

In-vivo meting van de viscositeit van bloed; onderdeel van een nieuw paradigma

Bataafsch Genootschap, 2 November 2015



Dr Gheorghe AM Pop, cardioloog
RadboudUMC, Nijmegen

Inhoud

- I Betekenis van fenomenologie**
- II Wat is een paradigma ?**
- III Het “traditionele” paradigma rond atherosclerose**
- IV Het “bloedige” paradigma rond atherosclerose**
- V Wat is de viscositeit van bloed ?**
- VI De klinische betekenis van bloed viscositeit**
- VII Bloed viscositeit meten middels impedantie**
- VIII Eerste klinische resultaten**
- IX Epiloog**

I Betekenis van fenomenologie

Fenomenologie (van Oudgrieks φαινόμενον phainómenon 'het zichtbare', 'verschijning' en λόγος lógos 'rede', 'leer') is een filosofische stroming, die voor het eerst is ontwikkeld door Edmund Husserl begin 1900. Het is gebaseerd op het uitgangspunt, dat de werkelijkheid bestaat uit objecten en gebeurtenissen ("phenomena") zoals deze worden waargenomen en begrepen in het menselijk bewustzijn en niet volledig onafhankelijk zijn van ons bewustzijn.



I Betekenis van fenomenologie

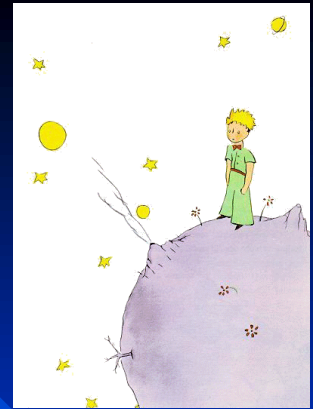


Grote mensen houden van cijfers. Wanneer je hun vertelt van een nieuwe vriend vragen ze nooit het belangrijkste. Ze zeggen nooit: ‘Hoe klinkt zijn stem? Van welke spelletjes houdt hij het meest? Verzamelt hij vlinders?’ Maar ze vragen: ‘Hoe oud is hij? Hoeveel weegt hij? Hoeveel broertjes heeft hij? En hoeveel verdient zijn vader?’ Dan pas vinden ze dat ze hem kennen.



“De kleine prins”, 1943
Antoine de Saint Exupery

I Betekenis van fenomenologie

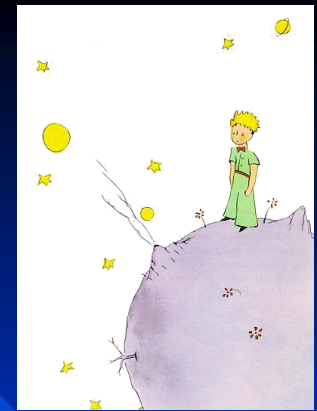


Als je tegen de grote mensen zegt: “Ik heb een prachtig huis gezien van roze baksteen met geraniums voor de ramen en duiven op het dak..”, dan kunnen ze zich dat huis niet voorstellen. Je moet zeggen: “Ik heb een huis van 1 miljoen euro gezien”. Dan roepen ze: “Wat mooi”. Zo zijn ze nu eenmaal. Je moet het ze maar niet kwalijk nemen. Kinderen moeten veel geduld hebben met de grote mensen.



“De kleine prins”, 1943
Antoine de Saint Exupery

I Betekenis van fenomenologie



De kleine prins, Novelle uit 1943 van Antoine de Saint-Exupéry

Hoofdstuk 1

Toen ik een jaar of zes was, zag ik op een keer een prachtige plaat in een boek over het oerwoud, dat 'Ware Verhalen' heette. Het stelde een boa constrictor voor, die een wild dier aan het verslinden was. Zó zag die plaat er uit: (Tekening nummer 1).



In het boek stond: 'De boa constrictor slikt zijn prooi in haar geheel in, zonder te kauwen. Daarna kan hij zich niet meer verroeren en verteert al slapende, zes maanden lang.' Ik heb toen veel nagedacht over avonturen in de rimboe en ik slaagde erin zelf met een kleurpotlood mijn eerste tekening te maken. Die was zo: (Tekening nummer 2).



Ik liet mijn meesterwerk aan de grote mensen zien en vroeg hun of ze er bang voor waren. Zij antwoordden: 'Wie zou er nu bang zijn voor een hoed?' Mijn tekening stelde geen hoed voor maar een boa constrictor, die bezig is een olifant te verteren. Toen heb ik het binnenste van de boa getekend, zodat de grote mensen het zouden begrijpen. Die moeten bij alles uitleg hebben. Mijn tekening nummer 2 was zó: (Tekening nummer 3).



www.goochelaar.biz , [Schoolvoorstellingen met goochelen](#) en [buikspreken](#), 4



**“De kleine prins”, 1943
Antoine de Saint Exupéry**

I Betekenis van fenomenologie



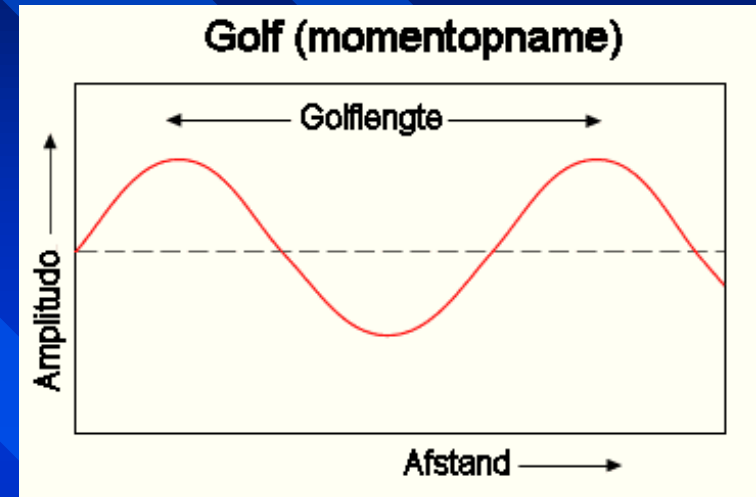
Water



Etcetera...



I Betekenis van fenomenologie



Vijfde pianoconcert “Emperor” van Beethoven

Furtwangler



Celibidache



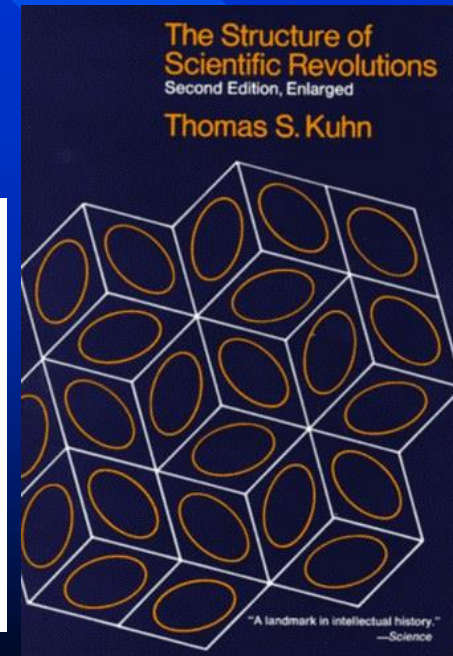
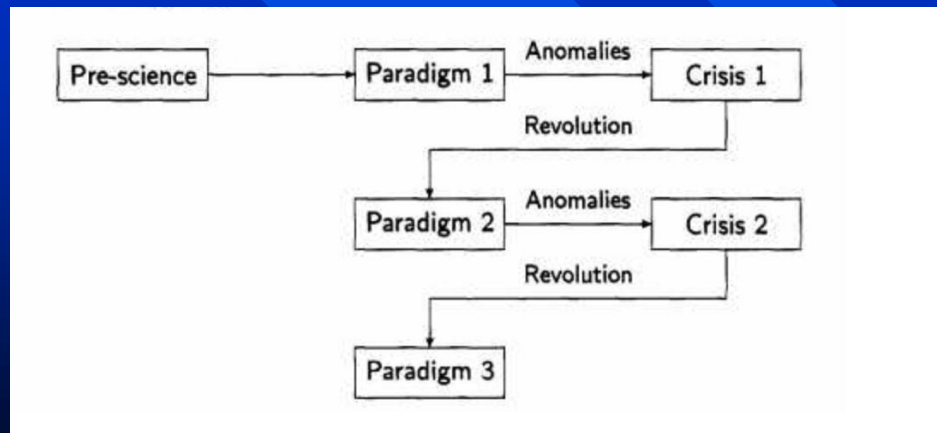
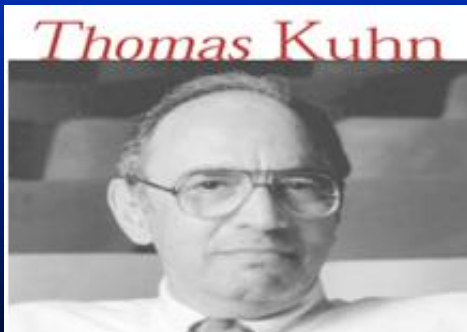
Von Karajan



II Wat is een paradigma ?

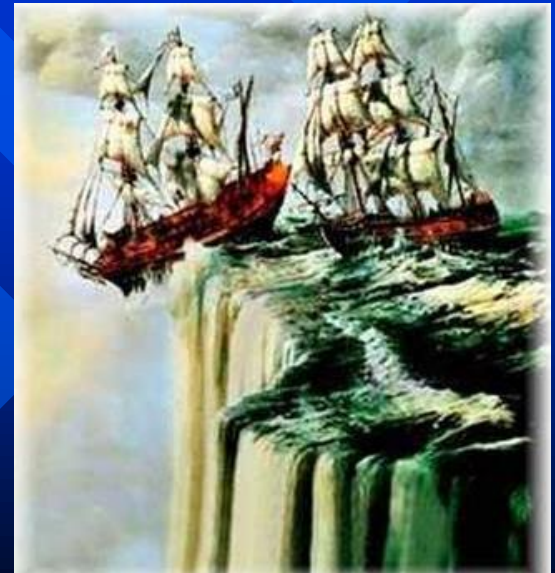
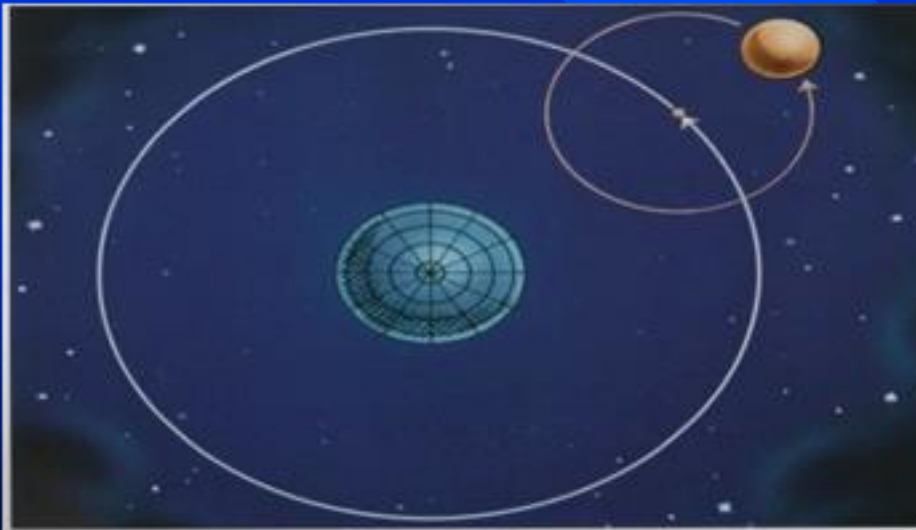
Paradigma

Na het filosofische werk van Thomas Kuhn in 1962: “De structuur van wetenschappelijke revoluties”, werd de term paradigma gebruikt als weergave van een samenhangend stelsel van modellen en theorieën, die een denkkader vormen waarbinnen de 'werkelijkheid' geanalyseerd en beschreven wordt.

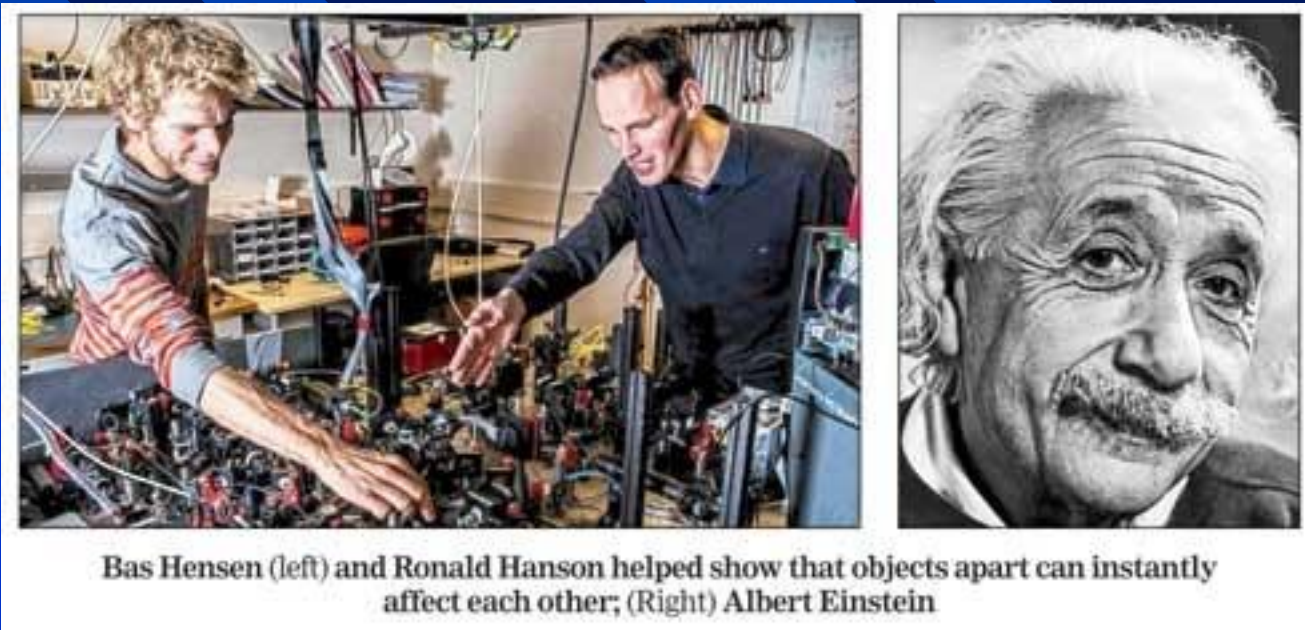


II Wat is een paradigma ?

Een sprekend voorbeeld van een paradigmaverschuiving is de Copernicaanse revolutie in het wereldbeeld vanaf de 16e eeuw onder invloed van het werk van astronomen als Nicolaas Copernicus, Kepler, Galilei en Isaac Newton: hun voorkeur voor empirische waarnemingen boven religieuze voorstellingen doorbrak het eerdere op autoriteit berustende Aristoteliaanse wereldbeeld. Men spreekt sedertdien over het Newtoniaanse wereldbeeld.



II Wat is een paradigma ?



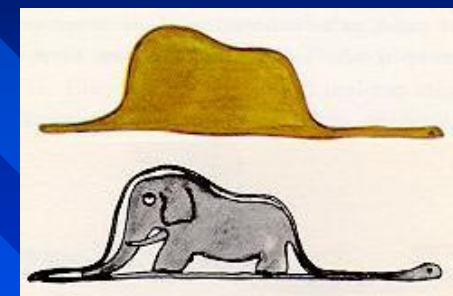
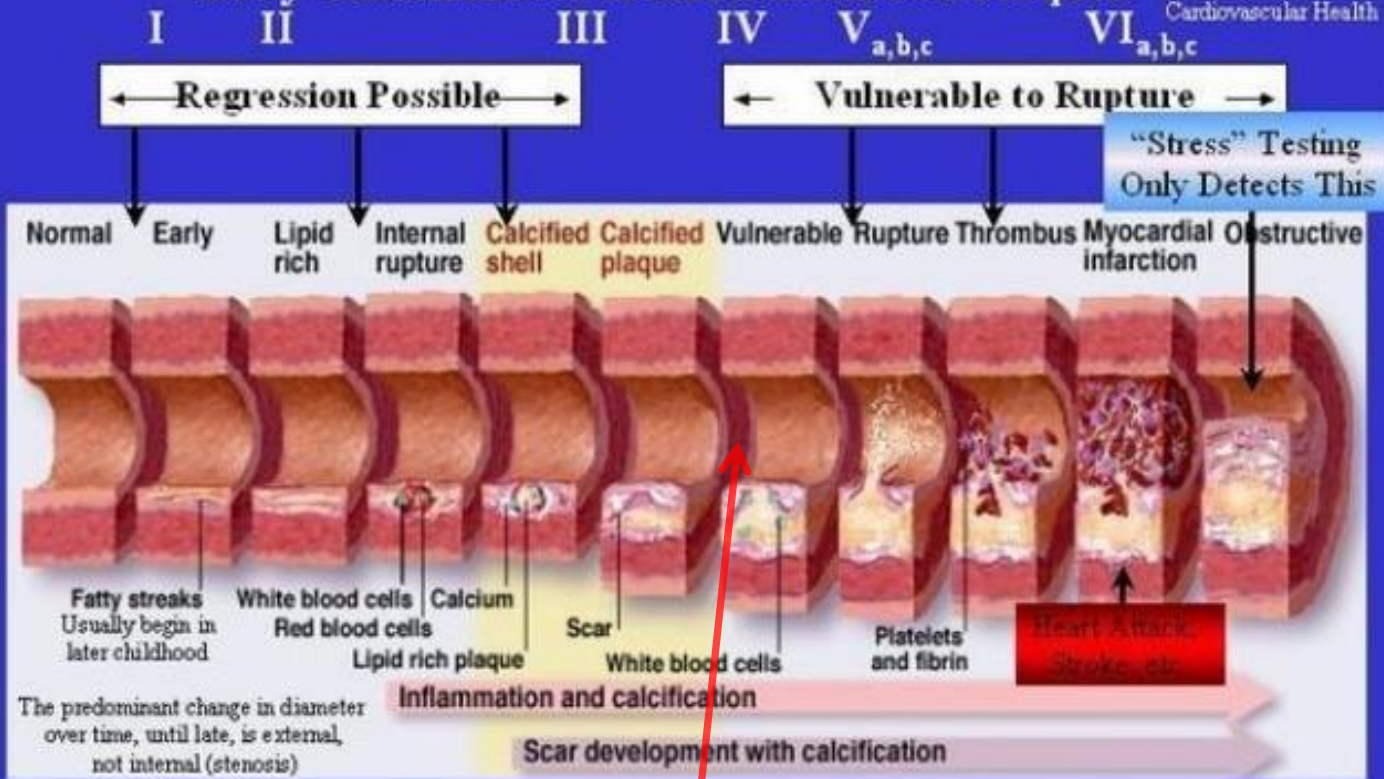
October 2015: Scientists at Delft University of Technology say they have conducted an experiment that proves one of the most fundamental claims of quantum theory — that objects separated by great distance can instantaneously affect each other's behaviour. The landmark study, published in scientific journal Nature, 'is another blow to one of the bedrock principles of standard physics known as "locality," which states that an object is directly influenced only by its immediate surroundings,' the New York Times reported.

III Het traditionele paradigma rond atherosclerose

Atherosclerotic Plaque Development

Stary Classification of Atherosclerotic Plaques

Explanations by:
Milton E. Avis, Jr., MD
Cardiovascular Health

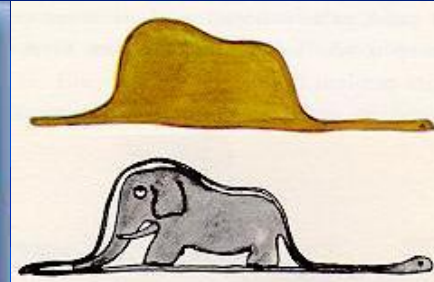
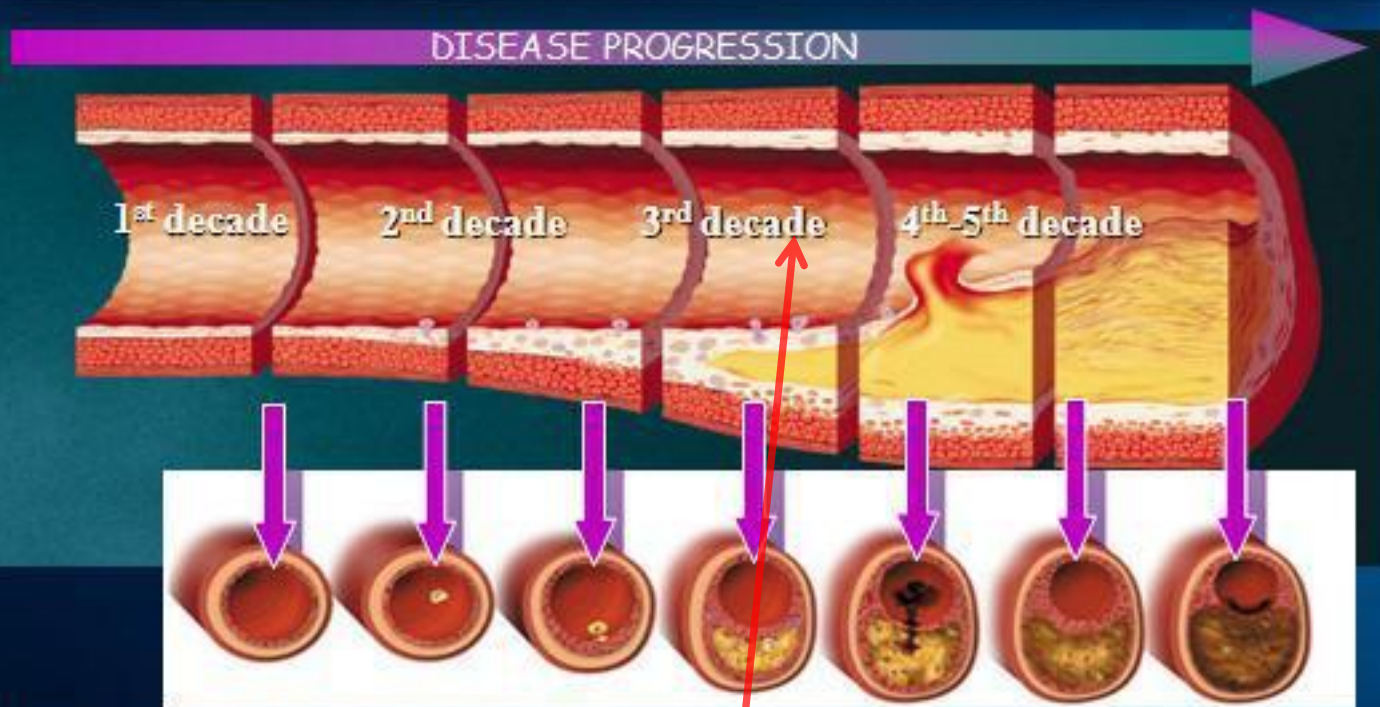


The process progresses through many stages of development, over decades, in the coronary (heart), cerebral (brain) and peripheral arterial system, i.e. artery disease is a diffuse, insidious, widespread & silent (asymptomatic & extremely difficult for physicians to recognize) process, until the later stages, when symptoms, debilitation and death “suddenly” develop.

