

Smart materials ter ondersteuning van een falend hart

J. van Loon
J.M. Luinstra

I.M.W. Schrader
F.M.A. van der Velden

Medisch begeleider:
Technisch begeleider:
Procesbegeleider:

Dr. S.A.M. Said
Dr. Ir. J.M.J. Paulusse
O.A. Mennes Bsc.

24-06-2015

Abstract

In de westerse wereld heeft elk individu ouder dan 55 jaar en kans van 30,2% om in zijn resterende levensjaren hartfalen te ontwikkelen. Vijf jaar nadat de diagnose hartfalen is gesteld, is slechts 35% van de patiënten nog in leven. Momenteel is er voor patiënten met ernstig hartfalen zonder geleidingsstoornis, behalve harttransplantatie, geen interventie beschikbaar die de oorzaak van de klachten aanpakt. Gedurende dit onderzoek is er uitgezocht wat de mogelijkheden zijn voor een mechanisch hulpmiddel op basis van een geheugenmetaal, FLEXINOL®, om het hart te ondersteunen in zijn functie. Er zijn meerdere prototypes ontwikkeld en getest. Het FLEXINOL® met een diameter van 0,15 mm bleek niet genoeg kracht te kunnen leveren om een volume verplaatsing te realiseren. Flexinol van 0,38 mm heeft in dit onderzoek bewezen dat het wel in staat is om een aanzienlijk volume te verplaatsen. Het ziet er naar uit dat een mechanisch hulpmiddel met Flexinol als actuator een veelbelovende nieuwe interventie voor patiënten met vergevorderd hartfalen zou kunnen zijn. De grote patiëntengroep en waargenomen contractiele eigenschappen van de prototypes moedigen aan tot meer onderzoek.

Dankwoord

Wij willen in dit dankwoord ons richten tot allen die geholpen hebben met het tot stand komen van deze Multi Disciplinaire Opdracht.

Speciale dank aan onze medisch en technisch begeleider, Salah Saïd en Jos Paulusse, voor de leuke opdracht en hun begeleiding tijdens dit onderzoek.

Daarnaast willen we onze procesbegeleider, Onno Mennes, bedanken voor de tips en hulp met onze leerdoelen.

Ook willen we graag M.J.K. Ankone, Ir. G.J. Brinks, Dr. A.M. Leferink en Prof. Dr. F.W. Prinzen bedanken voor het delen van hun expertise en het beantwoorden van onze vragen.

Inleiding

Het hart heeft als functie het bloed in het lichaam rond te pompen. Bij hartfalen kan het hart zijn functie niet meer goed uitvoeren. Hartfalen wordt gedefinieerd als een geheel aan symptomen in combinatie met een structurele afwijking. De symptomen worden voornamelijk veroorzaakt doordat er niet voldoende zuurstofrijk bloed in de circulatie terecht komt. Deze symptomen kunnen variëren van benauwdheid in rust of bij inspanning, oedeem tot depressie.^{4,5}

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat slechts 35% van de patiënten, vijf jaar na diagnose nog in leven is. Een individu van 55 jaar of ouder heeft 30,2% kans om hartfalen te ontwikkelen in de resterende levensjaren.³

Om een objectief oordeel te geven over het functioneren van het hart en om een diagnose en/of prognose te stellen bij patiënten met hartfalen, wordt er gebruik gemaakt van het begrip linkerventrikel ejectiefractie (LVEF). Als een patiënt een LVEF heeft van minder dan 35%, is er sprake van ernstig hartfalen.^{1,4}

Er zijn verschillende interventies die momenteel in het ziekenhuis worden toegepast bij patiënten met hartfalen. De meeste patiënten worden symptoom bestrijdend behandeld met medicatie. Voor patiënten waarbij hartfalen voornamelijk het gevolg is van een geleidingsstoornis zijn er speciale interventies beschikbaar. Om in aanmerking te komen voor een van deze interventies moet een patiënt aan zeer specifieke eisen voldoen. Daardoor is er een grote groep patiënten die niet in aanmerking komen voor deze interventies.⁶ Als een patiënt geen baat heeft bij een van de conventionele behandelmethoden komt deze dikwijls in aanmerking voor een harttransplantatie. Op moment van schrijven is er voor een grote groep patiënten hierdoor na diagnostisering geen mogelijkheid tot een goede behandeling.

Het is zeer wenselijk dat er voor deze groep patiënten een interventie beschikbaar komt waarbij de oorzaak van de symptomen, de verlaagde ejectiefractie, wordt behandeld. Het is theoretisch mogelijk dat met behulp van een mechanisch hulpmiddel de ejectiefractie op dusdanige wijze verhoogd wordt dat de symptomen noemenswaardig afnemen. Om dat te realiseren moet het mechanische hulpmiddel in staat zijn om een volumeverplaatsing te veroorzaken die overeenkomt met het tekort aan ejectiefractie die de patiënt ondervindt.

Om erachter te komen wat de mogelijkheden zijn voor deze patiëntengroep is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

Wat zijn de mogelijkheden voor een mechanisch hulpmiddel,
bestaande uit FLEXINOL® onder invloed van een elektrisch signaal,
om de ejectiefractie te verhogen bij patiënten met systolisch hartfalen (HF-REF)
die in aanmerking komen voor een harttransplantatie?

FLEXINOL® is een Shape Memory Alloy (SMA) dat bestaat uit een Nikkel-Titanium legering. Dit metaal kan een vormverandering of verkorting ondergaan onder invloed van een temperatuurverschil. Door de bewezen functionaliteit in vasculaire toepassingen en de (manipuleerbare) eigenschappen lijkt FLEXINOL® een veelbelovende kandidaat te zijn om als actuator voor een mechanisch hulpmiddel te dienen.⁷

Om tot een antwoord te komen op onze onderzoeksvraag, zal er eerst een literatuurstudie gedaan worden naar het cardiovasculaire systeem, de principes achter de ejectiefractie en FLEXINOL®. Gebaseerd op de literatuurstudie zal er een eisenlijst opgesteld worden en zullen er meerdere prototypes ontworpen worden. Deze zullen uiteindelijk getest worden op een fantoom. Met de kennis opgedaan tijdens de literatuurstudie en de resultaten van de experimenten met de prototypes

op het fantoom hopen wij, naast een goed overzicht te geven van de huidige situatie met betrekking tot hartfalen, een antwoord te kunnen geven op onze onderzoeksvraag. In de discussie zal er aandacht besteed worden aan de aanbevelingen voor verder onderzoek.

Leeswijzer

Dit verslag is opgedeeld in 13 hoofdstukken en 5 bijlages.

In de hoofdstukken 1 tot en met 4 zal er door middel van literatuuronderzoek meer informatie worden gegeven over respectievelijk het hart, hartfalen, ejectiefractie en FLEXINOL®. Aan de hand van de opgedane kennis uit het literatuuronderzoek is er een eisenlijst uitgewerkt. Deze is te lezen in hoofdstuk 5. Daarnaast zijn er met de opgedane kennis prototypes en een testomgeving ontworpen. Aan de hand van beelden en een schriftelijke toelichting staat dit respectievelijk beschreven in hoofdstuk 6 en hoofdstuk 7. De prototypes in hoofdstuk 6 zijn zo ontworpen dat ze in of op het hart geïmplantéerd zouden kunnen worden. Met deze insteek wordt er in hoofdstuk 7 besproken hoe de prototypes ontwikkelt zijn zodat ze zo veel mogelijk overeen komen met de ontwerpen uit hoofdstuk 6 maar ook te testen zijn. Vervolgens zal er in hoofdstuk 8 de resultaten getoond worden. Hoofdstuk 9 zal in het teken staan van het evalueren van de resultaten. Hierin wordt besproken wat de veelbelovende en tegenvallende resultaten zijn. Daarnaast wordt er verklaard waarom dit zo is. Hoofdstuk 10 zal in het teken staan van het beantwoorden van de hoofdvraag. Aan de hand van de deze evaluatie wordt er een conclusie getrokken. In hoofdstuk 11, de discussie, zullen naast de aanbevelingen ook de consequenties voor de toekomst en klinische relevantie omschreven worden. Als laatste worden hoofdstuk 12 en 13 gevuld met een nawoord en bronvermelding. In de bijlage is een woordenlijst terug te vinden voor eventuele moeilijke woorden. Voor de oplettende lezer wordt er benadrukt dat er door het gehele verslag verwezen wordt naar FLEXINOL® door Flexinol.

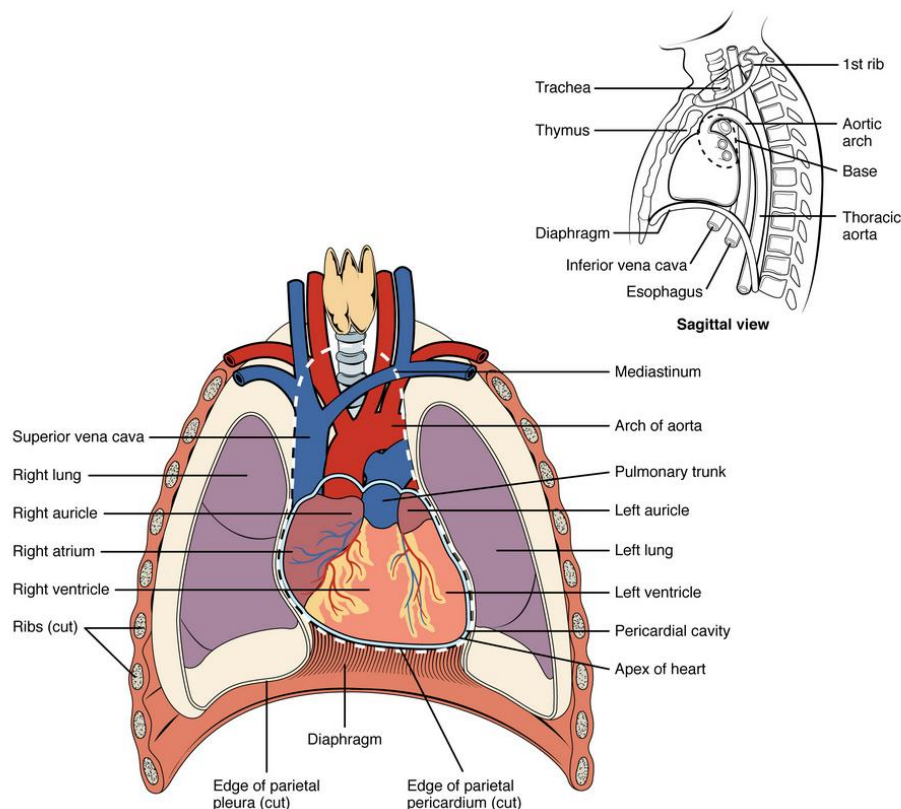
Inhoudsopgave

1. Anatomie en fysiologie van het hart	8
2. Hartfalen	10
2.1. Symptomen	11
2.2. Diagnose	11
2.3. Behandeling	12
2.4. Epidemiologie	13
3. Ejectiefractie	16
4. Flexinol als actuator	20
5. Gestelde eisen aan het mechanisch hulpmiddel	22
6. Mogelijke ontwerpen	23
6.1 Prototype 1: PaP - Pull and Pace	24
6.2 Prototype 2: Patch~Pleister	26
6.3 Prototype 3: CardiRing	27
6.4 Prototype 4: CardiPush	28
6.5 Prototype 5: CardiCap	29
7. Testomgeving	31
7.1. Benodigdheden	31
7.2. Werkwijze	31
7.2.1. Aansluiting voeding op prototypes	32
7.3. Meetvariabelen	32
7.4. Prototypes	33
8. Resultaten	34
8.1.1 Prototype 1: PaP - Pace and Pull	34
8.1.2. Prototype 2: Patch~Pleister	34
8.1.3. Prototype 3: CardiRing	34
8.1.4. Prototype 4: CardiPush	35
8.1.5. Prototype 5: CardiCap	36
8.2. Vervolgtesten	36
8.2.1. Prototype 3: CardiRing	36
8.2.2. Prototype 4: CardiPush	37
8.2.3. _Prototype 5: CardiCap	37
9. Evaluatie	38

10. Conclusie	40
11. Discussie	41
12. Nawoord.....	43
13. Bronvermelding.....	44
Bijlagen	47

1. Anatomie en fysiologie van het hart

Het hart heeft als functie om het bloed in het lichaam rond te pompen. Door de spiervezels die zich in het hart bevinden kan het contraheren en zorgt zo voor een stroming in de bloedsomloop. Het hart is iets groter dan een vuist en ligt in de thorax, in het mediastinum tussen de longen. Het pericard, een taai ondoorzichtig vlies, omgeeft het hart en wordt ook wel het hartzakje genoemd. Het hart, zoals te zien is in Figuur 1.1, ligt achter het borstbeen en grenst aan het diafragma. Het dorsale deel van het hart ligt dicht tegen de ruggegewels aan. De rechterkant van het hart ligt iets naar voren en de linkerkant naar achter in het lichaam. De hartpunt, oftewel de apex, ligt links van het borstbeen ter hoogte van de vierde en vijfde rib. De vena cava inferior en superior, de aorta en de longslagader liggen aan de bovenkant van het hart. Dit wordt de basis van het hart genoemd, deze ligt ter hoogte van de derde rib.⁸

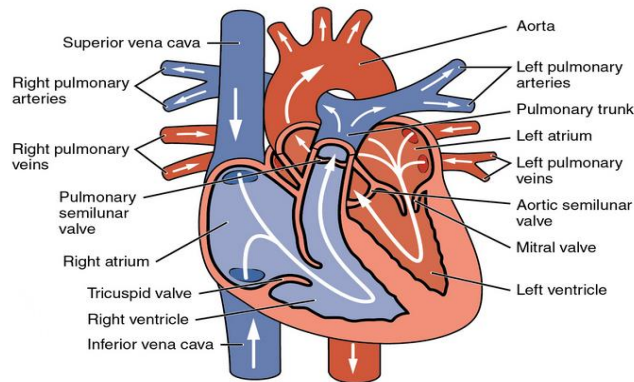


Figuur 1.1: Ligging van het hart in de thorax⁸

De gemiddelde afmetingen van het hart zijn als volgt: 12 cm lang, 8 cm breed en 6 cm diep. De afmetingen van het hart kunnen per individu sterk verschillen. Een vrouwenhart weegt minder dan een mannenhart, namelijk ongeveer 250-300 gram en een mannenhart ongeveer 300-350 gram. Het hart kan vergroot zijn, bijvoorbeeld wanneer een persoon intensief sport of ziek is.⁸ Het totale gemiddelde bloedvolume is 5L, hiervan bevindt 360 mL zich in het hart aan het eind van de diastole.⁹ Het linkerventrikel bevat op dat moment 120 mL.¹⁰

In het hart bevinden zich vier ruimtes, twee atria (boezems) en twee ventrikels (kamers). De stroomrichting van het bloed, zoals te zien is in Figuur 1.2, gaat als volgt: het zuurstofarme bloed wordt in het rechteratrium gepompt via de vena cava inferior en superior. Vanuit het rechteratrium wordt het bloed in het rechterventrikel gepompt. Het zuurstofarme bloed wordt vervolgens in de

longaderen gepompt. Na gasuitwisseling in de longen belandt het zuurstofrijke bloed via de longvenen in het linkeratrium. Vanuit het linkeratrium wordt het zuurstofrijke bloed in het linkerventrikel gebracht waarna het via de aorta door het gehele lichaam wordt gepompt. Zuurstof en verschillende voedingsstoffen worden uitgewisseld tegen koolstofdioxide en afvalstoffen. Vervolgens wordt het bloed teruggebracht naar het rechteratrium via de vena cava superior of inferior en begint de cyclus opnieuw.⁸



Figuur 1.2: De stroomrichtingen van het bloed⁸

De hartcyclus is in te delen in de systole en diastole. Gedurende de systole wordt het bloed dat zich in de ventrikels bevindt terug het lichaam in gepompt en ondertussen vullen de atria zich met bloed. Gedurende de diastole ontspant het hart zich en komt er bloed vanuit de atria in de ventrikels. Bij een hartfrequentie van 75 slagen per minuut is de cyclusduur 800 msec waarvan de systole 270 msec duurt en de diastole 530 msec in beslag neemt.

De contractie van het hart gebeurt onder invloed van een elektrische puls die over het hart loopt. De puls wordt opgewekt in de sinoatriale (SA) knoop, dit zijn geleidende cellen in het hart. Vervolgens loopt de stroom naar de atrioventriculaire (AV) knoop in het rechteratrium. Dan loopt de puls door de bundel van His, welke in het septum tussen de ventrikels ligt. Deze bundel splitst in het septum in twee bundels. Deze twee bundels gaan vanaf de hartpunt ieder hun eigen weg, de linker bundel loopt logischerwijs over het linkerventrikel en de rechter bundel loopt over het rechterventrikel. Doordat de stroom eerst over de hartpunt gaat en daarna over de ventrikels loopt zorgt dit ervoor dat de hartpunt eerst contraheert en de ventrikels daarna het hart verder leeg pompen.¹¹ Opvallend aan de contractie is dat er een draaiende beweging van het hart plaatsvindt.¹²

2. Hartfalen

Hartfalen is een combinatie van verschillende symptomen die ontstaan door een verandering in één of meerdere structuren van het hart. Hierdoor ontstaat een verminderde pompfunctie en neemt de ejectiefractie (EF) af. Dit zorgt er vervolgens voor dat er niet voldoende zuurstofrijk bloed wordt rondgepompt in het lichaam. ^{1,4,13,14}

De ejectiefractie is het percentage bloed dat uit de ventrikels wordt gepompt in verhouding met het totale volume bloed wat aanwezig is in het hart.¹ In hoofdstuk 3 wordt hier dieper op ingegaan.

