

Eletrograma Intramiocárdico na Avaliação da Estimulação Biventricular para Miocardiopatia Dilatada

João Ricardo M SANT'ANNA⁽¹⁾ Juarez N BARBISAN⁽¹⁾ Renato AK KALIL⁽¹⁾ Ivo NESRALLA⁽¹⁾ Helmuth HUTTEN⁽²⁾ Max SCHALDACH⁽³⁾

Reblampa 78024-300

Sant'Anna JRM, Barbisan JN, Kalil RAK, Nesralla I, Hutten H, Schaldach M. Eletrograma intramiocárdico na avaliação da estimulação biventricular para miocardiopatia dilatada. Reblampa 2001; 14(2): 85-90.

RESUMO: um paciente masculino de 64 anos de idade, com miocardiopatia dilatada, fibrilação atrial e bloqueio intraventricular, teve implantado um sistema de marcapasso (MP) composto de um gerador de dupla-câmara Physios CTM 01 e de dois eletrodos: um eletrodo ventricular direito endocárdico modelo PX60-BP e um eletrodo de seio coronário (fixado na veia cardíaca esquerda) modelo V336 (Biotronik, Berlim). Os eletrodos foram conectados respectivamente ao canal atrial e ventricular do MP, que foi programado em modo DDT com um atraso atrioventricular de 15 ms. A partir dos eletrogramas intracavitários ("IEGM") registraram-se a resposta ventricular evocada ("VER") e a resposta ventricular evocada cruzada ("VERX"). Da análise do "VERX" observou-se "VERX-tX" (intervalo entre o estímulo em um eletrodo e a ocorrência de inclinação negativa máxima da despolarização no outro eletrodo), "VER-DUR" (duração do "VER", considerado como o intervalo entre o estímulo e o final da repolarização) e o "VER-R slew" (inclinação máxima do sinal durante a fase de despolarização). Durante avaliações sequenciais o "VER-R slew" aumentou, o que indica uma redução do tamanho ventricular e melhoras nas condições hemodinâmicas. O potencial benefício diagnóstico do "IEGM" durante estimulação biventricular poderá ser mais bem definido como aumento da experiência médica.

DESCRITORES: cardiomiopatia dilatada, estimulação cardíaca artificial, estimulação multi-sítio, eletrograma intracavitário.

INTRODUÇÃO

A estimulação multi-sítio do coração é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca secundária a miocardiopatia dilatada que se associada com bloqueio de condução intraventricular¹. A redução na duração do tempo de despolarização ventricular secundária a estimulação biventricular está correlacionada com o benefício agudo observado na função ventricular esquerda e parece ser um importante determinante de sucesso desta terapêutica²⁻⁴.

A estimulação sincrônica átrio-biventricular é o modo indicado em pacientes com função sinusal normal (e átrio eletricamente estável). Uma condição ideal para isto é a transmissão de estímulos através de eletrodos transvenosos implantados no septo inter-ventricular e em uma veia cardíaca do ventrículo esquerdo (implantado através do seio coronário). Como alternativa, o eletrodo ventricular esquerdo pode ser implantado na superfície epimiocárdica, por toracotomia, ou na via de saída ventricular direita

(1) Médico do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS. Brasil.

(2) Engenheiro do Institute of Biomedical Engineering, University of Graz, Graz, Áustria.

(3) Engenheiro do Institute of Biomedical Engineering, University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Alemanha. Falecido em 05/05/2001, após o envio do trabalho à **Reblampa**.

Endereço para correspondência: Unidade de Pesquisa do IC/FUC. Dr. João Ricardo M. Sant'Anna. Av. Princesa Isabel, 395. CEP: 90620-001 - Porto Alegre – RS – Brasil. Fone: (0XX51) 217.3018. e.mail: pesquisa@cardnet.tche.br

Trabalho recebido em 04/2001 e publicado em 06/2001.

por via transvenosa (reconhecida como estimulação bifocal)⁵. Os geradores de pulso bicamerais convencionais (tipo DDD) podem ser usados na estimulação multifocal, pela duplicação do pulso gerado no canal ventricular e que servirá para estimular os ventrículos.

A fibrilação atrial, por vezes associada com miocardiopatia dilatada, pressupõe a estimulação biventricular isolada e pode ser realizada pelo emprego de um marcapasso de dupla-câmara (tipo DDD), onde cada canal é ligado a um dos eletrodos ventriculares e o intervalo atrioventricular é programado no menor tempo disponível, normalmente entre 0 e 15 ms.

