedykowanych systemach wieloparametrowych pomiarów biomedycznych do zastosowań klinicznych, oferowanych przez ITAM. Wyniki prac badawczych i rozwojowych uzyskane przy opracowywaniu bioimpedancyjnej metody wyznaczania objętości wyrzutowej serca, stanowiły bazę dla opracowania metody i układu pomiarowego dla wyznaczania objętości wyrzutowej protezy serca, przedstawionej w rozdziale 5.2.2 rozprawy. Obie metody zostały opatentowane.

Pomiar objętości wyrzutowej komory metodą bioimpedancyjną wydaje się być metodą bardzo wygodną w realizacji. Metoda ta, dla poprawnego działania, wymaga jednak zastosowania przewodzących elementów mających bezpośredni kontakt z krwią w części

krwistej komory. Opracowany układ pomiarowy, po doprecyzowaniu wymaganych funkcji, może zostać poddany miniaturyzacji. Wykazano, że możliwy jest montaż zminiaturyzowanego pakietu pomiarowego, przy użyciu typowych elementów, bezpośrednio na czaszy komory pneumatycznej protezy serca. Możliwość opracowania układu pomiarowego w wyższej skali integracji, uwarunkowana jest tylko względami ekonomicznymi. Zastosowanie opracowanych metod pomiarowych w docelowej konstrukcji komory wspomagającej, musi zostać poprzedzone weryfikacją skuteczności metody pomiaru ciśnienia, w przypadku zastosowania powłok wyścielających wewnątrz komory, które mają na celu ograniczenie ryzyka wykrzepiania krwi. Powłoki te mogą zmienić parametry mechaniczne membrany w torze pomiaru ciśnienia.

Podsumowując, opracowane metody pomiarowe i rozwiązania układowe są w pełni funkcjonalne i mogą zostać zastosowane do budowy sterowanej pneumatycznie, pulsacyjnej komory wspomagającej serce, umożliwiając przy tym monitorowanie warunków pracy protezy serca i wybranych parametrów biomedycznych. Niezbędne do przeprowadzenia są jednak prace, związane z wdrożeniem do produkcji opracowanych metod i rozwiązań układowych, a przede wszystkim, wiążące się z koniecznością opracowania technologii wykonania proponowanych układów pomiarowych.

Bibliografia

- [1] J. Górnicka, „Choroby układu krążenia”, Biblioteka Zdrowia, AWM Morex, 9-12, 2013.
- [2] K. Januszewska, M. Procelewska, „Budowa zdrowego serca i układu krwionośnego” w „Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców” red. E. Malec, K. Januszewska, Zespół Wydawnictwa Medycyna Praktyczna, 19-29, 2007.
- [3] E. Ziółko, „Podstawy fizjologii człowieka”, oficyna Wydawnicza PWSZ w Nysie, 29-39, 2006.
- [4] A. Beręsewicz, M. Duda, E. Klemenska, U. Mackiewicz, M. Mączewski, „Układ sercowo-naczyniowy z lotu ptaka” w „Patofizjologia niewydolności serca” red. A. Beręsewicz, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, 27-32, 2010.
- [5] T. Wierzbę, T. Zdrojewski, K. Narkiewicz, „Czynniki kształtujące ciśnienie tętnicze. Część II. Zastosowanie niektórych praw fizycznych w hemodynamice układu krążenia”, *Via Medica*, vol.8(1), 61-80, 2004.
- [6] J. Pacholewicz, E. Kucewicz, M. Zakliczyński, T. Niklewski, K. Kubacki, R. Kustos, M. Zembala, „Regeneracja serca poprzez odbarczenie długoterminowym mechanicznym wspomaganie serca polską komorą typu POLVAD: opis przypadku”, *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*, vol.5(3), 308-313, 2008.
- [7] R. Kustos, A. Jarosz, M. Gawlikowski, A. Kapis, M. Gonsior, „Rola i perspektywy rozwoju polskich pneumatycznych pomp wspomaganie serca na rynku protez serca” w „Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne” red. R. Kustos, M. Gonsior, A. Jarosz, 334-366, 2013.
- [8] J.L. Jefferies, J.F. Price, D.L. Morales, „Mechanical support in childhood heart failure”, *Heart Failure Clinics*, vol.6(4), 559-573, 2010.
- [9] Thoratec: HeartMate IP, http://by.genie.uottawa.ca/~mfenech/TEACH/MCG_4152/Entrees/2015/11/19_Winter_2016_files/THA%26VAD-MCG4152-2016.pdf, [dostęp: 17.09.2018].
- [10] G. J. Verkerke, H. F. Mahieu, A. A. Geertsema, L. F. Hermann, J. R. van Horn, J. M. Hummel, J.P. van Loon et. all, „Medical Devices” in „Biomedical Devices and Their Applications” ed. D. Shi, Springer Science & Business Media, Chapter 5, 129 – 140, 2013.