Er kan sprake zijn van systolisch, diastolisch of een combinatie van systolisch en diastolisch hartfalen (zie tabel 1). Ongeveer 50% van de patiënten met hartfalen valt in de groep met HF-REF. Er zijn verschillende oorzaken bekend voor HF-REF, waaronder coronaire hartziekten (CAD), ontstekingen, infecties, alcoholgebruik, genetische aanleg of medicatie. Daarnaast hebben patiënten met diabetes, chronische longaandoeningen en/of hoge bloeddruk een verhoogde kans op hartfalen. ^{1,4}

Bij HF-PEF is er geen verminderde ejectiefractie, maar kan de hartspier zich niet goed ontspannen.¹⁵

Tabel 2.1: Omschrijving systolisch, diastolisch hartfalen of een combinatie hiervan¹³

Classification	EF (%)	Description
I. Heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF)	≤ 40	Also referred to as systolic HF. Randomized controlled trials have mainly enrolled patients with HF-REF, and it is only in these patients that efficacious therapies have been demonstrated to date.
II. Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF)	≥ 50	Also referred to as diastolic HF. Several different criteria have been used to further define HF-PEF. The diagnosis of HF-PEF is challenging because it is largely one of excluding other potential noncardiac causes of symptoms suggestive of HF. To date, efficacious therapies have not been identified.
a. HF-PEF borderline	41-49	These patients fall into a borderline or intermediate group. Their characteristics, treatment patterns, and outcomes appear similar to those of patients with HF-PEF.
b. HF-PEF improved	> 40	It has been recognized that a subset of patients with HF-PEF previously had HF-REF. These patients with improvement or recovery in EF may be clinically distinct from those with persistently preserved or reduced EF. Further research is needed to better characterize these patients.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen chronisch en acuut hartfalen. Chronisch hartfalen houdt in dat de patiënt al langere tijd symptomen heeft van hartfalen. Wanneer een patiënt behandeld is en de symptomen minstens een maand niet veranderen wordt hij/zij stabiel genoemd.¹

Deze patiënten kunnen na verloop van tijd plotseling verslechteren, dan wordt dit beschreven als gedecompenseerd. Hartfalen kan ook acuut ontstaan. De klachten en symptomen kunnen aanhouden of verminderen, dit laatste gebeurt wanneer de patiënt kan compenseren. De symptomen zijn dan minder zichtbaar of verminderen zelfs, maar de oorzaak van de symptomen (de disfunctie) blijft. Er blijft dus een grote kans op decompensatie. Aandoeningen die effect hebben op de contractie en de samenwerking tussen de ventrikels kunnen leiden tot een acute decompensatie.¹

2.1. Symptomen

De symptomen die kenmerkend zijn voor hartfalen staan beschreven in tabel 2. De meest voorkomende symptomen van hartfalen zijn kortademigheid en vermoeidheid. Daarnaast hebben patiënten vaak last van vochtretentie (zoals perifeer oedeem), crepitaties in de longen en een verhoogde centraal veneuze druk.¹

Er kan in ernstige gevallen een tachycardie of tachypneu worden vastgesteld.⁴

Veel symptomen zijn niet specifiek voor hartfalen, waardoor hartfalen moeilijk te onderscheiden is van andere medische aandoeningen. Vooral de symptomen die veroorzaakt worden door natrium- en waterretentie zorgen voor een verkeerde diagnose, maar deze zijn dikwijls goed te behandelen met diuretica.¹

Er is ook een classificatie van hartfalen gemaakt door de New York Heart Association (NHYA). Hierbij wordt hartfalen ingedeeld in vier verschillende klassen aan de hand van de ernst van de symptomen, deze is terug te vinden in tabel 2.^{1,8}

Tabel 2.2: De classificatie van hartfalen omschreven door NHYA¹

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

2.2. Diagnose

De diagnose hartfalen wordt gesteld aan de hand van een uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek, verschillende beeldvormende onderzoeken en laboratoriumtesten. Omdat er veel verschillende symptomen zijn voor hartfalen moeten er meerdere onderzoeken gedaan worden.^{4,13} Zie bijlage 1 voor een volledig beeld van diagnostische testen.

De meest gebruikte testen om hartfalen te diagnosticeren zijn de echocardiografie en het electrocardiogram (ECG). Tijdens de echo is er de mogelijkheid om te kijken naar het volume en de functie van de ventrikels, de ejectiefractie, de wanddikte en de hartklep functie.

Met de ECG wordt het hartritme en de elektrische geleiding van het hart in beeld gebracht en kan dus bepaald worden of er sprake is van een blokkade in de geleiding.¹

Wanneer de uitkomsten van de eerder genoemde testen geen duidelijkheid geven, kan er biochemisch en/of bloedonderzoek gedaan worden. Hierbij wordt de concentratie ANP (atriaal natriuretisch peptide) gemeten en gekeken naar RAAS (Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem), wat informatie geeft over de nierfunctie.¹

ANP is een hormoon dat afgegeven wordt door de atria van het hart wanneer er een verhoogde druk wordt gedetecteerd. ANP veroorzaakt een vermindering in de natrium terugresorptie waardoor natrium, en dus tevens water, uitgescheiden wordt en de bloeddruk zal dalen.¹⁶

RAAS is een systeem dat geactiveerd kan worden bij hartfalen, hoe dit werkt is in terug te vinden in bijlage 2.¹

Door middel van neurohumorale activering zoals RAAS en het sympatisch zenuwstelsel, kan het lichaam de systolisch disfunctie compenseren. Dit principe veroorzaakt veel symptomen en klachten waaraan hartfalen te herkennen is.¹ De basis van veel behandelmethoden is gebaseerd op het onderbreken van één of twee van de bovengenoemde processen.¹

2.3. Behandeling

Voor het behandelen van hartfalen kan gekozen worden voor medicatie, cardiale resynchronisatietherapie (CRT) en een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD). Wanneer de klachten verergeren en behandeling niet (meer) werkt, komt de patiënt in aanmerking voor een harttransplantatie.¹⁵ Wanneer welke behandeling wordt gegeven verschilt per patiënt en is geïllustreerd in bijlage 3.

Medicijnen hebben als doel de klachten van hartfalen te verminderen en werken enkel symptoombestrijdend. Met medicatie wordt gepoogd om de kwaliteit van leven te verbeteren en ervoor te zorgen dat de disfunctie niet verergert.¹

De meest gebruikte medicijnen voor hartfalen zijn drie neurohumorale antagonisten. De angiotensine converterend enzym inhibitor (ACE) of de angiotensine receptor blokker, bètablokkers en mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA). Daarnaast wordt er diuretica gegeven om van het overtollige vocht af te komen.^{1,15}

Wanneer de diagnose hartfalen is gesteld, wordt er meteen gestart met ACE inhibitors en bètablokkers. Beide hebben een gunstig effect op de EF en maken de kans op een hartinfarct kleiner. Een ACE inhibitor zorgt voor een onderbreking in het RAAS systeem, waardoor de bloeddruk daalt.¹⁵ ACE remmers hebben een nadelig effect op de nierfunctie, dus dit medicijn kan alleen gebruikt worden bij patiënten met een goede nierfunctie.

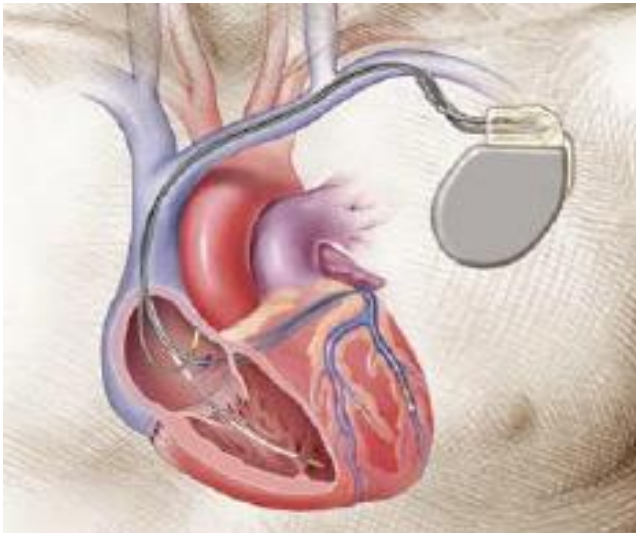
Bètablokkers blokkeren de bètareceptoren, dit zorgt voor een daling in de bloeddruk en een verlaging van de hartslag.¹⁵ Bètablokkers worden meestal gebruikt bij stabiele patiënten.

Mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA) beïnvloeden de water- en zoutregeling in het lichaam en zorgen voor een bloeddrukdaling.¹

Vaak worden er ook diuretica gegeven.^{1,15} Dit zorgt ervoor dat het overtollige vocht wordt afgevoerd en uit geplast.¹⁵ Klachten zoals oedeem en dyspneu worden hiermee verminderd. Er zijn verschillende diuretica beschikbaar en er moet per patiënt gekeken worden welke het meest geschikt is.¹

Naast medicijnen kan er een ICD of CRT geplaatst worden. Een ICD wordt gebruikt bij geleidingsstoornissen. Bij geleidingsstoornissen lopen de prikkels over het linker- en rechterventrikel ongelijk, waardoor deze niet gelijk contraheren. Dit veroorzaakt een verminderde pompfunctie en een verlaagde hartslag. De ICD geeft een schok om het hartritme te herstellen, dit zal hij echter alleen doen wanneer dit nodig is.¹⁵

Er zijn verschillende soorten ICD's, waar de CRT er één van is. In sommige gevallen wordt de CRT gebruikt om te voorkomen dat de klachten verergeren.¹⁷ Bij een ICD wordt alleen aan de rechterkant (atrium of ventrikel) een elektrode geplaatst, terwijl bij een CRT beide ventrikels door elektrodes worden gestimuleerd. De CRT bestaat uit een klein apparaat met een batterij en twee of drie geïsoleerde draden. De draden worden eerst geïmplantéerd en hebben als taak het signaal van het hart over te dragen naar het apparaat en wanneer het nodig is een elektrische puls van het apparaat naar het hart te sturen. Het CRT apparaat wordt aan de linkerkant van het lichaam onder het sleutelbeen geplaatst, net onder de huid (subcutaan) voor de borstspier of onder de borstspier (Figuur 2.1).^{15,16}



Figuur 2.1: Locatie CRT apparaat¹⁸

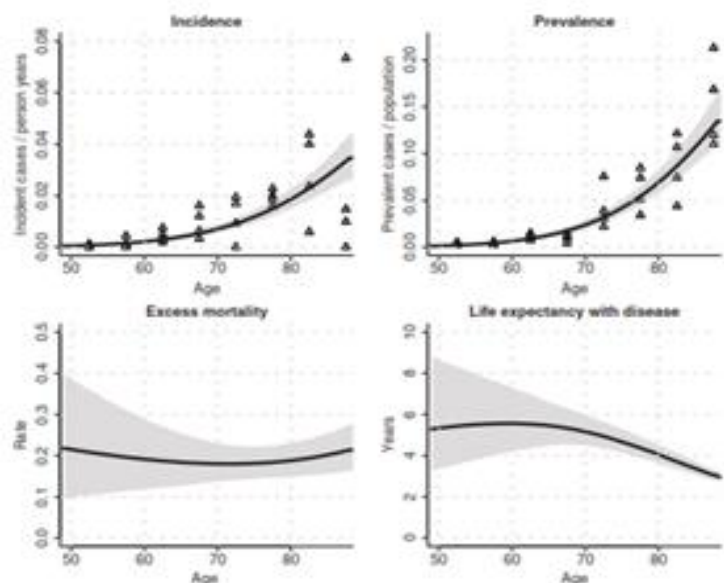
De behandeling die al jaren lang als de gouden standaard wordt beschouwd bij patiënten met vergevorderd hartfalen is een harttransplantatie.⁶ Als richtlijn wordt aangegeven dat harttransplantatie overwogen moet worden bij gemotiveerde patiënten met eindstadium hartfalen, ernstige klachten en verschijnselen, geen ernstige co-morbiditeit, en geen alternatieve mogelijkheden voor behandelingen.⁴ De patiëntengroep die het betreft vallen onder de NYHA-classificatie III en IV. Deze patiënten blijven symptomatisch, ondanks optimale medicamenteuze behandeling. Een harttransplantatie is op dit moment voor deze patiëntengroep de enige optie om symptoomvrij te worden.⁶

Sinds Christiaan Barnard op 3 december 1967 de eerste harttransplantatie uitvoerde in Kaapstad, Zuid-Afrika, is er weinig veranderd aan de chirurgische technieken waarmee een hart getransplanteerd wordt.¹⁹ De huidige technieken komen grotendeels overeen met de technieken die Richard Lower en Norman Shumway in 1960 hebben gepubliceerd.²⁰ Ondanks dat heeft deze interventie geen significante epidemiologische impact gehad. Dit is te wijten aan het consequente tekort aan donorharten.⁶

2.4. Epidemiologie

Er zijn verschillende methoden om de incidentie of prevalentie te benaderen. Wij zullen voor de volledigheid van gegevens, meerdere van deze methoden behandelen.

In een van de onderzoeken is de data over mannen met chronisch hartfalen verkregen via huisartsen en deze individuele patiëntspecifieke data samengevoegd om conclusies te kunnen trekken op landelijk niveau.²¹ Met behulp van deze data zijn berekeningen gemaakt die de mortaliteit en levensverwachting zouden moeten benaderen. De verzamelde data en de hiermee berekende regressies van levensverwachting in jaren en de mortaliteit zijn verwerkt in Figuur 2.2.²²

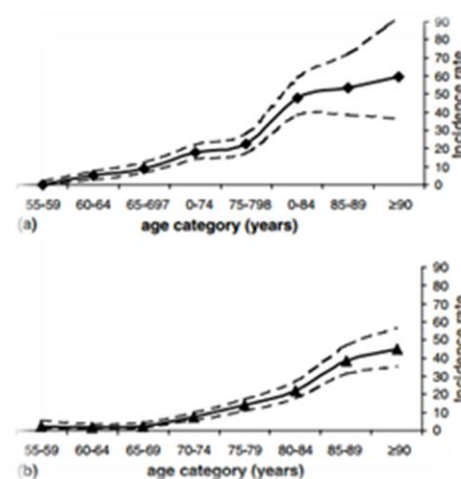


Figuur 2.2: Incidentie, prevalentie, levensverwachting in jaren en mortaliteit²²

Als de data van verschillende onderzoeken wordt gecombineerd, ligt de prevalentie van hartfalen, in de westerse landen, rond de 1 tot 2%. De bijbehorende incidentie ligt rond de 5 tot 10 per 1000 personen per jaar.²³

In de Rotterdam studie werd er onderzoek gedaan door middel van een prospectieve populatie-gebaseerde cohort studie waarbij 7983 deelnemers (>55 jaar) waren inbegrepen. De incidentie en prevalentie die in dit onderzoek werden gevonden lagen gemiddeld hoger dan die uit andere studies. Ook in dit onderzoek is duidelijk te zien dat de incidentie toeneemt bij een hogere leeftijdscategorie (Figuur 2.3).³

Van de 725 personen die hartfalen hebben ontwikkeld in de onderzoeksperiode, zijn er 445 patiënten overleden aan de gevolgen van hartfalen. De tijd tussen diagnose en overlijden varieerde hierbij tussen 1 dag en 9 jaar, met een mediaan van 2.1 jaar. De cumulatieve overleving na de eerste symptomen over verschillende tijdsperiodes staan in tabel 2.3.³ Hieruit blijkt dat van de personen die gediagnosticeerd zijn met hartfalen slechts 35% vijf jaar na diagnose nog in leven is.

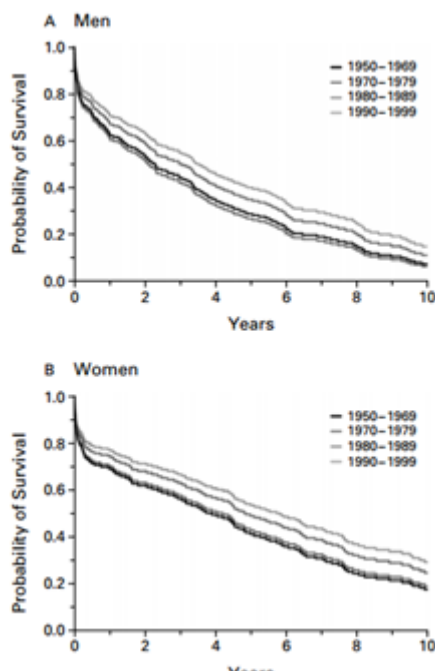


Figuur 2.3: Leeftijdsspecifieke cumulatieve incidentie bij mannen(a) en vrouwen(b)³

Tabel 2.3: Cumulatieve overleving³

Verstreken tijdsperiode	Cumulatieve overleving na de eerste symptomen	Standaardafwijking bij 95% BI
30 dagen	86%	83-88%
1 jaar	63%	59-66%
2 jaar	51%	47-55%
5 jaar	35%	31-39%

Een van de conclusies die uit de Rotterdam studie naar voren kwam was dat een individu van 55 jaar 30,2% kans heeft om hartfalen te ontwikkelen in de resterende levensjaren.³ Dat betekent grofweg dat van alle personen die nu 55 jaar zijn, 1 op de 3 hartfalen zal ontwikkelen.