Waar is het bloed ?

III Het traditionele paradigma rond atherosclerose

Prevention of Vascular Disease - 2012



Glagov S, et al. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-1375.

Waar is het bloed ?

III Het traditionele paradigma rond atherosclerose

Coronary Plaque Rupture

1. Plaque size ↑

- paradoxical remodeling (stenosis ↓)

2. Necrotic core ↑

- ~34% of plaque area*
- ~3.8 mm² & ~9 mm long*

3. Fibrous cap

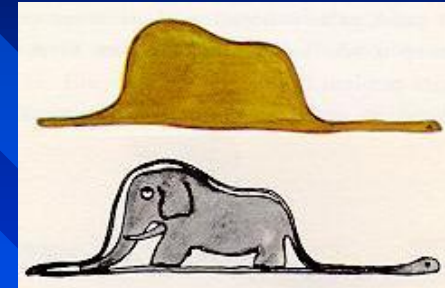
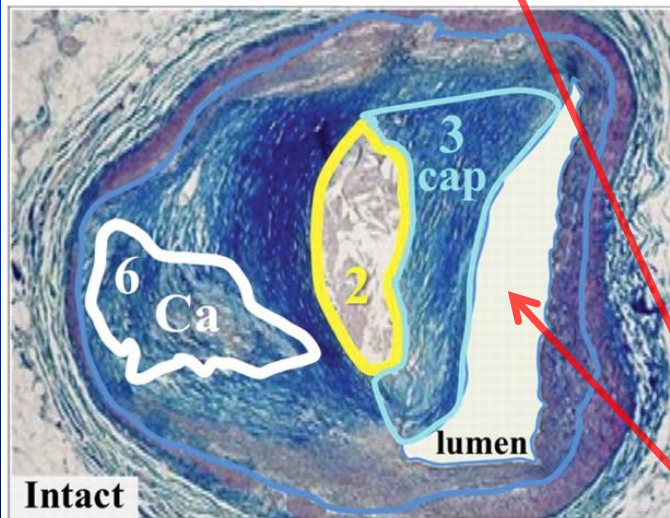
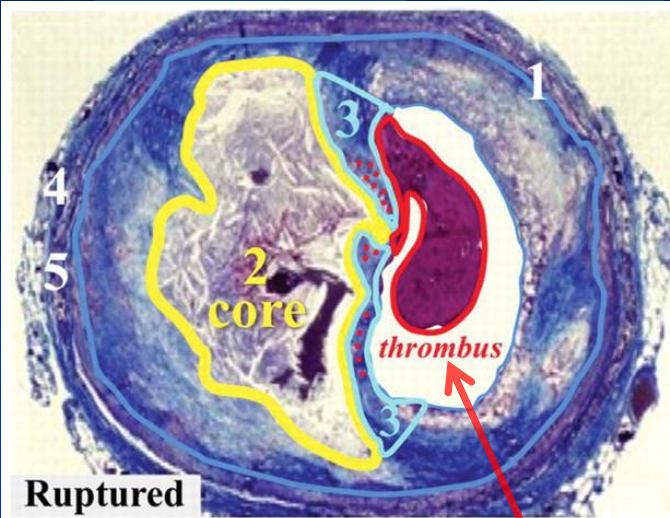
- thickness ↓, ~23 μm (95% <65 μm)*
- macrophages (•) ↑, ~26% of cap*
- smooth muscle cells ↓
- apoptosis ↑
- thrombus

4. Neovascularization ↑

- intraplaque hemorrhage ↑

5. Perivascular inflammation ↑

6. Calcification ↓ & “spotty” ↑

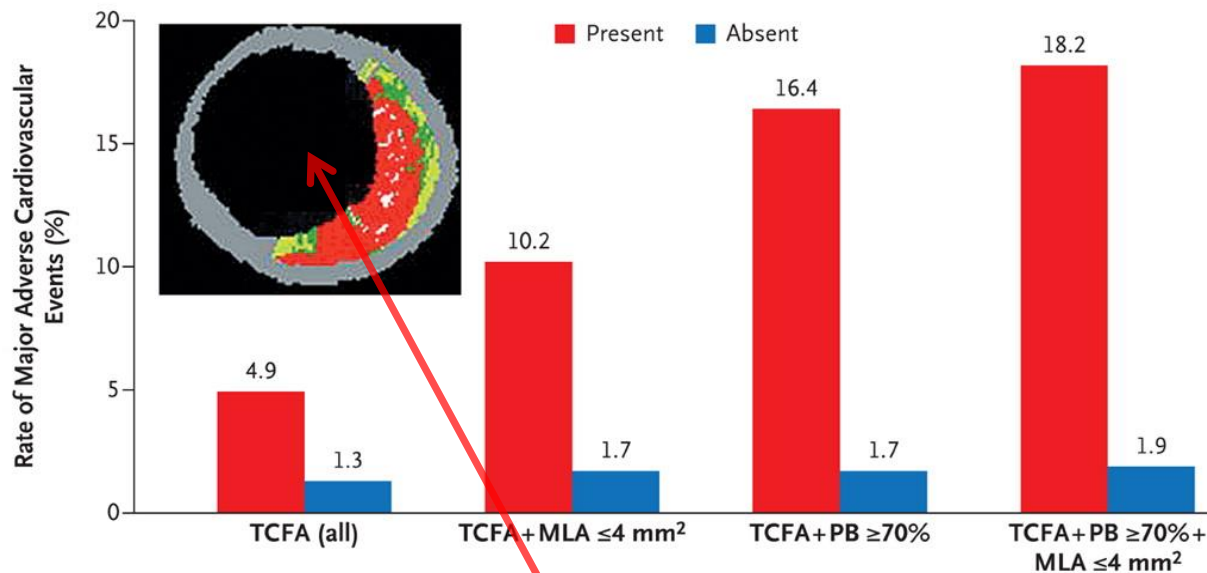


Waar is het bloed ?

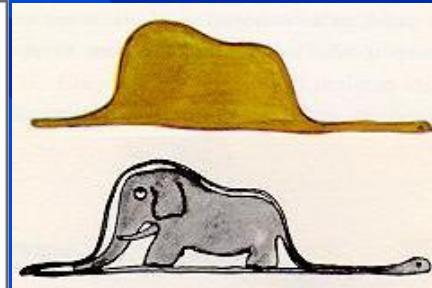
III Het traditionele paradigma rond atherosclerose

PROSPECT:

Event rates voor vaatwandlesies, die wel of niet een dunne kap hadden (zgn thin-cap fibroatheromata (TCFA)), bij een mediane follow-up van 3,4 jaar

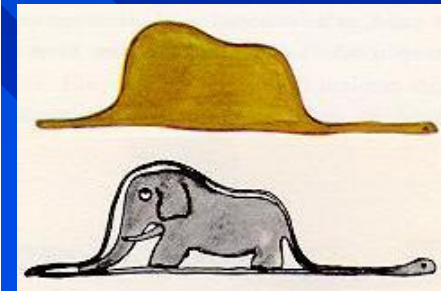
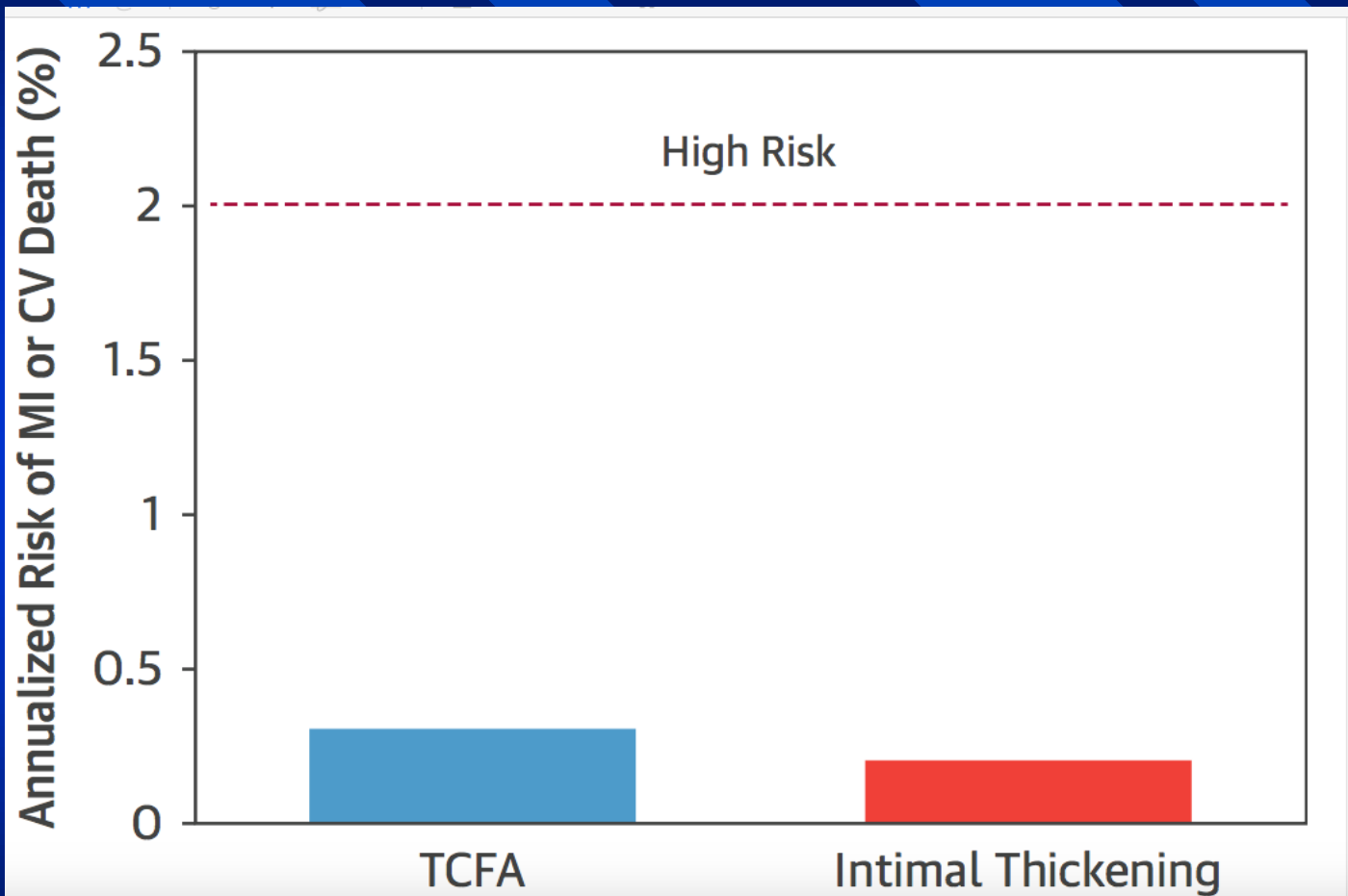


Lesion hazard ratio (95% CI)	3.90 (2.25–6.76)	6.55 (3.43–12.51)	10.83 (5.55–21.10)	11.05 (4.39–27.82)
P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Prevalence (%)	46.7	15.9	10.1	4.2



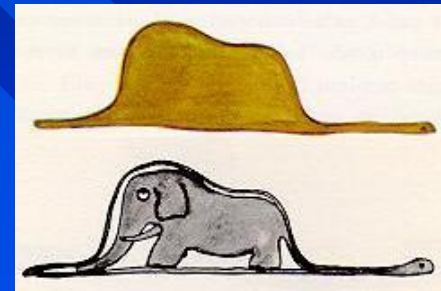
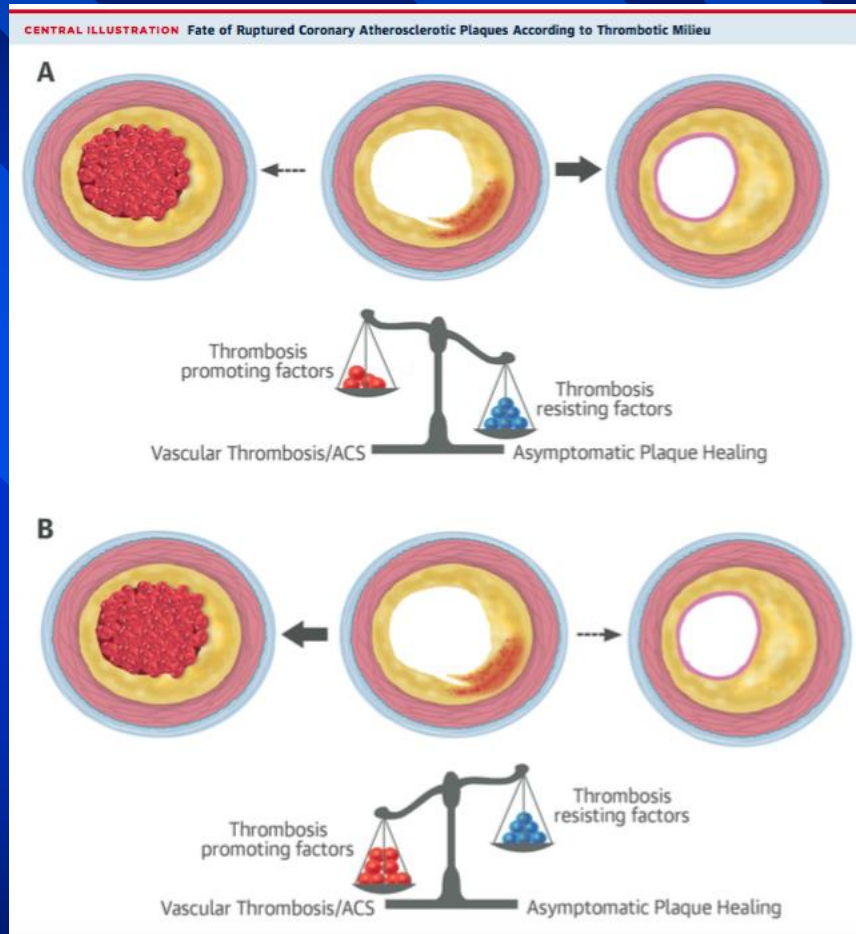
Waar is het bloed ?

III Het traditionele paradigma rond atherosclerose



The myth of the “vulnerable plaque”
Fuster, JACC, March 2015

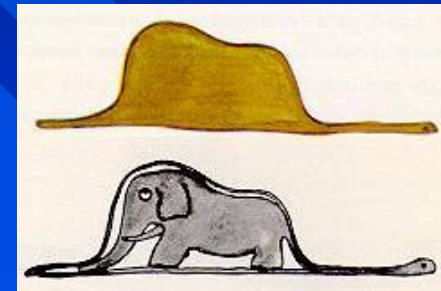
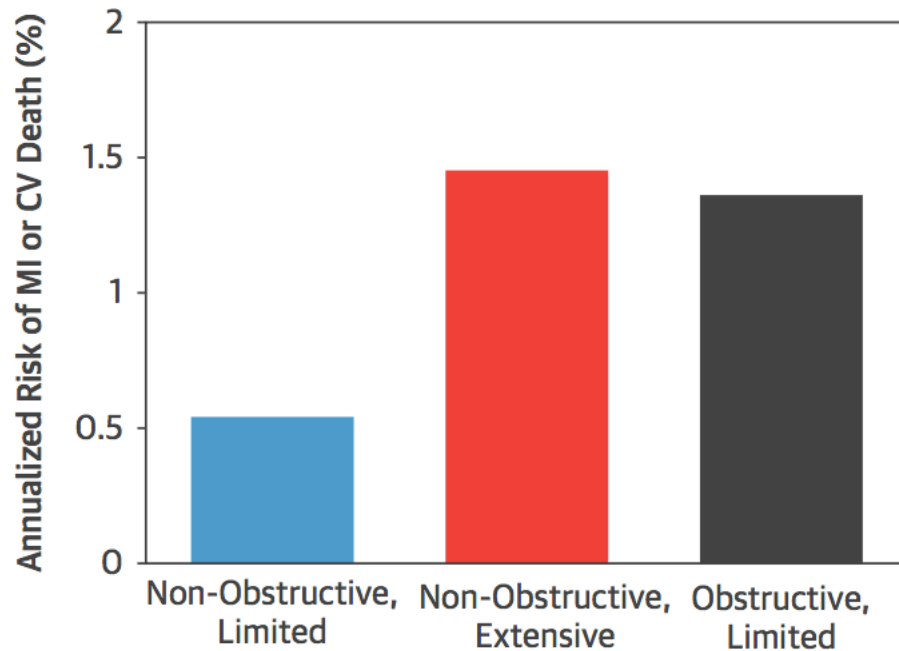
III Het traditionele paradigma rond atherosclerose



The myth of the “vulnerable plaque”
Fuster, JACC, March 2015

III Het traditionele paradigma rond atherosclerose

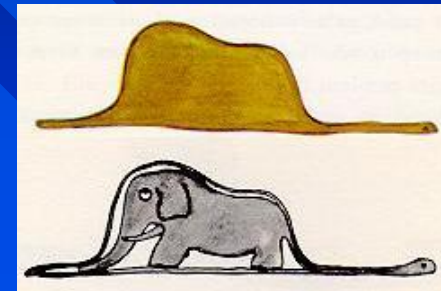
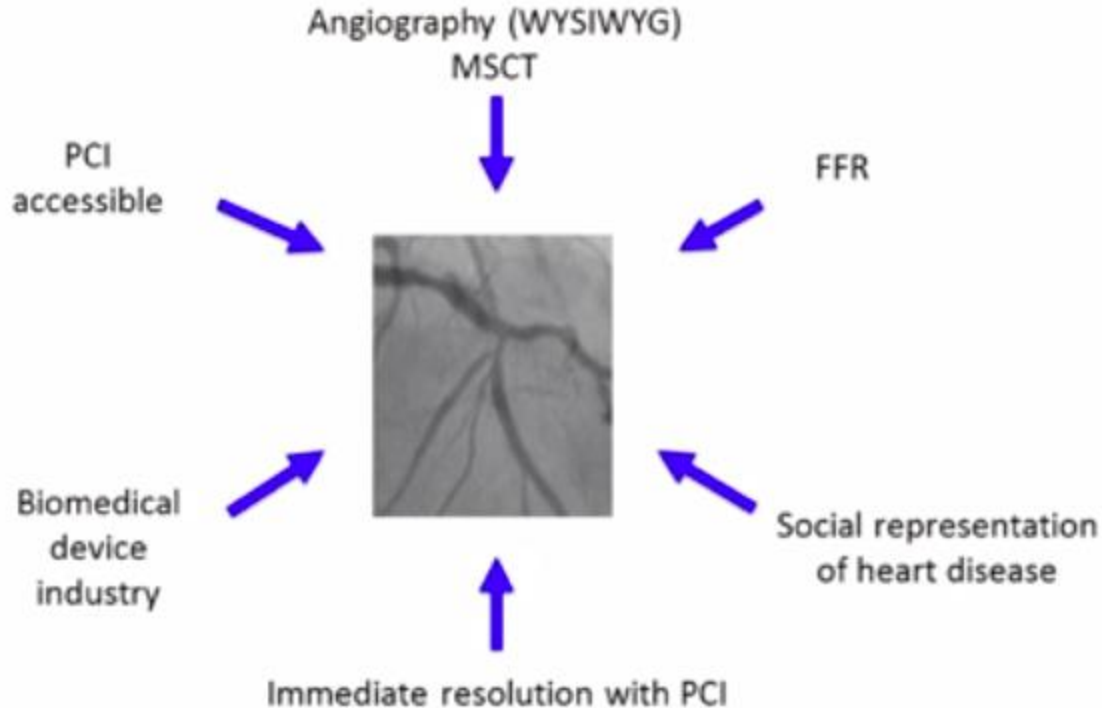
FIGURE 3 Risk Due to Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease



The myth of the “vulnerable plaque”
Fuster, JACC, March 2015

III Het traditionele paradigma rond atherosclerose

How ischaemic heart disease became stenosis-centred?



