AALBORG UNIVERSITET KLINISK VIDENSKAB OG TEKNOLOGI KANDIDATSPECIALE GRUPPE 511

Vibrationskarakteristik ved kavitation i en Left Ventricular Assist Device

- Et eksperimentelt forsøg

Skrevet af: Ditte Juhl Kisendal Katrine Rafn Josiasen Marie Nørkjær Larsen

Vejledere: Søren Nielsen Skov Samuel Emil Schmidt

1. JUNI 2022





Titel: Vibrationskarakteristik ved kavitation i en Left Ventricular Assist Device

- Et eksperimentelt forsøg

Projekt:

Kandidatspeciale Klinisk Videnskab og Teknologi Aalborg Universitet

Projektperiode: 01.02.2022 - 01.06.2022

Projektgruppe: 511

Deltagere:

Ditte Juhl Kisendal Katrine Rafn Josiasen Marie Nørkjær Larsen

Vejledere:

Samuel E. Schmidt, civilingeniør, PhD, lektor, Aalborg Universitet

Søren Nielsen Skov, PhD, perfusionist aspirant Aarhus Universitetshospital

Anslag inklusiv mellemrum: 146.232 Sideantal: 75 Bilagsantal: 3 Referencesystem: Vancouver

Afleveringsdato: 01.06.2022

Resume

Introduktion

Left Ventricular Assist Device (LVAD) anvendes som mekanisk kredsløbsstøtte til patienter med fremskreden hjertesvigt. Mikrobobler der opstår som følge af kavitation kan have både fysiologiske og pumperelaterede konsekvenser. Vibrationsanalyse anvendes til detektering af kavitation i industrielle centrifugalpumper. Formålet med dette projekt er at karakterisere vibrationsmønstret i en LVAD-pumpe under kavitation for at muliggøre accelerometerbaseret detektion.

Metode

LVAD-pumpen med et fastgjort højfrekvent accelerometer blev integreret i et in vitro kredsløb. Der blev indsamlet accelerationssignaler med forskellige relative inlet tryk i et interval fra baseline (+20 mmHg) til -600 mmHg, der blev opnået ved anvendelse af en vakuumpumpe. Der blev registreret mikrobobler med en GAMPT-måler for kvantificere kavitationsgraden i kredsløbet. Der blev indsamlet 10 gentagende accelerationsmålinger af 20 sekunders varighed ved hvert relativt inlet tryk. Signalerne blev undersøgt i frekvensdomænet for identificere eventuelle ændringer i frekvensmønstret ved kavitation.

Resultater

Signifikant kavitation (-600 mmHg) kunne detekteres i et frekvensområde mellem 2000-8000 Hz. Begyndende kavitation (-300 mmHg og -500 mmHg) kunne detekteres i frekvensområderne omkring 12.000 Hz og 1600-1700 Hz. Signalstyrken i disse frekvensområder var statistisk signifikant forskellig fra baseline signalerne.

Konklusion

Accelerationsmålinger kunne anvendes til at detektere signifikant kavitation i et bredt frekvensområde. Begyndende kavitation kunne detekteres i forskellige smallere frekvensområder. Kontinuerlig vibrationsmåling af LVADpumpen kan potentielt anvendes til detektion af kavitation og dermed minimere de kliniske konsekvenser ved kavitation. **Title:** Vibrational Characterization of Cavitation in Left Ventricular Assist Devices

Project:

Master Thesis Master, Clinical Science and Technology Aalborg University

Project period: 01.02.2022 - 01.06.2022

Project group: 511

Members:

Ditte Juhl Kisendal Katrine Rafn Josiasen Marie Nørkjær Larsen

Supervisors:

Samuel E. Schmidt, civilingeniør, PhD, lektor, Aalborg University

Søren Nielsen Skov, PhD, perfusionist aspirant Aarhus University Hospital

Numbers of characters including spaces: 146.232 Number of pages: 75 Number of appendixes: 3 Referencing tool: Vancouver

Date of submission: 01.06.2022

Abstract

Introduction

The Left Ventricular Assist Device (LVAD) is a mechanical circulatory support device for patients with severe heart failure. Microbubbles caused by cavitation in the LVAD can potentially lead to physiological and pump-related complications. Vibration analysis has been widely utilized to detect cavitation in industrial centrifugal pumps. The aim of this study is to characterize the vibrational patterns in the LVAD during cavitation to enable accelerometer-based detection.

Methods

The LVAD was integrated into an in vitro circuit and mounted with a high-frequency accelerometer. Accelerometry signals were acquired with different relative pump inlet pressures ranging from baseline (+20 mmHg) to -600 mmHg in order to induce cavitation. Microbubbles were monitored with dedicated sensors at the pump inlet and outlet to quantify the degree of cavitation. 20 seconds of acceleration signals were collected through 10 repetitions. Acceleration signals were analyzed in the frequency domain to identify changes in the frequency patterns when cavitation occurred.

Results

Significant cavitation occurred at the low inlet pressure (-600 mmHg) and was detected in the frequency range between 2000-8000 Hz. Minor degrees of cavitation at higher inlet pressures (-300 mmHg to -500 mmHg) were detected in the frequency range between 1600-1700 Hz and around 12.000 Hz. The signal power of the dominating frequency ranges was statistically significantly different from baseline signals.

Conclusion

Vibrational measurements in the LVAD can be used to detect cavitation. A significant degree of cavitation could be detected in a wide frequency range, while minor cavitation activity could only be detected in more narrow frequency ranges. Continuous vibrational LVAD monitoring can potentially be used to detect cavitation and minimize the damaging effect associated with cavitation.

Forord

Dette kandidatspeciale er udarbejdet af projektgruppen 511 på kandidatuddannelsen i Klinisk Videnskab og Teknologi ved Institut for Medicin og Sundhedsteknologi på Aalborg Universitet. Kandidatspecialet er udarbejdet i perioden fra 1. februar til 1. juni 2022 af en projektgruppe bestående af tre personer; to bioanalytikere og en fysioterapeut.

Følgende kandidatspeciale henvender sig til fagprofessionelle, der arbejder eller interesserer sig for teknologiudvikling i sundhedssektorens organisationer, særligt inden for det hjertekirurgiske speciale.

Kandidatspecialet er udarbejdet i tæt eksternt samarbejde med Hjerte-, Lunge-, Karkirurgisk Forskningsenhed på Aarhus Universitetshospital.

Baggrunden for dette projekt er interessen inden for det hjertekirurgiske speciale samt en initierende undren ved brugen af den medicinske teknologi *Left Ventricular Assist Device (LVAD)*. Teknologien kan være livsforlængende for patienter med fremskreden hjerteinsufficiens, men implantationen er ikke uden udfordringer. Dette kandidatspeciale udspringer fra et tidligere semesterprojekt, udarbejdet af samme projektgruppe, hvor fokus var accelerometerbaseret trombedetektion i en LVAD.

Dette kandidatspeciale bygger videre på samme detektionsmetode, dog arbejdes der med håndteringen af en anden klinisk komplikation, der kan forekomme i forbindelse med en LVAD, nemlig kavitationsdannelse. Motivationen for udarbejdelsen af netop dette kandidatspeciale var således muligheden for at skabe værdi for fremtidige LVAD-patienter.

Tak til personalet på Hjerte-, Lunge-, Karkirurgisk Forskningsenhed for opbakning og praktisk hjælp i projektperioden. En særlig tak til Søren Nielsen Skov (PhD, perfusionist aspirant, AUH) for at fungere som ekstern samarbejdspartner samt for bred faglig sparring, interesse og vejledning.

Herudover vil projektgruppen gerne takke intern vejleder Samuel Emil Schmidt (Civilingeniør, PhD, lektor, Aalborg Universitet) for et særdeles lærerigt og konstruktivt fagligt samarbejde.

Læsevejledning

Dette kandidatspeciale er opbygget i to dele.

Del I indeholder den udarbejdede artikel, mens *del II* indeholder arbejdsblade. Artiklen har til formål at give et overordnet indblik i arbejdet udført i forbindelse med kandidatspecialet, mens arbejdsbladene indeholder en mere detaljeret beskrivelse af projektarbejdet. Arbejdsbladene er inddelt i syv kapitler i form af; 1. Problemanalyse og problemformulering, 2. Litteratursøgning, 3. Forsøgsdesign, 4. Pilotforsøg, 5. Eksperimentel protokol, 6. Resultater samt 7. Diskussion, konklusion og perspektivering. Kapitlerne er udarbejdet med individuelle indholdsfortegnelser og skrevet således, at kapitlerne kan læses individuelt.

I artiklen såvel som i arbejdsbladene er Vancouver referencesystemet anvendt.

Begrebsafklaring

Relativt inlet tryk

Det relative inlet tryk refererer til det tryk (mmHg), der er i det opbyggede in vitro kredsløb i forhold til det nulpunkt, der bliver skabt ved nulstilling af trykmålerne. Således sættes de relative inlet tryk ikke i forhold til det atmosfæriske tryk.

Absolut tryk

Det absolutte tryk refererer til inlet trykket (mmHg) i kredsløbet, når dette sættes i forhold til det atmosfæriske tryk.

Reelt tryk

Det reelle tryk refererer til det gennemsnitlige relative inlet tryk (mmHg), der bliver undersøgt i projektet. I projektet foretages målinger ved forskellige relative inlet tryk, hvor trykket registreres for hver måling. Disse målinger gentages et antal gange. Det gennemsnitlige relative inlet tryk ved disse gentagelser defineres som det reelle tryk.

Indhold

DE	EL I	1
ARTIKEL		
DE		17
AF	RBEJDSBLADE	17
	Arbejdsblad 1: Problemanalyse og problemformulering	18
	Arbejdsblad 2: Litteratursøgning	26
	Arbejdsblad 3: Forsøgsdesign	33
	Arbejdsblad 4: Pilotforsøg - Udvikling af eksperimentel protokol	36
	Arbejdsblad 5: Eksperimentel protokol	42
	Arbejdsblad 6: Resultater	55
	Arbejdsblad 7: Diskussion, konklusion og perspektivering	64
Referencer		76
Bil	lag	80

Del I ARTIKEL

Vibrational Characterization of Cavitation in Left Ventricular Assist Devices

Ditte Juhl Kisendal¹, Katrine Rafn Josiasen¹ and Marie Noerkjaer Larsen¹ ¹Department of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Denmark

June 1, 2022

Abstract

Introduction The Left Ventricular Assist Device (LVAD) is a mechanical circulatory support device for patients with severe heart failure. Microbubbles caused by cavitation in the LVAD can potentially lead to physiological and pump-related complications. Vibration analysis has been widely utilized to detect cavitation in industrial centrifugal pumps. The aim of this study is to characterize the vibrational patterns in the LVAD during cavitation.

