

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Stanovení parametrů pro výpočet srdečního výdeje z dat celotělové bioimpedance

Disertační práci

Doktorand: Mgr. Peter Langer

Školitel: Ing. Pavel Jurák, CSc.

Brno, duben 2018

**Obsah**

[Úvod 4](#_Toc509123882)

[1 Východiská k práci 6](#_Toc509123883)

[1.1 Kardiovaskulárne parametre 7](#_Toc509123884)

[1.1.1 Rozťažnosť artérií 7](#_Toc509123885)

[1.1.2 Periférny odbor 7](#_Toc509123886)

[1.1.3 Intertancia krvy 7](#_Toc509123887)

[1.2 Dvojprvkový Windeksselov hemodynamický model 8](#_Toc509123888)

[1.3 Trojprvkový Windeksselov hemodynamický model 10](#_Toc509123889)

[1.4 Štvodielny Windeksselov hemodynamický model 11](#_Toc509123890)

[1.5 Spôsoby merania srdečného výdaja – SV 12](#_Toc509123891)

[1.5.1 Invazívne 12](#_Toc509123892)

[1.5.2 Neinvazívne 12](#_Toc509123893)

[1.6 Impedančná kardiografia 13](#_Toc509123894)

[1.7 Výpočet SV 17](#_Toc509123895)

[1.7.1 Metódy predpokladajúce konštantnú impedanciou krvi 17](#_Toc509123896)

[1.7.2 Metódy s premenlivou impedanciou krvi 20](#_Toc509123897)

[1.7.3 Meranie SV z brachiálnej artérie 23](#_Toc509123898)

[1.8 Multikanálový bioimpedančný monitor 24](#_Toc509123899)

[2 Parametre výpočtu SV 26](#_Toc509123900)

[2.1 Výpočet konštánt VITBV a 26](#_Toc509123901)

[2.2 Stanovenie parametrov zo záporného derivovaného signálu –dZ/dt 26](#_Toc509123902)

[2.2.1 LVET interval - určenie počiatku systoly 26](#_Toc509123903)

[2.2.2 LVET interval - určenie konca systoly 27](#_Toc509123904)

[2.2.3 Určenie maxima derivovaného signálu –dZ/dtmax 27](#_Toc509123905)

[2.3 Stanovenie parametrov z HS 28](#_Toc509123906)

[2.3.1 LVET interval 29](#_Toc509123907)

[2.3.2 Spracovanie HS 29](#_Toc509123908)

[2.3.3 Komplikácie pri spracovaní HS 30](#_Toc509123909)

[3 Ciele dizertácie 32](#_Toc509123910)

[4 Dosiahnuté vedecké poznatky 33](#_Toc509123911)

[4.1 Detekcia bioimpedančných parametrov 33](#_Toc509123912)

[4.2 Detekcia S1 33](#_Toc509123913)

[4.2.1 Filtrácia fourierovou transformáciou 35](#_Toc509123914)

[4.2.2 DWT 36](#_Toc509123915)

[4.2.3 Hodnotenie optimálnosti filtrácie 37](#_Toc509123916)

[4.3 Detekcia srdečného zvuku S2 43](#_Toc509123917)

[4.4 Variabilita parametrov obehovej sústavy 44](#_Toc509123918)

[4.4.1 Variabilita kardiovaskulárnych parametrov 45](#_Toc509123919)

[4.4.2 Bald altmanova štatistická metóda 48](#_Toc509123920)

[4.5 Počítanie SV u subjektu po transplantácií srdca 49](#_Toc509123921)

[5 Záver 52](#_Toc509123922)

[Literatúra 54](#_Toc509123923)

# Úvod

Srdcovocievne ochorenia sú v súčasnosti celosvetovo najčastejšou príčinou smrti [1]. Predpokladá sa že v roku 2015 až 17.7 milióna ľudí zomrelo v dôsledku srdcovocievnych ochorení, čo predstavuje 31% zo všetkých úmrtí na svete [1]. Ischemická choroba srdca z toho tvorila 7,4 milióna úmrtí a srdečný infarkt 6,7 milióna úmrtí [1]. Väčšine týchto ochorení je spojená so životným štýlom. Hlavnými rizikovými faktormi sú nezdravé stravovanie a obezita, nízka fyzická aktivita, užívanie tabaku a alkohol [1]. Skorá diagnostika srdcovocievneho systému môže hrať dôležitú rolu pri predchádzaní srdcovocievnym ochoreniam. Takisto môže zamedziť zníženiu kvality života spojenom s týmito ochoreniami ale aj znížiť finančné náklady potrebné na liečbu a starostlivosť o chorých.

Srdcovocievny systém je popísaný hemodynamickými parametrami:

* tep
* tepový objem,
* srdečný výdaj
* krvný tlak
* tok krvy

Srdečný výdaj (CO – cardiac output) je dôležitou diagnostickou veličinou popisujúcou činnosť obehového systému. CO vyjadruje objem krvi vypudenej ľavou komorou za jednu minútu. Pozostáva zo súčtu tepových objemov (SV – stroke volume) za jednu minútu, pričom hodnota SV vyjadruje objem krvi vypudenej ľavou komorou jediným srdečným sťahom.

Táto práca sa zaoberá stanovením parametrov potrebných k výpočet SV. Tieto parametre sa detekujú z dát celotelovej impedancie a srdečných zvukov. Meranie SV pomocou impedancie je síce neinvazívna metóda, ktorá nevyžaduje vysoko odbornú obsluhu, dosahuje však slabých výsledkov pri odhade absolútnych hodnôt SV. Pri sledovaní relatívnych zmien sa však táto metóda ukazuje byť dostatočne citlivá [1]. Meranie kardiovaskulárnych parametrov pomocou bioimpedancie v súčastnosti púta pozornosť ako nádejná metóda pre jej neinvazívnosť a nenáročnosť na obsluhu [7]. SV slúži na diagnostikovanie srdca. Pri niektorých ochoreniach ako napríklad ischemickej chorobe srdca, chybách na chlopniach a zápaloch dochádza k poklesu CO.

Impedančná kardiografia nemá dobrú reputáciu pre slabú presnosť vo vypočítaných absolútnych hodnotách parametrov SV a CO. Táto nepresnosť má dva hlavné zdroje. Prvým je zlá kvalita bioimpedančného signálu. Signál býva často zarušený pohybovými artefaktmi, širokospektrálnym šumom a nízkym pomerom signál-šum. Ďalšie nepresnosti prináša rôzna stavbu tela každého človeka, hlavne objemom hrudníka, množstvom podkožného tuku, rôzny stav artérií [2].

Druhým dôvodom je nejasný pôvodu bioimpedančného signálu. Impedanciu hrudníka totiž ovplyvňuje nielen krv vyvrhnutá srdcom počas systoly. Je to takisto dýchanie, kontrakcia svalov, žilný návrat, pľúcny obeh a zmeny v smere toku krvy v aorte počas systoly.

Pokrok v hardwary používanom na spracovanie signálov však prináša nové možnosti na zlepšenie kvality signálu a na štúdium pôvodu signálu [3]. Zvýšenie výpočetného výkonu počítačov umožňuje spracovať bioimpedančný signál súčasne z viacerých zdrojov na ľudskom tele v kratšom čase. Spolu s ďalšími signálmi ako EKG, srdečné zvuky a tlak krvy tak môžme detailnejšie popísať zmeny na bioimpedančnom signály

# Východiská k práci

Srdce svojou pumpovacou činnosťou vytvára zmeny tlaku krvy, čo má za následok tok krvy od srdca smerom do periférií. Na popis toku krvy bolo spracovaných niekoľko modelov [4], ktoré popisujú vzťah hemodynamických premenných ako tok, tlak a objem. Tieto modely umožnujú odhadnúť parametry obehovej sústavy, ktoré by sa inak len ťažko merali. Otázka ktorý model najvernejšie popisuje hemodynamiku je stále otvorená. Ako elektrická analógia hemodynamických modelov boli spracované náhradné elektrické schémy hemodynamických modelov. Vzťah mechanických komponent obehovej sústavy a elektrických komponentov náhradnej elektrickej schémy ukazuje tabuľka 1.

|  |  |
| --- | --- |
| Kardiovaskulárny parameter | Elektrická komponenta |
| Tok krvy, Q (ml/s) | Elektrický prúd I (A) |
| Arteriálny krvný tlak, P (mmHg) | Elekrické napätie U (V) |
| Rozťažnosť artérií, C (ml/mmHg) | Kapacita C (F) |
| Cievny odpor R (mmHg.s/ml) | Rezistor R (Ω) |
| Inertancia krvy, L (mmHg/(ml.s)) | Induktancia (L) |
| Náboj (C) | Objem, V (ml) |

Tabuľka 1 (francis thesis)

Tok krvy v artériách je charakterizovaný troma základnými hemodynamickými parametrami ktoré zachytávajú elastické a odporové vlastnostiartérií a vlastnosti kvapaliny (krvy): rozťažnosť artérií, celkový periférny odpor a inertanciu krvy (francis).

## Kardiovaskulárne parametre

### Rozťažnosť artérií

Vďaka elasticite velkým tepien, zvýšenie arteriálneho krvného tlaku spôsobí roztiahnutie veľkých tepien. V roztiahnutých tepnách sa uchová krv na začiatku systoly a v neskorších fázach systoly a v diastole sa tepny zužujú do povodnej ceľkosti a uchovaná krv ďalej prúdi do periférií. Takmer 65% rozťažnosti artérií sa nachádza v proximálnej aorte, hlave v horných končatinách (non invasive pulse). Malé tepny majú menšiu rozťažnosť. Rozťažnosť je nelineárnou funkciou arteriálneho krvného tlaku (1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (1) |

### Periférny odbor

Periférny odpor predstavuje odpor kladený toku krvy malými tepnami. Zachytáva pomer medzi poklesom arteriálneho tlaku v artérií a tokom krvy cez ňu. Vzťah geometrie tepny a periférneho odporu vyjadruje Poiseuillov zákonom (2), za predpokladu laminárneho toku a tuhej uniformnej tepny:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (2) |

. kde n je viscozita krvy, L je dĺžka tuhej tepny a r je polomer tepny. Pre veľký počet neuniformných ciev sa však používa makroskopický odhad periférneho odporu ako tlakového arteriálny gradientu a minútový objemového tokou CO (3)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (3) |

### Intertancia krvy

Intertancia popisuje zotrvačnosť toku krvy v cievach. Zachytáva pokles tlaku v tepne na základe veľkosti zmeny toku krvy (4).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (4) |

Kde je tok krvy, je pokles tlaku, r je polomer tepny a je hustota krvy. Inertancia Inertancia hrávo veľkých tepnách najdoležitejšiu úlohu, naopak resistivita je tu máo výrazná. [5].

## Dvojprvkový Windeksselov hemodynamický model

Jedným z prvýcho modelov popisujúcich hemodynamiku bol dvojprvkový Windkesselov mode. Srdce je v tomto modely pumpa, ktorá zvyšuje tlak v aorte a tým roťahuje aortu a súčasne tlačí krv do periférií [4]. V literatúre často uvádzaná mechanická analógia tohoto modelu pozostáva z pumpy na obrázku F zobrazená vľavo (P), tlakovej nádovy C ktorá modeluje rozťažnosť artérií a hadicu R ktorá modeluje periférnz odpor.



Model dvojprvkového Windkesselovho modelu

(Greenwald, 2002).

Elektrická analógia tohto modelu pozostáva zo zdroju prúdu, ktorý nahrádza srdce Q(t) na obrázku G, jedného elektrického odporu nahrádzajúceho periférny odpor a jedného kondenzátora ktorý nahrádza elastické vlastnosti veľkých artérií. Zdroj prúdu generuje impulzy, ktoré simulujú v čase kvantovanú pumpovaciu akciu srdca. Šírka tohto impulzu predstavuje objem krvy vypudenej ľavou komorou počas jedného srdečného cyklu. Elektrický prúd súčasne prúdi cez rezistor na zem a zároveň nabíja kondenzátor . Kondenzátor sa vybíja na zem cez rezistor



Obrázok G [5]

Sila generovaná srdcom sa tlačí krv z ľavej komory do aorty. Časť z tejto krvy sa rozšíri artérie a časť pokračuje ďalej do periférií. Tento model simuluje tlakovú krivku v aorte P(t) ako exponenciálny pokles tlaku počas diastoly. Časová konštanta sa určuje ako funkcia kapacity a odporu . Tok krvy reprezentuje tok cez periférie a je priamo úmerný poklesu tlaku na odpore a nepriamo úmerný periférnemu odporu (5).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (5) |

Ak uvažujeme lineárnu vzťah tlaku a objemu v rovnici 1f, možeme rovnicu 1f prepísať na tok krvy do rozšírenej časti artérií ako vťah zmeny tlaku a elasticity (6)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (6) |

Celkový tok krvy v dvojdielnom Windkesselovom modely je daný súčtom toku do rozšírenej časti artérií a tokom krvy do do periférií (7)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (7) |

Napriek svojej obľúbenosti sa tento model odchyľuje od skutočnosti. Predpokladá súčasný nárast tlaku v celom arteriálnom strome [6]. Dvojdielny Windkesselov model je základom pre často používaný model na popis zmien bioimpedancie a výpočtu srdečného výdaja [7].