Um gerador de pulsos DDD foi utilizado para estimulação biventricular em paciente com miocardiopatia dilatada, fibrilação atrial e distúrbio de condução intraventricular. Este marcapasso possui uma função de registro do eletrograma intracavitário (IEGM) que por telemetria pode ser armazenado em um computador.

Nosso objetivo foi confirmar a capacidade do eletrodo em seio coronário (posicionado em veia cardíaca esquerda) para registrar um IEGM adequado e estável, bem como estabelecer uma metodologia para avaliação da estimulação biventricular com auxílio dos sinais adquiridos.

MATERIAL E MÉTODOS

O paciente considerado no estudo era do sexo masculino e tinha 64 anos. Previamente ao implante do marcapasso referia dispnéia e fadiga aos médicos esforços, mesmo em vigência de tratamento farmacológico pleno (digitalis, diuréticos e vasodilatores). Ele era classificado em classe funcional III pelos critérios da New York Heart Association (NYHA). Além disso, tinha história de múltiplas hospitalizações prévias devido à insuficiência cardíaca congestiva.

O eletrocardiograma convencional indicava ritmo de fibrilação atrial com baixa resposta ventricular e um retardô na condução intraventricular (duração do QRS de 160 ms). Estudo radiológico do tórax evidenciava cardiomegalia severa e congestão pulmonar de base. Nos achados ecocardiográficos era notável a fração de ejeção reduzida (34%), o aumento do átrio esquerdo e o aumento nos diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo.

O implante de um marcapasso foi considerado para normalização da frequência cardíaca, que era irregular e reduzida devido a fibrilação atrial e uso de digital. Estavam presentes os critérios de indicação da estimulação biventricular: insuficiência cardíaca congestiva, cardiomegalia e distúrbio de condução intraventricular. O implante transvenoso do marcapasso foi realizado sob anestesia local e com controle fluoroscópico. A veia cefálica direita foi dissecada e os eletrodos avançados ao átrio direito. Inicialmente o eletrodo fractal PX60BP (Biotronik, Berlim) foi posicionado no endocárdio

direito do septo interventricular e as medidas eletrofisiológicas realizadas. O eletrodo fractal de seio coronário V336 (Biotronik, Berlim) foi introduzido no seio coronário e avançado até uma veia lateral do ventrículo esquerdo, onde foi encurvado. Foram realizadas as medidas eletrofisiológicas e solicitadas ao paciente manobras respiratórias, para se assegurar sobre a fixação dos eletrodos. O teste de estimulação biventricular incluiu o encurtamento na duração do complexo QRS². Os eletrodos foram conectados ao gerador de pulsos Physios CTM 01 (Biotronik, Berlim), de acordo com a seguinte configuração: o eletrodo endocárdico de ventrículo direito ao canal atrial e o eletrodo de seio coronário ao canal ventricular. O gerador foi posicionado na bolsa subcutânea da região peitoral direita e a incisão suturada. O marcapasso foi programado em modo DDT com uma frequência de pulso de 75 ppm e um intervalo atrioventricular de 15 ms (o menor possível).

A alta hospitalar ocorreu 48 horas após a cirurgia, sendo a medicação pré-operatória mantida. Um programa de seguimento foi estabelecido, com revisões clínicas periódicas, acompanhadas de avaliação radiológica, ecocardiográfica e do IEGM. Durante o exame ecocardiográfico com Doppler foi registrado o IEGM por 1 minuto, após períodos de 5 minutos em estimulação ventricular direita, ventricular esquerda e biventricular. No ecocardiograma foram medidos o débito cardíaco, o diâmetro atrial esquerdo e os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo. Os sinais foram gravados e posteriormente analisados para gerarem relatórios de análise.

Os sinais cardíacos registrados foram os relacionados ao ritmo cardíaco espontâneo, ou potencial de ação espontâneo (SAP), e os determinados pela estimulação cardíaca, a resposta ventricular evocada (VER). A resposta ventricular evocada cruzada (VERX) foi obtida quando os ventrículos eram estimulados por um eletrodo e o sinal resultante da despolarização registrado no outro eletrodo (tabela I).

