

DISS. ETH NO. 30188

**New insights into rapid magnetic phrenic nerve stimulation:
optimization for transition into the ICU**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Kyle Geoffrey Patrick John McPhee Boyle
MSc Rehabilitation Sciences, The University of British Columbia

born on 18.08.1993

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Christina M. Spengler, examiner
PD Dr. Esther I. Schwarz, co-examiner
Prof. Dr. Roger Gassert, co-examiner
Prof. Dr. Thomas Similowski, co-examiner

2024

1 Summary

In the intensive-care-unit (ICU), mechanical ventilation is often needed in the event of respiratory failure in a variety of patients with underlying pathophysiologies. Although mechanical ventilation serves to promote gas exchange and ultimately save lives, it is not without its own limitations. One such limitation includes ventilator induced-lung injury (VILI), which is characterized by lung tissue damage and inflammation as a result of the stress and strain induced upon the lung by the unphysiological inspiratory positive pressure from the ventilator. In addition to lung insult, the respiratory musculature, in particular the diaphragm, may develop dysfunction deemed ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD). VIDD is characterized by many insults to the respiratory muscles including myofibrillar damage, lipid accumulation, mitochondrial dysfunction and atrophy. A hallmark of VIDD is a decreased force generating capability of the respiratory muscles, which dramatically impacts the ability of patients to successfully wean off ventilators. Ultimately, weaning may become difficult. Unsuccessful weaning, in turn, increases the time patients spend on mechanical ventilation, which can further promote VILI and VIDD, as well as increase healthcare costs.

Inducing ventilation, or at least diaphragm contractions, via phrenic nerve stimulation may serve as a therapeutic tool to combat both VILI and VIDD, simultaneously. When both phrenic nerves are stimulated, each hemi-diaphragm contracts and descends assisting with inspiration by generating negative pleural pressure. This negative pressure generation would ultimately reduce the amount of positive pressure needed from the mechanical ventilator, and thus reduce lung stress and strain (protecting against VILI). In addition, diaphragmatic contraction reduces muscle disuse, and may combat VIDD. Although many methods to perform phrenic nerve stimulation exist, only few are non-invasive, one of them being rapid magnetic stimulation (rMS). However, many questions are still open with respect to the use of rMS in an ICU environment. First, there is a variety of coil shapes and anatomical stimulation locations possible to perform rMS, and the most promising combination for ICU use is unknown. Second, in case of hemi-diaphragm paralysis, it is unclear whether performing rMS on a single phrenic nerve is feasible, and which effect this might have. Third, reliability of rMS over several therapeutic sessions within and between days needs to be quantified. Fourth, the feasibility of performing rMS in different body positions needs to be established given patients' body positions are often altered during the day, and that certain conditions have more promising clinical outcomes than others depending on position. Finally, whether altering

thoracoabdominal compliance extrinsically can be used as a method to increase “stimulation dose” is in need of exploration.

Therefore, the aims of the **OptiStim** study (chapter 4), were to determine the optimal coil design and stimulation location to perform rMS. To accomplish this task, three different commercially available magnetic coils with three distinct shapes (a parabolic shape coil, a D-shape coil, and a butterfly [sometimes referred to as a figure of 8] coil) were tested across a series of stimulation frequencies and stimulator outputs while evaluating inspiratory responses and side-effects. In addition, two possible coil placements for phrenic nerve stimulation were tested, i.e. bilaterally anterolaterally on the neck, and anteriorly on the chest above the sternum. Finally, the OptiStim study aimed to determine if the optimal technique and coil shape could be used to ventilate healthy humans for up to ten minutes. The findings revealed that all three coil shapes were able to induce similar inspiratory responses, however, the butterfly coil needed greater stimulator output, and thus resulted in greater unwanted side-effects. In addition, coils not connected to an active cooling unit, such as the parabolic coil, had a propensity to overheat. In addition, performing rMS on the chest could not induce inspiratory responses in all but one participant. Therefore, rMS-induced ventilation was attempted with the D-shape coil placed bilaterally and anterolaterally on the neck, and which successfully ventilated all participants.