Methods The LVAD was integrated into an in vitro circuit and mounted with a high-frequency accelerometer. Accelerometry signals were acquired with different relative pump inlet pressures ranging from baseline (+20 mmHg) to -600 mmHg in order to induce cavitation. Microbubbles were monitored with dedicated sensors at the pump inlet and outlet to quantify the degree of cavitation. 20 seconds of acceleration signals were collected through 10 repetitions. Acceleration signals were analyzed in the frequency domain to identify changes in the frequency patterns when cavitation occurred.

Results Significant cavitation occurred at the low inlet pressure (-600 mmHg) and was detected in the frequency range between 2000-8000 Hz. Minor degrees of cavitation at higher inlet pressures (-300 mmHg to -500 mmHg) were detected in the frequency range between 1600-1700 Hz and around 12.000 Hz. The signal power of the dominating frequency ranges was statistically significantly different from baseline signals.

Conclusion Vibrational measurements in the LVAD can be used to detect cavitation. A significant degree of cavitation could be detected in a wide frequency range, while minor cavitation activity could only be detected in more narrow frequency ranges. Continuous vibrational LVAD monitoring can potentially be used to detect cavitation and minimize the damaging effect associated with cavitation.

Keywords: Left Ventricular Assist Device (LVAD), microbubbles, cavitation, centrifugal pump, accelerometry, vibrational analysis.

Introduction

64.3 million people live with heart failure worldwide (1). Heart failure occurs when blood circulation to the organs is insufficient due to the heart muscle weakening (2).

Heart transplantation may be the last treatment option for patients with severe heart failure. The transplantation is offered when conventional treatment (medical therapy or lifestyle changes) no longer improves the patient's condition. (3) Due to the shortage of donor hearts, the possibility of getting a heart transplant is limited. 3448 patients are waiting to receive a donor heart in the USA, while 1126 patients, according to the Eurotransplant (7 European countries), are on the waiting list. (4,5)

The problem of donor shortage has been addressed by using the Left Ventricular Assist Device (LVAD), a mechanical circulatory support device for patients with severe heart failure (6). The LVAD is a centrifugal pump with a continuously rotating impeller, surgically implanted in the patient's left ventricle to ensure a continuous blood flow from the ventricle to the aorta (7). The LVAD can be used as a bridge to transplant where the primary function of the implantation is to prolong the patient's life while waiting for heart transplantation. Furthermore, it can function as destination therapy for patients who are not candidates for transplantation (6).

A challenge for LVAD patients is the regulation of preload. Preload is defined as enddiastolic volume or pressure, thereby describing the filling of the left ventricle just before heart contraction (8). Variations in preload may occur due to reduced fluid balance (9). Dehydration can reduce blood volume and blood pressure, which may reduce preload (10,11). The decrease in preload results in a reduced stroke volume which naturally will be restored by increasing the heart rate and blood pressure in a well-functioning heart (12). This correction is impossible for LVAD patients since the pump cannot measure preload and runs at a predefined pump speed (8,13). Instead, LVAD patients depend on their fluid intake to maintain a sufficient blood volume and blood pressure, thus keeping a stable preload (9).

LVAD patients may experience suction of the left ventricular if the preload is not adequate. Furthermore, the risk of cavitation increases within the pump due to pressure reduction. Cavitation is defined as the rapid formation and collapse of microbubbles due to pressure reduction lower than the vapor pressure of a fluid. Cavitation occurs in the LVAD when the pressure at the inlet is reduced, creating a negative pressure at the inlet or inside the pump. When the pressure in the pump falls below the critical value for blood cavitation, it leads to the creation of microbubbles which may act as gaseous microemboli (GME), which can lead to ischemic occlusion. Passing the pump, some microbubbles will encounter high-pressure areas, potentially resulting in the collapse of the microbubbles before reaching the circulation. (14-17)

The collapse of the microbubbles can have physiological consequences. The collapse releases large amounts of energy in the form of shock waves, potentially leading to hemolysis and endothelial damage of vascular structures. (16) Besides the physiological consequences, the collapse of microbubbles can also damage the LVAD (14,16). This damage is a wellknown problem in industrial centrifugal pumps. Shock waves emitted near the surface of the impeller blades can cause erosion of the blades, and prolonged cavitation may result in the pump's inability to remain functional. (17–21)

According to the USA mechanical circulatory support patient database, device failure and hemolysis accounted for 4 % of the primary causes of death among 25.145 adult patients receiving mechanical circulatory support from 2006 to 2017 (22). Whether cavitation was the underlying cause is not known with certainty, but cavitation can, as mentioned, have physiological and pumprelated consequences.

Today, larger microbubbles emitted into the ascending aorta can be detected using echocardiography. This method has limitations as echocardiography only results in a picture at a given time and only can be performed at routine follow-up. Also, the cavitation phenomenon may not be visible if the microbubbles collapse inside the pump. (16,23) To counter this limitation, the continuous measurement would be advantageous. This measurement could also ensure a rapid response to reduce the clinical consequences. Previous studies describe how vibration measurement is an effective method for continuously detecting cavitation in industrial centrifugal pumps. Vibration measurement exploits that the microbubble collapse inside the pump increases vibration and noise levels of the pump, which can be detected with accelerometers. (16,18,21,24-27)

Schalit I et al. (2018 + 2020) have previously found in in vitro and in vivo studies that thrombus can be detected in an LVAD using an accelerometer and vibration analysis. Thromboembolic events led to amplitude changes in the third harmonic frequency. (28,29)

This study investigates whether cavitation in an LVAD can be detected using vibrational measurements in an in vitro setup, thus enabling continuous monitoring. This project will contribute to a potential long-term vision of integrating an accelerometer into the LVAD, which leads to the possibility of developing an algorithm as a part of a telemedicine solution. This solution could potentially notify LVAD patients to increase volume intake if cavitation occurs, resulting in a significant reduction in consequences of cavitation.

Methods

The experimental part of this study consisted of simulating the physiological event of cavitation. For this purpose, an explanted LVAD (HeartWare, Medtronic, Framingham, USA) was integrated into an in vitro circuit. Furthermore, the cavitation phenomenon was simulated using a vacuum pump to reduce the inlet pressure.

The in vitro circuit

Figure 1 illustrates the in vitro circuit. An explanted LVAD was integrated into an in vitro circuit and mounted with a high-frequency accelerometer (model 4371, Brüel and Kjaer, Copenhagen, Denmark). Based on results from a pilot trial, the accelerometer was attached centrally to the bottom of the LVAD. The accelerometer was connected to an amplifier (model 2635, Brüel and Kjaer, Copenhagen, Denmark) and an Analog to Digital Converter (NI cDAQ-9174, National Instrument, Austin, USA).

The in vitro circuit was mainly constructed by PCV tubes (polyvinyl chloride), which connected the LVAD and the cardiotomy reservoir at the inlet $(1/2^{"})$ and outlet $(3/8^{"})$ of the circuit. Ultrasound-based bubble probes (GAMPT BCC300, Merseburg, Germany) were attached to the pump inlet and outlet of the circuit to monitor the number and volume of the microbubbles. Pressure gauges were placed on the inlet and outlet to measure the relative pressure in the circuit. A flow gauge (NovaFlow C Ultrasonic Flow Computer, Novalung, Finning, Germany) was attached to the outlet. The circuit was filled with water. To sustain a water temperature at 37 degrees was an MYOtherm XP (Medtronic, Framingham, USA), including a heat exchanger (HU35, Maquet, Göteborg, Sweden), integrated into the outlet of the circuit. In order to induce cavitation, various relative inlet pressures were obtained by using a vacuum pump (Pump suction 03612, Medela Basic, Baar, Switzerland) connected to the cardiotomy reservoir.



Figure 1: Illustration of the in vitro circuit.

Study Protocol

The accelerometer and microbubble data were collected through ten repetitions. Each repetition consisted of a baseline measurement and output data from six relative inlet pressures ranging from -100 mmHg to -600 mmHg with a change interval of -100 mmHg. The baseline measurements were gathered with the vacuum pump turned off, which resulted in a relative inlet pressure of +20 mmHg. Subsequently, the relative inlet pressure was reduced using the integrated vacuum pump. There was a 2-minute "hands-off" period between each repetition. Data were collected with a fixed pump speed of 3600 RPM (Rounds Per Minute).

Data Analysis

Acceleration signals were acquired for 20 seconds with a sampling frequency of 25 kHz using dedicated software (LabVIEW, National Instruments, Austin, USA). Simultaneously, bubble number and volume data were acquired using data recording software provided with the GAMPT to quantify the degree of cavitation.

The data analysis was conducted using MATLAB (R2021b, The MathWorks Inc., Natick, USA).

Acceleration Signal Analysis

The acceleration signals from each relative



Figure 2: Illustration of unfiltered power spectrum (a) and filtered power spectrum (b).

inlet pressure were examined in the frequency domain by calculating power spectra using Welch's power spectral density estimation to examine how the signal power was affected at different frequencies. For this purpose, the MATLAB function "*pwelch*" was used. The acceleration signals were set as input and examined with a window of 25000 with an overlap of 12500. Furthermore, the frequency and sampling frequency was 25 kHz. The power spectrum ranged from 0-12.500 Hz.

Power spectra were filtered to clarify the visual presentation of the power spectra. The harmonic frequencies (caused by the pump rotation) and the peak at 50 Hz (noise) were identified and replaced with "NaN" values (**Figure 2**). The average signal power from the ten repetitions at each relative inlet pressure was used to plot the different power spectra. The power spectra were visualized in 2D and 3D plots.

The 2D plot was zoomed in to examine narrow frequency. The 2D plot was zoomed in at 180 Hz (according to the fundamental frequency at 3600 RPM = 60 Hz x 3) to investigate the third harmonic. The investigation of the third harmonic was performed with unfiltered power spectra.

GAMPT-data Analysis

A descriptive data analysis was performed to examine the number and volume of the microbubbles detected by the GAMPT probes. The results of the descriptive analysis were visualized in different plots.

Statistical Analysis

The statistical analysis was conducted using MATLAB (R2021b, The MathWorks Inc., Natick, USA).

A normality test was performed as a visual inspection of the symmetry between the signal power at each repetition for each of the relative inlet pressures visualized in a scatterplot. The investigation was performed at three selected frequencies. Based on this test, data were assumed to be normally distributed.

One-way Analysis of Variance (ANOVA) was performed to examine whether the relative inlet pressure had a statistically significant effect on the signal power at different frequencies in the acceleration signal. As a simplified post hoc analysis, unpaired two-sample t-tests between the acceleration signals for baseline and the acceleration signals for each relative inlet pressure were performed. The statistical analysis of acceleration signals was conducted with filtered power spectra.

One-way ANOVA and two-sample t-tests were performed at each frequency in the spectrum, which had not been replaced with "NaN" values during the filtration of



Figure 3: Each circle represents the average number of microbubbles at each relative inlet pressure. The red color represents the inlet, and the blue color represents the outlet. The vertical lines indicate the standard deviation at each relative inlet pressure. The * indicates a statistically significant difference from baseline.

the power spectra (6822 out of 12.500 Hz). The one-way ANOVA and the two-sample ttests were visualized in plots. A Bonferroni corrected significance level of 0.000007 was used to interpret the statistical tests. This significance level was based on 0.05/6822 =0.000007, where 0.05 was the most frequently used significance level, and 6822 was the number of investigated frequencies in the power spectra. P-values below 0.000007 were considered as statistically significant.