Tabela I
CÓDIGO DE PARÂMETROS

Parâmetros	Tipo de Sinal	Canal de estimulação	Canal de registro
VERX_tX (VA)	VERX	Vent. (esquerdo)	Átrio (direito)
VERX_tX (AV)	VERX	Átrio (direito)	Vent. (esquerdo)
VER_Rslew (A)	VER	Átrio (direito)	Átrio (direito)
VER_Rslew (V)	VER	Vent. (esquerdo)	Vent. (esquerdo)
VER_DUR (A)	VER	Átrio (direito)	Átrio (direito)
VER_DUR (V)	VER	Vent. (esquerdo)	Vent. (esquerdo)

VER: Resposta Ventricular Evocada; VERX: Resposta Ventricular Cruzada; VERX_tX: intervalo entre o estímulo em um eletrodo e a ocorrência de inclinação negativa máxima da despolarização no outro eletrodo; VER_Slew: inclinação máxima do sinal durante a fase de despolarização; VER_DUR: duração da Resposta Ventricular Evocada; Vent.: ventrículo.

Tabela II
ANÁLISE DE PARÂMETROS DE "VER" NO DOMÍNIO DO TEMPO

Data da avaliação	VERX_tx(AV)	VERX_tx(VA)	VER_DUR (A)	VER_DUR (V)	VER_Rslew (A) (mV/s)	VER_Rslew (V) (mV/s)
8/1999	87,5	90,5	400,6	390,7	195,0	310,1
9/1999	90,5	92,0	401,3	385,1	236,6	370,6
4/2000	92,0	93,5	406,6	388,3	223,2	347,5
9/2000	93,5	92,0	383,2	340,2	281,4	446,0

VERX_tx: intervalo entre o estímulo em um eletrodo e a ocorrência de inclinação negativa máxima da despolarização no outro eletrodo; VER_Slew: inclinação máxima do sinal durante a fase de despolarização; VER_DUR: duração da resposta ventricular evocada; AV: seqüência átrio-ventricular; VA: seqüência ventrículo-átrio; V: ventrículo; A: átrio.

Para análise de VERX e seus parâmetros foram feitas algumas considerações:

VERX-tX (ms): correspondente ao intervalo entre o estímulo no canal atrial e a ocorrência da inclinação máxima do sinal registrado no canal ventricular e vice-versa. Neste particular caso, VERX-tX (AV) correspondia a estimulação ventricular direita e registro do sinal no eletrodo ventricular esquerdo (de seio coronário); VERX-tX (VA) correspondia a uma configuração inversa. A figura 1 ilustra o VERX e a definição do parâmetro VERX-Tx.

VER-DUR (ms): correspondente a duração do VER e mensurado como o intervalo entre o estímulo e o final da repolarização.

VER-Rslew (mV/s): correspondente a inclinação máxima do sinal durante a fase de despolarização. A figura 2 ilustra a identificação de VER-DUR e VER-Rslew.

RESULTADOS

Os IEGMs resultantes do eletrodo posicionado na veia cardíaca esquerda foram estáveis, claros e de qualidade satisfatória para análise. Sinais obtidos deste eletrodo, do eletrodo ventricular direito (septal) e da combinação de ambos permitiram o desenvolvimento de uma metodologia para avaliação eletrocardiográfica da estimulação multi-sítio do coração.

Diferenças mínimas foram observadas entre o VER-tX (AV) e o VER-tx (VA) (respectivamente 87,5 ms e 90,5 ms na primeira avaliação e 93,5 ms e 92,0 ms após 12 meses).

A duração da resposta ventricular evocada (VER-DUR) foi menor para a estimulação ventricular esquerda do que para a estimulação do ventrículo direito (septo): VER-DUR(A), originado no ventrículo direito, era 400,6 ms após implante e 383,2 ms um ano após. Para o mesmo período, VER-DUR(V), originado no ventrículo esquerdo, foi de 390,7 ms e 340,2 ms, respectivamente.

A amplitude máxima dos sinais (VER-Rslew) associados com a estimulação pelo eletrodo ventricular (VER-Rslew(A)) apresentaram valores inferiores aos registrados pela estimulação com o eletrodo do ventrículo esquerdo (VER-Rslew(V)): respectivamente 195,0 mV/s e 310,1 mV/s após implante e 281,4 mV/s e 446,0 mV/s um ano após.