The aims of the **UniStim** study (chapter 5) were to quantify inspiratory responses and side-effects to rMS of a single phrenic nerve, i.e., placing a single coil unilaterally, anterolaterally on the neck during stimulation. The UniStim study was conducted in order to determine if unilateral rMS may produce enough diaphragm activation to potentially attenuate VILI and VIDD. Responses to unilateral and bilateral rMS were also compared. Unilateral rMS was indeed capable of inducing physiological resting breathing activation of the diaphragm. Notably, maximal inspiratory responses were roughly half that of bilateral rMS, however, side-effects did not dramatically differ, excluding an increase in movement with unilateral stimulation.

The aim of the **ReStim** study (chapter 6) was to determine reliability of responses within and between days by applying three sessions of bilateral rMS within a single day, and one session on each of the two subsequent days. rMS was conducted across a multitude of stimulation frequencies and stimulator outputs. Inspiratory responses to rMS displayed good-to-excellent reliability within a single day, but decreased slightly between days, indicating that stimulation parameters such as stimulation frequency and stimulator output may need to be adjusted between days in order to achieve matched responses.

The aim of the **PosiStim** study was to determine if bilateral rMS was feasible in the semirecumbent, supine and sitting position (chapter 7), given the change in prognosis seen in patients during mechanical ventilation in various body positions. rMS was capable of inducing at least physiological resting breathing levels of diaphragm activation in all three body positions. However, activation was the highest in the semirecumbent position, while lowest in the supine position. The changes in activation may serve as a useful tool to alter responses in patients in which simply adjusting the stimulator output may not be feasible. For example, increasing the stimulator output may induce significant increases in discomfort and pain, while decreasing the stimulator output may eradicate any response in some persons. Finally, the sitting position was deemed the least tolerable by the participants.

The final study, the **WeBiStim** study (chapter 8) was a pilot to determine if adding a 10kg-weight belt to the abdomen, or performing elastic thoracoabdominal binding during bilateral rMS could: 1) increase the pressure generation by the diaphragm in response to rMS at matched tidal volumes; and/or 2) increase the stimulator output required to reach a matched target tidal volume and thus to increase the “stimulation dose”. Thoracoabdominal binding had no effect when compared to no binding. Adding the 10kg-weight belt, however, modestly increased the pressure generation of the diaphragm compared to no weight at matched tidal volumes. Thus, whether this modest increase in pressure generation can translate into improved clinical outcomes remains open, but seems unlikely.

Collectively, the present work adds essential information to the body of research currently being conducted with the goal of driving the technique of rMS into the ICU. Further innovations in technology are needed to optimize the equipment to perform rMS within a clinical setting. In addition, future research must test the feasibility of performing rMS in mechanically ventilated patients, and to determine the “stimulation dose” that can translate into meaningful clinical outcomes.

2 Zusammenfassung

Auf der Intensivstation (IPS) ist bei einer Vielzahl von Patienten mit unterschiedlichen Pathophysiologien häufig eine mechanische Beatmung erforderlich, wenn die Atmung versagt. Obwohl die mechanische Beatmung dazu dient, den Gasaustausch zu fördern und letztlich Leben zu retten, ist sie nicht ohne Einschränkungen. Eine dieser Einschränkungen ist die ventilator-induzierte Lungenschädigung (VILI), die durch eine Schädigung des Lungengewebes und eine Entzündung infolge der Belastung und Beanspruchung der Lunge durch den unphysiologischen inspiratorischen Überdruck des Beatmungsgeräts gekennzeichnet ist. Zusätzlich zur Lungenschädigung kann die Atemmuskulatur, insbesondere das Zwerchfell, eine Funktionsstörung entwickeln, die als beatmungsinduzierte Zwerchfelldysfunktion (VIDD) bezeichnet wird. Die VIDD ist durch zahlreiche Beeinträchtigungen der Atemmuskulatur gekennzeichnet, darunter myofibrilläre Schäden, Lipidansammlungen, mitochondriale Dysfunktion und Atrophie. Ein typisches Zeichen der VIDD ist die verminderte Fähigkeit der Atemmuskulatur, Kraft zu erzeugen, was eine Entwöhnung vom Beatmungsgerät erschwert oder hinauszögert. Eine erfolglose Entwöhnung wiederum erhöht die Zeit, welche die Patienten am Beatmungsgerät verbringen müssen, was VILI und VIDD weiter fördern und die Gesundheitskosten erhöhen kann.