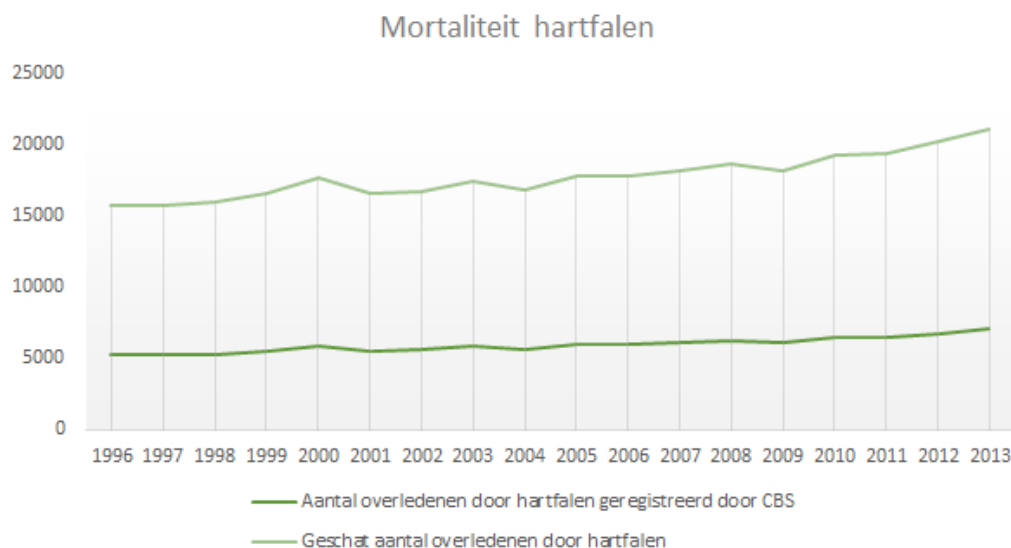


Figuur 2.4: Verandering van 'survival' rates van 1950 tot 1999²

Uit een 50 jaar durende cohortstudie blijkt dat de gemiddelde leeftijd waarop patiënten gediagnosticeerd worden met hartfalen rond de 80 jaar ligt met een standaardafwijking van 10,1 jaar, gemeten tussen 1990 en 1999.² Uit de data van 1950 tot 1969 is gebleken dat de incidentie en de bijbehorende gemiddelde leeftijd niet noemenswaardig veranderd is. De verschillen in incidentie van hartfalen tussen mannen en vrouwen komt hoogstwaarschijnlijk door de verschillende oorzaken. Bij vrouwen is hypertensie meestal de risicofactor terwijl er bij mannen vaker sprake is van een myocardiaal infarct. Doordat de medicatie en interventies voor hypertensie sterk zijn verbeterd, is er een afname in de incidentie bij vrouwen te zien in de periode van 1950 tot 1999. De 'survival rates' na diagnose van hartfalen is in de loop der tijd wel significant verbeterd, zoals te zien is in Figuur 2.4.²

Als er goed naar de statistieken gekeken wordt, is de kans groot dat de mortaliteit als gevolg van hartfalen sterk wordt onderschat. Zo ook als er in Nederland naar de data van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS) gekeken wordt (Figuur

2.5).²⁴ Het probleem ligt hierbij hoogstwaarschijnlijk dat hartfalen vaak niet als primaire doodsoorzaak wordt aangewezen. Dit is omdat bij hartfalen er vaak sprake is van co-morbiditeit. Als er naar de getallen van het CBS gekeken wordt, is er te zien dat sinds 1996 het aantal doden door hartfalen rond de 6000 ligt. Het daadwerkelijke mortality rate ligt waarschijnlijk drie keer zo hoog. Dit heeft als gevolg dat het gemiddelde aantal of life years lost als gevolg van hartfalen rond de 6,9 jaar ligt.²⁵



Figuur 2.5: Onderschatting van de mortaliteit met als oorzaak hartfalen

3. Ejectiefractie

Vanwege de hoge mortaliteit en complexe pathofysiologie van hartfalen, is er steeds meer vraag naar meetbare variabelen die meer informatie kunnen geven het functioneren van het hart.^{4,26} Als er meer informatie beschikbaar is over de overeenkomsten en verschillen tussen patiënten met hartfalen, kan deze informatie van groot belang zijn bij de diagnose en therapeutische interventies van patiënten met hartfalen.

De therapeutische interventie bij patiënten met hartfalen wordt vaak gebaseerd op de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF). Zo komen bijvoorbeeld alleen patiënten met een LVEF van 35% of minder in aanmerking voor CRT.⁴

De ejectiefractie (EF) is een parameter die gebruikt kan worden om de mate van hartfalen bij patiënten te bepalen. Meer specifiek gebruiken ze hier dikwijls de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) voor.¹ Bij gezonde personen zou de waarde van ejectiefractie boven de 55% moeten liggen.¹⁰ Bij systolisch hartfalen (HF-REF) is er sprake van een verminderde ejectiefractie, dikwijls met een EF < 35%.¹ Bij diastolisch hartfalen (HF-PEF) is er nauwelijks tot geen sprake van een verminderde LVEF.¹ De verschillen tussen HF-REF en HF-PEF met betrekking tot diagnostiek is te vinden in tabel 3.1.

Tabel 3.1 Verschillen tussen HF-REF en HF-PEF met betrekking tot diagnostiek¹

The diagnosis of HF-REF requires three conditions to be satisfied:
1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF ^a
3. Reduced LVEF
The diagnosis of HF-PEF requires four conditions to be satisfied:
1. Symptoms typical of HF
2. Signs typical of HF ^a
3. Normal or only mildly reduced LVEF and LV not dilated
4. Relevant structural heart disease (LV hypertrophy/LA enlargement) and/or diastolic dysfunction (see Section 4.1.2)

HF = heart failure; HF-PEF = heart failure with 'preserved' ejection fraction; HF-REF = heart failure and a reduced ejection fraction; LA = left atrial; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HF-PEF) and in patients treated with diuretics (see Section 3.6).

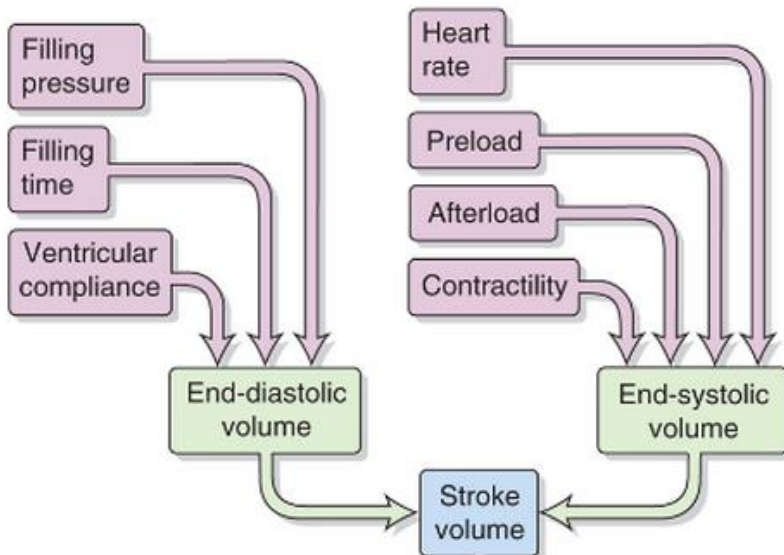
LVEF heeft een grote invloed op de prognose en daarom wordt er in het ziekenhuis vaak gekeken naar de LVEF bij patiënten met (verdenking op) hartfalen.^{4,1,10} Deze waarde helpt om een objectief oordeel te kunnen geven over de werking van het hart.¹⁰ Er zijn verschillende methoden om met behulp van beeldvormende technieken de LVEF en het linkerventrikelvolume te meten.^{4,27} Een van de mogelijkheden hiervoor is echocardiografie, wat in elk ziekenhuis mogelijk is.^{1,10} Echter wordt cardiovasculaire magnetische resonantie door de literatuur aangewezen als voorkeursmethode, voornamelijk vanwege de mogelijkheid tot het maken van 3D beelden en hogere beeldkwaliteit^{10,27}. Deze beeldvormende technieken zullen niet verder behandeld worden in dit onderzoek.

Als de ejectiefractie vanuit een technisch oogpunt bekeken wordt, is dit een dimensieloze waarde waarbij het slagvolume (SV) genormaliseerd wordt naar het einddiastolisch volume (EDV).¹⁰ Het slagvolume is gedefinieerd als de hoeveelheid bloed die in één cyclus de aorta in wordt gepompt, wat gelijk is aan het verschil tussen het einddiastolisch volume (EDV) en het eindsystolisch volume (ESV).

$$\text{Formule 1: } EF = \frac{SV}{EDV} = \frac{EDV - ESV}{EDV} = \frac{[mL]}{[mL]}$$

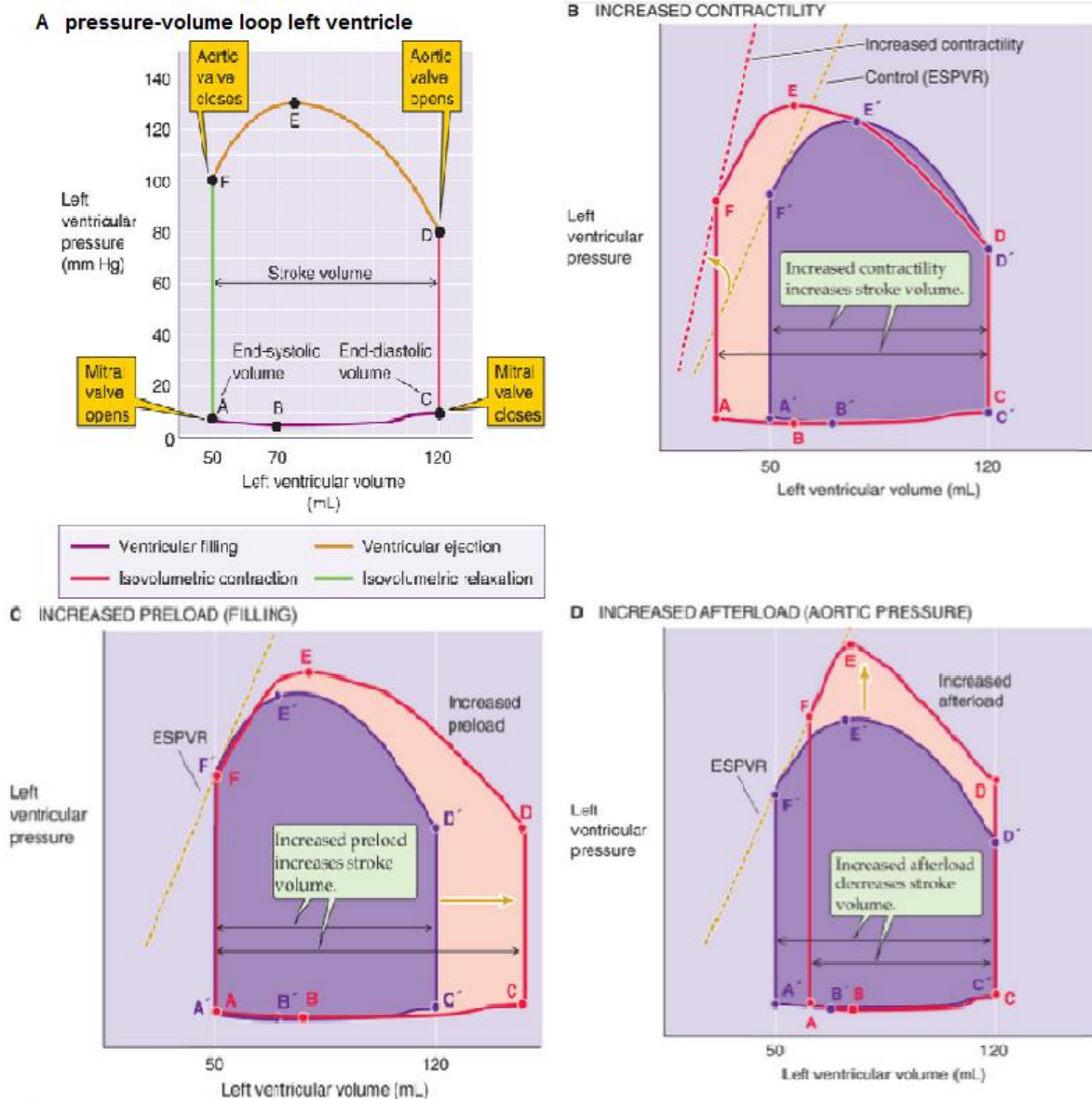
Het EDV wordt bepaald door meerdere variabelen; atriale druk, duur van diastole en compliantie van het ventrikel.

Het ESV wordt bepaald door het einddiastolisch volume (preload), gemiddelde systemische arteriële druk (afterload) en de contractiliteit van het hart. De contractiliteit van het hart hangt af van de hartslag, dus ook deze heeft indirect invloed op het ESV. Zie Figuur 3.1 voor een schematische weergave⁵



Figuur 3.1:3 Schematische weergave van het eind-diastolisch volume en eind-systolisch volume²⁸

Om inzicht te verkrijgen in de verbanden tussen deze variabelen en de ejectiefractie, wordt er in de kliniek vaak een grafiek gemaakt waarbij het volume in het linkerventrikel [mL] wordt uitgezet tegen de druk in het linkerventrikel (zie Figuur 3.2). Op verschillende momenten in de systole en diastole worden deze waarden gemeten en geplot in het diagram. In Figuur 3.2a is terug te vinden welk punt met welk moment van de cyclus correleert. Bij de Figuren 3.2b-d is te zien wat er met de grafiek gebeurt als de contractiliteit, preload of afterload toeneemt. De ejectiefractie kan uit deze afbeeldingen afgeleid worden tussen het verschil tussen de lijn AF en de lijn CD, afgemeten op de X-as.¹⁰



Figuur 3.2: Druk-volume curve van het linker ventrikel ¹⁰

Naast de ejectiefractie kan de werking van het hart ook beoordeeld worden op contractiliteit. Contractiliteit wordt beïnvloed door meerdere factoren en heeft zelf ook weer een grote invloed op andere variabelen. Om de contractiliteit in verschillende situaties of omstandigheden te omschrijven en benaderen wordt Starlings law gebruikt. ¹⁰

Starlings law: “The mechanical energy set free in the passage from the resting to the active state, is a function of the length of the fiber.” ¹⁰

Deze wet stelt dat de kracht die een spier kan leveren, afhangt van de lengte van de spiervezels vlak voor contractie. ¹⁰

Cardiale spiervezels bestaan uit myofibrillen, welke bestaan uit in serie gekoppelde sarcomeren. ²⁹

Sarcomeren zijn het primaire principe voor contractie van een spier. Een sarcomeer bestaat uit actine en myosine filamenten. In rusttoestand is er een gedeeltelijke overlapping van de myosine en actine filamenten. In contractietoestand zijn de verschillende filamenten in elkaar geschoven. Het principe

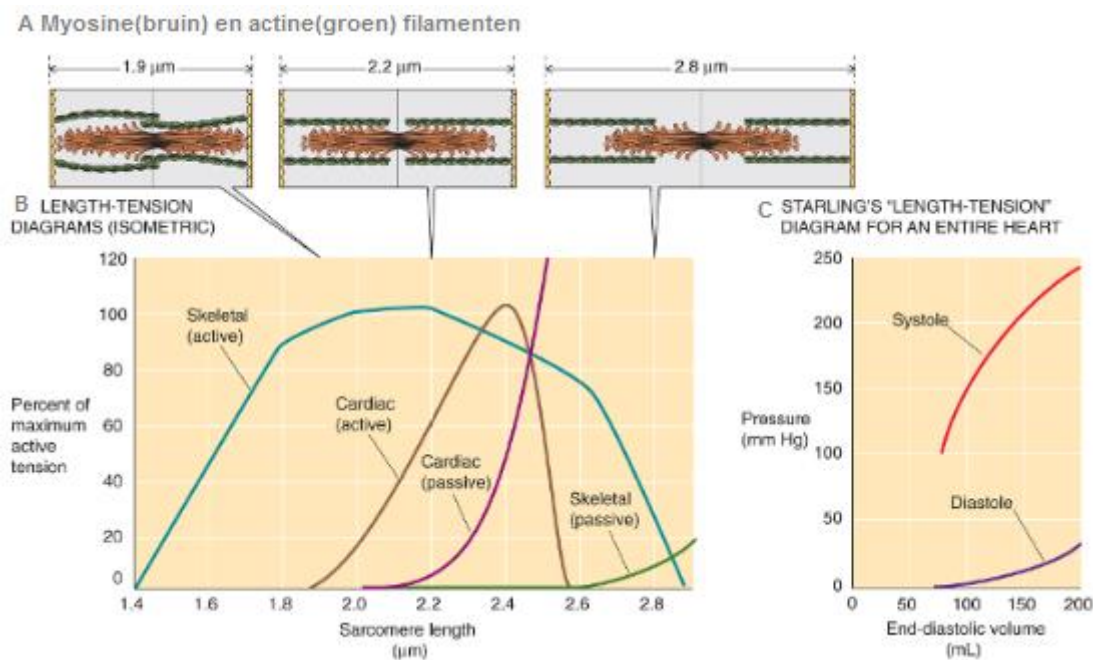
van contractie berust op het in- en uit elkaar schuiven van deze filamenten (zie Figuur 3.3a). Deze filamenten zelf ondergaan hierbij geen lengte- of diameterverandering.³⁰