“Hart-vaat centrum”

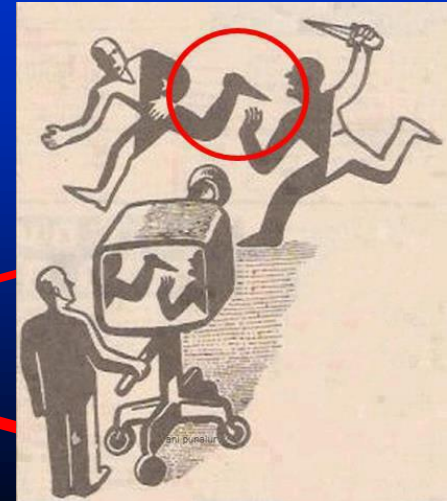
IV Het “bloedige” paradigma rond atherosclerose

“ Moreover, the consequences of a plaque disruption depend not only on the ‘solid state’ of the atheroma itself, but also on the fluid phase of blood, for example the concentrations of fibrinogen, endogenous inhibitors of fibrinolysis, and pro-coagulant microparticles”

Requiem for the ‘vulnerable plaque’
Peter Libby, Gerard Pasterkamp
European Heart Journal July 2015



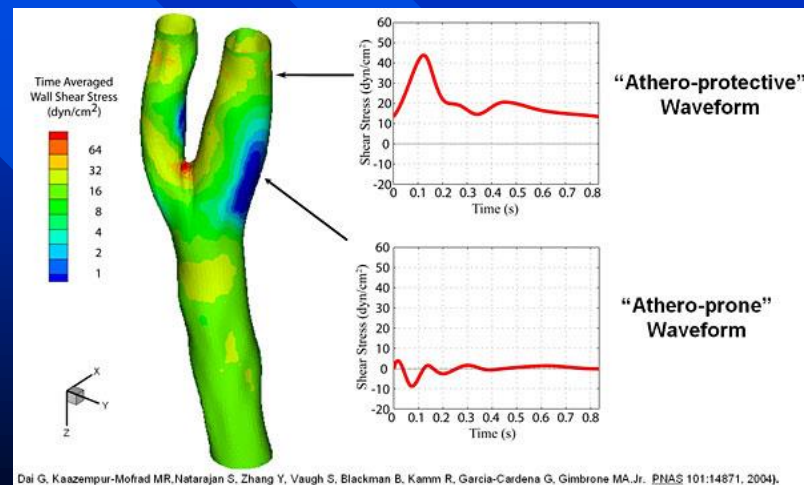
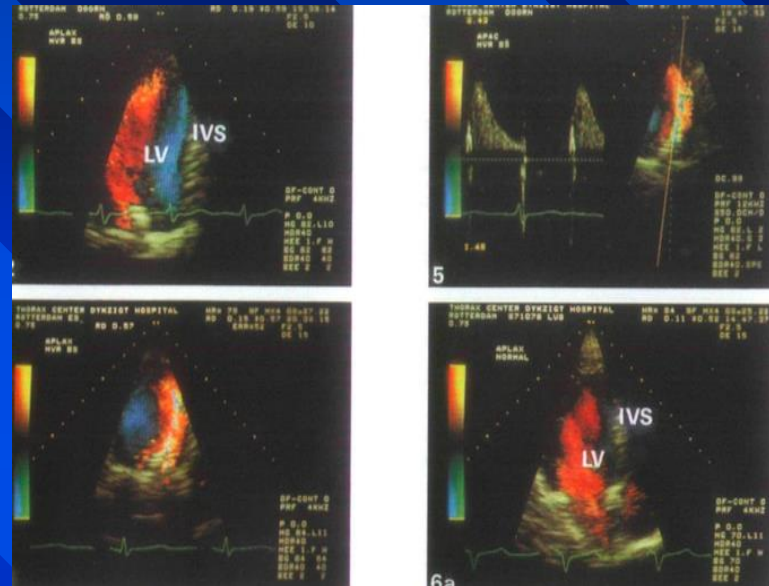
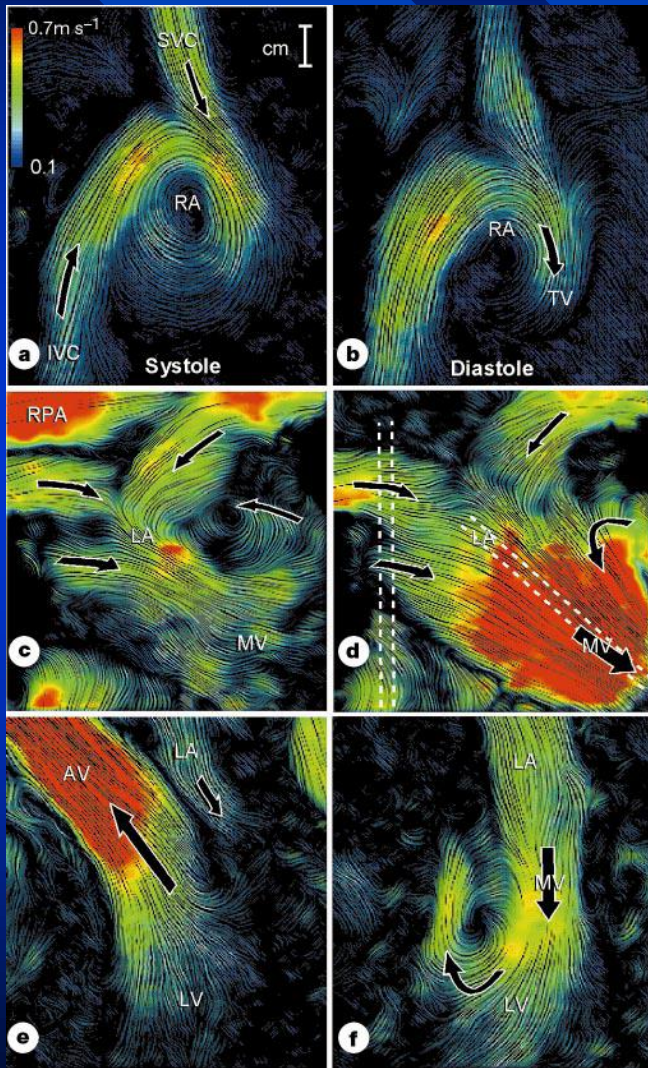
~~The paradigm of the vulnerable plaque~~



IV Het “bloedige” paradigma rond atherosclerose

What is the ideal orientation of a mitral disc prosthesis? Pop et al, *Eur Heart J*, 1989

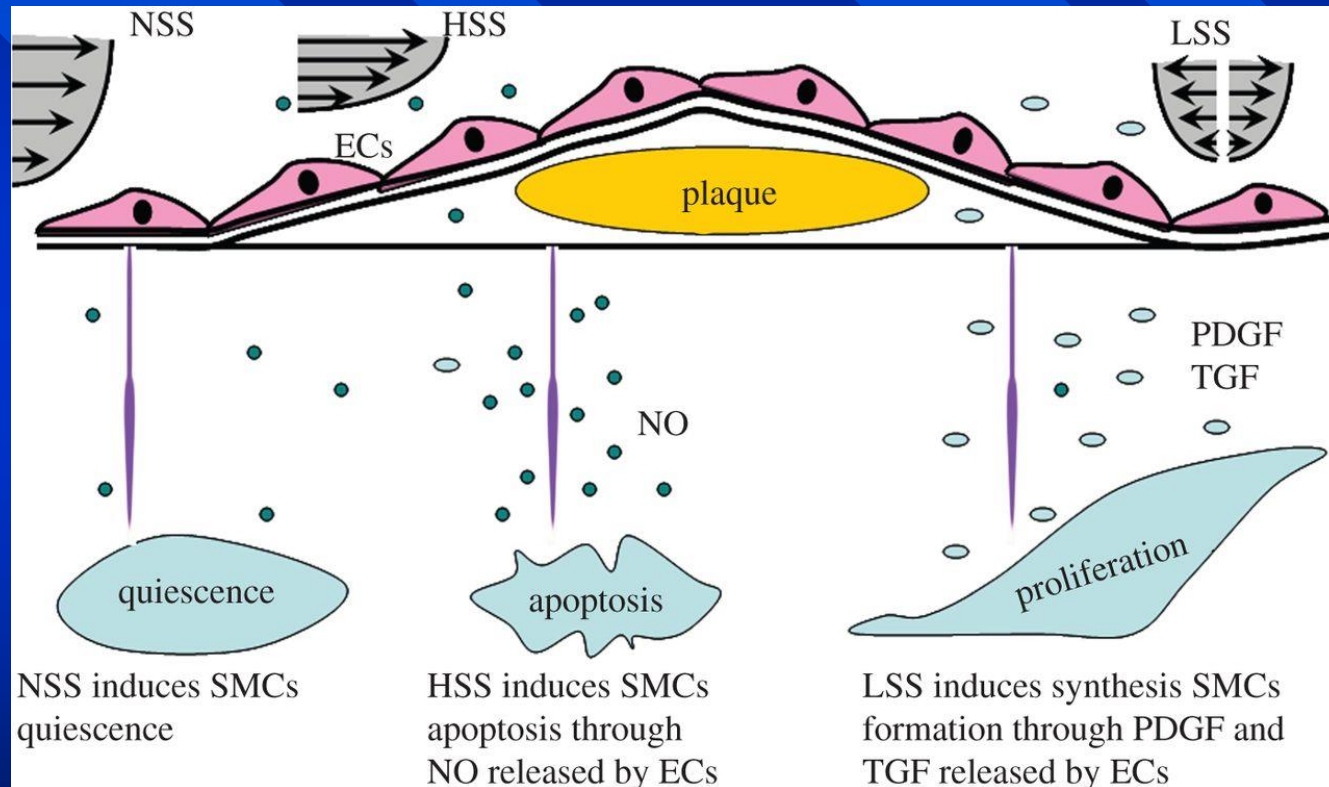
Dai et al, *PNAS*, 2004



Kilner et al. *Nature*, 2000.

Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman B, Kanm R, Garcia-Cardena G, Gimbrone MA Jr. *PNAS* 101:14871. 2004).

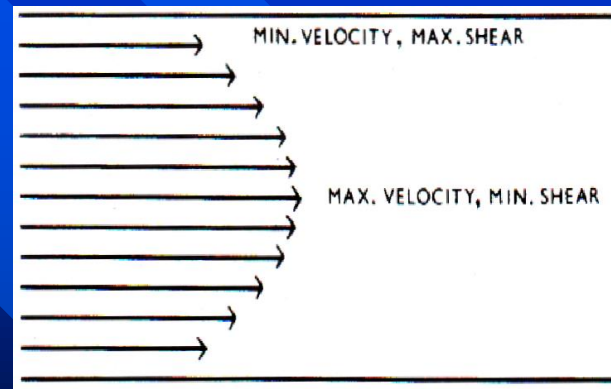
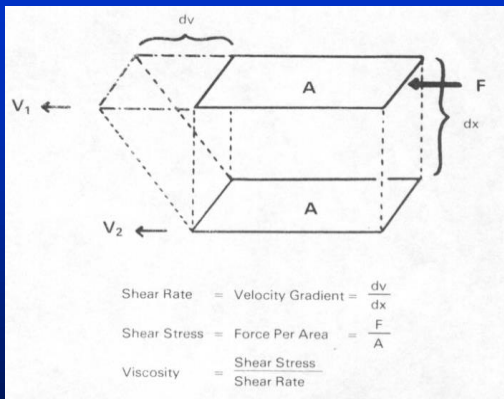
IV Het “bloedige” paradigma rond atherosclerose



V Wat is de viscositeit van bloed ?

De viscositeit van bloed is haar intrinsieke weerstand tegen stroming, welke wordt veroorzaakt door interacties van wrijving tussen plasma eiwitten en bloed cellen, wanneer het bloed door de vaten stroomt ¹

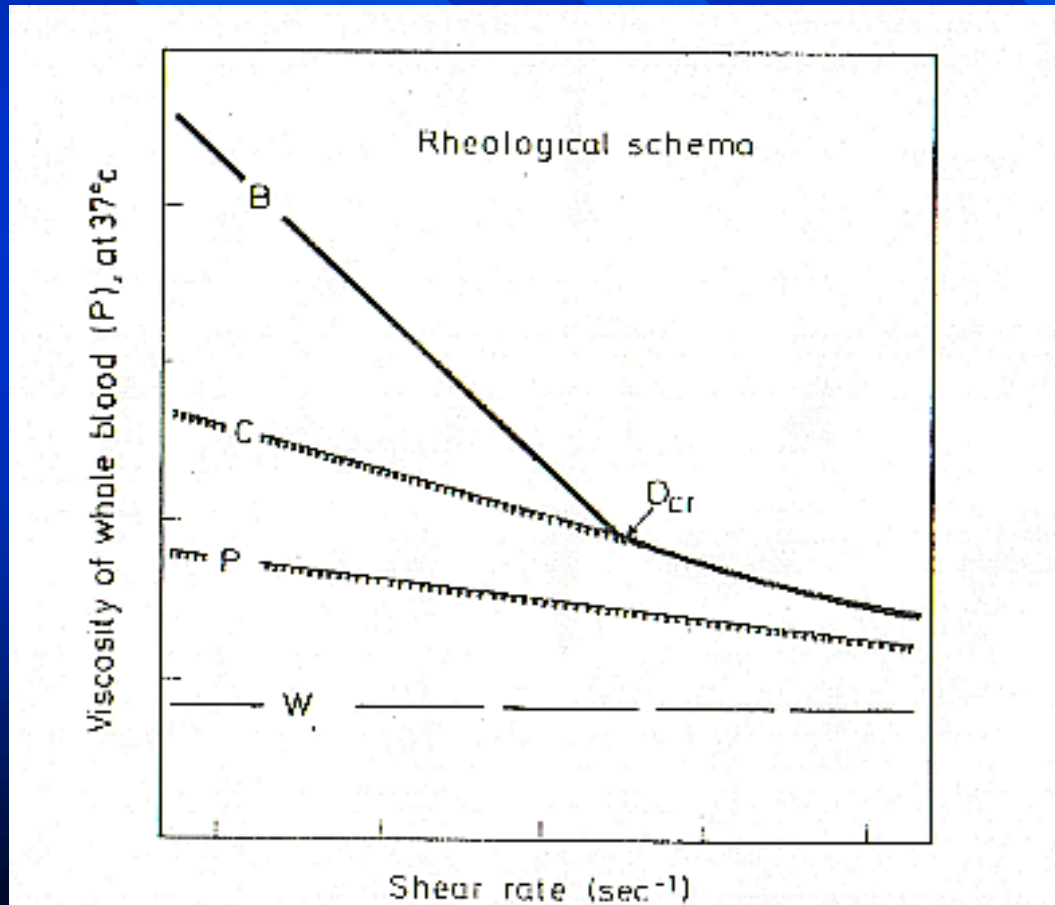
$$\text{Viscosity (mPa.s or cP)} = \frac{\text{Shear stress (mPa)}}{\text{Shear rate (s}^{-1}\text{)}}$$



¹Lowe GDO, Blood Rheology in 'Haemostasis and thrombosis', 1994

V Wat is de viscositeit van bloed ?

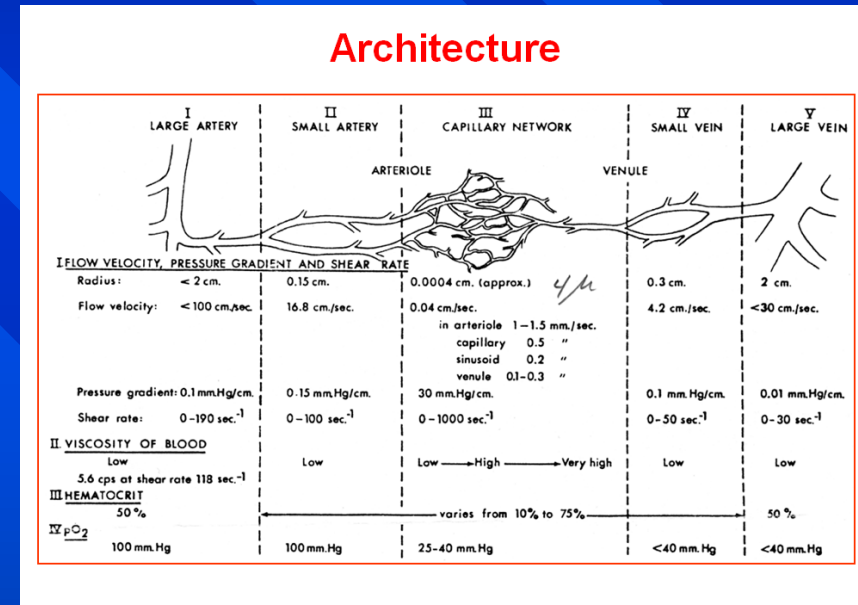
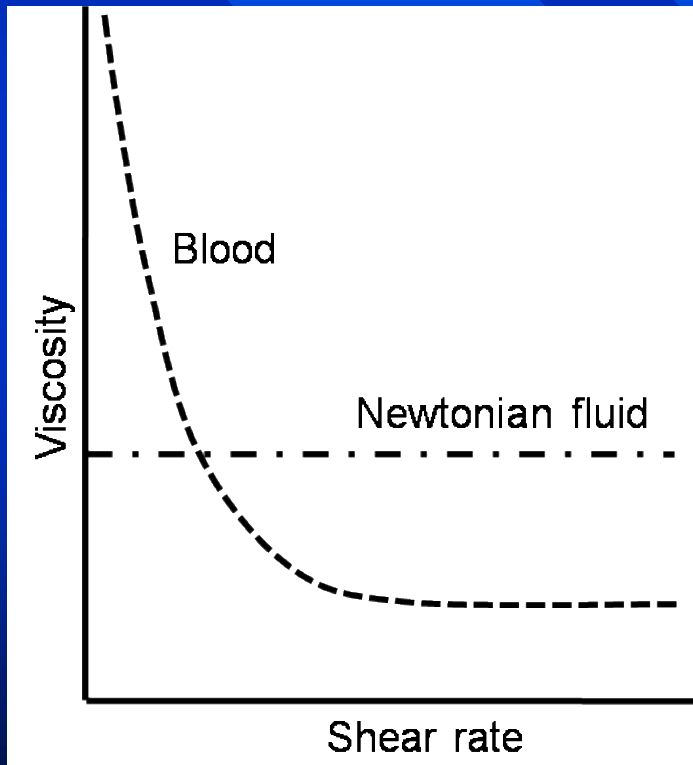
Bloed kan rheologisch als volgt worden weergegeven: haar viscositeit wordt bepaald door 3 factoren: *shear rate*, *hematocriet (C)* en *acute fase proteïnes (P)*



Dintenfass, 1976

V Wat is de viscositeit van bloed ?

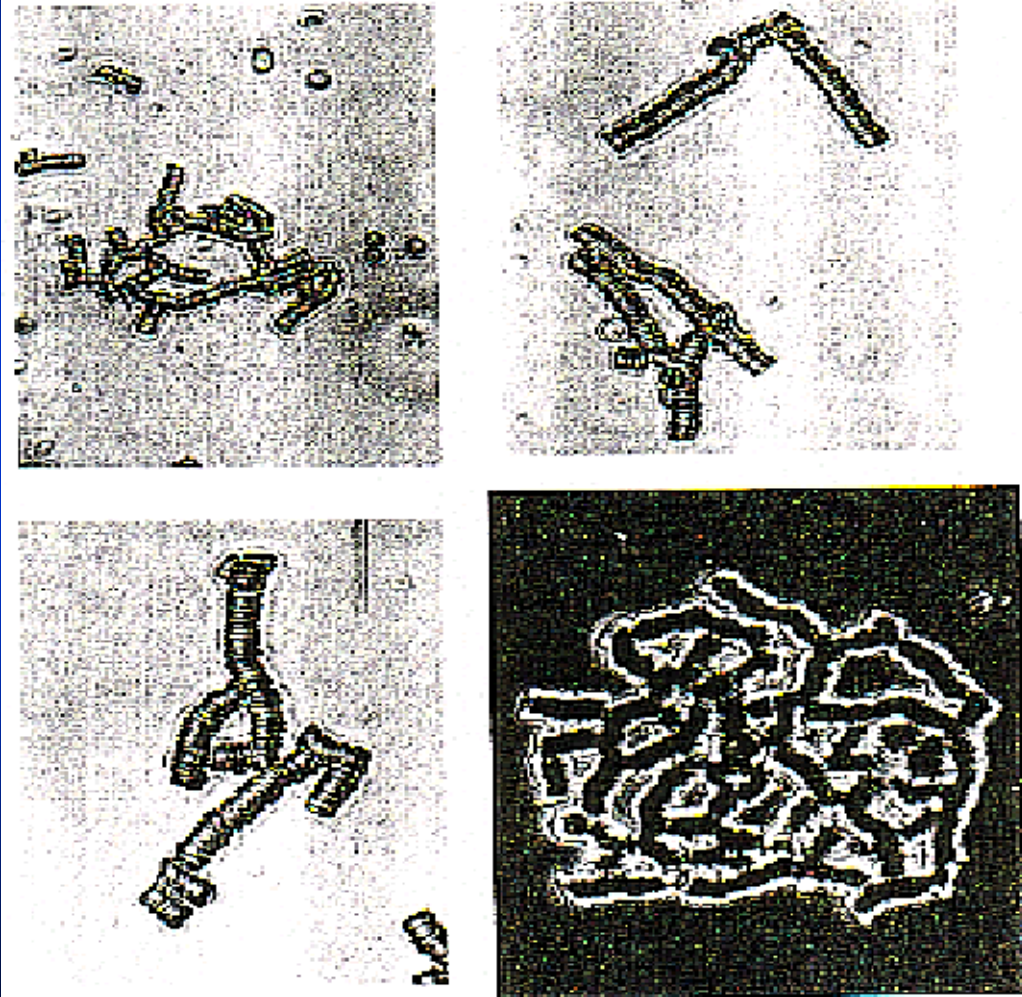
Bloed is een non-Newtoniaanse vloeistof: dwz haar viscositeit is niet constant, maar neemt significant toe bij lagere shear rate



$$\text{Shear rate} = 4V/r$$

V Wat is de viscositeit van bloed ?

