Het belang van continue bloeddrukmeting in urgente ambulante setting, onderzoek naar een nieuwe niet-invasieve methode met behulp van photopletysmografie en elektrocardiografie

Verstraelen Tim, KU Leuven

Promotor: Phd. Dr. Bert Vaes, KU Leuven

Co-promotoren: Prof. Em. Dr. Frank Buntinx, KU Leuven
Dr. Walter Renier, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2016 – 2018]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

I. INHOUDSTABEL

I. INHOUDSTABEL III
II. ABSTRACT V
III. INLEIDING 1
1 Algemene situering project 1
2 Vitale tekens bij de kritisch zieke patiënt: Eerste Beoordeling 1
2.1 Algemeen: ABCDE 1
2.2 Airway/Luchtweg 1
2.3 Breathing/Ademhaling 1
2.4 Circulation/Bloedcirculatie 1
2.5 Disabilty/Bewustzijn 2
2.6 Exposure/Blootstelling 2
2.7 De kritisch zieke patiënt: Shock 2
3 Vitale parameters bij de kritisch zieke patiënt: Wat is meetbaar? 2
3.1 Arteriële bloeddruk 2
3.2 Ademhalingsfrequentie 3
3.3 Zuurstofsaturatie 3
3.4 Capillaire vulling 3
3.5 Hartfrequentie 3
3.6 Temperatuur 4
3.7 Bewustzijn 4
3.8 Electrocardiogram 4
3.9 Glycemie 6
4 Vitale parameters bij de kritisch zieke patiënt: Early warning scores (EWS) 6
5 Bestaande toestellen en/of applicaties in ambulante setting 6
IV. BLOEDDRUK METING 8
1 Bloeddruk: basisprincipes 8
2 Continue bloeddrukmeting in urgent situaties 9
3 PENAZ-techniek voor niet-invasieve continue bloeddrukmeting 9
4 Fotometrische methode voor niet-invasieve continue bloeddrukmeting 9
4.1 Photopletysmografie (PPG) 9
4.2 De fotometrische methode, Pulsatie transittijd (PTT) en pulsatie aankomsttijd (PAT) 10
V. DOEL EN ONDERZOEKSVRAAG 12
VI. MATERIAAL EN METHODEN 13
1 Proefopstelling 13
1.1 Vital signs monitor (prototype) 13
1.2 Meettoestellen: Gouden standaarden 15
2 Bloeddrukvariatie induceren 15

3 Statistische analysemethode 17
3.1 Validatie Parameterregistratie 17
3.2 Validatie detectie van bloeddrukveranderingen 18
4 Proefopzet 20
4.1 Het protocol 20
4.2 Risico's en ongemakken 20
5 Selectie proefpersonen 21
VII. RESULTATEN 23
1 Algemene bespreking 23
2 Induceren van de bloeddrukverandering: validatie protocol 29
3 Testen van de betrouwbaarheid van de parameterregistratie door het prototype 34
3.1 HR 34
3.2 SpO2 35
3.3 PPG 36
3.4 ECG: Lead I en III 37
4 PAT als registratie van bloeddrukveranderingen 37
4.1 Bloeddrukverandering detecteren met PAT 37
VIII. DISCUSSIE 39
1 Relevantie in de huisartsengeneeskunde 39
2 Sleutelpunten in het onderzoek 39
3 Sterktes en beperkingen van dit onderzoek 40
4 Implicaties en aanbevelingen voor toekomst 40
5 Eindconclusie 41
IX. APPENDIX 43
1 Glasgow Coma Scale 43
2 Modified Early Warning Score (MEWS) 43
3 Goedkeuring ethische commissie 44
X. LIJST MET AFKORTINGEN 45
XI. REFERENTIELIJST 46

II. ABSTRACT

Doel: De huisarts werkt in de ambulante setting van de eerste lijn waar steeds beperkte diagnostische en financiële middelen voorhanden zijn. Urgente levensbedreigende situaties maken deel uit van deze setting, waarbij een gestructureerde aanpak volgens het ABCDE-model nodig is en vitale parameters gemeten, genoteerd en klinisch beoordeeld moeten worden. Elke parameter wordt vandaag afzonderlijk achter elkaar gemeten en bovendien is deze meting veelal analoog, wordt ze niet opgeslagen en is ze meestal niet-continue. Dit geldt bij uitstek voor de bloeddrukmeting. Een continue meting van de verschillende parameters op eenzelfde tijdstip met de mogelijkheid tot visuele weergave voor 'real-time' monitoring en opslagmogelijkheden kan een grote meerwaarde betekenen voor de huisarts in dergelijke ernstige situaties.

Methode: Deze masterproef beschrijft daarom het onderzoek naar een alomvattend diagnostisch apparaat, de Vital Signs Monitor, dat zowel zuurstofsaturatie, hartfrequentie, en elektrocardiogram kan meten. Er werd onderzocht of deze verschillende parameters betrouwbaar worden gemeten en of bloeddrukveranderingen kunnen worden gedetecteerd met de aanwezige sensoren met behulp van het pulsatie aankomsttijd (PAT) concept. Er werd een proefopzet geformuleerd waarbij bloeddrukveranderingen werden geïnduceerd door fysieke- en ademhalingsproeven.

Resultaten: Met behulp van statistische analyse wordt gesuggereerd dat zowel de hartfrequentie als de zuurstofsaturatie betrouwbaar kunnen worden gemeten en dat Vital Signs Monitor in staat is het ECG en de PPG kwalitatief te registeren. De fysieke proef met quadricepsinspanning bleek succesvol in het induceren van grote bloeddruk veranderingen. Een eerste analyse suggereerde voorts dat PAT in staat was om het tijdstip van een grote bloeddrukdaling te voorspellen.

Conclusie: Dit onderzoek is een eerste cruciale stap in de ontwikkeling van een apparaat dat de vitale parameters kan meten, registreren, opslaan en doorsturen en toont voorzichtig positieve resultaten wat het toestel in de huidige tijdsgeest uniek maakt. Toekomstig onderzoek naar registratie van parameters en detectie van bloeddrukveranderingen met PAT of een aangepast gelijkaardig concept op grote groepen gezonde en zieke proefpersonen is strikt noodzakelijk om dit toestel verder klinisch relevant te maken.

DANKWOORD

Ik zou graag enkele mensen willen bedanken voor het tot stand brengen van deze Masterproef.
Vooreerst mijn Promotor dr. Bert Vaes en copromotoren dr. Walter Renier en Prof. Frank Buntinx voor het mogelijk maken van deze masterproef.
Ik zou Tom Torfs van IMEC willen bedanken voor de hulp en het geduld bij het programmeren van de data-analyse, het zoeken naar een werkbare proefopstelling en het maken van een bruikbare Vital Signs Monitor.
Daarnaast zou ik mijn praktijkopleider dr. Chris Sprengers willen bedanken voor de tijd die hij mij gunde om aan deze Masterproef te werken en daarvoor in hoogste nood steeds in te springen als vervanging in de praktijk.
Ik wil mijn fantastische dochter Charlotte bedanken om steeds een zonnetje te zijn in mijn leven.
Tot slot wil ik mijn lieve vrouw Anouk Mertens bedanken voor de onmisbare hulp bij de statistische analyse en de onvoorwaardelijke steun die ik steeds van haar krijg en gekregen heb tijdens het maken van dit werk.

III. INLEIDING

1 Algemene situering project

Het Academisch Centrum Huisartsengeneeskunde Leuven (ACHG) heeft in samenwerking met het Interuniversitair Micro-Elektronica Centrum (IMEC) een onderzoek opgestart naar de mogelijkheden van een 'all-in' diagnostisch apparaat dat kan worden gebruikt in een huisartsgeneeskundige context voor het meten van vitale of levensbelangrijke parameters bij een kritisch zieke patiënt. Het doel is om de huisarts te ondersteunen in omstandigheden waarbij de patiënt in levensbedreigende omstandigheden verkeert. De huisarts werkt in een ambulante setting, dwz een niet-ziekenhuis omgeving, waarbij vaak weinig medische middelen of hulp voorhanden zijn. Het toestel kan hier als meetapparatuur en als monitor gebruikt worden dat ondersteuning biedt in de diagnostiek, behandelmogelijkheden en opvolging van deze behandeling. Met behulp van de nieuwste technologie kan dit toestel streven naar een maximaal gebruiksgemak waarbij het handig, betrouwbaar en betaalbaar wordt in een huisartsencontext, dewelke meestal door sterke financiële en praktische overwegingen wordt beperkt.

2 Vitale tekens bij de kritisch zieke patiënt: Eerste Beoordeling

2.1 Algemeen: ABCDE

ABCDE staat voor Airway (luchtweg), Breathing (ademhaling), Circulation (bloedcirculatie), Disability (onbekwaamheid) en Exposure (blootstelling). Het is een wereldwijd geaccepteerde systematische benaderingsmethode, tot stand gekomen via een experten consensus, voor de onmiddellijke beoordeling en behandeling van alle kritisch zieke of gewonde patiënten, zowel volwassenen als kinderen. De methode is toepasbaar in alle klinische noodgevallen, door alle professionele hulpverleners [1]. De ABCDE-beoordeling wordt steeds vooraf gegaan door het verzekeren van de eigen veiligheid en de veiligheid van de patiënt en de omstaanders. De beoordeling en behandeling gebeuren simultaan en continue en laten toe een snelle inschatting te maken van de noodzaak tot assistentie. Deze benadering moet worden uitgevoerd tot dat de patiënt stabiel is [1].

2.2 Airway/Luchtweg

Is de luchtweg van de patiënt doorgankelijk? Wanneer de patiënt met een normale stem kan antwoorden op vragen is de luchtweg doorgankelijk. Tekens die het omgekeerde doen vermoeden zijn veranderd stemgeluid, luidruchtige ademhaling (stridor) en verhoogde ademhalingsarbeid. Een verstopte luchtweg zal geen ademhaling toelaten ondanks sterke inspanning en zal snel tot hartstilstand en overlijden leiden [1]. Met behulp van het 'kijk, luister en voel' principe kan de doorgankelijkheid op minder dan 10 seconden beoordeeld worden [2].

2.3 Breathing/Ademhaling

Is de ademhaling adequaat? Ademhalingssnelheid is hierbij een eerste meetbare parameter die aangeeft hoe kritisch de situatie is (cf. III.3.2). Voorts zijn de bewegingssymmetrie van de thoracale wand, het gebruik van hulpademhalingsspieren, longpercussie, cyanose, tracheapositie en opzetting van de halsvenen eenvoudig te beoordelen tekens voor inschatting van de ademhaling. Dit kan worden aangevuld met longauscultatie en zuurstofsaturatie (cf. III.3.3) indien materiaal voorhanden is [1].

2.4 Circulation/Bloedcirculatie

De bloedcirculatie wordt beoordeeld door de capillaire vullingstijd (cf. III.3.4) en de hartfrequentie (cf. III.3.5). Inspectie geeft een idee over huidskleur, zweten en verminderd bewustzijn, dewelke een rechtstreek gevolg zijn van een al dan niet verminderde bloedcirculatie. Hartauscultatie is een volgende stap in de beoordeling. Electrocardiogram (cf. III.3.8) en bloeddruk (cf. III.3.1) zijn zeer waardevolle en meetbare parameters om een verder objectiveerbaar beeld te krijgen van de stabiliteit van de circulatie [1].

2.5 Disabilty/Bewustzijn

Het bewustzijnsniveau (cf. III.3.7) kan snel worden ingeschat door de AVPU-methode. Deze inschatting gebruikt alertheid (Alert), respons op stem (Voice), respons op pijn (Pain) en niet-responsief (Unresponsive) als een eerste classificatie. Meer uitgebreid kan de Glasgow coma score (GCS) gebruikt worden, die een numerieke schaal toelaat waardoor opvolging kan worden gekwantificeerd (cf. Appendix). Verder zijn pupilreflexen, lateralisatie en lidmaat bewegingen eenvoudige methoden voor verdere kwalificatie. Indien een verminderd bewustzijn wordt opgemerkt dient ABC onmiddellijk opnieuw te worden overlopen zodoende een stabiele situatie te creëren. Ook het meten van de bloedglucosespiegel valt onder deze beoordeling (cf. III.3.9) [1].

2.6 Exposure/Blootstelling

Uitwendige inspectie van de patiënt is belangrijk om tekens te herkennen van trauma, bloedingen, huidskleur/huidreacties, IV-injectieplaats, enzovoort… Hierbij is het verwijderen van kledingstukken aangewezen indien mogelijk en met respect voor de patiënt. Huidtemperatuur is bovendien gemakkelijk meetbaar en geeft veel informatie (cf. III.3.6) [1].

2.7 De kritisch zieke patiënt: Shock

Bij de eerste beoordeling van een kritisch zieke patiënt volgens het ABCDE-model zal men trachten in te schatten hoe ernstig de situatie is. Bij deze inschatting komt men snel bij het begrip shock uit. Shock kan men definiëren als een levensbedreigende, gegeneraliseerde slechte verdeling van de bloedstroom resulterende in het falen van het aanbrengen van voldoende zuurstof in het lichaam leidende tot weefselhypoxie, orgaanfalen en uiteindelijk de dood indien niet adequaat behandeld [3]. De klinische diagnose van shock kan worden onderverdeeld in septische shock, cardiogene shock, anafylactische shock en traumatisch/hemorragische/brandwonde-geïnduceerde shock [3].

Een diagnose van shock is gebaseerd op klinische, hemodynamische en biochemische tekens. Deze kunnen samengevat worden in 3 componenten, ten eerste systemische arteriële hypotensie (cfr. III.3.1), klinische tekens van hypoperfusie (koude klamme huid met vasoconstrictie en cyanose, nierfalen met minder dan 0.5ml/kg/u output en veranderde mentale status met verwardheid, disoriëntatie en verminderd bewustzijn) en hyperlactatemie [4].

3 Vitale parameters bij de kritisch zieke patiënt: Wat is meetbaar?

3.1 Arteriële bloeddruk

De arteriële bloeddruk wordt uitgedrukt in een systolisch of maximale (SBP, systolic blood pressure/systolische bloeddruk) en een diastolische of minimale druk (DBP, diastolic blood pressure/diastolische bloeddruk), dit wordt verder uitvoerig beschreven in hoofdstuk VI.1. Een normale SBP meet minder dan 140 mmHg, een normale DBP meet minder dan 90 mmHg [5]. Een SBP hoger dan 140 mmHg wordt als hypertensie gedefinieerd. Hypertensie kan dermate hoog zijn dat men over een hypertensieve crisis spreekt, per definitie een kritische toestand. Men spreekt van een hypertensieve crisis als de SBP acuut boven 180 mmHg stijgt of als de DBP hoger of gelijk is aan 120 mmHg [6]. Een hypertensieve crisis kan tot een noodgeval leiden als er progressieve orgaanschade optreedt, waarbij onmiddellijke bloeddrukcontrole noodzakelijk is over het verloop van minuten tot uren [6]. Wanneer een acute bloeddrukstijging plaatsvindt zonder orgaanfalen, maar wel symptomen geeft zoals hoofdpijn, epistaxis, palpitaties of milde dyspneu, wordt dit een hypertensieve urgentie genoemd. Hier zal een bloeddrukcontrole over uren tot dagen noodzakelijk zijn [6].

De aanwezigheid van hypotensie, gedefinieerd als een SBP ≤ 90 mmHg of een gemiddelde arteriële druk (Mean Arterial Pressure, MAP) < 70mmHg (MAP = [SBP + 2* DBP]/3), wordt algemeen aanzien als een kenmerk van mogelijk circulatoir falen met onvoldoende orgaan perfusie dewelke kan leiden tot shock (cf. III.2.7) [4,7]. Hypotensie is evenwel geen synoniem van shock, zo kan een patiënt in shock

normotensief zijn en kan er normale weefsel oxygenatie zijn bij hypotensieve patiënten [3,7]. Hypotensie kan absoluut zijn (zoals boven beschreven) maar kan ook relatief (vb. een acute daling van > 40mmHg in SBP bij syncope) of orthostatisch (>20mmHg daling in SBP of >10mmHg daling in DBP bij verandering van liggende naar staande positie) zijn [4].

3.2 Ademhalingsfrequentie

Ademhalingsfrequentie (AHF) is reeds lang beschreven als een belangrijk vitaal teken voor de discriminatie tussen stabiele patiënten en risicopatiënten. Gemiddeld zal een normale frequentie tussen 12 en 14 teugen per minuut liggen. De aanvaarde duur van een gestandaardiseerde meting varieert van 30 seconden (met nadien verdubbeling van de gemeten frequentie) tot een meting van 60 seconden. Bij kinderen en jongeren wordt een voorkeur gegeven aan een meting van 60 seconden [8]. Men spreekt van een abnormaal ademhalingsfrequentie bij volwassenen vanaf meer dan 14 ademhalingen per minuut (AH/min). Algemeen wordt aangenomen dat bij een frequentie van meer dan 20 AH/min de patiënt onwel is en dat bij een frequentie van meer dan 24 AH/min de patiënt waarschijnlijk kritisch ziek is [9]. Met behulp van het veranderen van de ademhalingsfrequentie zal het lichaam de arteriële zuurstofsaturatie (PaO_2) en de arteriële koolstofdioxide ($PaCO_2$) binnen normale range trachten te houden. Voornamelijk $PaCO_2$ is de drijvende kracht, via centrale en perifere chemoreceptoren en longreceptoren. Een verhoging van $PaCO_2$ (d.i. hypercapnie) zal voorkomen bij metabole acidose, bijvoorbeeld bij sepsis, waardoor de ademhalingsfrequentie en de alveolaire ventilatie zullen stijgen om het overtollige CO_2 uit het lichaam te verwijderen. Een opmerking dient gemaakt te worden voor situaties die de respiratie onderdrukken zoals opioïden, waarbij per definitie geen verhoging van de ademhalingsfrequentie zal plaatsvinden bij een stijgende $PaCO_2$. Hier zal men evenwel vaak een daling van de frequentie zien, wat eveneens wijst op een pathologische toestand [9].

3.3 Zuurstofsaturatie

Zuurstofsaturatie wordt in de huidige klinische praktijk zowel bij ambulante als gehospitaliseerde patiënten opgevolgd. Het is een methode om, naast de klinische tekens van hypoxie, sneller een hypoxemie op te merken en zodoende te behandelen. We spreken van hypoxemie bij een arteriële saturatie van minder dan 90% ($SpO_2 < 90\%$) [10]. Grote studies wijzen uit dat het meten van de saturatie het beleid vaak mee bepaald [11]. Echter is er een gebrek aan harde bewijzen die effectief een verbeterde klinische uitkomst geven. Desalniettemin blijft het meten van zuurstofsaturatie belangrijk in de zorg voor kritisch zieke patiënten [10] en is deze meting wel opgenomen in de Modified Early Warning Score (MEWS, cf. XI.2. Appendix).

3.4 Capillaire vulling

De capillaire vullingstijd (Capillary Refill Time, CRT) wordt gedefinieerd als de tijd nodig voor het distale capillaire bed om zijn normale kleur terug te herwinnen nadat verbleking werd bereikt met behulp van lokale druk [12]. Verschillende factoren hebben een invloed op de CRT, zijnde leeftijd, temperatuur, omgevingslicht, duur van lokale drukapplicatie (>3sec wordt als noodzakelijk aanzien) en waarnemer-gebonden variabiliteit. In kinderen kan de CRT een nuttige parameter zijn voor de beoordeling van graad van dehydratatie en ernst van infectie. In volwassen wordt algemeen gesteld dat een CRT van < 2 seconden geruststellend is, waarbij minstens 3 seconden druk op het capillaire bed wordt uitgeoefend. CRT is echter nooit voldoende voor een adequate inschatting van de klinische situatie als paramater op zich, maar als één aspect in het volledige klinische beeld [12].

3.5 Hartfrequentie

Een normale hartfrequentie (Heart rate, HR) is tussen 60 en 100 slagen per minuut (gemiddeld 70 slagen/minuut) [13]. Een HR van > 100 slagen/minuut (bpm, beats per minute) wordt onder tachycardie geklasseerd, een HR van < 60bpm noemt men bradycardie. Het ritme kan regelmatig of onregelmatig zijn. Een regelmatig ritme kan een variatie van minder dan 160 milliseconden hebben

tussen 2 slagen. Wanneer er meer variatie is, spreekt met van een onregelmatig ritme [13]. Een onregelmatig ritme kan fysiologisch zijn (bijvoorbeeld ademhalingsgebonden hartritme variatie) of pathologisch (bijvoorbeeld snelle (voor)kamerritmestoornissen zoals voorkamerfibrillatie of trage ritmestoornissen zoals een totaal AV-blok). Het opmerken van deze onregelmatige ritmes is belangrijk voor een juiste klinische inschatting van de situatie. HR kan gebruikt worden als een surrogaat parameter om de cardiale output (CO) te bepalen. Samen met het slagvolume (SV) kan CO hieruit berekend worden als CO = HR x SV. Het HR is hier de eenvoudigste parameter die kan worden gemeten, zowel via ECG berekend als manueel geteld via hartauscultatie of polspalpatie. Richtlijnen geven een meettijd van minstens 30 seconden aan om een correcte inschatting van regelmaat en snelheid te kunnen maken [14], rekening houdend met een mogelijk verschil tussen de hartfrequentie en de polsfrequentie, zoals kan bestaan bij voorkamerfibrillatie (VKF). De CO bepaalt hoe goed de hartfunctie is op een gegeven moment en bijgevolg hoe kritiek de cardiale situatie is [15].

3.6 Temperatuur

De lichaamstemperatuur, zijnde de inwendige temperatuur, blijft in normale omstandigheden relatief constant, bedraagt 37°C en wordt bepaald door het evenwicht tussen warmteproductie en -afgifte [16]. Wanneer een juiste temperatuurmeting belangrijk is voor de diagnose en de keuze van een behandeling, is een rectale of vesicale temperatuurmeting noodzakelijk [17]. Een verandering van de lichaamstemperatuur kan gecontroleerd zijn, door het hoger instellen van de setpoint in de hersenen, of ongecontroleerd zijn in omstandigheden waar de normale homeostase mechanismen onvoldoende werken om de temperatuur constant te houden (extreem warme of koude omstandigheden) [18]. Gecontroleerde temperatuurstijging wordt koorts (febris) genoemd. Een lichaamstemperatuur van 0.5 tot 1 graad boven normaal, noemt men subfebriel; zodra de temperatuur boven 38°C stijgt spreekt men van koorts [16]. Ongecontroleerde temperatuurstijging wordt hyperthermie genoemd, hierbij is het evenwicht tussen warmteproductie en -afgifte zodanig verstoord dat de lichaamstemperatuur hoger oploopt dan de setpoint. Ongecontroleerde temperatuurdaling noemt men hypothermie [18].

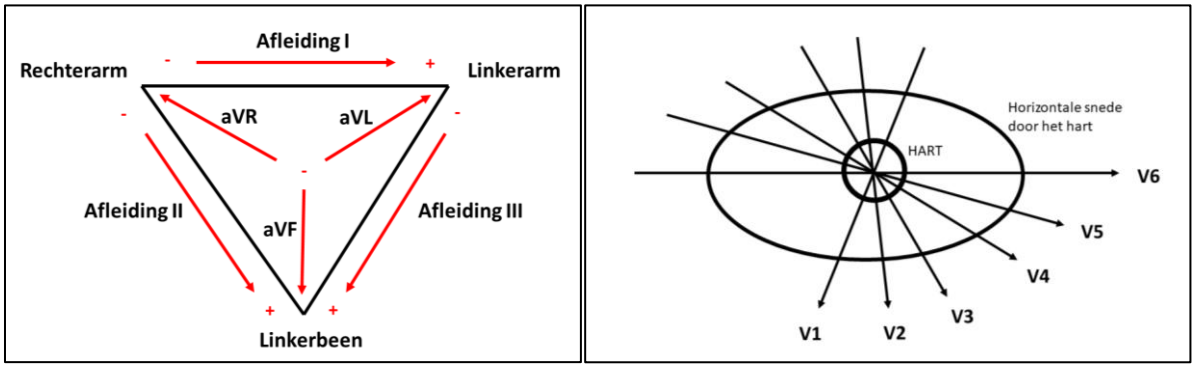
3.7 Bewustzijn

Een patiënt die adequaat antwoord en reageert op vragen is per definitie bewust, dit is eerder kwalitatief te bepalen. Bewustzijn wordt in praktijk kwantitatief ingeschat met behulp van de Glasgow coma schaal (GCS). Deze GCS is een instrument dat wereldwijd gebruikt wordt om het bewustzijn in te schatten op de plaats van het trauma, maar ook in het ziekenhuis. Het wordt ook gebruikt voor verder deterioratie en/of respons op behandeling op te volgen. De GCS bestaat uit 3 items: oog (score van 1 tot 4), verbaal (score van 1 tot 5) en motorisch (score van 1 tot 6). De totale GCS wordt berekend uit de som van deze 3 items en gaat van 3 tot 15. Lage scores geven een laag niveau van bewustzijn aan, algemeen gecorreleerd met ernstigere letsels en met een slechtere prognose. Zo wordt een score van 3 tot 8 beoordeeld als een ernstig hoofdletsel, 9 tot 12 als matig en 13 tot 14 als mild en 15 als normaal [19].

3.8 Electrocardiogram

Het Electrocardiogram (ECG) meet de veranderingen van actiepotentialen doorheen de hartspiervezels. De elektrische spanning die hierbij gegenereerd wordt kan gemeten worden als een potentiaalverschil tussen twee electroden. In praktijk worden de elektrische signalen gemeten van grote groepen cellen die nagenoeg gelijktijdig geactiveerd worden (vb. het ventriculair myocard). Dit activeringsfront dat zich voorplant doorheen een deel van het hart kan worden voorgesteld door een resulterende vector. Deze vector kan worden samengesteld uit verschillende vectoren volgens een vooraf gedefinieerde assenstelsel, bijvoorbeeld het model van Einthoven, waarbij in het frontale vlak 3 bipolaire vectoren (I, II en III) worden gedefinieerd. Het ECG geeft dan het verloop van de elektrische spanning van deze vectoren weer in functie van de tijd, dewelke in een normaal ECG cyclisch is. Naast de bipolaire vectoren in het frontale vlak worden unipolaire vectoren in het frontale en het horizontale vlak gemeten. Een unipolaire vector meet het potentiaalverschil tussen een punt op de huid van de

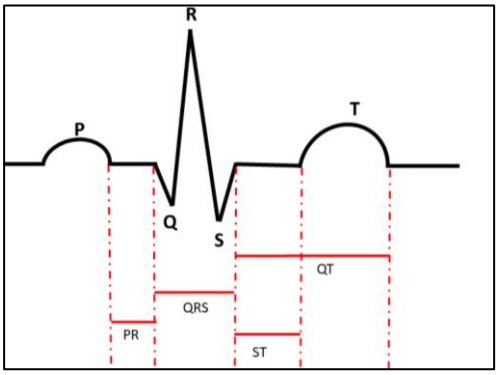
patiënt en een vastgelegde referentie (het sterpunt of 'central terminal of Wilson'). Het sterpunt vormt de referentiepotentiaal, dit punt is anatomisch ongeveer in het centrum van de thorax gesitueerd, vereenvoudigd kan dit beschouwd worden als het centrum van het hart. Het kunstmatig sterpunt wordt in praktijk met de negatieve electrode verbonden. Hieruit vertrekken 3 vectoren (telkens met een positieve electrode verbonden) in het frontale vlak aVR (in de richting van de rechterschouder), aVL (in de richting van de linkerschouder) en aVF (in de richting van de linkervoet). Daarnaast worden in er in het horizontale vlak nog eens 6 unipolaire vectoren berekend (de precordiale afleidingen) V1 tem V6 [13]. Figuur 1 geeft een schematische weergave van de vectoren zoals hierboven beschreven.