De sarcomeerlengte heeft een grote invloed op de algehele spierlengte en andersom. De initiële lengte van het ventrikel die benodigd is om een bepaald SV te produceren hangt af van de structurele en functionele limieten van de sarcomeer.²⁹

De spanning die de individuele spiervezels ondervinden beïnvloed het vermogen om te contraheren. Het verband hiertussen kan benaderd worden als een optimumkromme (zie Figuur 3.3b,c).¹⁰

Als er sprake is van linkerventrikel dilatatie, neemt het ventriculaire volume toe en verlengt hij de spiervezels in de hartspier. Als deze lengte over het optimale punt heen is, heeft dit tot gevolg dat het hart meer mechanische energie moet leveren om hetzelfde slagvolume te behouden.¹⁰

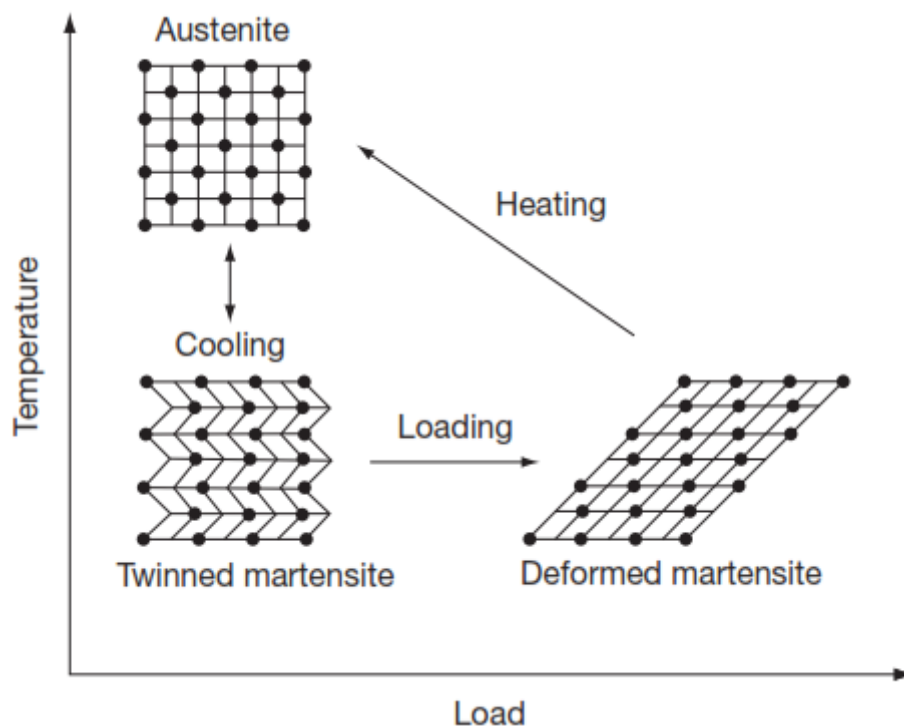
Om het hart te ondersteunen bij het behouden van hetzelfde slagvolume willen we gebruik maken van een mechanisch hulpmiddel bestaande uit Flexinol.



Figuur 3.3: Sarcomeren en de bijbehorende optimum kromme¹⁰

4. Flexinol als actuator

Flexinol is een geheugenmetaal (Shape Memory Alloy, SMA) bestaande uit een Nikkel-Titanium legering (NiTi).³¹ Een geheugenmetaal kan, wanneer het verwarmd wordt, terugkeren naar zijn originele vorm. Deze verwarming kan bij Flexinol gerealiseerd worden met een elektrische stroom.³¹⁻³³ Dit zorgt namelijk voor een temperatuurverhoging. De temperatuurverandering veroorzaakt een herstructurering in de interne kristalstructuur (zie Figuur 4.1) Met behulp van deze herstructurering kan een grote kracht geleverd worden.³⁴ Het belangrijkste werkingsmechanisme van Flexinol is dat het korter wordt. Flexinol kan 4% tot 5% uitgerekt worden en na verwarming weer terugkeren naar zijn originele lengte.³¹



Figuur 4.1: Herstructurering van de kristalstructuur⁷

De stroom die nodig is om Flexinol in 1 seconde terug te laten keren naar zijn originele vorm is afhankelijk van de diameter. Het aantal ampère dat nodig is bij verschillende diameters is te vinden in bijlage 2.

De temperatuur waarop Flexinol transformeert kan aangepast worden door te variëren in de Nikkel – Titanium verhouding. Bij 53% Nikkel ligt de transformatie temperatuur op -50°C en op 75°C bij 53% Titanium.³⁵ Volgens Dynalloy, de producent van Flexinol, bestaat het Flexinol dat wij gebruiken bestaat uit ongeveer 51% nikkel en 49% Titanium. Deze verhouding zorgt voor een transformatietemperatuur van 70°C

Uit een onderzoek van Bertacchini et al.³⁶ is gebleken het aantal transformatiecycli dat doorlopen kan worden toeneemt bij een toenemende nikkel concentratie. Wanneer het geheugenmetaal echter met een te grote kracht van twinned naar deformed martensite wordt gebracht neemt het aantal transformatiecycli dat doorlopen kan worden af.³⁷

Geheugenmetalen bestaande uit een Nikkel-Titanium legering zijn biocompatibel en worden momenteel onder andere gebruikt in cardiovasculaire stents.^{7,38} Het menselijk lichaam reageert niet met Flexinol omdat de hoeveelheden nikkel en titanium dat aan het bloed wordt afgegeven door een NiTi-legering verwaarloosbaar zijn bij een pH tussen de 4 en 7.5.³⁹ Aangezien menselijk bloed een pH heeft tussen de 7.35 en 7.45 is de nikkel afgifte verwaarloosbaar.⁴⁰

Het doel dat wij in gedachten hebben voor de actuator is ondersteuning bieden bij de pompfunctie van het hart zodat de ejectiefractie verhoogd wordt. De actuatorfunctie moet verwezenlijkt worden doordat het materiaal kan verkorten. Deze verkorting kan worden bereikt door een stroom door het Flexinol te laten lopen waardoor de temperatuur wordt verhoogd.

5. Gestelde eisen aan het mechanisch hulpmiddel

Om de beoogde functie van het prototype te verwezenlijken is onderstaande eisenlijst opgesteld.

Eisenlijst mechanisch hulpmiddel:

- Het mechanisch hulpmiddel moet extra volume kunnen verplaatsen.
Het slagvolume van een gezond hart ligt rond de 70ml. Patiënten met hartfalen hebben een slagvolume van ongeveer 36 ml en hebben dus een ondersteuning nodig om meer volume te kunnen verplaatsen.
- Het mechanisch hulpmiddel moet worden geactiveerd door elektrische puls die geleverd kan worden door de pacemaker.
Deze puls wordt geleverd met een 2,5 volt lithium-iodine batterij.
- Het mechanisch hulpmiddel moet aan het hart bevestigd kunnen worden.
Wanneer het hulpmiddel onjuist bevestigd is, kan het de pompfunctie tegenwerken in plaats van ondersteunen.
- De implantatie van het hulpmiddel moet een minimale belasting en risico voor de patiënt met zich meebrengen.
- Het mechanische hulpmiddel mag het hart en de omgeving niet beschadigen.
- Het mechanisch hulpmiddel mag niet te warm worden.
- Het gebruik van medicatie benodigd bij de interventie moet geminimaliseerd worden.
- Het mechanische hulpmiddel moet biocompatibel zijn.
- Het mechanisch hulpmiddel moet een minimale levensduur van 5 jaar hebben.
Dit houdt in dat hij 157.680.000 cycli moet kunnen maken, dit komt overeen met 60 slagen per minuut of een frequentie van 1 Hz. Één cyclus houdt in dat Flexinol vanuit zijn originele vorm uitgerekt wordt en vervolgens weer naar zijn originele vorm krimpt.

6. Mogelijke ontwerpen

Er zijn vele mogelijkheden voor prototypes van een mechanisch hulpmiddel met Flexinol als actuator. Tijdens brainstormsessies zijn er meerdere opties besproken. De prototypes die het meest veelbelovend leken zijn theoretisch uitgewerkt. Hierbij wordt kort uitgelegd wat de achterliggende gedachte is, ondersteund door een ontwerp-tekening. De nadruk wordt gelegd op de verschillen tussen de prototypes; er is opzettelijk gekozen om prototypes die onderling het meest variëren uit te werken. Op deze manier is er geprobeerd om de veelzijdigheid te waarborgen en geen mogelijke werkingsmechanismes uit te sluiten.

Tijdens het uitwerken van de praktische toepassingen van de prototypes kwamen er enkele termen, toepassingen en aannames naar voren die nog niet eerder besproken zijn. Deze zullen eerst kort worden behandeld zodat er bij de theoretische uitwerking van de prototypes geen onduidelijkheden bestaan.

Flexinol en warmte

Er wordt verwacht dat de totale warmteproductie van het mechanisch hulpmiddel hoger zal worden indien er meer Flexinol gebruikt wordt.

Human Fibrin Glue (HFG)

Humane fibrinelijm is tweecomponentenlijm en bestaat uit twee mengsels die worden samengevoegd op het moment van lijmen. In de compartimenten zit een substantie die bestaat uit een combinatie van verschillende stollingsproteïnen.

Deze proteïnen spelen een essentiële rol bij weefselherstel en stimuleren de formatie van nieuwe extracellulaire matrix.⁴¹

Polytetrafluorethyleen (PTFE)

PTFE is beter bekend als teflon⁴². We verwachten dat het mogelijk is om deze stof als opvulmateriaal te gebruiken. Op dit moment wordt het gebruikt in Gore-Tex™ hartpatches en grafts.⁴³ Hiervan weten we dat het de kracht en de druk aan kan die het hart kan leveren. Het is nog niet duidelijk of dit materiaal flexibel genoeg is.

Octopus-methode vs hart-long machine

Wanneer er materialen bevestigd moeten worden aan het hart, dan kan dit alleen wanneer het hart niet beweegt. Om dit te bewerkstelligen zijn er twee mogelijkheden.

Ten eerste kan er gebruik gemaakt worden van een hart-longmachine. Deze machine neemt de functie van het hart en de longen over. Het voordeel van deze techniek is dat het hart niet beweegt tijdens de operatie.⁴⁴ Het nadeel is dat deze techniek zeer belastend is voor de patiënt.

De tweede optie is gebruik maken van de octopus-methode. Bij de octopus-methode wordt er gebruik gemaakt van een apparaat dat zich vacuüm zuigt en zo het hart strak trekt. Hierdoor ligt het weefsel binnen het oppervlak van het apparaat stil. Deze methode wordt momenteel gebruikt bij een bypassoperatie.⁴⁵ De voordelen van deze methode ten opzichte van een hart-long machine zijn voornamelijk: sneller herstel en minder trauma.⁴⁶ Nadelig is dat het apparaat slechts kleine gebieden op het hart stil kan leggen. Hoogstwaarschijnlijk zal dit de duur van de operatie verlengen.

Pacemaker

Elk prototype is ontworpen om gestimuleerd te worden met een pacemaker. Aan de functie en locatie van de pacemaker zal niks veranderen in vergelijking met de huidige situatie.

Legenda tekeningen

In de ontwerptekeningen is Flexinol aangegeven met blauw, het opvulmateriaal of bevestigingsschroef met roze en de pacemaker lead met zwart. Daarnaast zijn er enkele pijlen weergegeven, deze laten de richting van verplaatsing van het prototype zien.

6.1 Prototype 1: PaP - Pull and Pace

De PaP, oftewel Pull and Pace, is gebaseerd op de Cardiale Resynchronisatietherapie (CRT) die momenteel bij sommige van de patiënten met hartfalen kan worden toegepast. CRT bestaat uit 2 leads waarvan er één in het septum tussen de rechter- en linkerventrikel geplaatst wordt en één in de vena cordi van het linkerventrikel.¹⁷ In dit ontwerp wordt de elektrische stimulans van CRT gecombineerd met een mechanische stimulans. Het idee is om de leads uit te breiden met Flexinol, zodat er een trekkende beweging aan de hartpunt gemaakt kan worden. De exacte beweging die de lead in de vena cordi maakt is patiënt-afhankelijk, aangezien de desbetreffende vene bij iedereen anders georiënteerd is. Het verschil in oriëntatie komt door de variatie die optreedt tijdens de embryonale ontwikkeling. Dit prototype roept enkele vragen op, bijvoorbeeld of de vena cordi beschadigd kan raken. Ook is het onduidelijk in welke richting de verkorting plaats zou vinden. Er is besloten om de lead in de vena cordi niet te combineren met Flexinol, maar enkel bij de lead in het rechterventrikel.

Onderdelen prototype

Het hiernaast weergegeven ontwerp (Figuur 6.1) bevat de volgende onderdelen:

1. Pacemaker lead
2. Flexinol
3. Extra bevestigingspunt aan pacemaker lead

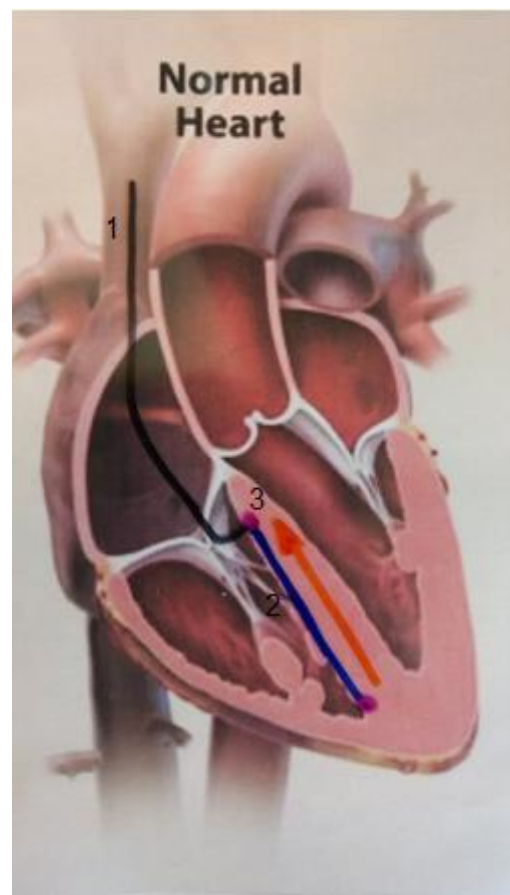
Implantatie en bevestiging

Bij dit prototype moeten de twee uiteinden van de leads dusdanig van vorm zijn dat deze hun positie in het septum behouden. De lead heeft in het rechterventrikel een extra bevestigingspunt nodig, omdat deze vlak onder de tricuspidalisklep bevestigd moet worden zodat deze niet beschadigd. In het rechterventrikel worden deze twee punten door middel van Flexinol naar elkaar toe getrokken.

Doordat het prototype gebaseerd is op een reeds bestaande behandeling, zou deze met een soortgelijke operatie in het lichaam geïmplantéerd kunnen worden. De huidige procedure is minimaal-invasief. Met behulp van röntgen doorlichting worden de leads naar de juiste plaats gebracht.⁴⁷ De enige verandering in de operatie is dat er een lead met een grotere diameter geplaatst wordt en dat de lead op een extra punt bevestigd dient te worden.

Variaties in ontwerp

In dit ontwerp wordt er gebruik gemaakt van een extra bevestigingspunt, omdat Flexinol aan de lead trekt. Zonder dit punt komt de volledige lead strakker te staan in plaats van dat deze de hartpunt omhoog beweegt. Daarnaast zal de lead dan tegen de rand waar de vena cava superior over gaat in de rechter boezem aandrukken wat deze kan



Figuur 6.1: Ontwerp van de PaP

beschadigen. Tevens bestaat er de kans dat de tricuspidalklep beschadigd raakt waardoor er een insufficiëntie van deze klep optreedt.

Wij denken echter dat er ook een andere mogelijkheid is om dit probleem te voorkomen. De lead zal zo stijf gemaakt moeten worden dat een extra fixatie aan het septum niet nodig is. Pas in het rechterventrikel mag de lead zijn oorspronkelijk, flexibele eigenschappen weer bezitten. De draad is nu diagonaal bevestigd met de hartpunt en heeft hierdoor een grotere lengte dan bij gebruik van een bevestigingspunt. Een voordeel hierbij is dat er een grotere verplaatsing van de hartpunt verwezenlijkt kan worden. Het grootste probleem bij dit ontwerp dient zich aan tijdens het plaatsen. Doordat de lead minder flexibel is zal het zeer moeilijk zijn om deze door de vena cava superior naar de hartpunt te geleiden. Een mogelijke oplossing voor het probleem is gebruik maken van een materiaal dat tijdens de implantatie flexibel is en onder invloed van nader te bepalen factoren stevig wordt.

Naast deze variaties kan er ook gevarieerd worden in de hoeveelheid Flexinol draden die gebruikt kunnen worden.

Oriëntatie van Flexinol

Er zijn verschillende manieren waarop je het Flexinol in dit prototype kunt oriënteren.

Parallel

Flexinol dat parallel aan de lead is georiënteerd zal in de lengte van de lead inkrimpen. dit zorgt ervoor dat er maximaal een inkrimping van 4% verwezenlijkt kan worden. Of deze inkrimping genoeg is hangt af van het percentage inkrimping dat nodig is en de afstand tussen de punt van de lead en het tweede bevestigingspunt.

Circulair

Flexinol dat circulair om de lead georiënteerd is zal een grotere lengte hebben dan wanneer deze parallel georiënteerd is. Door deze grotere lengte zou er absoluut gezien een grotere inkrimping mogelijk zijn. Echter doordat het Flexinol bij dit ontwerp circulair om de lead georiënteerd is, is het afhankelijk van de hoek waarin het ligt of de verkorting ten opzichte van de lead daadwerkelijk meer is dan wanneer het Flexinol parallel aan de lead georiënteerd is.