Kinetiek van “Rouleaux Formatie”



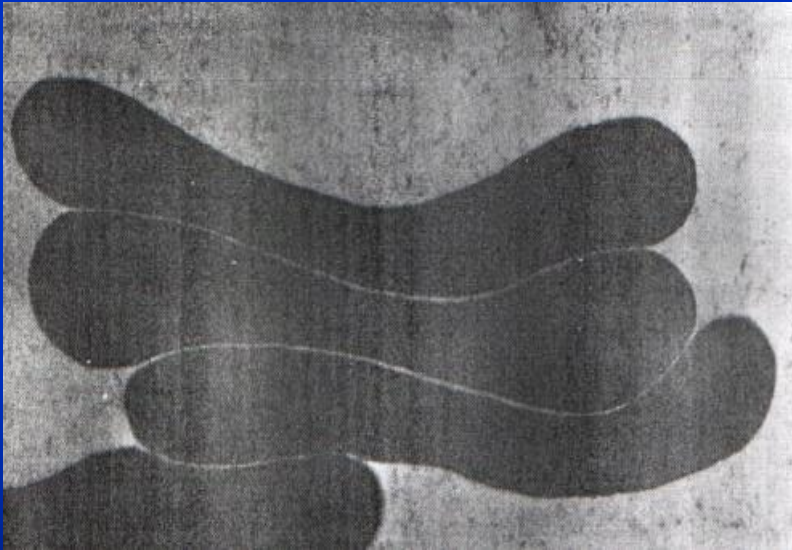
= “spontaan contrast”



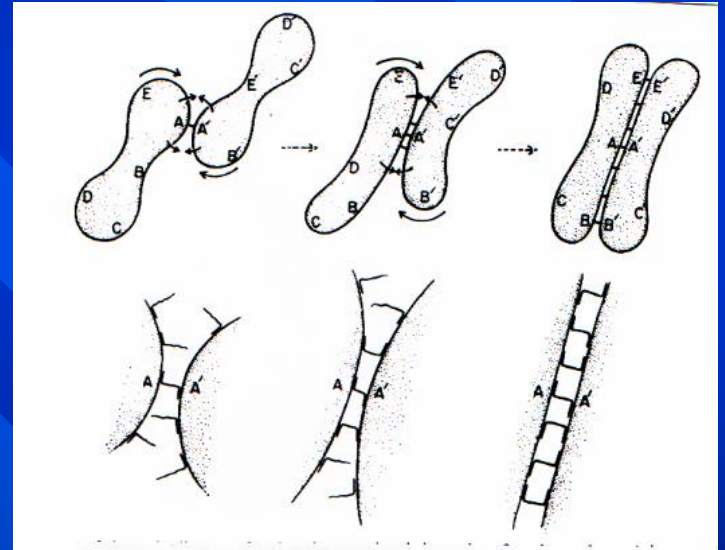
Pop et al, Stroke 1990

V Wat is de viscositeit van bloed ?

“Rouleaux Formatie”

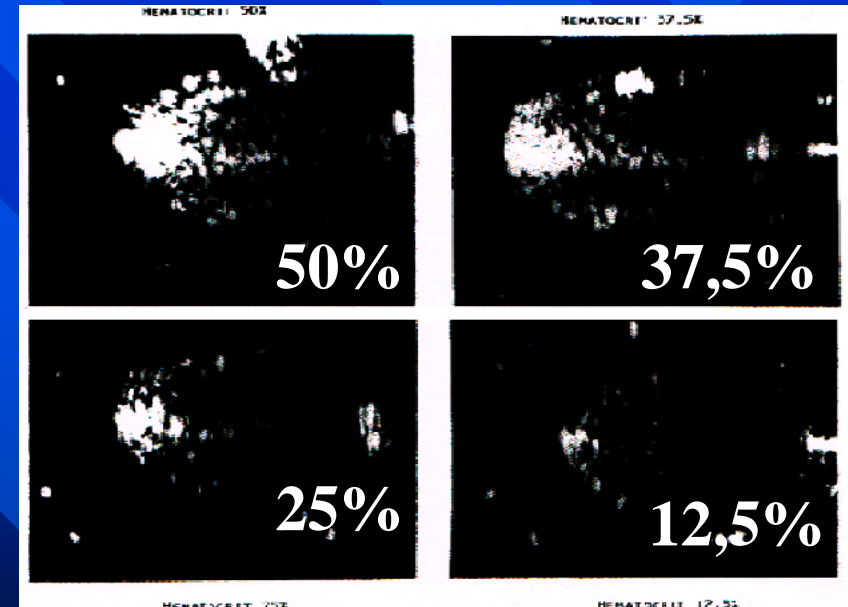
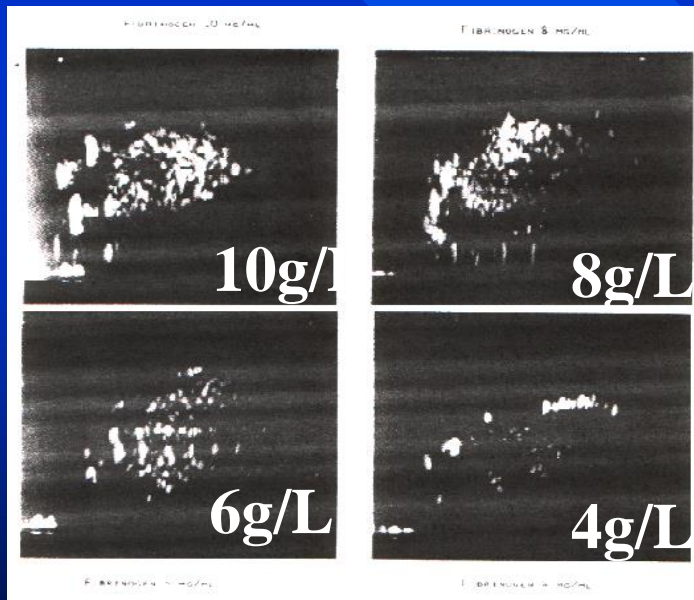


Rol van fibrinogeen
bij “Rouleaux Formatie”



V Wat is de viscositeit van bloed ?

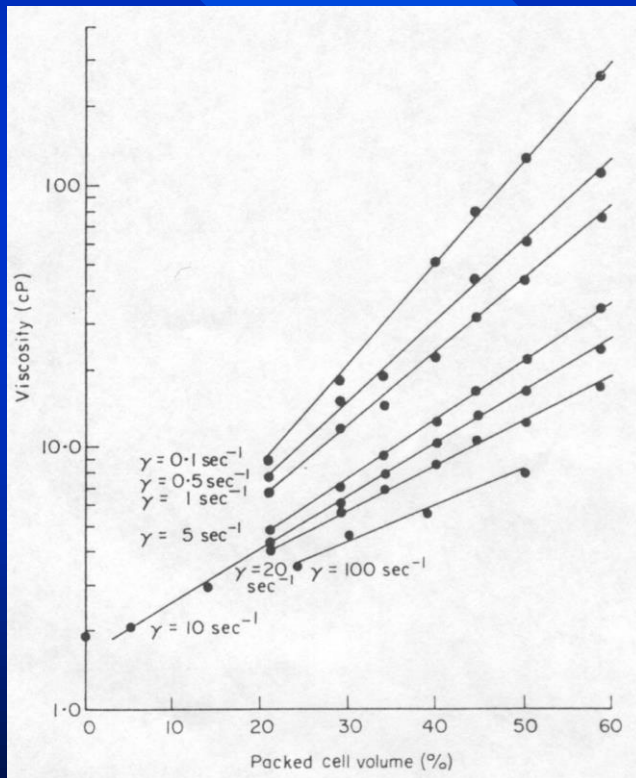
In-vitro echogeniciteit (“viscositeit”) bij verschillende concentraties van fibrinogeen en hematocriet



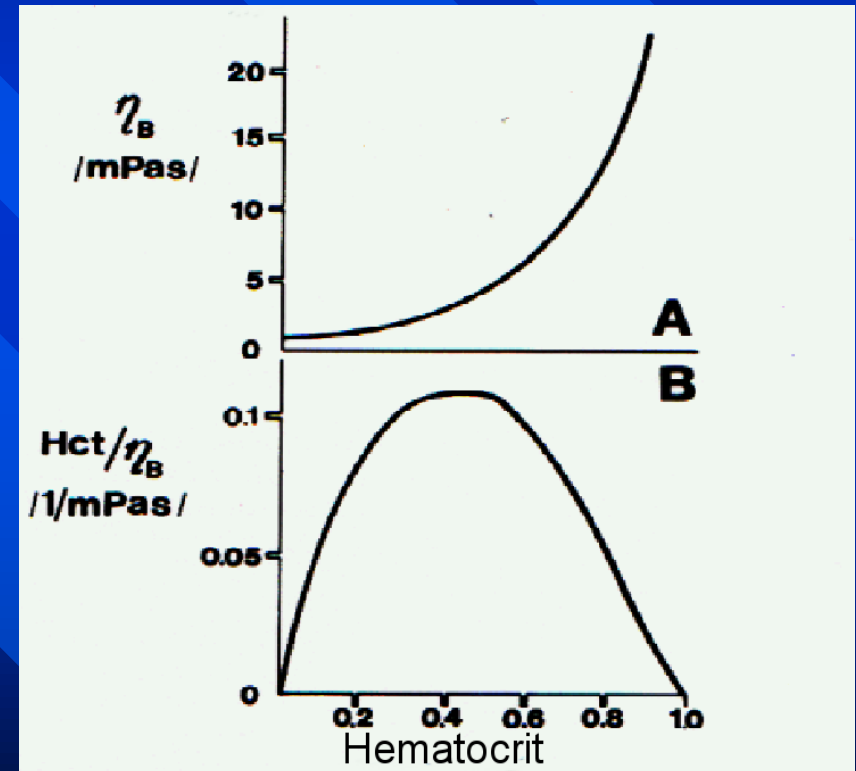
Sigel, 1982

V Wat is de viscositeit van bloed ?

Logaritmische relatie tussen hematocriet en bloed viscositeit



Het concept van 'optimale' hematocriet



VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

In 2004 maakte Tour de France winnaar Alberto Contador een ischemische beroerte door tijdens de Vuelta Asturias (tgv EPO/ te hoog hematocriet !!)



The screenshot shows a fan website for Alberto Contador. At the top, there are navigation links: Photos, Wallpapers, Archives, Contact, and LIVE Coverage. The main header features a photo of Alberto Contador and the text "alberto CONTADOR a fan's TOUR DE FRANCE notebook". Below the header is a navigation menu with links for Prologue through Stage 20. The date is Tuesday, July 17, 2007. A link points to the "Alberto Contador Official Website". The main content area is divided into two columns. The left column contains an article titled "9. Asturias 2004" by Rebecca Bell, which discusses Contador's attack on the Galibier stage during the Vuelta Asturias in 2004. The right column contains a "Race Report, Stage 9" section, which includes a quote from Contador: "My attack was worth it, because big favorites lost several minutes today". The article continues to describe his performance and the strategy of the day. On the left side of the page, there are advertisements for AltaVista Babel Fish, Google Ads, and Roadcycling.com. On the right side, there are advertisements for Sling Media Slingbox Tuner and Amazon.com.

Home

AltaVista Babel Fish
To translate this page, click a flag!

France Germany Japan Korea
UK Italy Spain

Ads by Google

Stroke
Answers to your questions about Stroke symptoms, treatments & more.
yourtotalhealth.ivillage

Roadcycling.com
Cycling news, results, interviews, reviews, training advice, forums
www.roadcycling.com

alberto CONTADOR
a fan's TOUR DE FRANCE notebook

Prologue - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - 19 - 20

Tuesday, July 17, 2007

Visit: [Alberto Contador Official Website](#)

9. Asturias 2004
by [Rebecca Bell](#)

"Our passage on earth is only transitional; we are nothing, but it's okay this way."

On May 12, 2004, an ambitious young man set out on the first stage of the Vuelta a Asturias. Although eager to complete important preparation for the Tour de France, he hadn't felt well for several days, and was experiencing severe headaches. Facing 174 kilometers of cold and rain, he bundled up, got on the bike and started to pedal.

That day, somewhere between Oviedo and Llanes, an event occurred that would nearly end his life.

Race Report, Stage 9

"My attack was worth it, because big favorites lost several minutes today"

Alberto Contador earned the white jersey for best young rider today. He conquered the Galibier and took 5th place in the GC, a hefty reward for his spectacular attack 5 km from the summit.

He said the strategy of the day was foreseen in part. "It's true that we were looking for a stage win with Gusev, Hincapie, or Popovych, but I was a little surprised that nobody moved on the

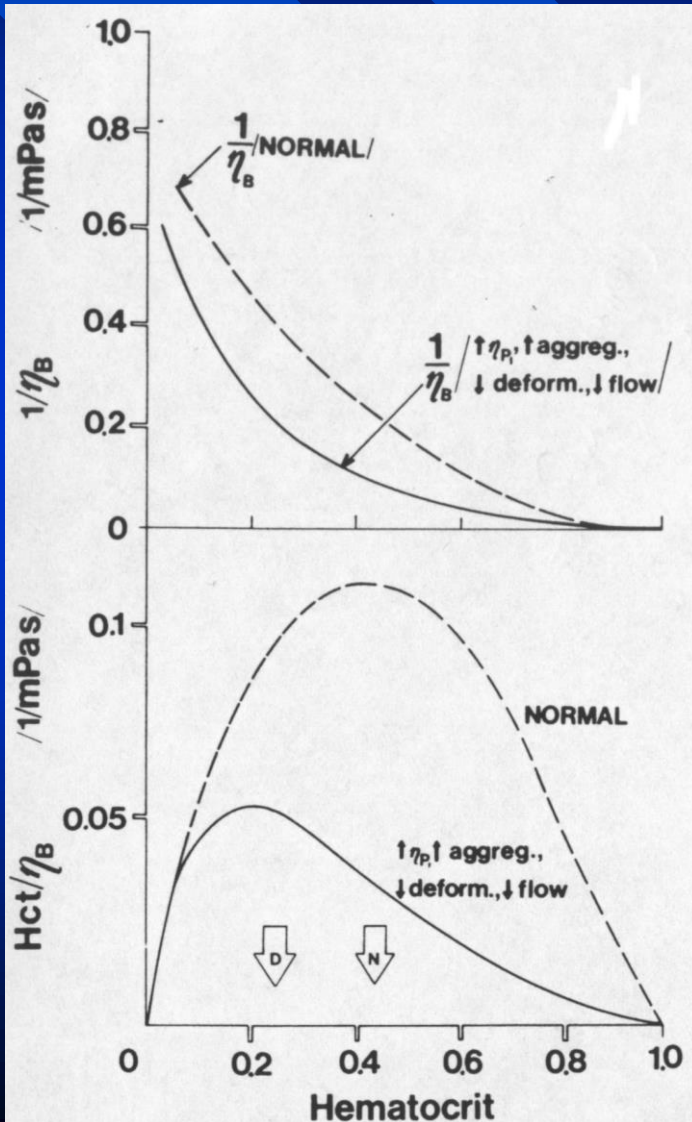
Alberto Contador Wallpaper

Sling Media Slingbox Tuner
Sling Media
Best Price \$149.99
or Buy New
Buy from amazon.com
Privacy Information

Breaking Away

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

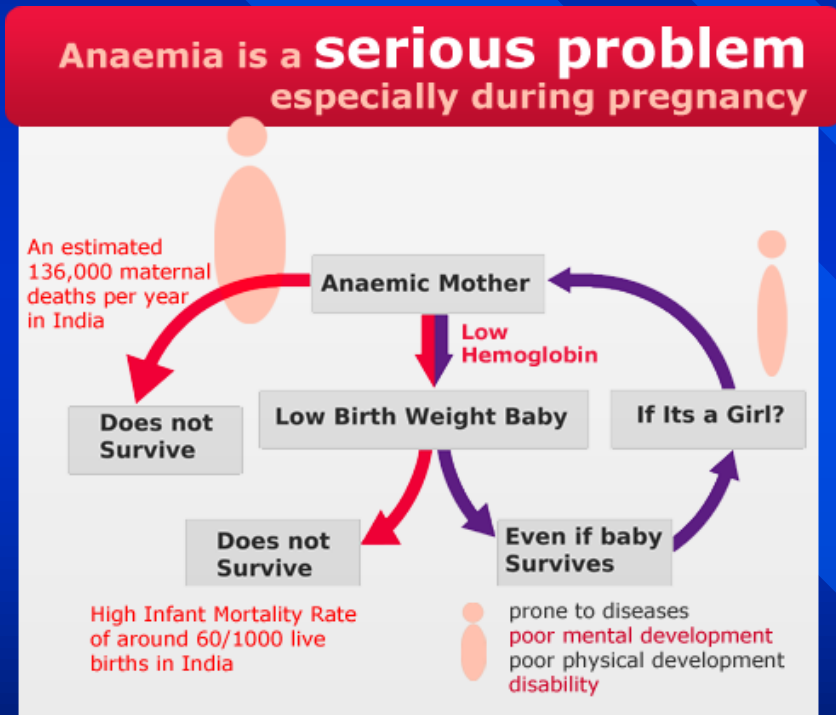
“Fysiologische” veranderingen van de ‘Optimale’ Hematocriet



-- anemie bij chronische infecties, RA, chronische nierinsufficiëntie (EPO helpt niet !)

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

“Fysiologische” veranderingen van de ‘Optimale’ Hematocriet

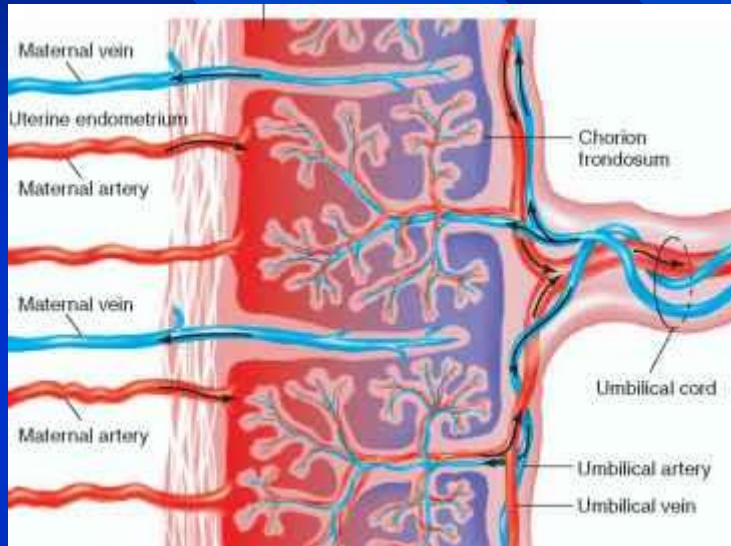


-- anemie in de zwangerschap
(= fysiologisch !!!)

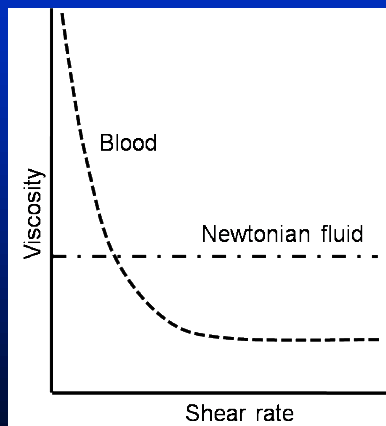
Dus niet meteen een probleem !!

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

“Fysiologische” veranderingen van de ‘Optimale’ Hematocriet



Mean Ht values were significantly higher in pre-eclamptic patients; Lancet 2000



The impact of maternal volume plasma expansion during pre-eclampsia
Boito, Pop, et al; 2003

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

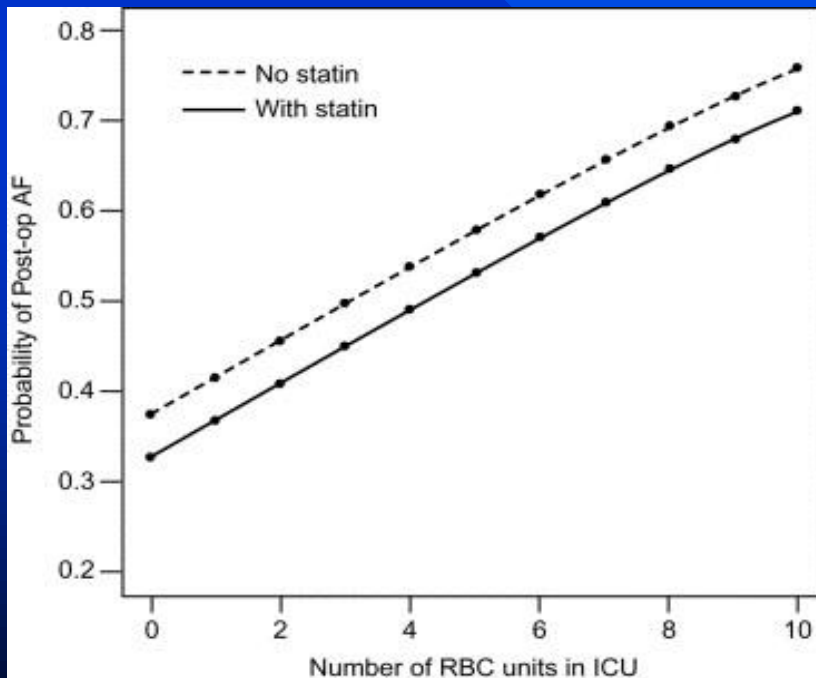
Vrouwen hebben minder kans op een hartinfarkt (of beroerte),
wanneer ze nog de menstruele cyclus hebben.



Bloed doneren is geassocieerd met minder kans op hartinfarct
Am J Epidemiol 1998

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

- Bloedtransfusie blijkt bij CABG geassocieerd met een verhoogd risico op post-operatief atriumfibrilleren¹
- Als statines worden gegeven 7 dagen pre-OK, dan vermindert de kans op atriumfibrilleren post-OK (35% versus 57% in placebo groep)²



¹Koch et al, Ann Thorac Surg 2006

²Patti, Circulation 2006

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Patienten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HFH) hebben versnelde atherosclerose. De beste therapie voor hen is plasmapherese; door de LDL-apherese gaat de viscositeit met 20% omlaag¹.

De viscositeit van het bloed zorgt voor verhoogde after-load voor het hart; een verhoogde after-load zal zich uiten door een verhoogd BNP



Fresenius
4008 ADS

$$Q = ((\Delta P \cdot \pi \cdot r^4) / 8 \cdot l) \times 1/\eta \quad (\text{wet van Hagen-Poiseuille})$$

$$R = \Delta P / Q \quad (\text{analogie van de wet van Ohm})$$

Door deze twee wetten te combineren:

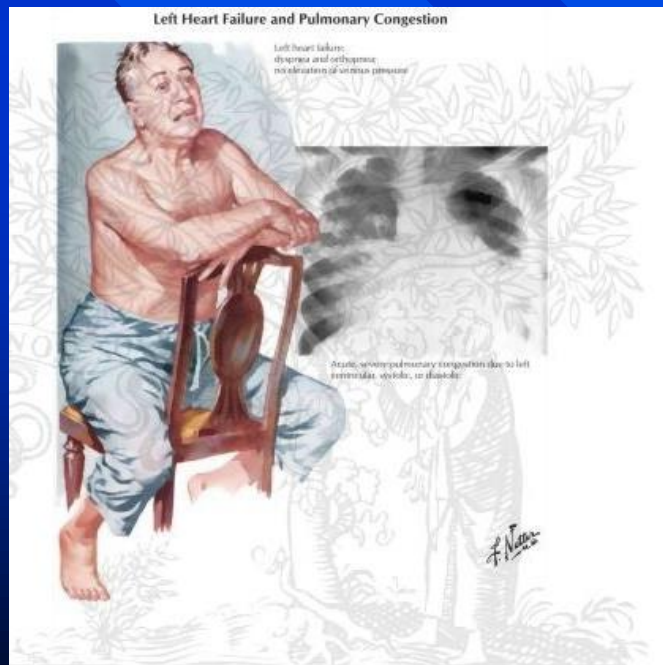
$$R = ((8 \cdot l) / (\pi \cdot r^4)) \times \eta \quad (\eta = \text{viscosity})$$
$$= \text{vascular resistance} \times \text{blood viscosity}$$

¹ Moriarty, Am J Cardiol 2004;93

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Op grond van bovenstaande hebben we het BNP gemeten bij 4 patienten met HFH en het BNP bleek na LDL-apherese gezakt met gemiddeld 40%.