Figuur 1: Links: Bipolaire afleidingen I, II en III en Unipolaire afleidingen in frontale vlak aVF, aVR, aVL; Rechts: unipolaire afleidingen in precordiale vlak V1, V2, V3, V4, V5, V6.

Een standaard ECG wordt dus samengesteld uit 12 afleidingen (cf. supra), die elk variëren in richting (oriëntatie in ruimte), zin (polarisatie +, neutraal of -) en grootte (amplitude, uitgedrukt in mV). Deze registratie wordt visueel weergegeven in 2 dimensies per afleiding waarbij de verticale as de hoogte van de uitwijking in millivolt (mV) weergeeft en de horizontale as de snelheid in tijd (25 mm/seconde) weergeeft [1]. Een normaal ECG zal per afleiding een cyclisch verloop weergeven waarbij de verschillende uitwijkingen (zijnde golven) kunnen worden teruggebracht naar een bepaalde gebeurtenis in de hartcyclus. Figuur 2 beeldt een normale hartcyclus af. Initieel zien we een P-top die staat voor de atriale depolarisatie, startend in de sinusknoop die anatomisch rechts, boven en meer achteraan in het rechteratrium is gelegen. Nadien is een driedelige uitwijking te zien, het QRS complex, die de depolarisatie van de ventrikels weergeeft. Uiteindelijk is een T-golf waar te nemen die staat voor de repolarisatie van de ventrikels. Tussen deze golven zijn er horizontale lijnen, iso-elektrische uitwijkingen, waarbij de meetbare resulterende actiepotentiaal 0 is [13]. Met behulp van het ECG kunnen in de praktijk dus op een eenvoudige manier de hartligging, hartfrequentie en oorsprong, ritme en voorgeleiding van de elektrische prikkels in de atria en ventrikels worden gemeten. Afwijkingen in het normale ECG geven dus defecten van het hart aan, deze kunnen anatomisch zijn, maar ook ten gevolge van bloedvoorziening of stofwisselingsstoornissen tot stand komen. Het geeft geen informatie over de mechanische pompwerking van het hart.

Een variabele die via het ECG kan worden berekend, en die meer en meer aan belang wint in de intensieve geneeskunde, is de hart ritme variabiliteit (HRV). De HRV wordt berekend uit de variabiliteit van het RR-interval op ECG. Deze variabiliteit wordt geregeld door het autonome zenuwstelsel (ANS, autonomic nerve system). Het ANS speelt een belangrijke rol in de normale homeostase van het lichaam door de controle van essentiële functies zoals circulatie, ademhaling, thermoregulatie en hormonale secretie. ANS dysfunctie ziet men bij kritisch zieke patiënten, en kan een waardevolle parameter zijn voor het inschatten van de ernst van de situatie [20]. Met behulp van de HRV kan men dus de functie van het ANS inschatten en zo de ziekte-ernst, antwoord op behandeling en de prognose beoordelen. Voorbeelden die een ANS dysfunctie en dus een veranderd HRV geven zijn ernstige hersenschade en septische shock. HRV wordt hier in praktijk vooral gebruikt voor het inschatten van risico en prognose [20].



Figuur 2: normale hartcyclus op ECG.

3.9 Glycemie

De glycemie of glucosegehalte wordt gemeten in het bloed. Deze meting gebeurt het meest accuraat op een veneus bloedstaal, echter kan dit ook op een capillair bloedstaal. Het meten op een capillair staal is snel (slechts enkele seconden), eenvoudig en geeft een accurate en bruikbare kwantitatieve meting van de glycemie in urgente situaties, vandaar dat dit in deze situaties de voorkeursmeting is. Een normale glycemie meet tussen 80 en 110 mg/dl [21]. Onder deze waarden spreekt men van hypoglycemie, boven deze waarde van hyperglycemie. Urgente situaties van stijging of daling zijn vooral afhankelijk van snelheid van verandering en de onderliggende oorzaak. Bewustzijnsverlies zien we aan beide extremen. Algemeen meet men bij een hypoglycemisch coma een waarde van < 50mg/dl. Bij een hyperglycemisch coma zijn er twee grote groepen: enerzijds een keto-acidotisch coma (veelal bij een nieuwe start van diabetes mellitus) waarbij glycemie waarden van 300 mg/dl worden gemeten, typisch samengaand met ketonen in urine; anderzijds is er het hyperosmolair coma waarbij glycemie van meer dan 800 mg/dl wordt gemeten [22].

4 Vitale parameters bij de kritisch zieke patiënt: Early warning scores (EWS)

Vroegtijdige waarschuwingsscores (Early warning scores, EWS) zijn ontwikkeld om een vroegtijdige herkenning van deterioratie van gehospitaliseerde patiënten te vergemakkelijken en op te volgen. Echter hebben ze ook potentieel in ambulante urgente situaties waarbij ze de prognose van de patiënt kunnen verbeteren door snelle evaluatie van de oorzaak zoals ernstige sepsis of acuut respiratoir falen en door de triage beslissingen te verbeteren. In de literatuur geven deze scores vooral positieve resultaten op het vlak van vroegtijdige communicatie met de spoedgevallen dienst van het ziekenhuis, waarbij de tijd tot adequate behandeling in ziekenhuis sterk daalt [23]. Opgemerkt kan worden dat EWS telkens moeten worden geïnterpreteerd in samenspraak met de klinische beoordeling van de hulpverlener, en dat het ene het andere niet vervangt. Bovendien zijn er bijkomende valideringsstudies nodig om de eigenlijke effecten op gezondheid van patiënten op korte en lange termijn na de acute situatie in te schatten [23].

EWS zijn meestal samengestelde scores van verschillende vitale parameters zoals SBP/DBP/MAP, AHF, HR en SpO2. Soms worden laboratorium of biochemische testen geïncludeerd, zoals glycemie en lactaat, en de noodzaak tot al dan niet externe O2 toediening. Er zijn verschillende gangbare scoresystemen, elk met voor- en nadelen, zoals de Modified EWS (MEWS) [23].

5 Bestaande toestellen en/of applicaties in ambulante setting

Het aantal bestaande draagbare toestellen die eenvoudig mee te nemen zijn door huisartsen op huisbezoek is momenteel gelimiteerd, maar groeit in snel tempo. De nieuwste technologie zorgt ervoor dat de registratie van data onmiddellijk kan worden doorgestuurd naar een computer of

smartphone met behulp van bluetooth, alsook via internet rechtstreeks naar ziekenhuizen en hun spoedgevaldiensten, via zogenaamde informatie of monitorplatformen. De meeste draagbare toestellen zijn echter ontworpen om draagbaar te zijn binnen de ziekenhuismuren maar blijven groot en omslachtig om mee te nemen op huisbezoek. Vaak gemeten parameters zijn SpO2, niet-invasieve en niet-continue bloeddruk, temperatuur, HR en ECG. Echter de toestellen die dit allemaal combineren en bovendien draagbaar zijn, zijn schaars. Een voorbeeld van dit concept is de Rinicare Pre-hospital Information and Monitoring E-system® (PRIME, Rinicare Limited, Lancaster UK) [24] die temperatuur, 12-lead ECG, AHF, niet-continue bloeddruk en SpO2 meet en dit op een compacte manier doet. Voor zover wij hebben kunnen vaststellen zijn er nog geen wetenschappelijke publicaties gevonden die de klinische effectiviteit bewijzen. Een ander voorbeeld is de Contec HMS7500® (CONTEC, Qinhuangdao, Hebei Province, PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA) [25] dewelke temperatuur, 12-Lead ECG, glycemie en SpO2 meet, en vooral op pediatrische patiënten gericht is. Ook hier werden door ons geen wetenschappelijke publicaties gevonden betreffende effectiviteit. Een laatste voorbeeld is de PICO (Innomed, Hungary), welke SpO2, Temperatuur, AHF, HR en ECG (5 Lead) meet, waarbij wel een vergelijkende studie met bestaande ziekenhuisapparatuur bij ernstig zieke patiënten werd gevonden en recent werd gevalideerd [26].

Er bestaan kleine en handige toestellen, zoals de Viatom CheckmePro monitor® (Viatom Technology Co., Shenzhen, PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA) [27] of de HeartScan HCG-801 ECG Monitor® (OMRON, Hoofddorp, Nederland) [28], maar zij meten dan vaak slechts 1 of enkele parameters op de zelfde tijd, bijvoorbeeld temperatuur, SpO2 en 1-lead ECG. De OMRON HeartScan werd op zijn diagnostische capaciteit in urgente situaties onderzocht door Renier et al, 2012 [29], waarbij het nut in de huisartsenpraktijk werd bevestigd, echter met de nodige opmerkingen over volledigheid. Er zijn, voor zover door de auteur gevonden, nog geen draagbare toestellen die de bloeddruk op een niet-invasieve en continue manier meten en opvolgen [30].

Anderzijds is er een groeiende markt voor smartphone-applicatie gebaseerde vitale parameter registratie zonder externe hardware (M-health applicaties, M-health apps), waarbij bijvoorbeeld HR en SpO2 worden gemeten met behulp van de camera die standaard op de smartphone aanwezig is. Zo zijn er bijvoorbeeld apps die het hartritme meten en zoeken naar verborgen aritmie, zoals paroxysmale VKF. Voorbeelden zijn FibriCheck (Qompium NV, Hasselt, België) [31] en AliveCor Kardia Mobile ECG (AliveCor, Mountain View, California, USA) [32]. De huidige criteria om deze apps te evalueren limiteren zich tot veiligheidsvoorwaarden en doelmatigheid. Echter zijn er in 95% van de gevallen geen gegronde klinische studies uitgevoerd om deze doelmatigheid te bewijzen. Het is bovendien niet gemakkelijk om deze applicaties naar behoren te evalueren. Er werden hiervoor reeds stappenplannen voorgesteld maar het principe ‘no-one-size-fits-all’ blijft ook hier overeind, waardoor overleg onder deskundigen in een studiecentrum (vb. het kenniscentrum) aangewezen blijft [33].

Anderzijds kunnen deze monitorsystemen tot foute conclusies en beslissingen leiden, vooral wanneer ze door niet medisch geschoolde geïnterpreteerd worden [34]. Om tot hoogstaande kwaliteitsmetingen te komen van vitale parameters is dus niet enkel het systeem maar ook de interpretatie van het gemeten signaal cruciaal. Huisartsen zijn in staat deze combinatie van klinische parameters naar behoren te interpreteren in een ambulante context en zijn dus een belangrijke en nuttige doelgroep voor dit type toestellen en applicaties.

IV. BLOEDDRUK METING

1 Bloeddruk: basisprincipes

Arteriële bloeddruk is de kracht die drukt op de arteriële wand wanneer het hart bloed pompt door het bloedvatenstelsel (d.i. het circulatoire systeem). De ritmische contracties van de linker ventrikel resulteren in een cyclische verandering van de bloeddruk in de bloedvaten doorheen de tijd. Gedurende de ventriculaire systole zal het hart bloed pompen in het circulatoire systeem en zal de druk in de bloedvaten zijn hoogste punt bereiken. Dit wordt de systolische bloeddruk (SBP, systolic blood pressure) genoemd. Gedurende de diastole zal de bloeddruk in de bloedvaten zakken tot zijn laagste punt, de diastolische bloeddruk (DBP, diastolic blood pressure). De gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP, mean arterial pressure) geeft een tijd gewogen gemiddelde van de SBP en de DBP en wordt berekend als MAP = [SBP + 2*DBP]/3. De alternerende systolische en diastolische drukgolven creëren een buiten- en binnenwaartse beweging van de arteriële wand, die fysiologisch waargenomen wordt als een arteriële pulsatie, de arteriële pulsatie (arterial pulse) [5].

De twee meest belangrijke determinanten van bloeddruk zijn cardiale output (CO), zijnde het volume bloed dat per minuut uit het hart wordt gepompt, en de systemische vasculaire weerstand (SVR) die veroorzaakt wordt door de belemmeringen die de bloedstroom ondervindt doorheen het vasculaire bed (bijvoorbeeld door vasomotorische verandering in arteriolen, terminale arteriolen en precapillaire sfincters). De bloeddruk verminderd geleidelijk over het verloop van het vasculaire bed. Zo is er een vermindering van 3-5 mmHg in arteriën van 3mm diameter. De arteriolen zorgen voor ongeveer 50% van de vaatbedweerstand. De systolische bloeddruk bij ingang van de capillairen is ongeveer 30 mmHg en daalt verder tot ongeveer 10 mmHg aan het veneuze einde van de capillairen [5].

Deze druk kan invasief gemeten worden via een intra-arteriële meting die een slag-op-slag continue meting geeft en de gouden standaard is. Hiervoor wordt een katheter in een arterie gebracht en wordt de druk gemeten via een druktransducer en via een opschrijftoestel direct geregistreerd. Anderzijds kan de druk niet-invasief worden gemeten. Dit gebeurt in de gangbare praktijk bijna steeds niet-continu, met behulp van herhaalde puntmetingen [35]. Voor de standaard ausculatorische methode, of de methode van Riva-Rocci/Korotkoff, wordt een manchette of cuff aangebracht rond de bovenarm. De cuff wordt opgeblazen tot een druk wordt bereikt die ongeveer 30 mmHg boven de SBP ligt, zodat de brachiale arterie wordt dichtgeknepen. Nadien wordt via een ventiel de druk in de cuff verlaagd a rato van 2mmHg per seconde, waardoor de bloedstroom weer mogelijk wordt. Met behulp van auscultatie thv de ulnaire of radiale arterie aan de elleboog worden de vaattonen, of Korotkoff geluiden, gehoord. De eerste gehoorde vaattoon geeft de SBP aan, de laatste gehoorde de DBP. Dit kan met een nauwkeurigheid van 2 mmHg gehoord worden [5,35]. Anderzijds kan de bloeddruk op een geautomatiseerde wijze worden bepaald met behulp van het oscillometrische principe, waarbij oscillaties veroorzaakt door de arteriële pulsaties in de manchette worden geregistreerd. De maximale pulsatie wordt bereikt wanneer de cuff de MAP bereikt en daalt significant boven de SBP en onder de DBP. In praktijk worden MAP en SBP gemeten en wordt de DBP hiervan afgeleid. Oscillometrie heeft tot voordeel dat de subjectieve variatie van de clinicus wordt geëlimineerd en dat het tijdbesparend is, vandaar dat dit momenteel de meest gebruikte methode is [35, 36]. Steeds moeten worden rekening gehouden dat de meting van de bloeddruk ter hoogte van de perifere arteriën beïnvloed kan worden door verschillende factoren zoals arteriële stijfheid (atherosclerose), hartritme, gestalte, geslacht en medicatie [36].

Er bestaat meetapparatuur om de bloeddruk niet-invasief en continue te meten, voorbeelden zijn CNAP (CNSystems, Graz, Austria) [37] (PENAZ-techniek, cf III.3) en de FINAPRES (Finapres Medical Systems B.V., Enschede, Nederland) [38] (PENAZ-techniek). Voorlopig zijn deze toestellen meestal gevalideerd in intensieve of peroperatieve ziekenhuissetting. Uit deze vergelijkende studies blijkt dat CNAP (hier verder gebruikt in de proefopstelling) vooralsnog niet voldoet aan de standaarden van de AAMI-richtlijnen (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) ten opzichte van de

invasieve methode. Hierbij wordt steeds vermeld dat verder en beter gedefinieerd onderzoek nodig is [39]. Ten slotte is er de fotometrische methode. Dit is de nieuwste methode en is gebaseerd op de observaties van Bramwell en Hill van een veranderende pulsatiegolfsnelheid die de voortplanting van de arteriële bloedstroomgolf beschrijft (cf. IV.4) [39].

2 Continue bloeddrukmeting in urgent situaties

Continue bloeddrukmeting wordt vooral gebruikt bij patiënten die hoog risico heelkunde ondergaan en/of patiënten met majeure comorbiditeiten. Het is een belangrijke tool wanneer grote schommelingen op korte termijn in bloeddruk te verwachten zijn. Ter vergelijking kan de oscillometrische methode maximaal één meting per 30 seconde doen, hetgeen te weinig is in deze situaties. De continue meting gebeurt momenteel steeds invasief (zoals boven beschreven), maar deze invasieve methode houdt risico's in voor de patiënt zoals majeure bloedingen, trombosevorming, infectie en zelfs ischemie [39]. Door de complexiteit van de huidige methoden van een continue meting (in casu invasief) wordt bloeddruk in ambulante setting nog niet op een continue manier gemeten. Echter kan men beredeneren dat gezien de complexiteit van urgente situaties in ambulante context, bijvoorbeeld tijdens huisbezoek van een huisarts, de meerwaarde van een kortstondige continue meting nuttig kan zijn. Bijvoorbeeld bij een instabiele patiënt in afwachting van MUG assistentie. Voor zover door de auteur van dit artikel gevonden, bestaan hier echter nog geen klinische studies over.

3 PENAZ-techniek voor niet-invasieve continue bloeddrukmeting

Deze techniek werd door Peñàz in 1973 beschreven als een slag-op-slag continue methode om de bloeddruk niet-invasief te meten. Hierbij wordt de volume-klem techniek gebruikt waarbij een kleine cuff rondom de vinger wordt aangebracht. Deze cuff bevat een lichtbron langs een kant en infrarood-ontvanger langs de andere kant, waarbij met behulp van photopletysmografie het bloedvolume doorheen de vinger per eenheid van tijd kan worden geschat. De cuff houdt het bloedvolume doorheen de vinger constant en op deze manier kan de bloeddruk berekend worden. Momenteel zijn de 2 meest gebruikte apparaten die deze techniek in aangepaste vorm toepassen de CNAP® (CNSystems, Graz, Austria) en Finapress® (Finapres Medical Systems B.V., Enschede, Nederland). Aan deze meetmethoden zijn beperkingen verbonden, namelijk elke situatie die een lage perifere perfusie geeft. Voorbeelden zijn vasculaire ziekten (atherosclerose), koude temperatuur, ziekte van Raynaud en vasoactieve medicatie [36].

4 Fotometrische methode voor niet-invasieve continue bloeddrukmeting

4.1 Photopletysmografie (PPG)

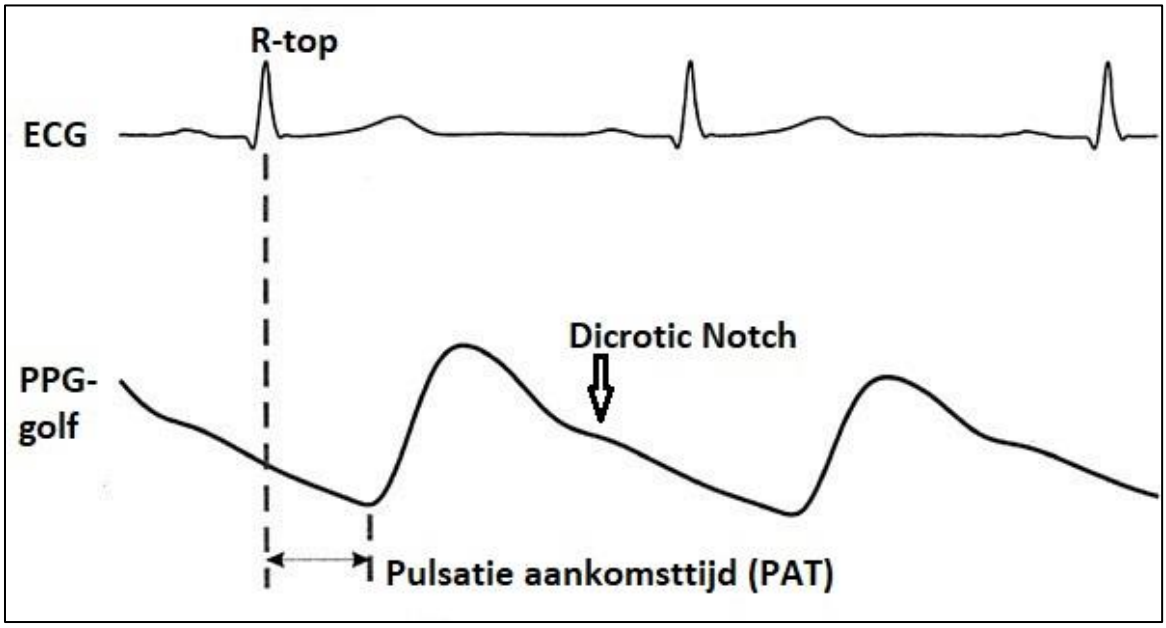
Foto-elektrische plethysmografie of Photopletysmografie (PPG) is een techniek waarbij de bloedvolumeverandering in de tijd wordt gemeten ter hoogte van een bepaald orgaan, in praktijk meestal een perifeer bloedvat of perifeer vaatbed. Eenvoudig gesteld wordt dit gedaan met behulp van een lichtbron aan de ene kant van het vaatbed en een lichtdetector aan de andere kant. De variatie van het doorschijnen van het licht (d.i. de variatie in lichtabsorptie) wordt gemeten en visueel weergegeven als een golf in functie van de tijd, namelijk de PPG-golf (zie figuur 3). Wanneer men deze meting doet ter hoogte van het perifeer vaatbed van de vinger gaat men ervan uit dat deze veranderingen worden geïnduceerd door de arteriële bloedstroomgolf (met name thv de arteriolaire vezels). Meer recent is bekend dat ook de veneuze bloedstroomgolf een rol speelt in de PPG-golf ter hoogte van dit distale vaatbed, wat de exacte interpretatie van de golf bemoeilijkt. Echter valt dit aspect buiten de reikwijdte van deze masterproef [40].

In praktijk werkt men voor de metingen met infrarood licht (940 nm). De PPG-golf die op de monitor wordt getoond lijkt op een arteriële golf (zoals die gekend is met een dopplerapparaat gemeten), beginnende met een stijging naar een typische piek tijdens de systole waarna een daling zich inzet. Dit wordt gevolgd door een kleine nieuwe piek, de zogenaamde 'dicrotic notch', waarna de daling zich verder zet naar de basislijn tijdens de diastole. De 'dicrotic notch' wordt veroorzaakt door de elastische

eigenschappen van de grote arteriële vaten (voornamelijk de aorta) en is groter wanneer de elasticiteit groot is. De werkelijke gemeten PPG-golf is geïnverteerd ten opzichte van de visueel weergegeven PPG-golf, namelijk tijdens de systole zal de absorptie groter zijn en zal er dus minder licht worden opgevangen ter hoogte van de detector [40]. Om een goede PPG-golf te meten in de vingers/tenen is er steeds voldoende perfusie nodig, hetgeen bij kritisch zieke patiënten soms ontbreekt. Voorbeelden zijn patiënten in shock die een redistributie van het volume hebben naar de vitale organen en bijgevolg een verlaagde perifere perfusie met vertraagde capillaire refill (cf. III.3.4). De meting kan hier bijgevolg inaccuraat zijn of gewoon onmogelijk worden [41]. PPG wordt ook gebruikt om de perifere zuurstofsaturatie (SpO2) te meten, hier wordt ook een andere lichtfrequentie gebruikt (660 nm en 940 nm) [10]. De PPG-golf kan bovendien een betrouwbare detector zijn voor cardiale aritmie. Zo kan voorkamerfibrillatie bijvoorbeeld worden opgemerkt, daar waar dit met ECG soms veel moeilijker kan zijn. PPG en ECG vullen elkaar in deze dus aan. Daarnaast kan ook de HRV (cf. III.3.8) gemeten worden met behulp van de PPG-golf [40].

4.2 De fotometrische methode, Pulsatie transittijd (PTT) en pulsatie aankomsttijd (PAT)

De pulsatie transittijd (PTT) is de tijd die nodig is voor de pulsatiegolf of de bloedstroomgolf om een afstand af te leggen tussen twee plaatsen over het verloop van een arterieel bloedvat [42]. De snelheid waarbij een bepaalde afstand afgelegd wordt, wordt de pulsatiegolf snelheid genoemd (PWV, pulse wave velocity). Deze PWV werd mathematische in verband gebracht met de aorta elasticiteit en met de arteriële druk door de vergelijking van Bramwell en Hill [43]. Ook de arteriële vaatwandstijfheid is gerelateerd aan de PWV [43].



Figuur 3: Schematische weergave van een PPG golf (onder) en ECG (lead II) (boven). De PPG golf heeft een initiële steile stijgende component, bereikt een maximum en daalt nadien. Te midden van de daling is een welving te zien die overeenkomt met de 'dicrotic notch'. Bovendien is de PAT weergegeven als het verschil in tijd tussen de R-top en de PPG golf (cf. IV.4.2) [44].

De fotometrische methode om bloeddruk te meten baseert zich op deze relatie tussen de bloeddruk en PWV, en dus ook de PTT wanneer een bepaalde afstand als constante wordt gehouden [42]. Om deze techniek toe te passen moet men op 2 aparte plaatsen over het verloop van de arteriële bloedstroom in het lichaam de pulsatiegolf meten. Deze pulsatiegolf kan niet-invasief worden gemeten met behulp van photopletysmografie (PPG) (cf. IV.4.1). Hiervoor kan zowel de piek als het begin van de PPG-golf gebruikt worden, en dit zowel op verloop van een centrale als op een perifere arterie. De

PTT heeft een omgekeerde relatie met de SBP [45]. De relatie tussen PTT met DBP en MAP zijn minder duidelijk beschreven [36].

Een alternatieve, surrogaat methode om de PTT te meten, die technisch eenvoudiger uit te voeren is, meet de pulsatie aankomsttijd (Pulse arrival time, PAT). Hier wordt het tijdsinterval tussen de R-top op ECG en de arteriële pulsatiegolf op een perifere arterie gemeten, dit wordt schematisch weergegeven in figuur 3. Deze PAT is gelijk aan de som van de PTT en de pre-ejectie periode (pre-ejection period, PEP) van het hart. De PEP is de periode tussen de R-top (zijnde de elektrische activiteit) en de eigenlijke contractie van het ventrikel en dus het vertrekken van de arteriële golf ter hoogte van de aorta. Deze periode is bepaald door de ventriculaire elektromechanische vertraging en de isovolumetrische contractiefase van het ventrikel [46].