Bij de circulaire oriëntatie is te verwachten dat de lead om zijn as gedraaid wordt wanneer het Flexinol geactiveerd wordt. Dit zou er voor kunnen zorgen dat de lead los gedraaid wordt of dat er een extra torsie in het hart ontstaat.

Deze onzekerheden zullen door verder onderzoek uitgewezen moeten worden.

Koppeling aan elektrische stimulans

De elektrische stimulans waarmee het Flexinol verkort wordt komt vanuit een lead. Extra onderzoek is nodig om te bepalen of deze stroom direct vanuit de al bestaande pacing lead kan worden aangevoerd of dat er een extra stroomdraad nodig is. Het is te verwachten dat er een extra stroomdraad nodig is, dit omdat voor pacing van het hart maar een korte puls nodig is. Het Flexinol zal waarschijnlijk een langere puls nodig hebben om de juiste temperatuur te bereiken.

Werkwijze voor het beoogde doel

De pomp ondersteuning wordt bereikt door de hartpunt via de rechterventrikel, parallel aan het septum, omhoog te trekken. Door het omhoog trekken van de hartpunt zou zowel het rechter- als linkerventrikel kleiner moeten worden.

6.2 Prototype 2: Patch~Pleister

Dit idee is gebaseerd op een onderzoek naar een patch die gebruikt wordt bij een hartinfarct. Bij een hartinfarct sterft een stukje hartspier af, omdat de bloedtoevoer door de coronaire vaten wordt onderbroken. Dit stuk spier functioneert dan niet meer en hierdoor ontstaat contractieverlies. De patch van het onderzoek wordt over dit gedeelte heen geplaatst, wat de aanmaak van nieuwe cellen stimuleert om het hart te herstellen.⁴⁸

Dit bracht ons op het idee om een patch te maken die het hart mechanisch kan ondersteunen. Er worden patches geplaatst op beide ventrikels. De patch wordt aangestuurd door een pacemaker die elektrische signalen naar de patch stuurt. De patch zal op het hart geplaatst worden, in het pericard, en de leads van de pacemaker zullen door het pericard naar de pacemaker lopen.

Onderdelen prototype

Het ontwerp in Figuur 6.2 bevat verschillende onderdelen.

1. Flexinol
2. Pacemaker leads
3. Opvulmateriaal, niet weergegeven in tekening

Implantatie en bevestiging

Voor het plaatsen van de patch zal een open hart operatie nodig zijn. De patch kan gelijmd worden met humane fibrinelijm⁴¹. Om te kunnen plakken of hechten moet het hart stil liggen, dit kan gedaan worden met de octopus-methode(6). Wanneer de patch te groot is voor de octopus-methode zou er gebruik gemaakt kunnen worden van de hart-long machine.

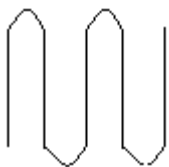
Variaties in ontwerp

Bij de Patch~Pleister kunnen er variaties aangebracht worden in de hoeveelheid patches en in de oriëntatie van het Flexinol.

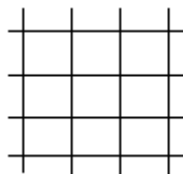
Bij dit ontwerp wordt er gebruik gemaakt van 2 patches. Een andere optie is om alleen op het linkerventrikel een patch te plaatsen, omdat vaak alleen deze minder functioneert. Wanneer er maar één patch gebruikt wordt, kan het voorkomen dat het linker- en rechterventrikel niet goed meer kunnen samenwerken en het hart een onnatuurlijke beweging gaat maken.

Oriëntatie van Flexinol

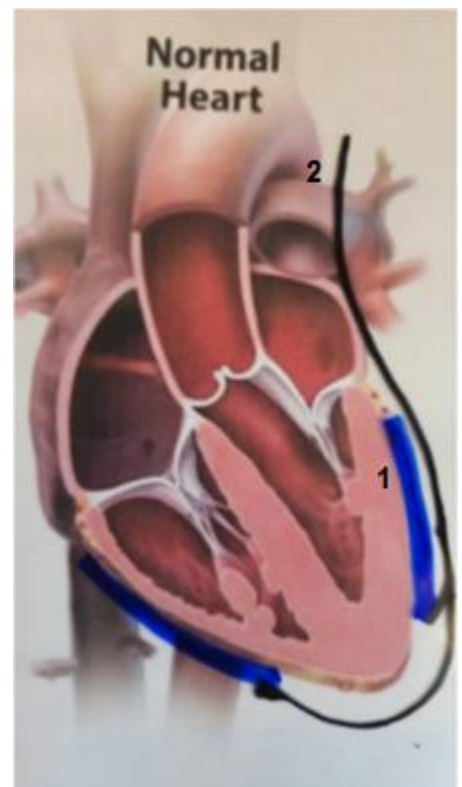
De patch bestaat uit een vlechtwerk van Flexinol en een opvulmateriaal. De manier van vervlechting is van belang omdat dit van invloed kan zijn op de richting en kracht van samentrekking.



Figuur 6.3: Oriëntatie methode 1



Figuur 6.4: Oriëntatie methode 2



Figuur 6.2: Ontwerp van de Patch~Pleister

Het opvulmateriaal moet flexibel zijn om mee te kunnen bewegen met het Flexinol, maar het moet ook sterk zijn om de kracht en de druk van het hart aan te kunnen. Hiervoor kan eventueel PTFE gebruikt worden.^{42,43}

Koppeling aan elektrische stimulans

De pacing leads worden gekoppeld aan de patch en zullen door het pericard omhoog lopen naar de pacemaker.

Werkwijze voor het beoogde doel

De werkwijze van de patch is afhankelijk van de oriëntatie van het Flexinol. We verwachten bij oriëntatiemethode 1 (Figuur 6.3) dat de patch vooral in een richting inkrimpt. Bij het hart zal dit ervoor kunnen zorgen dat het hart in de lengte zal verkorten en zo een volumeverkleining ondergaat. Bij oriëntatiemethode 2 (Figuur 6.4) verwachten we dat de patch in de beide richtingen inkrimpt. Bij het hart zal dit betekenen dat het hart in omtrek en lengte afnemen.

6.3 Prototype 3: CardiRing

In het hart zitten verschillende spieren waarbij de oriëntatie van de spiervezels varieert. Een mogelijke oriëntatie van een spier, welke overigens niet van nature in het hart voorkomt, is de kringspier. Deze is circulair en krijgt een grotere diameter in een ontspannen fase. Als de spier op spanning staat, wordt de diameter kleiner. In dit ontwerp worden de Flexinoldraden om het hart georiënteerd waarbij een kringspier wordt geprobeerd te simuleren.

Onderdelen prototype

Het hiernaast weergegeven ontwerp (Figuur 6.5) bevat de volgende onderdelen:

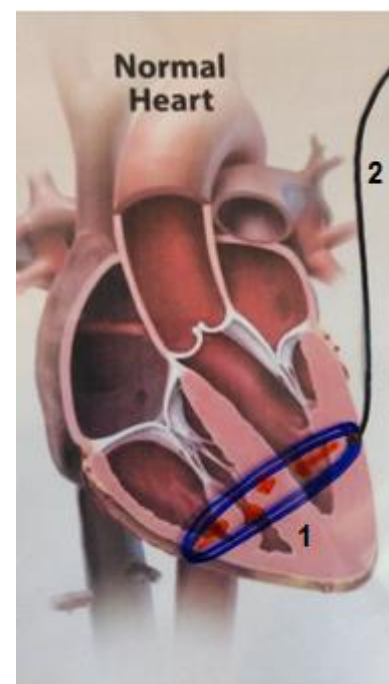
1. Flexinol
2. Pacemaker lead
3. Opvulmateriaal, niet weergegeven in tekening.

Implantatie en bevestiging

Voor het plaatsen van dit prototype zal er een open hart operatie nodig zijn. De ring wordt aan het hart bevestigd door middel van humane fibrinelijs⁴¹. Het is essentieel dat de ring op de juiste plek blijft zitten. Tijdens het bevestigen zal het gehele hart stil moeten liggen, dit kan met behulp van een hart-long machine.

Variaties in ontwerp

De variaties die in het basisontwerp kunnen worden aangebracht zijn voornamelijk het aantal omwentelingen en de hoogte van bevestiging. Ook kan er gekozen worden voor één lange draad met meer omwentelingen of voor verschillende korte draden die gekoppeld zijn. Daarnaast kan er gevarieerd worden in hoe het opvulmateriaal gecombineerd wordt met de Flexinoldraden. De Flexinoldraden kunnen bijvoorbeeld volledig omringd worden met opvulmateriaal. Ook kan er op meerdere plaatsen een band opvulmateriaal om de draden geplaatst worden.



Figuur 6.5: Ontwerp van de CardiRing

Oriëntatie van Flexinol

Het Flexinol is circulair rondom het hart bevestigd.

Koppeling aan elektrische stimulans

De ring wordt op 1 punt elektrisch gestimuleerd door de lead. De lead zal eerst door het pericard moeten voordat deze aan de ring bevestigd kan worden.

Werkwijze voor het beoogde doel

Door het dichter naar elkaar toe brengen van de buitenste wanden hopen we een volume verplaatsing richting de aorta te creëren.

6.4 Prototype 4: CardiPush

De inspiratie voor dit prototype is gehaald uit het gebruiken van een spuitzak bij het maken van gevulde eieren. Hierbij wordt ook vanuit de punt een knijpende en draaiende beweging gemaakt, wat ook het achterliggende principe van dit prototype is.

Onderdelen prototype

In Figuur 6.6 is de CardiPush getekend. Deze bevat de volgende onderdelen:

1. Flexinol
2. Opvulmateriaal
3. Pacemaker lead
4. Bevestigingsschroef

Implantatie en bevestiging

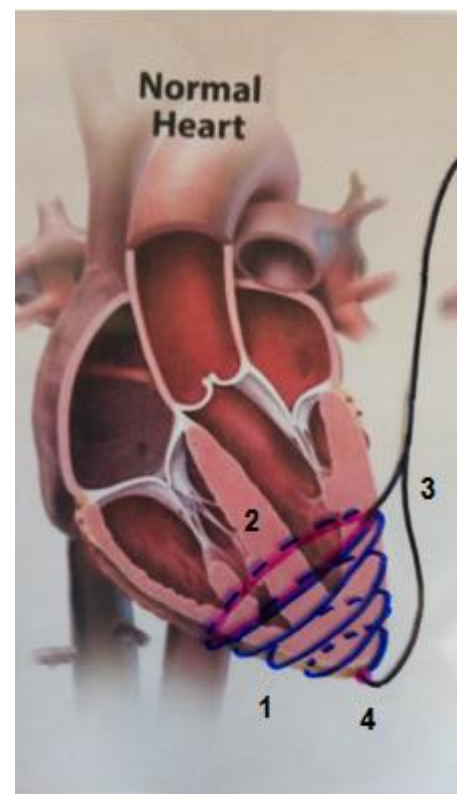
Dit ontwerp kan alleen via een open hart operatie worden ingebracht omdat het rondom het hart en in het pericard bevestigd moet worden. Ten eerste zal er precies in de hartpunt het prototype met een schroef vastgemaakt worden. De bovenste ring van het prototype kan bevestigd worden met humane fibrinelijs⁴¹. Omdat het prototype om het gehele hart geplaatst dient te worden zal het hart stilgelegd moeten worden met behulp van een hart-long machine.

Variaties in ontwerp

De variaties die in het ontwerp kunnen worden toegepast zijn: de bevestigingshoogte en bijbehorende diameter van de bovenste ring, de afstand tussen de windingen en het aantal windingen. Meer windingen en een kortere afstand tussen windingen zou een hogere warmteproductie en kracht generatie tot gevolg kunnen hebben.

Oriëntatie van Flexinol

Het Flexinol is circulair georiënteerd ten opzichte van de hartpunt. Doordat het Flexinol rondom het gehele hart ligt zal het, naast het ondersteunen van het linkerventrikel, ook het rechterventrikel ondersteunen in zijn pompfunctie. De richting van de spiraal is ook van belang, omdat er al een natuurlijke draaiing in het hart zit tijdens het pompen.¹² De hartpunt draait van zichzelf al met de klok mee, dus het lijkt verstandig om de spiraal zo te oriënteren dat het overeenkomt met de bewegingsrichting van de hartspeer.



Figuur 6.6: Ontwerp van de CardiPush

Om er voor te zorgen dat het Flexinol op de juiste plaats blijft zitten kan een opvulmateriaal gebruikt worden. Deze moet flexibel genoeg zijn om mee te kunnen bewegen met de contracties, maar moet ook sterk genoeg zijn om de kracht en de druk van het hart aan te kunnen. Als opvulmateriaal kan eventueel PTFE gebruikt worden.^{42,43}

Koppeling aan elektrische stimulans

De pacemaker lead zal worden bevestigd aan het Flexinol. De lead zal door het pericard heen moeten gaan.

Werkwijze voor het beoogde doel

De CardiPush zorgt voor een draaiende en knijpende beweging. Hierdoor komt de wand van het linkerventrikel dichter bij het septum, waardoor het minder ruimte is voor bloed. Dit zal een groter druk tot gevoel hebben. Vervolgens zal het bloed zich richting de aorta verplaatsen.

6.5 Prototype 5: CardiCap

Bij dit prototype wordt er gebruik gemaakt van een ring die aan het hart is bevestigd. Deze is verbonden met een cap op de hartpunt door middel van Flexinol. Bij het activeren van het Flexinol zal de punt naar de ring worden toegetrokken.

Onderdelen prototype

Het hierboven weergegeven ontwerp bevat de volgende onderdelen:

1. Flexinol
2. Opvulmateriaal
3. Pacemaker lead

Implantatie en bevestiging

Voor het plaatsen van dit prototype zal een open hart operatie nodig zijn. De ring wordt aan het hart bevestigd door middel van humane fibrinelijs⁴¹. Het is essentieel dat de ring op de juiste plek blijft zitten, zodat het zijn functie goed kan uitvoeren. Omdat het prototype om het gehele hart geplaatst dient te worden zal het hart stilgelegd moeten worden met behulp van een hart-long machine.

Variaties in ontwerp

De variaties die in het basisontwerp kunnen worden aangebracht zijn voornamelijk het aantal wendingen en de hoogte van bevestiging van de ring.

Ook kan er gekozen worden voor één lange draad met meerdere omwentelingen of voor verschillende korte draden die aan elkaar gekoppeld zijn.

Daarnaast kan de onderste punt ook variëren in grootte.

Oriëntatie van Flexinol

Het Flexinol wordt tussen de ring en de punt geregen, zoals bijvoorbeeld bij schoenveters of een net. De ring en punt moeten van een materiaal gemaakt zijn die mee beweegt tijdens de pompfunctie,



Figuur 6.7: Ontwerp van de CardiCap

maar moet het Flexinol ook op zijn plek kunnen houden. Net zoals bij prototype 2 en 4 is PTFE een mogelijk te gebruiken materiaal voor de ring en de punt.^{42,43} Het prototype zal mechanische steun leveren aan het linker- en rechterventrikel.

Koppeling aan elektrische stimulans

Het Flexinol wordt op een punt elektrisch gestimuleerd door de lead. De lead zal door het pericard lopen en verbonden zijn met een pacemaker die onder de huid wordt geplaatst.

Werkwijze voor het beoogde doel

Door de punt naar de ring toe te bewegen, wordt de punt van het hart naar boven geduwd. Hiermee hopen we de inhoud van het linkerventrikel te verkleinen en zo een vloeistofverandering tot stand te brengen.

7. Testomgeving

7.1. Benodigdheden

Voor het opstellen van de testomgeving wordt gebruik gemaakt van onderstaande materialen:

- Beademingsballon (inhoud 280mL)
- Stop voor op de ballon
- Plastic buis (diameter 6.06 mm)
- Twee flexibele slangen (diameter 10.3 mm en 6.4 mm)
- Meetlint
- Standaard
- Tyraps
- Water
- Prototypes met Flexinol
- Laagspanningsvoedingskast (2A, 15V)
- Meetsnoeren
- Krokodilklem steekaansluitingen
- High speed camera / GoPro HERO4
- Infrarood thermometer

7.2. Werkwijze

Voor onze testomgeving hebben wij een flexibel en sterk materiaal nodig. Flexinol moet het kunnen indrukken en mag het niet kapot maken. Het moet mogelijk kunnen zijn om het te vullen met water en dit water moet door een knijpende beweging kunnen verplaatsen. Wij hebben een beademingsballon gekozen. Deze ballon is flexibel en sterk, daarnaast komt het wat betreft het volume het best overeen met het hart. De premature beademingsballon heeft een volume van 280 mL. De beademingsballon staat hieronder afgebeeld (Figuur 7.1). Op het open uiteinde van de ballon hebben we een stop van PVC laten maken met een perspex (polymethylmethacrylaat) buis erin. Het gat waar de buis doorheen loopt bevat een o-ring, hierdoor is de stop waterdicht. In Figuur 7.2 staat de stop afgebeeld.



Figuur 7.2: Stop van PVC met een perspex buis



Figuur 7.1: Premature beademingsballon

Op de perspex buis wordt een slang met diameter van 10.3 mm bevestigd. Deze slang wordt op een slang met diameter van 6.4 mm geplaatst. Het geheel wordt met klemmen en tyraps vast gezet in een u-vorm (Figuur 7.3).