- [11] M. Gawlikowski, T. Pustelny, R. Kustos, „The methods of physical parameters measurement regarding the heart supporting automation”, *The European Physical Journal Special Topics*, vol.154(1), 71-76, 2008.
- [12] Thoratec Press Kit: PVAD, IVAD Fact Sheet: B100-0412, <https://www.thoratec.com/downloads/PVAD%20IVAD%20Fact%20Sheet-B100-0412-FINAL.pdf>, [dostęp: 17.09.2018].
- [13] EXCOR Pediatric VAD Ventricular Assist Device with Stationary Driving Unit Iku <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM537702.pdf> [dostęp: 17.09.2018].
- [14] HeartWare Ventricular Assist System, <https://www.heartware.com/products-technology>, [dostęp: 17.09.2018].
- [15] M. Darlak, A. Korczak, I. Altyntsev, M. Czak, J. Junak, R. Kustos, „Opracowanie konstrukcji odśrodkowej pompy wspomaganie serca Religa Heart ROT” w „Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne” red. R. Kustos, M. Gonsior, A. Jarosz, 463-533, 2013.
- [16] A. Sobotnicki, J. Mocha, M. Czerw, P. Gibiński, A. Gacek, T. Pałko, „Metody pomiaru istotnych parametrów biomedycznych w protezie serca oraz ich techniczna implementacja” w „Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne” red. R. Kustos, M. Gonsior, A. Jarosz, 283- 333, 2013.
- [17] R. Hetzer, B. Stiller, „Ventricular Assist Devices for Children”, *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, vol.3(7), 377-386, 2006.
- [18] T. Nakatani, H. Anai, Y. Taenaka, „An implantable left ventricular assist system with an electrical impedance monitoring and control system”, *ASAIO Journal*, vol.39(3), 644-648, 1993.
- [19] E. Sasaki, T. Nakatani, Y. Taenaka, „Continuous monitoring of artificial heart pump performance”, *ASAIO Transactions*, vol.37(3), 429-430, 1991.
- [20] Thoratec PVAD, <http://www.omnimedics.cz/produkty/thoratec-pvad>, [dostęp: 17.09.2018].
- [21] M. M. Givertz, „Ventricular Assist Devices Important Information for Patients and Families”, *Circulation*, vol.124(12), 305-311, 2011.
- [22] B. J. Roth, „The Electrical Conductivity of Tissues” in „The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition” ed. J.D. Bronzino, CRC Press LLC, Chapter 10, 126-138, 2000.

- [23] P. Devlin, P. Bianconi, „The improvement of unhealthy hearth with the heartmate II LVAD”, Proc. of Twelfth Annual Freshman Conference, University of Pittsburgh Swanson School of Engineering, 2333-2339, 2014.
- [24] J. Garbade, H. B. Bittner, M. J. Barten, F. W. Mohr, „Current Trends in Implantable Left Ventricular Assist Devices”, Cardiology Research and Practice, vol.2011, 1-9, 2011.
- [25] K.S. Cole, „Membranes, Ions, and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics (Biophysics Series)”, University of California Press, vol.1, 1968.
- [26] J. Nyboer, S. Bagno, A. Barnett, R. H. Halsey, „Radiocardiograms: Electrical impedance changes of the heart in relation to electrocardiograms and heart sounds”, Journal of Clinical Investigation, vol.19(5), 773 (abstract), 1940.
- [27] J. Nyboer, „Electrical impedance plethysmography; a physical and physiological approach to peripheral vascular study”, Circulation, vol.2(6), 811-821, 1950.
- [28] G. Pawlicki, A. Baranowska, T. Pałko, „On the relation between blood flow and blood resistivity”, Proc. of VIth International Conference on Electrical Bioimpedance, 12-14, 1983.
- [29] J. Wtorek, J. Siebert, J. Rogowski, „Electrical impedance spectroscopy as an estimator of heart muscle ischemia: in vitro study”, Proc. of EMBEC'99. European Medical and Biological Engineering Conference, vol.37(2), 90-91, 1999.
- [30] H. C. Lukaski, „Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research”, European Journal of Clinical Nutrition, vol.67(1), 2-9, 2013.
- [31] W.G. Kubicek, J.N. Karnegis, R.P. Patterson, D.A. Witsoe, R.H. Mattson, „Development and evaluation of an impedance cardiac output system”, Aerospace Medicine, vol.37(12), 1208-1212, 1966.
- [32] W. Sawicki, J. Malejczyk, „Histologia”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, vol.6, 2012.
- [33] G. Cybulski, E. Ziolkowska, A. Kodrzycka, W. Niewiadomski, K. Sikora, A. Ksiazkiewicz, W. Lukasik, T. Palko, „Application of impedance cardiography ambulatory monitoring system for analysis of central hemodynamics in healthy man and arrhythmia patients”, Computers in Cardiology IEEE, vol. 24, 509-512, 1997.