Onze hypothese¹ is dat anemie bij hartfalen patienten ook een fysiologische reactie is, nl hierdoor wordt de belasting voor het falende hart verminderd; EPO geven aan deze patienten helpt niet²

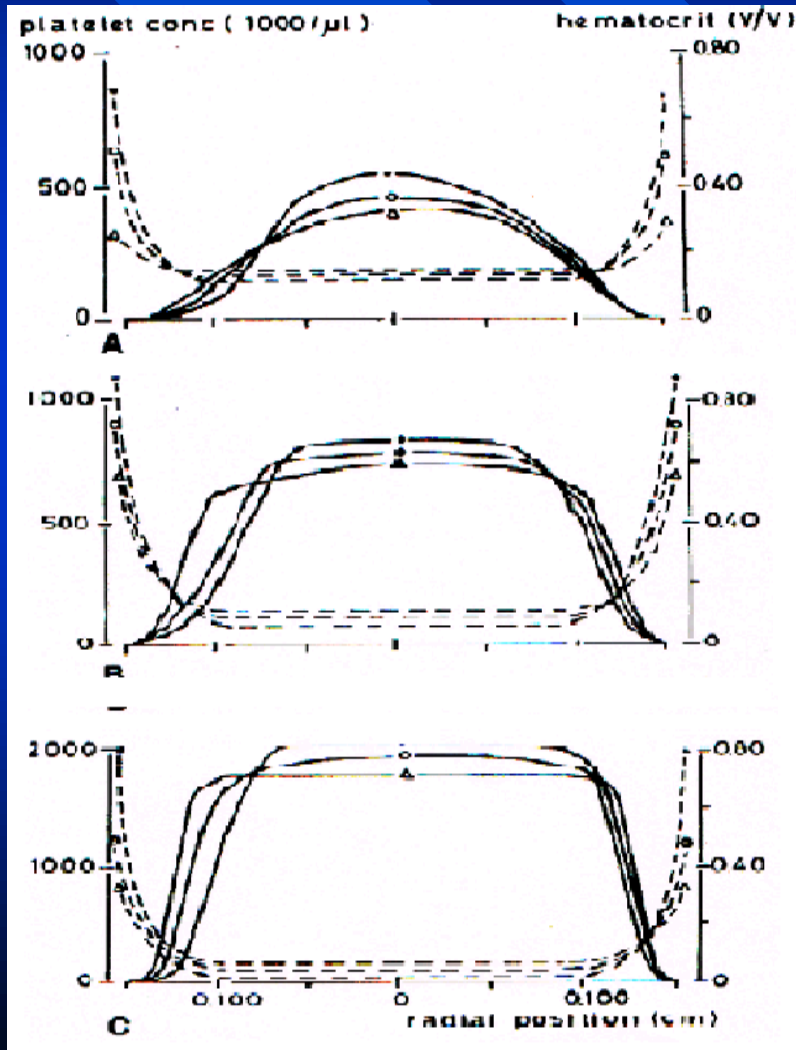


¹ Pop et al, Cor et Vasa 2015

² Putten et al, Nature 2008

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Invloed van verschillende waarden van hematocriet op de concentratie van bloedplaatjes bij de vaatwand

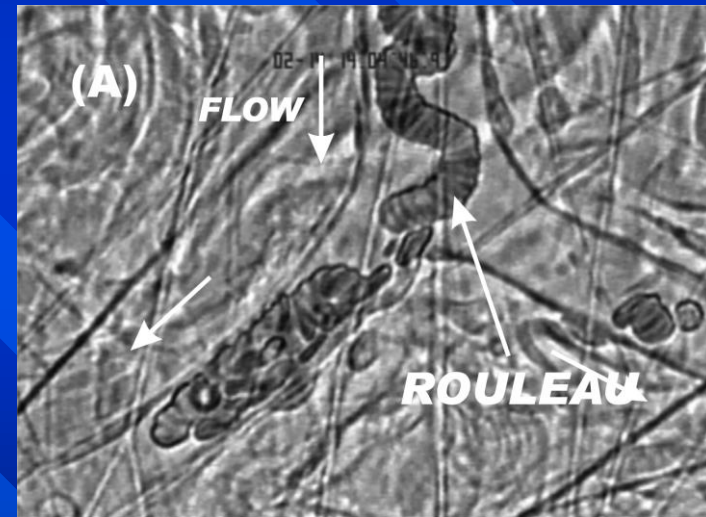


Aarts P et al
Arteriosclerosis. 1988

Dwz bij hogere Ht meer
bloedplaatjes en meer
shear stress op de vaatwand !

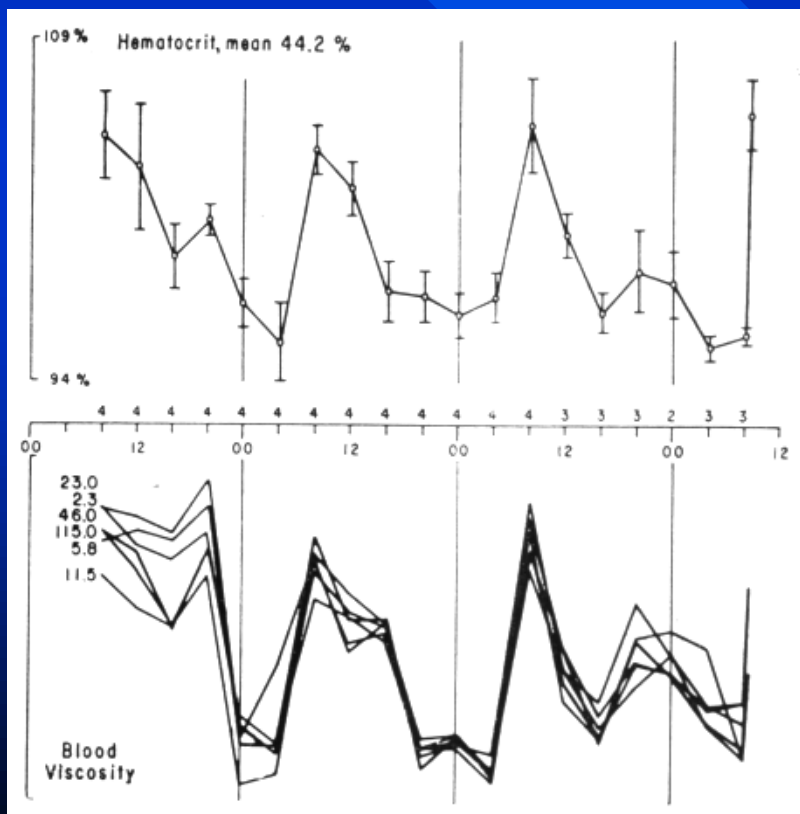
VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Effect van verhoogde bloed viscositeit op de microcirculatie



VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

De 24 u waarden van relatieve verandering percentage van het gemiddelde van bloed viscositeit in gezonde vrijwilligers varieert tussen de 62 en 136% voor de laagste shear rate en 91-112% voor de hoogste shear rate¹ ;
de piek is in de vroege ochtend !



¹ Seaman et al, Nature 1965

Increased morning incidence of myocardial infarct ; Circulation 1989

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Atherosclerose is een chronisch inflammatoire aandoening

De 'acute fase' reactie

- 'acute fase' eiwitten zijn verhoogd (tenminste 25%) niet alleen in acute, maar ook in chronische inflammatoire aandoeningen¹
- Verhoogde bloedwaardes van CRP en fibrinogeen in onstabiele patienten met coronairlijden zijn gerelateerd niet alleen met korte-termijn, maar ook met lange-termijn risico²

¹Kushner, New Engl J Med 1999

²Lindahl (FRISC), New Engl J Med 2000

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Atherosclerose is een chronisch inflammatoire aandoening

De 'acute fase' reactie

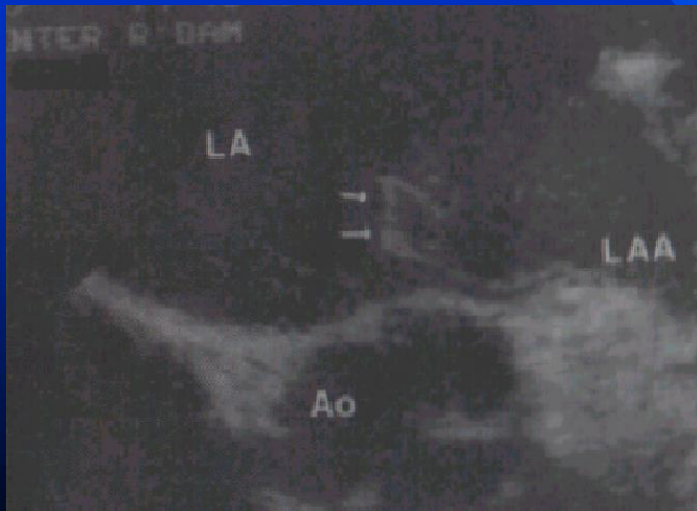
- Alle prospectieve klinische studies, met in totaal 92.147 person-years lieten odds ratios zien voor het optreden van myocard infarcten en CVA's, welke varieerden van 1.8 (95% CI, 1.2 to 2.5) to 4.1 (CI, 2.3 to 6.9), wanneer het fibrinogeen gehalte verhoogd was¹
- Andersom, patienten met lage fibrinogeen gehalten bleken een laag risico te hebben op coronair problemen ook al waren hun cholesterol waardes verhoogd²

¹Ernst, Ann Int Med 1993

²Thompson (ECAT), N Engl J Med 1995

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

De aanwezigheid van spontaan contrast in het linker atrium (SCLA) bij patiënten met atriumfibrilleren blijkt uiting te zijn van lage flow/shear rate. Echter er blijkt ook een relatie te zijn met de hematocriet en het fibrinogeengehalte.¹ Bij aanwezigheid van SCLA is de kans groter, dat iemand een ischemische beroerte krijgt.²

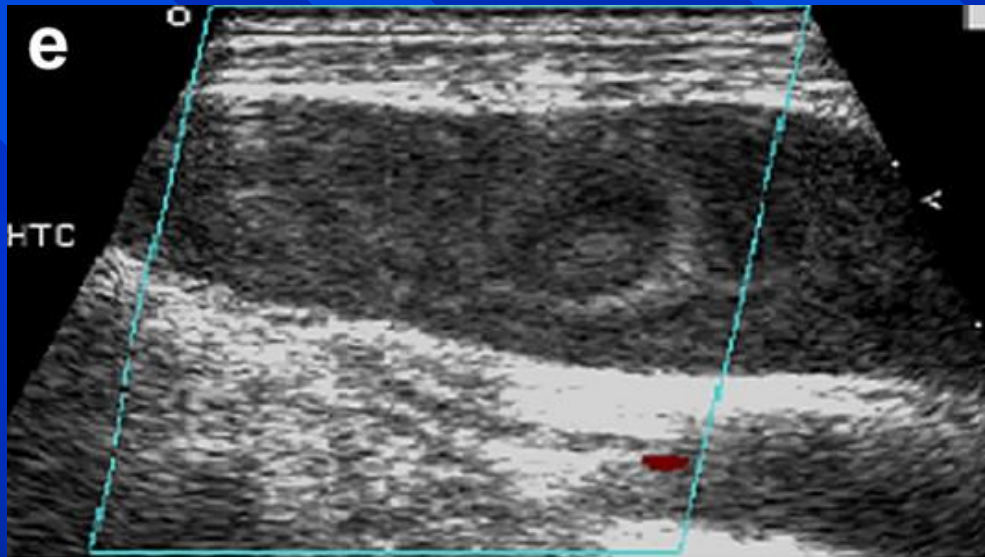


¹ Black et al, JACC, 1993

² Pop et al, Stroke, 1990



VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

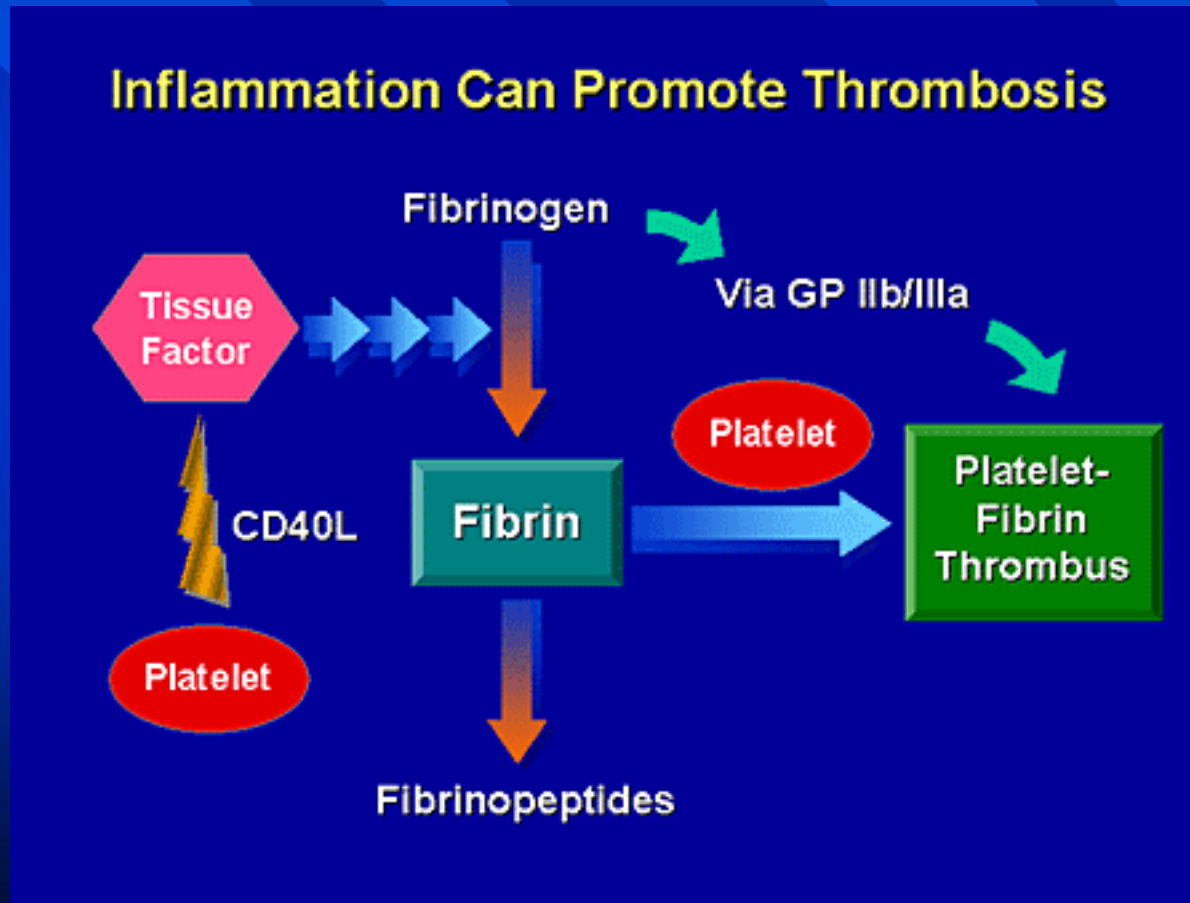


Spontaneous echo contrast in internal jugular veins: a probable indicator for systemic inflammation and a prothrombotic state.

Hsu HY, Chung CP, Chen SY et al, *Ultrasound Med Biol* 2012

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Inflammatie en trombose zijn direkt met elkaar gerelateerd; verhoogde viscositeit reflekteert enerzijds inflammatie en kan anderzijds leiden tot trombose



VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

In de cerebrale circulatie is viscositeit een belangrijke factor

Significante correlatie tussen bloed viscositeit en cerebrale bloeddorstroming (CBF)

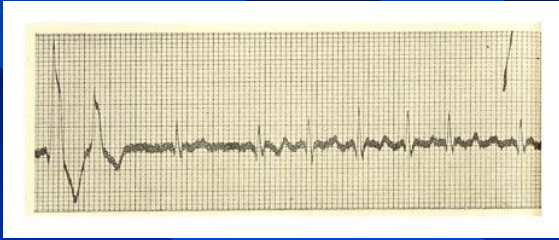
Grotta et al, Stroke 1982

$$CBF = 103 - 40 (C_f) - Ht$$

“Custom-Tailored Hemodilution With Albumin and Crystalloids in Acute Ischemic Stroke” liet minder mortaliteit zien en betere Rankin-score na 3 maanden

H. Goslinga et al, Stroke 1992

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit



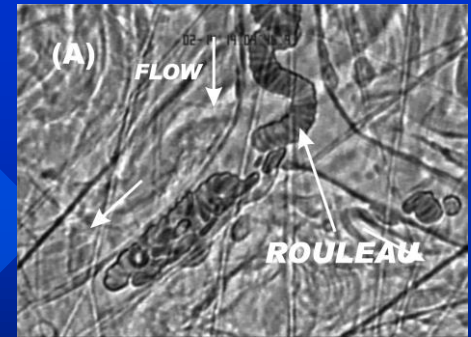
De prevalentie van “stille” herseninfarcten is significant hoger bij AF, neemt toe met de leeftijd en is 5x frekwenter dan symptomatische beroerte.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline

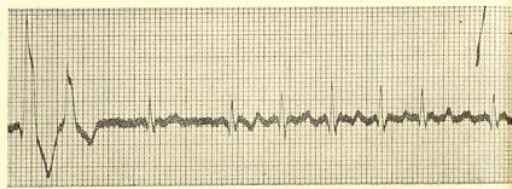
Sarah E. Vermeer, M.D., Ph.D., Niels D. Prins, M.D., Tom den Heijer, M.D.,
Albert Hofman, M.D., Ph.D., Peter J. Koudstaal, M.D., Ph.D.,
and Monique M.B. Breteler, M.D., Ph.D.



VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Silent brain infarction and cognitive decline
Prevention in **A**trial fibrillation by **C**oumarin-
treated **E**lderly patients
SPACE
a multidisciplinary approach

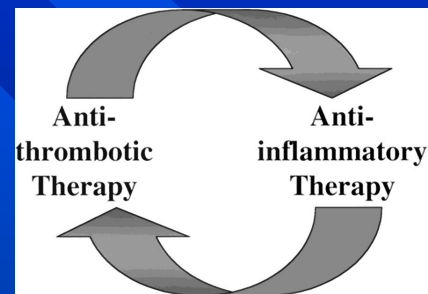
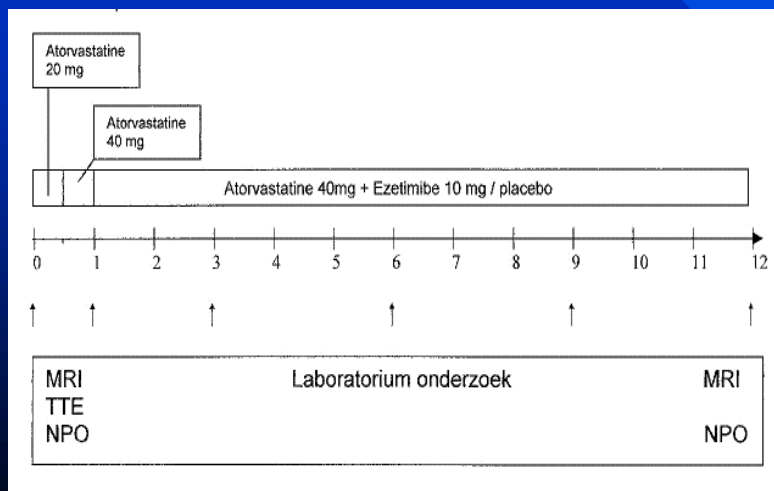
G. Pop, K.T. Lappegard, et al



VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Na 1 jaar lieten de oudere AF-patienten (>70 j) onder “anti-inflammatoire” behandeling met statine en ezetemibe zien:

- Inflammatoire en thrombotische activiteit verminderden¹
- Verbetering van neurocognitief functioneren²
- Minder progressie van witte stof-afwijkingen op MRI³



¹ Kuilenburg, J Clin Lip 2011

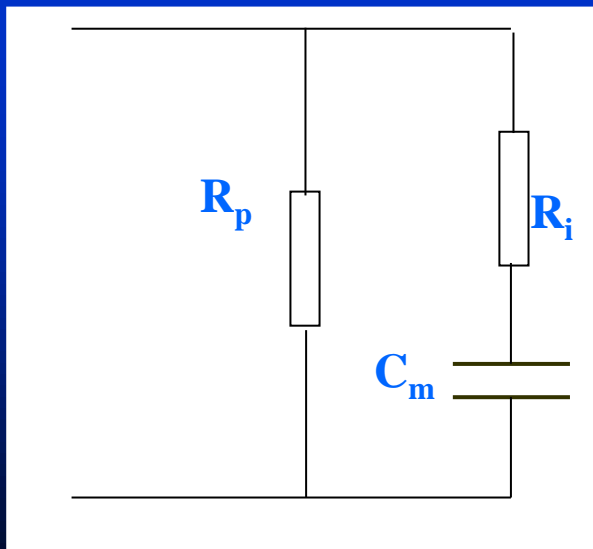
² Lappegard, J Neuroinflammation 2013

³ Tendolkar, Int J Ger Psych, 2011

VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

Electrische impedantiemetingen om biologische systemen te bestuderen werden gedaan al sinds eind 1800:

- Onderzoek naar de fundamentele electrische eigenschappen van verschillende weefsels
- Metingen van fysiologische processen

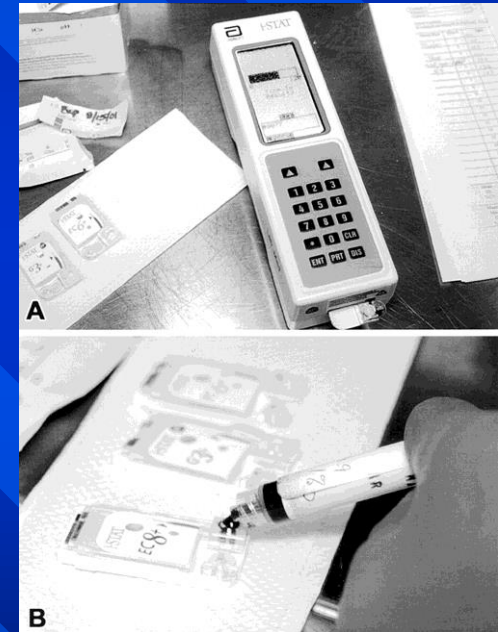
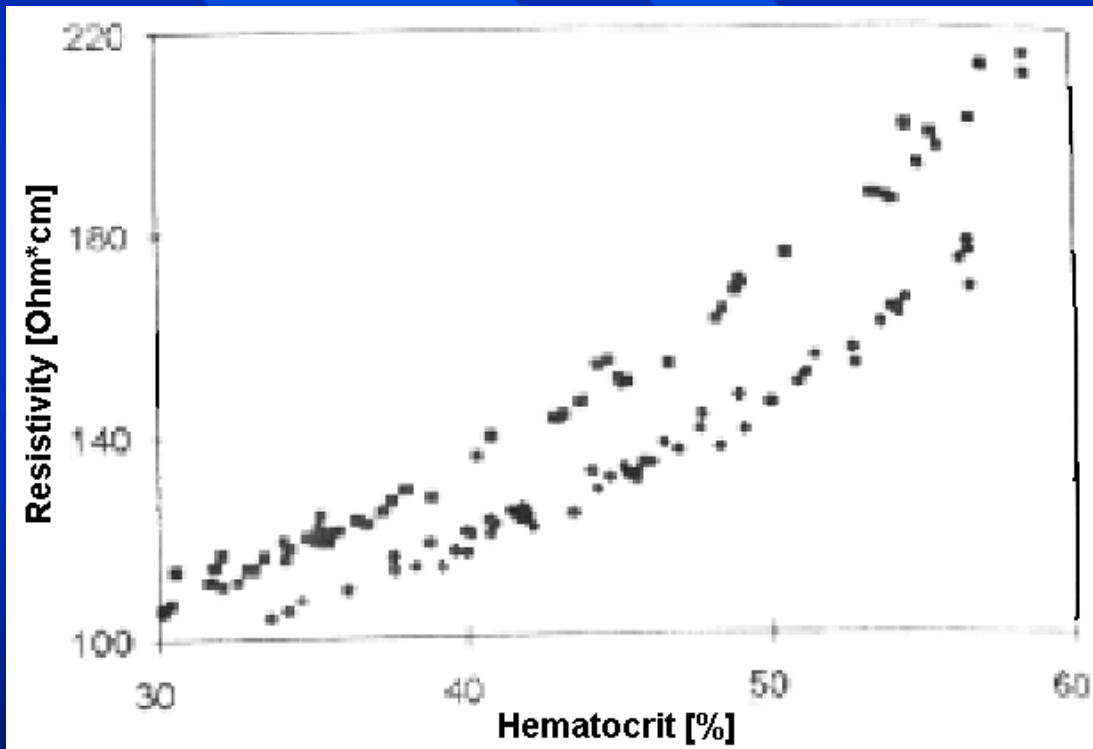


R_p – plasma resistance
 R_i – cell-interior resistance
 C_m – membrane capacitance

Fricke en Morse, 1925

VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

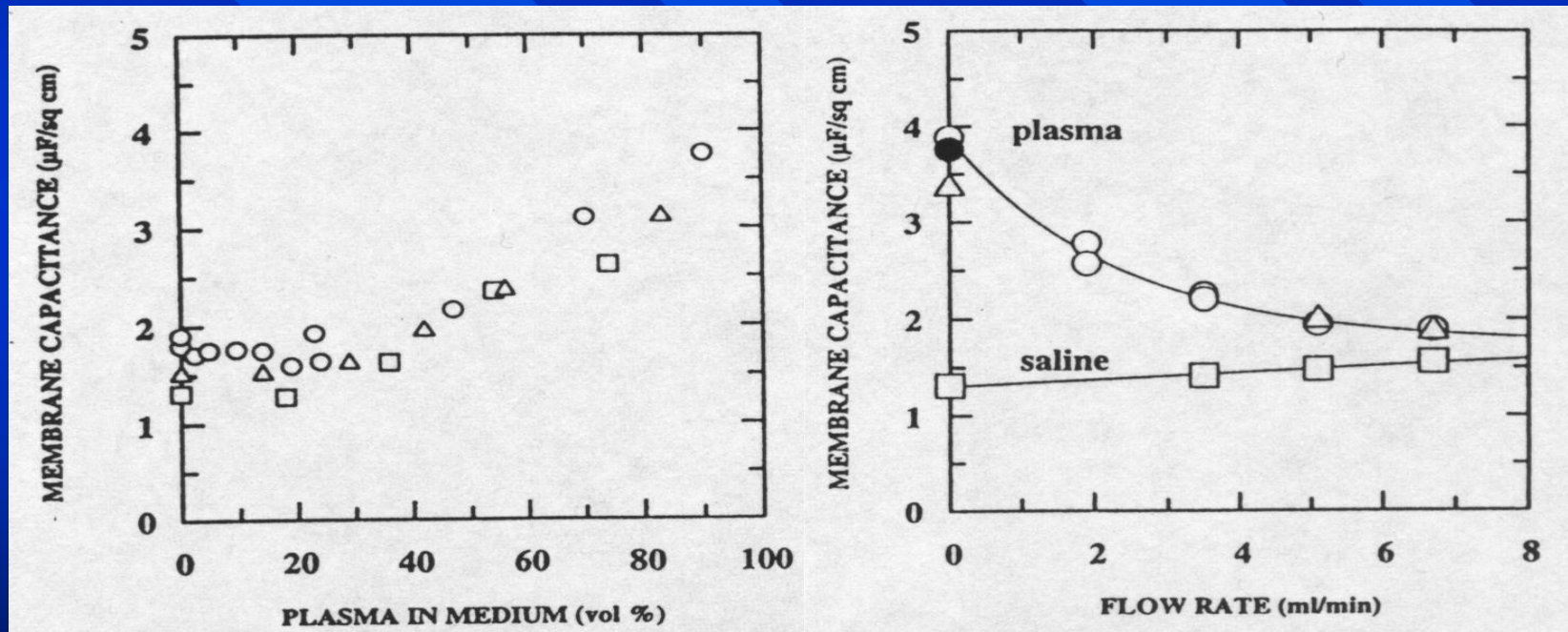
Bloed resistentie (R_p) versus hematocriet



Ht point of care
measurement

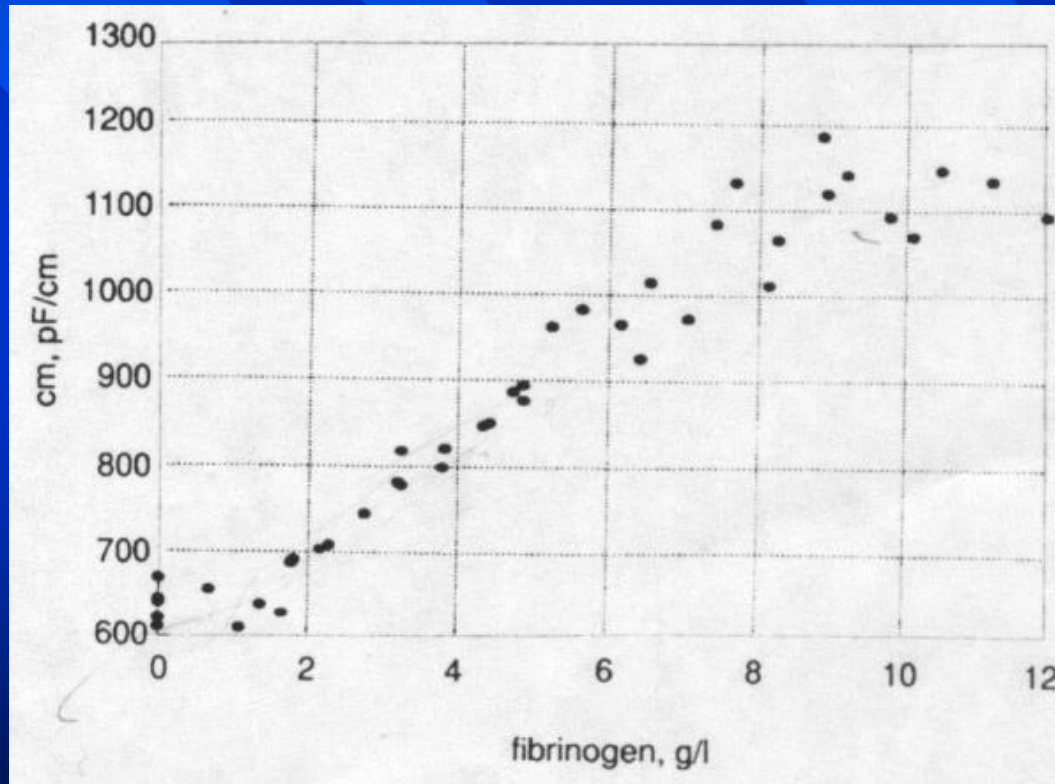
VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

Membraan capaciteit (C_m) versus proteïne concentratie en stroomsnelheid



VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

Membraan capaciteit (Cm) versus fibrinogeen concentratie



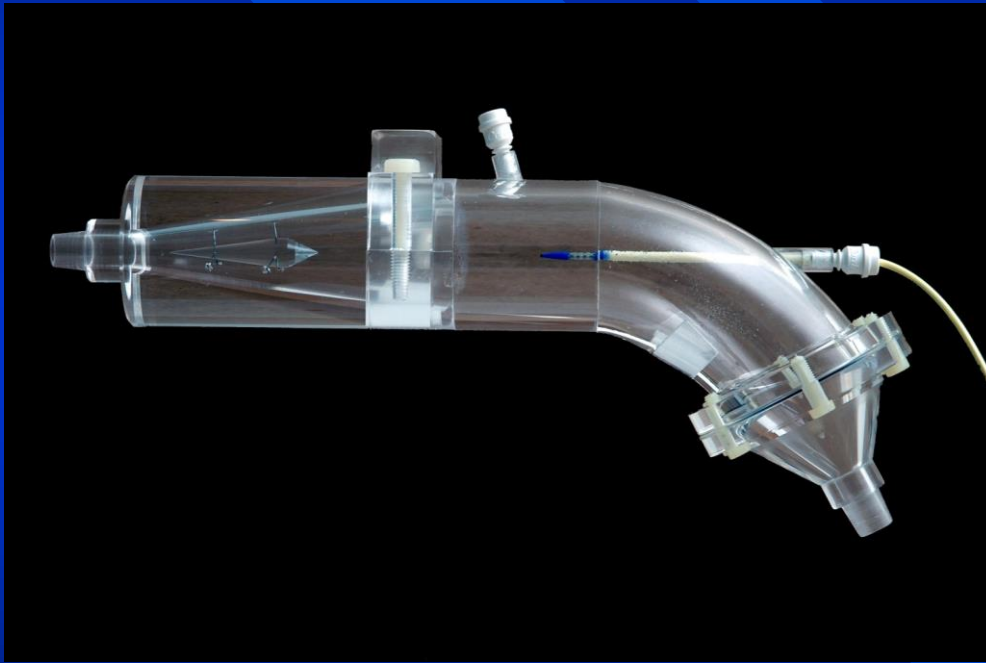
Zhao, 1997

VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

HemoCard Vision

R&D

In-vitro Erasmus MC Rotterdam



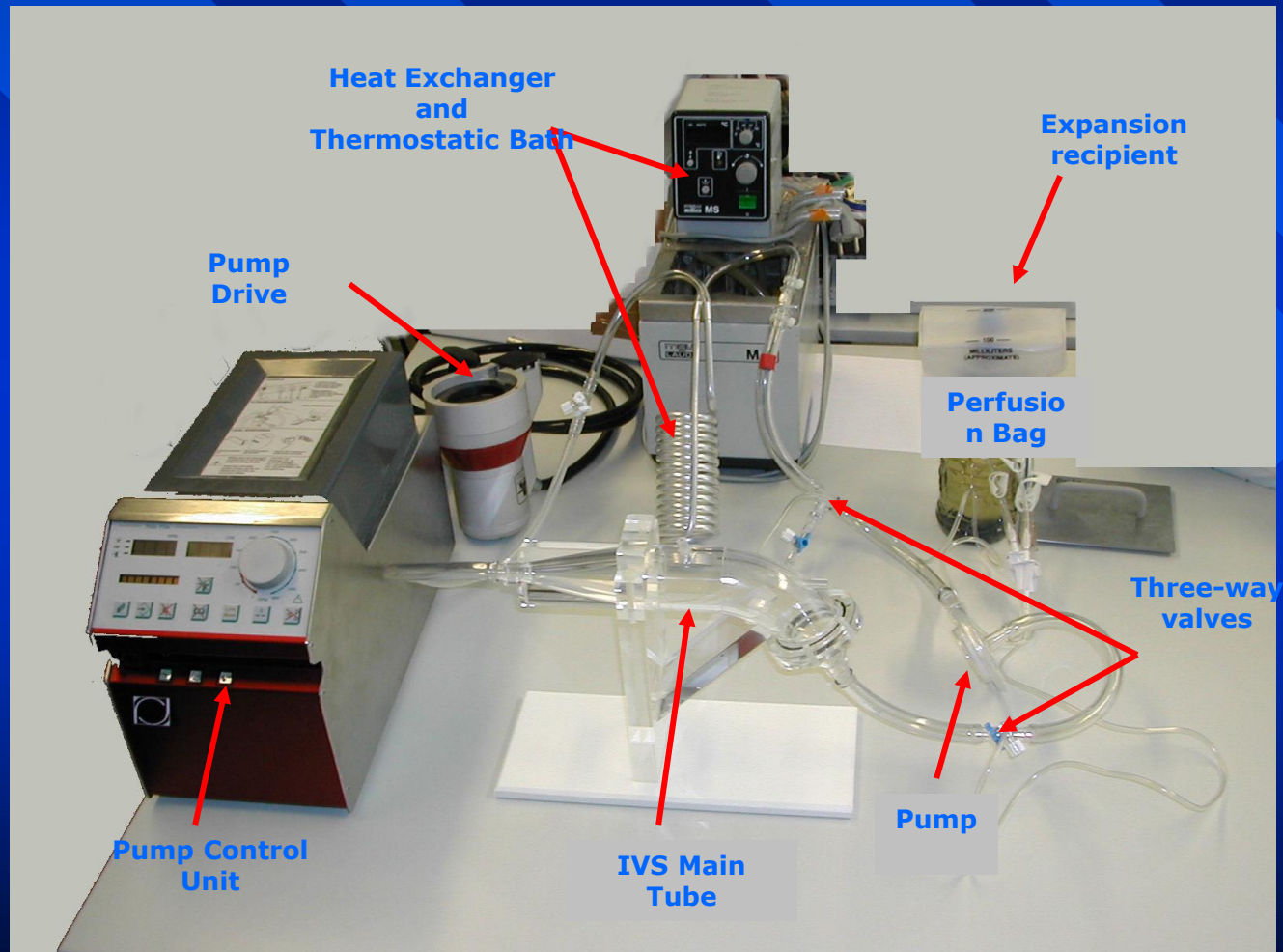
Contraves LS300 = Gouden standaard

VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

HemoCard Vision

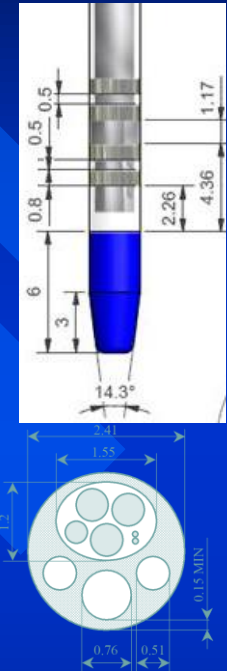
R&D

In-vitro Erasmus MC Rotterdam



VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

HemoCard Vision®



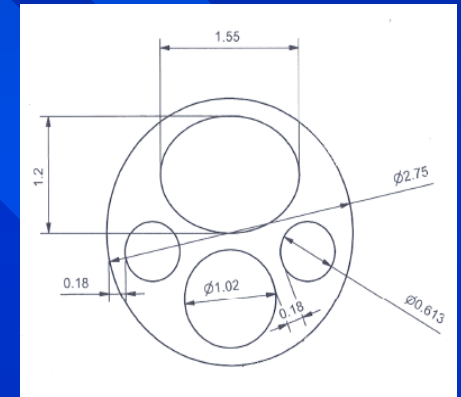
- 3-lumen central veneuze catheter (CVC) van 8 Fr
- Complexe impedantie, ECG en temperatuur metingen
- Meetbereik 20 kHz – 1.2 MHz via pico-triaxiale kabels
 - Excitatie stroom $10 \mu\text{A}_{\text{rms}}$
- Stand-alone device met batterij

VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

HemoCard Vision

R&D

In-vivo (Leuven, Rotterdam, Nijmegen)



VII Bloed viscositeit meten middels impedantie

HemoCard Vision

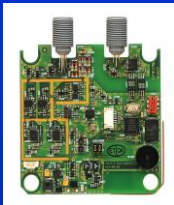
In-vivo Humane Fase (IC Nijmegen)

R&D

Centraal Veneuze
Catheter



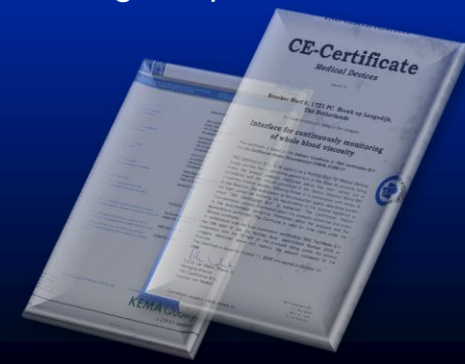
Digitale Interface



Software



- **Centraal Veneuze Catheter (CVC):** 8 Fr met speciale diagnostische electrodes aan de tip
- **Digitale Interface:** portable device, welke data verzamelt via de CVC en wireless doorzendt
- **Software:** weergave on-line van de metingen op een IC-monitor system



VIII Eerste klinische resultaten



Effects of Viscosity on Cerebral Blood Flow After Cardiac Arrest

Laurens L. A. Bisschops, MD¹; Gheorghe A. M. Pop, MD, PhD²; Steven Teerenstra, PhD³;
Pieter C. Struijk, PhD⁴; Johannes G. van der Hoeven, MD, PhD¹; Cornelia W. E. Hoedemaekers, MD, PhD¹

On-line blood viscosity monitoring in vivo with a central venous catheter, using electrical impedance technique

Gheorghe A.M. Pop^{a,*}, Laurens L.A. Bisschops^b, Blagoy Iliev^c, Pieter C. Struijk^d,
Johannes G. van der Hoeven^b, Cornelia W.E. Hoedemaekers^b

^a Department of Cardiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands

^b Department of Intensive Care, Radboud University Nijmegen Medical Centre, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands

^c Department of Micro-electronics, Delft University of Technology, Mekelweg 4, 2628 CD Delft, The Netherlands

^d Department of Obstetrics and Gynecology, Radboud University Nijmegen Medical Centre P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands



VIII Eerste klinische resultaten

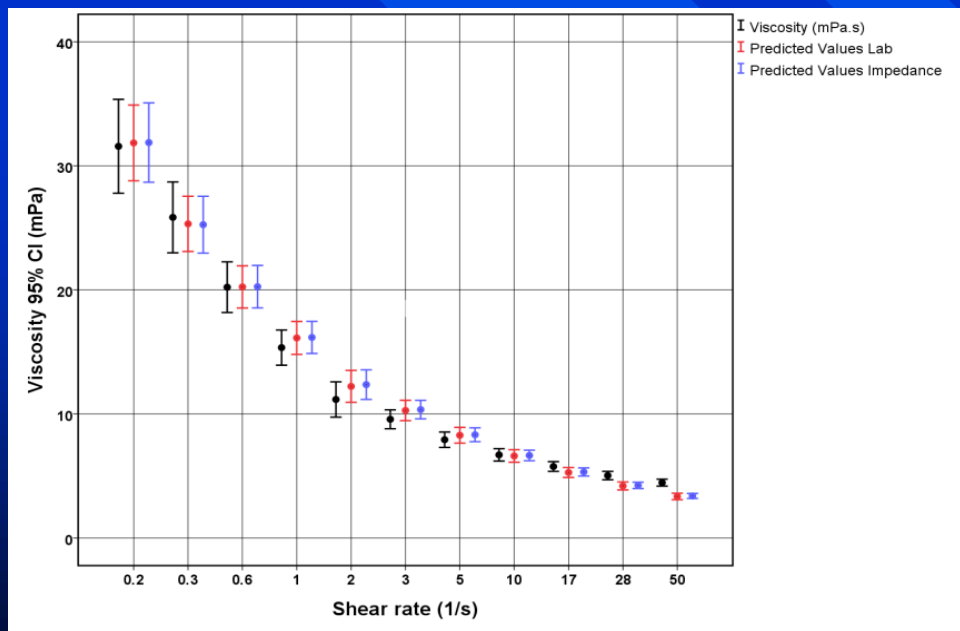
Een algorithm werd gevonden om viscositeit uit te drukken in impedantie-waardes bij verschillende shear rates (SR)

$$\text{Viscosity}_{imp} = (p1 \times R_p \times T) \times SR^{(p2+p3 \times R_p \times T+p4 \times Ri)}$$



VIII Eerste klinische resultaten

Bloed viscositeit waardes middels impedantie in-vivo werden vergeleken met de gouden standaard (in-vitro Contraves LS 300)



**$R^2 = 0.892$ voor het Non-
Lineaire impedantie
model**



VIII Eerste klinische resultaten

Goede correlatie tussen blood viscositeit en cerebrale flow

Solution for Fixed Effects					
Effect	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept	10.9537	1.0807	9	10.14	<.0001
v_MFV	-0.05913	0.01361	9	-4.34	0.0019



IX Epiloog

Argumenten voor een nieuw paradigma

□ *Br J Haematol 1997 Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, et al*

Br J Haematology 2003 Does sticky blood predict a sticky end? Mark Woodward, Ann Rumley, Hugh Tunstall-Pedoe and Gordon D. O. Lowe

N Engl J Med 2007 Editorial Blood Transfusion — When Is More Really Less? Howard L. Corwin, M.D., and Jeffrey L. Carson, M.D.