An unpaired two-sample t-test was performed to examine whether the relative inlet pressure had a statistically significant effect on the number and volume of the microbubbles detected by the GAMPT probes. The t-test was performed between the baseline measurement and the relative inlet pressures. P-values below 0.05 were considered as statistically significant.

Results

This study successfully acquired accelerometry signals and GAMPT data through ten repetitions at relative inlet pressures ranging from baseline (+20 mmHg) to -600 mmHg.

Generation of microbubbles

Based on GAMPT data, it was assessed that the simulation of cavitation in the in vitro setup was successful. The development in the number and volume of microbubbles as a result of the decrease in relative inlet pressure are illustrated in **Figure 3+4**.

Several microbubbles already occurred at the baseline measurement (**Figure 3**). However, the number of bubbles started to increase concurrently with the decrease in relative inlet pressure. The number of microbubbles increased until a relative inlet pressure of -300 mmHg. At a lower relative inlet pressure than -300 mmHg, the number of microbubbles started decreasing. Up to



Figure 4: Each circle represents the average volume of microbubbles at each relative inlet pressure. The red color represents the inlet, and the blue color represents the outlet. The zoom plot represents the main plot with a narrow limitation on the y-axis, ranging from 0-600 nL. The standard deviation is added to the zoom plot. The * indicates a statistically significant difference from baseline.

the relative inlet pressure of -500 mmHg, the curves followed the same trend. Furthermore, more microbubbles were detected on the inlet than on the outlet. After a relative inlet pressure of -500 mmHg, the curves crossed, and the number of microbubbles continued decreasing on the inlet but started increasing on the outlet.

The volume of the microbubbles on the outlet remained unchanged at the different relative inlet pressures until a relative inlet pressure of -500 mmHg, after which the volume increased intensely (**Figure 4**). Due to this intense increase on the outlet at a relative inlet pressure of -600 mmHg, **figure 4** also illustrates a zoomed plot, where the development of the microbubble volume on the inlet is more clearly visualized. The volume of the microbubbles on the inlet pressure was decreased. A drastic increase was observed at the relative inlet pressure of -600 mmHg.

Acceleration signals

In **figure 5+6a**, the average power spectrum from each relative inlet pressure is visualized in 3D and 2D plots. The signal power at a relative inlet pressure of -600 mmHg was

the relative inlet pressure of -500 mmHg, the higher than the signal power of the remaining curves followed the same trend. Furthermore, more microbubbles were detected on the inlet from approximately 1800 Hz to 9000 Hz than on the outlet. After a relative inlet press- (Figure 5+6a).

In **figure 6b**, the effect of the relative inlet pressures on the signal power is presented. The dots mark those frequencies where the signal power from each relative inlet pressure is statistically significantly different. A statistically significant difference between the signal power at the different relative inlet pressures was seen in the majority of frequencies (black dots).

Compared to baseline, the signal power in the frequency range between 2000 and 8000 Hz was statistically significantly different from the signal power obtained at a relative inlet pressure of -600 mmHg.

A statistically significant difference in the signal power compared to baseline was also seen in narrow frequencies in high and low- frequency ranges at the relative inlet pressures from -200 to -500 mmHg (12.000 Hz and ranges from 500 -700 Hz and 1600 - 1700 Hz). In **Figure 7** and **8** are zoom plots from these frequency ranges illustrated.



Figure 5: Illustration of the average power spectra at the relative inlet pressures ranging from +20 mmHg (baseline) to -600 mmHg. The color bar indicates the signal power in the spectrum (dB).

Figure 9 illustrates the power spectra at the relative inlet pressures at the third harmonic frequency (180 Hz). No conspicuous change in the signal power was observed at the third harmonic at any of the relative inlet pressures. This observation was confirmed by the results from the statistical analysis, which showed no statistically significant difference between the signal power at any of the relative inlet pressures. This result indicates that changes in the third harmonic frequency are not a specific marker for cavitation.

Discussion

To our knowledge, this study was the first to investigate the possibility of using vibration analysis to detect cavitation in an LVAD. By successfully conducting an in vitro experiment with an explanted LVAD mounted with an accelerometer and a vacuum pump to simulate cavitation, we found signal changes due to cavitation.

Cavitation detection

According to the GAMPT data, the simulation of cavitation succeeded. This assessment is based on the statistically significant difference in the number and volume of the microbubbles compared with the baseline (**Figure 3+4**). Therefore, we assume that the decrease of the relative inlet pressure led to changes in the cavitation intensity. The degree of cavitation at a relative inlet pressure of -600 mmHg is defined as significant, and from a relative inlet pressure of -300 mmHg, the degree of cavitation is defined as minor.

Generation and detection of significant cavitation

As seen in **figure 3**, the number of microbubbles on the outlet exceeded the number on the inlet at a relative inlet pressure of -600 mmHg. At this point, it seems that microbubbles start to be generated inside the pump, which leads to an increased number of bubbles leaving the pump instead of collapsing inside the pump. This indicates that a significant degree of cavitation occurs at a relative inlet pressure



Figure 6: Illustration of the average power spectra at the relative inlet pressures ranging from +20 mmHg (baseline) to -600 mmHg (**a**). The effect of the relative inlet pressures on the signal power (**b**). The first row in the plot shows the results from the one-way ANOVA. Black dots mark those frequencies where the signal power from each relative inlet pressure is statistically significantly different from each other (p<0.000007). The remaining six rows in the plot show the results from the two-sample t-tests. Colored dots mark those frequencies where the difference in the signal power between baseline and each relative inlet pressure is statistically significant (p<0.000007).

of -600 mmHg. Visually this was observed as a jetstream of tiny microbubbles on the outlet. Therefore, the tremendous increase in microbubble volume on the outlet may seem remarkable (**Figure 4**). However, this increase probably occurs because of a GAMPT limitation. The GAMPT may not have been able to differentiate the large amount of tiny microbubbles, which potentially results in an overestimation of the volume of the microbubbles.

By visual inspection of the power spectrum, significant cavitation led to an apparent increase in the signal power (**Figure 5+6a**). This power increase was observed across a wide range of frequencies, as significant cavitation led to a statistically significant difference in signal power in a frequency range of 2000 to 8000 Hz compared to baseline (**Figure 6b**). Based on these findings, significant cavitation can be detected with an accelerometer in a wide frequency range.

Generation and detection of minor cavitation

As presented in **figure 3+4**, the number of microbubbles increases concurrently with the volume until a relative inlet pressure of -300 mmHg. At this point, the number starts to decrease while the volume continues to increase indicating that the microbubbles begin to fuse and thus become few large bubbles rather than several tiny bubbles. This



Figure 7: Illustration of the average power spectra at the relative inlet pressures ranging from +20 mmHg (baseline) to -600 mmHg (**a**) and the effect of the relative inlet pressures on the signal power (**b**) in the frequency range at 500 - 1700 Hz.

fusion of microbubbles indicates an increase in cavitation intensity. (18) This indicates that a minor degree of cavitation occurs from a relative inlet pressure of -300 mmHg. These microbubbles flow from the inlet to the impeller and towards a high-pressure area near the outlet. In this passage, a portion of the microbubbles transforms into a liquid state, while the remaining split into smaller bubbles (30). This can support why more microbubbles are observed on the inlet than on the outlet up to a relative inlet pressure of -500 mmHg, where significant cavitation occurs (**Figure 3**).

Minor cavitation led to a consistently statistically significant difference in the signal power when comparing the baseline signal and the signals from the relative inlet pressures of -300 mmHg to -500 mmHg (**Figure 6b**). Although this could only be detected in narrow frequency ranges (12.000 Hz and ranges from 500 - 700 Hz and 1600 - 1700 Hz) (**Figure 7+8**).

Frequency ranges as a potential indicator for cavitation

This study can be considered a forerunner

in using accelerometer-based technology to detect the occurrence of cavitation in an LVAD. This means that studies within this research field are limited. However, parallels can be drawn to using accelerometer-based detection of cavitation phenomenon within industrial centrifugal pumps. Studies identify various frequency ranges as potential indicators that can be used to detect the cavitation phenomenon in industrial centrifugal pumps. Zhang N et al. (2015) demonstrated that an increase in the signal power in the frequency range of 10 to 25 kHz could indicate cavitation, while Chudina M (2003) and Cernetic J (2009) found different discrete frequencies as sensitive markers for cavitation in the pumps (17,26,31). However, a complete comparison of the characteristic frequency ranges found in our study and the findings from previous studies is limited since factors such as noise and vibration generated by a centrifugal pump are related to the geometry and operating conditions of the pump (31).

Formation of cavitation at the relative inlet pressures

The fact that cavitation has occurred at the investigated relative inlet pressures may



Figure 8: Illustration of the average power spectra at the relative inlet pressures ranging from +20 mmHg (baseline) to -600 mmHg (**a**) and the effect of the relative inlet pressures on the signal power (**b**) in the frequency range at 11.925 - 12.500 Hz.

seem remarkable, as cavitation, theoretically, should not occur before the pressure falls below the vapor pressure (14–17). At a water temperature of 37 degrees, the vapor pressure is 47 mmHg (32). When the atmospheric pressure is 760 mmHg (33), the absolute pressure at a relative inlet pressure of -600 mmHg will be; 760 mmHg - 600 mmHg = 160 mmHg, which is not below the vapor pressure of 47 mmHg.

Despite this, cavitation may still have occurred due to the pump suction inducing negative pressures inside the LVAD. Furthermore, the force of the impeller creates a local low-pressure area, which occurs as the water flow increases in the area around the impeller. This fact is based on Bernoulli's law that the faster the water flows, the lower the pressure. (25,34) The local negative pressure and the obtained absolute inlet pressure of 160 mmHg are assumed to result in the fact that the pressure locally in the pump falls below the vapor pressure, which results in cavitation in our study.

Clinical Implications

Previous studies by Schalit I et al. (2018 + 2020 + 2022) demonstrated that changes in



Figure 9: Illustration of the average power spectra at the third harmonic frequency (180 Hz).

the third harmonic amplitude in the frequency spectrum could be a useful specific marker for thrombosis in an LVAD (28,29,35). Based on these findings, it becomes advantageous that no change in the signal power at the third harmonic frequency was found in our study (**Figure 9** (unfiltered signals)). The various frequency patterns are advantageous in the potential future development of a telemedicine solution. Based on the different frequency pattern that occurs due to the two problems (thrombosis and cavitation), it is possible to differentiate the alarms emitted to the patient. The ability to differentiate can be beneficial since the treatment response depends on whether the complication is thrombosis or cavitation.