Met andere woorden kan men in theorie de bloedrukvariatie berekenen met behulp van één ECG-Lead en een PPG-vingerelectrode, beide minimaal invasief en eenvoudig te meten. Het is echter meermaals beschreven dat PAT niet steeds een even betrouwbare berekening is voor de PTT en dus voor het meten van de bloeddruk. Dit komt juist doordat deze PEP kan veranderen zonder dat de bloeddruk daardoor verandert [46]. Zo zal PEP in dezelfde richting van de PTT veranderen bij bloeddrukveranderingen geïnduceerd door fysieke oefeningen, maar in omgekeerde richting bij bloeddrukveranderingen geïnduceerd door bijvoorbeeld koude [47]. De PTT kan bovendien veranderen door gladde spiercel contractie in de perifere kleine arteries die lokaal een verandering in arteriële vaatwandstijfheid kunnen induceren onafhankelijk van de systemische bloeddruk, bijvoorbeeld bij redistributie van het bloedvolume bij een patiënt in circulatoire shock [47].

Echter is het eindpunt van de meeste van de hierboven geciteerde studies steeds opgezet om PAT te gebruiken als een absolute meetmethode. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar PAT als indicator voor een plots veranderende bloeddruktrend. Muehlsteff et al. hebben de PAT als surrogaat merker voor plotse grote bloeddruk-veranderingen onderzocht, namelijk in de setting van het voorspellen van een vasovagale syncope uitgelokt met een Tilt-test. Hierbij bleek dat PAT wel een betrouwbare waarde kan zijn waarbij een PAT-verlenging van 10 % samenging met een kritische SBP-daling in patiënten met syncope. Hier wordt wel benadrukt dat bijkomend onderzoek noodzakelijk is en dat deze resultaten niet zomaar mogen geëxtrapoleerd worden naar andere omstandigheden met grote bloeddrukveranderingen [48].

V. DOEL EN ONDERZOEKSVRAAG

Het doel van deze masterproef is tweedelig. Enerzijds wordt een nieuw, niet-gevalideerd toestel gebruikt (cf. VI.1.1. Vital Signs Monitor, IMEC) om verschillende vitale parameters te meten en te registeren. Het eerste doel van de masterproef is daarom het aantonen van een betrouwbare registratie van de parameters door dit nieuw toestel. Anderzijds wordt getracht met deze, door het prototype gemeten gegevens, te onderzoeken of de fotometrische methode, meer bepaald de PAT (cf. IV.4.2), kan worden gebruikt om significante bloeddrukveranderingen op een betrouwbare manier te detecteren.

Om de betrouwbaarheid van registratie van het ECG (lead I en lead III, beide volgens conventie), het HR, de SpO2 en het PPG te valideren werden alle parameters gelijktijdig tijdens de registratie door het prototype ook geregistreerd door een gevalideerde standaard. Het betreft hier het NEXUS 10 MKII toestel (cf VI.1.2.1). Gezien de fysiologische HRV specifiek is voor een bepaald individu op een bepaald tijdstip, kunnen beide metingen theoretisch perfect, slag-op-slag, gealigneerd worden. Het is het bijgevolg mogelijk om op elk tijdstip van de meting zowel ECG, HR, SpO2 als PPG te vergelijken met de standaard.

Om te bepalen of de fotometrische methode als betrouwbaar instrument kan worden gebruikt om bloeddrukveranderingen te detecteren worden de gemeten (ECG/PPG) en berekende (PAT) resultaten van het prototype vergeleken met een standaard die de bloeddruk continue meet en dus in staat is om grote schommelingen continue te registeren. Als standaard wordt het CNAP (CNSystems, Graz, Austria) toestel gebruikt (cf.VI.1.2.2). De betrouwbaarheid van CNAP staat wel ter discussie in de recente literatuur. Zo blijkt uit de testen dat CNAP ten opzichte van de intra-arteriële methode voor bloeddrukmeting minder nauwkeurig is en de ISO-standaarden niet steeds haalt bij kritisch zieke patiënten. Dit heeft vooral te maken met de duur van de meting na de kalibratie. Echter kan wel gesteld worden dat CNAP voldoende betrouwbaar is om grote bloeddrukschommelingen te detecteren, bijvoorbeeld in de pre-arteriële fase bij reanimatie. Voorts wordt geschat dat bij ongeveer 15% van de patiënten de methode geen slag-op-slag meting kan gedaan worden, voornamelijk door onvoldoende perifere doorbloeding [41]. Echter gezien de aard van de studie (fase 1 en 2), de haalbaarheid en het budget van de proefopstelling is CNAP in deze context desalniettemin de beste, beschikbare referentie voor de continue bloeddrukmeting.

De onderzoeksvraag wordt in deze masterpaper dus gesplitst in 2 delen. Ten eerste: is de registratie van de vitale parameters (ECG, HR, PPG en SpO2) door het IMEC prototype Vital Signs monitor betrouwbaar? Ten tweede: kunnen met behulp van de Pulsatie aankomsttijd (PAT) significante bloeddrukverandering op een betrouwbare manier worden gedetecteerd?

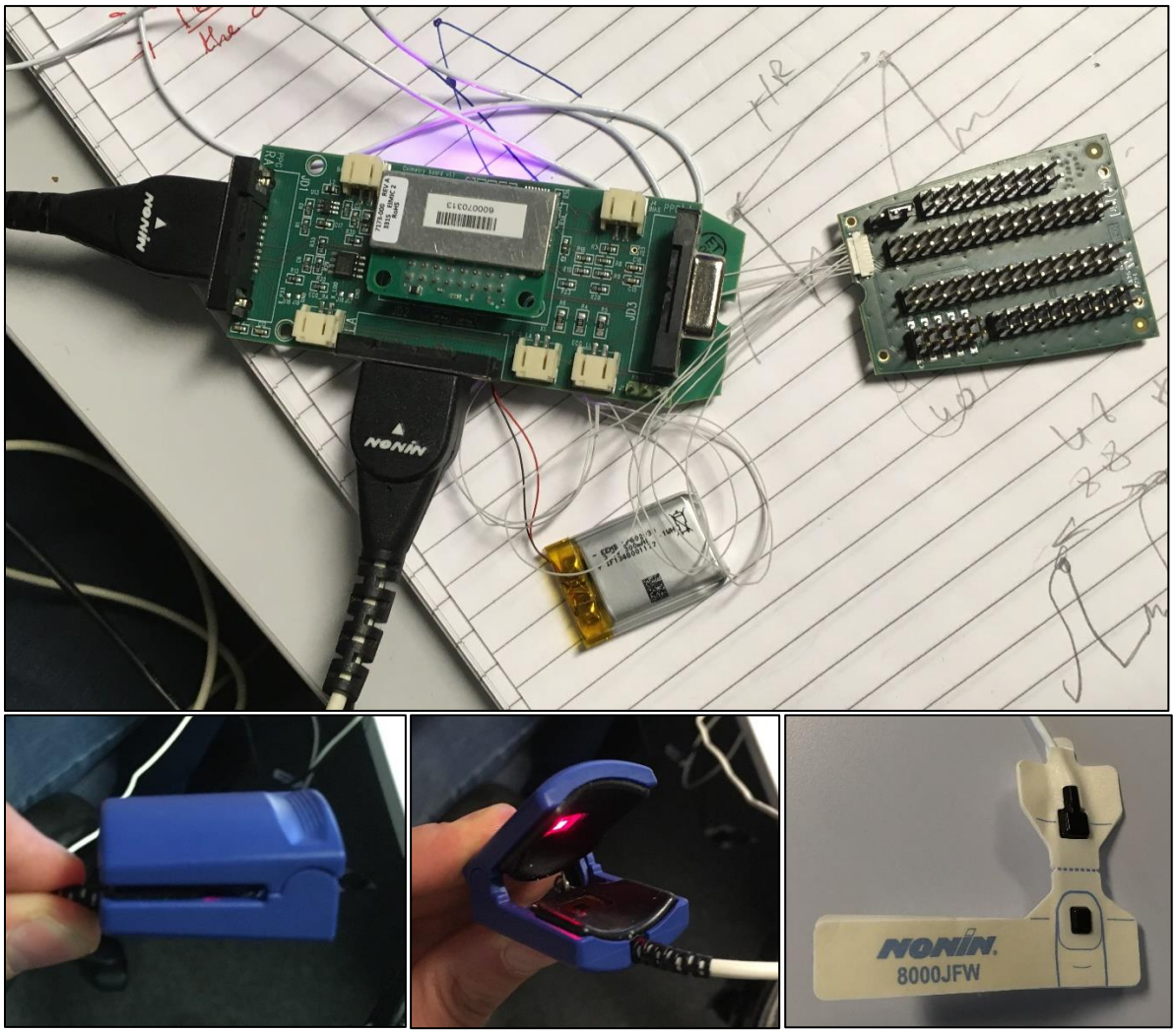
VI. MATERIAAL EN METHODEN

1 Proefopstelling

1.1 Vital signs monitor (prototype)

1.1.1 Samenstelling

De Vital Signs Monitor, afgebeeld in figuur 4, is samengesteld uit een module voor ECG, een module voor PPG en een module voor draadloze bluetooth connectie. Voor het 2-Lead ECG werd gebruikt gemaakt van de IMEC MUSEIC custom 2-channel ECG frontend, met 5 verbindingen (neutraal, positief Lead I, negatief Lead I, positief Lead III, negatief Lead III). De PPG data wordt verzameld met een NONIN OEM-III PPG verwerkingsmodule met twee NONIN 8000A fingerclip sensoren (voor beide ringvingers) en één NONIN 8000J flexible sensor (voor de teen). De centrale processor is een ARM M4F based processor met micro SD card als geheugen. Het geheel is verbonden met een Bluetooth Radio voor snelle draadloze verbinding en een herlaadbare batterij.

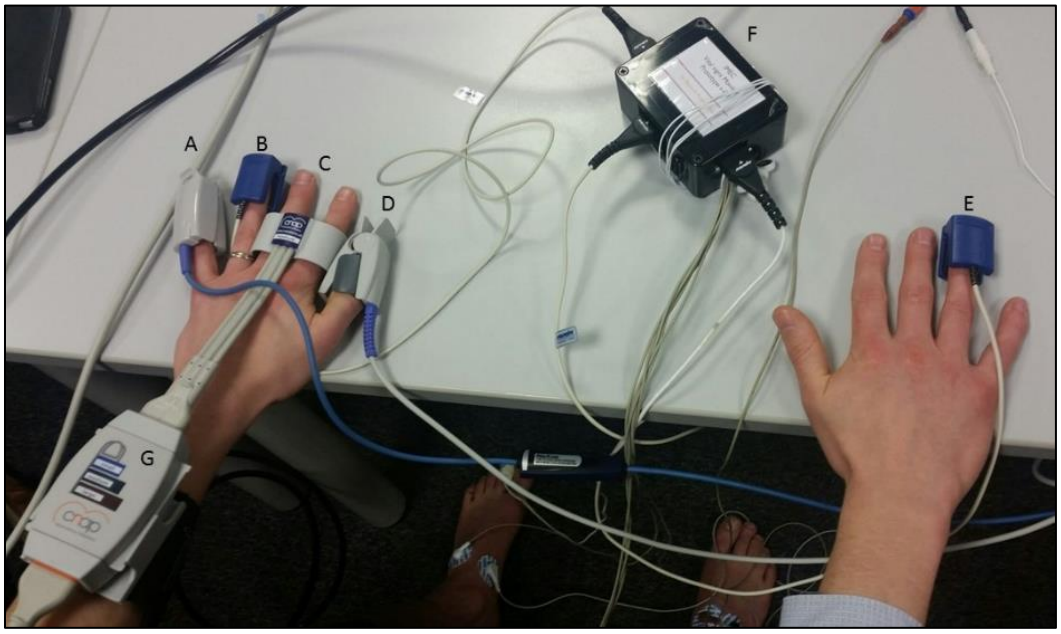


Figuur 4: Boven: IMEC module met 2 vertrekkende zwarte NONIN 8000A sensoren, een herlaadbare batterij en Bluetooth Radio module. Onder links en centraal NONIN 8000A sensor, onder rechts NONIN 8000J flexibele sensor

1.1.2 Parameter registratie

De Vital Signs Monitor meet een 2-Lead ECG, namelijk Lead I en III (volgens conventie). Lead II kan nadien worden afgeleid met behulp van de vergelijking van Einthoven (Lead I + Lead III = Lead II), waardoor men kan stellen dat het prototype een 2+1-Lead ECG kan weergeven. Voorts worden via

vingerclips ter hoogte van de rechter (PPG kanaal 2) en linker (PPG kanaal 1) ringvinger en de linker 2e teen (PPG kanaal 3) signalen gemeten. Elke PPG-meting gebeurt afzonderlijk via een apart kanaal, omdat het prototype slechts 1 kanaal per keer kan registeren en opslaan. Bovendien wordt de SpO2 saturatie via dezelfde vingerclips gemeten en opgeslagen, wederom 1 actieve clip per keer. Figuur 5 geeft een fotografische weergave van de Vital Signs Monitor met electroden die op de vingers worden geplaatst, waarbij de blauwe sensoren op beide ringvingers de sensoren van het prototype zijn. De andere sensoren (A, C, D) behoren tot deze van de standaard.



Figuur 5: A: BVP PPG sensor (Nexus), B: PPG-sensor linkerhand (Prototype), C: CNAP-vingercuff, D: SpO2 sensor (Nexus), E: PPG-sensor rechterhand (Prototype), F: IMEC Vital Signs Monitor prototype, G: luchtpomp voor de CNAP-vingercuff.

1.1.3 Bediening/Data opslag en transfer

Het prototype wordt aangestuurd via een bluetooth connectie naar een computer met behulp van het prototype-besturingsprogramma (IBISDeviceConnect, IMEC). De bluetooth connectie vermijdt de elektrische interferentie van de registratie van ECG signalen door een USB connectie. Bovendien geeft een bluetooth connectie meer mogelijkheden voor het eindproduct (cf. II. Inleiding) en is het een voordeel dit in deze fase van de studie reeds mee te nemen. Via het besturingsprogramma kan de data-registratie gestart en gestopt worden. Bovendien kan er zo tussen de 3 PPG-kanalen worden geswitcht, waarbij telkens slechts 1 PPG registratie per keer kan worden gedaan. De data worden automatisch opgeslagen op de geheugenchip van het prototype. Nadien worden deze via USB-connectie overgedragen naar een computer, waar ze gestructureerd opgeslagen worden.

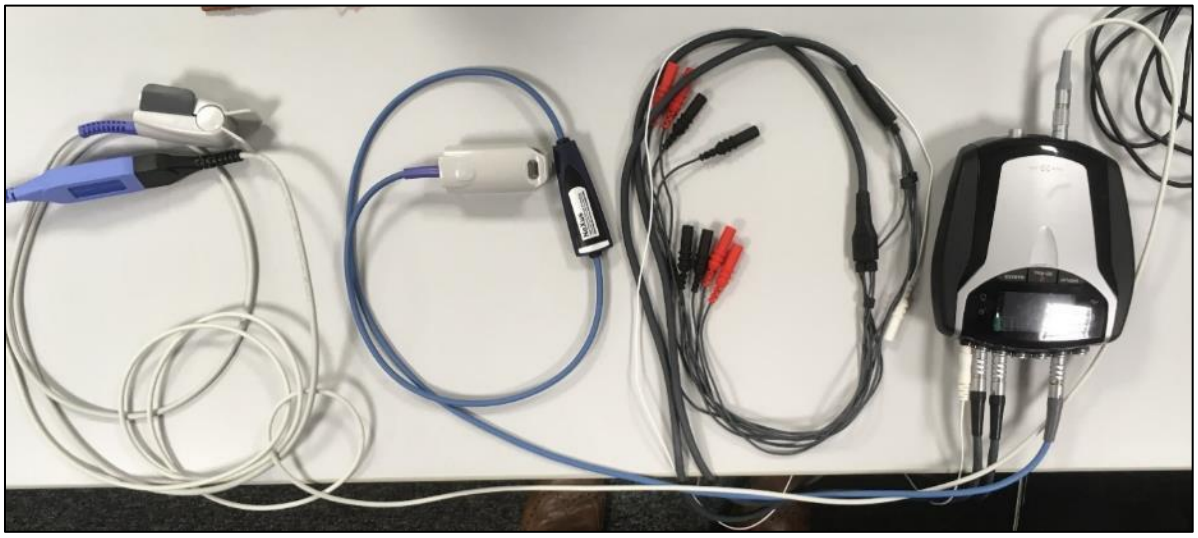
1.1.4 Ruwe data verwerking

De Vital Signs Monitor-data worden eerst vertaald via een ‘open source cross-platform’ (Spyder, Spyder development community, MIT license), gebruikmakend van de wetenschappelijke programmeertaal Python (Python software foundation, Python software foundation license), naar gestructureerde data die leesbaar zijn voor een Matlab (MatWorks®, R2017b) script. Dit Matlab script ordent en plot deze ingelezen data van zowel het prototype als de standaard (cf.VI.1.2.) in grafieken, waarbij de data van de standaard en het prototype worden gealigneerd in de tijd. Nadien wordt de PAT en 1/PAT berekend en geplot ten opzichte van de bloeddruk gemeten met de standaard (CNAP). Het Matlab script ordent de data per testpersoon in 4 grote delen, samenvallend met de 4 grote delen van de proefopzet (cf. VI.4).

1.2 Meettoestellen: Gouden standaarden

1.2.1 NEXUS 10 MKII

Als gouden standaard voor ECG, SpO2 en PPG wordt een NEXUS-10 MKII gebruikt. Dit is een systeem dat deze verschillende parameters kan meten, synchroniseren en weergeven met behulp van de Biotrace+ software [49]. De bloeddruk wordt via CNAP op een continue manier gemeten (cf. V 1.2.2) en wordt via NEXUS gesynchroniseerd met de andere gemeten parameters. Figuur 6 geeft een fotografische weergave van het NEXUS-toestel en de aangesloten kabels (voor ECG en connectie CNAP) en sensoren (SpO2 en PPG) weer. Figuur 5 (A en D) geeft weer hoe deze sensoren bevestigd zijn op de vingers van de proefpersoon.



Figuur 6: van Links naar rechts: SpO2 sensor, PPG sensor, Connectiekabels naar ECG en CNAP, NEXUS toestel.

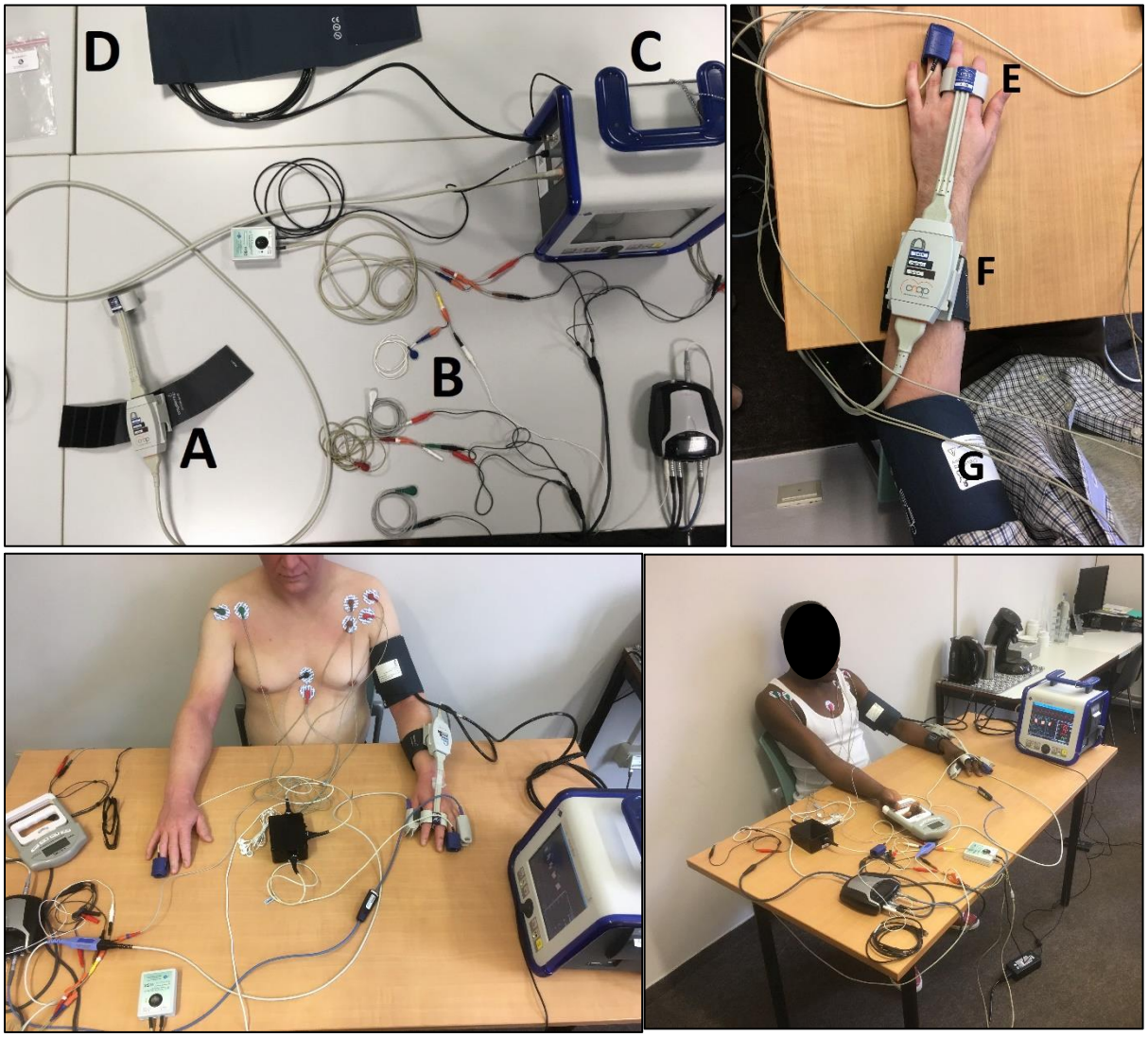
1.2.2 CNAP

Om de bloeddruk op een continue manier te meten wordt een niet-invasieve surrogaat manier gebruikt, gezien de gouden standaard invasieve methode in deze fase van het experiment ethisch niet verdedigbaar is. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van het CNAP-systeem (Continuous Non-invasive Arterial Pressure) van CNS-systems [37, 50]. CNAP gebruikt de PENAZ-techniek voor het meten van de bloeddruk ter hoogte van de vingers en is een hartslag-op-hartslag niet-invasieve manier om dit continue te doen (cf. IV.3) [36]. Een kalibratie wordt gedaan met een meting op de oscillometrische methode ter hoogte van de bovenarm met een normale bovenarmcuff. Deze meting wordt gekoppeld aan de signalen gemeten ter hoogte van de vingercuff via een algoritme (cf. IV.3) [41]. In Figuur 7 is weergegeven hoe CNAP aangesloten wordt aan NEXUS en hoe het bevestigd wordt aan de proefpersoon. De volledige proefopstelling met aangesloten CNAP wordt ook weergegeven in figuur 7.

2 Bloeddrukvariatie induceren

Om de proefopzet te laten slagen werd een protocol opgesteld waarbij het doel is om een bloeddrukvariatie bij de proefpersonen te induceren. Er wordt hier in fase 2 en 4 (cf. VI.4) gebruik gemaakt van fysieke inspanningen, met name isometrische spiercontracties. Dit is een gevalideerde methode om de bloeddruk te laten variëren [47]. De keuze voor isometrische spiercontracties is gemaakt om de interferentie van beweging op het registreren van het ECG tot een minimum te herleiden. In fase 3 wordt gebruik gemaakt van trage diepe ademhalingen. Dit heeft 2 doelen: een eerste is om te testen of met behulp van PPG en ECG de ademhalingsfrequentie kan worden bepaald (dit wordt verder in deze masterproef niet uitgewerkt), ten tweede wordt met een trage diepe ademhaling getracht een ademhalingsgebonden bloeddrukdaling te induceren die kan gemeten

worden en die mogelijks kan worden teruggekoppeld naar de ademhalingsgebonden veranderingen in PAT.



Figuur 7: Links boven: volledige set up van de standaard: A: CNAP vinger cuff, B: ECG aansluitingen Nexus, Nexus toestel, C: CNAP monitor, D: CNAP conventionele bovenarm bloeddrukcuff. Rechts boven: Aansluiting van het CNAP toestel: E: aansluiting van de vingercuff rond wijs- en middenvinger, F: pomp van de vingercuff rond voorarm en G: bovenarmcuff voor kalibratie. Rechts beneden: volledige proefopzet tijdens handknijptest. Links beneden: volledige proefopzet tijdens rustfase.

Er dient te worden opgemerkt dat we fysieke proeven gebruiken om de bloeddruk te laten variëren (uitgezonderd de ademhaling), waarbij deze fysieke proeven allemaal eenzelfde effect hebben op de PEP en dus op de PAT (cf. IV.4.2). Andere oefeningen waarbij de PEP op een andere manier varieert werden om praktische redenen nog niet geïmplementeerd, maar het is voor verder onderzoek zeker aanbevolen dit in een volgende fase wel te doen. Zo kan er bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van mentale aritmetische proeven (waarbij de bloeddrukvariatie door een mentale inspanningsproef wordt gerealiseerd) en van koude expositie (en geïnduceerde vasoconstrictie). Beide voorbeelden en hun effect op de PEP zijn beschreven en verschillen van het effect van fysieke proeven [47].

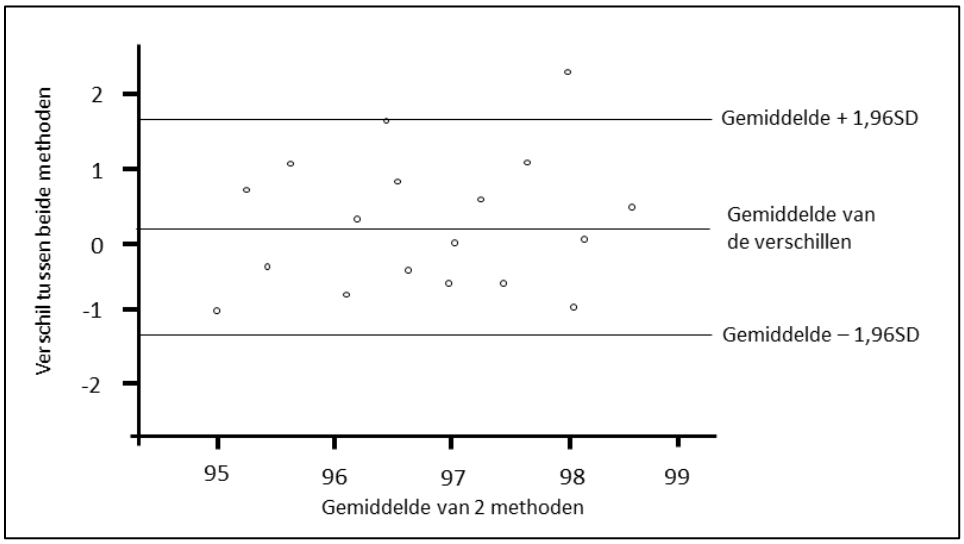
3 Statistische analysemethode

3.1 Validatie Parameterregistratie

3.1.1 Statistische analysemethode

Om de vernieuwde meetmethode te valideren wordt deze vergeleken met een standaard methode (NEXUS/CNAP, cf. VI.1), waarbij registratie van parameter per parameter afzonderlijk wordt vergeleken. Werken met directe lineaire regressie met het berekenen van een correlatiecoëfficiënt is vaak onvoldoende betrouwbaar. Bovendien wordt in de literatuur een nieuwe meetmethode vaak vergeleken met de bestaande gevalideerde technieken omdat vergelijking met de absolute waarde vaak niet haalbaar is. Als een nieuw toestel voldoende overeenkomt met de oude methode, kan de nieuwe de oude vervangen of gelijktijdig gebruikt worden. Dit verschilt van de kalibratie-methode van een toestel waar men zich baseert op absolute waarden of heel accurate meetmethoden [51].