- [34] E. Straburzyńska-Migaj, J. Nessler, A. Gackowski, P. Rozentryt, P. Hoffman, Z. Kalarus, P. Ponikowski, T. Zdrojewski, P. Pruszczyk, „Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK”, Health Policy Partnership, 2016.
- [35] Z. Strzelecki, J. Szymborski, „Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski”, Rządowa Rada Ludnościowa, 2015.
- [36] Y. Zou, Z. Guo, „A review of electrical impedance techniques for breast cancer detection”, *Medical Engineering and Physics*, vol.25(2), 79-90, 2003.
- [37] K.M. Heinroth, M. Elster, S. Nuding, F. Schlegel, A. Christoph, J. Carter, M. Buerke, A. Werdan, „Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices”, *Europace*, vol.9, 744-750, 2007.
- [38] T. Sodolski, A. Kutarski, „Impedance cardiography: A valuable method of evaluating haemodynamic parameters”, *Cardiology Journal*, vol.14(2), 115-126, 2007.
- [39] P. R. Schloerb, J. Forster, R. Declore, J.D. Kindscher, „Bioelectrical impedance in the clinical evaluation of liver disease”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol.64(3), 510- 514, 1996.
- [40] E.A. Sanidas, K. Grammatikopoulos, G. Anastasiadis, D. Papadopoulos, M. Daskalaki, V. Votteas, „Thoratic fluid content and impedance cardiography: a novel and promising noninvasive method for assesing the hemodynamic effects of diuretics in hypertensive patients” *Hellenic J Cardiol*, vol.50(6), 465-471, 2009.
- [41] S.G. Gregory, M.C Stevens, J.F Fraser, „Mechanical Circulatory and Respiratory Support”, *Academic Press Series in Biomedical Engineering*, Elsevier Inc., 2018.
- [42] Z. Opilski, G. Konieczny, T. Pustelny, A. Gacek, M. Kustos, M. Gawlikowski „Noninvasive acoustic blood volume measurement system for POLVAD prothesis”, *Bulletin of the Polish Academy of Sciences , Technical Sciences*, vol.59(4), 429-433, 2011.
- [43] M. Gawlikowski, T. Pustelny, R. Kustos, M. Darlak, „Non invasive blood volume measurement in pneumatic ventricular assist device POLVAD”, *Molecular and Quantum Acoustics*, vol.27, 97-106, 2006.
- [44] L.A. Geddes, L.E. Baker, „The specific resistance of biological material – a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist”, *Medical & Biological Engineering*, vol.5(3), 271-293, 1967.

- [45] M.R. Müller, A. Salat, S. Sad Pulaki, P. Stangl, E. Ergun, W. Schreiner, U. Lose, E. Wolner, „Influence of Hematocrit and Platelet Count on Impedance and Reactivity of Whole Blood for Electrical Aggregometry”, *JPM*, vol.34(1), 17-22, 1995.
- [46] R.L. Gaw, B.H. Cornsuh, B.J. Thomas, „Comparison of a theoretical impedance model with experimental measurements of pulsatile blood flow”, *Proc. of 13th International Conference on Electrical Bioimpedance and the 8th Conference on Electrical Impedance Tomography ICEBI 2007*, 32-35, 2007.
- [47] A. Sobotnicki, A. Gacek, T. Pałko, J. Mocha, G. Badura, M. Czerw, „Determination of stroke volume of the ventricular assist device using bioimpedance method”, *Journal of Medical Informatics and Technologies*, vol.22, 235-241, 2013.
- [48] A. Sobotnicki, T. Pałko, J. Mocha, M. Czerw, „Evaluation of volumetric parameters of the ventricular assist device using bioimpedance method”, *Journal of Medical Informatics and Technologies*, vol.19, 117-123, 2012.
- [49] E. Piekar, A. Sobotnicki, „Symulator parametrów rezytancyjnych tkanek do badań bioimpedancyjnych”, *Pomiary Automatyka Kontrola*, vol.60(12), 1181-1184, 2014.
- [50] K. Yamakoshi, T. Togawa, T. Ito, „Evaluation of the theory of cardiac-output computation from transthoracic impedance plathysmogram”, *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol.15(5), 479-488, 1977.
- [51] G. Cybulski, „Dynamic Impedance Cardiography - the system and its applications”, *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*, vol.11(3), 127-209, 2005.
- [52] T. Vuorela, K. Kukkonen, J. Rantanen, T. Järvinen, J.V. Vuorela, „Bioimpedance measurement system for smart clothing”, *Proc. of the Seventh IEEE International Symposium on Wearable Computers (ISWC'03)*, 98-107, 2003.
- [53] R. L. Gaw, „The effect of red blood cell orientation on the electrical impedance of pulsatile blood with implications for impedance cardiography”, *doctoral thesis, Queensland University of Technology School of Physical and Chemical Sciences*, 2010.
- [54] M. Gawlikowski, M. Darłak, T. Pustelny, R. Kustos, „Preliminary investigations regarding the possibility of acoustic resonant application for blood volume measurement in pneumatic ventricular assist device”, *Molecular and Quantum Acoustics*, vol.27, 89 -96, 2006.
- [55] J.M. Van De Water, T.W. Miller, E.R. Vogel, B.E. Mount, M.L. Dalton, „Impedance cardiography: the next vital sign technology?”, *CHEST*, vol.123(6), 2028-2033, 2003.