Methodological considerations

The Bonferroni correction

In this study, a Bonferroni corrected significance level was used. According to Armstrong RA (2014), this correction should not be used uncritically (36). The Bonferroni correction was utilized to reduce the risk of type I errors, even knowing it leads to an increased risk of type II errors (46). The correction was relevant because the large number of investigated frequencies could make it challenging to limit future investigations of a manageable number of frequencies. In continuation, it was relevant to prioritize the credibility that the relative inlet pressure affected the signal power at the frequencies where it was detected. Despite the Bonferroni correction, there was a statistically significant difference observed at several frequencies in this study, which can also justify the use of this correction.

Signal filtering

Most of the data analysis in this study was conducted with filtered power spectra. Due to this decision, potentially useful information about the harmonic frequencies may have been lost. Abdulaziz AM et al. (2015) demonstrated that cavitation led to changes in some of the harmonic frequencies due to cavitation (25). However, these findings are made when investigating the cavitation phenomenon in an industrial centrifugal pump. Therefore, it could be interesting to investigate whether the same harmonic frequency pattern also appears during cavitation in the LVAD.

Study limitations

Several limitations naturally exist since this study was performed as an in vitro setup. PVC tubes, made of stiff and rigid material, reduce the transferability of human blood ves-

sels, which are more resilient.

Using water instead of blood as a pumping fluid also decreased the transferability to the human circuit. Furthermore, the use of water also impacted the formation of cavitation in the in vitro circuit because blood contains many gas nuclei, making cavitation appearance easier (37).

This study had no pulsating elements integrated into the in vitro setup. Therefore, it is unknown whether the results obtained in this study potentially can be affected by pulsating elements in the human body, such as the heartbeat.

Therefore, future studies may advantageously focus on developing in vivo studies to increase the transferability to human circulation.

Conclusion

This study demonstrates that vibrational measurements in the LVAD can be used to detect cavitation and the creation of microbubbles. A significant degree of cavitation could be detected in a wide frequency range, while minor cavitation activity could only be detected in more narrow frequency ranges. Confirmation of these findings in an in vivo setup could be the focus of future studies. The results from our study indicate that continuous vibrational LVAD monitoring can potentially be used to detect cavitation and, thereby, microbubble production. Integration of vibrational monitoring into the pump steering could potentially minimize the damaging effect associated with cavitation by reducing rotational speed or notifying the patient to increase volume intake.

Acknowledgements

The authors thank the Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, for supporting and providing laboratory equipment and facilities. Furthermore, a specific thanks to Søren N. Skov and Samuel E. Schmidt for providing professional working relationships and guidance to complete this study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 2021 Dec 29;28(15):1682–90.
- [2] NHS. Heart failure Overview [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2022 May 20]. Available from: https://www.nhs.uk/conditions/heartfailure/
- [3] NHS. Heart transplant Overview
 [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2022
 May 20]. Available from: https://www.nhs.uk/conditions/hearttransplant/
- [4] U.S Department of Health Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network- Data [Internet]. optn.transplant. [cited 2022 Feb 21]. Available from: https://optn.transplant.hrsa.gov/data/
- [5] Eurotransplant. Eurotransplant Statistics Report Library [Inter- net]. statistics.eurotransplant.org. [cited 2022 Feb 21]. Available from:https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search-type=waiting+listsearchorgan
 =searchregion=All+ETsearchperiod=by+yearsearchcharacteristic=searchtext=
- [6] Aleksova N, Chih S. The Role of Durable Left Ventricular Assist Devices in Advanced Heart Failure: Would My Pa- tient Benefit? Can J Cardiol. 2017 Apr;33(4):540–3.

- [7] LaRose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design Concepts and Principle of Operation of the HeartWare Ventricular Assist System. ASAIO J. 2010 Jul;56(4):285–9.
- [8] Fukamachi K, Shiose A, Massiello A, Horvath DJ, Golding LAR, Lee S, et al. Preload Sensitivity in Cardiac As- sist Devices. Ann Thorac Surg. 2013 Jan;95(1):373–80.
- [9] Martonik H. American Nurse. Caring for patients with a left ventricular assist device [Internet]. 2017 May [cited 2022 Feb 28]; Available from: https://www.myamericannurse.com/caringpatients-left-ventricular-assist-device/
- [10] Watanabe K, Stöhr EJ, Akiyama K, Watanabe S, González[U+2010] Alonso J.
 Dehydration reduces stroke volume and cardiac output during exercise because of impaired cardiac filling and venous return, not left ventricular function. Physiol Rep. 2020 Jun;8(11).
- [11] Stöhr EJ, González-Alonso J, Pearson J, Low DA, Ali L, Barker H, et al. De- hydration reduces left ventricular filling at rest and during exercise independent of twist mechanics. J Appl Physiol. 2011 Sep;111(3):891–7.
- [12] The Heart Foundation. THE IM-PORTANCE OF WATER [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 28]. Availablefrom: https://theheartfoundation.org/ 2019/03/08/the-importance-of-water/
- [13] Salamonsen RF, Mason DG, Ayre PJ.Response of Rotary Blood Pumps to Changes in Preload and Afterload at a Fixed Speed Setting Are Unphysiological When Compared With the Natural Heart: THOUGHTS AND PROGRESS. Artif Organs. 2011 Mar;35(3):E47–53.
- [14] Jing T, Cheng Y, Wang F, Bao W, ZhouL. Numerical Investigation of Centrifugal Blood Pump Cavitation Characteristics

with Variable Speed. Processes. 2020 Mar 4;8(3):293

- [15] Kolla KR, Maltais S, Pereira NL, Chaliki HP. Microbubbles in the Aorta and Left Ventricle of a Patient with a Left Ventricular Assist Device: A Unique Presentation of Pump Thrombosis Leading to Urgent Surgery. Cureus. 2018 Apr 11;
- [16] Zuin M, Rigatelli G, Braggion G, Bacich D, Nguyen T. Cavitation in left ventricular assist device patients: a potential early sign of pump thrombosis. Heart Fail Rev. 2020 Nov;25(6):965–72.
- [17] Černetič J. The use of noise and vibration signals for detecting cavitation in kinetic pumps. Proc Inst Mech Eng Part C J Mech Eng Sci. 2009 Jul 1;223(7):1645–55.
- [18] Černetič J, Čudina M. Estimating uncertainty of measurements for cavitation detection in a centrifugal pump. Measurement. 2011 Aug;44(7):1293–9.
- [19] Al-Obaidi AR. Experimental Investigation of the Effect of Suction Valve Opening on the Performance and Detection of Cavitation in the Centrifugal Pump Based on Acoustic Analysis Technique. Arch Acoust. 2019;
- [20] Al-Obaidi AR. Experimental comparative investigations to evaluate cavitation conditions within a centrifugal pump based on vibration and acoustic analyses techniques. Arch Acoust. 2020;
- [21] Mousmoulis G, Anagnostopoulos J, Papantonis D. A Review of Experimental Detection Methods of Cavitation in Centrifugal Pumps and Inducers. Int J Fluid Mach Syst. 2019 Mar 31;12(1):71–88.
- [22] Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, etal. The Society of Thoracic Surgeons In- termacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. J Heart Lung Transplant. 2019 Feb;38(2):114–26.

- [23] Palaniswamy C, Garg J, Dutta T, Shah A, Gass A, Lanier GM. Cavitation phe- nomenon: A Novel Echocardiographic Finding in Pump Thrombosis. J Card Fail.2014 Nov;20(11):874–5.
- [24] Al-Obaidi AR. Detection of Cavitation Phenomenon within a Centrifugal Pump Based on Vibration Analysis Technique in both Time and Frequency Domains. Exp Tech. 2020 Jun;44(3):329–47.
- [25] Abdulaziz AM, Kotb A. Detection of pump cavitation by vibration signa- ture. Aust J Mech Eng. 2017 May 4;15(2):103– 10.
- [26] Zhang N, Yang M, Gao B, Li Z. Vibration Characteristics Induced by Cavitation in a Centrifugal Pump with Slope Volute. Shock Vib. 2015;2015:1–10.
- [27] Ali Hajnayeb, Razieh Azizi, Afshin Ghanbarzadeh, Maziar Changizian. Vibrationbased cavitation detection in centrifugal pumps. DIAGNOSTYKA. 2017.
- [28] Schalit I, Espinoza A, Pettersen FJ, Thiara APS, Karlsen H, Sørensen G, etal. Accelerometer Detects Pump Thrombosis and Thromboembolic Events in an In vitro HVAD Circuit. ASAIO J. 2018 Sep;64(5):601–9.
- [29] Schalit I, Espinoza A, Pettersen FJ, Snartland S, Ringdal MAL, Hoel TN, et al. Detection of Thromboembolic Events and Pump Thrombosis in HeartWare HVAD Using Accelerometer in a Porcine Model. ASAIO J. 2020 Jan;66(1):38–48.
- [30] Askew J. Centrifugal pumps: avoid- ing cavitation. World Pumps. 2011 Jul;2011(7–8):34–9.
- [31] Chudina M. Noise as an indicator of cavitation in a centrifugal pump. Acoust Phys. 2003 Jul;49(4):463–74.

- [32] Wire Chemist. Vapor Pressure of Water from o °C 100 °C to Wire [Internet]. Chemist. [cited 2022 May 4]. Available from: https://www.wiredchemist.com/chemistry/ data/vapor-pressure?fbclid=IwAR1QfGxh6i Z3OUAvehPugP1Ol-mjx9gruXeBoK77 w1bl-DhX7ZrOCeb5CCM
- [33] Rutledge K, McDaniel M, Teng S, Hall H, Ramroop T, Sprout E,et al. Atmospheric Pressure [Inter- net]. National Geographic Society.[cited 2022 May 27]. Available from: https://education.nationalgeographic.org/ resource/atmospheric pressure
- [34] Munson BR, Rothmayer AP, Oklishi TH, Huebsch WW, editors. Fundamentals of fluid mechanics. 2. edition. Wiley; 2013.
- [35] Schalit I, Espinoza A, Pettersen FJ, Skulstad H, Fosse E, Fiane AE, et al. Improved Detection Of Thromboembolic Complications In Left Ventricular Assist Device By Novel Accelerometer-Based Analysis. ASAIO J. 2022 Jan 19; Publish Ahead of Print.
- [36] Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. Ophthalmic Physiol Opt. 2014 Sep;34(5):502–8.
- [37] Ganushchak YM, Körver EP, Maessen JG. Is there a "safe" suction pressure in the venous line of extracorporeal circulation system? Perfusion. 2020 Sep;35(6):521–8.