Als een nieuwe meetmethode wordt vergeleken met een standaard dan kijkt men naar 2 meetuitkomsten: (1) accuraatheid en (2) precisie. Accuraatheid beschrijft de systematische fout van het meettoestel en wordt gedefinieerd als hoe dicht de gemeten waarde de werkelijke waarde benaderd. Precisie beschrijft de reproduceerbaarheid van de metingen, rekening houdend met de variabiliteit van de metingen door de 'toevallige fout' ('random error') [52]. Deze 2 meetuitkomsten vindt men terug in de analysemethode volgens Bland en Altman en daarom wordt er in deze masterproef gebruik gemaakt van deze methode [53]. In een Bland-Altman plot wordt nagegaan hoe veel de nieuwe methode waarschijnlijk verschilt van de oude. Wanneer dit niet voldoende is om problemen te geven in de klinische interpretatie kan de nieuwe methode gebruikt worden in plaats van of samen met de oude methode [51]. Het Bland-Altman plot zet het verschil van de waarde van elk toestel uit in de verticale as, tegen de gemiddelde waarde per parameter van beide toestellen in de horizontale as [53]. Een voorbeeld van zo een plot ziet met in figuur 8, waarbij met beperkte fictieve data het concept wordt geïllustreerd.



Figuur 8: Theoretisch voorbeeld Bland-Altman plot ter vergelijking van 2 methoden. SD: standaarddeviatie. Fictieve data.

Wanneer de data geplot worden op deze manier kan men een gemiddelde afwijking ('mean bias') gaan berekenen over alle verschillen van de gemiddelde waardes van beide toestellen (in figuur 8 aangeduid als gemiddelde van de verschillen). Een gemiddelde afwijking die dicht bij 0 ligt toont aan dat de nieuwe meetmethode een hoge accuraatheid heeft, ervan uitgaande dat het standaard apparaat een hoge accuraatheid heeft [52]. Vervolgens kan men een 95% betrouwbaarheidsinterval definiëren waarbinnen 95% van de waarden vallen (dit is +/-1.96 x de standaard deviatie). Deze limieten geven een idee over de precisie van het toestel. Wanneer dit interval nauw is zal de precisie hoog zijn [52].

Hoe nauw het interval moet zijn om aanvaardbaar te zijn in een klinische context is afhankelijk van de afgesproken klinische limieten en deze limieten zijn vaak niet eenvoudig te bepalen en onderwerp van discussie [51]. De klinisch aanvaardbare limieten worden best steeds afgesproken op voorhand omdat ze afhankelijk kunnen zijn van de populatie die getest wordt en de grootte van de testgroep [51,52].

3.1.2 Definiëren van klinisch relevante limieten voor validatie

3.1.2.1 ECG

De volledige ECG-registratie is complex om kwantitatief te vergelijken. Daarom wordt de vergelijking van de gealigneerde ECG van Lead I en Lead III in deze masterproef opgesplitst in een kwalitatieve vergelijking en een vergelijking van de RR-interval registratie. Het tweede deel wordt afgeleid uit de vergelijking van de HR registratie (zie V.I.3.1.2.2). De kwalitatieve registratie gebeurt door beide ECG patronen te laten analyseren door een gediplomeerd arts met een extra bekwaamheid in de elektrocardiografie.

3.1.2.2 HR

De hartfrequentie wordt geregistreerd als slagen per minuut. Dit wordt vergeleken met het geregistreerde hartritme van de standaard. Zowel de hartfrequentieregistratie van de Vital Signs Monitor als van de standaard worden berekend uit de RR-intervallen op het ECG. Indien de statistische vergelijking van het hartritme goed is, kan ook besloten worden dat de RR-intervallen van de ECG registraties betrouwbaar zijn. De meetfoutenmarge die klinisch aanvaardbaar is, wordt volgens consensus in samenspraak met een expertenpanel in deze paper gelegd op maximaal + of - 10 slagen/minuut.

3.1.2.3 PPG

In het kader van deze masterproef wordt bij het vergelijken van de PPG golf vooral gefocust op afstand tussen de golven van op elkaar volgende PPG golven. Vermits de opzet hier het beoordelen van de PAT is, is het belangrijk dat de Vital Signs Monitor betrouwbaar de PPG golf registreert. Dit wordt geregistreerd door piek-piek afstand van de golven van de Vital Signs Monitor te vergelijken deze van de standaard. Een aanvaardbare klinische limiet van foutenmarge wordt hier gezet op + of - 10 golven/minuut, in samenspraak met een expertenpanel. Voorts wordt ook een kwalitatieve analyse van de gemeten golf gedaan.

3.1.2.4 SpO2

Gemeten zuurstofsaturatie van de Vital Signs Monitor wordt vergeleken met de standaard, waarin naar accuraatheid en precisie wordt gekeken. Een precisie afwijking van 2% kan beschouwd worden als een aanvaardbare limiet met weinig tot geen klinische impact. In de literatuur bestaat er discussie over de klinisch relevante onderste limiet van saturatie, waarbij de meningen verschillen binnen een marge van 2%, het is bijgevolg aanvaardbaar dit als limiet te gebruiken.

3.2 Validatie detectie van bloeddrukveranderingen

3.1.1 Statistische analyse methode

Het doel van de thesis is om aan te tonen dat met behulp van de PAT en meer bepaald met behulp van de veranderingen in PAT, een plotse significante bloeddrukverandering kan worden gedetecteerd. Als dit vertaald wordt naar een statistische analysemethode dan komt men uit bij de ‘wisselpunt detectie‘ (‘change point detection’) analyse. Een wisselpunt wordt gedefinieerd als een punt in de tijd waarbij het gemeten signaal significant verandert. Het probleem van het vinden van een wisselpunt kan vertaald worden naar een statistisch probleem waarbij in een tijdsserie (dit is een data collectie van een parameter variërend in de tijd) een tijdstip t0 wordt gezocht waarbij het gemiddelde gemeten signaal overgaat van een homogeen (zonder grote veranderingen) segment S0 voor t0 naar een homogeen segment S1 na t0, waarbij het gemiddelde van S0 significant verschilt van het gemiddelde

van S1. De bedoeling hierbij is dat gezocht wordt naar een significante verandering ten opzichte van de normaal voorkomende statistische variantie van een homogeen signaal. Deze significante verandering hoeft niet per definitie een grote verandering te zijn, ook kleine veranderingen kunnen gedetecteerd worden. Het doel van het model is het tijdstip t0 zo accuraat mogelijk te schatten. Bovendien moet het algoritme zo robuust mogelijk zijn, dat wil zeggen zo goed mogelijk in staat zijn 'achtergrond signaalruis' (bijvoorbeeld door bewegingsartefacten ikv ECG en PPG meting) te differentiëren van echte wisselpunten [54].

Om wisselpunten te vinden moet gebruikt gemaakt worden van statistische beslisfuncties. Een voorbeeld is de 'CUSUM decision function' [54]. Hierbij wordt het wisselpunt gezocht door het volgende punt in de tijdserie te vergelijken met de cumulatieve som van de veranderingen ten opzichte van het gemiddelde tot dan toe. Wanneer de cumulatieve soms begint te stijgen wordt de waarschijnlijkheid van een wisselpunt groter. Afhankelijk van de afgesproken drempelwaarde kan dan bepaald worden of de serie significant veranderd. De drempelwaarde bepalen kan gebeuren door dit onderzoek op grote schaal uit te voeren en empirisch vast te leggen [54].

Om meerdere wisselpunten in een tijdserie te detecteren kan men werken met het opsplitsen van deze tijdserie in meerdere homogene segmenten. De opsplitsing van het signaal in homogene segmenten wordt in de literatuur 'segmentatie van series' genoemd ('segmentation of series'). De homogene segmenten worden hier gedefinieerd als segmenten met eenzelfde gemiddelde en variantie die een normaal verdeling vertonen, ook stationaire segmenten genoemd [54]. Het doel is om de optimale segmentatie te vinden zodat het aantal valse veranderingen en gemiste veranderingen worden geminimaliseerd. Detectie van valse veranderingen en dus opsplitsing in te veel segmenten wordt in literatuur oversegmentering genoemd. Bij het opdelen van het gemeten signaal in segmenten en dus het opzoeken van wisselpunten worden 2 taken zo goed mogelijk uitgevoerd: (1) de detectie van mogelijke veranderingen ('possible changes of interest') en (2) het maken van beslisregels om deze veranderingen als werkelijke wisselpunten te bestempelen [54].

Het detecteren van wisselpunten kan 'online' of 'offline' gebeuren. Bij een offline detectie gaat men een tijdsserie (zoals de data gemeten door de Vital Signs Monitor per testfase per subject) na registratie analyseren en retrospectief de wisselpunten detecteren. 'Online' detectie van wisselpunten probeert de wisselpunten zo snel mogelijk te detecteren na registratie van de data. Het spreekt voor zich dat 'online' detectie de voorkeursmethode is voor een algoritme dat door de Vital Signs Monitor kan worden gebruikt. In eerste instantie wordt hier echter gebruik gemaakt van de offline methode om retrospectief continue bloeddrukverandering enerzijds en anderzijds gealigneerde PAT-veranderingen te detecteren [54]. Het is beschreven de een offline methode (bijvoorbeeld CUSUM) nadien 'online' kan worden geïmplementeerd, dit valt echter buiten het bestek van deze masterproef. Om van een offline naar een online methode te gaan moet men weet hebben van de te verwachten 'grootte van verandering' ('change magnitude') en de hoeveelheid signaal tot ruis ratio ('signal-to-noise ratio') dewelke kunnen worden geschat met behulp van informatie uit grote studiegroepen, en die dus onderdeel zijn van vervolgonderzoek [54].

Om deze theoretische denkwijze in praktijk om te zetten wordt in deze thesis de statistische software 'R' gebruikt (The R project for Statistical computing [55]). Hiervoor werden reeds bestaande code-paketten gebruikt, onder andere 'BlandAltmanLeh' en 'BinSeg'. De programmatie code gebruikt in deze masterproef kan worden verkregen via de auteur.

3.2.2 Definiëren van klinische limieten voor bloeddrukverandering

Het bepalen van de klinische limiet voor bloeddrukmeting en meting van bloeddrukverandering die in de klinische praktijk aanvaardbaar is, dat wil zeggen dat veranderingen binnen de 'random error' geen klinische impact hebben, is onderwerp van discussie. Het is afhankelijk van het uiteindelijke doel en de

mogelijkheden van de meetmethode. In de literatuur wordt voor een absolute bloeddrukmeting een afwijking van minder dan 5mmHg van de werkelijke waarde, zowel voor SBP als voor DBP, met een SD van minder dan 8 mmHg als aanvaardbaar geacht volgens de European Society of Hypertension (ESH) en de Association for the advancement of Medical instrumentation (AAMI) [56]. Echter wordt in deze masterproef niet zozeer de absolute meting van bloeddruk mbv PAT nagestreefd, echter wel de detectie van significante veranderingen in de bloeddruk. Nadien kan dan met behulp van het meten van een grotere populatie worden bepaald hoe groot de precisie kan zijn om de verandering te kunnen detecteren. Er worden in deze fase nog geen detectielimieten gezet, eerder wordt gezocht naar of de verandering wel of niet kan worden gedetecteerd.

4 Proefopzet

4.1 Het protocol

De proef verloopt zittend. Het volledige protocol neemt ongeveer 30-40 minuten in beslag. Vooraf aan de start van het protocol wordt gevraagd aan de proefpersoon om met maximale kracht te knijpen in een handdynamometer. Deze waarde wordt gebruikt voor de 4^{e} fase van het experiment, waarbij gevraagd wordt om gedurende 2 minuten met de rechterhand aan 20% van deze maximale kracht isometrisch te knijpen. We gebruiken hierbij per conventie de rechterhand omdat links de meeste sensoren aangekoppeld zijn, die interferentie van het signaal kunnen geven en bovendien ook voor het gebruiksgemak omdat de meerderheid van de bevolking rechtshandig is. De proef wordt opgedeeld in 4 grote blokken of fases. Telkens worden deze fases van elkaar gescheiden door een rustperiode waarbij de bloeddrukcuff wordt ontspannen en waarna een nieuwe kalibratie van CNAP wordt gedaan zodat er nooit meer dan 5 minuten zonder kalibratie is. Een fase bestaat telkens uit een korte inleidende periode vooraf en een na de metingen, telkens 15 seconden en dit ter standaardisatie van de verschillende fases. Bij elke meting wordt slechts één PPG-kanaal geregistreerd (cf. VI.1.1.2) per keer, waardoor sommige fases meerdere malen moeten worden doorlopen.

Een eerste fase doet de metingen in rust. Deze wordt 2 maal herhaald zodat 3 PPG signalen kunnen worden gemeten. Nadien wordt een eerste rustperiode ingelast. Tijdens een tweede fase worden de metingen uitgevoerd bij een veeleisende fysieke proef waarbij een isometrische contractie van beide quadriceps wordt uitgevoerd door in een hoek van 90° met gebogen knieën en heupgewrichten te steunen tegen een muur zonder stoel onder het zitvlak. Dit wordt 1 minuut volgehouden en hierbij wordt slechts 1 PPG kanaal (kanaal 1) gemeten. Een derde fase bestaat erin dat de proefpersoon 6 trage en diepe ademhalingen aan 6 ademhalingen per minuut uitvoert, hierbij geeft de onderzoeker het ritme van de ademhalingen aan. Dit wordt 2 maal herhaald, met telkens een korte rustpauze van 30 seconden om hypo/hyperventilatie effecten te vermijden, zodat de 3 PPG kanalen na elkaar kunnen worden geregistreerd. In een laatste fase wordt een matig eisende isometrische contractie gebruikt door aan 20% van de maximale knijpkracht te knijpen in een dynamometer gedurende 2 minuten. Hierdoor wordt getracht een meer geleidelijke bloeddrukstijging te bekomen, daar waar dit met de isometrische quadricepsoefening eerder snel is. Deze meting wordt 1 maal herhaald zodat 2 PPG metingen plaatsvinden, een ter hoogte van linker ringvinger en een ter hoogte van de linker 2^{e} teen. Een schematische voorstelling van het protocol is zichtbaar in figuur 9, deze voorstelling wordt ook als praktische leidraad gebruikt door de onderzoeker tijdens de testen.

4.2 Risico's en ongemakken

4.2.1 Meten van de bloeddruk

Tijdens het meten van de bloeddruk met behulp van de bloeddrukmanchetten rondom de vingers, is het mogelijk dat deze vingers blauw kunnen verkleuren. Gezien de korte tijd van elke test en de ingelaste pauzes is dit klinisch onbelangrijk en heeft dit geen verdere consequenties.

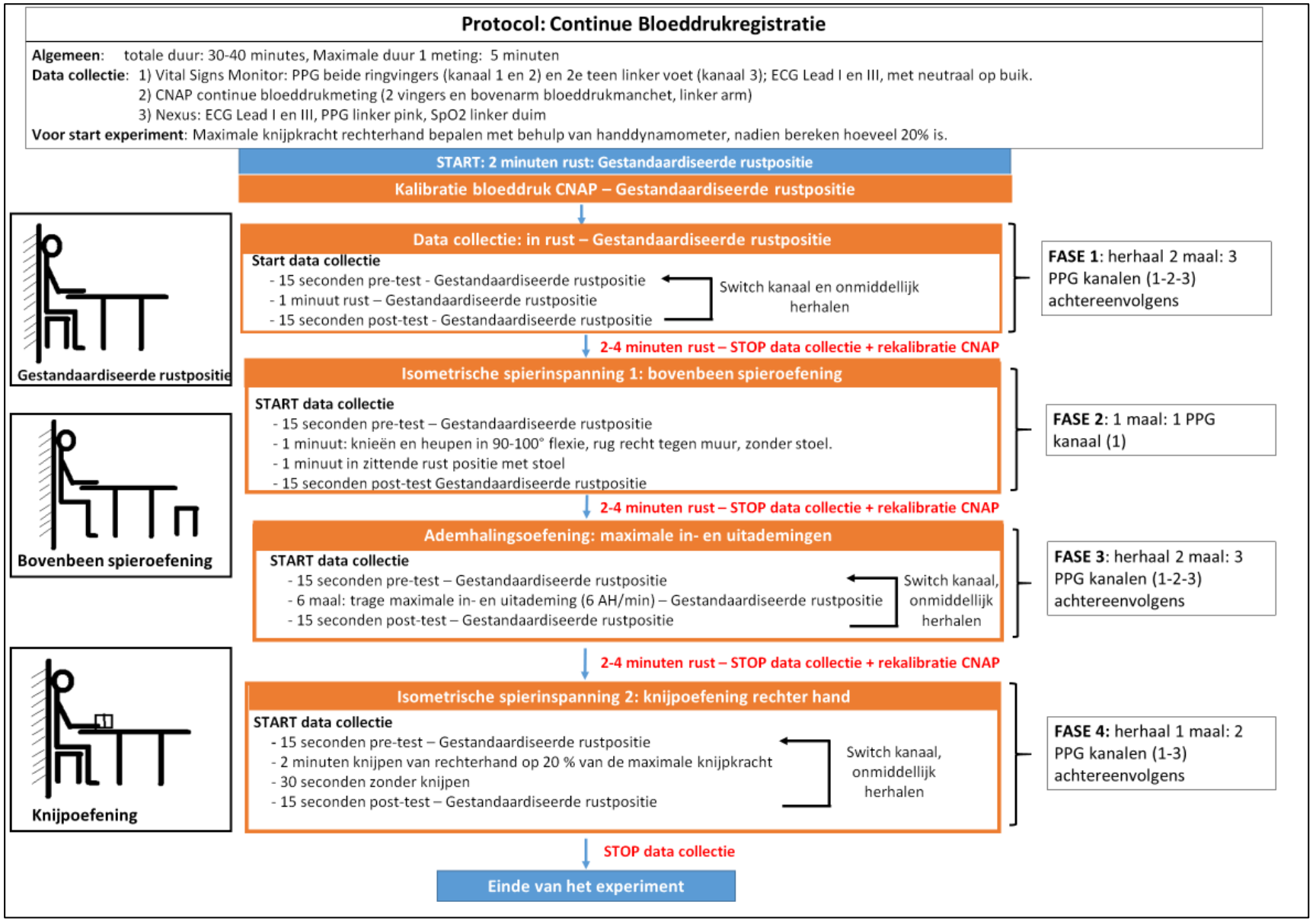
4.2.2 Geforceerde ademhaling
Tijdens de fase waarbij gevraagd wordt om maximaal diep in en uit te ademen kunnen symptomen van hyper- of hypoventilatie uitgelokt worden, bijvoorbeeld tintelingen over het hele lichaam, angstig gevoel, licht gevoel in het hoofd, met soms draaiingen en druk op de borstkas. Dit wordt geminimaliseerd door voldoende pauze tussen de metingen in te lassen.

4.2.3 Quadricepsoefening
Gedurende de fysieke inspanningen in zittende houding tegen de muur waarbij de quadriceps worden kan een tijdelijke stijfheid in de quadricepsspieren voorkomen, dit is steeds van voorbijgaande aard en wordt geminimaliseerd door de oefening zo kort mogelijk te houden.

4.2.4 Handknijpoefening
Gedurende deze oefening kan er stijfheid in de onderarm gevoeld worden.

4.2.5 Gebruikte PPG- sensoren
De vinger- en teensensoren maken gebruik van photopletysmografie (PPG), die tot op heden geen potentiële schadelijke effecten aan het lichaam heeft getoond. De sensoren kunnen na verloop van tijd wel onaangenaam aanvoelen door het knijpende effect. Echter zijn deze ongemakkelijk beperkt gezien de relatieve korte duur van het experiment in vergelijking met de duur van gebruik tijdens opname in ziekenhuis (bijvoorbeeld op dienst intensieve zorgen).

5 Selectie proefpersonen
Het betreft in dit proefschrift een fase 1 studie, vooraf gegaan door een fase 0 studie om de praktisch bruikbare opstelling te bepalen, testen van de werkzaamheid van de apparatuur, het reduceren van zoveel mogelijk storende factoren (zoals elektrische interferentie van toestellen ten opzichte van elkaar) en het protocol op te stellen. Voor de fase 0 werd met enkele gezonde vrijwillige onderzoekers gewerkt, zonder noemenswaardige voorgeschiedenis en tussen 25 en 30 jaar. Voor de fase 1, namelijk kleinschalige gestandaardiseerde testen op 5-10 proefpersonen hebben we gewerkt met gezonde vrijwilligers tussen 18 en 50 jaar. Hierbij werd anamnestisch naar onderliggende pathologie bevraagd, waarbij enkel gezonde personen werden geïncludeerd. Het doel van de thesis is in eerste instantie een proof of concept van de PAT als detectiemanier van bloeddrukveranderingen en dus is het in deze instantie nog niet nodig met patiënten met werkelijke pathologische bloeddrukschommelingen te werken. In een verdere fase zal dit wel van relevant worden.



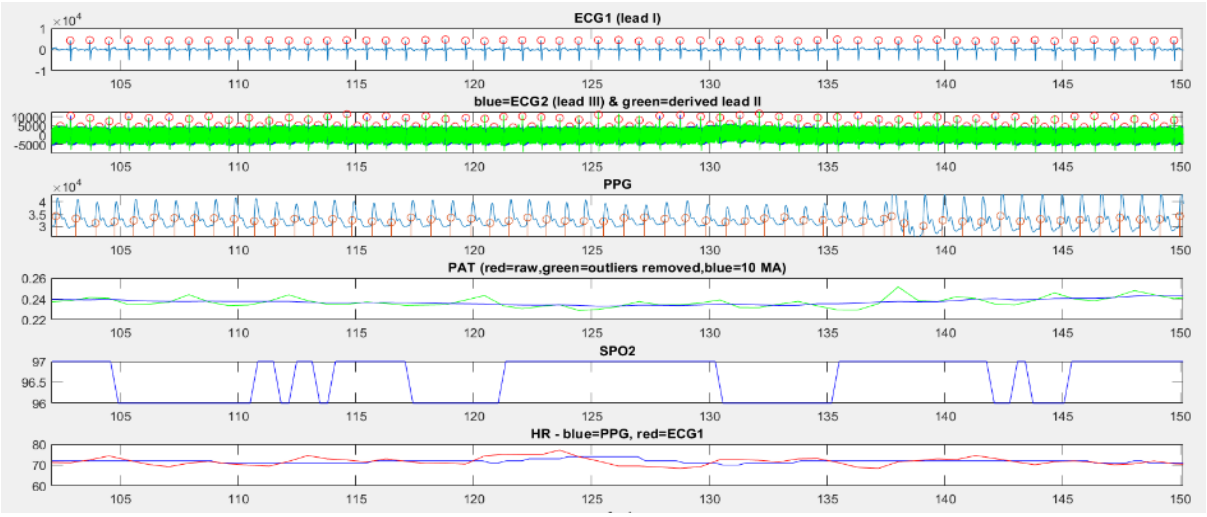
Figuur 9: schematische voorstelling van het protocol.

VII. RESULTATEN

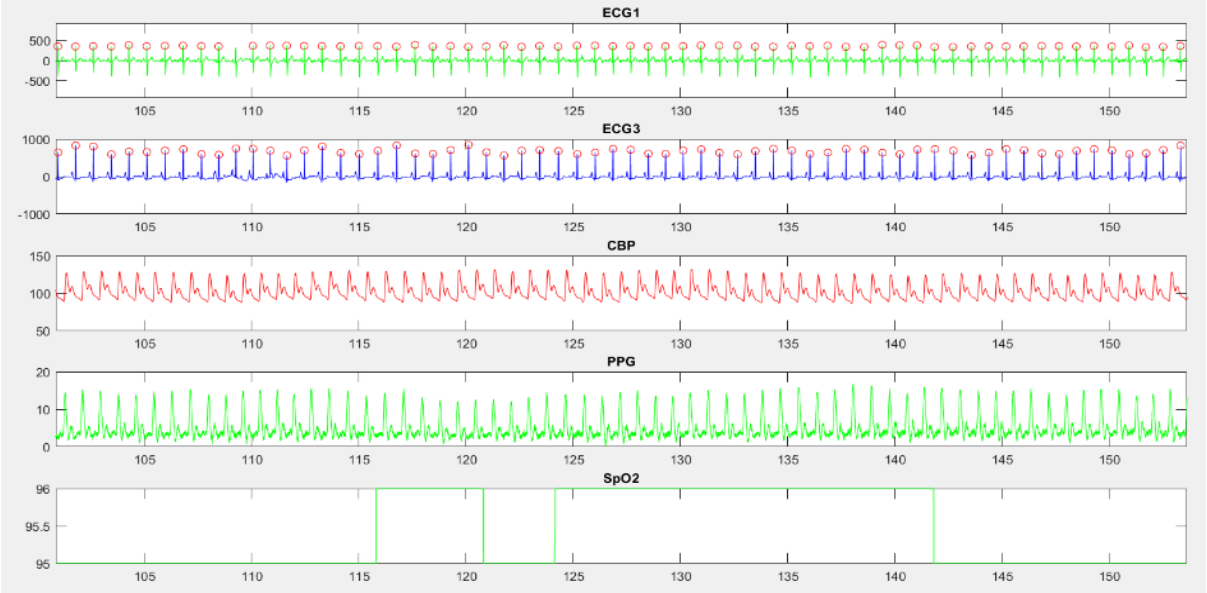
1 Algemene bespreking

Voorafgaande aan het uiteindelijke protocol werden eerst verschillende proefopstellingen doorlopen. Hierbij werd gevarieerd in enerzijds manieren om bloeddrukveranderingen te induceren, anderzijds opstelling van de verschillende toestellen. Het uiteindelijke protocol en meetopstelling, zoals in punt VI beschreven, is door 5 proefpersonen volledig doorlopen en geregistreerd. Dit werd gedaan in 2 meetdagen waarbij dag 1, 1 meting (Subj0004), en op dag 2 meting 2 tot en met meting 5 (subj0005-6-7-8) werden uitgevoerd. Meting Subj0001-2-3 worden niet meegenomen wegens onvolledig of foutief. Een eerste voorzichtige kwalitatieve analyse van de resultaten toont de registratie in subj0004 zowel voor prototype als voor standaard. Dit kan dienen als voorbeeld van hoe de analyse in zijn werk gaat. Figuur 10A,B,C,D,E tonen voorbeelden van deze meting en de berekende PAT. In deze grafieken wordt overlopen hoe de registratie wordt geplot.