- [56] J.M. van de Water, B.E. Mount, K.M.D. Chandra, B.P. Mitchell, T.A. Woodruff, M.L. Dalton, „TFC (thoracic fluid content): A new parameter for assessment of changes in chest fluid volume”, *The American surgeon*, vol.71(1), 81-86, 2005.
- [57] M.Y.M. Wong, E. Pickwell-MacPherson, Y. T. Zhang, ”Impedance cardiography for cuffless and non-invasive measurement of systolic blood pressure”, *Proc. of 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS Minneapolis*, 800-802, 2009.
- [58] Y. Mehta, D. Arora, „Newer methods of cardiac output monitoring”, *World Journal of Cardiology*, vol.6(9), 1022-1029, 2014.
- [59] E. Irzmańska, M. Charłusz, J. Kujawa, J. Kowalski, L. Pawlicki, R. Irzmański, „Using impedance plethysmography to evaluate antidecubital underlay systems for chronically immobilized patients”, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol.19(5), 637-651, 2010.
- [60] Z. M. Ud Din, K. J. Hyun, B. S. Chowdhry, J. Ho Cho, „Electrical impedance plethysmography based telemetry system used to detect the pulse rate from the radial artery”, *Indian Journal of Science and Technology*, vol 10(40), 1-8, 2017.
- [61] E. Mašanauskienė, S. Sadauskas, A. Naudžiūnas, A. Unikauskas, E. Stankevičius, „Impedance plethysmography as an alternative method for the diagnosis of peripheral arterial disease”, *MEDICINA*, vol.50, 334-339, 2014.
- [62] J. Burlingame, P. Ohana, M. Aaronoff, T. Seto, „Noninvasive cardiac monitoring in pregnancy: impedance cardiography versus echocardiography”, *Journal of Perinatology*, vol.33(9), 675-680, 2013.
- [63] F. G. Şimşek, Y. Ülgen, „Electrical impedance of human blood with and without anticoagulants in the β -dispersion region”, *Proc. of 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 3262-3264, 2012.
- [64] S. Abdalla, S.S. Al-ameer, S.H. Al-Magaish, „Electrical properties with relaxation through human blood”, *Biomicrofluidics*, vol. 4(3), 1-16, 2010.
- [65] H.P. Schwan, „Electrical properties of blood and its constituents: Alternating current spectroscopy”, *Blut: Zeitschrift für die Gesamte Blutforschung*, vol.46(4), 185-197, 1983.
- [66] F.G. Hirsh, E.C. Texter, L. A. Wood, W.C. Ballard, F.E. Horan, I.S. Wright, „The electrical conductivity of blood”, *Blood Journal*, vol.5(11), 1036-1048, 1950.
- [67] J.E. Strobeck, M. Silver, H. Ventura, „Impedance cardiography: Noninvasive measurement of cardiac stroke volume and thoracic fluid content”, *Congestive Heart Failure*, vol.6(2), 56-59, 2000.