Figuur 7.3: Testomgeving in U-vorm

Wanneer de ballon met water gevuld is en hierin geknepen wordt, zullen we een volumeverplaatsing zien in de slang. Om deze te meten hangen we aan de standaard waar ook de slang aan bevestigd is een meetlint. Op deze manier kan er eenvoudig gemeten worden hoeveel millimeter het waterniveau verandert. Verder gebruiken we een highspeed camera voor het vastleggen van de volumeverandering en een infrarood thermometer om de temperatuur van het Flexinol te meten.

7.2.1. Aansluiting voeding op prototypes

Alle prototypes hebben twee uiteinden, waar de plus en min van de voedingskast op wordt aangesloten. Voor de aansluiting wordt er gebruik gemaakt van twee draden en twee krokodilklampen.

Bij onze prototypes is het idee dat we gebruik maken van een pacemaker als stroombron. Een pacemaker werkt op een batterij van 2.5 volt. Wij gebruiken, in plaats van een pacemaker, een voedingskast die maximaal 2A en 15V kan geven. We kunnen de voedingskast op dezelfde instellingen zetten als een pacemaker, zo kunnen we de prototypes testen met een stroom die geleverd zou kunnen worden door een pacemaker.

7.3. Meetvariabelen

Wij willen de volumeverplaatsing meten in de slang. Dit doen we aan de hand van een meetlint wat naast de slang in de testopstelling is gepositioneerd. Met behulp van deze gegevens kunnen we het percentage berekenen dat de ballon verlaat.

Daarnaast willen we ook de temperatuur van Flexinol meten tijdens het geven van stroom met behulp van de infrarood thermometer.

De snelheid waarmee het Flexinol geactiveerd en gedeactiveerd wordt, zal bijgehouden worden. Zo kan er gekeken worden in hoeverre deze overeenkomt met de tijdsduur van de systole en diastole.

7.4. Prototypes

De bouw en de bevestiging van de prototypes op de beademingsballon gaan we als volgt doen:

De eerste versie van de patch gaan we maken met een vierkant van teflon met daarin Flexinol verwerkt. Daarnaast maken we ook een versie van rubber, afkomstig van een handschoen. Als laatste willen Flexinol door een rekverband heen weven. Voor de bevestiging van dit prototype willen we het vastplakken met teflon tape.

De CardiRing zal getest worden door een aantal draden Flexinol om de ballon te wikkelen. Mocht het nodig zijn zal er een tweede materiaal aan worden toegevoegd om de bevestiging aan de ballon te verbeteren.

De Cardipush willen we op verschillende manier testen. Voor dit prototype worden er twee verschillende opvulmaterialen gebruikt: een rubberen handschoen en een latex handschoen. Extra bevestiging is hoogstwaarschijnlijk onnodig.

De ontwerptekening van de CardiCap is niet exact nagebouwd, omdat deze niet samenging met de testomgeving. Dit ontwerp is nagebootst door het Flexinol tussen twee stevige gefixeerde)ringen te rijgen waarbij het basisprincipe van het ontwerp behouden blijft. De twee ringen zorgen ervoor dat het prototype blijft zitten op de ballon.

De Pull and Pace testen we als laatste, omdat wij hiervoor de beademingsballon op dusdanige wijze moeten aanpassen dat deze daarna niet meer voor overige prototypes gebruikt kan worden. Het prototype wordt aan de bovenkant door de ballon heen bevestigd. Het is niet mogelijk om het Flexinol aan de bovenkant van de beademingsballon te bevestigen, daarom verplaatsen we het bevestigingspunt. Dit betekent dat het prototype niet loodrecht op de uitgang van de ballon staat. We verwachten dat dit geen probleem is, omdat als de ballon op deze manier samentrekt het prototype waarschijnlijk ook genoeg kracht heeft om dit bij de loodrechte variant te doen.

8. Resultaten

De resultaten van de experimenten zullen hieronder per prototype besproken worden. In de prototypes hebben we gebruik gemaakt van Flexinol met een diameter van 0,15 mm. Tevens hebben we de temperatuur niet kunnen meten tijdens het testen omdat de infrarood thermometer niet genoeg sensitiviteit bleek te hebben.

De beelden van de highspeed camera waarmee we de experimenten hebben vastgelegd, zijn terug te vinden op <https://www.youtube.com/channel/UCofyYlq9cwc7cEixNISX-rA> of door te zoeken naar het YouTube kanaal: MDO Groep 26.

8.1.1 Prototype 1: PaP - Pace and Pull

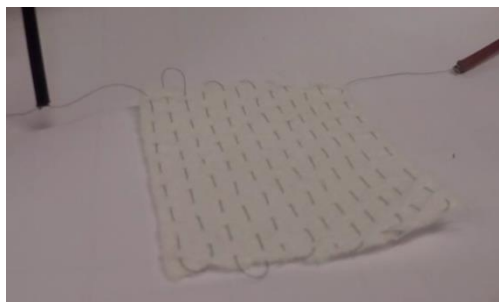
Prototype 1 is niet getest, hier zijn dus ook geen resultaten van.

8.1.2. Prototype 2: Patch~Pleister

De Patch is niet getest in de testomgeving. Het bleek niet mogelijk om de patch te bevestigen aan de ballon. We hebben wel stroom door het prototype laten lopen om te kijken wat voor reactie dit teweeg zou brengen. We hebben het prototype op meerdere manieren in elkaar gezet. De teflontape en het rubber werkte niet goed als opvulmateriaal. De teflon rekte niet mee en werkte het Flexinol tegen. Het rubber gaf te veel weerstand en er was te veel stroom nodig. Als laatste hebben we een stuk rekverband gebruikt. Hierbij was er een minimale verandering zichtbaar. We hebben gezien dat niet de volledige patch vervormd, maar dat slechts één hoek samentrekt. Daarnaast gaf hij geen krachtige response, maar slechts een langzame vervorming. In Figuur 8.1 en 8.2 is de verandering te zien. Ook is er een opname gemaakt waarbij dit ontwerp was opgerold en onder invloed van een elektrisch signaal terugkeert naar de originele vorm, zoals in Figuur 8.1. Deze opname is terug te vinden op het YouTube kanaal onder Patch 0.15mm Flexinol.



Figuur 8.1: Patch onder invloed van elektrische puls



Figuur 8.2: Patch zonder elektrische puls

8.1.3. Prototype 3: CardiRing

Dit prototype hebben we getest met en zonder isolatiemateriaal, zoals te zien is in Figuur 8.3 en 8.4. De eerste keer testen, zonder isolatiemateriaal, gaf een zeer kleine volumeverplaatsing van enkele millimeters. We zagen toen dat het Flexinol in de ballon sneed. Daarom is er bij de testen daarna gebruik gemaakt van isolatiemateriaal. Dit materiaal is afkomstig van een elektriciteitsdraad. Wij hebben dit gebruikt omdat dit tegen de warmte en elektriciteit kan en het Flexinol niet tegenwerkt. We hebben de maximale stroom en spanning door het prototype laten lopen en dit gaf een zeer kleine verplaatsing van 4 mm. Dit is terug te zien in de opname CardiRing met isolatie 0.15mm Flexinol op het YouTube kanaal.

Tijdens een ander experiment is geprobeerd om de vormverandering te beïnvloeden. De materialen die wij voor handen hadden bleken hier niet toe in staat.



Figuur 8.3: CardiRing zonder isolatie



Figuur 8.4: CardiRing met isolatie

8.1.4. Prototype 4: CardiPush

Bij dit prototype hebben we gebruik gemaakt van latex zoals te zien is in Figuur 8.5. Het Flexinol is in een spiraalvorm hierin verwerkt en vervolgens is het geheel over de ballon geplaatst. We hebben vervolgens de maximale stroom en spanning door het prototype laten lopen, maar dit gaf geen resultaat zoals ook te zien is in de opname CardiPush 0.15mm Flexinol op het YouTube kanaal. Vervolgens hebben wij dit prototype ook getest zonder ballon en was er wel een vormverandering zichtbaar, wat terug te vinden is in CardiPush los 0.15mm Flexinol op het YouTube kanaal.

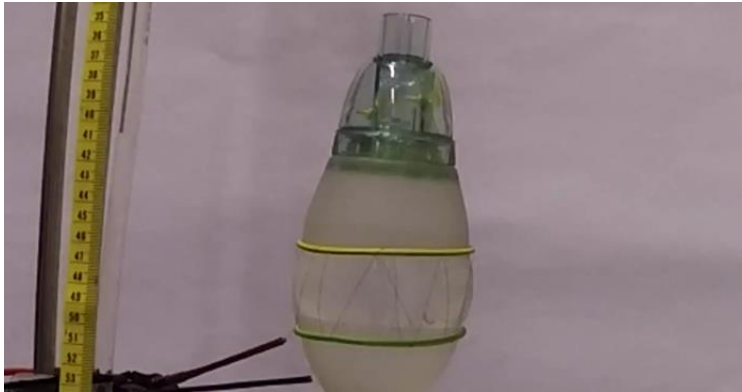


Figuur 8.5: CardiPush met opvulmateriaal

8.1.5. Prototype 5: CardiCap

In dit ontwerp is gebruik gemaakt van een elektriciteitsdraad. Deze is gebruikt als ondersteuning, waar het Flexinol omheen verwerkt is, zoals te zien is in Figuur 8.6.

We hebben de maximale hoeveelheid stroom en spanning door het prototype laten lopen, maar dit gaf geen resultaat: er is geen volumeverschil waargenomen. De bijbehorende opname is terug te vinden onder CardiCap 0.15 mm Flexinol op het YouTube kanaal.



Figuur 8.6: Cardicap

8.2. Vervolgtesten

Omdat er bij de eerste experimenten maar een minimale volumeverplaatsing is gemeten, is er gekeken naar een Flexinol draad met een grotere diameter. De kracht is verschillend per draad, hoe groter de diameter des te groter de kracht die de draad kan leveren (zie bijlage 2). Daarom zijn er ook experimenten uitgevoerd met de 0,38 mm Flexinoldraad omdat deze meer kracht kan leveren.

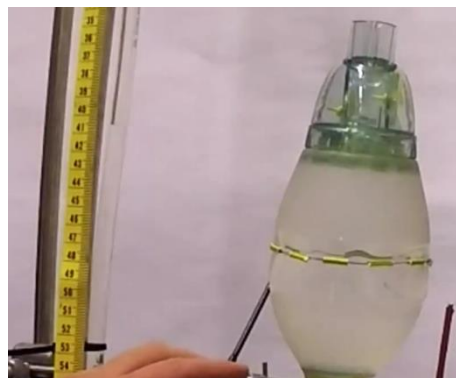
8.2.1. Prototype 3: CardiRing

We hebben het prototype op dezelfde manier gemaakt als met de 0,15 mm Flexinol, dus met het isolatiemateriaal zoals te zien is in Figuur 8.7 en 8.8. Er is een volumeverplaatsing van 5 mm gemeten. Hierbij waren er vonkjes bij de ring zichtbaar. Dit is terug te zien in de opname op het YouTube kanaal onder CardiRing 0.38 mm Flexinol.

Een verplaatsing van 5 mm komt overeen met een volume verplaatsing van 0,160 mL en een ejectiefractie van 0,06%.



Figuur 8.7: CardiRing zonder elektrische puls

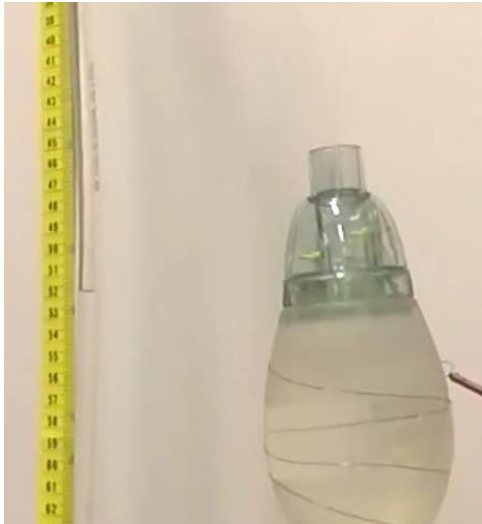


Figuur 8.8: CardiRing onder invloed van een elektrische puls

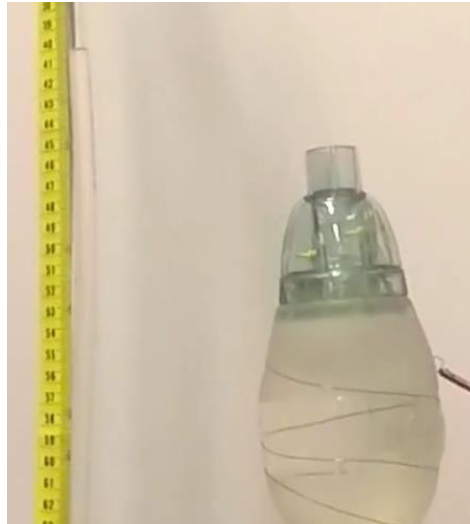
8.2.2. Prototype 4: CardiPush

Dit prototype hebben we eerst op dezelfde manier gemaakt als met de 0,15 mm Flexinol, maar het ondersteunend materiaal bleek hier niet geschikt voor. Daarom hebben we de draad zonder opvulmateriaal om de ballon gelegd, zoals te zien is in Figuur 8.9 en 8.10. De gemeten volumeverandering was 117 mm in 1,22 seconden, onder invloed van een stroom van 2 ampère. Het duurde 1,37 seconden om terug te keren naar de oorspronkelijke vorm. Voor de stroom van 2 ampère was echter wel een voltage nodig dat hoger was dan de 2,5 volt die een pacemaker zou kunnen leveren. De opnames zijn terug te vinden op het YouTube kanaal onder CardiPush 0.38mm Flexinol en CardiPush 0.38mm Flexinol puls.

Een verplaatsing van 117 mm in onze testopstelling komt overeen met een volume verplaatsing van 3,76 mL. Een verplaatsing van dit volume komt overeen met een ejectiefractie van 1,34%.



Figuur 8.9: CardiPush zonder elektrische puls



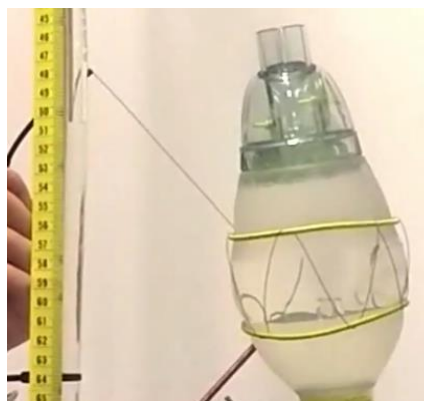
Figuur 8.10: CardiPush onder invloed van elektrische puls

8.2.3. Prototype 5: CardiCap

In dit prototype is er behalve het Flexinol niks veranderd, zoals te zien is in Figuur 8.11 en 8.12. Bij deze test is er een volumeverplaatsing geconstateerd. Het gaat om een verandering van 11 mm. Dit komt overeen met een volume verplaatsing van 0,354 mL. De ejectiefractie bij deze test is 0,126%. De opname hiervan is te vinden op het YouTube kanaal onder CardiCap 0.38mm Flexinol.



Figuur 8.11: CardiCap zonder elektrische puls



Figuur 8.12: CardiCap onder invloed van een elektrische puls

9. Evaluatie

Tijdens de experimenten zijn er prototypes getest met twee soorten Flexinol. Het verschil tussen deze soorten was de diameter; er is getest met Flexinol met een diameter van 0,15 mm en 0,38 mm.

Vooraf is er gekozen om Flexinol met een diameter van 0,15 mm te testen, omdat de bijbehorende eigenschappen het meest gunstig leken voor gebruik als mechanisch hulpmiddel bij het hart. Hierbij is onder andere gekeken naar de tijd die Flexinol nodig heeft om af te koelen, de kracht die het zou moeten kunnen leveren en het benodigde ampèrage voor activatie.

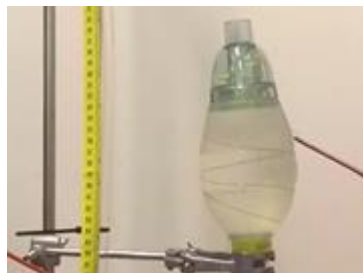
Helaas bleek tijdens het uitvoeren van de experimenten dat Flexinol met een diameter van 0,15 mm niet in staat is om genoeg kracht te leveren om bij het fantoom een volumeverandering te creëren. Naar aanleiding van deze inzichten is er gekozen om de experimenten te herhalen met Flexinol met een diameter van 0,38 mm. Tijdens deze experimenten zijn er noemenswaardige volumeveranderingen waargenomen. De evaluatie van de prototypes zal voornamelijk gebaseerd zijn op de resultaten die zijn behaald met het Flexinol met een diameter van 0,38 mm. De toename in diameter, betekent naast een toename in de leverbare kracht, ook een verandering in enkele andere eigenschappen van Flexinol, waaronder een verhoogde ampèrage en toename in de tijd die benodigd is om af te koelen (zie bijlage 4).