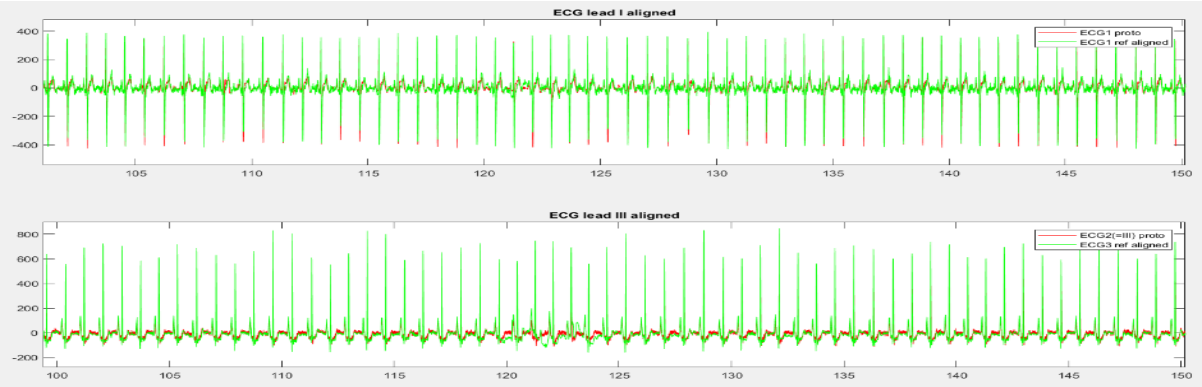
Prototype



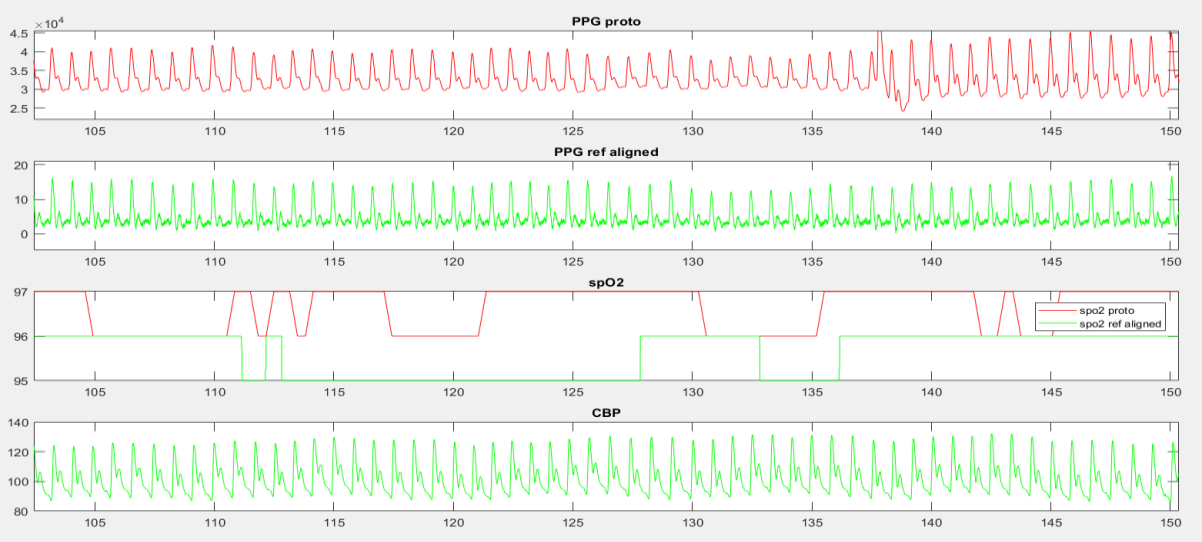
Standaard



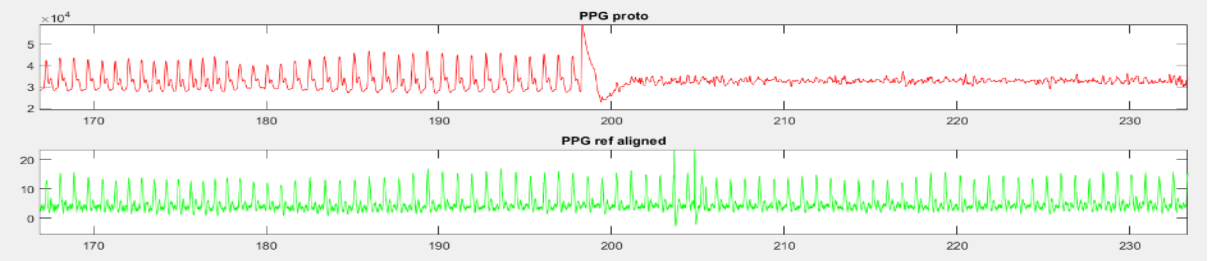
Figuur 10A: Subj0004_RUST: Boven: Deel van de registratie in rust van de Vital Signs Monitor met ECG 1 (Lead I), ECG 2 (Lead III), PPG kanaal 1 en 2 (switch kanaal rond 138 sec), PAT berekening, SpO2, HR. Onder: Deel van de registratie in rust van de Standaard met ECG 1 (Lead I), ECG 2 (Lead III), Continue bloeddruk (CBP), PPG linker pink en SpO2. De rode cirkels zijn de piekdetectie van de R-toppen van het ECG.



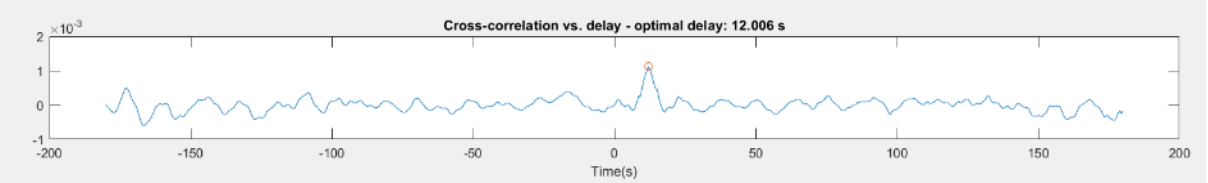
Figuur 10B: Subj0004_RUST: Voorbeeld van gealigneerde ECG kanalen lead I en Lead III. Rood staat voor prototype, groen voor Standaard.



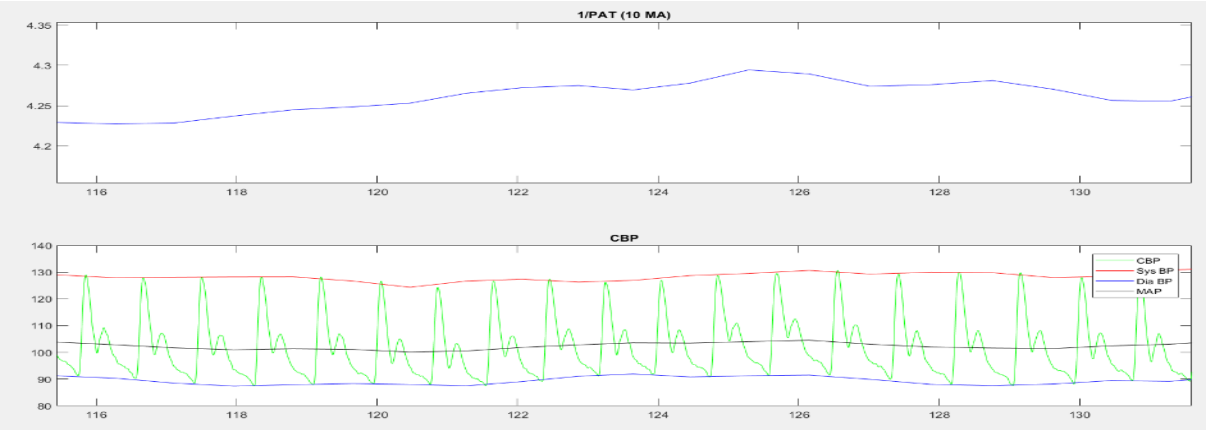
Figuur 10C: Subj0004_RUST: Gealigneerde PPG signalen van Prototype (PPG proto) en Standaard (PPG ref aligned), voor Vital Signs Monitor betreft het hier een deel van PPG kanaal 1 en een switch naar kanaal 2 rond 138 seconden, SpO2 en onderaan de CBP gemeten door de standaard.



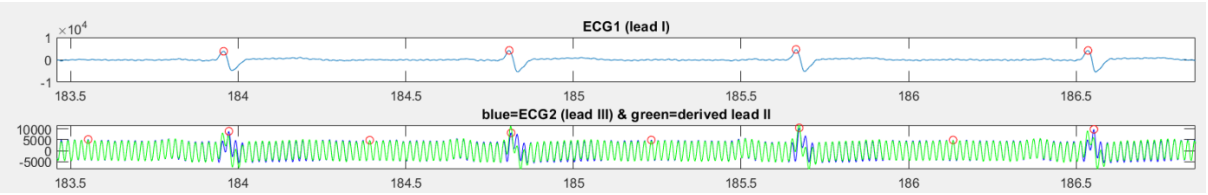
Figuur 10D: Subj0004_RUST: Gealigneerde PPG signalen, waarbij bij Vital Signs Monitor de overgang van kanaal 2 naar kanaal 3 rond 198 seconden zichtbaar.



Figuur 10E: Subj0004_RUST: Voorbeeld van de procedure gebruikt om te aligneren, waar wordt gezocht naar de optimale correlatie tussen de 2 toestellen.



Figuur 10F: Subj0004_RUST: Boven: 1/PAT gealigneerd met onder CBP. Bij de CBP worden de Systolische toppen met elkaar verbonden waarbij de rode lijn de grafische voorstelling geeft van de in de tijd variërende SBP. Hetzelfde gebeurt voor de DBP. De MAP wordt bovendien berekend en ook op deze grafiek geplot.



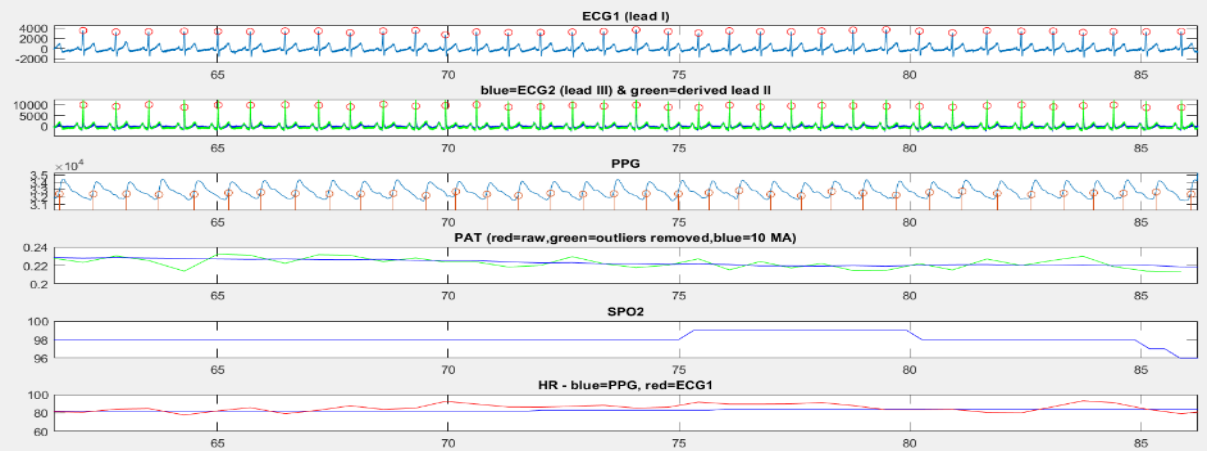
Figuur 11: Subj0004_RUST: Uitvergroting registratie Lead I en III van de Vital Signs Monitor.

Enkele eerste bemerkingen bij de registratie van subj0004 worden hier verder even toegelicht en kunnen ook meegenomen worden voor de volgende metingen:

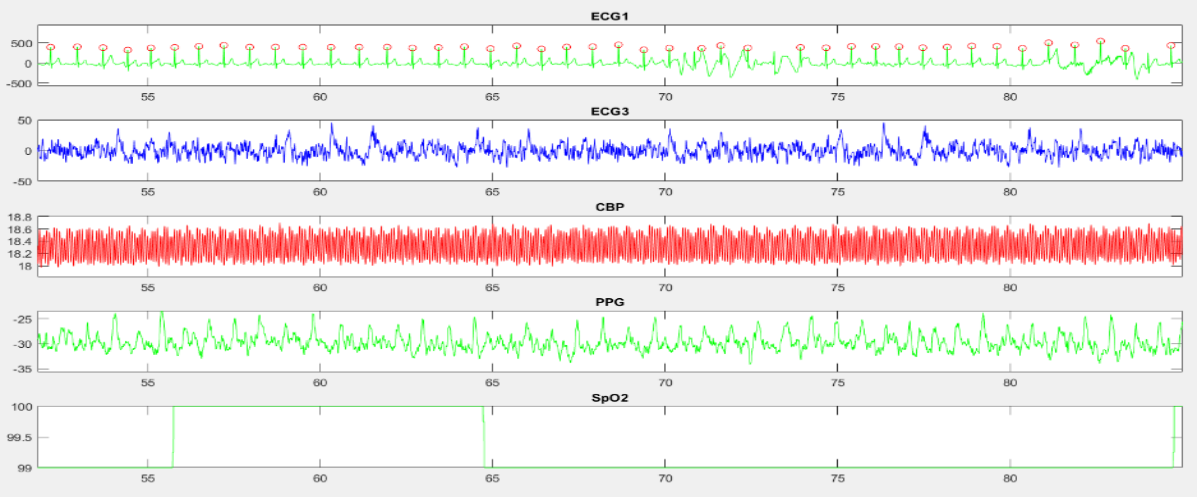
- In figuren 10 en 11 worden telkens screenshots gegeven van de registratie in de RUST fase van het protocol (cf. VI.4).
- In figuur 10A is te zien dat de registratie van Lead III door het prototype een forse ruis vertoont. In figuur 11 is een uitvergroting te zien. De R-toppen worden goed geregistreerd, echter is de rest van het ECG waardeloos voor klinische interpretatie.
- In figuur 10A en in detail in figuur 11 zijn rode cirkels te zien. Deze duiden op de piekdetectie per ECG. De piekdetectie bij Lead I van de Vital Signs Monitor gaat goed, maar van Lead III ziet men dat dit heel wat minder nauwkeurig is, juist omwille van de achtergrond ruis. De piekdetectie gebeurt door een Matlab code met behulp van de bestaande voorgeprogrammeerde MATLAB functie 'findpeaks'.
- In figuur 10B is de ECG alignatie tussen de Vital Signs Monitor en de Standaard te zien. Deze alignatie is zeer nauwkeurig, waarbij de pieken perfect op elkaar worden geplot. In Figuur 10E is de procedure te zien hoe deze alignatie tot stand komt. Gezien de HRV voor een individu op een bepaald moment uniek is, ten minste als men over zeer precieze tijdsregistratie beschikt zoals hier het geval, kunnen (in theorie) de beide ECG registraties slechts op één unieke manier gealigneerd worden. Dit kan echter enkel als alle R-toppen goed geregistreerd worden, wat voor ECG Lead III moeilijker loopt. De Matlab code gebruikt in deze registratie echter het Lead I signaal, waardoor hier beide ECG alsnog perfect kunnen worden gealigneerd.
- Figuur 10C en 10D zoomen wat dieper in op de registratie van het PPG. In figuur 10C is de overgang van kanaal 1 naar 2 te zien rond t=138sec. Beide kanalen geven een mooie curve zoals men die kan verwachten met een duidelijk Dal-Piek-Notch-Dal verloop. In dit PPG is het dan mogelijk om op een bepaalde plaats (in de literatuur de 'timestamp') van de repetitieve golf een vaste markering aan te duiden, dewelke kan worden gebruikt om de PAT te berekenen.

- In Figuur 10D is de overgang van het PPG signaal van kanaal 2 naar kanaal 3 zichtbaar. Het wordt meteen duidelijk dat de registratie van kanaal 3, zijnde het PPG aan de linker 2e teen, van zeer slechte kwaliteit is. Er is geen duidelijk Dal-Piek-Notch-Dal verloop te zien, en bijgevolg is ook geen timestamp registratie mogelijk. Dit PPG signaal kan niet worden gebruikt om de PAT te registeren.
- Figuur 10C toont eveneens de gealigneerde SpO2 registratie. Op het eerste zicht lijkt de registratie van de Vital Signs Monitor gemiddeld hoger te zijn dan de standaard.
- Figuur 10F boven toont dan de plot van de berekening van PAT. Dit wordt geplot als een 1/PAT om de oriëntatie van de figuur visueel beter in overeenstemming te brengen met de oriëntatie van de CBP. De Y-as is geregistreerd in [1/seconden].
- Figuur 10F beneden toont de plot van de CBP gealigneerd met de PAT (boven). De continue bloeddruk wordt geplot als een arteriële drukgolf (cf. CNAP). De toppen per golfeenheid worden verbonden en geven een visuele weergave van de continue SBP (rood). Het zelfde gebeurd voor de DBP (blauw) en de daaruit berekende MAP (zwart).

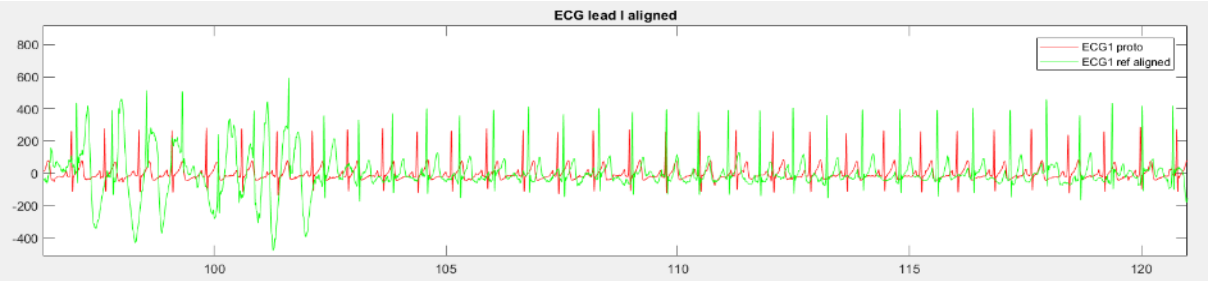
Op de tweede meetdag werden proefpersoon 5, 6, 7 en 8 gemeten. Omwille van tegenvallende resultaten van het PPG aan de linker teen werd bij deze opnames besloten om het PPG kanaal 3 niet te meten om het protocol zo in te korten. In figuur 12A-B-C-D-E zijn enkele resultaten van Subj0005 te zien



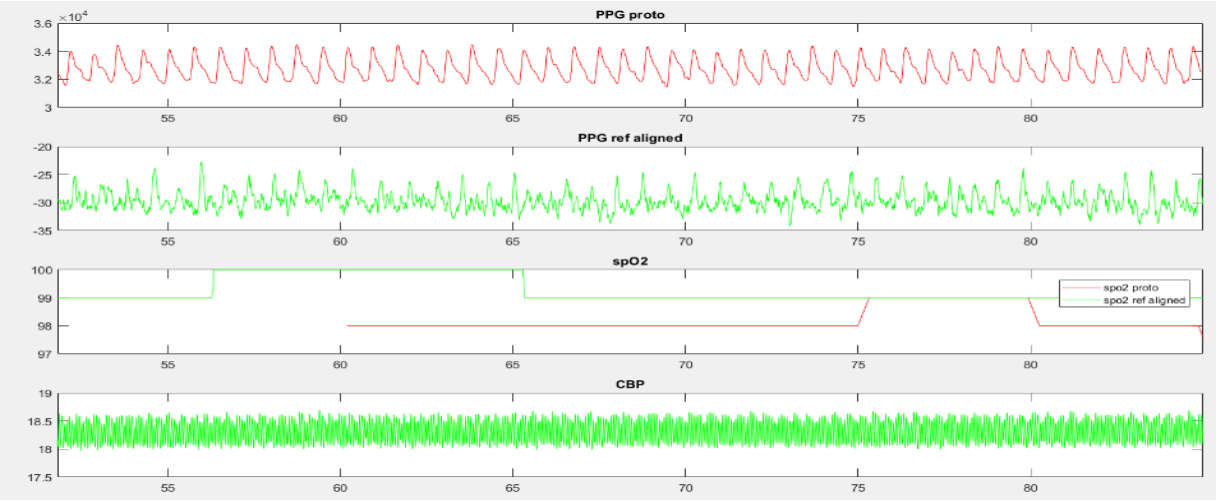
Figuur 12A: Subj0005_RUST: Impressie van data gemeten met Vital Signs Monitor. Van boven naar onder: ECG Lead I, ECG Lead III, PPG, PAT berekening, SpO2, HR.



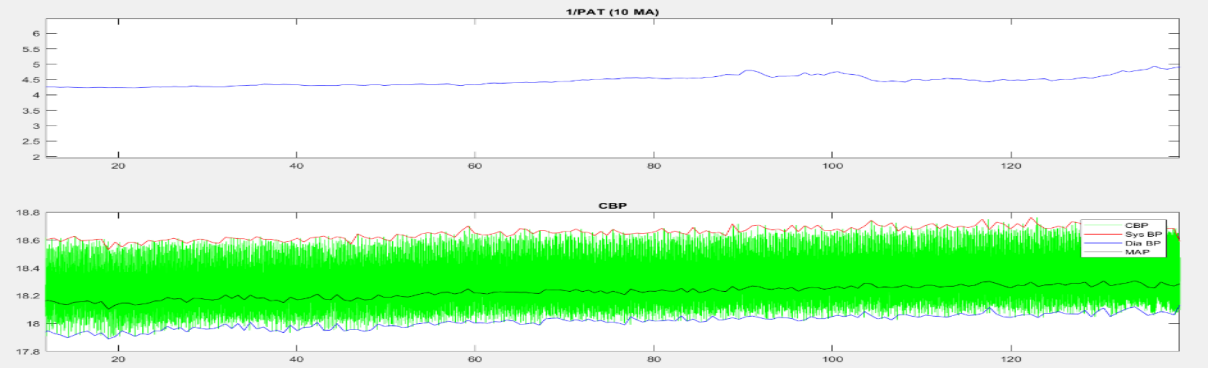
Figuur 12B: Subj0005_RUST: Registratie door Standaard: Van boven naar onder: ECG lead I, ECG Lead III, CBP, PPG en SpO2



Figuur 12C: Subj0005_RUST: Alignatie Lead I ECG Vital Signs monitor (rood) en ECG standard (groen)



Figuur 12D: Subj0005_RUST: Alignatie PPG Vital Signs Monitor: Van boven naar onder: PPG Vital Signs monitor, PPG standaard, SpO2, CBP

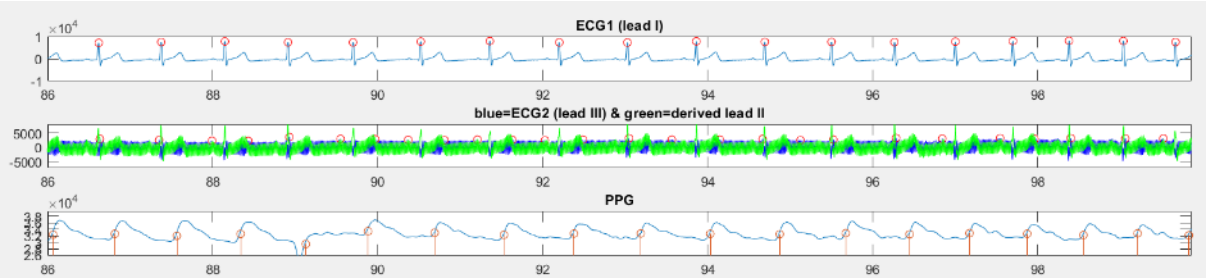


Figuur 12 E: Subj0005_RUST: Alignatie 1/PAT en CBP.

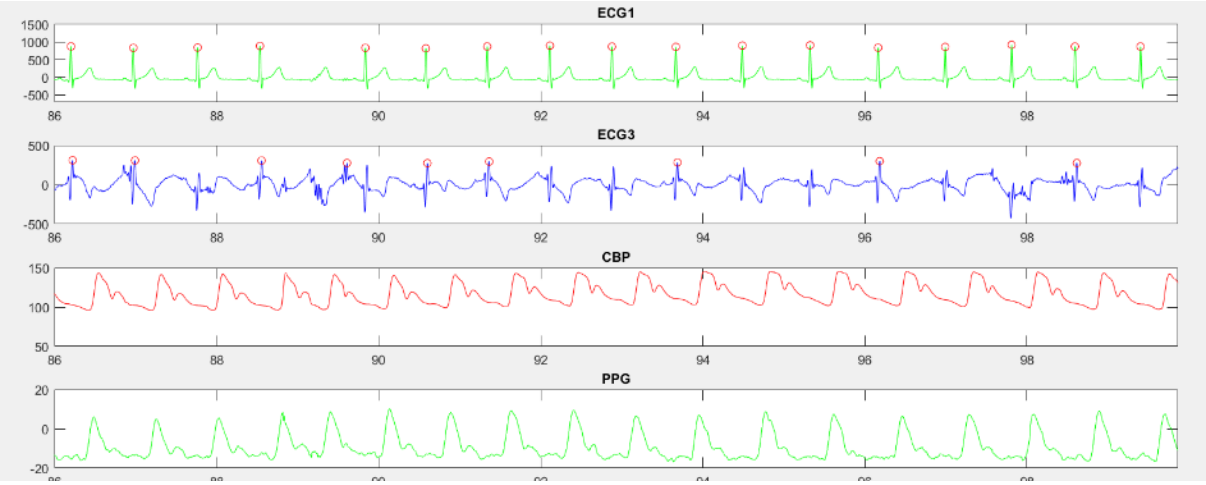
Bij het analyseren van de resultaten valt in direct op dat:

- In de figuren 12A-E worden telkens screenshots van de RUST fase in het protocol weergegeven.
- de alignatie van de ECG opnames zeer slecht is zoals figuur 12C laat zien. Dit komt vermoedelijk door de slechte registratie van het ECG in Lead I (niet zichtbaar op deze figuur) en Lead III van de standaard, zoals in figuur 12B te zien is.
- Figuur 12B en D laten zien dat de registratie van het PPG signaal van de standaard zeer slecht is, waarbij geen normale golf te onderscheiden is.
- Figuur 12E laat de vergelijking van PAT met CBP zien, die omwille van slechte alignatie moeilijk te interpreteren is.