Um exemplo de registro de estudo pode ser visto na figura 3. Durante avaliações seriadas foram

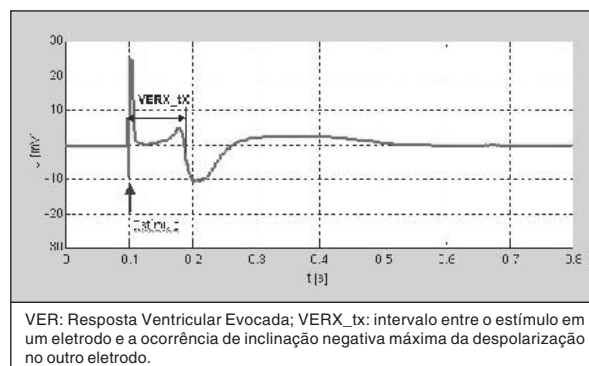


Figura 1 - Exemplo de uma resposta ventricular evocada cruzada (VERX) e a definição de VERX-tX.

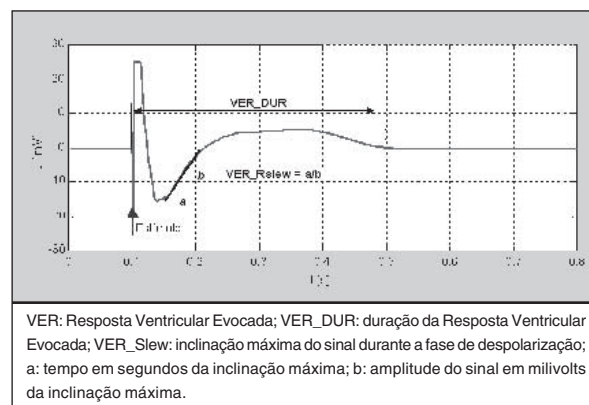


Figura 2 - Resposta ventricular evocada (VER) e definições de VER-DUR e VER-Rslew.