Del II ARBEJDSBLADE

Arbejdsblad 1: Problemanalyse og problemformulering

Indholdsfortegnelse

1.1 Hjerteinsufficiens	19		
1.2 Den medicinske teknologi Left Ventricular Assist Device			
1.2.1 Funktionelle karakteristika ved en Left Ventricular Assist Device	20		
1.3 Udfordringer ved en Left Ventricular Assist Device			
1.3.1 Regulering af preload	21		
1.3.1.1 Kavitation ved LVAD-patienter som konsekvens af manglende regulering af			
preload ved LVAD-patienter	21		
1.3.2 Tilfælde af mikrobobler blandt LVAD-patienter	22		
1.3.2.1 Kliniske konsekvenser af kavitation ved LVAD-patienter	22		
1.4 Detektion af mikrobobler i nuværende klinisk praksis			
1.4.1 Kontinuerlig overvågning af kavitation i industrielle centrifugalpumper	23		
1.4.2 Detektion af tromber i en LVAD-pumpe	24		
1.5 Problemafgrænsning og formål			
1.6 Problemformulering			
1.7 Hypoteser	25		

I dette arbejdsblad præsenteres problemanalysen, projektets problemafgrænsning, problemformulering samt opsatte hypoteser, der ønskes undersøgt i dette projekt.

1.1 Hjerteinsufficiens

Hjerteinsufficiens opstår, når blodcirkulationen til kroppens organer ikke er tilstrækkelig grundet svækkelse af hjertemuskulaturen (1).

Hjerteinsufficiens opstår typisk som følge af iskæmisk hjertesygdom eller langvarig hypertension, hvor symptomerne på begyndende hjerteinsufficiens kan komme til udtryk som dyspnø, ødemer og øget træthed (2).

På verdensplan anslås det, at 64.3 millioner mennesker lever med hjerteinsufficiens (3). I den nyligste opgørelse fra den danske hjerteforening var prævalensen for hjerteinsufficiens 66.223 i 2018, hvor 47 % af tilfældene blev registreret blandt de 75+ årige. Samme år var incidensen 10.714, hvoraf 52 % af de nye tilfælde af hjerteinsufficiens blev registreret blandt de 75+ årige. Gennem de sidste 10 år er der oplevet et fald i både incidens og mortalitet inden for hjerteinsufficiens. (4) Årsagen til den nedadgående tendens kan muligvis tilskrives bedre forebyggelse som eksempelvis bedre behandling af de bagvedliggende årsager, der normalvis fører til hjerteinsufficiens, herunder hypertension, hvormed forekomsten af nykonstaterede tilfælde af hjerteinsufficiens falder (5). Trods den faldende tendens må den demografiske udvikling med et stigende antal ældre dog tages i betragtning, da det, som nævnt, netop er blandt de 75+ årige, at både den højeste prævalens og incidens findes (4,6).

Gennem ekkokardiografisk undersøgelse kan sværhedsgraden af hjerteinsufficiens vurderes, og ved fremskreden hjerteinsufficiens, hvor patientens tilstand ikke kan forbedres af konventionel behandling, såsom medicinsk behandling eller livsstilsændring, kan hjertetransplantation tilbydes som sidste behandlingsløsning. Hjertetransplantation som behandlingsløsning er dog ikke uden udfordringer. Foruden de fysiologiske udfordringer der eksempelvis følger med behovet for livslang behandling med immunsuppression, er donormangel en væsentlig udfordring for patienternes mulighed for hjertetransplantation. (1) De nyeste tal fra Danmarks donorregistrering viser, at 16 personer stod på venteliste til et nyt hjerte ved udgangen af 2021, mens 11 personer døde, mens de stod på venteliste til at modtage et organ (7). I USA står 3448 personer på ventelisten til at modtage et nyt hjerte, mens det ifølge Eurotransplants opgørelse gælder for 1126 personer i de involverede lande (8,9).

1.2 Den medicinske teknologi Left Ventricular Assist Device

For at afhjælpe problematikken med donormangel kan den medicinske teknologi Left Ventricular Assist Device (LVAD) anvendes. En LVAD-pumpe fungerer som mekanisk kredsløbsstøtte til patienter med svær hjerteinsufficiens, og kan anvendes til flere formål. Den kan anvendes som en bro til transplantation, hvor LVAD-pumpen har til formål at holde patienterne i live, indtil der findes et matchende donorhierte. Ligeledes kan den anvendes som destinationsterapi, hvor LVAD-pumpen har til formål at forlænge levetiden for patienter, der af forskellige årsager ikke er kandidater til hjertetransplantation, eksempelvis grundet nylig cancerdiagnose. (10) Anvendelse af en LVAD-pumpe som bro til transplantation har haft afgørende betydning for overlevelsesraten blandt patienter på ventelisten til hjertetransplantation. Trivedi J et al. (2014) har undersøgt 8688 patienter, der stod på ventelisten hos United Network for Organ Sharing (UNOS) mellem 2005 og 2012 med det formål at sammenligne overlevelsesraten blandt patienter henholdsvis med og uden en LVAD. Her blev der fundet en signifikant højere overlevelsesrate blandt LVAD-patienterne sammenlignet med patienterne uden en LVAD-pumpe ved både 1 år (91 % versus 77 %) og 2 år (85 % versus 68 %). (11)

1.2.1 Funktionelle karakteristika ved en Left Ventricular Assist Device

En LVAD-pumpe er en centrifugalpumpe, der består af et pumpehus med et kontinuerligt roterende pumpehjul (billede 1). LVAD-pumpen indopereres i patientens venstre ventrikel, hvorved blodet suges fra ventriklen ind i LVAD-pumpen, hvor pumpehjulet sørger for, at blodet føres videre op til aorta i et kontinuerligt flow, hvorfra det føres videre ud i kredsløbet (12). En mere detaljeret gennemgang af pumpens funktion er udarbejdet af denne gruppe i et tidligere projekt, hvorfor der henvises til bilag 1 for yderligere information om pumpens funktionalitet.



Billede 1: Left Ventricular Assist Device (HeartWare) fra Medtronic (13).

1.3 Udfordringer ved en Left Ventricular Assist Device

1.3.1 Regulering af preload

En væsentlig udfordring for LVAD-patienter er regulering af preload. Preload defineres som slutdiastolisk volumen eller tryk, hvorved det beskriver fyldningen af venstre ventrikel lige før hjertets kontraktion. Dette er relateret til den mængde stræk, der ses i sarkomerlængden af myocytterne i ventriklen, når den fyldes. Når ventriklen fyldes med blod øges blodvolumen samt ekstensionen af myocytterne, således at trykket i ventriklen stiger, hvormed preload øges. I tilfælde af nedsat blodvolumen vil trykket i venesystemet falde, og ventriklen vil således ikke fyldes i samme grad som under normale omstændigheder.

Den nedsatte ventrikelfyldning vil medføre et fald i preload, da både volumen og trykket i slutdiastolen i venstre ventrikel vil være nedsat. I et velfungerende hjerte vil et sådan fald i preload fører til nedsat slagvolumen, da hjertets kontraktionskraft nedsættes. (14) Ændring i slagvolumen er dog ligeledes påvirket af afterload, der defineres som den modstand der er, når hjertet skal pumpe blodet op til aorta, og kontraktiliteten, der defineres som myocytternes evne til at kontrahere sig (15,16).

1.3.1.1 Kavitation ved LVAD-patienter som konsekvens af manglende regulering af preload ved LVAD-patienter

Der kan opstå variationer i preload som følge af eksempelvis nedsat væskebalance (17). Dehydrering er tidligere vist at kunne nedsætte blodvolumen og blodtryk, hvilket kan medføre, at preload mindskes (18,19). I et velfungerende hjerte vil dette fald i preload og dermed nedsat slagvolumen korrigeres ved forøgelse af puls og blodtryk (20). Problematikken for LVAD-patienter opstår idet, at det kontinuerlige blodflow der sker grundet pumpens fastsatte pumpehastighed bevirker, at pumpen ikke er i stand til at tilpasse slagvolumen som følge af ændringer i preload på samme vis som i det naturlige hjerte (14,15). LVAD-patienter er i stedet afhængige af deres væskeindtag i forbindelse med opretholdelse af et tilstrækkeligt blodvolumen og blodtryk til at opretholde et stabilt preload (17).

Hvis preload ikke opretholdes tilstrækkeligt, vil LVAD-patienten både kunne opleve ansugning af ventrikelvæggen, men der er ligeledes fare for, at der opstår kavitation i pumpen grundet tryk reduceringen.

Kavitation defineres som hurtig dannelse og kollaps af mikrobobler som følge af en trykreduktion lavere end damptrykket i en væske. Kavitation opstår i en LVAD-pumpe, når trykket ved inlet reduceres, således at der skabes undertryk i pumpen. Når trykket i pumpen bliver lavere end den kritiske værdi for blodkavitation vil dette således medføre dannelsen af mikrobobler. Når mikroboblerne føres ind i LVAD-pumpen vil de føres gennem pumpehjulet og møde et højtryksområde, når de føres mod outlet, hvorved mikroboblerne vil kollapse (billede 2). (21–25)



Billede 2: Trykændring i en centrifugalpumpe med kavitation. **a**; trykket ved inlet siden af pumpen, **b**; trykket kommer under damptrykket, **c**; mikrobobler kollapser som følge af trykstigning, **d**; trykstigning når væsken føres mod outlet. (26)

1.3.2 Tilfælde af mikrobobler blandt LVAD-patienter

Det er fundet beskrevet, hvorledes mikrobobler hos LVAD-patienter kan have kliniske konsekvenser (22–24,27–29). Der er blandt andet beskrevet tilfælde, hvor massive luftembolier har resulteret i et iskæmisk stroke tilfælde hos en LVAD-patient (27). Hvorvidt mikroboblerne dannes under LVAD implantationen, i de postoperative døgn efter implantationen eller som følge af den mekaniske kredsløbsstøtte med LVAD-pumpen er dog vanskeligt at afklare. I case studier redegøres der for, hvordan mikrobobler og dermed luftembolier kan dannes som følge af en LVAD-implantation (27,29). I andre studier redegøres der for, hvorledes mikroboblerne dannes som konsekvens af pumpetrombose i LVAD-pumpen. Pumpetrombose antages at skabe kavitation i LVAD-pumpen. (22,23,29)

Ifølge den amerikanske database for patienter med mekanisk kredsløbsstøtte udgjorde enhedsfejl og hæmolyse 4 % af de primære dødsårsager blandt 25.145 voksne patienter, der modtog mekanisk kredsløbsstøtte fra 2006 til 2017 (30). Hvorvidt kavitation har været den bagvedliggende årsag vides ikke med sikkerhed, men det er velkendt, at kavitation kan have både fysiologiske og pumperelaterede konsekvenser.

1.3.2.1 Kliniske konsekvenser af kavitation ved LVAD-patienter

Kollaps af mikroboblerne kan have konsekvenser for patienterne. Dette skyldes, at idet mikroboblerne kollapser, frigives store mængder energi, i form af chokbølger, som med tiden kan beskadige biologiske strukturer såsom hjerteklapper og karvægge. (23)

De kliniske konsekvenser af mikrobobler er endnu ikke fuldstændig klarlagt hos LVADpatienter. Dog vides det, at kavitation kan føre til hæmolyse og endotelskader. Derudover kan det medføre iskæmisk okklusion af små arterielle kar i tilfælde, hvor mikroboblerne ikke kollapser, men føres ud i kredsløbet som luftembolier. Herudover er det påvist, at mikroboblerne er i stand til at aktivere komplementsystemet. Ydermere er LVAD-patienterne i protrombotisk tilstand, hvorfor mikroboblerne kan fremme blodpladeaggressionen og trombinproduktionen grundet deres fremmede overflade. (23)

Foruden de fysiologiske konsekvenser kan kollaps af mikrobobler som sagt ligeledes beskadige pumpen (21,23).