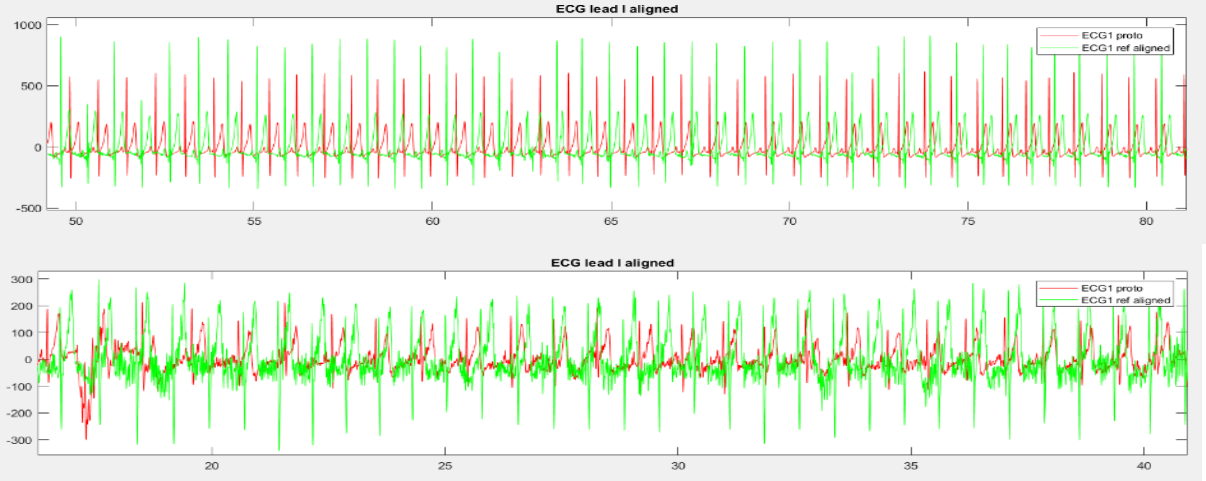
In figuur 13-15 worden enkel screenshots van registratie van subj0006-7-8 getoond.



Figuur 13: Subj0006_RUST: Registratie Vital Signs Monitor ECG Lead I en III en PPG



Figuur 14: Subj0006_RUST: Registratie Standaard ECG Lead I en III, CBP en PPG



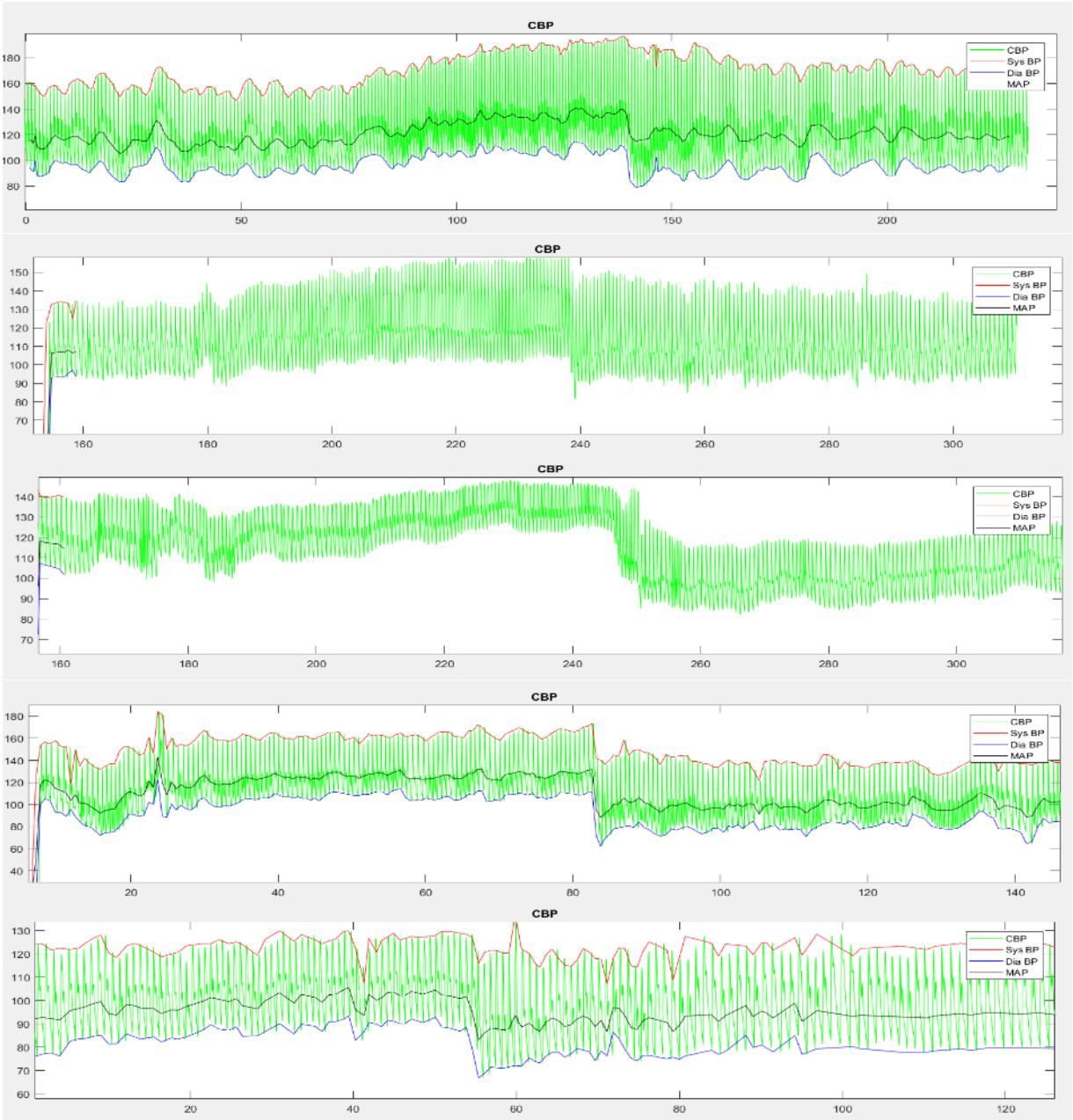
Figuur 15: Boven: Subj0006_RUST: Alignatie ECG Lead I; Onder Subj0008_QUAD: Alignatie ECG Lead I
Rood: Vital Signs Monitor, Groen: Standaard

In de registraties van subj0006-8 valt steeds de slechte alignatie op van de ECG. Vooral de registratie van ECG door de standaard is steeds slecht, en dan met name Lead III vooral. In Figuur 13 en 14 is te zien dat buiten de slechte kwaliteit van het ECG ook de piekdetectie vaak foutieve metingen doet. De data van subj0005 tot en met 0008 kunnen verder niet gebruikt worden voor de analyse van PAT en het effect van bloeddrukveranderingen. De verdere analyse spitst zich daarom vooral toe op Subj0004.

2 Induceren van de bloeddrukverandering: validatie protocol

Een tweede deel van de resultatenbespreking handelt over de inductie van bloeddrukveranderingen. In het protocol werden 3 oefeningen geïntroduceerd: een quadricepsoefening, een ademoefening en een handknijpoefening. Figuur 16 geeft de bloeddrukevolutie, gemeten met CNAP, weer bij de quadriceps oefeningen zoals uitgelegd in het protocol (cf. V.4).

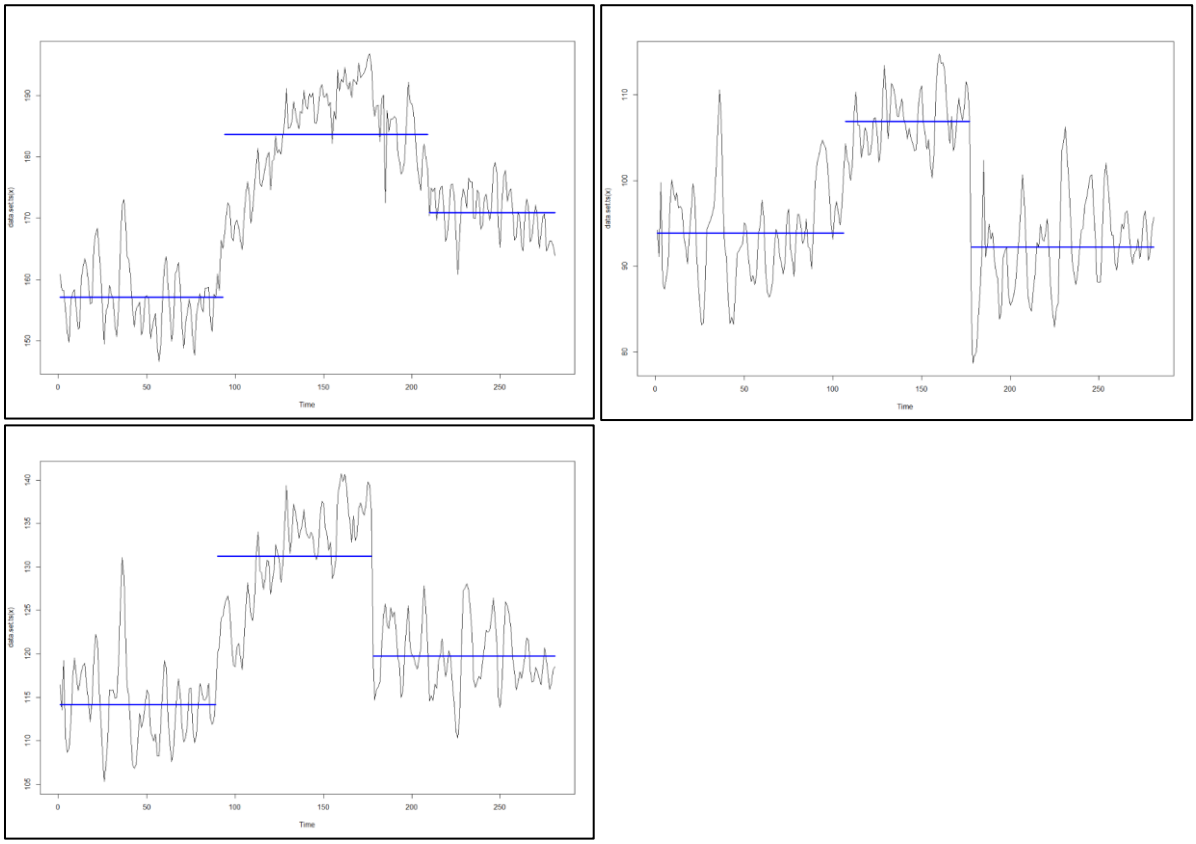
De quadricepsproef bestaat uit 3 delen: rust, quadricepsinspanning, (plotse) rust. Intuïtief vindt men deze 3 fases terug in de verschillende registraties van figuur 16. Hierbij kan het moment van de plotse rust schijnbaar goed visueel worden onderscheiden. Om dit te objectiveren wordt de statistische techniek van het zoeken naar wisselpunten gebruikt, waarbij men tracht de data op te splitsen (segmentatie van de tijdserie) in homogene delen (cf. VI.3.statistische analyse). In figuur 17 werd dit gedaan voor Subj0004 tijdens de quadriceps fase. De resultaten zijn gelijkaardig voor de andere proefpersonen.



Figuur 16: Bloeddrukvariatie door standaard, boven naar beneden: Subj0004-5-6-7-8. Rood: SBP, blauw DBP, zwart MAP

Uit Figuur 17A blijkt dat de SBP tijdserie voor subj0004 in 3 relatief homogene delen kan worden opgedeeld, en dat deze door 2 statistisch significante wisselpunten wordt gescheiden. Vooral het 2^{e} wisselpunt rond tijd t=200 is interessant. Het betekent dat de quadricepsoefening in staat is om een significante verandering in de bloeddruk, hier een plotse bloeddrukdaling, uit te lokken. Gelijkaardige resultaten werden voor Subj0005-6-7-8 bekomen. Figuur 17B laat hetzelfde zien voor de DBP voor Subj0004, waarbij het tweede wisselpunt een nog grotere val blijkt te hebben. Figuur 17C geeft een gelijkaardig resultaat voor MAP.

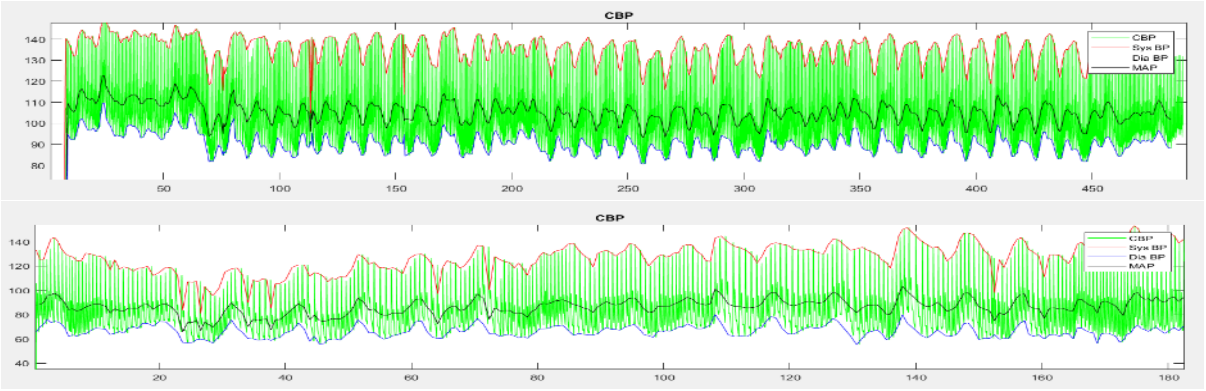
Tabel 1 geeft voor Subj0004 de berekende data weer van de wisselpunten voor de 4 fases van de proef.



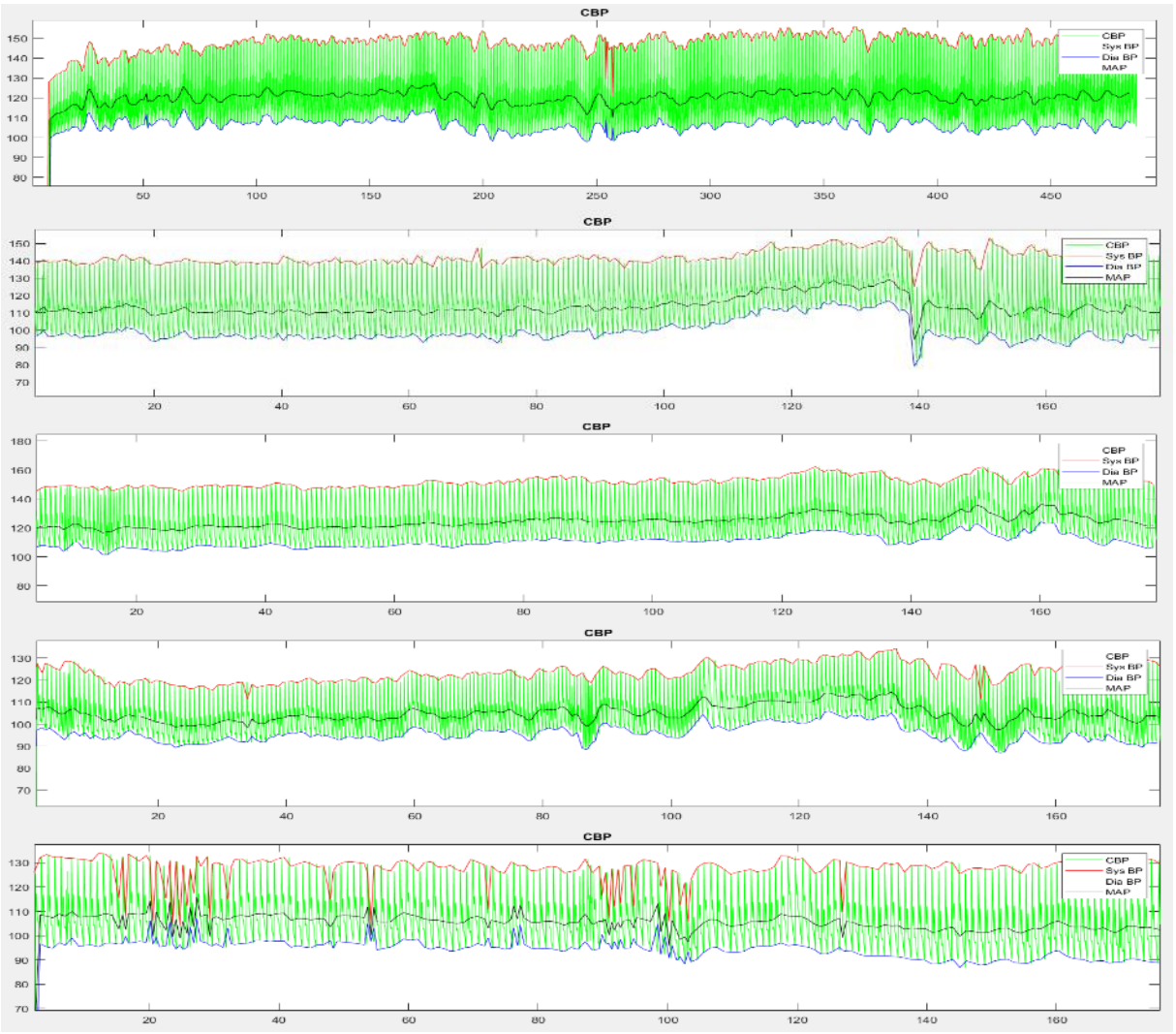
Figuur 17: (A) (boven links): Subj0004_Quad_SBP: Binaire segmentatie met opdelen van homogene segmenten en opzoeken van wisselpunten, visueel weergegeven met behulp van R [50]. (B) (boven rechts) Subj0004_Quad_DBP: idem voor de Diastolische bloedruk. (C) (onder links) Subj0004_Quad_MAP.

Tabel 1: berekening wisselpunten Subj0004. Eenheid is [Seconden].

	Rust	**Quadricepstest**	**Ademhalingstest**	**Handknijptest**
DBP	12,982	89,102	7,89	8,5059
	24,49	139,48	67,432	188,94
MAP	12,982	76,49	7,8906	15,387
	87,73	139,48	66,672	289,81
SBP	12,982	79,826	7,0078	7,6465
	68,846	164,85	65,873	46,984
PAT	82,061	93,654	80,377	58,703
	199,14	165,77	109,95	173,49



Figuur 18: Van boven naar beneden Subj0004-6. Bloeddrukevolutie tijdens de ademhalingsoefening.

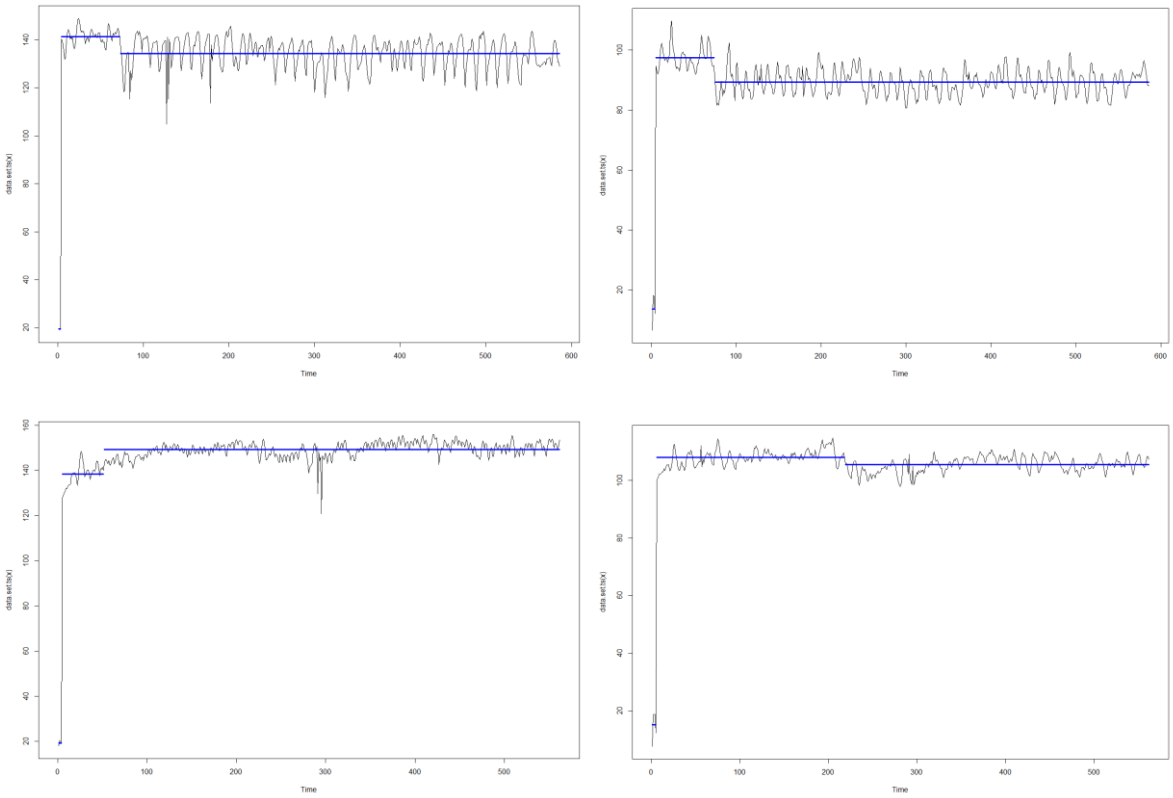


Figuur 19: Van boven naar beneden Subj0004-5-6-7-8. Bloeddrukevolutie tijdens de handknijpoefening.

Figuur 18 geeft de bloeddruk evolutie voor Subj0004-6 tijdens de ademhalingsoefening. Resultaten voor Subj0005-7-8 zijn gelijkaardig. Een opmerking die gemaakt moet worden is dat bij Subj0004 elke ademhalingsfase 10 diepe in- en uitademhalingen betrof, bij subj0005-6-7-8 was dit maar 6 diepe in- en uitademhalingen, dit om praktische overweging om het protocol in te korten. Er zijn intuïtief geen noemenswaardige grote bloeddruksprongen op te merken. Ondanks de afwezigheid van grote bloeddrukveranderingen, kan wel worden opgemerkt dat de bloeddruk schijnbaar ritmisch verandert

met de ademhalingen. Dit wordt echter niet verder onderzocht in deze masterproef maar is wel noemenswaardig en kan interessant zijn om te onderzoeken of het aantal ademhalingen overeenkomt met een verandering in PAT of in PPG patroon.

Figuur 19 geeft de bloeddrukevolutie voor Subj0004-5-6-7-8 tijdens de handknijpoefening. Bij de handknijpoefening zijn de bloeddrukveranderingen veel minder duidelijk. Schijnbaar zijn er wel wat veranderingen, bijvoorbeeld in Subj0004 ziet men een geleidelijke stijging tot ongeveer t=180, nadien is er een daling. Dit komt overeen met de eerste inspanning waarbij PPG kanaal 1 werd gemeten. Na de daling is merkbaar een stijging tot ongeveer t=380, met nadien opnieuw een daling. Dit komt overeen met de tweede inspanning waarbij PPG kanaal 3 werd gemeten. Zoals reeds hoger vermeld werd een aanpassing van het protocol gedaan voor subj0005-6-7-8, waarbij geen kanaal 3 meer gemeten werd. Dit is in de figuur zichtbaar in de korter tijdsregistratie van subj0005-6-7-8 ten opzichte van subj0004. Bij subj0005 en 7 is er schijnbaar een stijging van de BD tot ongeveer t=140 met nadien een forse daling. Bij subj0006 en 8 is dit veel minder duidelijk tot schijnbaar volledig afwezig.



Figuur 20: Subj0004: Wisselpuntanalyse van (1) Boven links SBP Ademoefening, (2) Boven rechts DBP Ademoefening, (3) Beneden links SBP handknijpoefening, (4) Beneden rechts DBP handknijpoefening. Opmerking: De x-as geeft een tijdsindeling aan, die niet overeenkomt met de tijdsindeling in figuur 19.

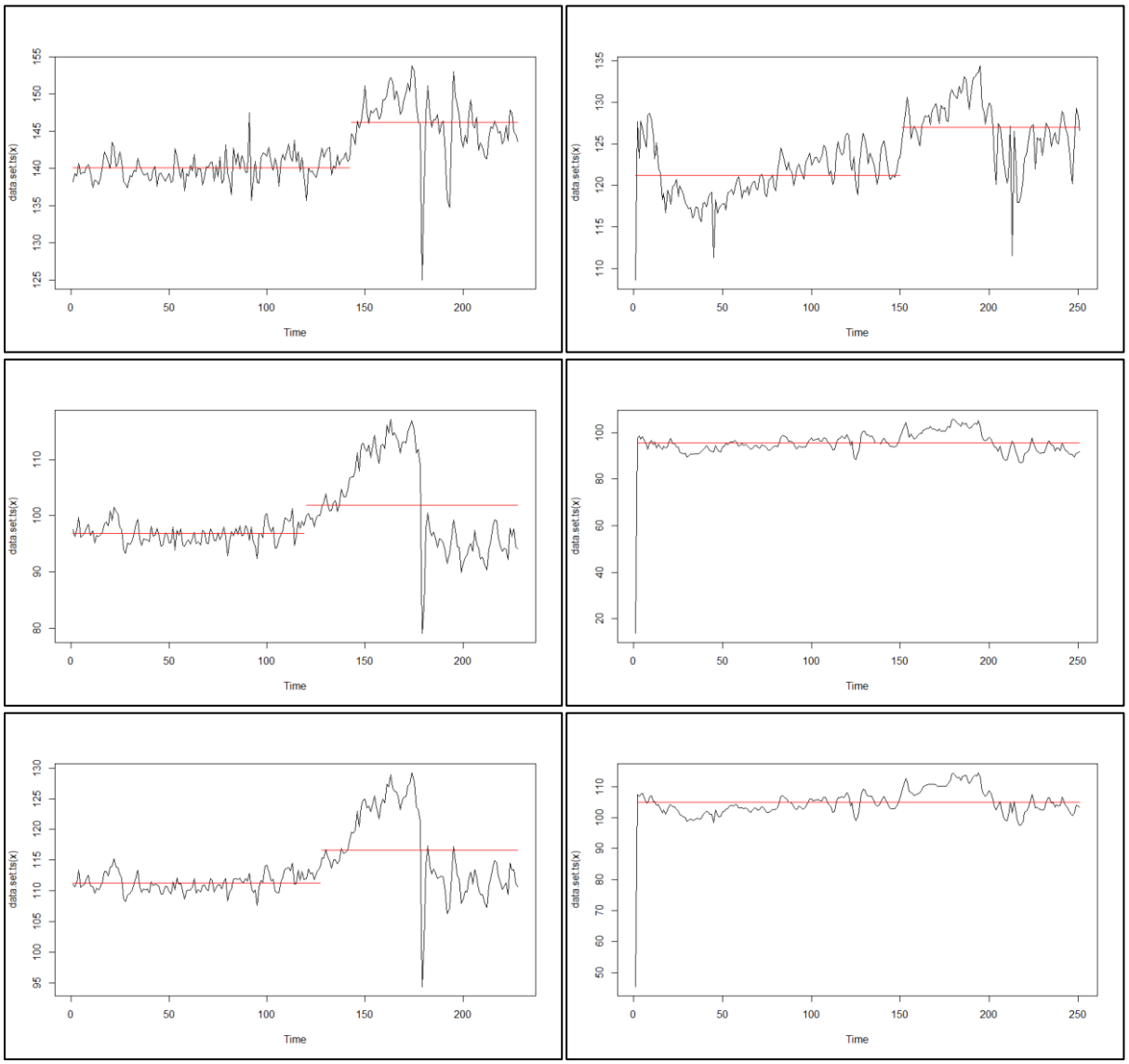
In figuur 20 wordt de wisselpuntanalyse voor SBP en DBP van de ademhalings- (boven) en de knijpoefening (onder) weergegeven voor Subj0004. Er worden enkele wisselpunten aangegeven die niet relevant zijn voor de meting. Wel is er een interessant wisselpunt bij de DBP van de handknijpoefening. Dit ligt ongeveer ter hoogte t=210, waarbij de tijds-as niet overeenkomt met de x-as van Figuur 19. Tabel 1 geeft de gealigneerde tijd weer en daar is terug te vinden dat dit punt op t=188seconden ligt. Als dit naar Figuur 19 wordt teruggekoppeld is er rond t=188 inderdaad een schijnbare bloeddrukverandering.