- [68] M. Wolf, R. Gulich, P. Lunkenheimer, A. Loidl, „Broadband Dielectric Spectroscopy on Human Blood”, *Biochimica et Biophysica Acta*, vol.1810(8), 727-740, 2011.
- [69] D. Miklavcic, N. Pavseli, F.X. Hart, „Electric Properties of Tissues” in „Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering” ed. M. Akay, Copyright & 2006 John Wiley & Sons, 2006.
- [70] M.J. Osypka, D.P. Bernstein, „Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical bioimpedance”, *AACN clinical issues*, vol.10(3), 385-395, 1999.
- [71] W.G. Kubicek, „On the source of peak first time derivative (dZ/dt) during impedance cardiography”, *Annals of Biomedical Engineering*, vol.17(5), 459-462, 1989.
- [72] G. Cybulski, A. Strasz, W. Niewiadomski, A. Gąsiorowka, „Impedance cardiography: Recent advancements”, *Cardiology Journal*, vol.19(5), 550-556, 2012.
- [73] P. Choudhari, M.S. Panse, „Measurement of Cardiac Output using Bioimpedance Method”, *Proc. of International Conference on Communication Technology 2013*, vol.2, 28-33, 2013.
- [74] J. Wtorek, A. Poliński, „The contribution of blood-flow-induced conductivity changes to measured impedance”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 52(1), 41–49, 2005.
- [75] K.S. Cole, „The advance of electrical models for cells and axons”, *Biophysical Journal*, vol.2, 101-119, 1962.
- [76] O. K. Baskurt, H. J. Meiselman, „Blood rheology and hemodynamics”, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol.29(5), 435-450, 2003.
- [77] M. S. Slaughter, J. G. Rogers, C. A. Milano, S.D. Russell, J. V. Conte, D. Feldman, B. Sun, A. J. Tatroles, R. M. Delgado, J. W. Long, T. C. Wozniak, W. Ghumman, D. J. Farrar, O. H. Frazier, „Advanced heart failure treated with continous-flow left ventricular assist device”, *New England Journal of Medicine*, vol.361(23), 2241-2251, 2009.
- [78] M. Krupska, P. Krzesiński, G. Gierelak, „Wysyłkowa kardiografia impedancyjna – nowa technologia, nowe możliwości”, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, vol.13(3), 303-310, 2017.
- [79] U. Birgersson, „Electrical impedance of human skin and tissue alterations: Mathematical modelling and measurements”, *Karolinska Institutet*, 2012.

- [80] G. Lazović, M. Lazarević, J. Lazarević, D. Koruga, „Modeling of bioimpedance for human skin based on fractional distributed-order modified Cole Model”, *FME Transactions*, vol.42(1), 74-81, 2014.
- [81] H. Shen, Y. Zhu, K. R. Qin, „A theoretical computerized study for the electrical conductivity of arterial pulsatile blood flow by an elastic tube model”, *Medical Engineering and Physics*, vol.38(12), 1439-1448, 2016.
- [82] K. F. Lei, K-H. Chen, P-H. Tsui, N-M. Tsang, „Real-Time electrical impedimetric monitoring of blood coagulation process under temperature and hematocrit variations conducted in a microfluidic chip”, *PLOS ONE*, vol.8(10), 1- 7, 2013.
- [83] H. Berney, J. J. O’Riordan, „Impedance measurement monitors blood coagulation”, *Analog Dialogue*, vol.42, 1-3, 2008.
- [84] R. Pradhan, A. Mitra, S. Das, „Impedimetric characterization of human blood using three-electrode based ECIS devices”, *Journal of Electrical Bioimpedance*, vol. 3, 12-19, 2012.
- [85] J. Conway, P. Lund-Johansen, „Thermodilution method for measuring of cardiac output”, *European Heart Journal*, vol.11(1), 17 -20, 1990.
- [86] M. Alvarez, M. Rumbak, S. Schwartz, K. Cao, C. SriAroon, S. Clum, K. Calero, R. Restrepo1, „Comparision of cardiac output by Fick formula vs. thermodilution, following vasodilator challenge in pulmonary hypertension”, *Pulmonary Critical Care Medicine*, vol.2(3), 1-4, 2017.
- [87] T. Nishikawa, S. Dohi, „Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution”, *Canadian Journal of Anesthesia*, vol.40(2), 142-153, 1993.
- [88] G. K. Lehmann, M. S. Platt, „Improved accuracy and precision of thermodilution cardiac output measurement using a dual thermistor catheter system”, *Journal of the American College of Cardiology*, vol.33(3), 884-891, 1999.
- [89] M. M. Hoepfer, R. Maier, J. Tongres, J. Niedermayer, J. M. Hohlfeld, M. Hamm, "Determination of cardiac output by the Fick Method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol.160(2), 535-541, 1999.
- [90] M. Diez-Silva, M. Dao, J. Han, C.T. Lim, S. Suresh, „Shape and biomechanical characteristics of human red blood cells in health and disease”, *MRS Bull*, vol.35(5), 382-388, 2010.
- [91] T. M. Fischer, „Shape memory of human red blood cells”, *Biophysical Journal*, vol.86(5), 3304-3313, 2004.