Cardiovascular Drugs and Therapy 2010 Cardiovascular risks of anemia correction with erythrocyte stimulating agents: should blood viscosity be monitored for risk assessment? Seul-Ki Jeong, Young I Cho, Marc Duey, Robert S Rosenson

IX Epiloog

Argumenten voor een nieuw paradigma

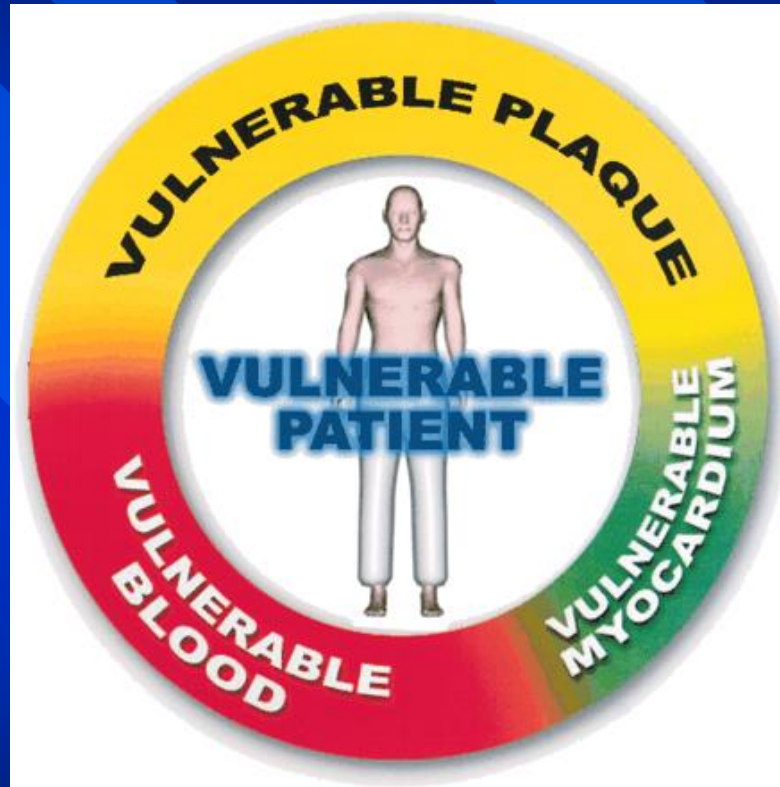
Eur Heart Journal 2015 Requiem for the 'vulnerable plaque' Pasternak G, Libby P

J Am Coll Cardiol 2015 The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. Arbab-Zadeh A, Fuster V

IX Epiloog



De “holistische” visie op atherosclerose



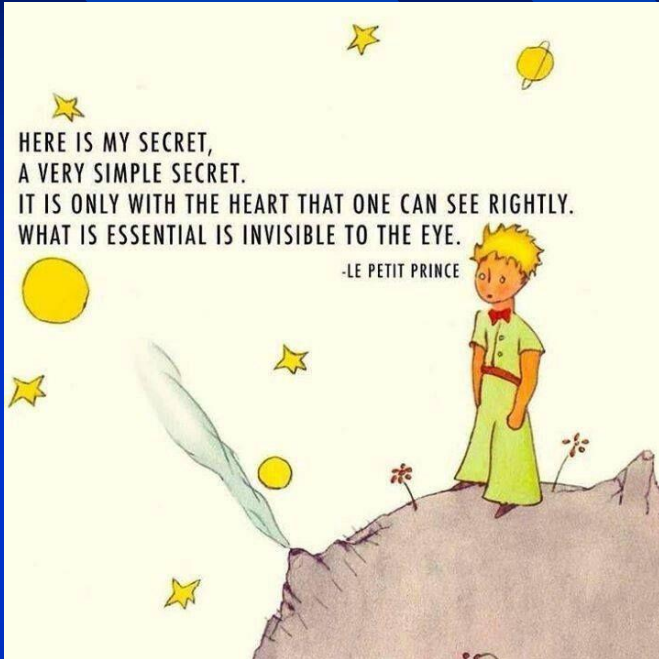
From “vulnerable plaque” to “vulnerable” patient: a call for new definitions and risk assessment strategies

IX Epiloog



Wat we nodig hebben in de cardiovasculaire geneeskunde is een integratieve en multidisciplinaire aanpak om individuele patienten te identificeren en behandelen, die verhoogd risico hebben op cardio- en/of cerebro-vasculaire problemen

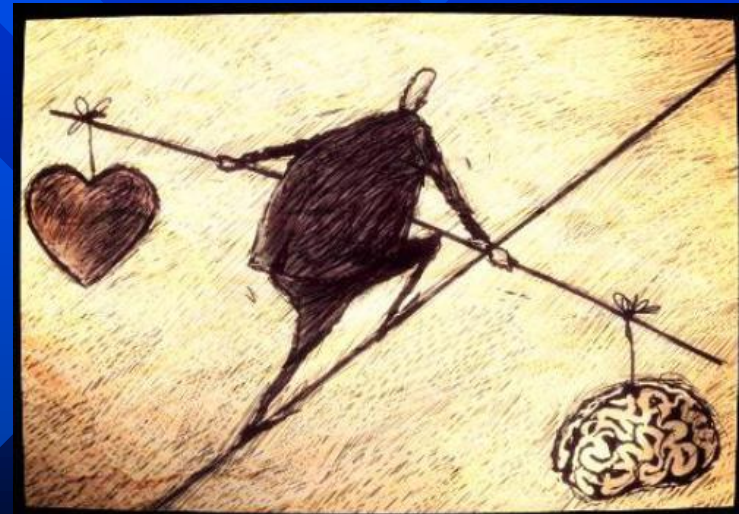
IX Epiloog



Plato-studie Ticagrelor vrs Clopidogrel (9.8-11.7%/j)

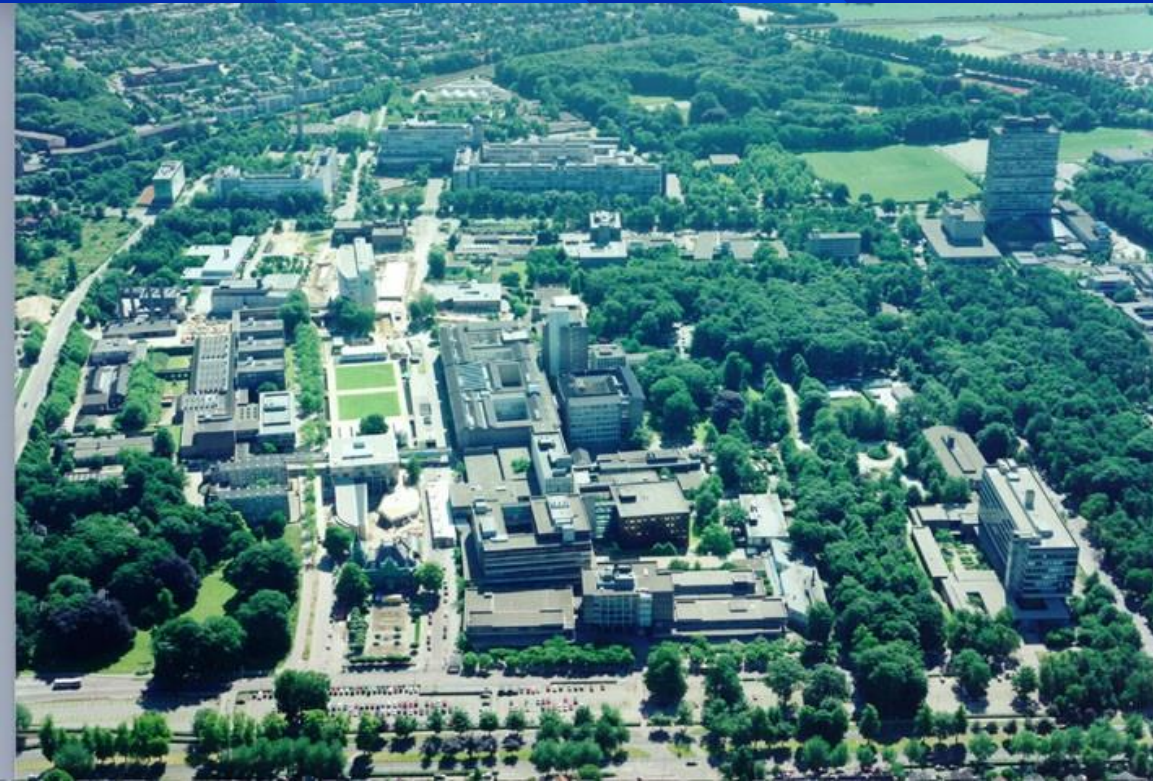
Rocket-studie Rivaroxaban vrs warfarin (1,7-2,2%/j)

“Niet alles wat kan, hoeft..” (KNMG)



“Le coeur a des raisons, que la raison ne connait pas”

Dank u



Radboud University Medical Centre Nijmegen

IX Epilooq

The background of the slide features a dark blue gradient with several parallel, diagonal stripes of a lighter blue color. The stripes run from the top-left towards the bottom-right, creating a sense of movement and depth.

IX Epilooq

The background of the slide features a dark blue gradient with several parallel, diagonal stripes of a lighter blue color. The stripes run from the top-left towards the bottom-right, creating a sense of movement and depth.

IX Epilooq

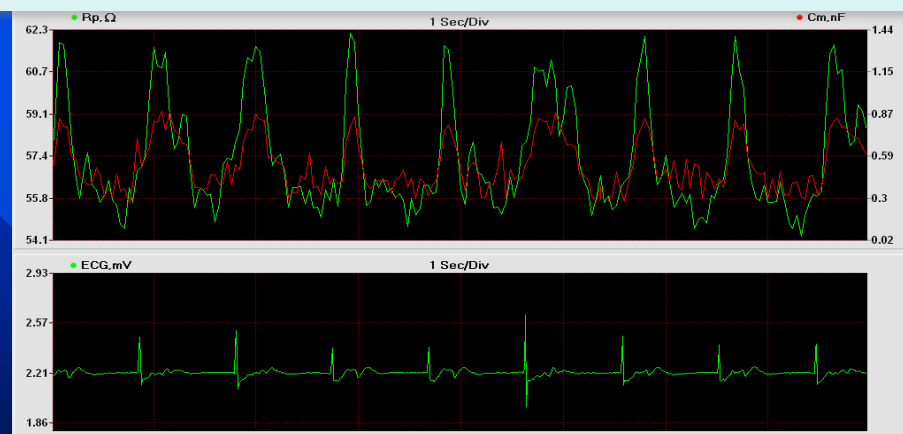
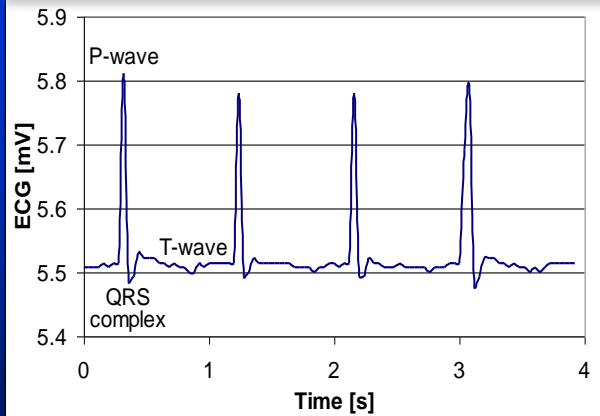
The background features a dark blue gradient with several parallel, diagonal stripes of a lighter blue color. The stripes are oriented from the top-left towards the bottom-right, creating a sense of movement and depth.

III. Product description | Catheter positioning

Using optimal positioning of the catheter in the middle of the right atrium by combining intravascular ECG and impedance-signals

Catheter & Sensor positioning

- The intravascular ECG indicates when the tip of the catheter arrives inside the right atrium and appearance of the intracardiac QRS-complex will show that the tip is reaching the tricuspid valve
- The impedance signalling is showing the contraction of the atrial wall and lowest impedance values correspond with positioning in the middle of the right atrium



III. Product description | Software

Software characteristics

- Algorithm translates the electrical parameters from R_p , R_i and C_m into viscosity values
- Values can be displayed on central patient monitoring systems
- Software is integrated with Philips VueLink patient monitoring system
- Possibility to present limits to optimal blood viscosity
- Impedance parameters are measured during 18 seconds each 10 minutes



$$\text{Viscosity}_{imp} = (p1 \times R_p \times T) \times SR^{(p2+p3 \times R_p \times T + p4 \times R_i)}$$

V. Clinical validation | Human

On-line blood viscosity monitoring in vivo with the HemoCard Vision® catheter using electrical impedance technique.

study UMCN

Clinical summary



- Study performed under supervision of Professor Hans van der Hoeven (former president of Dutch intensive care society; member of the Dutch Health Council)
- 10 consecutive patients were included in a prospective observational study between October 2010 and April 2012
- All patients were in a comatose state and entered the IC-department after successful resuscitation from an out-of-hospital cardiac arrest (ROSC)
 - All patients underwent cooling therapy
- The catheter & system caused no safety problems during the study



V. Clinical validation | Human study UMCN

Clinical objectives

Investigate the correlation between blood viscosity and cerebral flow

Measure the electrical impedance of blood in the right atrium

Establish an algorithm for measuring blood viscosity from electrical impedance

VI. Patient groups | Benefit & Market

Which patients will benefit from on-line monitoring of blood viscosity?

1

Patients with reduced cerebral circulation after successful cardiac resuscitation

- Out of hospital cardiac arrest (OHCA) affects 235.000 to 325.000 persons each year in the US ¹
- Cardiac arrest induces inflammation in the brain ² and inflammation increases blood viscosity
- Preventing brain damage caused by cardiac arrest is a wide-open market without a current standard of care

¹ Neumar et al, Circulation 2011

² Adrie et al, Curr Opin Crit Care 2004

VI. Patient groups | Benefit & Market

Which patients will benefit from on-line monitoring of blood viscosity?

2

Patients after cardiac (or major vascular) surgery, who are prone for development of atrial fibrillation (AF)

- Cardiac surgery is approx. 200,000 procedures annually in the US
- AF Incidence: 27-40% of patients develop AF after cardiac surgery, with little change over the past 2 decades¹
- Longer ICU and hospital stay for patients with AF (median 2-3 days)
- Significant additional cost due to longer ICU stay which will be reduced if AF can be prevented.

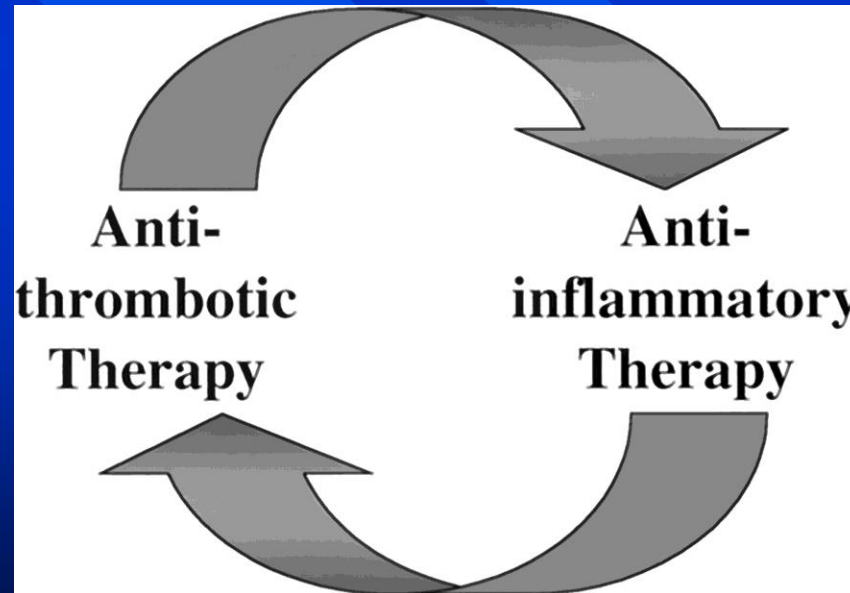
¹Mathew et al, JAMA 2004

V SPACE-trial: design and results

Multidisciplinary approach

- Cardiology Radboud UMC: J.T. van Kuilenburg, I. Plesiewicz, G.A. Pop
- Cardiology CWZ: L. Bouwels
- Psychiatry: E. Wezenberg, M. van Dartel, M. Pop-Purceleanu, M. Zwiers, I. Tendolkar
- Neurology: F.E. de Leeuw
- Hematology lab: P. Lap, W. van Heerde
- Thrombosis/Anticoagulation service: A. van Sorge-Greve, M Albers
- Biostatistics/Internal Medicine Norway: J.Sexton, K. T. Lappegard

V SPACE-trial: design and results



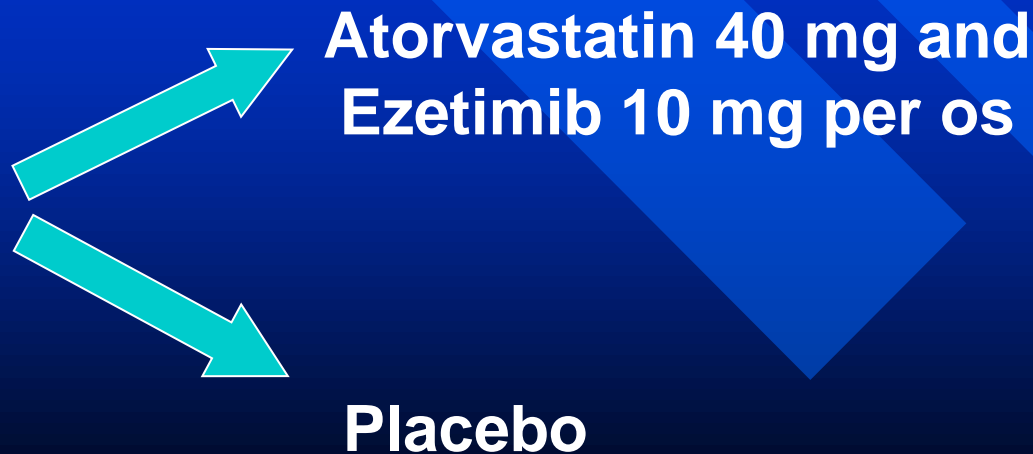
V SPACE-trial: design and results

Hypothesis:

In elderly patients with atrial fibrillation will intensive cholesterol lowering treatment result in decreased inflammatory activity, which will lead to less atherothrombosis with less white matter lesions in cerebrum, less increase of cognitive impairment and less mood disorder

V SPACE-trial: design and results

- Pilot
- Prospective
- Randomised
- Placebo control
- 2 centre study: CWZ and UMCN, Nijmegen



V SPACE-trial: design and results

Primary endpoints

1. Inflammatory and hemostatic parameters
2. White matter lesions on MRI cerebrum
3. Neurocognitive score and mood disorder
4. Feasibility of intensive cholesterol lowering treatment in elderly with oral anticoagulation

V SPACE-trial: design and results

Secondary endpoint

Effect of intensive cholesterol lowering treatment on anticoagulation measurement (INR)

V SPACE-trial: design and results

Inclusion criteria:

- Patients older than 70 y of age
- Chronic or paroxysmal (non-valvular) atrial fibrillation
- Total cholesterol level between 4,5 and 7,0 mmol/l
- Oral anticoagulation (Vit K-antagonists)

V Epilogue



We need an integrative and multidisciplinary approach for identifying and managing patients at risk of adverse cardio- and/or cerebrovascular events



Thank you

Introduction

A new paradigm to define AF in elderly ?