## Trojprvkový Windeksselov hemodynamický model

Pre nedostatky dvojdielneho Windkesselovho modelu bol zavedený trojdielny Windkesselov model [8]. Arteriálny strom je charakterizovaný vstupnou impedanciou (4). Dvojdielny Windkesselov model nesprávne odhaduje vstupnú impedanciu Hlavne při vysokých frekvenciách dochádzalo k veľkej chybe při odhade skutočnej impedancie aorty. Preto trojdielny Windkesselov model zavádza ďalší člen v náhradnej elektrickej schéme, a to charakteristickú impedanciu .sa skladá z charakteristickej impedancie a paralelným zapojením periférneho odporu a arteriálne rozťažnosti [9] (8).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (8) |

Vstupná impedancia .je v náhradnej elektrickej schéme cardiovaskulárnej sústavy zaradená sekvenčne medzi zdroj prúdu Q(t) a periférny odpor s kondenzátorom (Obrázok 1).



Obrázok 1[8]

Vstupná impedancia kardiovaskulárneho stromu má známe vlastnosti. Hodnota dosahuje vysoké hodnoty pre jednosmernú zložku a prudko klesá pre frekvencie nad 3 Hz [10]. Pre vyššie frekvencie ostáva konštantná. Fáza je pre jednosmernú zložku nulová, záporná pre nízke frekvencie a nulová pre vysoké frekvencie [10]. Z hemodynamického hľadiska modeluje zotrvačnosť krvy a rozťažnosť proximálnej aorty pri vysokých frekvenciách. Pre veľké artérie može byť vyjadrená vzťahom (9)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (9) |

Kde L je intertancia krvy a je rozťažnosť proximálnej aorty [5].

## Štvodielny Windeksselov hemodynamický model

Štvordielny Windkesselov model pridáva do náhradnej elektrickej schémy trojdielneho Windkesselovho modelu cievku paralelne zapojenú s charakteristickou impedanciou Obrázok 16. Snaži sa týmto potlačiť chybu v názkych frekvenciách ktorú prinieslo zapojenie charakteristickej impedancie [11].

## Spôsoby merania srdečného výdaja – SV

Na meranie SV sa používajú viaceré invazívne aj neinvazívne metódy.

### Invazívne

Medzi invazívne patrí dilučná metóda [1]. Vyžaduje zavedenie katétra najskôr do hornej dutej žily a následne pomocou nafúknutého balónika cez srdce až do pľúcnej tepny. Využíva sa tu dilúcia tepelná, ale aj dilúcia farbiva. Pri termodilúcií sa do tepny cez katéter vstrekuje fyziologický roztok s definovanom teplotou a objemom. Absolútny tok krvi je spočítaný z rozdielu teploty krvi pred infúziou a po infúzií. Ďalšou invazívnou metódou je Fickova metóda [2], kde sa meria rozdiel v nasýtení krvi kyslíkom medzi krvou pritekajúcou do pľúc a krvou odtekajúcou z pľúc. Množstvo kyslíka ktoré organizmus prijal meria spirometer. Táto metóda je jednou z najpresnejších.

### Neinvazívne

Neinvazívne metódy na výpočet srdečného výdaja sa vyznačujú komplikovanosťou a nepresnosťou. Jedno z najčastejšie používaných neinvazívnych metód je Dopplerová echokardiografia, pri ktorej sa meria rýchlosť krvi v najužšej časti aorty. SV sa počíta z priemernej rýchlosti počas systoly < , prierezu aorty a doby trvania systoly . (10)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (10) |

Táto metóda vyžaduje veľmi skúsený personál. Ďalšia presná ale drahá metóda merania SV je meranie magnetickou rezonanciou (Phase contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI)) [12], a pozitrón emisná tomografia (PET) [13]. Nepriamy odhad SV z parametrov obehovej sústavy je možné získať analýzou pulznej vlny [14]. Tok krvy v ľudskom tele vzniká ako následok rozdielu tlaku krvy, ktorý vytvára srdce svojou pumpovacou činnosťou. Vzťah medzi rozdielom tlaku a tokom vyjadruje Darcyho zákon (11) [15]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | . | (11) |

Kde je zmena tlaku, je srdečný výdaj a je úplný odpor periférií. Tento zákon je analógiou Ohmovho zákona pre elektrický prúd. Rozdiel tlaku je rozdiel medzi aortálnym systolickým tlakom a aortálnym diastolickým tlakom, označovaným ako pulzný tlak (*pulse pressure* - PP). Jedným z parametrov obehovej sústavy ktorý sa používa na odhad SV je PP [16]. Bolo ukázané sa že PP je úmerný SV [17]. Avšak aj keď PP a SV korelujú ich vzťah sa vykazuje známky nelinearity [18]. Medzi komerčné produkty ktoré merajú SV z PP patrí Nexfin. SV počíta pre každý tep [19].

Skupina metód na odhad SV pomocou zmien v impedancií častí ľudského tela sa nazýva impedančná kardiografia.

## Impedančná kardiografia

Impedančná kardiografia (IC) slúži na vyšetrovanie obehového systému vrátane srdca. Využíva pri tom elektrický odpor tela a jeho zmeny v priebehu srdečného cyklu. Špeciálne impedanciou hrudníka sa zaoberá hrudníková impedančná kardiografia (TIC - thoracic impedance cardiography). Impedanciu hrudníka ovplyvňuje jeho plnenie krvou v priebehu srdečného cyklu. Nižší odpor krvi v porovnaní s okolitým tkanivom zapríčiňuje zníženie elektrického odporu hrudníka v čase zvýšeného množstva krvi v hrudníku. Priebeh zmien impedancie hrudníka počas srdečného cyklu je preto možné využiť na odhad SV. K odhadu SV z impedančnej krivky sa začal ako prvý používať Nyboerov (v 1960tych rokoch) [20] a Kubíčkov model [4], neskôr Šrámkov [5] a v súčasnosti hlavne Bernsteinov model [7]. Tieto modely sa ďalej vyvíjajú a objavuje sa nielen použitie elektrickej resisitivy ako je to vo vyššie spomenutých modeloch ale aj použitie elektrickej reaktancií na výpočet SV a CO [21].

Impedanciu hrudníka ovplyvňuje okrem jeho plnenia krvou taktiež dýchanie a aktivita svalov. Krv je navyše súčasne vo viacerých častiach hrudníka (aorta, srdce, pľúca) a v týchto častiach dosahuje maximálny objem a rýchlosť v rôznych fázach srdečného cyklu. Nie je zatiaľ jasné, čo presne stojí za zmenami v impedancií. Diskutuje sa aj nad možnosťou, že výrazný pokles impedancie v čase systoly nespôsobuje len väčší objem krvi v meranom úseku, ale aj rýchlosť prúdenia krvi. Pri zrýchlení krvi sa totiž červené krvinky natočia v smere prúdenia krvi, čím utvoria vodivé dráhy v krvnej plazme a tým dôjde k výraznému zníženiu odporu krvi.

Táto práca sa zaoberá najmä problematikou Bernsteinov modelu. K výpočtu SV podľa tohto modelu sú potrebné hlavne dva parametre, a to dĺžka systoly a záporné maximum derivovanej impedancie. Detekcia a verifikácia týchto dvoch parametrov je hlavným cieľom tejto práce.

Pri výpočte SV z bioimpedancie je zavedený nasledujúci model: tepový objem V (mL) považujeme za valec dĺžky (cm) a podstavy , kde je polomer aorty (12).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (12) |

V dôsledku poddajnosti aorty a zvýšeného tlaku po sťahu srdca sa aorta o polomere pri systole roztiahne () a tým uchová časť krvi vypudenej zo srdca, nazvime to objemový efekt systoly, zvyšná časť krvi prúdi ďalej do periférií (), nazvime to rýchlostný efekt systoly. Zmenu objemu v čase a teda tok krvi aortou popisuje rovnica (13)[7]:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (13) |

Krv sa v aorte pri systole urýchli smerom k perifériám (druhý derivant – rýchlostný efekt systoly) a súčasne roztiahne stenu aorty (prvý derivant – objemový efekt systoly). Roztiahnutá aorta je zásobárňou krvi a po skončení systoly z nej prúdi krv ďalej do periférií. Druhý derivant určuje tok krvi aortou do periférií a je základným popisom pre Dopplerovú echokardiografiu a elektromagnetickú flowmetriu [7]. Druhý derivant bol vyjadrený ekvivalentnou rovnicou (10). Z mechanického hľadiska sa dá objemový efekt toku (druhý derivant rovnice (1)), popísať rovnicou (14)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (14) |

(1d)

Kde je zmena aortálneho tlaku a *C* udáva poddajnosť aorty. Zmena aortálneho tlaku je funkcoiu sily *dF/dt* a plochy aorty *dS/dt* (15)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (15) |

1e

Pretože je funkciou sily F a plochy

Pre impedančnú kardiografiu sa využíva premenlivosti impedancie v priebehu srdečného cyklu. Jednotlivé zložky impedancie hrudníka sú uvedené v rovnici (16) [7]:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (16) |

Impedancia hrudníka sa skladá z paralelne zapojených impedancií okolitého tkaniva Zt, impedancii krvi Zb, a impedancie extra-vaskulárnej pľúcnej vody (extra-vascular lung water) Ze. Pre účely TIC je dôležitá zmena impedancie krvi v dôsledku zmeny rýchlosti jej prúdenia a zmeny jej objemu v hrudníku.

Pri pohybe krvi aortou sa červené krvinky natočia v smere toku krvi ako je znázornené na obrázku 1, čím sa vytvoria vodivé cesty pre vysoko vodivú plazmu a tým sa zníži impedancia krvi. Závislosť vodivosti krvi a jej rýchlosti je zobrazená na obrázku 2.

****

Obrázok 1. Princíp zmeny vodivosti krvi [7].



Obrázok 2. Vzťah zmeny rýchlosti krvi a vodivosti krvi [7].

Zmenu impedancie krvi taktiež spôsobuje zmena objemu krvi v úseku S merania prietoku, čiže zmena prierezu vodiča. Zväčšením prierezu aorty sa impedancia zníži. Zmena objemu krvi v hrudníku sa považuje za najdôležitejšiu príčinu zmeny impedancie hrudníka.

## Výpočet SV

Impedancia hrudníka (geometricky definovaného ako valec) Z, je určená jeho dĺžkou L, prierezom A a odporom ρ (. Impedanciu, kde V je objem hrudníka vyjadruje rovnica (17):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (17) |

Impedancia sa skladá zo základnej impedancie a impedancie meniacej sa v priebehu srdečného cyklu . Základná a premenlivá zložka impedancie sú paralelne zapojené a preto môžeme použiť recipročné pravidlo a vyjadriť zmeny impedancie ako (18):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (18) |

Vyjadrením z rovnice (18) dostaneme ľavú časť rovnice (19). Túto rovnicu upravíme tak, že menovateľ nahradíme a keďže hodnota Z(t) a sa od seba líšia minimálne (a to o – jeho hodnota je výrazne nižšia ako ), môžeme namiesto Z(t) dosadiť a tak dostávame pravú stranu rovnice (5).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (19) |

6

### Metódy predpokladajúce konštantnú impedanciou krvi

Dosadením pravej časti rovnice (5) do rovnice (3) dostaneme vzťah pre maximálnu objemovú zmenu, kde jedinou premennou je - Zmax a síce maximálna hodnota zmeny zápornej impedancie:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (20) |

Táto rovnica však predpokladá nulový odtok krvi z meraného úseku a preto pre reálne použitie je potrebná jej úprava.

#### Neybarov model

O to sa pokúsil Nyboer [3], ktorý zavádza rovnicu:

s tou modifikáciou, že v tejto rovnici bolo potrebné určiť – Zmax\_mod a to spätnou extrapoláciou maxima poklesu impedancie na začiatok srdečného výdaja. Takto chcel vykompenzovať odtok krvi z meraného úseku. Tento prístup nebol široko akceptovaný pre problémy v manuálnom určovaní maximálneho poklesu impedancie. Vznikala tu navyše pomerne veľká chyba vo výpočte SV.



Obrázok 3. V hornej časti obrázku je načrtnutý princíp spätnej extrapolácie podľa Nyboera a v spodnej časti dopredná extrapolácia podľa Kubíčka [7].

#### Kubíčkov model

Problém sa snaží vyriešiť Kubíček a spol. [4], ktorý predpokladá, že ak sa maximum derivácie impedancie udrží konštantné počas celej doby systoly, vykompenzuje sa tak výtok krvi do periférií:

7

Po dosadeni rovnice 7 do rovnice 6 dostávame rovnicu pre výpočet SV z maxima impedancie podľa Kubíčka [4]:

Kde L (m) je dĺžka meraného úseku hrudníka. Je to dĺžka medzi elektrodami zaznamenávajúcimi zmeny napätia. Hodnota udáva elektrický odpor krvy, z pozorovaní bol určený na hodnotu 150 Ω cm = 15 kΩm [22]. Ukazuje sa, že hodnota elektrického odporu krvy ostáva rovnaká aj pri zmene hemotokritu. Dokonca aj veľké výchylky hematokritu a to od 26% do 66% sa neodrazili na zmene vodivosti krvy [7]. Hodnota udáva maximu derivovanej impedancie počas srdečného cyklu a udáva časovú dlžku toku krvy z ľavej komory. Tomuto spôsobu kompenzácie odtoku krvi z meranej oblasti sa hovorí maximálna dopredná extrapolácia a je základom pre všetky dnešné rovnice počítajúce SV z ICG.