- [92] G. H.W. Lim, M. Wortis, R. Mukhopadhyay, „Stomatocyte-discocyte-echinocyte sequence of the human red blood cell: Evidence for the bilayer–couple hypothesis from membrane mechanics”, PNAS, vol.99(26), 16766-16769, 2002.
- [93] D. A. D. Flormann, „Physical characterization of red blood cell aggregation”, Biological Physics, Université Grenoble Alpes, 2017.
- [94] Shape of Red Blood Cells, <https://www.thoughtco.com/red-blood-cells-373487> , [dostęp: 17.09.2018].
- [95] H. J Deuling, W. Helfferich, „Red blood cell shapes as explained on the basis of curvature elasticity”, Biophysical Journal, vol.16(8), 861-868, 1976.
- [96] D. P. Bernstein, H. J. M. Lemmens, „Stroke volume equation for impedance cardiography”, Medical & biological engineering & computing, vol.43(4), 443-450, 2005.
- [97] A. Sobotnicki, P. Gibiński, T. Pałko, J. Mocha, M. Czerw, R. Kustos, M. Gawlikowski, Patent nr 227044 pt. „Sposób pomiaru sygnału elektrycznej impedancji krwi oraz układ pomiarowy sygnału elektrycznej impedancji krwi”.
- [98] J. Mocha, J. Gałęcka, P. Gibiński, A. Sobotnicki, R. Kustos, M. Gawlikowski, Patent nr 219347 pt. „Bezopóźnieniowy sposób detekcji zespołów QRS i miniaturowy detektor zespołów QRS, głównie do synchronizacji pracy urządzeń wspomagających”.
- [99] H. Hayashi, „Fundamental studies on the electrical potential difference across blood vessel walls and applications of direct current coagulation”, Nagoya Journal of Medical Science, vol.30, 399-418, 1968.
- [100] P. A DeLangis, T. F. Yen, „Electronic antihemocoagulation”, Biomaterials, Medical Devices, and Artificial Organs, vol.14(3-4), 195-225, 1986.
- [101] R. P Patterson, „Impedance cardiography: What is the source of the signal?”, Journal of Physics Conference Series, vol.224(1), 1-4, 2010.
- [102] S. Das, S. D. Deshmukh, M. R. Thaokar, „Deformation of a biconcave-discoid capsule in extensional flow and electric field”, Journal of Fluid Mechanics, vol.860, 115-144, 2018.
- [103] P. Stevanović, R. Šćepanović, D. Radovanović, D. Bajec, R. Perunović, D. Stojanović, D. Stevanović, „Thoracic electrical bioimpedance theory and clinical possibilities in perioperative medicine”, Signa Vitae, vol.3(1), 22-27, 2008.

- [104] A. Sobotnicki, M. Momot, G. Biełkonia, L. Puchalska, M. Czerw, J. Małęga, Patent P.418977 pt. „Sposób akwizycji i przetwarzania sygnałów bioimpedancyjnych z wykorzystaniem modułu akwizycji sygnałów bioimpedancyjnych”.
- [105] W. G. Kubicek, R. P. Patterson, D. A. Witsoe, „Development and evaluation of an impedance cardiographic system to measure cardiac output and other cardiac parameters”, National Aeronautics and space administration, Technical project report 1967-68.
- [106] A.H.L. Fromm, W. G. Kubicek, R. P. Patterson, D. A. Witsoe, „Development and evaluation of an impedance cardiographic system to measure cardiac output and other cardiac parameters”, National Aeronautics and space administration, Technical project report, 1968-69.
- [107] A.H.L. Fromm, W. G. Kubicek, R. P. Patterson, D. A. Witsoe, „Development and evaluation of an impedance cardiographic system to measure cardiac output and other cardiac parameters”, National Aeronautics and space administration, Final progress report, 1969-70.
- [108] J. T. Baldwin, D. L. Mann, „NHLBI’s Program for VAD Therapy for Moderately Advanced Heart Failure: The REVIVE-IT Pilot Trial”, *Journal of cardiac failure*, vol.16(11), 855-858, 2010.
- [109] M. Capoccia, „Mechanical circulatory support for advanced heart failure: Are we about to witness a new “Gold Standard”?”, *Advanced Journal of Cardiovascular Development and Disease*, vol.3(4), 1-22, 2016.
- [110] S. Rossi, M. M. Pessione, L. Della Torre, „A low power bioimpedance module for wearable systems”, *Sensors and Actuators A: Physical*, vol.232, 359-367, 2015.
- [111] S. Mansouri, H. Mahoubi, R. B. Salah, „Determination of instantaneous arterial blood pressure from bio-impedance signal”, *Journal of Biophysics and Structural Biology* February, vol.2(1), 9-15, 2010.
- [112] A. Ayadi, R. B. Salah, K. Ouni, W. Sahtout, „Determination of cardiovascular parameters from bioimpedance signal”, *Proc. of 2nd International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing - ATSIP'2016*, 403-407, 2016.
- [113] T. Koivumaki, M. Vauhkonen, J. T. Kuikka, M. A. Hakulinen, „Bioimpedance-based measurement method for simultaneous acquisition of respiratory and cardiac gating signals”, *Physiological measurement*, vol.33(8), 1323-1334, 2012.