Det er et velkendt problem indenfor industrielle centrifugalpumper, og problematikken er beskrevet i flere studier (31–34). Her beskrives det blandt andet, at de chokbølger der udsendes, når mikroboblerne kollapser i nærheden af overfladen af pumpehjulets blades, kan medføre erosion af disse blades (25,31). Hvis kavitation sker gennem længere tid kan erosionen medføre betydelig slitage af pumpehjulets blades, hvorved ensartetheden i overfladen påvirkes i en sådan grad, at der forekommer ubalance i pumpehjulets rotationer. Dette kan påvirke flowet gennem pumpen samt nedsætte pumpens effektivitet og ydeevne. I værste tilfælde kan dette betyde, at pumpen ikke kan forblive funktionel. (25,32,34)

1.4 Detektion af mikrobobler i nuværende klinisk praksis

I dag detekteres mikroboblerne i patientens hjerte ved anvendelse af ekkokardiografi, som foretages uden på patientens thorax. Ligeledes kan der udføres transøsofageal ekkokardiografi, hvor et specielt ultralydsapparat føres gennem patientens svælg, hvilket sikrer bedre billedkvalitet, da afstanden fra ultralydsapparatet til hjertet er mindre end ved en ekkokardiografisk undersøgelse uden på patientens thorax. (22–24,28,29)

Som ovenstående antyder, kan mikroboblerne have kliniske konsekvenser for LVADpatienterne og den nuværende undersøgelsesmetode i form af ekkokardiografi har en række begrænsninger, når denne anvendes til påvisning af mikroboblerne. Der kan blandt andet forekomme et dårligt akustisk vindue, fysiologiske forhold eller tidlig opløsning af mikroboblerne, der kan vanskeliggøre observationerne. Hvis mikroboblerne kollapser førend den ekkokardiografiske undersøgelse foretages, opdages kavitationsfænomenet muligvis ikke, hvorfor manglende kontinuerlige målinger er en begrænsende faktor ved denne metode. Desuden er LVAD-patienter med en vis grad af naturlig hjerterytme sværere at vurdere for tilstedeværelsen af mikrobobler. Dette skyldes, at den konkurrerende blodstrøm, der genereres af hjertets naturlige flow, kan fremme en hurtig udvaskning af mikroboblerne. Således er detektering af mikrobobler med ekkokardiografi særligt udfordret af at være et øjebliksbillede, der udelukkende kan foretages, når patienter er til stede i klinisk praksis. (23)

1.4.1 Kontinuerlig overvågning af kavitation i industrielle centrifugalpumper

Ud fra ovenstående kan det udledes, at kontinuerlig overvågning af kavitationsfænomenet i en LVAD-pumpe kan være fordelagtigt. Ved kontinuerlig overvågning vil klinikere ikke være begrænset af det smalle interval, hvor mikroboblerne kan detekteres ved ekkokardiografi. Dette vil samtidig medvirke til, at der kan reageres hurtigt, således at de kliniske konsekvenser mindskes. Dette underbygges af flere studier, der beskriver vigtigheden af tidlig detektion af kavitation i industrielle centrifugalpumper for at undgå funktionelle konsekvenser, såsom erosion af pumpehjulets blades. Dette vil sikre pumpens ydeevne og forlænge levetiden. (33–35) I flere studier er vibrationsmåling beskrevet som værende en effektiv metode til kontinuerlig måling af kavitation i industrielle centrifugalpumper. Dette skyldes, at kollaps af mikroboblerne medfører en væsentlig stigning i både vibration- og støjniveauet i pumpen, hvilket kan registreres af sensorer såsom accelerometre eller mikrofoner. (23,31,33,35–38)

1.4.2 Detektion af tromber i en LVAD-pumpe

På samme vis som det er fundet anvendeligt at udføre vibrationsmålinger på industrielle centrifugalpumper, er det tidligere fundet anvendeligt at udføre vibrationsanalyse ved pumperelaterede komplikationer i en LVAD-pumpe ved brug af et accelerometer. I studierne af Schalit I et al. (2018 + 2020) beskrives det, hvorledes et accelerometer med fordel kan anvendes til måling af vibrationsændringer ved forekomsten af tromber i en LVAD. På baggrund af vibrationsanalysen blev der påvist en karakteristisk tendens i frekvensmønstret, i form af ændring i den tredje harmonisk bølge, i tilfælde af trombehændelser. (39,40) På samme vis indikerer flere studier, at kavitation i industrielle centrifugalpumper medfører

ændringer i frekvensmønstret, hvorfor det findes relevant at undersøge, hvorvidt ændringer i frekvensmønstret ligeledes kan anvendes til at detektere kavitation i en LVAD (35,36).

1.5 Problemafgrænsning og formål

Hvad end LVAD-pumpen anvendes som destinationsterapi eller som bro til transplantation, kan teknologien være afgørende for at forlænge overlevelsestiden hos patienter med fremskreden hjerteinsufficiens (10). Til trods for dette er anvendelsen af LVAD-pumpen ikke uden udfordringer, da der blandt andet er risiko for kavitationsdannelse som konsekvens af reduktion i preload grundet nedsat væskebalance hos patienterne og den konstante pumpehastighed.

Kavitation defineres som hurtig dannelse og kollaps af mikrobobler som følge af trykreduktion lavere end damptrykket i en væske, og kan have kliniske konsekvenser for patienterne grundet de chokbølger, som kollapset medfører. Eksempelvis kan der opstå hæmolyse og endotelskade. Derudover kan mikrobobler, der ikke kollapser, medføre luftembolier, der kan forårsage iskæmisk okklusion af små arterielle kar. Herudover kan kollapset af mikroboblerne forårsage beskadigelse af LVAD-pumpen, hvilket på sigt kan resultere i nedsat pumpe effektivitet og ydeevne. (21,23)

I dag kan mikrobobler detekteres ved anvendelse af ekkokardiografi. Denne undersøgelsesmetode har dog en række begrænsninger, da denne resulterer i et øjebliksbillede, som udelukkende kan foretages, når patienten er til undersøgelse i klinisk praksis. Således kan mikroboblerne være kollapset, førend undersøgelsen finder sted. (23)

På baggrund af disse begrænsninger ved ekkokardiografi samt de kliniske konsekvenser, som kavitation kan have for LVAD-patienterne, kan det udledes, at kontinuerlig overvågning af kavitationsfænomet i en LVAD-pumpe, kan forekomme fordelagtigt. Ved udvikling og anvendelse af kontinuerlig overvågning kan der reageres hurtigere, hvilket potentielt kan reducere de mulige konsekvenser.

Inden for industrielle centrifugalpumper er problematikken vedrørende kavitation og tidlig detektion heraf, ved anvendelse af vibrationsanalyse, fundet velbeskrevet. Vibrationerne er i disse tilfælde detekteret ved anvendelse af accelerometre, og kontinuerlig overvågning af kavitation bygger på viden omkring væsentlige ændringer i pumpens vibrationsniveau, når mikroboblerne kollapser i centrifugalpumperne. (23,31,33,35–38)

På samme vis som det er fundet anvendeligt med vibrationsanalyser på industrielle centrifugalpumper, er det tidligere fundet anvendeligt at udføre vibrationsanalyser baseret på anvendelsen af et accelerometer på en LVAD. Her er det fundet beskrevet, hvorledes vibrationsanalyser kan anvendes i forbindelse med detektion af tromber. (39,40)

På baggrund af ovenstående har forsøget i dette projekt til formål at karakterisere vibrationsmønstret i en LVAD-pumpe under kavitation for således at undersøge muligheden for accelerometerbaseret detektion af kavitation. Dette kan bidrage til en overordnet vision om en mulig integrering af et accelerometer i LVAD-pumpen på sigt, således at kontinuerlig overvågning muliggøres. Dette med henblik på udvikling af en algoritme, der kan være en del af en telemedicinsk løsning med det formål at give LVAD-patienter besked ved eksempelvis detektion af kavitation, således at de kan øge deres væskeindtag.

1.6 Problemformulering

Hvorledes kan kavitation i en Left Ventricular Assist Device (HeartWare, Medtronic) detekteres ved anvendelse af et accelerometer (model 4371, Brüel og Kjær)?

1.7 Hypoteser

På baggrund af projektets problemformulering vil forsøget, der udføres i dette projekt, designes med henblik på undersøgelse af nedenstående hypoteser (tabel 1):

Tabel 1: Hypoteser

H_0	$\mu_{baseline} = \mu_{-100 \ mmHg} = \mu_{-200 \ mmHg} = \mu_{-300 \ mmHg} = \mu_{-400 \ mmHg} = \mu_{-500 \ mmHg} = \mu_{-600 \ mmHg}$	
H _A	Ikke alle middelværdier for signalstyrken er ens	

Middelværdierne i 0 hypotesen er signalstyrken ved hver frekvens i frekvensspektret.

Arbejdsblad 2: Litteratursøgning

Indholdsfortegnelse

2.1 Litteraturgennemgang	
2.1.1 Ustrukturerede litteratursøgninger	27
2.1.2 Struktureret litteraturgennemgang	27
2.1.2.1 Argumentation for valg af databaser	31
2.1.2.2 Dataekstraktion	31
2.1.3 Supplerende litteratursøgninger	32

I følgende arbejdsblad beskrives hvorledes litteratursøgningen blev foretaget for at belyse projekts problemstilling.

2.1 Litteraturgennemgang

2.1.1 Ustrukturerede litteratursøgninger

Projektet blev indledt med ustrukturerede søgninger i Google Scholar samt i videnskabelige databaser for at opnå indsigt i den eksisterende litteratur inden for projektets problemfelt. Endvidere blev relevante søgetermer til videre brug i litteratursøgningsprocessen herigennem identificeret. Disse termer blev grundlaget for den videre udformning af den strukturerede litteraturgennemgang.

2.1.2 Struktureret litteraturgennemgang

Formålet med den strukturerede litteraturgennemgang var at gennemgå den eksisterende videnskabelige litteratur inden for problemstillingen vedrørende kavitation i LVAD-pumper for derved at sikre et videnshul samt at udarbejde problemanalysen.

For at belyse problemfeltet vedrørende kavitationsdannelse i en LVAD-pumpe og potentiel accelerometerbaseret detektion heraf, bestod den strukturerede litteraturgennemgang af to bloksøgninger med henholdsvis to og tre blokke. Der blev både søgt på kontrollerede emneord samt fritekst ord i hver blok. Søgningerne blev foretaget i databaserne; PubMed, Embase og Engineering Village.