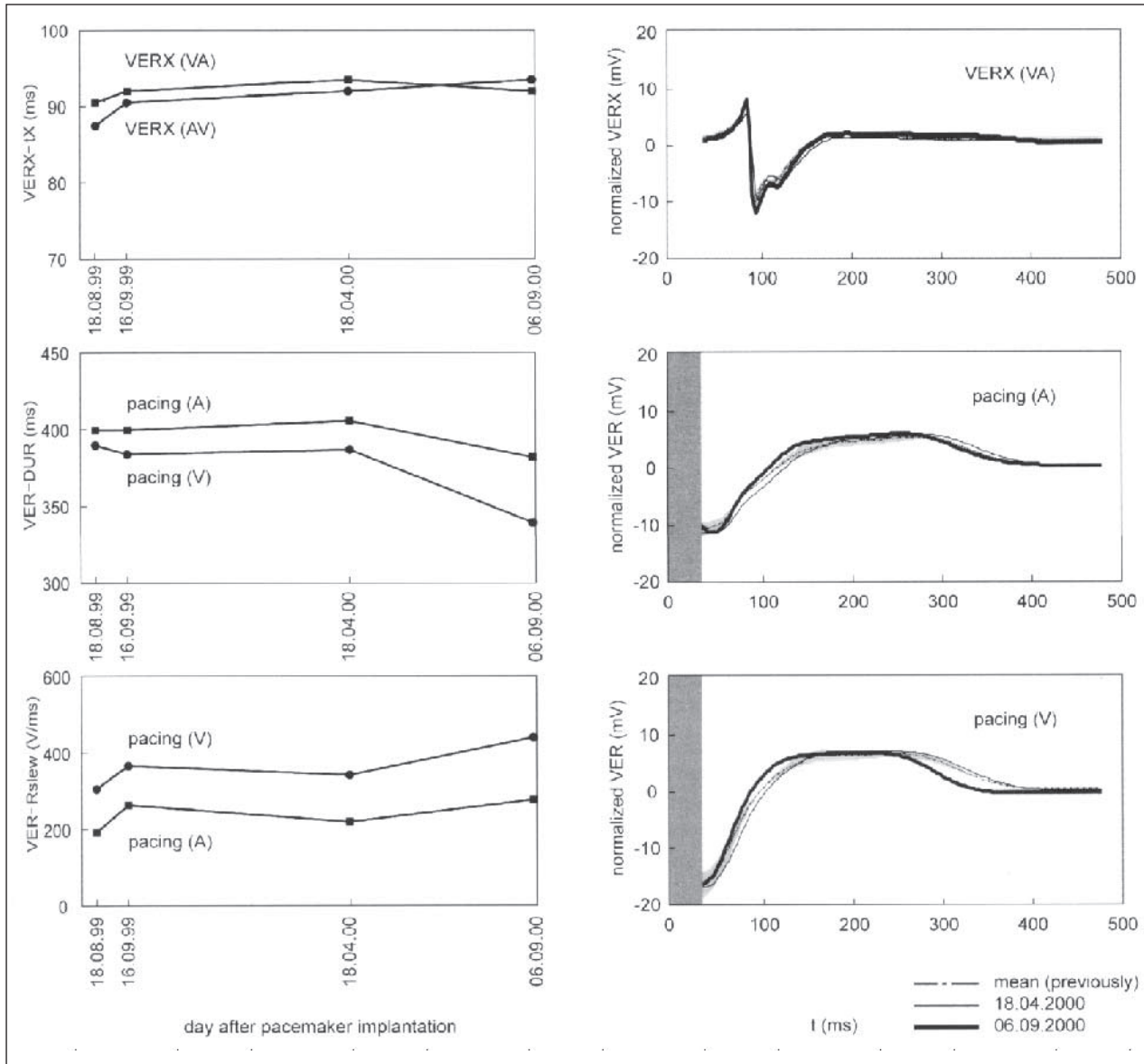


Figura 3 - Ilustração de um dos relatórios gerados, com indicação de VERX-tx, VER-DUR e VER-Rslew

observados discreta diminuição do VER-DUR e um aumento do VER-Rslew.

Sob o ponto de vista clínico, o paciente apresentou redução nos sintomas e redução na classe funcional (atualmente em classe II). Ocorreu desaparecimento dos sinais radiológicos de insuficiência cardíaca durante este acompanhamento.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os eletrodos fractais podem registrar um eletrograma intramiocárdico de alta qualidade mediante telemetria de um marcapasso implantável. O sinal cardíaco intrínseco registrado é reconhecido como potencial de ação espontâneo e o sinal resultante do estímulo pelo marca-

passo é dito potencial evocado; se o sinal se origina no ventrículo, é denominado como potencial ventricular evocado (VER). Modificações nos eletrogramas podem ser relacionadas com modificações na condição miocárdica secundárias a intervenção inotrópica ou cronotrópica⁶. Foi estabelecida correlação entre o IEGM e a resposta inflamatória do miocárdio em episódios de rejeição de corações transplantados. Nestas avaliações recorreu-se ao *Cardiac Heart Acute Rejection Monitor* (CHARM), sistema composto por um marcapasso implantável (Physios CTM 01), além de computadores e um centro de análise para os sinais registrados por telemetria. Originalmente este sistema é uma ferramenta utilizada no manejo de pacientes submetidos a transplante cardíaco⁷.

Existem diversas evidências de que o VER e seus parâmetros traduzem modificações na geometria ventricular, refletindo de modo instantâneo intervenções que afetam a dinâmica cardíaca. Isto foi observado em um estudo que combina o registro clínico do VER e modelo do coração gerado em computador⁸ e confirmado em pesquisa clínica com pacientes submetidos a transplante cardíaco, considerando-se os efeitos da frequência cardíaca⁹. Contudo, até o presente caso, o estudo clínico de modificações agudas e crônicas do IEGM em função da dinâmica do coração autólogo restringiu-se o emprego do marcapasso Physios CTM em pacientes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva¹⁰.

A capacidade do gerador de pulsos Physios CTM 01 transmitir o IEGM, a existência de uma metodologia para registrar e analisar os sinais cardíacos e a possibilidade de monitorização das modificações hemodinâmicas pelo ecocardiograma encorajaram o implante do marcapasso no paciente com indicação de estimulação biventricular isolada. Foram considerados requisitos adicionais:

- Possibilidade de estimulação biventricular através do gerador DDD mediante intervalo zero ou muito curto entre os pulsos seqüenciais (modo DDT e AV intervalo atrioventricular de 15 ms são possíveis no gerador Physios CTM 01);

- Possibilidade de diferentes modos de estimulação para observar potenciais efeito da estimulação elétrica na condição da fibra miocárdica, em curto período de tempo (o esperado efeito benéfico no desempenho ventricular esquerdo pela estimulação biventricular)¹¹.