#### Šramek-Bernsteinov model

Ďalšou známou metódou pre výpočet SV je Šramek-Bernsteina metóda [7]. Východiská pre túto metódu sú rovnaké ako pri Kukickovej metóde. Zmena nastáva pri fyzickej definícií hrudníka a veľkosti objemu hrudníka, ktorý je však pre daného pacienta počas merania konštantný. Tento model zavádza nový pojem: objem elektricky aktívneho hrudníka. Takto definovaný objem predstavuje objem tkaniva, ktorý sa elektricky podieľa na meraní srdečného výdaja.

Kde L je dĺžka hrudníka, a konštantka 4,25 je experimentálne získaná . Tento prístup má zohľadniť nielen len dĺžku hrudníka ale aj telesnú váhu a objem krvy v hrudníku.

### Metódy s premenlivou impedanciou krvi

Popísané metódy predpokladajú konštantný odpor krvi, čo bolo spomenuté vyššie ako veličina, ktorá sa mení v závislosti na rýchlosti prúdení krvi a teda prináša do metódy nepresnosti. Derivovaním rovnice (3) po častiach, dostaneme rovnicu:

A dosadenie rovnice :

Predchádzajúce úvahy predpokladali, že maximum hodnoty zápornej impedančnej krivky je maximom objemu aorty. Pred dosiahnutím maxima hodnoty objemu aorty sa predpokladá len malý výtok krvi z aorty do periférií. Maximum hodnoty derivácie impedancie by teda mal určovať tretí derivant vyjadrujúci zmenu objemu v aorte. Obrázok 4 však ukazuje niečo odlišné.



Obrázok 4. Vzťah medzi EKG (A), tlak v aorte (B), rozpínanie aorty (C), tok v aorte (D), rozpínanie pľúcnej tepny (E), (F), (G) [7].

 Q(t)max nastáva v bode nulovej derivácie impedancie a Q(t)max nastáva v rovnakom momente ako že -dZ/dtmax. Je preto na mieste sa domnievať, že -dZ/dtmax je v skutočnosti elektrickou analógiou maximálneho zrýchlenia krvi v dobe systoly a nie maximálneho objemu tak ako to predpokladajú Kubiček alebo Šrámek. Predpokladáme, že dP/dtmax je analógiou dF/dtmax , preto -dZ/dtmax v impedančnej kardiografii vyjadruje maximálnu zmenu sily, ktorou srdce tlačí krv do obehu. Rovnaké pozorovanie je načrtnuté aj na obrázku 5, kde sa -dZ/dtmax a dP/dtmax vyskytuje v jednom okamihu.

Obrázok 5. Krivky v poradí zhora reprezentujú EKG, dP/dt, P(t), -dZ/dt. Maximum -dZ/dt nastáva v rovnakom momente ako dP/dt [7].

#### Bernstainov model

Bernstein preto predpokladá, že -dZ/dtmax sa bude riadiť hlavne druhým derivantom parciálnej derivácie odporu:

SV preto počíta ako priemernú rýchlosť krvi v aorte násobenou časom toku a prierezom:

Priemernú rýchlosť krvi v aorte získava odmocnením maximálnej impedancie (analogická zrýchleniu krvi) normovanej základnou impedanciou Z0. Konštantu Πr2 nahradzuje vlastnou konštantou definujúcou objem:

Keďže -dZ/dtmax reprezentuje akceleráciu krvi nie je potrebné kompenzovať odtok krvi meraným úsekom. Rovnica:

je teda podľa Bernsteina vhodnou alternatívou ku meraniu SV Dopplerou echokardiografiou [7].

V modely prezentovanom Bernsteinom ide opäť o zjednodušenie skutočnosti, kde sa z hodnoty maximálnej derivácie odhaduje priemerná rýchlosť prúdenia krvi aortou. Pri prezentovaní modelu pritom nie je zohľadnená dynamika sťahu srdca a rozloženie výkonu srdca počas systoly. Navyše je zrejmé, že pri maximálnom zrýchlení krvi v aorte, ktorú reprezentuje , už došlo k výtoku krvi zo srdca smerom k perifériám a tiež k určitému žilnému návratu späť do srdca. Tieto zmeny objemu krvi v hrudníku pritom taktiež ovplyvňujú . Tieto odchýlky modelu voči skutočnosti, prinášajú aj do tohto modelu nepresnosti.

Pre zlepšenie merania sa experimentuje s roznym umiestnením elektród [23]a kombináciou viacerých elektród [24] .

### Meranie SV z brachiálnej artérie

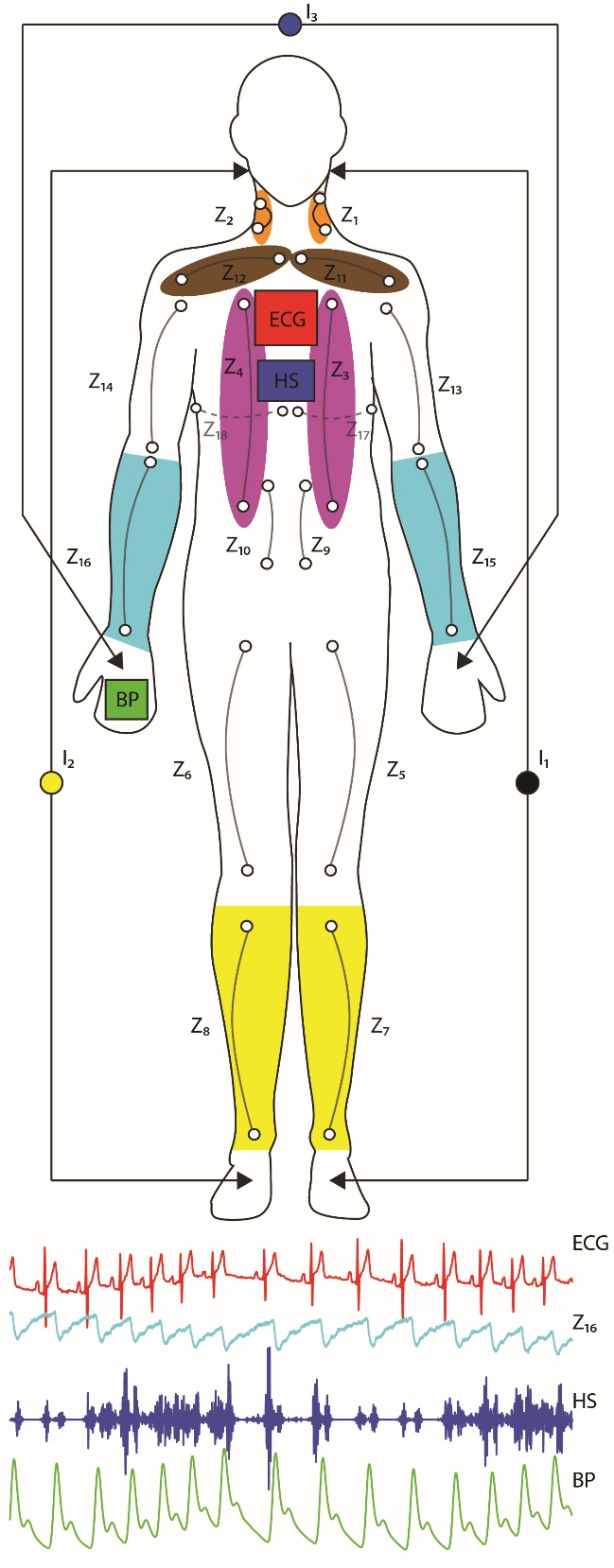
Zaujímavým novým prístupom je meranie srdečného výdaja zo zmien impedancie ruky. Táto metóda sa označuje ako TBEV (TransBrachail Electrical Velocimetry)[25]. Podnetom na vznik tejto metódy bolo zistenie, že maximum zrýchlena krvy v aorte vysoko koreluje s maximom zrýchlenia krvy v brachiálnej aorte (r =0,79) [26]. Takisto sa ukázalo, že maximum, že maximum zrýchlenia v brachiálnej aorte nieje ovplyvnené vazoaktivitou ciev ruky. Bolo Zistená len závislosť na stimulácií β1 adrenoreceptoru v srdci [27].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (21) |

Bioimpedancia sa používa aj ďalšich účely, ako impedančná spektroskopia [28], impedančná tomografia [29, 30], na meranie rýchlosti pulznej vlny medzi hrudníkom a nohami, hrudníkom a rukami [3].

## Multikanálový bioimpedančný monitor

Na trhu existuje niekoľko bioimpedančných monitorov merajúcich CO [31, 32]. V tejto práci sú spracované dáta nameraná multikanálovým bioimedančným monitoru (MBM; ISIBRNO MPM 14.1, Institute of Scientific Instruments, Brno, Czech Republic) [3]. Súčasne s meraním bioimpedancie bolo merané 12-zvodové EKG (ECG12, ISI BRNO, Czech Republic), kontinuálny arteriálny krvny tlak Penázovou metodou (Finapres-2300, Ohmeda Medical, Englewood, Co., USA) a srdečné zvuky (PCG 1.0, ISI BRNO, Czech Republic). Jednotlivé meracie miesta sú znázornené na Obrázku 2.



Obrázok 2

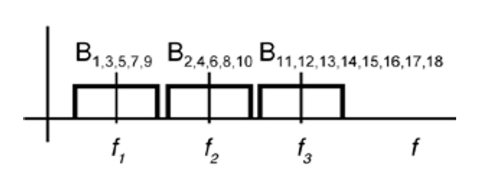
Všetky signály boli nahrané so vzorkovacou frekvenciou 500Hz a rozlíšením 16 bitov. Pred vzorkovaním bol použitý antialiasingový filter. MBM monitor nezávisle a simultánne meria impedanciu na 18-tich miestach tela - na hrudníku, rukách, nohách a krku ( na Obrázku 2). Pre komplexnosť a priestorové rozloženie ľudského tela nie je možné použiť len jeden zdroj prúdu. MBM používa 3 nezávislé zdroje prúdu ( a na Obrázku 2). Zdroje prúdu sú navzájom frekvenčne oddelené aby sa zabránilo vzájomnému rušeniu. Šírka pásma každého zdroja je 250 Hz, frekvencia jednotlivých zdrojov je 49 kHz, 50 kHz a 51 kHz. RMS zdroja prúdu je 1 mA. MBM používa štvor-elektródovú metódu na meranie bioimpedancie pre požadovanú časť tela. Zdroj striedavého prúdu je pripojený na vonkajšie elektródy () a merací kanál je pripojený na vnútorné elektródy. Bioimpedancia (t) medzi elektródami a je meraná podľha Ohmovho zákona:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (22) |

Kde je napatie zaznamené na elektrodách a , a (t) je hodnota elektrického prúdu zdroja prúdu. Bioimpedancia je komplexná hodnota a dá sa rozdeliť na dve časti, na reálnu (t) a imaginárnu (t):

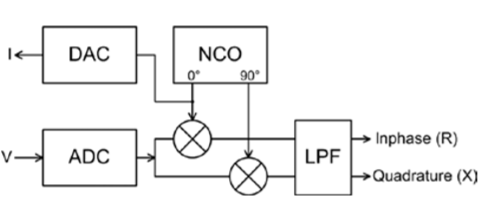
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (23) |

kde je veľkosť impedancie a je fáza impedanciena kanály j. Tento princíp je aplikovaný na všetkých 18-tich meraných miestach tela. Pretože je meraných miest 18 a zdroje prúdu 3, merané miesta zdieľajú zdroje prúdu. Máme tak niekoľko meraných miest zapojených v sérií a na ich vonkajšej časti je vždy zapojený zdroj prúdu (Obrázok 2). Meraný kanál je vždy naladený na jeden zo zdrojov prúdu. Naladenie meraných kanálov na jednotlivé zdroje prúdu znázorňuje Obrázku 3. Meracie elektródy sú umiestnené v blízkosti veľkých artérií, čo umožňuje sledovať tok krvy naprieč celým telom. V tejto práci boli spracované signály z 12-tich meraných miest: ľavá a pravá karotída na krku (a , ľavá a pravá časť hrude ( a , ľavé a pravé stehno ( a , ľavé a pravé lýtko ( a , ľavé a pravé rameno ( a a ľavé a pravé predlaktie ( a .



Obrázok 3

Zvyšné kanály boli síce zaznamenávané ale neboli spracované hlavne pre zlú kvalitu signálu. Tok krvy počas srdečného cyklu moduluje zmeny na základnej impedancií. Zmeny impedancie sú však extrémne malé v porovnaní so základnou impedanciou a zmenami impedancie v dôsledku dýchania. Vlastnosti zmien impedancie kladú vysoké nároky na konštrukciu impedančného monitora. Princíp zapojenia MBM monitora je načrtnutý na Obrázoku 4.