- [114] S. Mansouri, T. Alhadidi, S. Chabchoub, R. B. Salah, „Impedance cardiography: recent applications and developments”, *Biomedical Research*, vol.29(19), 3542-3552, 2018.
- [115] S. A. Wolferen, M. C. Veerdonk, G.J. Mauritz, W. Jacobs, J. T. Marcus, M. J. Marques, J. G. F Bronzwaer, et al. „Clinically Significant Change in Stroke Volume in Pulmonary Hypertension”, *CHEST*, vol.139(5), 1003-1009, 2011.
- [116] R. N. Leão, P. M. Da Silva, „Impedance Cardiography in the evaluation of patients with arterial hypertension”, *International Journal of Cardiovascular Sciences*, vol.32(1), 61-69, 2018.
- [117] A. Gawlinski, „Measuring cardiac output: intermittent bolus thermodilution method”, *Critical Care Nurse*, vol.24(5), 74-78, 2004.
- [118] A. Ivorra, “ Bioimpedance monitoring for physicians: an overview”, *Centre Nacional de Microelectrònica Biomedical Applications Group*, 1-35, 2002.
- [119] T. J. Freborn, „A Survey of fractional-order circuit models for biology and biomedicine” *IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems*, vol.3(3), 416 -424, 2013.
- [120] S. Grimnes, O. G. Martinsen, „Cole electrical impedance model—A critique and an alternative”, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, vol.52(1), 132-135, 2005.
- [121] B. Maundy, A. S. Elwakil, „Extracting single dispersion Cole–Cole impedance model parameters using an integrator setup”, *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, vol.71(1), 107-110, 2012.
- [122] Y. Busiashvili, „Electronic anti-coagulation stent for intra-arterial deployment”, *United States Patent Application Publication*, Pub. No.: US 2006/0106451 A1, 2006.
- [123] Y. Hasegawa, S. Hamada, T. Nishimura, T. Sasaki, Y. Ebana, M. Kawabata, M. Goya, M. Isobe, T. Koyama, T. Furukawa, K. Hirao, T. Sasano, „Novel dielectric coagulometer identifies hypercoagulability in patients with a high CHADS₂ score without atrial fibrillation”, *PLOS ONE*, vol.11(6), 1-16, 2016.
- [124] S. Hamada, Y. Hasegawa, A. Oono, A. Suzuki, N. Takahashi, T. Nishimura, T. Koyama, M. Hagihara, S. Tohda, T. Furukawa, T. Hirao, T. Sasano, „Differential assessment of factor Xa activity and global blood coagulability utilizing novel dielectric coagulometry”, *Scientific Reports*, vol.8(1), 1-10, 2018.
- [125] S. Butenas, K. G. Mann, „Blood coagulation”, *Biochemistry (Moscow)*, vol.67(1), 3-12, 2002. Translated from *Biokhimiya*, vol.67(1), 5-15, 2002.

- [126] B. Dahlbäck, „Blood coagulation”, *The Lancet*, vol.355(9215), 1627-1632, 2000.
- [127] K. G. Mann, „Biochemistry and physiology of blood coagulation”, *Thrombosis and Haemostasis* © F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart), vol.82(2), 165-174, 1999. Transonic
- [128] D. T. Ahmad, „Effectes of low frequency pulsed magnetic field on blood clotting time in male rabbits”, *Diyala Journal of Medicine*, vol.1(2), 56-63, 2011.
- [129] N.P. Kien, T. A. Vu, D. T. Trungand, T.A. Duong, „A novel method to determine the bio-impedance”, *International Journal of Science and Research (IJSR)*, vol.6(10), 649-654, 2017.
- [130] B. R. E. Simona, „Interfacial electrochemistry of blood coagulation factors fundamentals and applications”, *Doctoral Thesis, ETH Zurich*, 2015.
- [131] S. Grimnes, Ø. G. Martinsen, „Bioimpedance and bioelectricity basics”, Elsevier Ltd., Second edition, 2008.
- [132] T. Pałko, B. Galwas, G.Pawlicki, „Bierne właściwości elektryczne tkanek i ich wykorzystanie w medycynie”, w *Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000, Fizyka Medyczna*, vol.9(8), 363-398, 2002.
- [133] G. Pawlicki, „Bierne właściwości elektryczne tkanek” w „*Podstawy inżynierii medycznej*”, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 173-206, 1997.
- [134] D. Komorowski, M. Gawlikowski, „Preliminary Investigations Regarding the Blood Volume Estimation in Pneumatically Controlled Ventricular Assist Device by Pattern Recognition,” in *Computer Recognition Systems 2*, M. Kurzynski et al., Springer-Verlag, 558–565, 2007.
- [135] M. Lewandowski, M. Walczak, P. Karwat, A. Nowicki, P. Karłowicz, “Wykonanie modelu i implementacja oprogramowania do ultradźwiękowego pomiaru przepływu krwi,” w „*Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne*” red. R. Kustos, M. Gonsior, A. Jarosz, 3–21, 2013.
- [136] G. Konieczny, Z. Opilski, T. Pustelny, M. Gawlikowski, “Acoustic system for the estimation of the temporary blood chamber volume of the POLVAD heart supporting prosthesis,” *Biomedical Engineering Online*, vol.11(1), 1–13, 2012.
- [137] G. Konieczny, T. Pustelny, M. Setkiewicz, M. Gawlikowski, “Optoelectronic system for the determination of blood volume in pneumatic heart assist devices,” *Biomedical Engineering Online*, vol.14(1), 113–127, 2015.