Naast de verschillende meetvariabelen die van tevoren waren opgesteld (temperatuur, volumeverandering en tijd van activatie/deactivatie) zijn er meer resultaten uit de experimenten gekomen. Deze resultaten waren onverwacht maar bleken van groot belang voor ons onderzoek. Het grootste inzicht wat er is opgedaan tijdens het testen, bleek uit de gevolgen van activatie van het Flexinol. Sommige prototypes waren gebaseerd op de informatie dat Flexinol 4 tot 5% zou verkleinen na activatie. Tijdens de experimenten bleek dat Flexinol niet noemenswaardig kleiner wordt, maar dat er voornamelijk een vormverandering te observeren was. Bij twee van de prototypes, de Patch en CardiPush, is een duidelijke vormverandering waargenomen. Deze zijn vastgelegd met de high-speed camera. Deze beelden zijn terug te vinden op het YouTube kanaal onder de 'Patch 0.15mm Flexinol' en 'CardiPush los 0.15mm Flexinol'. Deze vormverandering is eventueel ook te beïnvloeden of te sturen, door het in de juiste omstandigheden in een specifieke vorm te forceren. Of deze extra stap in het ontwikkelproces van een prototype met Flexinol verschil zou maken in de volumeverplaatsing is nog niet te zeggen, maar het lijkt een zeer veelbelovende toevoeging en is zeer de moeite waard om te onderzoeken.

Uit de uitgevoerde experimenten bleek dat prototypes 2 (Figuur 9.1) en 4 (Figuur 9.2) de meeste potentie hebben als mechanisch hulpmiddel met Flexinol voor patiënten met hartfalen.



Figuur 9.1 Prototype 2



Figuur 9.2 Prototype 4

De belangrijkste eis waaraan de prototypes moeten voldoen is dat deze volume moet kunnen verplaatsen. Prototype 2 en 4 hebben bewezen hiertoe in staat te zijn, of sluiten dit niet uit.

De voornaamste reden dat er verondersteld wordt dat prototype 2, de Patch, een verandering teweeg kan brengen is de mogelijkheid tot variatie in het ontwerp. Er kunnen meerdere variabelen worden aangepast en zo kan de patch patiënt specifiek gemaakt worden. Als de gebruikte hoeveelheid Flexinol in het prototype wordt verhoogd, neemt ook de kracht die deze kan leveren toe. Zo kan er een Patch gemaakt worden die de vereiste volumeverandering tot stand kan brengen. Ook kan er gekozen worden voor twee patches, een op het linker- en rechterventrikel. Op deze wijze kan de kracht die geleverd wordt aan het linkerventrikel, verhoogd worden door ook het rechterventrikel te ondersteunen. Er kan ook variatie worden aangebracht in de manier waarop Flexinol in het opvulmateriaal verwerkt is.

Bij de CardiPush, prototype 4, is tijdens de experimenten de grootste volumeverandering waargenomen (3,76mL) bij het prototype waar geen opvulmateriaal is gebruikt. De prototypes waar wel opvulmateriaal werd gebruikt bleken in combinatie met de fantoom niet de gewenste temperaturen te bereiken. Met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid geven de gebruikte opvulmaterialen in combinatie met de fantoom te veel weerstand. Ondanks dat er nog niet bewezen is dat dit prototype de benodigde volumeverandering teweeg kan brengen, zal deze met kleine aanpassingen hier hoogstwaarschijnlijk wel toe in staat zijn. Er zijn een aantal variabelen die aangepast kunnen worden om de geleverde kracht te verhogen, bijvoorbeeld het aantal windingen Flexinol en de totale grootte van het prototype. Ook kan de plaatsing rondom het hart een positieve invloed hebben op de geleverde kracht en zo op de volumeverplaatsing.

Uit de uitkomsten van de experimenten blijkt dat prototype 1, de PaP, niet haalbaar is als mechanisch hulpmiddel met Flexinol als actuator. De hoeveelheid Flexinol die in dit prototype verwerkt kan worden is onvoldoende om een noemenswaardige volumeverandering tot stand te brengen. Deze conclusie hebben wij getrokken nadat meerdere windingen bij andere prototypes al niet in staat bleken te zijn om de vereiste kracht te leveren.

Prototype 3, CardiRing, bleek ook niet haalbaar als mechanisch hulpmiddel met Flexinol als actuator. Uit de experimenten is gebleken dat deze niet de benodigde volumeverandering tot stand kan brengen. Ook was hier geen indicatie voor een substantiële verbetering omdat er weinig variatie mogelijk is.

Over het 5^e prototype, de CardiCap, is het lastig uitspraken te doen naar aanleiding van de uitgevoerde experimenten. De behaalde resultaten bevestigen niet dat dit prototype in staat is om de benodigde volumeverplaatsing tot stand te brengen, maar sluit dit ook niet uit. Om conclusies te kunnen trekken over dit prototype is er meer relevante informatie nodig. Dit zal verder behandeld worden in de discussie.

10. Conclusie

Voor patiënten met ernstig hartfalen zonder een geleidingsstoornis is er momenteel naast een transplantatie, geen interventie beschikbaar die het probleem bij de bron aanpakt. Om een alternatief te bieden voor een harttransplantatie zijn in dit onderzoek de mogelijkheden onderzocht voor een mechanisch hulpmiddel dat, op basis van Flexinol, het hart ondersteunt. Deze mogelijke mechanische hulpmiddelen zijn theoretisch uitgewerkt in prototypes, gebouwd en vervolgens getest op een fantoom.

De beste resultaten uit de experimenten werden behaald met de CardiPush. De overige prototypes waren niet uitvoerbaar of gaven een zeer kleine volume verplaatsing.

Uit de experimenten is gebleken dat er meer kracht nodig is om voldoende volume te verplaatsen, dan dat er aan het begin van dit onderzoek is aangenomen. Een Flexinoldraad van 0,15 mm bleek niet genoeg kracht te kunnen leveren en gaf bij alle prototypes weinig tot geen resultaat.

Uit de experimenten met het Flexinoldraad van 0,38 mm is gebleken dat het mogelijk is om met Flexinol een volumeverandering te creëren. Ondanks dat deze in verhouding nog geen substantiële bijdrage aan de ejectiefractie levert, geven de resultaten toch veel hoop voor de toekomst. Als de diameter van Flexinol wordt vergroot, kan er meer kracht geleverd worden. Zo kan er voldoende volumeverplaatsing behaald worden om de ejectiefractie te vergroten.

De behaalde resultaten bevestigen het theoretische principe achter een mechanisch hulpmiddel met Flexinol en geven zicht op een veelbelovende nieuwe interventie. Voordat de implementatie daadwerkelijk kan plaatsvinden moet er echter nog wel onderzoek gedaan worden naar verschillende aspecten.

11. Discussie

Discussie resultaten

Uit de resultaten blijkt dat er veelbelovende prototypes zijn ontworpen. De prototypes die gebaseerd waren op het verkorten van Flexinol bleken niet succesvol; deze verkorting was niet genoeg om een volumeverplaatsing te creëren. Positieve resultaten zijn behaald bij de prototypes waarbij een vormverandering een volumeverplaatsing teweeg kon brengen. Dat er met name gekeken moet worden naar het veranderen van vorm van Flexinol in plaats van de 4-5% verkorting is een inzicht waar veel mee gedaan kan worden. Met deze resultaten kunnen de aangedragen prototypes geoptimaliseerd worden, of kunnen er nieuwe prototypes ontworpen worden.

De temperatuur en warmteafgifte konden uiteindelijk niet gemeten worden doordat het gekozen meetinstrument niet sensitief genoeg bleek. Daarnaast is het niet gelukt om naar aanleiding van de resultaten een uitspraak te doen over de tijdsduur tussen de vormveranderingen. Dit komt omdat we niet genoeg variabele data hebben kunnen verzamelen om hier een objectief oordeel over te kunnen geven.

Gedurende de experimenten bleek dat er veel Flexinol nodig was om een volumeverplaatsing te creëren. Helaas is het niet gelukt om een verband tussen de lengte van het Flexinol en de uitgeoefende kracht/volumeverplaatsing te kwantificeren. Het werd wel duidelijk dat de benodigde hoeveelheid Flexinol om prototype 1 te kunnen realiseren niet voldoende zou zijn geweest om een resultaat te kunnen leveren. Dit was dan ook de reden waarom prototype 1 niet uitvoerig getest is.

Consequenties voor toekomst/kliniek

Mechanische ondersteuning bij hartfalen is een interventie waarbij de gehele patiëntengroep die lijdt aan (vergevoerd) hartfalen baat bij kan hebben. Flexinol heeft laten zien dat het in staat is om volume te verplaatsen en is dus een zeer interessante optie als actuator van dit mechanische hulpmiddel. Voordat implementatie plaats kan vinden moet er nog wel meer onderzoek gedaan worden. De informatie en inzichten waarvan wij denken dat het van toegevoegde waarde is, zullen worden besproken bij aanbevelingen.

Aanbevelingen

Tijdens ons onderzoek zijn we tegen meerdere dingen aangelopen die verder uitgezocht dienen te worden.

De aanbevelingen die wij hebben opgesteld met betrekking tot Flexinol zijn:

- Er moet uitgezocht worden of de hoeveelheid kracht die Flexinol kan leveren afhankelijk is van de lengte en diameter van de draad. Indien dit het geval is kan er gevarieerd worden in de hoeveelheid Flexinol dat in een prototype verwerkt wordt. De benodigde hoeveelheid kan geoptimaliseerd worden per prototype.
- Afhankelijk van de verhouding Nikkel en Titanium geeft de legering bij een andere temperatuur een vorm verandering. Er zal uitgezocht kunnen worden wat de ideale austeniet en martensiet temperaturen zijn bij deze toepassing en of deze gerealiseerd kan worden door te variëren in de Nikkel-Titanium verhouding.

- De tijd dat het duurt voor de Flexinoldraad om af te koelen is afhankelijk van de dikte. Hoe dikker de draad, hoe langer het duurt om af te koelen. In de toekomst kan er uitgezocht worden of er mogelijkheden zijn om deze tijd zo te maken dat het overeen komt met de diastole. Waarbij dan wel gelet moet worden of er niet meer energie nodig is om het Flexinol tot de transformatie temperatuur te verwarmen en om de minimale hoeveelheid kracht te behalen.

De aanbevelingen voor tijdens testen en bouwen prototypes:

- Het bleek niet mogelijk om met een infraroodcamera de temperatuur van Flexinol accuraat te meten. Het is essentieel dat er in kaart gebracht wordt wat er met de temperatuur en de warmteafgifte gebeurd. Het beste kan dit onderzocht worden met een high-speed high resolution warmtecamera.
- De Patch kwam als veelbelovend uit onze resultaten. Er is nog niet vastgesteld wat de variatie in weven door het opvulmateriaal voor invloed heeft. Als hier meer duidelijkheid over is, kan er uitgezocht worden op welke manier deze het beste toegepast kan worden.
- De opvulmaterialen die gebruikt zijn tijdens het uitwerken van de prototypes waren niet geselecteerd op hun biocompatibiliteit en isolerende werking. Voor het goed functioneren van het mechanisch hulpmiddel is het essentieel dat het geheel van mechanisch hulpmiddel naar behoren functioneert en voldoet aan de gestelde eisen. Voordat er een definitief prototype op gesteld kan worden moet er onderzoek gedaan worden naar mogelijke ondersteunende materialen. Deze materialen mogen de functie van Flexinol niet belemmeren.
- De vormverandering van Flexinol kan beïnvloed worden door de beginvorm aan te passen. Hier moet nader naar gekeken worden om uiteindelijk bij het beste mechanisch hulpmiddel uit te komen.

Daarnaast hebben wij enkele keuzes en aannames gemaakt, waarbij het in de toekomst mogelijkerwijs verstandiger is om hier andere keuzes in te maken. Deze worden hieronder toegelicht:

- Bij de theoretische uitwerkingen van de prototypes is er, naar aanleiding van gesprekken met specialisten, gekozen voor bepaalde technieken waarmee de prototypes aan het hart bevestigd zouden kunnen worden. Voordat de daadwerkelijke implementatie van een mechanisch hulpmiddel kan plaatsvinden, moet er onderzocht worden of deze technieken daadwerkelijk de beste opties zijn om het mechanisch hulpmiddel te fixeren.
- Bij de ontwerpen is altijd uitgegaan van Flexinol in de vorm van een draad. Het is ook mogelijk om een veer te bestellen of om deze zelf te maken. Een veer van Flexinol bestellen was geen optie in verband met het budget. Het zelf maken van een veer met het beschikbare draad is ons niet gelukt. Flexinol in de vorm van een veer zou nieuwe toepassingen en prototypes teweeg kunnen brengen.
- In de testomgeving hebben wij gebruik gemaakt van een fantoom van 280 mL. Dit ligt qua inhoud tussen het volume van het linkerventrikel en het gehele hart in (bij een gezond persoon: 120 mL – 360 mL). Uiteindelijk is het van belang hoeveel vloeistof het hulpmiddel uit het linkerventrikel kan verplaatsen, maar aangezien sommige prototypes rondom het gehele hart worden bevestigd kan er ook gekozen worden voor een grotere inhoud die overeenkomt met het volume van het gehele hart.

12. Nawoord

We hebben een leerzame periode gehad met elkaar. We hebben veel kennis te vergaren over ons onderwerp en hebben hierbij ook elkaar beter leren kennen. We hebben veel geleerd over samenwerken en communicatie, met elkaar en met buitenstaanders. In onze groep zijn veel verschillende persoonlijkheden aanwezig, wat ons een nieuwe blik op verschillende manieren van samenwerken heeft gegeven.

Gedurende het MDO hebben wij geleerd hoe het ontwerpen en het opstellen van een prototype en testomgeving in zijn werk gaat. Aangezien dit niet in eerder in ons curriculum voorbij is gekomen, was dit een uitdagende en spannende opdracht.

We hebben de kans gekregen om in het MST te Enschede mee te kijken bij een openhartoperatie. Dit gaf ons meer inzicht over de oriëntatie van het hart en de mogelijkheden tijdens een operatie. We hebben ook verschillende technieken kunnen zien die nu gebruikt worden. Dit heeft ons geholpen bij het ontwerpen van onze prototypes. Het ontwikkelen van prototypes bleek in praktijk lastiger dan verwacht. Het was door tijdsdruk niet altijd mogelijk om de prototypes zo te ontwikkelen dat ze aan al onze eisen voldeden.

Het opstellen van een goede testopstelling, gebruikmakend van een fantoom voor het hart, was ingewikkelder dan verwacht. De testopstelling moest, net zoals de prototypes, aan meerdere eisen voldoen en wij hebben geleerd dat dit net zo belangrijk is als bij de prototypes zelf.

De verkregen resultaten waren niet altijd zoals verwacht, maar hebben wel tot nieuwe inzichten geleid.

13. Bronvermelding

- 1 McMurray, J. J. V. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* **33**, 1787-1847 (2012).
- 2 Levy, D. et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **347**, 1397-1402, doi:doi:10.1056/NEJMoa020265 (2002).
- 3 Bleumink, G. S. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. Vol. 25 (2004).
- 4 Hoes, A. W. et al. Multidisciplinaire Richtlijn Hartfalen. *Huisarts Wet* **53**, 368-389 (2010).
- 5 Boron, W. F. & Boulpaep, E. L. in *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* Ch. 22, (Saunders Elsevier, 2012).
- 6 Farmakis, D., Parissis, J. & Filippatos, G. in *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care* (Oxford university press, 2015).
- 7 O'Brien, B. & Bruzzi, M. in *Comprehensive Biomaterials* (ed Paul Ducheyne) 49-72 (Elsevier, 2011).
- 8 CNX, O. in *Anatomy & Physiology* (2013).
- 9 Boron, W. F. & Boulpaep, E. L. in *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* Ch. 19, (Saunders Elsevier, 2012).
- 10 Boron, W. F. & Boulpaep, E. L. in *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* Ch. 22, (Saunders Elsevier, 2012).
- 11 CNX, O. in *Anatomy & Physiology* (2013).
- 12 Biologielessen.nl(website).
- 13 Yancy, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **128**, 1810-1852, doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807 (2013).
- 14 Rutten, F., Engelfriet, P. & Blokstra, A. Wat is hartfalen en wat is het beloop?, <<http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/hartfalen/beschrijving/>> (2012).
- 15 Hartstichting, N. Hartfalen, <<https://www.hartstichting.nl/hartziekten/hartfalen>> (z.d.).
- 16 Weintraub, N. L. et al. Acute Heart Failure Syndromes: Emergency Department Presentation, Treatment, and Disposition: Current Approaches and Future Aims: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **122**, 1975-1996, doi:10.1161/CIR.0b013e3181f9a223 (2010).
- 17 Hartstichting, N. Cardiale resynchronisatietherapie(CRT), <<https://www.hartstichting.nl/behandelingen/crt>> (z.d.).
- 18 Zorgnetvlaanderen. Reactie op KCE-studie over CRT-behandeling <<http://www.zorgnetvlaanderen.be/nieuws/Pages/ReactieopKCE-studieoverCRT-behandeling.aspx>> (10/01/2011).
- 19 Altman, L. K. in *The new york times* (2001).
- 20 Barnard, C. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med j* **41** (1967).
- 21 Gijzen, R. & Poos, M. J. J. C. Using registries in general practice to estimate countrywide morbidity in The Netherlands. *Public Health* **120**, 923-936, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2006.06.005> (2006).
- 22 van Baal, P. H. M., Hoogenveen, R. T., Engelfriet, P. M. & Boshuizen, H. C. Indirect Estimation of Chronic Disease Excess Mortality. *Epidemiology* **21**, 425-426, doi:10.1097/EDE.0b013e3181d7773f (2010).
- 23 Mosterd, A. & Hoes, A. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* **93**, 1137-1146, doi:10.1136/hrt.2003.025270 (2007).