In tabel 2 worden de gealigneerde tijdswisselpunten weergegeven. Zo is voor zowel SBP als DBP een wisselpunt te zien bij Subj0005 rond 100 seconden. Dit punt komt overeen met ongeveer het midden van de handknijptest, waarbij inderdaad schijnbaar de BD begint te stijgen.

Tabel 2: berekening wisselpunten Subj0005 en 7. Eenheid is [Seconden].

	DBP	SBP	MAP
Subj0005	93	110,6	99,018
Subj0007	Geen	103,8	Geen

Figuur 21 geeft een wisselpunt analyse voor SBP, DBP en MAP voor respectievelijk Subj0005 en Sub0007, dit omdat op figuur 19 schijnbaar de indruk wordt gegeven dat ook hier een significante bloeddrukverandering aanwezig is.

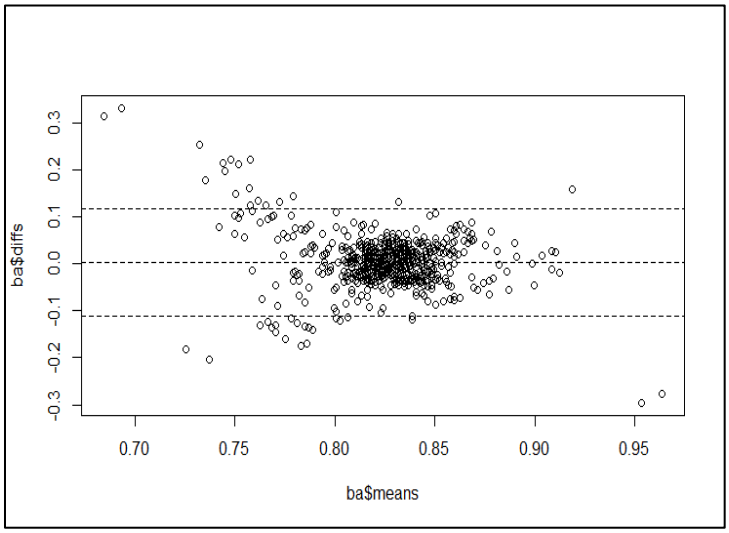


Figuur 21: subj0005-7 knijpoefening wisselpunt analyse. Boven links: Subj0005_SBP, Boven rechts Subj0007_SBP; Midden links: Subj0005_DBP, Midden rechts Subj0007_DBP; Beneden links: Subj0005_MAP, Beneden rechts Subj0007_MAP

3 Testen van de betrouwbaarheid van de parameterregistratie door het prototype

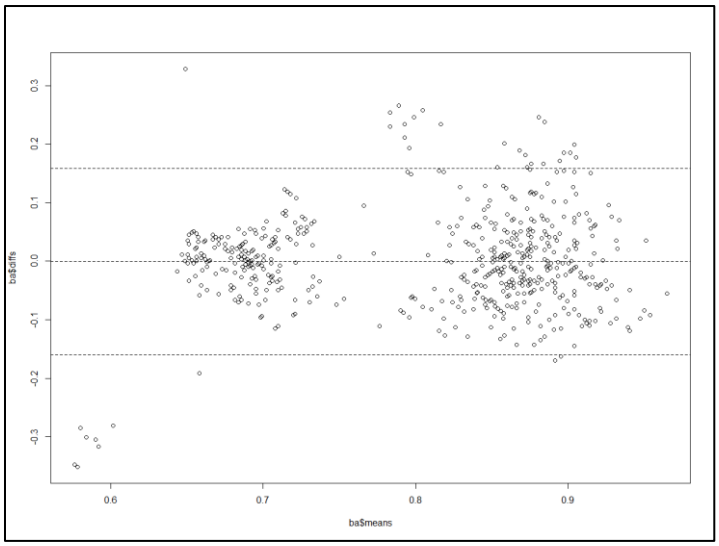
3.1 HR

Gezien subj0004 de enige volledige meting is waarbij de alignatie van signalen goed genoeg is om verdere analyse te doen wordt hier verder enkel met resultaten van subj0004 gewerkt. HR werd zowel door de standaard als door de Vital Signs Monitor afgeleid uit het RR interval van het ECG. Voor deze vergelijking tussen HR registratie wordt gebruik gemaakt van de analyse methode volgend Bland en Altman (cf. VI.3.1.1). Figuur 22 geeft een Bland-Altman plot van subj0004 weer, waarbij de data van de oefening in rust werden gebruikt.



Figuur 22: Bland-Altman plot Subj0004_RUST voor HR vergelijking van de Vital Signs monitor met Standaard. De x-as is uitgedrukt als het RR tijdsinterval. Eenheid X-as en Y-as [seconden].

De accuraatheid van de Vital Signs monitor blijkt ten opzichte van de standaard goed te zijn, waarbij het gemiddelde van het verschil op 0.0030 seconden staat, met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van [-0.1107;0.1166]. De berekening is gemaakt met het tijdsverschil tussen het RR interval, zo komt bijvoorbeeld 0.80 overeen met een hartritme van 75 slagen per minuut (60(seconden/minuut)/0.80(seconde/hartslag)). Uit het BI van het gemiddelde van het verschil wordt berekend dat het kritische verschil 0.1136 seconden is. Dit is klinisch relevant namelijk dat het RR interval van de Vital Signs Monitor in 95% van de metingen niet meer dan (afgerond) 0.11 seconden verschilt van de standaard. Als dit vertaald wordt naar een HR van 75slagen/minuut, waarbij de RR tijd exact 0.8 seconde is, zal de Vital Signs Monitor 95% van de metingen tussen [65;86] slagen per minuut meten (60/0.92;60/0.69], hetgeen de precisie van het apparaat weergeeft. Als dit wordt teruggekoppeld naar de aanvaardbare limiet van 10 slagen per minuut (cf.VI.3.1.2.2) blijkt dat deze limiet juist niet gehaald wordt. Een opmerking bij deze analyse kan gemaakt worden dat naar gelang de RR afstand korter wordt, de metingen schijnbaar minder precies zijn. Om dit verder te onderzoeken werd een Bland-Altman analyse gedaan van het HR bij de Quadriceps oefening waarbij bij de inspanning niet alleen de bloeddruk steeg maar ook het hartritme een stijgend patroon vertoonde. Figuur 23 geeft deze analyse weer in grafiekvorm.

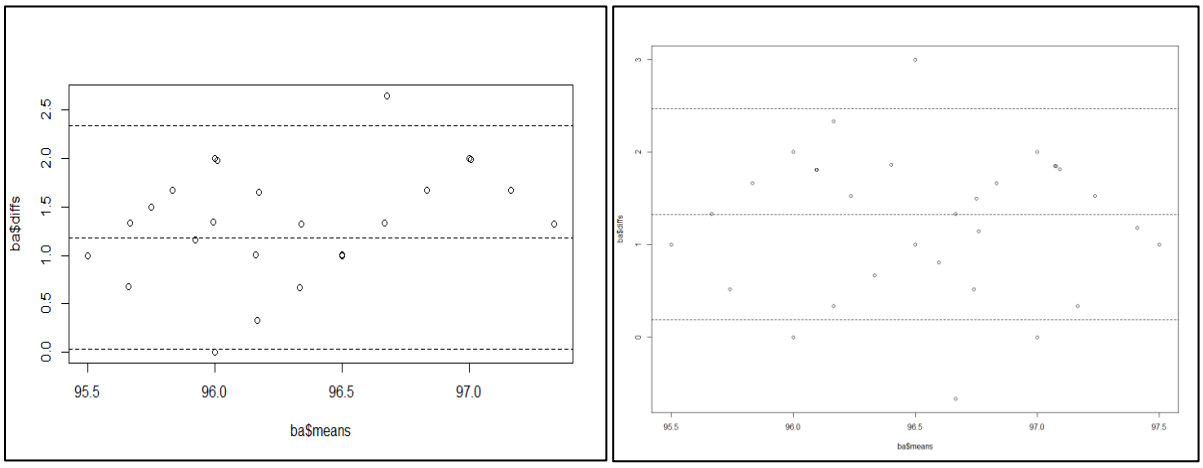


Figuur 23: Bland-Altman Analyse Subj0004_Quad: voor HR vergelijking van de Vital Signs monitor met Standaard. De x-as is uitgedrukt als het RR tijdsinterval. Eenheid X-as en Y-as [seconden].

Voor de Subj0004_Quad oefening ligt het gemiddelde van het verschil op -0.00011 [-0.1591;0.1588]. Dit is een kritisch verschil van 0.1589. Verrekend naar een gemeten HR door de standaard van 75slagen/minuut, maakt dit voor de Vital Signs Monitor een 95%BI van [63;94] slagen per minuut. Deze spreiding is al verder van de beoogde spreiding van + of - 10 slagen per minuut (cf. VI.3.1.2.2).

3.2 SpO2

Naar analogie van punt VII.3.1 werd ook de SpO2 registratie van de Vital Signs Monitor vergeleken met deze van de standaard, ook hier met behulp van een Bland-Altman analyse. Figuur 24 toont deze analyse voor de rustfase (1) en de quadricepsoefening (2). De analyses bevatten allebei ongeveer 180 meetpunten.

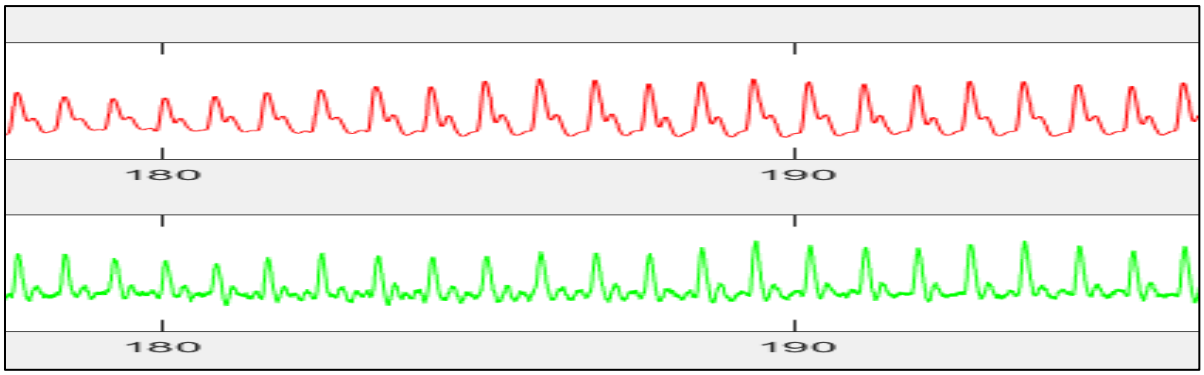


Figuur 24: Links (1) Subj0004_Rust en Rechts (2) Subj0004_Quad Bland-Altman plot, Sp02 registratie Vital Signs Monitor versus Standaard. Eenheden X-as en Y-as [%O2 saturatie].

Voor de rustfase is het gemiddelde van de verschillen 1.185 met een 95%BI [0.04;2.34]. Het is duidelijk dat de accuraatheid hier minder goed is, waarbij het verschil van 0 niet tot het 95% betrouwbaarheidsinterval behoord. Het kritische verschil is 1.15%. Eenzelfde resultaat wordt bekomen voor de quadricepsoefening met een gemiddelde verschil van 1.327 met een 95% BI[0.19;2.47] en een kritisch verschil van 1.14%.

3.3 PPG

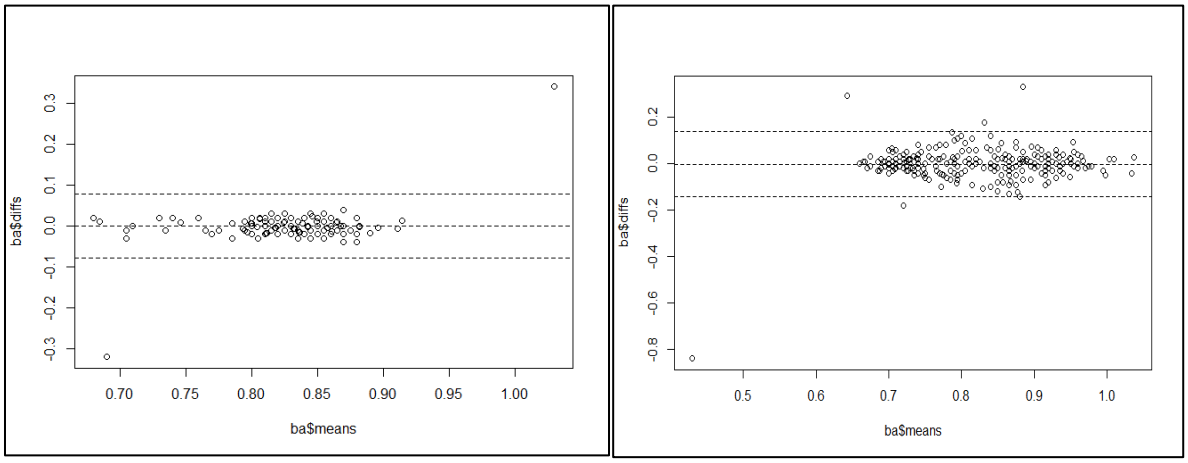
Vooreerst wordt de PPG kwalitatief geanalyseerd. Figuur 25 geeft een vergroot beeld weer van de geregistreerd PPG golf door de Vital Signs Monitor (hier betreft het Subj0004, kanaal 2).



Figuur 25: Subj0004_Rust: Boven PPG kanaal 2 Vital Signs monitor. Onder PPG golf Standaard.

Wanneer figuur 25 wordt vergeleken met de standaard en met de theoretische PPG golf (cf.III.4.2) dan is duidelijk een initiële stijging met top, nadien een daling met dicrotic notch en verdere daling tot de basislijn zichtbaar. Dit werd voor verschillende momenten herhaald, bij verschillende proefpersonen en steeds werd een kwalitatieve PPG-golf gevonden bij kanaal 1 en 2. Zoals eerder aangebracht was de PPG registratie van kanaal 3 slecht en wordt dit verder niet meer meegenomen.

Een kwantitatieve analyse van de PPG golf is niet gemakkelijk omdat de exacte betekenis van de golffunctie nog niet volledig begrepen is (cf. IV.4.1) [40]. Vermits het doel van de proefopzet het zoeken van bloeddrukveranderingen is met PAT is vooral de tijdsbepaling van de golf belangrijk. Daarom wordt hier gefocust op de piek-tot-piek interval. Er wordt een vergelijking gemaakt van de piek tot piek tijd van de Vital Signs Monitor ten opzichte van de gealigneerd PPG golf van de standaard. Dit werd voor Subj0004, voor de rust-, quadriceps-, ademhaling- en handknijpoefening gedaan. Hiervoor werd weer een analyse volgens Bland en Altman gedaan. Figuur 26 geeft deze analyse weer voor de rustoefening (waarbij zowel Vital Signs Monitor PPG kanaal 1 en 2 werden geïncorporeerd) als voor de ademhalingsoefening.



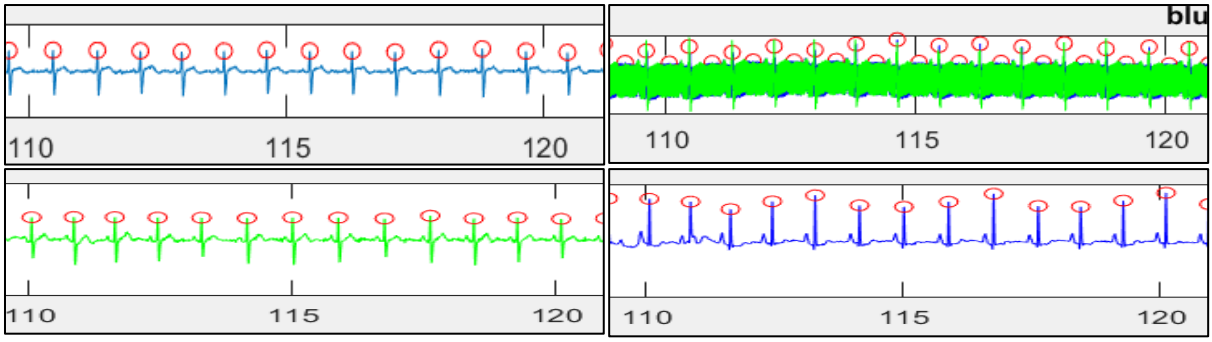
Figuur 26: Subj0004 Bland Altman plot Piek-piek interval Vital Signs Monitor versus standaard voor (links) rustoefening, (rechts) ademhalingsoefening.

In figuur 26 links is de analyse voor de rustoefening zichtbaar voor Subj0004 waarbij het gemiddelde verschil -0.00006 [seconden] is met een 1.96SD van [-0.078;0.078]. Dit is een analyse gebaseerd op 163 waarden, dit zijn 163 piek tot piek afstanden die vergeleken werden. Het verschil is hier minimaal

en verwaarloosbaar. De Vital Signs Monitor slaagt er bijgevolg in om een betrouwbare kwalitatieve en tijdsstip correcte golf te meten. Vergelijkbare resultaten zijn in figuur 26 rechts zichtbaar, waar de analyse voor de ademhalingsoefening werd weergegeven. Er zijn een aantal outliers op te merken. Dit zijn PPG golvenafstanden die geen gelijke hadden. Wanneer deze outlier zeer negatief is (<-0.5), betreft het vermoedelijk een golf-golf afstand die niet werd geregistreerd door de Vital Signs Monitor, wanneer outlier fel positief is (>0.5), is er vermoedelijk geen golf-golf afstand geregistreerd door de standaard.

3.4 ECG: Lead I en III

De kwantitatieve evaluatie van het ECG beperkt zich in deze masterpaper tot een analyse van de piek-piek afstand, dewelke werd uitgevoerd in punt VII.3.1. Lead I wordt verder kwalitatief onderzocht. Figuur 27 geeft een vergroot beeld weer van het ECG door de Vital Signs monitor en de standaard (hier betreft het Subj0004). Figuur 27 toot alle toppen die verwacht worden van een normaal ECG (cf. Figuur 2), waarbij een duidelijk p-top, gevolgd door een QRS complex en een afsluitende T-top. Wanneer dit vergeleken wordt met het ECG door de standaard dan kan gesteld worden dat dit ECG van goede kwaliteit is voor Subj0004. Voor lead III waren de resultaten voor Subj0004 minder goed. Wanneer naar de andere proefpersonen werd gekeken was het ECG Lead III schijnbaar van hogere kwaliteit, maar kon niet worden vergeleken met de standaard gezien boven vermelde problemen. Er kan geen uitspraak gedaan worden over pathologische ECG (bijvoorbeeld met stijging/daling van de basislijn). Verder onderzoek met pathologische proefpersonen zal hierin verdere duidelijkheid geven.

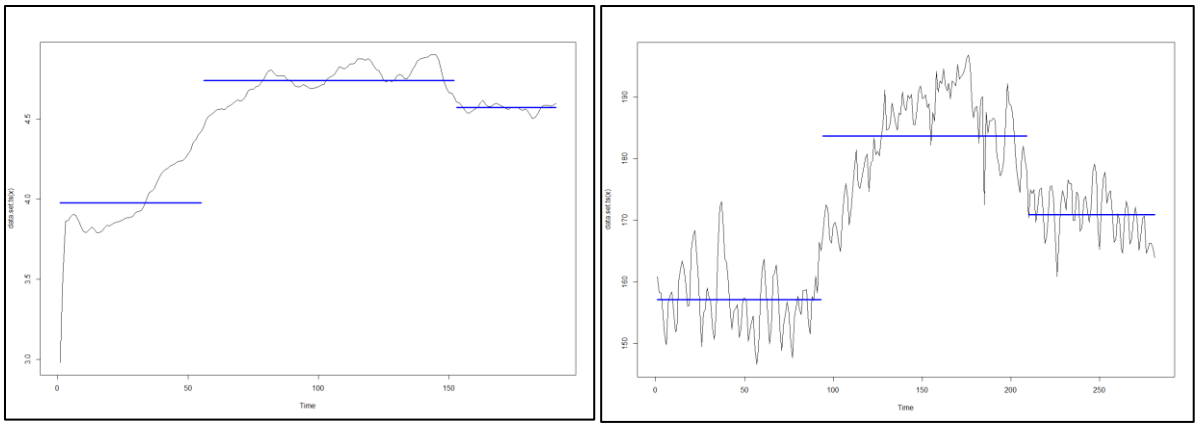


Figuur 27: Subj0004_rust: boven/links: Lead I ECG door de Vital Signs Monitor. Onder/Links: gealigneerd ECG Lead I door standaard. Boven/Rechts: Lead III ECG door de Vital Signs Monitor. Onder/Links: gealigneerd ECG Lead III door standaard. Rode ringen: geautomatiseerde R-piek detectie.

4 PAT als registratie van bloeddrukveranderingen

4.1 Bloeddrukverandering detecteren met PAT

Het tweede deel van de onderzoeksvraag betreft de mogelijkheden om met de PAT (plotse) bloeddrukveranderingen te detecteren op een betrouwbare manier. Gezien de problemen met alignatie wordt ook hier enkel Subj0004 als voorbeeld gebruikt. Om de PAT als detectiemanier te onderzoeken werden de proeven waarbij er een significante bloeddrukdaling optrad, gedetecteerd met de CNAP als standaard en statistisch bevestigd met de wisselpunt analyse gebruikt en vergeleken met de berekende PAT en meer bepaald met de 1/PAT. Omdat PAT (in theorie volgens literatuur) verkort met verhoging van bloeddruk is het visueel interessanter om de 1/PAT te gebruiken. 1/PAT zal normaal gezien stijgen met BD stijging en dalen met BD daling. Figuur 28 geeft een wisselpunt analyse van 1/PAT weer ten opzichte van de wisselpuntanalyse van SBP. In de literatuur wordt zoals vermeld beschreven dat PAT het best correleert met de SBP (cf. IV.4.2). De resultaten van de tijdsregistratie van de wisselpunten zijn te vinden in tabel 1.



Figuur 28: Subj0004_Quad: Links wisselpuntanalyse van de 1/PAT berekening; Rechts: wisselpuntanalyse SBP.

Er zijn voor beide resultaten (PAT en SBP) 2 wisselpunten gedetecteerd. Het tweede wisselpunt is voor dit onderzoek het meest interessant. Als er gekeken wordt naar het voorkomen van wisselpunt 2 dan komt dit bij PAT voor op een t=165.77 en bij SBP op t=164.85. Dit is zeer suggestief dat beide wisselpunten gecorreleerd zijn en is dan ook een positief resultaat voor verder onderzoek naar PAT als detectiemethode van (grote) bloeddrukveranderingen. De vergelijking met MAP/DBP en PAT voor Subj0004 is minder duidelijk, zo komen de wisselpunten bij MAP en DBP voor op 140 seconden. Mogelijks is er een vertraagde relatie tussen PAT en MAP en DBP dewelke kan worden nagegaan door grote groepen proefpersonen te testen.

VIII. DISCUSSIE

1 Relevantie in de huisartsengeneeskunde

De huisarts bevindt zich in de eerste lijn van de gezondheidszorg. Dit betekent dat hij een heel breed scala aan ziektebeelden ziet en dit steeds in een ambulante, niet-ziekenhuis omgeving. Dit is per definitie een omgeving met beperkte diagnostische en financiële mogelijkheden. Urgente ziektebeelden die onmiddellijke zorg vereisen behoren ook tot dit scala aan ziektebeelden. Deze urgenties worden volgens een gestandaardiseerd patroon benaderd, namelijk de ABCDE-beoordeling waarbij de arts de vitale tekens overloopt en probeert te meten, te registreren en te beoordelen. Deze masterproef legt zich toe op een toestel dat kan gebruikt worden voor het meten, opvolgen en nadien opslaan van (een deel van) de registraties van deze vitale parameters. Hiervoor werd, in samenwerking met IMEC, een prototype gemaakt dat de Vital Signs Monitor wordt genoemd. Hier worden een 2 Lead ECG, de hartfrequentie en de zuurstofsaturatie gemeten. In deze paper wordt gefocust op de correcte registratie van deze parameters en op een manier om bloeddrukveranderingen te kunnen opsporen, hetgeen tot nu toe nog niet eerder werd gedaan voor dit type toestel in dit type context. Bloeddrukveranderingen tijdig kunnen detecteren kan zeer belangrijk zijn in urgente situaties, bijvoorbeeld bij een circulatoire shock, en kan ervoor zorgen dat adequate beslissingen sneller genomen worden. Bovendien gebeurt er momenteel een parallelonderzoek naar het meten van de ademhalingsfrequentie compatibel met de Vital Signs Monitor. Daardoor heeft dit toestel het potentieel om bijna alle vitale parameters gelijktijdig te meten in één toestel, draadloos door te sturen en digitaal weer te geven in 'real time' op een computer, tablet of smartphone. Deze registraties kunnen bovendien worden opgeslagen en worden doorgestuurd naar de 2e of 3e zorglijn waar ze verder kunnen worden geanalyseerd.