Deve ser recordado que o IEGM é extremamente sensível a diversas influências. O VER se modifica em resposta a intervenções agudas ou crônicas no sistema cardiovascular, e estas influências devem ser minimizadas no decorrer do estudo. Segue-se um rígido protocolo de investigação. Contudo, deve ser enfatizado que o resultado de análise do VER quanto a avaliações seqüenciais pode ser menos preciso do que os obtidos de diferentes intervenções agudas sobre o coração.

Desde que o eletrodo de seio coronário não possui fixação ativa ou está em contato com o miocárdio, mas sim encaixado em uma veia cardíaca e isolado das fibras miocárdicas pela parede da veia cardíaca, existia uma preocupação quanto à qualidade de registro do IEGM. Contudo, o presente caso clínico demonstra que sinais de boa qualidade podem ser obtidos a partir da superfície fractal do eletrodo na veia cardíaca.

Diferentes tipos de sinais foram registrados através da combinação dos dois eletrodos, através da estimulação do miocárdio e/ou captação do eletrograma nos canais atrial, ventricular ou ambos. Isto per-

mitiu a oportunidade de diferenciar a estimulação ventricular direita, ventricular esquerda e biventricular em termos eletrocardiográficos. Das diferentes possibilidades para o registro do IEGM, selecionamos para estudo a resposta ventricular evocada cruzada (VERX), um sinal obtido a partir dos eletrodos implantados em diferentes locais dos ventrículos (ou mais precisamente, do ventrículo esquerdo). O sinal VERX é menos estudado, se comparado à outros eletrogramas, mas existem evidências de que pode fornecer informações importantes, como o tempo de propagação do estímulo, que é relacionado com a velocidade da onda de despolarização no miocárdio. A partir deste sinal, os seguintes parâmetros foram selecionados:

- Tempo de propagação (VERX-tX), relacionado com a velocidade de propagação do estímulo no coração.

- Duração do estímulo (VER-DUR), correspondente ao intervalo QT calculado durante ritmo cardíaco espontâneo.

- Inclinação máxima da curva de despolarização (VER-Rslew), inversamente relacionada a dimensão diastólica dos ventrículos¹².

A hipótese que o parâmetro VERslew possa aumentar com a diminuição do diâmetro ventricular, quando o coração remodela pela estimulação biventricular¹³⁻¹⁴, foi confirmada neste paciente em particular. Este efeito não foi apenas restrito a estimulação biventricular, mas também a estimulação ventricular esquerda, sendo que ambas compararam favoravelmente com a estimulação ventricular direita (figura 3).

Modificações seqüenciais do VERX-tX secundárias a modificações na forma e no tamanho do coração, conforme definidas pela resposta ventricular evocada (VERX), não foram encontradas. O tempo de propagação miocárdica deve correlacionar com o tamanho do coração e é provavelmente inverso à condição de estiramento das fibras miocárdicas. Para confirmar esta hipótese deve ser realizado maior número de observações, durante um considerável intervalo de tempo e com apreciável número de pacientes.

Este caso clínico ilustra o emprego do IEGM (especialmente dos sinais de VER e VERX) na monitorização de modificações na dimensão do coração com miocardiopatia dilatada submetido à estimulação biventricular isolada. Alguns parâmetros do VER e VERX identificados podem se tornar úteis como informação complementar na monitorização e manejo de pacientes submetidos a esta forma de estimulação. A perspectiva de implante do gerador de pulsos Physios CTM 01 em pacientes com miocardiopatia dilatada e fibrilação atrial fica aberta. Um maior grupo destes pacientes, com um programa de seguimento estrito, poderá trazer maior quantidade de informações e fornecer subsídios para apoiar as observações iniciais.

Reblampa 78024-300

Sant'Anna JRM, Barbisan JN, Kalil RAK, Nesralla I, Hutten H, Schaldach M. The intramyocardial electrogram in the evaluation of biventricular stimulation for dilated cardiomyopathy. *Reblampa* 2001; 14(2): 85-90.