Obrázok 4

Sinusový zdroj prúdu je generovaný numericky kontrolovaným oscilátorom (NCO) a transformovaný do analógovej domény digitálno-analógovým prevodníkom (DAC). Signál z meracích elektród je digitalizovaný analógovo digitálnym prevodníkom a násobený kvadtratúrov z NCO. Výsledná komplexná obálka je digitálne filtrovaná filtrom typu spodná priepusť. Komponentá vo fáze preprezentuje rezistanciu a kvadratúrna komponenta reaktanciu meranej impedancie [3].

Obrázok 8. Dobrovoľník počas merania

## Parametre výpočtu SV

Podľa Bernsteina potrebujeme pre výpočet SV poznať:

* VITBV, – konštanty odvodené z telesnej váhy a objemu hrudníka
* Z0 – základná impedancia hrudníka
* -dZ/dtmax – maximum zápornej derivovanej impedancie hrudníka
* – dĺžka systoly (LVET – *left ventricular ejection time*) -

Ak si uvedomíme, že konštanty a základná impedancia hrudníka sa nemenia počas merania, zmeny SV ovplyvňujú dva parametre: --dZ/dtmax.a LVET interval. Tieto dva parametre sú postačujúce na sledovanie relatívnych zmien SV. Komplikácie pri správnom stanovení LVET intervalu a -dZ/dtmax vnášajú najväčšiu chybu do výpočtu SV. Ich určeniu je preto potrebné venovať potrebnú pozornosť. LVET sa dá merať rôznymi spôsobmi. Je ho možné stanoviť z derivácie hrudníkovej impedancie ako interval medzi B a X bodom znázornené na obrázku 6. Pre problémy pri stanovovaní týchto bodov sa častejšie využíva stanovenie LVET intervalu zo srdečných zvukov (HS – heart sounds).

### Výpočet konštánt VITBV a

VITBV udáva obje krvy v hrudníku. Bolo

Kde m udáhu telesnú váhu vyšetřovaného člověka.

### Stanovenie parametrov zo záporného derivovaného signálu –dZ/dt

#### LVET interval - určenie počiatku systoly

Počiatok toku krvi z ľavej komory do aorty je na obrázku 6 označovaný ako bod B. Ide o typický zákmit na nástupnej hrane derivovaného impedančného signálu. Tento bod sa má podľa [7] vyskytovať v okamihu najväčšej výchylky prvého srdečného zvuku – S1 zaznamenávanom nad apexom srdca. Existenciu bodu B môže vysvetľovať uzatvorenie dvojcípej chlopne. Toto predchádza vypudenie krvi z ľavej komory o 0.02 – 0.06 sekundy. Viac dôkazov však hovorí o tomto bode ako o okamihu počiatku vypudenia krvi ľavou komorou do aorty. Ako je zobrazené na obrázku 6 bod B môže byť rôzne situovaný na nástupnej hrane krivky. Počas zadržania dychu alebo výdychu (endexpiratory apnea) sa tento bod dostáva až na úroveň nulovej hodnoty derivácie impedancie. Podľa [7] môže byť identifikovanie B bodu problematické, pretože nie je jasne viditeľný. Identifikácia tohto bodu je najčastejším problémom pri analýze impedančného signálu [7]. Tento bod môže nadobúdať tvar jemného ohybu alebo zárezu. Napriek problémom pri detekcii a tomu, že sa poloha B-bodu môže meniť medzi dvoma systolami, by mal byť tento bod považovaný za počiatok vypudenia krvi do aorty podľa [7]. V praxi sa však pre problémy pri detekcii počiatku systoly nahrádza bod B nulovou úrovňou derivovanej impedancie, pretože bod B sa často nachádza práve na tejto hodnote, ako je načrtnuté na obrázku 6.

### LVET interval - určenie konca systoly

Bod X je najnižším bodom na -dZ/dt a má reprezentovať koniec LVET intervalu [7]. Tento zdroj udáva, že u väčšiny ľudí je tento bod dobre definovaný, u cca 10% môžu byť v blízkosti dva či viac takýchto bodov, čo prináša možnosť chyby pri určení konca LVET intervalu. Pomôcť by vtedy mal druhý srdečný zvuk – S2, ktorý by mal korešpondovať s bodom X.

### Určenie maxima derivovaného signálu –dZ/dtmax

Maximum zápornej derivácie impedancie nastáva v čase najväčšej sily, ktorou srdce pumpuje krv a hodnota maxima zápornej derivácie je analogická hodnote maxima tejto sily [7]. Maximom derivácie je pritom myslená maximálna záporná zmena derivácie impedancie od počiatku systoly (bod B). Pre komplikácie pri stanovení bodu B popísané v 3.1.1, sa bod B nahrádza nulovou úrovňou derivovanej impedancie. V tomto prípade už stanovenie maxima zápornej derivácie impedancie nie je komplikované.



Obrázok 6. Rôzne tvary -dZ/dt; počiatku systoly – B bod a koniec systoly – X bod [7].

## Stanovenie parametrov z HS

Pre komplikácie s určovaním počiatku a koncu systoly z -dZ/dt je často nevyhnutné tieto parametre získať z HS. HS sa dajú zaznamenávať mikrofónom pripevneným na hrudníku. HS obyčajne tvoria dva zvuky: S1 a S2. Spolu sa tieto dva označujú ako základné srdečné zvuky (FHS – Fundamental Heart Sounds). Intervalu medzi S1 a S2 hovoríme tiež LVET interval čo je čas vypudzovania krvi ľavou komorou. Ďalšími komponentmi vyskytujúcimi sa v HS sú tretí, štvrtý srdečný zvuk a šelest. Tieto komponenty mimo FHS sú väčšinou spôsobené patologickými procesmi. Šelest sa objavuje pri turbulentnom prúdení krvi zúženými alebo netesniacimi chlopňami. Odlišuje sa od bežných HS tým, že trvá dlhšie a je intenzívnejší. Je jedným z častejších patologických prejavov. Pri stanovovaní LVET spôsobujú problémy, pretože sa môže prekrývať s FHS a to časovo aj frekvenčne. Existujú rôzne teórie, ktoré sa snažia vysvetliť pôvod HS. Jedna z nich je valvular teória, podľa ktorej je zdroj HS v blízkosti srdečných chlopní. Podľa inej teórie, cardiohemic teórie, sú srdce a krv navzájom závislé systémy ktoré vibrujú ako celok [8]. Keď budeme vychádzať z prvej menovanej teórie, a síce valvular teórie, S1 je vyvolaný zatváraním cípovitých chlopní a to dvoj a trojcípou chlopňou. Zatvorenie cípovitých chlopní nastáva pri počiatku systoly. S2 je vyvolaný zatváraním polmesiačikovitých chlopní a to pľúcnicovou a aortálnou chlopňou. Ich zatvorenie spôsobuje ukončenie výtoku krvi zo srdca a teda koniec systoly.

### LVET interval

Frekvenčné zložky S1 a S2 sa pohybujú v rozmedzí 20 – 200Hz [9,10]. Pri vzorkovaní je preto vhodná vzorkovacia frekvencia minimálne 500Hz. Aj keď sú HS výrazne nestacionárne a komplexné signály, majú v rámci R-R intervalu (interval medzi dvoma po sebe idúcimi R vlnami) pomerne stabilnú pozíciu. Špička S1 sa nachádza v intervale od 5% dĺžky R-R intervalu od R vlny po 20% dĺžky R-R intervalu od R-vlny. Skrátene (0,05R-R – 0,20R-R) [11]. S1 je vyvolaný dvoma udalosťami a to zatvorením dvojcípej (M1 – mitral) a trojcípej (T1 - tricuspid) chlopne. Na obrázku 7 je znázornené spektrum M1 a T1. S2 je spôsobený zatvorením pľúcnej a aortálnej chlopne na konci systoly.



Obrázok 7. Spektrum S1 s komponentami M1 a T1 [11].

### Spracovanie HS

Analýza HS sa dá rozdeliť do troch krokov [12]:

* Segmentácia
* Extrakcia znakov
* Klasifikácia.

V prvom kroku – segmentácií sa určujú hranice jednotlivých srdečných cyklov a takisto hranice S1, S2, systoly a diastoly. Segmentácia sa dá rozdeliť na dve základné metódy a to priamu a nepriamu [13]. Nepriama segmentácia vychádza z toho, že S1 predchádza R-vlna v EKG signály, preto sa za počiatok srdečného cyklu považuje R-vlna. Takto určený začiatok srdečného cyklu tiež slúži ako referencia pre detekciu S1 a S2. Priama segmentácia používa k vymedzenie srdečného cyklu výhradne HS. Dôležitá je tu transformácia signálu do domény, kde sú zvýraznené zložky S1 a S2. Medzi tieto transformácie patria spočítanie Shannonovej energie, frekvenčná analýza a iné. [13] Po transformácií a vytvorení obálky zo signálu sa pomocou prahovania extrahujú S1 a S2. Takto sa mimo iného určí aj srdečný cyklus ako S1-S1 interval. Takáto detekcia je problematická hlavne pri patologických signáloch, kde sa objavujú S3, S4 a šelest, čo spôsobuje falošné detekcie špičiek signálu. Komplikácie sa však objavujú aj pri nepriamej detekcií, pretože R-vlna je pri niektorých pacientoch málo výrazná.

Extrakcia znakov znamená získanie užitočnej informácie zo HS. Extrakcia sa dá znova rozdeliť na dve skupiny [12]: prvou je znalosť určitého ochorenia a jeho vplyv na HS, príkladom je rozdelenie S2 na dva oddelené zvuky, ktoré spôsobuje viaceré ochorenia srdca. Druhou je časovo frekvenčná analýza, ktorá sa snaží zachytiť prípadné zmeny spektra HS.

Po extrakcií špecifických znakov nasleduje ich klasifikácia pre účely diagnostiky [14].

### Komplikácie pri spracovaní HS

Pri spracovaní signálu sa stretávame hlavne s týmito problémami [12]:

* Problém určiť spektrum HS a ich komponent
* Problém rozlíšiť spektrum jednotlivých HS
* Problém určiť variabilitu energie v rôznych HS
* Artefakty a rušenie často zamaskujú HS
* Problém určiť hranice jednotlivých HS

Aj napriek pokrokom v spracovávaní signálov a veľkému počtu štúdií zaoberajúcimi sa HS stále existujú veľké problémy pri spracovávaní HS. Podľa [12] sú nimi hlavne:

* Nedostatok súladu medzi výstupmi jednotlivých štúdií
* Slabá adaptácia algoritmov na spracovanie signálov na rôznych pacientov
* Nedôsledný proces klinického overovania analyzovaných techník
* Diagnostické algoritmy a systémy sú príliš komplexné a drahé

# Ciele dizertácie

Cieľom tejto prace je štúdium metód slúžiacich na výpočet SV z impedancie hrudníka, impedancie krkavíc, impedancie dolných končatín, srdečných zvukov a EKG. Budú navrhnuté nové metódy na detekciu parametrov slúžiacich na výpočet SV. Najdôležitejšími parametrami pri výpočte SV sú dĺžka systoly (LVET - detekovaný hlavne zo srdečných zvukov) a maximum zápornej derivovanej impedancie (-dZ/dtmax). Dôraz je kladený na potlačenie vplyvu respirácie a iných nežiaducich zložiek signálu hrudníkovej impedancie. Následne budú nové metódy použité na výpočet kontinuálneho SV na rôznych skupinách pacientov. Výpočet SV novými metódami bude porovnaný s výpočtom SV pomocou Dopplerovskej echokardiografie.

Návrh a otestovanie novej metodiky detekcie parametrov pre výpočet SV ktorá zahrňuje:

* Detekcia prvého srdečného zvuku - S1
  + o správne nastavenie filtrácie, ukazuje sa že pre každý subjekt je potrebné nastaviť filtráciu individuálne
* Detekcia druhého srdečného zvuku - S2
* Detekcia parametru -dZ/dtmax

Overenie metodiky na základe variability parametrov:

* Detekované parametre by mali korelovať s fyziologickými procesmi – s respiráciou
* Zistiť akým pomerom sa na zmene SV podieľa zmena LVET intervalu a akým zmena - dZ/dtma

Aplikácia metodiky na rôzne skupiny pacientov:

* Zdravý dobrovoľníci
* Ľudia po transplantácií srdca
* Ľudia s kardiostimulátormi

Porovnanie výsledkov novej metodiky na dátach z rôznych častí tela:

* Porovnanie relatívnych zmien detekovaných parametrov -dZ/dtmax z hrudníka, krkavíc a dolných končatín

# Dosiahnuté vedecké poznatky

Výsledky tejto práce sú rozdelené na dve časti. Prvá časť, Detekcia bioimpedančných parametrov sa zaoberá detekciou, variabilitou a popisom bioimpedančných parametrov. Sú tu hodnotené jednak parametre potrebné na výpočet srdečného výdaja, ale takisto ďalšie parametre získané z bioimpedancie, krvného tlaku a EKG, ktoré sa dajú použiť na popis hemodynamiky, ale aj na overenie správnosti výpočtu SV pomocou bioimpedancie. Ďalej je tu ukázaná vzájomná väzba parametrov na základe ich reakcie na dýchanie a RR.