2 Sleutelpunten in het onderzoek

Enkele sleutelpunten en resultaten van het onderzoek worden hier opgesomd en kort besproken:

- Het 2 Lead ECG geregistreerd door de Vital Signs Monitor is kwalitatief gemiddeld goed. Echter zijn de resultaten niet steeds consistent, waarbij schijnbaar voornamelijk Lead III onderhevig is aan ruis. Het lijkt kwalitatief mogelijk het geregistreerd ECG te kunnen gebruiken voor het opsporen van ritme- en geleidingsstoornissen. Over stoornissen die een afwijking van de basislijn bevatten kan geen uitspraak gedaan worden.
- De Vital Signs Monitor kan een betrouwbaar PPG signaal genereren ter hoogte van de vingerelectrodes. De teenclip, de Nonin 8000j flexibele sensor, geeft een slecht signaal dat niet bruikbaar is voor verdere analyse.
- Nexus als standaard voor het ECG, PPG, SpO2 en CBP via CNAP is mogelijk, maar zeer complex en ruisgevoelig. Dit komt hier tot uiting in de zeer wisselende resultaten en het groot aantal problemen die dit onderzoek hebben vertraagd. Ook het CNAP toestel, gebruikt om de bloeddruk continue te meten, is verouderd, geeft veel foutmeldingen die de meting vaak sterk vertragen, is de snelheidsbepalende stap in de testen en voldoet niet aan de ISO standaarden.
- De analysesoftware Python-Matlab-Biotrace is complex. Samen met de proefopstelling maakt het dit onderzoek onderhevig aan storende vertraging, fouten en snel optredende ruis op de gemeten signalen.
- De analyse van de bruikbare resultaten toonde dat de registratie door de Vital Signs Monitor van SpO2 een goede precisie heeft met een kritisch interval van kleiner dan de aanvaardbare 2%. De accuraatheid staat ter discussie.
- De statistische methode van wisselpuntanalyse (change point analysis) met CUSUM en/of segmentatie van de tijdsserie is een bruikbare basis voor het zoeken naar correlaties tussen PAT en bloeddrukverandering.
- Het protocol bevat een quadricepsoefening die uit de eerste resultaten het beoogde doel van plotse bloeddrukval haalt. De wisselpuntanalyse toont een significante verandering in bloeddruk wanneer de proefpersoon opnieuw ontspannen gaat zitten en dit wordt steeds

bevestigd bij de verschillende proefpersonen. De ademhalingsoefening en de handknijpoefening zijn minder geschikt voor het in deze paper beoogde doel.
- Een eerste voorzichtige analyse toont zich hoopvol om (grote) significante bloeddrukdalingen met verandering van de PAT te kunnen opsporen, waarbij het tijdspunt van verandering in PAT overeenkomt met het tijdspunt van de systolische bloeddrukval.

3 Sterktes en beperkingen van dit onderzoek

De sterktes van dit onderzoek kunnen worden samengevat als volgt:

- Het idee van een allesomvattend apparaat dat draadloos kan worden verbonden met een digitaal platform waarbij parameters in 'real time' kunnen worden gemonitord en worden opgeslagen voor verdere analyse kan bruikbaar worden in ambulante setting en een meerwaarde genereren voor de huisarts.
- De mogelijkheid tot perfecte alignatie van alle gemeten parameters van zowel de Vital Signs Monitor als deze van de standaard is in het oogpunt van onderzoek van goudwaarde. Hierdoor kan in theorie een zeer nauwkeurige analyse worden gedaan van de correlatie tussen PAT en CBP-veranderingen, evenals de validatie van de verschillende sensoren.
- De proefopzet bevat gemakkelijk uit te voeren oefeningen die een duidelijke bloeddrukvariatie induceren en met laag risico kunnen worden toegepast op gezonde proefpersonen.
- De statistische analyse methodes (Bland-Altman en wisselpuntanalyse) zijn haalbaar voor de beoogde doelen en kunnen een basis vormen om verder te worden geoptimaliseerd en kunnen eventueel worden gebruikt in 'real time' of 'online' in het eindproduct.

De beperkingen van dit onderzoek situeren zich op volgende punten:

- Het zeer beperkt aantal bruikbare resultaten waardoor de resultaten enkel richtinggevend zijn en een lage bewijskracht hebben.
- De complexiteit van de proefopstelling en de resultatenverwerking waardoor tijdsverlies en ruis op de resultaten vaak voorkomen. Dit maakt het moeilijk om efficiënt veel bruikbare resultaten te verkrijgen.
- Nexus toont zich niet steeds als een betrouwbare standaard.
- CNAP behaalt in literatuur niet de ISO-standaard en staat ter discussie als standaard.
- De knijpoefening en ademhalingsoefening toonden niet het beoogde effect.
- PAT als surrogaat parameter voor bloeddrukmeting, met in literatuur talrijke voorbeelden van onvoldoende betrouwbaarheid.
- De oefeningen gebruikt voor de inductie van de bloeddrukveranderingen zijn telkens fysieke oefeningen die een positieve correlatie vertonen met de PEP van het hart. Er werden geen oefeningen geïntroduceerd die een omgekeerd effect hebben op de PEP.

4 Implicaties en aanbevelingen voor toekomst

Een bruikbare en zuivere registratie van de verschillende parameters zowel door de Vital Signs Monitor alsook door de standaard is cruciaal voor een goede alignatie en verwerking van de resultaten. De oorzaak van de verschillende ruis-signalen zowel op Lead III van de Vital Signs Monitor als op de verschillende kanalen van de NEXUS moeten eerst worden uitgeklaard voordat er wordt overgegaan naar metingen op grotere groepen gezonde en zieke proefpersonen. Ruis op de Lead III van de Vital Signs Monitor kan niet meteen verklaard worden, mogelijks ligt een defect aan een van de kabels aan de oorsprong. De plaatsing van de electrode op de enkel of de linker voet zou geen probleem mogen geven gezien dit volgens de regels van de kunst werd gedaan. Ruis op de ECG kanalen van de NEXUS in Subj0005-6-7-8 kan worden verklaard door de hoeveelheid aan kabels die dicht tegen elkaar lagen bij de meting op meetdag 2 (zie ook figuur 7). Hier kan magnetische interferentie door onvoldoende isolatie van de gebruikte kabels een rol spelen. De plaats van de 'neutraal' ter hoogte van het sternum lijkt goed. Uiteindelijk zal de proefopzet nog meer moeten worden gedetailleerd en gestandaardiseerd, met aanvullende richtlijnen voor de plaats van de verschillende kabels en de plaatsten van de

verschillende ECG-electroden. Bovendien moet de verwerking van de resultaten worden vereenvoudigd om dit haalbaar te maken voor grote groepen en de foutenlast te beperken. Een opmerking is dat de PPG registratie van de Vital Signs Monitor wel zeer betrouwbaar blijkt te zijn, althans kanaal 1 en 2, een aanbeveling kan dan zijn om de beide meetresultaten te aligneren via de PPG golf en niet via het ECG.

Betreffende de PPG registratie ter hoogte van de teen: met een bijkomende test met een aangepaste sensor kan alsnog geprobeerd worden dit signaal te meten zodat het bruikbaar wordt voor verdere analyse. Gezien het traject van het hart tot aan de capillairen van de teen zeer lang is, kan men verwachten dat deze signalen snel zullen worden verstoord bij patiënten met arterieel vaatlijden. De Vital Signs Monitor kan bovendien maar 1 PPG kanaal per keer meten, waardoor de voorkeur bij de meting ter hoogte van de vinger logischer lijkt.

Voorts wordt het protocol voor bloeddrukveranderingen best aangevuld met oefeningen die een omgekeerd effect hebben op de PEP, bijvoorbeeld met denkoefeningen en koude proeven zoals beschreven door Martin et al 2016 [47]. De ademhalingsoefening en de handknijpoefening zijn niet bruikbaar.

Vervolgens moet deze proefopzet op grotere groepen proefpersonen worden uitgevoerd om significante resultaten te meten met een voldoende hoge power om een sterk bewijs van betrouwbaarheid te leveren. De Bland-Altman analyse kan hiervoor nog steeds gebruikt worden. De wisselpuntanalyse moet verder worden geoptimaliseerd door iemand met voldoende statistische kennis zodat het een bruikbare en meer sluitende methode wordt. Deze methode kan dan 'online' worden geïmplementeerd in een volgende fase. Om de statistische algoritmes te optimaliseren kan richting genetische algoritmen gedacht worden. Dit zijn algoritmen die de mogelijkheid geven om breder en correcter naar een optimale detectie van de significante wisselpunten te zoeken. Wanneer met grote groepen proefpersonen de capaciteit van PAT om bloeddrukveranderingen te detecteren kan worden bevestigd, kan worden gezocht naar de onderste detectielimiet en kan dit nadien worden getoetst aan de aanvaardbare klinische limieten. Indien PAT niet slaagt in de proefopzet kan eventueel naar de PTT op verloop van 1 arterie, eventueel een meer proximaal gelegen arterie dan het capillaire vaatbed, een mogelijke verbetering van de meting geven. Dit lijkt theoretisch een betere optie gezien de factor PEP dan wordt uitgeschakeld maar zal waarschijnlijk praktisch minder eenvoudig zijn. Indien dit niet met PPG mogelijk is kan eventueel met doppler signalen en PWV gewerkt worden gezien deze ook in staat zijn de bloedstroom(snelheid) continue te meten.

Tot slot zou een interessante onderzoeksrichting kunnen zijn om klinische gegevens in te brengen in de analyse van de vitale parameters, denk bijvoorbeeld aan geslacht, leeftijd, BMI, cardiovasculaire voorgeschiedenis, diabetes mellitus enzovoort. Rekening houdend met deze factoren kunnen detectie limieten meer gepersonaliseerd worden en kan het klinisch gevolg van een meetcombinatie een andere uitkomst hebben. Zo zal een hartfrequentie van 113 slagen per minuut een andere inschatting vragen bij een 93 jarige ten opzichte van een 25 jarige. Andersom kan de meting van de PPG golf en meer bepaald de PWV informatie geven over de cardiovasculaire belasting van een patiënt, bijvoorbeeld de arteriële vaatwandstijfheid, en kan dit dus worden teruggekoppeld als risico verhogende factor.

5 Eindconclusie

Een alomvattend toestel dat praktisch, betrouwbaar en betaalbaar is om de vitale parameter bij een kritisch zieke patiënt in een ambulante urgente context te meten, weer te geven, te registreren en door te sturen kan een grote meerwaarde zijn voor de huisarts. Indien dit toestel bloeddruk-veranderingen kan detecteren is er bovendien een meerwaarde die zijn gelijke nog niet kent. De Pulsatie Aankomsttijd geeft voor grote systolische bloeddrukveranderingen hoopvolle resultaten maar

verder onderzoek op grote groepen naar de betrouwbaarheid en de klinische relevantie zijn zeker aangewezen. Hiervoor moet de registratie van de vitale parameters zuiver en betrouwbaar zijn, zowel van de Vital Signs Monitor als van de standaard waarmee deze resultaten worden vergeleken. Bijkomende testen van de proefopstelling om deze metingen te verbeteren, samen met een vereenvoudiging van de dataverwerking en een uitbreiding van het protocol naar andere methodes voor bloeddrukverandering zijn hiervoor strikt noodzakelijk.

IX. APPENDIX

1 Glasgow Coma Scale



Glasgow Coma Schaal: Doe het zo!

GCS at 40 EYES VERBAL MOTOR

Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde

CHECK
Of er factoren zijn die de communicatie en het reactievermogen belemmeren en of er andere letsels zijn

OBSERVE
Het openen van de ogen, de spraak, het bewegen van de ledematen links en rechts

STIMULATE
Geluid: stel een vraag of verhef je stem
Fysiek: geef druk op de vingertop, de trapezius spier of de supra-orbitale groeve

RATE
Noteer de best waargenomen reactie

Openen van de ogen

Criterium	Waargenomen	Beoordeling	Score
Open zonder aansporing	✔	Spontaan	4
Open na een gesproken of geroepen verzoek	✔	Op geluid	3
Open na het geven van druk t.h.v. de vingertop	✔	Op een prikkel	2
Ogen blijven gesloten onder elke omstandigheid, interferende factoren zijn afwezig	✔	Afwezig	1
Ogen zijn gesloten door een lokale beperkende factor	✔	Niet testbaar	NT

De verbale reactie

Criterium	Waargenomen	Beoordeling	Score
Geeft correct naam, tijd en datum	✔	Geörienteerd	5
Niet georiënteerd, maar wel samenhangende communicatie	✔	Verward	4
Spreekt losse, verstaanbare woorden	✔	Woorden	3
Enkel gekreun en gesteun	✔	Geluiden	2
Geen hoorbare reactie, interferende factoren zijn afwezig	✔	Afwezig	1
Er is een factor die de communicatie belemmert	✔	Niet testbaar	NT

De beste bewegingsreactie

Criterium	Waargenomen	Beoordeling	Score
Voert een tweeledige opdracht uit	✔	Opdrachten uitvoeren	6
Brengt de handen boven het sleutelbeen bij een prikkel t.h.v. het hoofd/nek	✔	Lokaliseert	5
Buigt de arm snel t.h.v. de elleboog en de functionaliteit is hoofdzakelijk normaal	✔	Normale buigreactie	4
Buigt de arm t.h.v. de elleboog, maar de functionaliteit is duidelijk abnormaal	✔	Abnormale buigreactie	3
Strekt de arm t.h.v. de elleboog	✔	Strekreactie	2
Geen beweging in de armen of benen, belemmerende factoren zijn afwezig	✔	Afwezig	1
Verlamming, of andere beperkende factor aanwezig	✔	Niet testbaar	NT

Locatie voor fysieke prikkels

Druk t.h.v. de vingertop | Knijpen in de Trapezius Spier | Druk t.h.v. de Supra-orbitale groeve

Eigenschappen van de Buigreactie

Gewijzigd met toestemming van from Van Der Naalt 2004 Ned Tijdschr Geneeskd

Abnormale buigreactie:
Traag stereotiepe
Arm beweegt richting de borst
Onderarm roteert
Gebalde vuisten
Strekreactie in de benen

Normale buigreactie:
Snel
Wisselend van aard
Arm beweegt weg van het lichaam

Voor meer informatie en video demonstraties, bezoek www.glasgowcomascale.org

Bron: http://www.glasgowcomascale.org/downloads/GCS-Assessment-Aid-Dutch.pdf

2 Modified Early Warning Score (MEWS)

Modified Early Warning Score (MEWS).

	3	2	1	0	1	2	3
Systolic blood pressure (mmHg)	<70	71–80	81–100	101–199		≥200	
Heart rate (bpm)		<40	40–50	51–100	101–110	111–129	≥130
Respiratory rate (RR)		<9		9–14	15–20	21–29	≥30
Temperature (°C)		<35		35–38.4		≥38.5	
AVPU score				**A**lert	Reacting to **V**oice	Reacting to **P**ain	**U**nresponsive

Bron: Fullerton et al. Is the Modified Early Warning Score (MEWS) superior to clinician judgement in detecting critical illness in the pre-hospital environment? Resuscitation. 2012; p557-562.

3 Goedkeuring ethische commissie

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Het belang van continue bloeddrukmeting in urgente ambulante setting, onderzoek naar nieuwe niet-invasieve methode met behulp van photopletysmografie en elektrocardiografie." onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.
Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Het belang van continue bloeddrukmeting in urgente ambulante setting, onderzoek naar nieuwe niet-invasieve methode met behulp van photopletysmografie en elektrocardiografie." and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

De OBC keurt de aanvraag goed, maar wenst een antwoord op volgende vragen/opmerkingen: - Hoe heb je het aantal proefpersonen vastgelegd? - Lars Grieten werkt niet meer in ZOL (nakijken aub)

Met vriendelijke groeten
Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Antwoord Tim Verstraelen

Hier volgt mijn antwoord op de gestelde vragen door het OBC:
1) Het aantal proefpersonen: Het betreft hier een eerste onderzoek met het nieuw ontwikkelde toestel. De bedoeling is in de eerste plaats om data te verzamelen om meer zicht te krijgen of we met deze opstelling en de verkregen data naar een grotere studie kunnen gaan. Daarom werd het haalbare aantal van 5 proefpersonen voorgesteld. Er is geen sample size calculation voor een studie. Indien de eerste testen met deze 5 personen positief zijn, zullen we naar een groter aantal personen gaan, waarbij een eventuele sample size calculation kan worden gedaan om een geschikt aantal te vinden.
2) Lars Grieten werkt momenteel enkel nog voor Qompium en niet meer aan het Zol. Dit zal worden gecorrigeerd.

Antwoord Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Hartelijk dank. Dat is in orde zo.

Mvg

X. LIJST MET AFKORTINGEN

AAMI	Association for the advancement of medical intrumentation
ACHG	Academisch Centrum Huisartsengeneeskunde Leuven
AH	Ademhaling
AHF	Ademhalingsfrequentie
ANS	Autonome zenuwstelsel/autonomic nerve system
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation
AV-blok	Atrioventriculair geleidingsblok
aVF	augmented unipolar Lead towards left foot
aVR	augmented unipolar Lead towards right shoulder
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BVP	Blood volume pressure/ komt overeen met PPG registratie door NEXUS
CBP	Continue bloeddruk
CNAP	Continious noninvasive arterial pressure
CO	Capillaire output
CO2	carbondioxide
CRT	Capillary Refill Time
DBP	Diastolische bloeddruk (Diostolic Blood Pressure)
dl	deciliter
ECG	Electrocardiogram
EWS	early warining scores
GCS	Glasgow Coma Scale
HR	Heart Rate - hartfrequentie
HRV	Hartritme variabiliteit
IMEC	Interuniversitair Micro-Elektronica Centrum
MAP	Gemiddelde arteriële bloeddruk (Mean Arterial Pressure)
MEWS	Modified early warning score
mg	milligram
M-health apps	Mobile heath applications
MIT	massachusetts institute of technology
mm	millimeter
mmHg	millimeter kwik
MUG	Mobiel urgentiegroep
mV	millivolt
O2	dizuurstof
PaO2	Arteriële zuurstofsaturatie
PAT	Pulsatie aankomsttijd
PEP	Pre-ejectie periode
PPG	Photopletysmografie
PRIME	Rinicare Pre-hospital Information and Monitoring E-system®
PTT	Pulsatie transittijd
SBP	Systolische bloeddruk (Sytolic Blood Pressure)
SD	standaarddeviatie
SpO2	Perifere (arteriële) zuurstofsaturatie
SV	Slagvolume
V1-2-3-4-5-6	Precordiale leads 1 tot en met 6

XI. REFERENTIELIJST

[1] Thim T, Krarup NHV, Grove EL, Rohde CV, Løfgren B. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med.,* 2012;5: 117–21.

[2] Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*, 2015 2015 Oct;95:81-99

[3] Antonelli et all. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International consensus conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive care Med*., 2007; 33:575-590.

[4] Vincent and De Backer. Circulatory Shock. *New Eng. J. Med.,* 2013; 369:1726-1734.

[5] Bojanov, Iaizzo. Blood Pressure, Heart tones and Diagnoses. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices. *Humana Press Totowa*, New Jersey. p183-185

[6] Suneja, Sanders. Hypertensive Emergency. *Med Clin N Am.*, 2017; 101:465-478

[7] Holler, Bech, Henriksen, Mikkelsen, Pedersen, Lassen. Nontraumatic Hypotension and shock in the Emergency departement and the prehospital setting, prevalence, etiology and mortality: a systematic review. *PLoS ONE,* 2015; 10(3): e0119331. doi:10.1371/journal.pone.0119331.

[8] Royal college of Nursing. *Standards for Assessing, Measuring and Monitoring Vital Signs in Infants, Children and Young People,* 2017: p11.

[9] Cretikos, Bellomo, Hillman, Chen, Finfer, Flabouris. Respiratory rate: the neglected vital sign. *MJA,* 2008; 188:657-659.

[10] Jubran. Pulse Oximetry. *Critical care,* 2015; 19:272

[11] Renier W, Buntinx F. Pulsoxymetrie in de huisartsenpraktijk. Heeft het een invloed op het beleid? *Huisarts Nu,* 2010;39(5):198-204

[12] Pickard, Walter, Ansermino. Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? *Anesth Analg*, 2011; 113:120-123.

[13] Andries, Stroobrandt, De Cock, Sinnaeve, Verdonck. *ECG uit of in het hoofd*, 2012; 4e druk, p90.

[14] ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart *Journal*, Volume 31, Issue 19, 1 October 2010, Pages 2369–2429

[15] Vincent. Understanding cardiac output. *Critical Care,* 2008; 12:174, p1-3.

[16] Jochems, Joosten. *Coelho zakwoordenboek der geneeskunde*, 29ste druk. 2009.

[17] Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med,* 2015;163:768-77.

[18] Peetermans. Infectieziekten. *Katholieke universiteit Leuven, faculteit geneeskunde, afdeling algemene inwendige geneeskunde*, 2012; p13-14.

[19] Chou et al. Glasgow coma scale for field triage of trauma: a systematic review. *Agency for Healthcare Research and Quality (US),* 2017; 16(17)-EHC041-EF.

[20] Mazzeo, Monaca, Leo, Vita, Santamaria. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011; 55: 797-811.

[21] UZ Leuven Labo referentiewaarden. *UZ Leuven*, 2016; [ONLINE opgezocht op 27/09/2017] https://w1.uzleuven.be/labo/LAG/LAG_Referentiewaarden/index.html?3019.html

[22] Mathieu, Decallonne, Vanderschueren, Van der Schueren. Endocrinologie. *Katholieke universiteit Leuven, faculteit geneeskunde achtste uitgave*, 2013; 26-47.

[23] Williams, Tohira, Finn, Perkins, Kwok. The ability of early warning scores (EWS) to detect critical illness in the prehospital setting: A systematic review. *Resuscitation*, 2016; 102:35-43.

[24] Rinicare PRIME (Pre-hospital Information and Monitoring E-system). Rinicare Ltd, Lancaster, UK
[online 23/2/2018] http://rinicare.com/r-d/item/2-rinicare-prime-pre-hospital-information-and-monitoring-e-system
[online 23/2/2018] http://gtr.rcuk.ac.uk/projects?ref=710460

[25] CONTEC HMS 7500. Qinhuangdao, Hebei Provice, PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
[online 27/02/2018]
http://www.contecmed.com/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=265&category_id=16&option=com_virtuemart&Itemid=607

[26] Renier WS, Erard K, Sabbe M, Hubloue I, Verbakel JY, Aertgeerts B, Buntinx F. Analytical accuracy of the handheld PICO® monitoring device during emergencies. *Submitted*.

[27] CheckMe Pro VIATOM. Shenzhen Viatom Technology Co., Ltd. PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA.
[online 27/2/2018] https://www.viatomtech.com/checkme-pro

[28] HeartScan HCG-801 ECG Monitor, OMRON. Hoofddorp, Nederland. [online 27/2/2018] https://www.omron-healthcare.com/nl-be/products/electrocardiograph#

[29] Renier, Geelen, Steverlynck, Wauters, Aergeerts, Verbakel, Vanbrabant, Gillet, Sabbe, Buntinx. Can the heartscan be used for diagnosis and monitoring of emergencies in general practice? *Acta Cardiology*, 2012; 67(5): 525-531.

[30] Experteninterviews en ONLINE gezocht op 27/9/2017, Google, pubmed, Medicalexpo.com, Ebay.com, Welchallyn.com: Zoektermen: portable vital signs monitor, vital sign(s) monitor, Heart scan.

[31] FibriCheck, Qompium NV, Hasselt, België. [Online 27/2/2018]
https://fibricheck.com/https://fibricheck.com/

[32] Kardia AliveCor, Mountain View, California [online 27/2/2018] https://www.alivecor.com/
Klinische studies [online 27/2/2018] https://www.alivecor.com/research/

[33] Cools, Market, Omey, Stohr, Degryse. M-Health: evaluatiecriteria en studiecentrum voor mobiele gezondheidsapplicaties. *Faculteit Geneeskunde KU Leuven,* 2015.

[34] Alexander, Minhajuddin, Joshi. Comparison of smartphone application-based vital sign monitors without external hardware versus those used in clinical practice: a prospective trial. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2017; 31:825-831.

[35] Staessens. Bloed en bloedsomloop: Hartziekten, hoofdstuk Hypertensie. *Katholieke Universiteit Leuven, faculteit geneeskunde,* 2013; p1-3.

[36] Chung, Chen, Alexander, Cannesson. Non-invasive continuous blood pressure monitoring: a review of current applications. *Frontiers of Medicine*, 2013; 7(1):91-101.

[37] CNAP, CNSystems Group, Graz, Oostenrijk. [online 27/2/2018]
http://www.cnsystems.com/innovation/hemodynamic-optimization/cnap-blood-pressure

[38] Finapres, Finapres Medical Systems B.V., Enschede, Nederland [online 27/2/2018]
http://www.finapres.com/home

[39] Kim, Lilot, Sidhu, Rinehart, Yu, Canales, Cannesson. Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: A systematic Review and meta-analysis. *Anesthesiology,* 2014; 120:1080-1097.

[40] Alian, Shelley. Photoplethysmography. *Best practice and research clinical anaesthesiology*, 2014; 28:395-406.

[41] Lakhal, Martin, Faiz, Ehrmann, Blanloeil, Asehnoune, Rozec, Boulain. The CNAP Finger cuff for Noninvasive beat-to-beat monitoring of arterial blood pressure: an evaluation in intensive care unit patients and a comparison with 2 intermittent devices. *Anesthesia & Analgesia,* 2016; 123(5):1126-1135.

[42] Gao, Olivier, Mukkamala. Comparison of noninvasive pulse transit time estimates as markers of blood pressure using invasive pulse transit time measurements as a reference. *Physiological Reports,* 2016; 4(10): 1-7

[43] Westenberg, Poelgeest, steendijk, Grotenhuis, Jukema, Roos. Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation: a validation study with verlocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *Journal of cardiovascular magnetic resonance,* 2012; 14(2): 1-10

[44] Allen, Murray. Age-related changes in peripheral pulse timing characteristics at thee ars, fingers and toes. *Journal of Human Hypertension*, 2002; 16:711-717.

[45] Lokharan, Lokesh Kumar, Harish Kumar, Kayalvizhi, Aryalekshmi. Measurement of Pulse Transit Time (PTT) using Photoplethysmography. *The 16th international conference on biomedical engineering,* 2017; 61: 130-134.

[46] Zhang, Gao, Xu, Olivier, Mukkamala. Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time as a marker of blood pressure. *Journal of Applicable Physiology*, 2011; 111:1681-1686.

[47] Martin, Carek, Kim, Ashouri, Inan, Hahn, Mukkamala. Weighing scale-based pulse transit time is a superior marker of blood pressure than conventional pulse arrival time. *Nature scientific reports*, 2016; 6(39273):1-8

[48] Muehlsteff, Ritz, Drexel, Eickholt, Carvalho, Conceiro, Kelm, Meyer. Pulse Arrival Time as surrogate for systolic blood pressure changes during impending neurally mediated syncope. *The 34th annual international conference of the IEEE EMBS, San Diego, California USA*, 2012; 4283-4286.

[49] NEXUS MKII productinformatie: Opgezocht ONLINE op 29/09/2017.
http://www.mindmedia.info/CMS2014/nl/producten/systemen/nexus-10-mkii

[50] CNAP CNS-systems productinformatie: Opgezocht ONLINE op 02/10/2017.
http://www.cnsystems.com/innovation/hemodynamic-optimization/cnap-blood-pressure

[51] Bland, Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet,* 1986; i:307-310

[52] Odor, Bampoe, Cecconi. Cardiac output monitoring: Validation Studies – how results should be presented. *Curr Anesthesiol Rep*, 2017; 7:410-415.

[53] Altman, Bland. Measurement in Medicine: The analysis of method comparison studies. *The statistician*, 1983; 32:307-317

[54] Basseville, Nikiforov. Detection of abrupt changes: theory and application. *Prentice-Hall Inc*, 1993; 1-20

[55] The R foundation for statistical Computing. Vienna Austria. [Online] https://www.r-project.org/foundation/. Gratis beschikbaar. Open source.

[56] O'Brien, Waeber, Parati, Staessens, Myers. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European society of hypertension. *BMJ,* 2001; 322:531-536.