Eine Beatmung durch Stimulation des Phrenikusnervs oder zumindest stimulationsbedingte Zwerchfellkontraktionen während Beatmung, könnte möglicherweise sowohl VILI als auch VIDD reduzieren. Wenn beide Phrenikusnerven stimuliert werden, kontrahieren und senken sich beide Zwerchfelhälfen und unterstützen so die Inspiration. Dies wiederum könnte den vom mechanischen Beatmungsgerät benötigten positiven Druck reduzieren und damit den Stress auf die Lunge und deren Belastung verringern (Schutz vor VILI). Darüber hinaus kann eine aktive Zwerchfellkontraktion möglicherweise auch VIDD reduzieren. Es bestehen viele Methoden der Phrenikusnervstimulation, jedoch sind nur wenige nicht-invasiv. Eine davon ist die Magnetsimulation mit sich rasch folgenden Entladungen (rMS). Es sind jedoch noch viele Fragen offen hinsichtlich der Verwendung von rMS in einer Intensivstation. Erstens gibt es eine Vielzahl möglicher Spulenformen und anatomischer Stimulationsorte für rMS, und die vielversprechendste Kombination für den Einsatz in der ICU ist unbekannt. Zweitens ist im Falle einer Halbseitenlähmung des Zwerchfells unklar, ob rMS von nur einem Phrenikusnerven machbar ist und welche physiologischen und schlussendlich klinischen Effekte dies haben könnte. Drittens muss die Zuverlässigkeit von rMS über mehrere therapeutische Sitzungen

innerhalb und zwischen den Tagen sichergestellt sein. Viertens muss die Durchführbarkeit von rMS in verschiedenen Körperpositionen untersucht werden, da die Körperposition der Patienten oft während des Tages verändert wird und gewisse Positionen vielversprechendere klinische Ergebnisse haben können. Schliesslich muss untersucht werden, ob eine Veränderung der thorakoabdominalen Compliance durch Hilfsmittel als Methode zur Erhöhung der „Stimulationsdosis“ genutzt werden kann.

Daher bestand das Ziel der **OptiStim**-Studie (Kapitel 4) darin, das optimale Spulendesign und den optimalen Stimulationsort für die Durchführung von rMS zu bestimmen. Dafür wurden drei kommerziell erhältliche Magnetspulen-Paare mit drei unterschiedlichen Formen (eine parabolische Spule, eine D-förmige Spule und eine Schmetterlingspule [manchmal auch als figure-of-eight bezeichnet]) mit einer Reihe von Stimulationsfrequenzen und -intensitäten getestet, während die Grösse einer Inspiration, sowie Nebenwirkungen gemessen wurden. Zudem wurden zwei mögliche Spulenplatzierungen getestet, nämlich bilateral anterolateral am Hals und anterior auf der Brust über dem Brustbein. Zudem sollte in der OptiStim-Studie untersucht werden, ob die gefundene, optimale Spulenform und Technik verwendet werden könnte, um gesunde Menschen bis zu zehn Minuten zu beatmen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle drei Spulenformen ähnliche Inspirationen erzielen konnten, jedoch benötigte die Schmetterlingspule eine größere Stimulatorleistung und führte zu mehr unerwünschten Nebenwirkungen. Zudem neigten Spulen, die keine aktive Kühlung hatten, wie z.B. die parabolische Spule, dazu zu überhitzen. Darüber hinaus konnte die rMS auf der Brust nur bei einem einzigen Teilnehmer eine inspiratorische Reaktion auslösen. Daher wurde eine rMS-induzierte Beatmung mit zwei bilateral anterolateral am Hals platzierten D-förmigen Spule durchgeführt, was bei allen Teilnehmern erfolgreich war.