Druhá časť je označená ako Nová metodika na výpočet srdečného výdaja z impedancie krku. Obsahuje jednak návrh novej metodiky na výpočet SV získanej na základe poznatkov z analýzy variability celotelovej impedancie, a takisto overenie presnosti novej metodiky porovnaním s echokardiografiou.

Výsledky prinášajú nové poznatky o variabilite bioimpedančných parametrov, novú metodiku na popisu hemodynamiky obehovej sústavy pomocou bioimpedancie a novú metodiku na výpočet srdečného výdaja z impedancie krku.

V tejto práci sú hodnotené dáta pacientov z fakultnej nemocnice u sv. Anny v Brne (FNUSA) a data zdravích dobrovoľnikov.

## Detekcia bioimpedančných parametrov

Táto časť sa

### Detekcia S1

S1 je prvým zvukom po R-vlne. Frekvenčný rozsah nie je z literatúry jasný. Jeden zdroj tvrdí že jeho spektrum je v pásme 50-150Hz [9], iný že to je 20-150Hz [10]. Na odfiltrovanie užitočnej zložky HS z nameraného signálu sa používa filtrovanie za pomoci DWT ale aj fourierovej transformácie. Z dôvodov nejasností frekvenčného rozsahu HS a nestacionarity HS je problematické stanovenie frekvenčného rozsahu filtra vo fáze predspracovania pred segmentáciou. Nie je takisto jasné, ktorá metóda filtrovania je k tomuto účelu optimálna. Fourierová transformácia bola na predspracovanie HS použitá v štúdií [15] , DWT bola znova použitá [16] alebo [17].

Nasledujúci experiment sa pokúša nájsť optimálny typ metódy predspracovania a optimálne hranice pre filtrované pásmo. Signál bol frekvenčne filtrovaný za použitia DWT a fourierovej transformácie. K stanoveniu kritéria pre hodnotenie optimálnosti filtrácie bol vybraný nasledovný postup. Po filtrácií boli detekované S1 v každom R-R intervaly. Bola spočítaná vzdialenosť každého S1 od R-vlny ktorá mu predchádza. Tieto vzdialenosť boli korelované s hodnotami respiračnej krivky. Predpokladáme, že vzdialenosť S1 od R-vlny by mala korelovať s dýchaním. Tento predpoklad je založený na tom, že znížený tlak v hrudníku spôsobený nádychom ovplyvňuje aj napĺňanie srdca krvou. Dochádza k intenzívnejšiemu plneniu srdca krvou a to zapríčiňuje skoršie vypudenie krvi zo srdca. Otvorenie aortálne chlopne a pľúcnej chlopne by preto malo nastať o niečo skôr po R-vlne pri nádychu ako pri výdychu. Pretože toto otváranie chlopní má za následok vznik S1, malo by sa skoršie otváranie chlopní odraziť na zmenách vo vzdialenostiach R-S1 a tieto zmeny by mali korelovať s respiračnou krivkou. Celý postup detekcie S1 a korelácia s respiráciou je pre každú filter rovnaký. Zmeny v korelácií sú teda spôsobené výhradne vlastnosťami odfiltrovaného signálu. Čím budú lepšie stanovené parametre a typ filtra pre daný signál, tým výraznejší bude S1 v porovnaní s rušivými signálmi a tým vyššia bude korelácia s respiráciou. Ako bude popísané nižšie, takýto spôsob hodnotenia optimálnosti filtrácie sa ukázal byť vhodným. Experiment sa uskutočnil na signáloch nameraných na tridsiatich zdravých dobrovoľníkoch. Merané boli HS, EKG a hrudníková impedancia. Z EKG sa detekuje R-vlna, ktorá slúži k nepriamej detekcií S1, ako počiatočný bod na časovom signály odkiaľ bol detekovaný S1. Impedancia tu bola použitá výhradne pre účely získania respiračnej krivky. HS boli nahrávané mikrofónom pripevneným na hrudníku. Vzorkovacia frekvencia bola 500Hz. Počas experimentu boli u každého dobrovoľníka zaznamenané dva druhy dýchania:

* spontánne
* hlboké

Oba druhy dýchania trvali 5 minút. Spontánne dýchanie je normálnym dýchaním dobrovoľníka, nie je nijak riadené. Hlboké dýchanie je riadené dýchanie s dĺžkou každého nádychu vždy 5 sekúnd a dĺžkou výdychu takisto 5 sekúnd.

#### Filtrácia fourierovou transformáciou

Prvým spôsobom predspracovania bola lineárna filtrácia HS pásmovou priepusťou. Prechodné javy na začiatku a konci signálu boli zo signálu vylúčené. Hranice pásmových priepustí boli všetkými kombináciami spodných hraníc: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 a horných hraníc: 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 80, 100, 120, 150. Všetky hodnotené filtre sú zobrazené na obrázku 9. Jednotlivé filtre sú označené ako f1 – f95. Ich spodné hranice sú v prvom stĺpci vľavo a horné hranice v prvom riadku. Napríklad filter označený ako f30 má spodnú hranicu 15Hz a hornú hranicu 30 Hz. Filtrácia bola uskutočnená v prostredí Matlab 2009 za použitia funkcie *filfilt.*

Obrázok 9. Frekvenčná tabuľka so spodnými a hornými hranicami pásmových priepustí.

#### DWT

Druhou metódou filtrácie je DWT. K filtrácií boli použité banky filtrov z rodiny Daubichies číslo 4 a 14 (db4, db14) a banka filtrov z rodiny Coiflet číslo 2 (coif2). Tieto banky filtrov hodnotila štúdia [17], ktorá na základe výsledkov vyslovila odporúčania, kde jedných z najlepších výsledkov pri filtrácií HS by mala dosahovať db14. Banky filtrov db4 a coif2 vykazovali priemerné výsledky. Signál bol rozložený do piatich úrovní detailu redundantnou diskrétnou diadickou vlnkovou transformáciou. K dekompozícii signálu bol opäť použitý Matlab 2014 a funkcia swt. Jednotlivé úrovne rozkladu a im prislúchajúce približné frekvenčné pásma sú vyznačené na obrázku 10. Vzorkovacia frekvencia signálu bola 500Hz.

|  |  |
| --- | --- |
| rozklad | pásmo [Hz] |
| 1 | 125,0-250,0 |
| 2 | 62,5-125,0 |
| 3 | 31,3-62,5 |
| 4 | 15,6-31,3 |
| 5 | 7,8-15,6 |

Obrázok 10. Stupne rozkladu DWT a im prislúchajúce frekvenčné pásma.

Po rozložení signálu na detaily sa signál rekonštruuje z vybraných detailov nasledovne. Označme si detaily signálu ako (n), (n), (n), (n) až (n). Prvým detailom je (n) a piatym je (n). Rekonštruovaný signál vyjadruje vzorec (17):

, (17)

kde . Pri zjednocovaní si vždy určíme spodnú a hornú hranicu zjednotenia. Spodná je označená písmenom a horná písmenom . Signál rekonštruujeme zjednotením všetky detaily ležiace medzi týmito dvoma hranicami, vrátane hraníc. Najnižšia horná hranica je pritom 2. Predpokladáme totiž, že užitočná zložka HS je zastúpená aj pod hranicou 125Hz. Všetky filtre získané takýmto zjednocovaním sú vyznačené na obrázku 11. Filtre sú označené ako f1 až f14. Spodné hranice zjednotenia sú v stĺpci vľavo, horné hranice zjednotenia v prvom riadku. Napríklad filter f11 má spodnú hranicu zjednotenia 3 hornú hranicu 5, vznikol tak zjednotením detailov 3,4 a 5. Signál po odfiltrovaní týmto filtrom bude teda frekvenčne obmedzený na pásmo 31,3-250 Hz. Tento postup filtrácie bol použitý v štúdií [16].

.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| stupeň rozkladu | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | f1 | f2 | f3 | f4 |
| 2 | f5 | f6 | f7 | f8 |
| 3 |  | f9 | f10 | f11 |
| 4 |  |  | f12 | f13 |
| 5 |  |  |  | f14 |

Obrázok 11. Tabuľka filtrov DWT s najnižším (pravý stĺpec) a najvyšším (prvý riadok) stupňom rozkladu.

Filter označený ako f9 má spodnú hranicu rozkladu 3 a hornú takisto 3. Vznikol teda z jediného detailu číslo 3.

#### Hodnotenie optimálnosti filtrácie

Po odfiltrovaní signálu bola spočítaná obálka normalizovaným Shanonovým algoritmom (*Normalized Average Shannon energy detection Algorithm*) – NASA (3) [16]:

. (18)

Obálku spočítanú pomocou NASA je možné vidieť na obrázku 12, kde je ako prvá krivka zhora červenej farby a krivka celkom dole zelenej farby. Prvá krivka zobrazuje priebeh počas zhruba 1 sekundy, posledná krivka počas zhruba 30 sekúnd. Komponenty HS ako S1 nie je ľahké jednoznačne ohraničiť v čase. Trvajú premenlivo dlhú dobu a takisto sa nevyskytujú v tej istej vzdialenosti od R-vlny. Ich nástup a útlm je pozvoľný a ich hranice bývajú tiež zarušené šumom. Pre účely stanovenia počiatku systoly ako udalosti S1 je však potreba priradiť každému S1 jediný okamih v čase. Vo viacerých zdrojoch je tento čas udávaný ako špička S1. Ako je ale vykreslené na prvej krivke obrázku 12, S1 má rozdielny priebeh počas prvého a druhého srdečného cyklu. Prvý S1 má jednoznačne definovaný vrchol, avšak druhý S1 má vrchol rozdelený na 2 časti. V tomto prípade by sme stále mohli prehlásiť vyšší z vrcholov za S1. Sú však také priebehy S1, kde sa to takto jednoznačne definovať nedá a druhý vrchol počas nádychu  Obrázok 12. Horná časť obrázku: 20-80Hz obálka HS (červená) s integrálmi (zelená a modrá) načrtajúcimi počítanie ťažiska, ďalej HS filtrovaný v pásme 20-80Hz (ružová) a posledná EKG (azúrová), spodná časť obrázku: respiračná krivka (modrá), R-S1 krivka (červená), obálka HS (zelená). Osa X reprezentuje čas v sekundách, časová mierka je rozdielna v hornej a dolnej časti obrázku.

prevýši prvý. Korektnejší prístup bude stanovenie okamihu S1 ako ťažisko obálky HS. Výpočet takéhoto ťažiska je načrtnutý takisto na prvej krivke. Sprava aj zľava je počítaný integrál. S1 je zhruba ohraničený intervalom R-0,2R. Preto ťažisko počítame zľava doprava od R-vlny a sprava doľava od R-vlny + 0,2R-R. Na obrázku 12 sú tieto integrály vykreslené ako prvá krivka zhora modrej a zelenej farby. V mieste kde sa tieto integrály pretnú je ťažiskom obálky S1. My ho navyše prehlásime za počiatok systoly. Ťažisko je vyznačené ako zelený krúžok. Ako bolo uvedené vyššie, predpokladáme, že pozícia S1 v rámci srdečného cyklu bude závislá na dýchaní. Pre tento účel je spočítaná krivka R-S1, ktorá každému srdečnému cyklu priradí vzdialenosť ťažiska S1 od R-vlny. Takáto krivka má počas celej doby trvania srdečného cyklu práve hodnotu R-S1 vzdialenosti. Krivku R-S1 je v spodnej časti obrázku 12 druhá zdola červenej farby. Ďalej je spočítaná respiračná krivka a to tak, že hrudníkovú impedanciu je filtrovaná filtrom typu spodná priepusť s hraničnou frekvenciou 0,8 Hz. Priebeh respiračnej krivky je v spodnej časti obrázku 12 tretia krivka zdola modrej farby. To že dýchanie môže ovplyvňovať R-S1 vzdialenosť ešte neznamená, že pri maximálnom nádychu bude R-S1 minimálna. Je celkom možné že vzdialenosť R-S1 bude reagovať s oneskorením, prípadne s predstihom na nádych, alebo výdych. To že k takýmto posunom môže dochádzať je zobrazené aj na respiračnej a R-S1 krivke na obrázku 12. Maximum respiračnej krivky nenastáva vždy v rovnakom okamihu ako minimum krivky R-S1. Je teda vhodne krivky jednu voči druhej posúvať a počítať tak korelácie aj medzi navzájom oneskorenými krivkami. Respiračnú krivku sme pri počítaní korelácie nechali pôvodnú a krivku R-S1 sme posunuli o 10 R-R intervalov vľavo a potom ju po jednom R-R intervale posúvali doprava. Týchto posunutí doprava bolo celkom 10. Takto sme vygenerovali celkom 10 R-S1 kriviek. Každú z týchto kriviek sme korelovali s respiračnou krivkou. Na obrázku 13 sú zobrazené výsledné hodnoty koreláčních koeficientov respirácie s R-S1 krivkou pri posune R-S1 od 1 po 10 R-R intervalov. Toto je meranie pri hlbokom dýchaní. Krivka korelácie ma periodický priebeh s periódou zhruba 11 R-R intervalov, čo približne odpovedá jednému nádychu a výdychu. Vidíme, že maximum kladnej korelácie je zhruba 0,6. Maximum kladnej korelácie je prehlásené za koreláciu respiračnej krivky a R-S1 krivky pre daný filter. Čím vyššia korelácia, tým lepšia detekcia S1. Korelácie sú vložené do tabuliek na obrázku 14 namiesto poradových čísiel filtrov. V hornej časti obrázku sú zobrazené výsledky korelácií 