De enkelte databaser anvender ikke de samme kontrollerede emneord, hvorfor søgningerne blev tilpasset den enkelte database, således at søgningerne fremkom sammenlignelige (41). Bloksøgningen med to blokke bestod af en blok med teknologien *LVAD* og en blok med problemet, *cavitation/microbubble*. Se tabel 2, 3 og 4 for søgningerne i PubMed, Engineering Village og Embase.

Bloksøgningen med tre blokke bestod af de to førnævnte blokke samt en blok med den metodiske løsning af problemet (*accelerometer*). For detaljeret oversigt over disse søgninger henvises til tabel 5, 6 og 7. Hver blok bestod af synonymer, der blev identificeret i de ustrukturerede søgninger. For at kombinere søgeordene blev boolske operatorer (AND/OR) anvendt. Derudover blev der anvendt trunkering for at inkludere alle varianter af terminologien. Ydermere blev der anvendt fraser, når der blev søgt på flere ord, der skulle fremkomme i en bestemt kombination.

Tabel 2: Søgning bestående af 2 blokke i Pu	ubMed
---	-------

	Medical Subject Headings		Fritekst søgeord
Blok 1 Teknologi	Heart-Assist Devices	OR	"Heart assist*" LVAD HVAD "Ventricular assist*" "Mechanical circulatory support" "Mechanical circulation support" "Centrifugal pump*"
AND			
Blok 2 Problemet ved teknologien	Microbubbles Embolism, air	OR	Cavitation* Microbubble* "Air emboli*"
	Hits: 116		

Blokke anvendt til den strukturerede litteraturgennemgang udført i februar 2022 i databasen PubMed.

Tabel 3: Søgning bestående af 2 blokke i Engineering Village

	Thesaurus		Fritekst søgeord
Blok 1 Teknologi	Centrifugal pumps Left Ventricular Assist Device	OR	"Heart assist*" LVAD HVAD "Ventricular assist*" "Mechanical circulatory support" "Mechanical circulation support" "Centrifugal pump*"
		AND	
Blok 2 Problemet ved teknologien	Cavitation	OR	Cavitation* Microbubble* "Air emboli*"
	Hits: 876		

Blokke anvendt til den strukturerede litteraturgennemgang udført i februar 2022 i databasen Engineering Village.

Tabel 4: Søgning bestående af 2 blokke i Embase

	Emtree		Fritekst søgeord
Blok 1 Teknologi	Heart-Assist Devices (exp) Left Ventricular Assist Device (exp) Mechanical circulatory support (exp) Centrifugal pump (exp)	OR	"Heart assist*" LVAD HVAD "Ventricular assist*" "Mechanical circulatory support" "Mechanical circulation support" "Centrifugal pump*"
	AND		
Blok 2 Problemet ved teknologien	Microbubble (exp) Air embolism (exp) Cavitation (exp)	OR	Cavitation* Microbubble* "Air emboli*"
	Hits: 311		

Blokke anvendt til den strukturerede litteraturgennemgang udført i februar 2022 i databasen Embase.

Tabel 5: Søgning bestående af 3 blokke i PubMed

	Medical Subject Headings		Fritekst søgeord
Blok 1 Teknologi	Heart-Assist Devices	OR	"Heart assist*" LVAD HVAD "Ventricular assist*"
	AND		
Blok 2 Problemet ved teknologien	Microbubbles Embolism, air	OR	Cavitation* Microbubble* "Air emboli*"
	AND		
Blok 3 Metodisk løsning af problemet	Accelerometry Vibration	OR	Acceleromet* Vibration*
	Hits: 1		

Blokke anvendt til den strukturerede litteraturgennemgang udført i februar 2022 i databasen PubMed.
	Thesaurus		Fritekst søgeord
Blok 1 Teknologi	Left Ventricular Assist Device	OR	"Heart assist*" LVAD HVAD "Ventricular assist*"
		AND	
Blok 2 Problemet ved teknologien	Cavitation	OR	Cavitation* Microbubble* "Air emboli*"
		AND	
Blok 3 Metodisk løsning af problemet	Accelerometers Vibration analysis Vibration control Vibrations (mechanical) Vibration measurement	OR	Acceleromet* Vibration*
		Hits: 1	

Tabel 6: Søgning bestående af 3 blokke i Engineering Village

Blokke anvendt til den strukturerede litteraturgennemgang udført i februar 2022 i databasen Engineering Village.

Tabel 7: Søgning bestående af 3 blokke i Embase

	Emtree		Fritekst søgeord		
Blok 1 Teknologi	Heart-Assist Devices (exp) Left Ventricular Assist Device (exp)	Assist Devices (exp) entricular Assist Device NOR HVAD "Ventricu			
		AND			
Blok 2 Problemet ved teknologien	Microbubble (exp) Air embolism (exp) Cavitation (exp)	OR	Cavitation* Microbubble* "Air emboli*"		
- 		AND			
Blok 3 Metodisk løsning af problemet	ning af Accelerometry (exp) Accelerometer (exp) Vibration (exp) OR Acceleromet* Vibration*		Acceleromet* Vibration*		
		Hits: 2			

Blokke anvendt til den strukturerede litteraturgennemgang udført i februar 2022 i databasen Embase.

2.1.2.1 Argumentation for valg af databaser

Databaser indeholder artikler med forskellige videnskabelige perspektiver, hvorfor det er væsentligt at anvende flere forskellige databaser. PubMed og Embase blev anvendt, da databaserne indekserer amerikanske og europæiske sundhedsvidenskabelige artikler. I disse databaser blev der fundet et begrænset antal artikler, som omhandlede projektets problemfelt, hvorfor det blev fundet relevant at anvende Engineering Village. Dette skyldes, at LVADpumpen er en centrifugalpumpe, og forskellige problematikker i forbindelse med sådanne pumper er velbeskrevet indenfor ingeniørvidenskaben. Ved anvendelse af Engineering Village blev det således muligt at få et bredere kendskab til kavitation og mikrobobler i centrifugalpumper.

2.1.2.2 Dataekstraktion

Til dataekstraktion blev det systematiske review management værktøj Covidence.org (2022) anvendt til fjernelse af dubletter samt for at muliggøre en detaljeret gennemgang af resultaterne fra bloksøgningerne. Dertil blev der opstillet inklusions- og eksklusionskriterier til screening af titel/abstract og fuldtekst (tabel 8 og 9). I figur 1a og 1b illustreres et flowchart af screeningsprocessen.

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
 Left Ventricular Assist Device eller industrielle centrifugalpumper Kavitation Mikrobobler 	 Lægemidler Problematikker med andre organer end hjertet Konferenceabstract og uddrag fra bøger Industrielle centrifugalpumper der ikke omhandler detektion af mikrobobler Sprog (artikler på andet sprog end dansk, engelsk, svensk, norsk)

Tabel 8 [.]	Inklusions- og	eksklusionskriterier	til screening a	af titel/abstract
TUNCTU.	minuaciona og		an oor oor mig c	

Oversigt over inklusions- og eksklusionskriterier anvendt i screeningen af titel/abstract.

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
 Left Ventricular Assist Device eller industrielle centrifugalpumper Kavitation Mikrobobler 	 Lægemidler Problematikker med andre organer end hjertet Konferenceabstract og uddrag fra bøger Industrielle centrifugalpumper der ikke omhandler vibrationsmåling til detektion af mikrobobler Fuldtekst ikke tilgængelig Sprog (artikler på andet sprog end dansk, engelsk, svensk, norsk)

Oversigt over inklusions- og eksklusionskriterier anvendt i screeningen af fuldtekst artikler.



Figur 1a: Flowchart over screeningsprocessen ved bloksøgningen med to blokke. **Figur 1b**: Flowchart over screeningsprocessen ved bloksøgningen med tre blokke.

2.1.3 Supplerende litteratursøgninger

Foruden de indledende ustrukturede og strukturerede litteratursøgninger blev der suppleret med yderligere søgninger i form af kædesøgninger, citationssøgninger og ustrukturerede søgninger. Dette med formålet at identificere relevante artikler og dermed afdække problemfeltet tilstrækkeligt. Disse supplerende strategier til litteratursøgning blev løbende anvendt gennem hele projektet.

Arbejdsblad 3: Forsøgsdesign

Indholdsfortegnelse

3.1 Forsøgsdesign	34
3.1.1 Argumentation for valg af pumpehastighed	34
3.2 Beskrivelse af in vitro kredsløb	35

I dette arbejdsblad beskrives det udførte forsøgsdesign, herunder argumentationen for valg af pumpehastighed. Herudover præsenteres opbygningen af det anvendte in vitro kredsløb.

3.1 Forsøgsdesign

På baggrund af projektets problemformulering og hypoteser blev der udarbejdet et eksperimentelt in vitro forsøg. Forsøget bestod af simulering af det fysiologiske event kavitation. Til denne simulering blev en vakuumpumpe anvendt.

Formålet var at undersøge, hvorvidt det var muligt at foretage accelerometerbaseret detektion af kavitation i en LVAD-pumpe. For at undersøge dette blev en eksplanteret LVAD-pumpe, med et fastgjort accelerometer, integreret i et lukket in vitro kredsløb, og accelerationssignaler blev indsamlet ved 7 relative inlet tryk. De relative inlet tryk der blev undersøgt var henholdsvis; -100 mmHg, -200 mmHg, -300 mmHg, -400 mmHg, -500 mmHg og -600 mmHg (figur 2). Derudover blev der foretaget en baseline accelerationsmåling ved et relativt inlet tryk på 20 mmHg.

Ved anvendelse af en vakuumpumpe blev de forskellige inlet tryk i kredsløbet opnået, hvor vakuum blev øget, indtil de ønskede inlet tryk var opnået. Forinden accelerationsmålingerne blev trykmåleren, til måling af inlet trykket, nulstillet, således at de undersøgte inlet tryk var relative tryk, da de blev set i forhold til dette nulpunkt og ikke det atmosfæriske tryk.

Monitorering af kavitationsintensiteten blev foretaget ved anvendelse af en GAMPT-måler til registrering af antal og volumen af mikrobobler ved de forskellige relative inlet tryk.

Mellem hver runde blev kredsløbet gennemskyllet i to minutter, hvor LVAD-pumpen kørte, mens vakuumpumpen var slukket. De forskellige accelerationsmålinger blev indsamlet ved en pumpehastighed på 3600 RPM (Rounds Per Minut). Forsøget blev udført med vand i in vitro kredsløbet. For en mere detaljeret gennemgang af dataindsamlingen henvises til Arbejdsblad 5: Eksperimentel protokol afsnit 5.2.



Figur 2: Illustration af det anvendte forsøgsdesign.