- [138] A. Siewnicka, „Modelowanie działania pulsacyjnego zespołu wspomagania pracy serca”, Rozprawa doktorska, Politechnika Warszawska, Wydział Mechatroniki, 2017.
- [139] J. Mocha, A. Sobotnicki, M. Czerw, P. Gibiński, „QRS complexes detektor for synchronization of ventricular assist device”, *Journal of Medical Informatics and Technologies* vol.16, 35-41, 2010.
- [140] J. Pacholewicz, K. Kubacki, M. Zembala, G. Religa, M. Sobieszkańska, R. Kustos, W. Bujok, M. Gawlikowski, M. Gonsior, „Wprowadzenie do stosowania klinicznego wirowych pomp wspomaganie serca w Polsce”, w „Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne” red. R. Kustos, M. Gonsior, A. Jarosz, 367-386, 2013.
- [141] J. Mocha, A. Sobotnicki, M. Czerw, „Measurements of blood pressure inside a ventricular assist device”, *Journal of Medical Informatics and Technologies* vol.17, 287-293, 2011.
- [142] J. Mocha, M. Czerw, A. Sobotnicki, „Measurements of blood saturation inside a ventricular assist device”, *Journal of Medical Informatics and Technologies* vol.19, 93-99, 2012.
- [143] G. Cybulski, „Ambulatory impedance cardiography. The Systems and their Applications”, *Lecture Notes in Electrical Engineering*, Springer, vol. 76, 2011.
- [144] G. Ferrari, C. De Lazzari, M. Kozarski, and M. Darowski, „Hybrid (Numerical-Physical) Circulatory Models: Description and Possible Applications,” in *The First IEEE/RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics*, 249–253, 2006.
- [145] M. Kozarski, G. Ferrari, K. Zieliński, K. Górczyńska, K. J. Pałko, L. Fresiello, A. Di Molfetta, and M. Darowski, „A hybrid (hydro-numerical) cardiovascular model: application to investigate continuous-flow pump assistance effect”, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol.32(4), 77–91, 2012.
- [146] Amphenol Advanced Sensors (dawniej GE Sensing), NovaSensor, www.amphenol-sensors.com/en/novasensor/pressure-sensors/3150-novasensor-npc-100-series-disposable-medical-pressure-sensors, [dostęp: 18.11.2018].
- [147] E. Romer, „Miernictwo przemysłowe”, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, 1978.
- [148] Fujikura Products FPBS Series http://www.fujikura.co.jp/eng/products/electronics/sensors/01/2050136_12787.html, [dostęp: 18.11.2018].

- [149] TE Connectivity Sensor Solution MS54XX, <https://www.te.com/usa-en/product-CAT-BLPS0028.html#mdp-tabs-content>, [dostęp: 18.11.2018].
- [150] Peltron: Przetwornik ciśnienia: Seria NPX <http://peltron.pl/produkty/przetwornik-cisnienia-npx/>, [dostęp: 19.11.2018].
- [151] Transonic, PXL Clamp-On Flowsensor <https://www.transonic.com/product/pxl-clamp-on-flowsensor/>, [dostęp: 19.11.2018].
- [152] D.P.Bernstein, „A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale”, Critical Care Medicine, vol.14(10):904-909, 1986.
- [153] B. B. Sramek, „Thoracic electrical bioimpedance: basic principles and physiologic relationship”, Noninvasive Cardiology, vol.3, 83-88,1994.
- [154] Norma PN-EN60601-1:2011: „Medyczne urządzenia elektryczne, Część 1: Wymagania ogólne dotyczące bezpieczeństwa podstawowego oraz funkcjonowania zasadniczego”, 2011.
- [155] Texas Instruments, Microcontrollers (MCU), MSP430 ultra-low-power MCUs <http://www.ti.com/microcontrollers/msp430-ultra-low-power-mcus/overview.html>, [dostęp: 19.11.2018]
- [156] FTDI Chip, USB Slave Converters <https://www.ftdichip.com/Products/ICs.htm>, [dostęp: 19.11.2018]
- [157] Emtel, Kardiomonitor przenośny Emtel FX 2000P <http://www.emtel.com.pl/index.php/kardiomonitor-przenosny-emitel-fx-2000p.html>, [dostęp: 19.11.2018]