Obrázok 13. Korelačne koeficienty respiračnej krivky a 10 oneskorených R-S1 kriviek.

 dobrovoľníka číslo 32 a dobrovoľníka číslo 55 pri hlbokom dýchaní a filtrácií fourierovou transformáciou. V spodnej časti obrázku 14 sú tí istý dobrovoľníci takisto pri hlbokom dýchaní, ale filtrovaný pomocou DWT.V závislosti na hodnote korelácie je vyfarbené pozadie každého políčka stupňom šedej. Bielu farbu má korelácia s hodnotou 0. Čím je hodnota vyššia tým je aj farba tmavšia až hodnota 1 má čiernu farbu. Z takto označených korelácií je na prvý pohľad zrejmé, že pásma v ktorých S1 koreluje s respiráciou sú výrazne rozdielne subjekt od subjektu. Toto platí aj pre spontánne dýchanie. Korelácie sa pomerne málo líšia v jednom riadku, zato sa líšia výrazne medzi jednotlivými riadkami. To naznačuje, že dôležitejším parametrom bude stanovenie spodnej hranice filtru. Zaujímavé ja takisto rozdelenie pásma korelácií pri subjekte 32. Môžeme sa domnievať, že S1 má v tomto prípade spektrum rozdelené do dvoch oblastí. Hodnoty korelácií po fourierovej transformácií a DWT sú zhruba rovnaké. Ak pri jednom filtri zoberieme maximálnu hodnotu korelácie u každého subjektu, dostaneme množinu maximálnych korelácií pre daný filter a všetkých dobrovoľníkov. Mediány tejto množiny sú na obrázku 15. Prvá tabuľka reprezentuje hlboké dýchanie fourierovu transformáciu, druhá spontánne. dýchanie a fourierovú transformáciu. Posledné dve, Obrázok 15. Čísla v tabuľkách reprezentujú mediány korelácií medzi R-S1 krivkou a respiráciou 30 dobrovoľníkov.

Obrázok 14. Čísla v tabuľkách reprezentujú korelácie medzi R-S1 funkciou a respiráciou dobrovoľníka 32 a 55, po filtrácií HS pásmovou priepusťou so spodnými hranicami v prvom stĺpci a hornými hranicami v prvom riadku. Spodné dve tabuľky obsahujú rovnaké korelácie po zjednotení detailov DWT medzi najnižším detailom v prvom stĺpci a najvyšším v prvom riadku.

vľavo vlnkový filter hlboké dýchanie a vpravo vlnkový filter spontánne dýchanie. Na tabuľke s mediánmi je možno vidieť že neexistuje oblasť s výrazne vyššími hodnotami korelácií v porovnaní so zvyškom tabuľky. Mohlo by to znamenať, že spektrum S1 je pre každého človeka individuálne tak ako sme to videli na hodnotách korelácií pre subjekty 32 a 55. Ak pre každý subjekt vyberieme jednu maximálnu hodnotu korelácie zo všetkých filtrov, dostaneme množinu maximálnych hodnôt korelácií. Medián z tejto množiny je mediánom maximálnych hodnôt korelácií všetkých subjektov naprieč všetkými pásmami. Tento medián pre hlboké dýchanie je 0,72 a pre plytké dýchanie je 0,59. Môžeme teda povedať, že vzdialenosť S1 od R vlny koreluje s dýchaním. Korelácia je pritom vyššia pre hlboké ako pre spontánne dýchanie. Pre každý subjekt je teda možné nájsť taký filter, aby R-S1 koreloval s dýchaním. Tento filter bude mať ale rôzne parametre pre rôznych ľudí. Filtrovanie pomocou DWT a fourierovou transformáciou poskytuje veľmi podobné výsledky. Pri fourierovej transformácií sa dajú vyladiť medzné hranice jemnejšie ako pri DWT, dosahuje preto o niečo vyšších korelácií. DWT však nie je tak citlivé na zmenu frekvenčného pásma. Banky filtrov db4, db14 a coif2 dosahovali veľmi podobných výsledkov. Na základe tejto štúdie sa dá povedať, že fourierová transformácia je dostatočná pre filtrovanie HS. Dôležitejšie ako výber metódy filtrovania je zvolenie vhodného frekvenčného pásma pre každý subjekt individuálne. Ak by nejakej aplikácií nebolo možne zisťovať vhodné pásmo pre každého individuálne, dá sa odporučiť filtrovanie v pásme 25-150Hz. Korelácia R-S1 s respiráciou sa ukázala byť vhodnou metódou na hodnotenie vhodného nastavenia filtrov

### Detekcia srdečného zvuku S2

Postup pri detekcii S2 a pri hodnotení detekcie je rovnaký ako pri detekcií S1. S2 sa detekuje v intervale od 0,3R-R – 0,6R-R. Znova bola spočítaná korelácia s respiráciou. Korelácia je pri S2 nižšia ako pri S1 a medián maximálnych korelácií všetkých subjektov je 0,57 pre hlboké a 0,53 pre spontánne dýchanie. V literatúre sa často píše, že detekcia S2 je viazaná na maximum T vlny, podľa skúseností je však postačujúce detekovať S2 ako ťažisko obálky v intervale 0,3R-R – 0,6R-R. S2 je komplikovanejší na detekciu, trvá dlhšie ako S1 a jeho vrchol sa často rozdvojuje. Frekvenčné pásmo S2 je takisto ako pri S1 individuálne pre každý subjekt, pri nutnosti použiť jeden filter na všetky subjekty sa dá odporučiť filtrovanie v pásme 35-150Hz.

## Detekcia bioimpedančných parametrov

Impedančná kardiografia nemá dobrú povesť aj pre nejednoznačnosť v povode parametrov získaných z impedancie ľudského tela. Nie je jednoznačne doložené aký pôvod má najdôležitejší parameter impedančnej kardiografie . Predpokladanými zdrojmi signálu sú zmeny v objeme a rýchlosti krvy v artériách počas srdečného cyklu. Ďalšími zdrojmi môžu byť svalová aktivita, dýchanie, žilný návrat. Takisto sa presne nevie akou veľkosťou prispievajú jednotlivé zložky na moduláciu veľkosti . Je preto doležité rozšíriť znalosti o vzťahoch tohto parametra s inými hemodynamickými parametrami. Takisto je potrebné upresniť vzájomný vzťah impedančných parametrov a iných hemodynamických parametrov ako arteriálny krvný tlak, srdečné zvuky a RR intervali. Až bude známi pôvod signálu , budeme vedieť navrhnúť presnejšie modely ktoré ho budú používať nielen na výpočet SV a CO. Pre vyšetrenie vzťahov medzi impedančnými parametrami boli detekované nasledujúce parametre:

* ***(***Ω)
* **(**Ω/s)
* Čas šírenia pulznej vlny( - Pulse Wave Transit Time) (s)
* Rýchlosť pulznej vlny ( **-** Pulse Wave Velocitu) (s/m)
* Systolický krvný tlak (**SBP**) (mmHg)
* Diastolický krvný tlak (**DBP**) (mmHg)
* Pulzný tlak (**PP**) (mmHg)
* Stredný tlak (**MBP**) (mmHg)
* Vzdialenosť SBP od R vlny (**R-SBP**) (s)
* Vzdialenosť DBP od R vlny (**R-DBP**) (s)
* Vzdialenosť S1 od R vlny (**R-SBP**) (s)
* Vzdialenosť S2 od R vlny (**R-SBP**) (s)
* Čas medzi S1 a S2 (**S1-S2**) (s)
* Interval medzi dvoma R vlnami (**RR**) (s)

Parameter odráža pomaly sa meniacu zložka impedancie. bola získaná filtráciou bioimpedancie filtrom typu spodná priepusť s hraničnou frekvenciou 0.75 Hz. Veľkosť zmeny impedancie počas srdečného cyklu predstavuje rádovo menšie hodnoty v porovnaní so základnou impedanciou . Absolútna hodnota predstavuje menej ako 1% . Môžeme preto povedať, že parameter odráža množstvo krvy v danom úseku. Vieme že 80% krvy sa pritom nachádza v žilách. Parameter Z0 meraný na jednotlivých úsekoch predo odráža množstvo krvy v jednotlivých častiach tela.

Parameter udáva maximum toku krvy počas srdečného cyklu [22]. Parameter bol získaný filtraciou bioimpedancie filtrom typu pásmová priepusť so spodnou hraničnou frekvenciou 0.75Hz a hornou hraničnou frekvenciou 18Hz. Ďalej bola spočítaná derivácia podľa času, signál bol vynásobený konštantou -1 a bola detekovaná maximálna hodnota počas srdečného cyklu. Hodnotu tohto parametru získame pre každý srdčný cyklus počas merania.

Parameter Čas šírenia pulznej vlny(**)** udáva časový interval medzi R vlnou na EKG a maximom toku krvy na meranom mieste

Parameter Rýchlosť pulznej vlny (**)** je spočítaný ako rozdiel dvoch časov šírenia pulznej vlny ( **-** (**))**

Parameter Systolický arteriálny krvný tlak (**SBP**) je detekovaný ako lokálne maximum arteriálneho krvného tlaku počas srdečného cyklu

Parameter Diastolický arteriálny krvný tlak (**DBP**) je detekovaný ako lokálne minimum arteriálneho krvného tlaku počas srdečného cyklu

Parameter Pulzný tlak (**PP**) je spočítaný ako rozdiel systolického tlaku a diastolického tlaku.

Parameter Stredný tlak (**MBP**) je spočítaný ako 1/3 pulzného tlaku + diastolický tlak

Parameter Vzdialenosť SBP od R vlny (**R-SBP**) je časové oneskorenie systolického krvného tlaku od R vlny

Parameter Vzdialenosť DBP od R vlny (**R-DBP**) je časové oneskorenie diastolického krvného tlaku od R vlny

Parameter Vzdialenosť S1 od R vlny (**R-SBP**) je časové oneskorenie srdečného zvuku S1 od R vlny

Parameter Vzdialenosť S2 od R vlny (**R-SBP**) je časové oneskorenie srdečného zvuku S2 od R vlny

Parameer Čas medzi S1 a S2 (**S1-S2**) ) je časové oneskorenie srdečného zvuku S2 od srdečného zvuku S1

Parameter Interval medzi dvoma R vlnami (**RR**) je časové oneskorenie medzi dvoma za sebou nasledujúcimi R vlnami

### Variabilita kardiovaskulárnych parametrov

Pre 30 zdravých dobrovoľníkov bola počas 5 minútového merania detekované parametre Z0, -dZ/dt max a na 12tich miestach tela reprezentovanými kanálmi 1,2, ...,16. Parameter Z0 predstavuje priemernú hodnotu základnej impedancie v rámci jedného srdečného cyklu. Bola vždy detekovaná jedna hodnota parametra pre jeden srdečný cyklus. Pre každý srdečný cyklus boli teda detekované 3 hodnoty parameter Z0, -dZ/dt max a . Označme počet srdečných cyklov počas 5 minútového merania ako N. Pre každý parameter potom dostaneme pole hodnôt dĺžky N. Bola spočítaná priemerná hodnota poľa parametrov Z0, -dZ/dt max a . Dostaneme tak pre každý parameter jednu priemernú hodnotu. Označme tieto priemerná hodnoty ako popisné hodnoty pre daného dobrovoľnika. Aby sme zistili aká je hodnota parametrov naprieč všetkými meranými dobrovoľníkmi, spočítali sme popisnú štatistiku parametrov. Spočítali sme priemernú hodnotu a rozptyl popisných hodnot dobrovoľníkov. Výsledky popisnej štatistiky pre parametre Z0, -dZ/dt max a uvádza Tabuľka 1 .