New “non-electrical” phenomena have shown to be of clinical relevance in elderly with AF:

- Atrial biopsies in AF patients show signs of inflammation¹**
- CRP levels appear to predict the chance of AF-recurrence²**
- Anti-inflammatory treatment with glucocorticoids³, statins⁴ and AII-antagonists⁵ decrease relapses of AF**

¹Frustaci, Circulation 1997; 96

²Chung, Circulation 2001;104

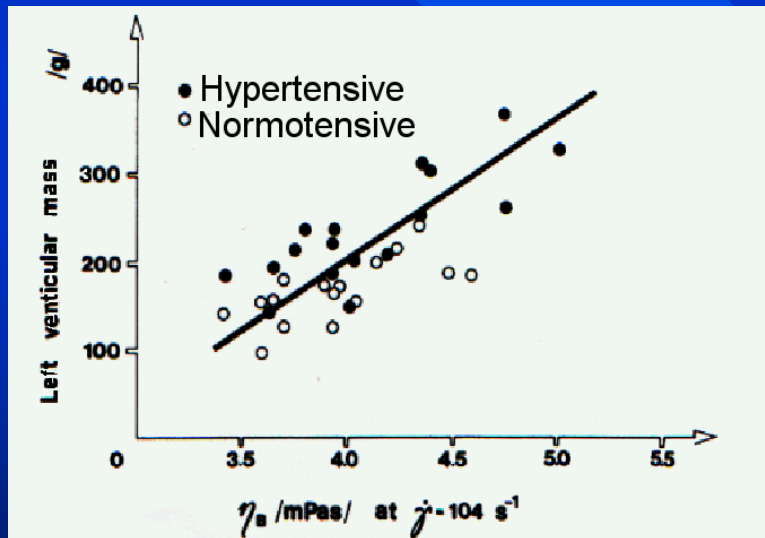
³Dernellis, Eur Heart J 2004; 25

⁴Young-Xu, Am J cardiol 2003; 92

Introduction

Bloed viscositeit en verhoogde weerstand

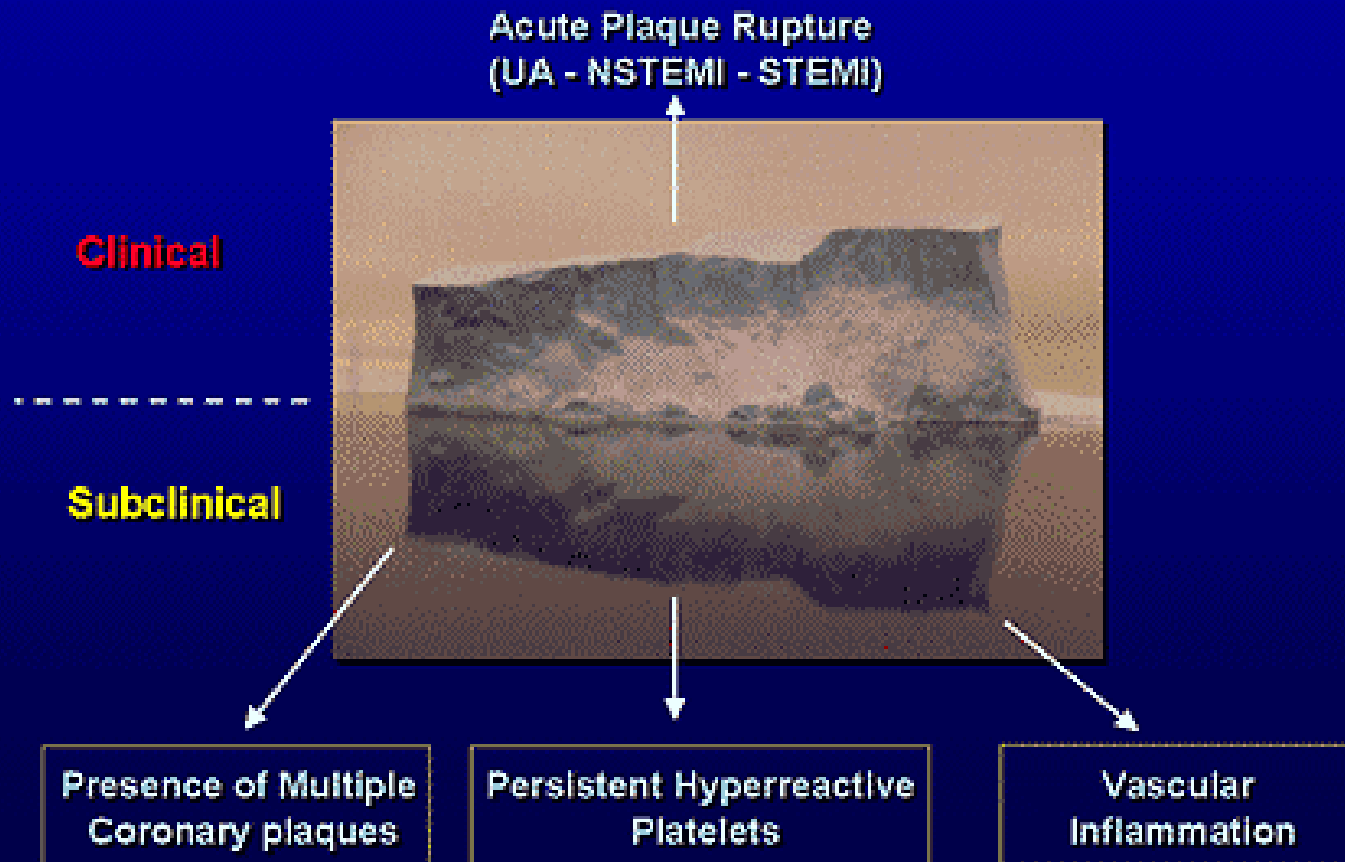
De aanwezigheid van verhoogde bloed viscositeit in de atria kan ook aanleiding geven tot AF¹, omdat de atriale workload hoger wordt volgens de wet van Poiseuille.



¹Korantzopoulos et al Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Is there an association with early recurrence rates? *Int J Clin Pract* 2005

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

ACS: The Tip of the Atherothrombotic "Iceberg"



Bhatt DL. Journal of Invasive Cardiology. 2003.

Introduction

Atorvastatine vermindert het optreden van AF na CABG¹

- dit kan niet worden verklaard door een verbeterde systolische of diastolische functie van het hart, noch door snelle verbetering van de elektrische eigenschappen in de atriale wand**
- de piek incidentie van AF na CABG valt samen met de piek van CRP stijging na CABG²**
- maw, een verklaring van het atorvastatine effect zou kunnen zijn de reductie van inflammatoire activiteit, welke zorgt voor een lagere viscositeit en daarmee de hemodynamische condities voor de atriumkontraktie verbetert³.**

¹Patti, Circulation 2006; 114

²Bruins, Circulation 1997;96

³Korantzopoulos, Int J Clin Pract 2005

Introduction

Bloed viscositeit en verhoogde inflammatie

De aanwezigheid van spontaan echo contrast in het linker atrium gaat gepaard met een verhoogd risico op CVA's. Deze CVA's zouden niet alleen een gevolg kunnen zijn van cardioembolie, maar te wijten kunnen zijn ook aan meer inflammatoire activiteit (tot uitdrukking komend in hogere CRP)^{1,2}, welke weer meer athero-thrombotische complicaties tot gevolg heeft

*¹Thambidorai SK, Parakh K. et al. Relation of CRP correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation
Am J Cardiol 2004; 94*

²Conway DS Relation of IL-6, CRP and the prothrombotic state to TEE findings in atrial fibrillation Am J of Cardiol 2004; 93

V Epilogue



Introduction

Conclusies I: het “electro-mechanische” paradigma betreffende atriumfibrilleren in ouderen is incompleet

- Inflammatie moet meegenomen in een nieuw AF paradigm, omdat het een belangrijke etiologische faktor blijkt te zijn als wel een belangrijke mogelijkheid geeft tot medicamenteuze behandeling**
- Het (electro-)mechanische aspect van NVAF moet ook de bloed viscositeit in beschouwing nemen als mogelijke oorzaak van het ontstaan van AF en als marker van verhoogde inflammatoire activiteit met hoger risico op atherotrombotische complicaties**

Introduction

Conclusies II: een meer “holistisch” paradigma betreffende atriumfibrilleren bij ouderen moet in beschouwing nemen de erg sterke interferentie met andere organen

--AF moet niet alleen beschouwd worden als een “electro-mechanisch” probleem, maar vooral ook als een reflectie van verhoogde atherosclerotische activiteit, welke in belangrijke mate ook andere organen aantast, met name het cerebrum

--De focus van therapie in oudere AF patienten moet vooral gericht zijn op verminderen van de atherosclerotische activiteit en vermindering van cerebrale achteruitgang in plaats van op het zoeken naar een “elektrische” oplossing

Task Force AHA (Circulation 2006;114)

Risk Category

- No risk factors
- One moderate risk factor
- Any high-risk factor or more than 1 moderate risk factor

Recommended therapy

- Aspirin 81-325 mg daily
- Aspirin 81-325 mg daily or warfarin
- Warfarin (INR 2.0-3.0, target 2.5)

Less validated or weaker risk factors

- Female gender
- Age 65-74 years
- Coronary artery disease
- Thyrotoxicosis

Moderate

- Age greater > 75 years
- Hypertension
- Heart failure
- LV ejection fraction <35%
- Diabetes mellitus

High-risk

- Previous stroke/TIA
- Mitral stenosis
- Prosthetic heart valve

Anti-inflammatory therapy with statins and AII antagonists should always be included in patients with predisposition for atherosclerosis and when signs of atherosclerosis are already present

Leuven Acute Transient Hypertension Model

Large animal model

Closed chest/closed pericardium

Transient Physiologic challenge

partial balloon inflation
in descending aorta
SBP + 30 to 40%
Only 5-10 heartbeats duration

Simultaneous Recorded Measurements

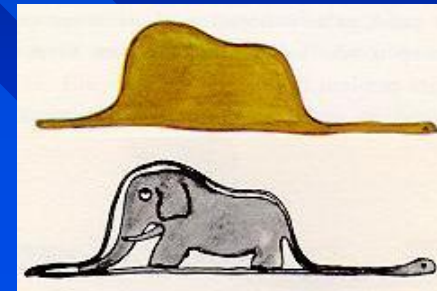
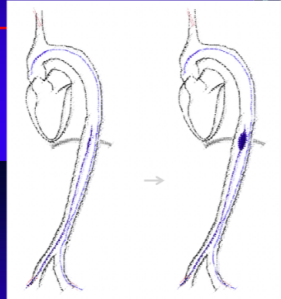
Central arterial blood pressure (Millar)
LV global and regional LV mechanics – Strains and Strain Rates (GE Vivid9
System)

Electrocardiography (12 Lead ECG, BARD EP)

Monophasic action potentials (BARD EP) (N=5+4)

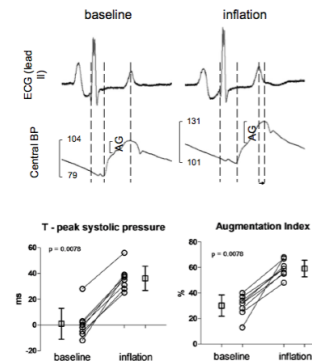
Cardiac mapping (EnSite Velocity St. Jude Medical)

7 Animals – Pilot study
8 Animals - Definitive



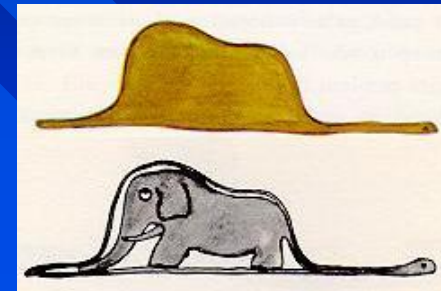
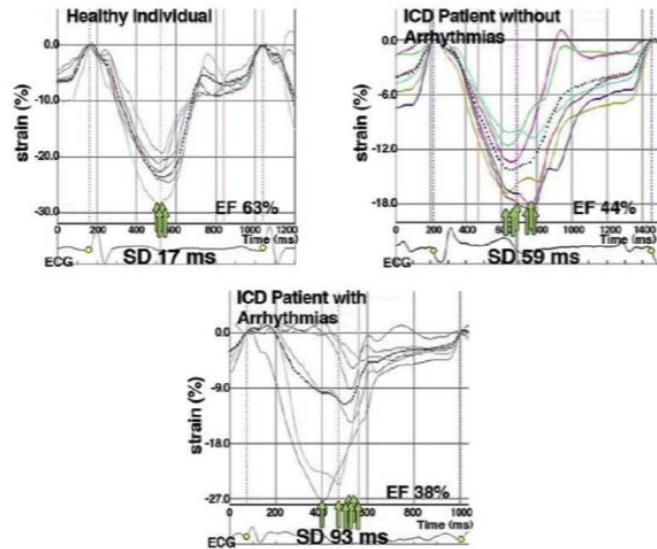
Induced Global Electro-Mechanical Uncoupling

Peak Asc Ao Pressure shifts beyond Electrical Repolarization



II The traditional view of atherosclerosis

LV Mechanical Dispersion Alone is Pro-Arrhythmic



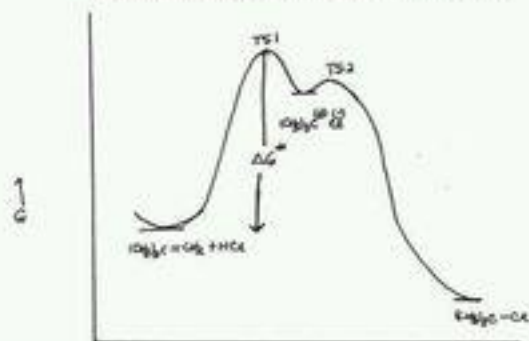
What does this look like to you?



If it looks like a plain hat, you're an adult



If it looks like an elephant being eaten by a boa constrictor, you're still a child at heart



If it looks like a free-energy reaction diagram, you're in organic chemistry and your life is over.

Le Petit Prince



I What is phenomenology

Blaise Pascal
(1623 - 1662)

*Imagination disposes of everything;
it creates beauty, justice, & happiness,
which are everything in this world.*



I What is phenomenology ?

**We view things not only
from different sides, but
with different eyes; we
have no wish to find
them alike.**



Blaise Pascal
French Mathematician

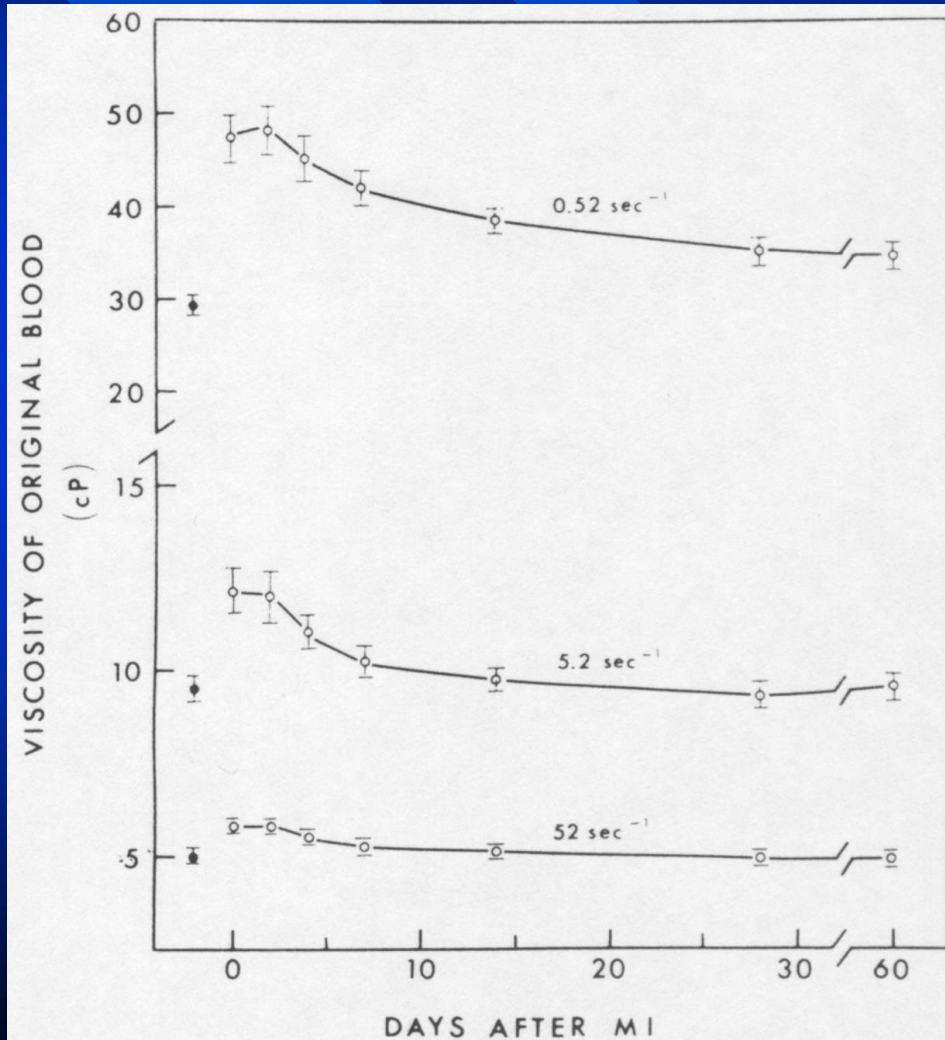
1623-1662

QuoteHD.com

I Wat is fenomenologie ?



Blood Viscosity changes during the first days after myocardial infarction



Burch G
The Am J Medicine, 1962

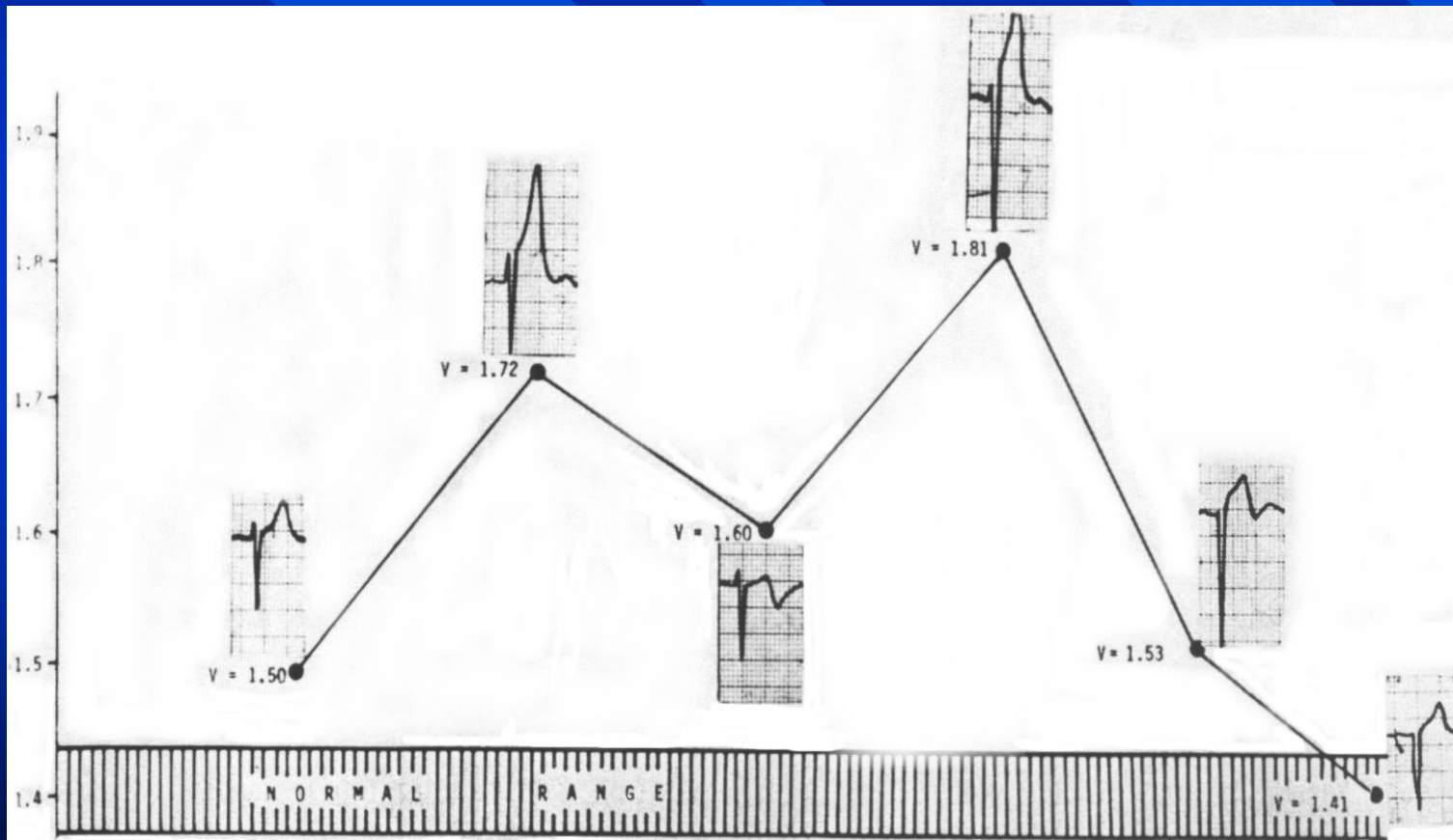
III The “bloody” view of atherosclerosis

Measurements of blood viscosity and BNP (before, immediately after and 2 hours after apheresis) and LDL (before and after apheresis)

Parameter	Relative change from baseline (+ 95%-CI)	p-value
Viscosity	-20.2752 (32.2678, -8.2826)	0.0094
Viscosity (after 2 hours)	-13.4059 (-19.2003, -7.6116)	0.0007
BNP	-40.3278 (-46.0363, -34.6193)	<.0001
BNP (after 2 hours)	-31.0370 (-51.9561, -10.1179)	0.0146
LDL	-68.1702 (-76.0265, -60.3139)	<.0001

VI De klinische betekenis van bloed viscositeit

Plasma Viscositeit – Acut Coronair Syndroom (ECG)



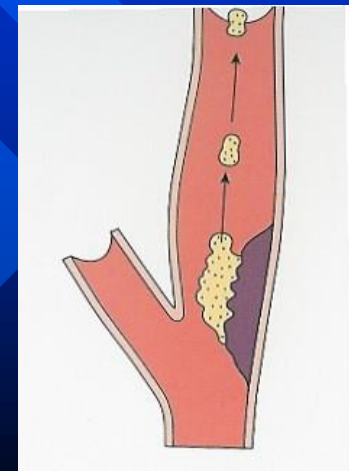
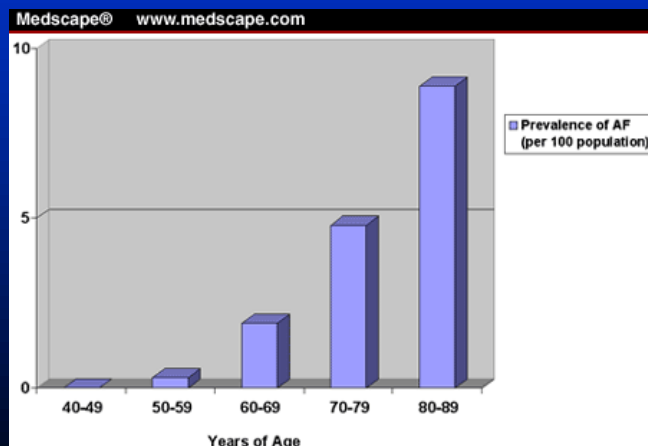
Fuchs et al
Am Heart J 1984

IV Atrial fibrillation in the elderly: the “holistic” view



Non-valvular atrial fibrillation (NVAf) in the elderly is strongly correlated with atherosclerosis:

- the prevalence of AF in the elderly increases sharply after 60 y of age
- atherosclerosis is being considered nowadays as a chronic inflammatory disease; inflammation plays an important role in AF
- in elderly AF patients often more signs and symptoms of atherosclerosis are present, especially in the carotids



80% of the elderly
have carotid lesions