ABSTRACT: biventricular pacing represents an additional treatment in heart failure secondary to dilated cardiomyopathy. One indicator that treatment is effective is the decrease in duration of the QRS complex. Intramyocardial electrograms (IEGM) were obtained during biventricular pacing with leads implanted in the coronary sinus and in the right ventricle. Methodology for analysis and presentation of intracardiac signals has been established. A 64 year-old patient with dilated cardiomyopathy, atrial fibrillation, and intraventricular block, received a pacemaker (PM) system consisting of a Physios CTM01 dual-chamber pulse generator and two fractal-coated leads: a right ventricular endocardial lead model PX60BP and a coronary sinus (left ventricular vein) lead model V336 (Biotronik, Germany). The lead in the coronary sinus (in the coronary vein) was connected to the ventricular channel, and the lead in the right ventricle was connected to the atrial channel. The pacemaker was programmed in DDT mode with an atrioventricular delay of 15 ms. IEGMs were recorded as ventricular evoked response (VER) and crossed ventricular evoked responses (VERX). Parameters that were considered in VERX analysis were VERX-tX (interval between the stimulus at one electrode and the occurrence of the maximum negative slope in the other), VER-DUR (duration of the VER, considered as the interval between the stimulus and the end of repolarization), and VER-Rslew (the maximum slope during the depolarization phase). During sequential evaluation, the VER-Rslew increased, thus indicating both a reduction in ventricular size and improved cardiac dynamics. Potential diagnostic benefits of IEGM during biventricular stimulation will be defined as medical experience accumulates.

DESCRIPTORS: dilated cardiomyopathy, multi-site cardiac pacing, intramyocardial electrogram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, et al. Potential Benefit of Biventricular Pacing in Patients with Congestive Heart Failure and Ventricular Tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1999; 83(11): 143D-50D.
- 2 Krahnefeld O, Vogt J, Tenderich G, et al. On behalf of the PATH-CHF Study group. Changes in QRS-duration in patients with biventricular pacing system for congestive heart failure treatment and clinical outcome. *PACE* 1999; 22 (Part II): 733.
- 3 Connors SP, Miles W, Burton E, Thibault B, TalajicM, Tng SL. Assessment of Interventricular Conduction Delay During Biventricular Pacemaker Implantation. *PACE* 1999; 22 (Part II): 828.
- 4 Alonso C, Lavergne T, Ritter P, et al. Evolution of Electrical and Mechanical Interventricular Synchronism during Long-Term Biventricular Pacing. *PACE* 1999; 22 (Part II): 732 (Abstract).
- 5 Páchon Mateos JC, Albornoz RN, Páchon Mateos EL. Estimulação elétrica na Insuficiência Cardíaca. *Marcapasso Ventricular Direito Bifocal*. *Reblampa* 2000; 13(4): 211-7.
- 6 Lng V, Ströbel L, Schaldach M, Merkely B, Gellér L, Juhász-Nagy A. Monitoring cellular electrical activity - Monophasic action potential and ventricular evoked response. *Prog Biomed Eng* 1997; 2(1): 102-17.
- 7 Shereier G, Kastner P, Hutten H, et al. Ventricular evoked responses versus spontaneous ventricular electrograms for long-term cardiac monitoring. *Prog Biomed Eng* 1996; 1(4): 76-81.
- 8 Hutten H, Kastner P, Schreier G, Schaldach M. Hemodynamic assessment by evaluation of intramyocardial electrograms. *IEEE EMBS Proceedings of the 20th Annual Conference* 1998; 20 (Part I): 395-8.
- 9 Vargas M, Hutten H, Schreier G, et al. The influence of pacing rate on intramyocardial electrograms. *Progress in Biomedical Research*, 1999; 4(2): 149-53.
- 10 Sant'Anna JRM, Prati R, Kalil RAK, et al. The ventricular evoked response in patients paced for hypertrophic obstructive cardiomyopathy - Initial results. *Prog Biomed Eng* 1999; 2: 345-52.
- 11 Kerwin WF, Foster E, Pacanaro M, et al. Effect of chronic biventricular pacing on doppler measures of myocardial performance. *PACE* 1999; 22 (Part II): 732.
- 12 Hutten H, Kastner P, Shreier G, Schaldach M. Hemodynamic assessment by evaluation of intramyocardial electrograms. *Engineering in Medicine and Biology* 1998; 395-8.
- 13 Kastner P, Schreier G. Correlation between the R-wave amplitude of paced epimyocardial electrograms and the stroke volume in heart transplants. *Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc. Proceedings of the 21th Annual Conference* 1999: 197.
- 14 Kastner P, Schreier G, Schaffellner B. Correlation Between Paced Epimyocardial Electrograms and Stroke Volume in Heart Transplants. *Institute Of Electrical And Electronics Engineers, Inc. Engineering in Medical and Biology Society 1st Joint Conference* 1999: 20