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| kanál | mean | ± | std |  | mean | ± | std |  | mean | ± | std |
| 1 | 32.58 | ± | 5.65 |  | 1.13E+00 | ± | 5.05E-01 |  | 8.16E-03 | ± | 1.47E-03 |
| 2 | 32.09 | ± | 6.74 |  | 1.11E+00 | ± | 4.59E-01 |  | 8.21E-03 | ± | 1.49E-03 |
| 3 | 19.40 | ± | 3.64 |  | 1.52E+00 | ± | 5.90E-01 |  | 1.23E-02 | ± | 1.59E-03 |
| 4 | 19.88 | ± | 3.73 |  | 1.46E+00 | ± | 5.55E-01 |  | 1.19E-02 | ± | 1.57E-03 |
| 5 | 51.75 | ± | 11.36 |  | 6.00E-01 | ± | 1.98E-01 |  | 4.78E-03 | ± | 3.94E-04 |
| 6 | 51.38 | ± | 10.56 |  | 5.90E-01 | ± | 1.92E-01 |  | 4.74E-03 | ± | 4.15E-04 |
| 7 | 112.37 | ± | 17.72 |  | 1.59E+00 | ± | 4.68E-01 |  | 5.27E-03 | ± | 5.44E-04 |
| 8 | 111.81 | ± | 16.88 |  | 1.58E+00 | ± | 4.03E-01 |  | 5.28E-03 | ± | 4.94E-04 |
| 13 | 59.99 | ± | 20.33 |  | 7.25E-01 | ± | 3.81E-01 |  | 4.77E-03 | ± | 6.90E-04 |
| 14 | 62.90 | ± | 21.50 |  | 7.20E-01 | ± | 4.09E-01 |  | 4.61E-03 | ± | 6.87E-04 |
| 15 | 121.85 | ± | 26.85 |  | 1.97E+00 | ± | 6.85E-01 |  | 5.60E-03 | ± | 6.06E-04 |
| 16 | 126.87 | ± | 29.62 |  | 2.32E+00 | ± | 7.90E-01 |  | 5.97E-03 | ± | 6.10E-04 |

Tabuľka 1

Pri meraní srdečného výdaja je dôležité zachytenie dynamických zmien parametrov počas merania. Tieto dynamické zmeny odrážajú fyziologické zmeny, alebo stálosť hemodynamických parametrov počas merania. Na základe týchto zmien vieme ktorý parameter do akej miery ovplyvnil zmeny v hodnotách vypočítaného srdečného výdaja počas merania. Pomocou popisnej štatistiky Tabuľka 2 zachytáva zmeny v parametroch Z0, -dZ/dt max a počas 5 minútového merania. Hodnotených bolo opäť 30 zdravých dobrovoľníkov. Dobrovoľníci ležali v kľude na ložku. Pre každého dobrovoľnika bola spočítaná pole hodnot pre každý parameter o dlžke počtu srdečných cyklov ako bolo popísané pre Tabuľka 1. V tomto boli bol spočítaný rozptyl. Pre každého dobrovoľnika dostávame rozptyl hodnot parametrov Z0, -dZ/dt max a . Rozptyl nám určuje mieru zmeny parametra počas merania. Označme opať tento rozptyl ako popisnú hodnotu pre daného dobrovoľnika. Aby sme odhadli ako sa parameter mení naprieč celou populáciou, spočítali sme priemernú hodnotu popísných hodnot a ich rozptyl. Výsledky udáva Tabuľka 2.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| kanál | ∆ mean | ± | std |  | ∆ mean | ± | std |  | ∆ mean | ± | std |
| 1 | 1.06E-01 | ± | 6.81E-02 |  | 2.97E-04 | ± | 1.22E-04 |  | 5.36E-04 | ± | 2.12E-04 |
| 2 | 1.38E-01 | ± | 1.09E-01 |  | 3.99E-04 | ± | 2.14E-04 |  | 6.71E-04 | ± | 3.02E-04 |
| 3 | 1.73E-01 | ± | 6.57E-02 |  | 2.55E-04 | ± | 1.20E-04 |  | 5.04E-04 | ± | 1.92E-04 |
| 4 | 1.77E-01 | ± | 6.84E-02 |  | 2.71E-04 | ± | 1.14E-04 |  | 5.38E-04 | ± | 1.70E-04 |
| 5 | 3.41E-02 | ± | 3.08E-02 |  | 1.27E-04 | ± | 3.57E-05 |  | 2.61E-04 | ± | 6.80E-05 |
| 6 | 3.33E-02 | ± | 3.01E-02 |  | 1.38E-04 | ± | 5.06E-05 |  | 2.86E-04 | ± | 9.21E-05 |
| 7 | 6.12E-02 | ± | 5.08E-02 |  | 2.97E-04 | ± | 7.37E-05 |  | 2.50E-04 | ± | 3.05E-05 |
| 8 | 7.41E-02 | ± | 6.01E-02 |  | 3.12E-04 | ± | 6.84E-05 |  | 2.66E-04 | ± | 4.95E-05 |
| 13 | 4.37E-02 | ± | 4.21E-02 |  | 2.21E-04 | ± | 1.30E-04 |  | 3.65E-04 | ± | 7.99E-05 |
| 14 | 4.25E-02 | ± | 6.20E-02 |  | 2.05E-04 | ± | 8.41E-05 |  | 3.55E-04 | ± | 8.33E-05 |
| 15 | 1.63E-01 | ± | 1.25E-01 |  | 6.83E-04 | ± | 3.34E-04 |  | 4.88E-04 | ± | 1.80E-04 |
| 16 | 1.46E-01 | ± | 9.58E-02 |  | 7.06E-04 | ± | 3.29E-04 |  | 4.61E-04 | ± | 1.78E-04 |

Tabuľka 2

#### Porovnanie výsledkov meraní s meraniami z literatúry

Literatúra zaoberajúca sa bioimpedanciou, uvádza výhradne výsledné hodnoty vypočítaného srdečného výdaja, prípadne relatívne zmeny srdečného výdaja alebo len porovnanie vypočítaného srdečného výdaja pomocou dvoch a viacerých metód. Chýba uvedenie hodnôt hlavných parametrov používaných pre výpočet srdečného výdaja z bioimpedancie a to hodnoty parametrov Z0, -dZ/dt max a . Na viacerých miestach bol popísaný problém zo získaním absolútnych hodnôt srdečného výdaja z bioimpedancie a bolo navrhnuté používať výpočet srdečného výdaja z bioimpedancie výhradne na sledovanie relatívnych zmien v srdečnom výdaji. Rovnice na výpočet impedancie sú pritom známe už veľa rokov. Jediný mne známi zdroj ktorý uvádza hodnoty parametrov je práca Bernstaina z roku 2015 [33]. V práci sa možme dočítať aké boli hodnoty Z0, -dZ/dt max. Hodnoty boli získané meraním bioimpedancie pre 29 zdravích dobrovoľníkov. V tejto práci autor použil jednokanálovú impedanciu ruky, kde pokrýva celú ruku, čo odpovedá při našom celotelovom bioimpedančnom monitore kanálu 13 a 15. Výsledky sú rozdelené na mužov a ženy. Hodnoty uvádena Tabuľka 3

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| kanál/pohlavie | mean | ± | std |  | mean | ± | std |
| 15 muži | 7.43E+01 | ± | 1.10E+01 |  | 9.70E-01 | ± | 3.90E-01 |
| 15 ženy | 8.66E+01 | ± | 1.54E+01 |  | 1.60E+00 | ± | 4.10E-01 |

Tabuľka 3

Hodnoty z práce Bernstaina uvedené v Tabuľka 3 a hodnoty namerané v tejto práci uvedené v Tabuľka 1 vykazujú značné rozdiely. Premerná hodnota parametra Z0 sa lýši o zhruba 30%. Priemerná hodnota parametra -dZ/dt max je však rádovo rozdielna. V Bernstainovej práce dosahuje hodnoty až 300 krát vyššie. . Rozdielne hodnoty -dZ/dt max može byť sposobená roznou frekvenčnou charakteristikou meracích prístrojov. V našej práci sme použili viackanálový bioimpedančný monitor so zdrojom prúdu s frekvenciou 50kHz a RMS=1mA (Vondra 2016). Bernstain v svojej práci používa prístroj s frekvenciou zdroju prudu 70kHz a RMS=4mA (bernstain 2015).

Dá sa preto domnievať že pre rozdielnosť v konštrukcií bioimpedančných monitorov budú výrazne rozdielne hlavne hodnoty derivovaných impedancií a tomu bude potreba prispôsobiť metodiku výpočtu srdečného výdaja z impedancie.

### Bald altmanova štatistická metóda

Častou metódou na vyšetrenie zavislosti dvoch náhodných veličín je korelačná analýza. Jeden z príkladou použitia je výpočet Pearsonovho korelačného koeficientu. Hodnota korelačného koeficientu udáva silu lineárnej vazby medzi dvoma náhodnými veličinami. Spolu s korelačnou analýzou sa zvykne používať aj lineárna regresia. Linárnu regresiu má zmysel počítať iba ak p-hodnota korelačnéhého koeficientu je štatisticky významná. Korelačná analýza však vyšetruje lineárny vzťah medzi dvoma valičinami, ale nie ich zhodu (correlation 2007). Bland Altmanova analýza sa používa na vyšetrenie zhody pároveho merania dvoma metódami. Pracuje s rozdielmi nameraných hodnot. Výsledkom analýzy je graf dvojíc meraní. Na ose Y sú rozdiely medzi medzi meraním metódou A a metódou B (A-B) a na ose X je priemer merania ((A+B)/2). Graf teda zachytáva rodzieľ meraní oproti priemeru meraní. Bland altman navrhuje aby 95% meraní ležalo v rozmedzí +-2-násobok smerodatnej odchylky od stredného rozdielu (Bland 2015) [34].

špeciálne výpočtom srdečného výdaja z bioimpedancie,

Detekcia parametrov

Detekovanie parametrov pre výpočet tepového objemu však prináša problémy. Samotný povod nastávajú pri Deketovanie niektorých poarametrov ako rýchlosť pulznej vlny sa ukazuje byť ako dostatočne presné, Viaceré štúdie však poukazujú na

Impedancia bola meraný AnnaLab meracím systémom (AnnaLab MI2, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brne, Česká Republika). Impedančný signál je často zarušený, ovplyvňuje ho hlave šum, respirácia, pohyb subjektu a artefakty. Pred spracovaním bol signál navzorkovaný frekvenciou 500 Hz a digitalizovaný 16 bitovým A/D prevodníkom. Následne bol signál filtrovaný pásmovou priepusťou 0,6 – 15Hz. Filtrovaný signál bol následne priemerovaný cez 60 srdečných cyklov pri meraní subjektu nehybne ležiacom na lôžku a cez 20 srdečných cyklov pri meraní subjektu pri cvičení, keď bolo žiaduce sledovať dynamické zmeny v signály. Hodnota -dZ/dtmax sa počíta ako hodnota globálneho maxima -dZ/dt v R-R intervaly.

## Počítanie SV u subjektu po transplantácií srdca

SV bol spočítaný kontinuálne pre pacientov po transplantácií srdca a to pri týchto podmienkach:

* pacient nehybne leží na lôžku a má nohy vodorovne
* pacient nehybne leží na lôžku a má zdvihnuté nohy
* pacient šľape na horizontálnom rotopede s počiatočnou záťažou 25W ( trvanie záťaže 2 minúty), SV sa meria každých 20 sekúnd
* záťaž na rotopede sa skokovo zvyšuje na 50W ( trvanie záťaže 2 minúty), SV sa meria každých 20 sekúnd
* po ukončení záťaže pacient opäť odpočíva na lôžku, SV sa počíta každú minútu (celkovo 7 minút)

Výsledok relatívnych zmien SV sú zobrazené na obrázku 16 a obrázku 17. Relatívne zmeny SV na obrázku 16 majú predpokladaný priebeh s postupným nárastom pri zvyšovanej záťaže. Na obrázku 17 je však možno vidieť pokles relatívneho SV na začiatku záťaže a len mierny nárast v strede záťaže. Zaujímavé je, že maximum SV nenastáva v období najväčšej záťaže. Bolo zistené, že maximum SV sa až v 67% prípadov nevyskytuje v rovnakej dobe ako maximum záťaže [18]. Vysvetlením by mohla byť nesprávna funkcia srdca, ako aj neschopnosť srdca zvládať zvýšenú zaťaž.

Udalosť

Relatívna zmena SV [%]

Obrázok 16. Relatívne zmeny SV subjektu 53 pri záťaži.

Relatívna zmena SV [%]

Udalosť

Obrázok 17. Relatívne zmeny SV subjektu 49 pri záťaži.

|  |  |
| --- | --- |
| označenie udalosti: | udalosť: |
| klid DKK sup | pokoj na lôžku, nohy vodorovne |
| klid DKK elev | pokoj na lôžku, nohy zdvihnuté |
| 25W | záťaž - 25W, začiatok šliapania |
| 20 | záťaž - 25W, 20s po začatí šliapania |
| 40 | záťaž - 25W, 40s po začatí šliapania |
| 60 | záťaž - 25W, 60s po začatí šliapania |
| 80 | záťaž - 25W, 80s po začatí šliapania |
| 100 | záťaž - 25W, 100s po začatí šliapania |
| 50W | záťaž - 50W, začiatok šliapania |
| 20 | záťaž - 50W, 20s po začatí šliapania |
| 40 | záťaž - 50W, 40s po začatí šliapania |
| 60 | záťaž - 50W, 60s po začatí šliapania |
| 80 | záťaž - 50W, 80s po začatí šliapania |
| 100 | záťaž - 50W, 100s po začatí šliapania |
| stop | koniec šliapania na rotopede |
| klid 1min | 1m po konci šliapania |
| 2min | 2m po konci šliapania |
| 3min | 3m po konci šliapania |
| 4min | 4m po konci šliapania |
| 5min | 5m po konci šliapania |
| 6min | 6m po konci šliapania |
| 7min | 7m po konci šliapania |

Obrázok 18. Legenda k obrázkom 16 a 17.

# Záver

Pri analýze CO a SV je v súčasnosti najväčším problémom správna detekcia LVET intervalu, preto je mu v tejto práci venovaná najväčšia pozornosť. LVET sa detekuje hlavne z HS. V tejto práci bolo zistené frekvenčné rozloženie HS u jednotlivých ľudí. Bolo ukázané, že frekvenčné rozloženie HS je u každého človeka iné. Nové metódy detekcie navrhnuté v tejto práci pozostávajú z filtrácie HS pre každý subjekt individuálne a stanovenia –dZ/dtmax ako absolútnej hodnoty –dZ/dt v rámci R-R intervalu. Tieto metódy redukujú chybu pri stanovení SV a CO.