Die Ziele der **UniStim**-Studie (Kapitel 5) bestanden darin, die Grösse von möglichen Inspirationen und Nebenwirkungen von rMS an nur einem Phrenikusnerven zu quantifizieren. Die UniStim-Studie wurde durchgeführt, um zu sehen, ob eine einseitige rMS eine ausreichende Zwerchfellaktivierung erzeugen könnte, um möglicherweise VILI und VIDD zu reduzieren. Auch wurden die Reaktionen auf einseitige und beidseitige rMS verglichen. Einseitige rMS konnte tatsächlich eine physiologische Aktivierung des Zwerchfells in der Grösse einer Ruheatmung induzieren. Die inspiratorischen Reaktionen waren etwa halb so groß wie bei beidseitiger rMS während sich die Nebenwirkungen nicht gross unterscheiden, abgesehen von einer Zunahme von Bewegungen bei einseitiger Stimulation.

Das Ziel der **ReStim**-Studie (Kapitel 6) war es, die Zuverlässigkeit der Reaktionen innerhalb und zwischen den Tagen zu bestimmen, indem drei Sitzungen von beidseitiger rMS

innerhalb eines einzigen Tages und je eine Sitzung an den zwei darauffolgenden Tage durchgeführt wurden. rMS wurde bei einer Vielzahl von Stimulationsfrequenzen und -leistungen durchgeführt. Die inspiratorischen Reaktionen auf rMS zeigten innerhalb eines Tages eine gute bis ausgezeichnete Reproduzierbarkeit, während diese zwischen den Tagen leicht reduziert war, was darauf hindeutet, dass Stimulationsparameter wie Stimulationsfrequenz und -intensität an unterschiedlichen Tagen jeweils neu angepasst werden müssen, um gleiche Resultate zu erreichen.

Das Ziel der **PosiStim**-Studie (Kapitel 7) war es, zu bestimmen, ob bilaterale rMS sowohl in der halbsitzenden, wie auch liegenden und sitzenden Position durchführbar ist. Dies wurde getestet, da die Prognose eines Patienten unter mechanischer Beatmung auch von der Körperposition abhängig ist. In der PosiStim-Studie konnte rMS in allen drei Körperpositionen physiologische Zwerchfellaktivierungen im Ruheatembereich (und grösser) erreichen. Die Aktivierung war in der halbsitzenden Position am höchsten und in der liegenden Position am niedrigsten. Die sitzende Position wurde von den Teilnehmern als am wenigsten tolerierbar eingestuft. Die positions-abhängige Aktivierung könnte möglicherweise eingesetzt werden, um die Effekte bei Patienten zu verändern, wenn eine Anpassung über die Stimulatorleistung nicht möglich ist. Beispielsweise kann eine Erhöhung der Stimulatorleistung zu erheblichen Zunahmen von Unbehagen und Schmerzen führen, während bei einer Verringerung der Stimulatorleistung unter Umständen keine Muskelaktivierung mehr erreicht werden kann.

Die letzte Studie, die **WeBiStim**-Studie (Kapitel 8), war eine Pilotstudie, um zu bestimmen, ob eine Zusatzbelastung des Abdomens mittels eines 10 kg schweren Gewichtsgurtes oder ein elastischer, thorakoabdominaler Gurt während bilateraler rMS 1) die Druckentwicklung des Zwerchfells und/oder 2) die benötigte Stimulatorleistung und somit die „Stimulationsdosis“ erhöhen könnte, um bei gleichem Atemzugvolumen den Zwerchfell-Aktivierungseffekt zu erhöhen. Der thorakoabdominale Gurt hatte keinen Effekt verglichen mit der Stimulation ohne Gurt. Die 10-kg Zusatzbelastung erhöhte jedoch die Druckentwicklung des Zwerchfells im Vergleich zu keinem Gewicht. Ob die geringe Zunahme der Druckentwicklung sich auch in verbesserten klinischen Resultaten zeigen würde, bleibt offen, erscheint jedoch eher unwahrscheinlich.

Insgesamt trägt die vorliegende Arbeit wesentlich Teile dazu bei, das Ziel der Etablierung der rMS-Technik in der Intensivmedizin zu erreichen. Weitere technologische Entwicklungen sind jedoch notwendig, um die Durchführung der rMS in einem klinischen Umfeld zu optimieren. Weitere Studien sind auch nötig, um die Machbarkeit der Durchführung von rMS

bei mechanisch beatmeten Patienten zu testen und die „Stimulationsdosis“ zu bestimmen, die in sinnvollen klinischen Ergebnissen resultiert.