- 24 Engelfriet, P. M. et al. (ed Welzijn en Sport Ministerie van Volksgezondheid) 1-124 (2012).
- 25 Engelfriet, P. M., Hoogenveen, R. T., Boshuizen, H. C. & van Baal, P. H. M. To die with or from heart failure: a difference that counts. *European Journal of Heart Failure* **13**, 377-383, doi:10.1093/eurjhf/hfq223 (2011).
- 26 Cohn, J. N. et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* **87**, VI5-16 (1993).
- 27 Bellenger, N. G. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *European Heart Journal* **21**, 1387-1396 (2000).
- 28 Boron, W. F. & Boulpaep, E. L. in *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* Ch. 22, (Saunders Elsevier, 2012).
- 29 Sonnenblick, E. H., Spiro, D. & Spotnitz, H. M. The ultrastructural basis of Starling's law of the heart. The role of the sarcomere in determining ventricular size and stroke volume. *American Heart Journal* **68**, 336-346, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90301-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(64)90301-1) (1964).
- 30 Junqueira, L. C. & Carneiro, J. in *Functionele histologie* Ch. 11, (Reed Business, 2012).
- 31 Dynalloy, I. Technical Characteristics of FLEXINOL® Actuator Wires. 1-12 (California, z.d.).
- 32 Sun, L. et al. Stimulus-responsive shape memory materials: A review. *Materials & Design* **33**, 577-640, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2011.04.065> (2012).
- 33 Howe, R. D., Kontarinis, D. A. & Peine, W. J. in *Decision and Control, 1995., Proceedings of the 34th IEEE Conference on.* 3540-3544 vol.3544.
- 34 Ishida, A., Sato, M., Yoshikawa, W. & Tabata, O. Graphical design for thin-film SMA microactuators. *Smart Materials and Structures* **16**, 1672 (2007).
- 35 Kahn, H., Huff, M. A. & Heuer, A. H. The TiNi shape-memory alloy and its applications for MEMS. *Journal of Micromechanics and Microengineering* **8**, 213 (1998).
- 36 Bertacchini, O. W., Lagoudas, D. C., Calkins, F. T. & Mabe, J. H. 692916-692916-692911.
- 37 Lagoudas, D. C., Miller, D. A., Rong, L. & Kumar, P. K. Thermomechanical fatigue of shape memory alloys. *Smart Materials and Structures* **18**, 085021 (2009).
- 38 Ryhänen, J. 1-118 (University of Oulu, Oulu, 1999).
- 39 Okazaki, Y. & Gotoh, E. Metal release from stainless steel, Co–Cr–Mo–Ni–Fe and Ni–Ti alloys in vascular implants. *Corrosion Science* **50**, 3429-3438, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2008.09.002> (2008).
- 40 Boron, W. F. & Boulpaep, E. L. in *Medical Physiology: a cellular and molecular approach* Ch. 28, (Saunders Elsevier, 2012).
- 41 Canonico, S. The use of human fibrin glue in the surgical operations. *Acta Bio-medica : Atenei Parmensis* **74**, 21-25 (2003).
- 42 W.L.Gore&Associates. W. L. Gore & Associates, Maker of GORE-TEX® Products, Marks 50 Years of Innovation, <<http://www.goremedical.com/mpd?R=1234721422772&action=record&rq=na>> (2008).
- 43 W.L.Gore&Associates. Challenge: Improving grafting in peripheral, aortic and vascular access procedures, <<http://www.goremedical.com/vq/>> (z.d.).
- 44 Radboud, U. Werking hart-longmachine, <<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Behandelingen/Pages/WerkingHartlongmachine.aspx>> (z.d.).

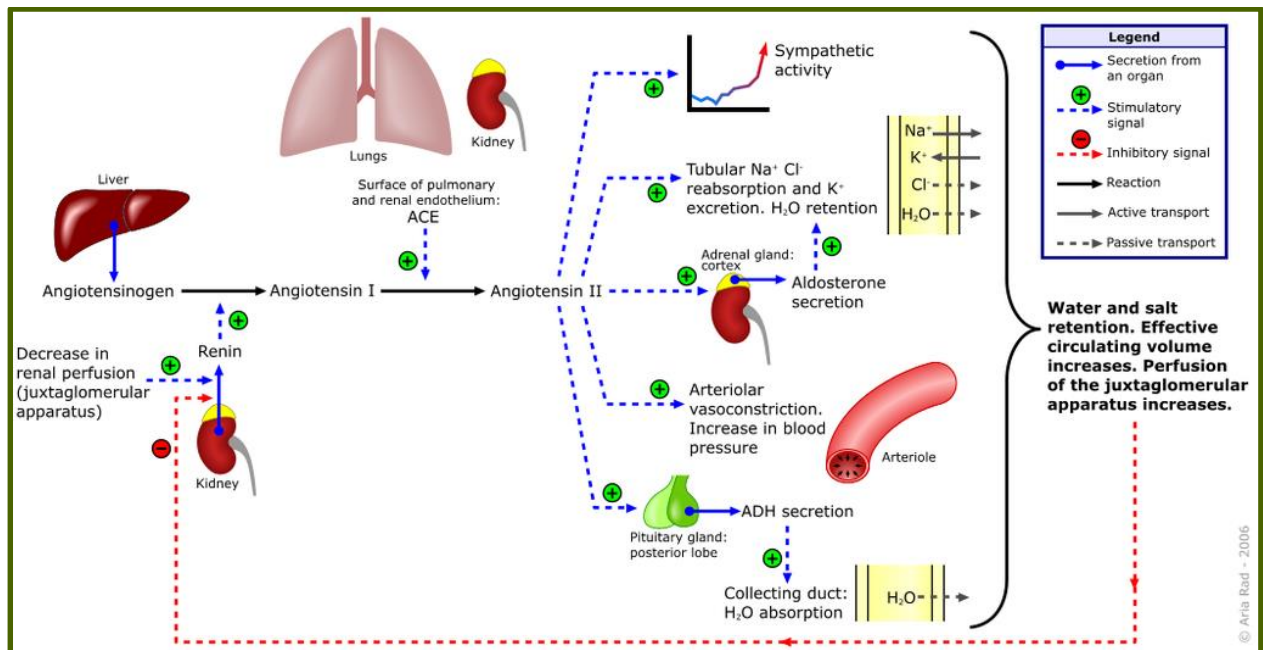
- 45 MaquetGetingegroup. ACROBAT SUV Vacuum Stabilizer,
<<http://www.maquet.com/int/product/ACROBAT-SUV-Vacuum-Stabilizer?parentNodeId=hcgmzcnzy0#tab=Overview>> (z.d.).
- 46 Puskas, J. D. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **125**, 797-808, doi:<http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2003.324> (2003).
- 47 St.AnnaZiekenhuis. Biventriculaire pacemaker,
<<http://www.mijncardioloog.com/Biventriculairepacemaker.htm>> (z.d.).
- 48 Fujimoto, K. L. et al. An Elastic, Biodegradable Cardiac Patch Induces Contractile Smooth Muscle and Improves Cardiac Remodeling and Function in Subacute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* **49**, 2292-2300, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.050> (2007).

Bijlagen

Bijlage 1: Symptomen van hartfalen¹

Symptoms	Signs
<i>Typical</i>	<i>More specific</i>
Breathlessness	Elevated jugular venous pressure
Orthopnoea	Hepatojugular reflux
Paroxysmal nocturnal dyspnoea	Third heart sound (gallop rhythm)
Reduced exercise tolerance	Laterally displaced apical impulse
Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise	Cardiac murmur
Ankle swelling	
<i>Less typical</i>	<i>Less specific</i>
Nocturnal cough	Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal)
Wheezing	Pulmonary crepitations
Weight gain (>2kg/week)	Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion)
Weight loss (in advanced heart failure)	Tachycardia
Bloated feeling	Irregular pulse
Loss of appetite	Tachypnoea (>16 breaths/min)
Confusion (especially in the elderly)	Hepatomegaly
Depression	Ascites
Palpitations	Tissue wasting (cachexia)
Syncope	

Bijlage 2: Werkingsmechanisme RAAS



Bijlage 3: Diagnostische testen ¹

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Investigations to consider in all patients		
Transthoracic echocardiography is recommended to evaluate cardiac structure and function, including diastolic function (Section 4.1.2), and to measure LVEF to make the diagnosis of HF, assist in planning and monitoring of treatment, and to obtain prognostic information.	I	C
A 12-lead ECG is recommended to determine heart rhythm, heart rate, QRS morphology, and QRS duration, and to detect other relevant abnormalities (Table 5). This information also assists in planning treatment and is of prognostic importance. A completely normal ECG makes systolic HF unlikely.	I	C
Measurement of blood chemistry (including sodium, potassium, calcium, urea/blood urea nitrogen, creatinine/estimated glomerular filtration rate, liver enzymes and bilirubin, ferritin/TIBC) and thyroid function is recommended to:	I	C
(i) Evaluate patient suitability for diuretic, renin-angiotensin-aldosterone antagonist, and anticoagulant therapy (and monitor treatment)		
(ii) Detect reversible/treatable causes of HF (e.g. hypocalcaemia, thyroid dysfunction) and co-morbidities (e.g. iron deficiency)		
(iii) Obtain prognostic information.		
A complete blood count is recommended to:	I	C
(i) Detect anaemia, which may be an alternative cause of the patient's symptoms and signs and may cause worsening of HF		
(ii) Obtain prognostic information.	IIa	C
Measurement of natriuretic peptide (BNP, NT-proBNP, or MR-proANP) should be considered to:		
(i) Exclude alternative causes of dyspnoea (if the level is below the exclusion cut-point—see Figure 1—HF is very unlikely)	IIa	C
(ii) Obtain prognostic information.		
A chest radiograph (X-ray) should be considered to detect/exclude certain types of lung disease, e.g. cancer (does not exclude asthma/COPD). It may also identify pulmonary congestion/oedema and is more useful in patients with suspected HF in the acute setting.	IIa	C
Investigations to consider in selected patients		
CMR imaging is recommended to evaluate cardiac structure and function, to measure LVEF, and to characterize cardiac tissue, especially in subjects with inadequate echocardiographic images or where the echocardiographic findings are inconclusive or incomplete (but taking account of cautions/contraindications to CMR).	I	C
Coronary angiography is recommended in patients with angina pectoris, who are considered suitable for coronary revascularization, to evaluate the coronary anatomy.	I	C
Myocardial perfusion/ischaemia imaging (echocardiography, CMR, SPECT, or PET) should be considered in patients thought to have CAD, and who are considered suitable for coronary revascularization, to determine whether there is reversible myocardial ischaemia and viable myocardium.	IIa	C
Left and right heart catheterization is recommended in patients being evaluated for heart transplantation or mechanical circulatory support, to evaluate right and left heart function and pulmonary arterial resistance.	I	C
Exercise testing should be considered:	IIa	C
(i) To detect reversible myocardial ischaemia		
(ii) As part of the evaluation of patients for heart transplantation and mechanical circulatory support		
(iii) To aid in the prescription of exercise training		
(iv) To obtain prognostic information.		

BNP = B-type natriuretic peptide; CAD = coronary artery disease; CMR = cardiac magnetic resonance; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ECG = electrocardiogram; HF = heart failure; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR-proANP = mid-regional pro atrial natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computed tomography; TIBC = total iron-binding capacity.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThis list is not exhaustive and other investigations are discussed in the text. Additional investigations may be indicated in patients with suspected acute HF in the emergency department/hospital, including troponins and D-dimer measurement and right heart catheterization.

Bijlage 4: Specificaties Flexinol per diameter³¹

Diameter Size inches (mm)	Resistance ohms/inch (ohms/meter)	Pull Force* pounds (grams)	Cooling Deformation Force* pounds (grams)	Approximate** Current for 1 Second Contraction (mA)	Cooling Time 158°F, 70°C “LT” Wire *** (seconds)	Cooling Time 194°F, 90°C “HT” Wire *** (seconds)
0.001 (0.025)	36.2 (1425)	0.02 (8.9)	0.008 (3.6)	45	0.18	0.15
0.0015 (0.038)	22.6 (890)	0.04 (20)	0.016 (8)	55	0.24	0.20
0.002 (0.050)	12.7 (500)	0.08 (36)	0.032 (14)	85	0.4	0.3
0.003 (0.076)	5.9 (232)	0.18 (80)	0.07 (32)	150	0.8	0.7
0.004 (0.10)	3.2 (126)	0.31 (143)	0.12 (57)	200	1.1	0.9
0.005, (0.13)	1.9 (75)	0.49 (223)	0.20 (89)	320	1.6	1.4
0.006 (0.15)	1.4 (55)	0.71 (321)	0.28 (128)	410	2.0	1.7
0.008 (0.20)	0.74 (29)	1.26 (570)	0.50 (228)	660	3.2	2.7
0.010 (0.25)	0.47 (18.5)	1.96 (891)	0.78 (356)	1050	5.4	4.5
0.012 (0.31)	0.31 (12.2)	2.83 (1280)	1.13 (512)	1500	8.1	6.8
0.015 (0.38)	0.21 (8.3)	4.42 (2004)	1.77 (802)	2250	10.5	8.8
0.020 (0.51)	0.11 (4.3)	7.85 (3560)	3.14 (1424)	4000	16.8	14.0

Bijlage 5 Woordenlijst

Actine = een eiwit in de spieren

Afterload = nabelasting, de druk waartegen het ventrikel het bloed in het arteriële systeem moet pompen

Antagonist = tegenwerker

Atrium = boezem van het hart

Biocompatibel = het geïmplanteerde materiaal wekt geen ontstekingsreactie van het lichaam op

Bypass(es) = herstel van de bloedstroom door het maken van een nieuw vat

Compliantie = rekbaarheid, mate van ontplooiing, soepelheid

Contractiliteit = het vermogen om te kunnen samentrekken

Coronaire vaten = kransslagaders, slagaders rond het hart

Crepitaties = een krakend geluid

Cumulatieve incidentie = incidentie genoteerd als een proportie van mensen zonder ziekte die de ziekte krijgen binnen een specifieke tijdsperiode

Cumulatieve overleving = Percentage overleden

Decompensatie = onvoldoende compensatie, verstoring van het evenwicht door een afnemende functie

Diastole = ontspanning van het hart na iedere samentrekking

Diastolisch hartfalen (HF-PEF) = falen van het hart door een diastolische functiestoornis

Diuretica = urineproductie bevorderende medicatie

Dyspneu = benauwd of kortademigheid

Einddiastolisch volume (EDV) = de hoeveelheid bloed in de kamer aan het eind van de diastolische fase (na het sluiten van de kleppen)

Eindsystolisch volume (ESV) = de hoeveelheid bloed die in een ventrikel achterblijft na een ventrikelcontractie

Ejectiefractie (EF) = het deel aan bloed dat het ventrikel uitpompst van het geheel dat in de ventrikel zit

Excess mortality = aantal doden veroorzaakt door een specifieke ziekte, boven de voorspelde waarde

Extracellulaire matrix = Structuren die deel uitmaken van het biologische weefsel buiten de cel, deze biedt stevigheid en structuur aan weefsel.

Incidentie = aantal personen die nieuw gediagnosticeerd worden met hartfalen tijdens een bepaalde tijdsperiode

Incidentie rate = incidentie genoteerd in aantal per 1000 personen per jaar.

Kristalstructuur = het regelmatige patroon van moleculaire, atomaire of ionaire structuureenheden

Lithium-iodine batterij = een batterij die de componenten lithium en jodium bevat

Martensite = Engelse vertaling van martensiet, structuur van staal nadat het gehard is

Mediaan = het midden van een verdeling

Mediastinum = ruimte in de borstkast tussen beide longen, waarin zich o.a. de luchtpijp, slokdarm, lymfeklieren, bloedvaten en zenuwen zich bevinden

Myocard = hartspier, de middelste laag van het hart

Myocyten = spiercel, contractiele cel

Myosine = een eiwit in de spieren

Neurohumoraal = betreffende de chemische tussenstof bij de zenuwprikkeloverdracht op de organen

Oedeem = vochttopstapeling in het weefsel

Perspex = plexiglas, handelsnaam van polymethylmethacrylaat(PMMA)

Preload = voorbelasting, de gemiddelde wandspanning van het linkerventrikel aan het eind van de diastole

Prevalentie = aantal personen die hartfalen hebben op dat moment in de tijd (vaak als percentage)

Prospectieve populatie-gebaseerde cohort studie = een studie gebaseerd op een grote afgebakende groep deelnemers, waarbij deze voor een bepaalde tijd wordt gevolgd. Hierbij is zijn deelnemers zonder hartfalen geselecteerd, zodat deze groep te volgen is op het eventueel ontwikkelen van hartfalen

PVC = plastische kunststof, afkorting van polyvinylchloride

Regressie = het mogelijk aanwezig zijn van samenhang tussen de gegevens

Septum = tussenschot van het hart

Slagvolume (SV) = de hoeveelheid bloed die bij systole uit ieder ventrikel wordt gedreven.

Sympathisch zenuwstelsel = deel van het autonoom zenuwstelsel dat stimulerend werkt

Systole = samentrekking van de ventrikels

Systolisch hartfalen (HF-REF) = falen van het hart door een systolische functiestoornis

Tachycardie = versnelde hartslag

Tachypneu = versnelde ademhaling

Transformatiecyclus = tijdkring van verandering van vorm, meervoud: transformatiecycli

Tricuspidalis klep = drie lippige klep tussen het rechteratrium en rechterventrikel

Vena cava inferior = onderste holle ader, bloedvat waardoorheen het bloed uit het lichaam naar het hart stroomt

Vena cava superior = bovenste holle ader, bloedvat waardoorheen het bloed uit het lichaam naar het hart stroomt

Vena Cordi = de linker coronaire vene

Ventrikel = kamer van het hart

Vocht retentie = het vasthouden van vocht