Nové metódy detekcie overujú správnosť detekcie parametrov pre výpočet SV pomocou korelácie s respiráciou. Korelácia s respiráciou sa ukázala byť vhodným ukazateľom správnej detekcie. Nová metodika bude použitá aj na detekciu parametrov z impedančných signály z krkavice a dolných končatín. Tieto parametre nebudú ovplyvnené dýchaním a pľúcnym obehom. Bude tak možné zmerať vplyv dýchania a pľúcneho obehu na parametre detekované z impedancie hrudníka.

Nie je zatiaľ jasné, akou časťou sa na zmenách SV podieľajú zmeny v dĺžke LVET interval a akou zmeny -dZ/dtmax počas srdečného cyklu. Doteraz bolo ukázané, že vzdialenosti R-S1 a R-S2 korelujú s dýchaním. Preto je možné, že LVET bude taktiež korelovať s dýchaním. Ak bude korelovať LVET s dýchaním, môže dýchanie takisto ovplyvňovať CO a SV. Korelácia R-S1 s respiráciou dosahuje maximum pri rôznych posuvoch R-S1 od respirácie. Je možné, že R-S1 reaguje s rôznym oneskorením na respiráciu pre rôznych ľudí.

Na výpočet CO a SV máme k dispozícií signály od zdravých dobrovoľníkov, od ľudí po transplantácií srdca a od ľudí s kardiostimulátormi. Všetky vyšetrené osoby podstúpili merania s podobnými protokolmi, kde jednou časťou protokolu bola aj fyzická záťaž na rotopede. Cieľom nasledujúcej práce bude porovnať dynamiku zmeny SV v jednotlivých skupinách vyšetrených osôb ako aj naprieč skupinami. K dispozícii máme aj súčasné meranie impedancie a rýchlosti krvy v aorte pomocou Dopplerovskej echokardiografie. Výpočet SV z parametrov detekovaných novou metódou budú porovnané s výpočtom SV pomocou echokardiografie.

# Literatúra

[1] BAURA, GAIL D. System theory and practical applications of biomedical signals. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2002, 440 s. ISBN 04-712-3653-5.

[2] CHMELAŘ, M. Lékařská přístrojová technika I. Brno: Akdemické nakladatelství CERM, 1995.

[3] [20]

NYBOER, J., L. HANNAPEL a M.M. KREIDER. Electrical impedance plethysmography: a physical and physiologic approach to peripheral vascular study. In: Circulation journal of the American Heart Association [online]. 1950 [cit. 2012-05-07]. ISSN 1524-4539. DOI: 10.1161/01.CIR.2.6.811. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/>

[4] Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. Aerospd. Med. 1966; 37: 1208-12.

[7]

[5] Bernstein DP. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. Crit Care Med 1986;14:904–09.

[6] Bernstein DP. Impedance cardiography: Pulsatile bloodflow and the biophysical and electrodynamicbasis for the stroke volume equations. J Electr Bioimp 2010; 1:. 2–17.

[7] Andrew Sherwood et al., Committee Report; Methodological Guidelines for Impedance Cardiography, Psychophysiology Feb. 1989, pp. 1 38

[8] Smith D., Craige E. Heart Sounds: Toward a Consensus Regarding their Origin, Am. J. Noninvas. Cardiol. 1988, vol. 2, pp. 169-179.

[9] Abdelghani D, Fethi B R.. Short-time Fourier transform analysis of the phonocardiogram signal, Electronics, Circuits and Systems. ICECS 2000. The 7th IEEE Conference. 2 : 844–847.

[10] JiZhong, Scalzo F. Automatic Heart Sound Signal Analysis wi*t*h Reused Multi-Scale Wavelet Transform.: International Journal Of Engineering And Science 2013. 2 50-57.

[11] Debbal S. M., Bereksi-Reguig F. Frequency analysis of the heartbeat sounds. Biomedical Soft Computing and Human Sciences 2008. 13, 85-90.

[12] S. Yuenyong, A. Nishihara, W. Kongprawechnon, and K. Tungpimolrut, “A framework for automatic heart sound analysis without segmentation,” BioMedical Engineering Online, vol. 10, article 13, 2011.

[13] Christer Ahlstrom, NonLinear Phonocardiographic Signal Processing thesis, Linkoping University, April2008, SE-581 85 Linkoping, Sweden,

[14] Chissanuthat Bunluechokchai and Weerasak Ussawawongaraya, A Wavelet-based Factor for Classification of Heart Sounds with Mitral Regurgitation International. Journal Of Applied Biomedical Engineering 2009, 2(1) 44-48.

[15] El-Segaier M., Lilja O., Lukkarinen S., S-Ornmo L., Sepponen R., Pesonen E. Computer-Based Detection and Analysis of Heart Sound and Murmur. Annals of Biomedical Engineering 2005, 33, 937– 942.

[16] Xinpei Wang, Yuanyang Li and Churan Sun, Changchun Liu. Detection of the First and Second Heart Sound Using Heart Sound Energy. Biomedical Engineering and Informatics 2009.

[17] Messer R. S., Agzarian J., Abbott D. Optimal wavelet denoising for phonocardiograms. : Microelectronics Journal 2001. 32. 931-941

[18] Meluzín, J., Hude, P., Leinveber, P., Jurak, P., Soukup, L., Viscor, I., Spinarova, L., Stepanova, R., Podrouzkova, H., Vondra, V., Langer P., and Nemec P. The magnitude and course of exercise-induced stroke volume changes determine the exercise tolerance in heart transplant recipients with heart failure and normal ejection fraction. Experimental and Clinical Cardiology 2014, 20 (1), 674-687

Zoznam skratiek

dZ/dt derivovaná hrudníková impedancia -dZ/dtmax maximum zápornej derivovanej hrudníkovej impedancie CO cardiac output (srdečný výdaj) HS heart sounds (srdečné zvuky) LVET left ventricular ejection time (interval vypudzovania krvy ľavou komorou) R-R R-R interval R-S1 interval medzi R-vlnou a srdečným zvukom S1 R-S2 interval medzi R-vlnou a srdečným zvukom S2 S1 prvý srdečný zvuk S2 druhý srdečný zvuk SV stroke volume (tepový objem)

1. Organization., W.H. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. 2017. **2018**.

2. Honzikova, N., et al., *Influence of age, body mass index, and blood pressure on the carotid intima-media thickness in normotensive and hypertensive patients.* Biomedizinische Technik, 2006. **51**(4): p. 159-+.

3. Vondra, V., et al., *A multichannel bioimpedance monitor for full-body blood flow monitoring.* Biomedical Engineering-Biomedizinische Technik, 2016. **61**(1): p. 107-118.

4. Coleman, T.G., *MATHEMATICAL-ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR FUNCTION.* Ieee Transactions on Biomedical Engineering, 1985. **32**(4): p. 289-294.

5. Elias Francis, S., *Continuous estimation of cardiac output and arterial resistance from arterial blood pressure using a third-order Windkessel model.* 2008.

6. Goldwyn, R.M. and T.B. Watt, *ARTERIAL PRESSURE PULSE CONTOUR ANALYSIS VIA A MATHEMATICAL MODEL FOR CLINICAL QUANTIFICATION OF HUMAN VASCULAR PROPERTIES.* Ieee Transactions on Biomedical Engineering, 1967. **BM14**(1): p. 11-&.

7. Bernstein, D.P., *Impedance cardiography: Pulsatile blood flow and the biophysical and electrodynamic basis for the stroke volume equations.* Journal of Electrical Bioimpedance, 2010. **1**.

8. Westerhof, N., J.W. Lankhaar, and B.E. Westerhof, *The arterial Windkessel.* Medical & Biological Engineering & Computing, 2009. **47**(2): p. 131-141.

9. Stergiopulos, N., J.J. Meister, and N. Westerhof, *SIMPLE AND ACCURATE WAY FOR ESTIMATING TOTAL AND SEGMENTAL ARTERIAL COMPLIANCE - THE PULSE PRESSURE METHOD.* Annals of Biomedical Engineering, 1994. **22**(4): p. 392-397.

10. Westerhof, N., G. Elzinga, and P. Sipkema, *ARTIFICIAL ARTERIAL SYSTEM FOR PUMPING HEARTS.* Journal of Applied Physiology, 1971. **31**(5): p. 776-+.

11. Stergiopulos, N., B.E. Westerhof, and N. Westerhof, *Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1999. **276**(1): p. H81-H88.

12. Rooney, W., *MRI: From picture to proton.* Health Physics, 2003. **85**(4): p. 504-505.

13. Leenders, K.L., *PET - BLOOD-FLOW AND OXYGEN-CONSUMPTION IN BRAIN-TUMORS.* Journal of Neuro-Oncology, 1994. **22**(3): p. 269-273.

14. Papaioannou, T.G., O. Vardoulis, and N. Stergiopulos, *The "systolic volume balance" method for the noninvasive estimation of cardiac output based on pressure wave analysis.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2012. **302**(10): p. H2064-H2073.

15. Mayet, J. and A. Hughes, *Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension.* Heart, 2003. **89**(9): p. 1104-1109.

16. Parlikar, T.A., et al., *Model-Based Estimation of Cardiac Output and Total Peripheral Resistance.* Computers in Cardiology 2007, Vol 34, 2007. **34**: p. 379-382.

17. Caillard, A., et al., *Comparison of cardiac output measured by oesophageal Doppler ultrasonography or pulse pressure contour wave analysis.* British Journal of Anaesthesia, 2015. **114**(6): p. 893-900.

18. Monnet, X., et al., *Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine.* Critical Care Medicine, 2011. **39**(6): p. 1394-1399.

19. Pouwels, S., et al., *Validation of the Nexfin (R) non-invasive continuous blood pressure monitoring validated against Riva-Rocci/Korotkoff in a bariatric patient population.* Journal of Clinical Anesthesia, 2017. **39**: p. 89-95.

20. Nyboer, J., *ELECTRICAL IMPEDANCE PLETHYSMOGRAPHY - A PHYSICAL AND PHYSIOLOGIC APPROACH TO PERIPHERAL VASCULAR STUDY.* Circulation, 1950. **2**(6): p. 811-821.

21. Keren, H., D. Burkhoff, and P. Squara, *Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioreactance.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2007. **293**(1): p. H583-H589.

22. Kubicek, W.G., et al., *DEVELOPMENT AND EVALUATION OF AN IMPEDANCE CARDIAC OUTPUT SYSTEM.* Aerospace Medicine, 1966. **37**(12): p. 1208-&.

23. Cotter, G., et al., *Impedance cardiography revisited.* Physiological Measurement, 2006. **27**(9): p. 817-827.

24. Koobi, T., et al., *Non-invasive measurement of cardiac output: whole-body impedance cardiography in simultaneous comparison with thermodilution and direct oxygen Fick methods.* Intensive Care Medicine, 1997. **23**(11): p. 1132-1137.

25. Henry, I.C., et al. *Stroke Volume Obtained from the Brachial Artery Using Transbrachial Electrical Bioimpedance Velocimetry*. in *34th Annual International Conference of the IEEE Engineering-in-Medicine-and-Biology-Society (EMBS)*. 2012. San Diego, CA: Ieee.

26. Chemla, D., et al., *Blood flow acceleration in the carotid and brachial arteries of healthy volunteers: Respective contributions of cardiac performance and local resistance.* Fundamental & Clinical Pharmacology, 1996. **10**(4): p. 393-399.

27. Chemla, D., et al., *EFFECT OF BETA-ADRENOCEPTORS AND THYROID-HORMONES ON VELOCITY AND ACCELERATION OF PERIPHERAL ARTERIAL FLOW IN HYPERTHYROIDISM.* American Journal of Cardiology, 1990. **65**(7): p. 494-500.

28. Lim, P.S., et al., *Validating Body Fat Assessment by Bioelectric Impedance Spectroscopy in Taiwanese Hemodialysis Patients.* Journal of Renal Nutrition, 2017. **27**(1): p. 37-44.

29. Leonhardt, S., et al., *Electric impedance tomography for monitoring volume and size of the urinary bladder.* Biomedizinische Technik, 2011. **56**(6): p. 301-307.

30. Zhao, Z.Q., et al., *Customized evaluation software for clinical trials: an example on pulmonary function test with electrical impedance tomography.* 2013 Icme International Conference on Complex Medical Engineering (Cme), 2013: p. 128-133.

31. Fortin, J., et al., *Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement.* Computers in Biology and Medicine, 2006. **36**(11): p. 1185-1203.

32. Jia, R.Z., et al., *Relationship between cardiovascular function and fetal growth restriction in women with pre-eclampsia.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2010. **110**(1): p. 61-63.

33. Bernstein, D.P., et al., *Validation of stroke volume and cardiac output by electrical interrogation of the brachial artery in normals: assessment of strengths, limitations, and sources of error.* Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2015. **29**(6): p. 789-800.

34. Giavarina, D., *Understanding Bland Altman analysis.* Biochemia Medica, 2015. **25**(2): p. 141-151.