3.1.1 Argumentation for valg af pumpehastighed

I dette forsøg blev der anvendt en eksplanteret LVAD-pumpe (HeartWare) fra Medtronic, som tillader en pumpehastighed i et interval mellem 1800 RPM og 4000 RPM, hvor det anbefalede kliniske driftsområde er mellem 2400 RPM og 3200 RPM. Ved implantation i en LVAD-patient vil dette typisk resultere i et blodflow mellem 3-8 liter per minut. (42)

I det opbyggede in vitro kredsløb var det ønskværdigt at opnå et væskeflow, der var så sammenligneligt med det blodflow, der er i det humane kredsløb. Grundet anvendelse af slanger med en lille diameter i in vitro kredsløbet resulterede dette i et forholdsvist lavt flow i forhold til det blodflow, der optræder hos LVAD-patienter (43). Af den årsag blev det fundet nødvendigt at anvende så høj en pumpehastighed som muligt, da væskeflowet øges i takt med pumpehastigheden. Da kun LVAD controllere med foruddefinerede pumpehastigheder var til rådighed, blev controlleren med den højeste foruddefinerede pumpehastighed valgt. Dermed blev pumpehastigheden på 3600 RPM anvendt, hvilket muliggjorde et væskeflow på cirka 2.3 liter per minut.

Herudover havde forsøget i dette projekt til formål at undersøge, hvorledes det var muligt at foretage acceleromterbaseret detektion af kavitation i en LVAD. Derfor var det ønskværdigt at opnå kavitationsdannelse i in vitro kredsløbet.

I litteraturen er det beskrevet, hvorledes pumpehastigheden har betydning for kavitationsdannelsen i en centrifugal blodpumpe. Det blev her fundet, at en øget pumpehastighed øger kavitationsintensiteten. (21) På baggrund heraf blev det bekræftet, at pumpehastigheden på 3600 RPM var anvendelig i dette forsøg, da denne pumpehastighed er i den øvre del af intervallet for LVAD-pumpens pumpehastighed. Ved anvendelse af denne pumpehastighed blev det således vurderet mere sandsynligt at opnå kavitationsdannelse i in vitro kredsløbet sammenlignet med anvendelsen af en lavere pumpehastighed.

3.2 Beskrivelse af in vitro kredsløb

For at undersøge hvorledes accelerometerbaseret detektion af kavitation var muligt i en LVAD-pumpe, blev et in vitro kredsløb opbygget af forskellige elementer. På figur 3 ses en illustration af, hvorledes det anvendte kredsløb var opbygget af henholdsvis PVC slanger, et reservoir, GAMPT-prober, trykmålere, en eksplanteret LVAD-pumpe, flowmåler og en MYOtherm XP enhed. Herudover blev der tilkoblet en vakuumpumpe, for at opnå de ønskede relative inlet tryk. I bunden af LVAD-pumpen blev et accelerometer fastgjort. For en mere detaljeret gennemgang af opbygningen af kredsløbet henvises til Arbejdsblad 5: Eksperimentel protokol afsnit 5.1.



Figur 3: Illustration af in vitro kredsløb.

Arbejdsblad 4: Pilotforsøg - Udvikling af eksperimentel protokol

Indholdsfortegnelse

4.1 Pilotforsøg 1; Kavitationsdannelse og opbygning af in vitro kredsløb	37
4.1.2 Afprøvning af tid som værende en faktor for kavitationsdannelse	37
4.1.3 Udskiftning af slanger i in vitro kredsløb	37
4.1.4 Afprøvning af vandtemperatur og tæthed af reservoir som værende faktorer for	
kavitationsdannelse	37
4.2 Pilotforsøg 2; Afprøvning af forskellige placeringer af accelerometret på LVAD-	
pumpen	38
4.3 Pilotforsøg 3; Afprøvning af eksperimentel protokol og databehandling	40

For at afprøve og optimere en række forhold blev der forud for dataindsamlingen foretaget en række pilotforsøg. Disse pilotforsøg beskrives i følgende arbejdsblad.

4.1 Pilotforsøg 1; Kavitationsdannelse og opbygning af in vitro kredsløb

Følgende afsnit er et sammendrag af flere pilotforsøg, som blev udført over flere dage. Ved samtlige pilotforsøg blev en eksplorativ tilgang anvendt og formålet var at arbejde med problematikken vedrørende kavitationsdannelse i in vitro kredsløbet.

De følgende afsnit indeholder beskrivelser af de pilotforsøg, som blev anset som værende de væsentligste for udarbejdelsen af forsøget i dette projekt.

4.1.2 Afprøvning af tid som værende en faktor for kavitationsdannelse

Det blev undersøgt hvorvidt tid kunne være en faktor for kavitationsdannelse. På baggrund af denne overvejelse blev det således afprøvet, hvorvidt LVAD-pumpen og vakuumpumpen skulle køre i et vis antal minutter, førend kavitation opstod.

Dette blev afprøvet ved at lade LVAD-pumpen køre med en pumpehastighed på 3600 RPM og et relativt inlet tryk i kredsløbet på cirka -350 mmHg i 10 minutter. Det blev i forbindelse med dette pilotforsøg observeret, at silikoneslangerne som in vitro kredsløbet på daværende tidspunkt var opbygget af, var tilnærmelsesvis sammenklappet ved et relativt inlet tryk på cirka -350 mmHg. Dog blev der ikke observeret mikrobobler efter 10 minutter. Herudfra blev det konkluderet, at tiden hvor LVAD-pumpen kørte med dette relative inlet tryk ikke var udslagsgivende for kavitationsdannelsen. På baggrund af dette blev det overvejet, hvorvidt der skulle et lavere relativt inlet tryk til for at komme under damptrykket og derved få skabt kavitation.

4.1.3 Udskiftning af slanger i in vitro kredsløb

På baggrund af det forrige fund vedrørende de sammenklappede silikone slanger, blev alle slanger af denne type udskiftet med PVC (polyvinylchlorid) slanger. Disse slanger består af et hårdere materiale sammenlignet med silikoneslangerne, hvilket mindsker tilbøjeligheden til sammenklapningen. Dette muliggjorde, at det relative inlet tryk kunne reduceres tilstrækkeligt til at danne kavitation.

4.1.4 Afprøvning af vandtemperatur og tæthed af reservoir som værende faktorer for kavitationsdannelse

Formålet med dette pilotforsøg var at undersøge, hvorvidt temperaturen på vandet i kredsløbet havde indflydelse på den manglende kavitationsdannelse i in vitro kredsløbet. Denne overvejelse udsprang fra teorien om, at damptrykket i en væske stiger i takt med, at væskens temperatur stiger. Ud fra denne teori ville en øget væsketemperatur således kræve en mindre trykreducering førend, at kavitation ville kunne dannes. (44) Derudover var formålet at undersøge, om utætheder i det anvendte reservoir havde betydning for problematikken med manglende kavitationdannelse i kredsløbet.

Forsøget blev udført i et tæt lukket bæger (billede 3), hvor vakuumpumpen blev påsat på låget af bægeret. Hertil blev tre forskellige vandtemperaturer undersøgt (koldt, lunkent og varmt).

Ved et vakuum tryk på cirka -500 mmHg, aflæst på vakuumpumpen, blev der observeret kavitation ved alle de undersøgte temperaturer. Dog steg intensiteten af kavitation ved højere temperaturer, hvilket bekræftede førnævnte teori vedrørende damptryk og kavitation (44). Herved blev det besluttet, at der skulle anvendes en vandtemperatur på 37 grader til dataindsamlingen. Samtidig var denne vandtemperatur overførbar til kroppens normaltemperatur.

Herudover blev det konkluderet, at tætheden af bægeret også havde en betydning for kavitationsdannelsen. Som følge heraf blev det besluttet, at der skulle påsættes hætter på samtlige åbninger i reservoiret, hvor der var risiko for, at der kunne slippe luft igennem.



Billede 3: Kavitation i bæger.

På baggrund af observationerne i pilotforsøg 1 blev der i kredsløbet påsat PVC slanger og vandet blev opvarmet til en temperatur på 37 grader. Herudover blev der påsat hætter på samtlige udgange i det anvendte reservoir. På denne måde lykkedes det således at få dannet kavitation i det opbyggede in vitro kredsløb.

4.2 Pilotforsøg 2; Afprøvning af forskellige placeringer af accelerometret på LVAD-pumpen

Formålet med dette pilotforsøg var at afgøre, hvor det anvendte accelerometer (Brüel og Kjær, model 4371) skulle placeres på LVAD-pumpen i forbindelse med dataindsamlingen.

Der blev testet fem forskellige placeringer, som ses på billede 4a-4e. De undersøgte placeringer var henholdsvis; centralt i bunden af LVAD-pumpen, i bunden nær LVAD-pumpens outlet, i bunden modsat LVAD-pumpens outlet, på siden nær LVAD-pumpens outlet og på siden modsat LVAD-pumpen outlet.



Billede 4: Billeder af de fem undersøgte placeringer af accelerometret.
A: Centralt i bunden af LVAD-pumpen. B: Bunden nær LVAD-pumpens outlet. C: Bunden modsat LVAD-pumpens outlet.
D: På siden nær LVAD-pumpens outlet. E: På siden modsat LVAD-pumpens outlet.

Der blev indsamlet accelerationsmålinger af 20 sekunders varighed med en samplingsfrekvens på 30.000 Hz. Pumpehastigheden på LVAD-pumpen var 3600 RPM. Først blev der indsamlet én måling fra hver placering uden kavitation i kredsløbet.

Efterfølgende blev det relative inlet tryk reduceret til -600 mmHg, hvorved der antageligt blev skabt kavitation i kredsløbet. Ved dette relative inlet tryk blev der indsamlet yderligere én måling fra hver placering, hvor der var mikrobobler i kredsløbet.

Accelerationsmålingerne blev undersøgt i både tids- og frekvensdomænet for at undersøge, hvorvidt de forskellige placeringer adskilte sig fra hinanden (figur 4+5).



Figur 4: Rådata plots hvor accelerationsmålingerne ved de forskellige placeringer er præsenteret. På plottet til venstre ses målingerne uden kavitation, og til højre ses målingerne med kavitation. Data er præsenteret i tidsdomænet, hvor tiden (sekunder) er angivet på x-aksen og amplituden (volt) er angivet på y-aksen.



Figur 5: Powerspektre hvor målingerne ved de forskellige placeringer er repræsenteret. På plottet til venstre ses målingerne uden kavitation, og til højre ses målingerne med kavitation. Data er præsenteret i frekvensdomænet, hvor frekvensen (hertz) er angivet på x-aksen og signalstyrken (decibel) er angivet på y-aksen.

Undersøgelsen af rådata plots (tidsdomænet) og powerspektre (frekvensdomænet) viste små variationer blandt de forskellige placeringer, men overordnet fremkom der ikke en tydelig forskel. Den tydeligste forskel blev umiddelbart observeret i rådata plots, hvor der ved placeringen centralt i bunden fremkom den laveste amplitude. Samtidig var det ved denne placering, at der blev observeret den mindste ændring i signalet ved sammenligning af plots med og uden kavitation. Dog var denne placering den eneste, der muliggjorde, at accelerometeret kunne fastgøres fuldstændig plant på LVAD-pumpen grundet accelerometerets størrelse og LVAD-pumpens opbygning. På siderne af LVAD-pumpen og i

siderne af bunden runder pumpen, hvorfor dele af accelerometeret ikke var i fuld kontakt med LVAD-pumpen. Dette blev fundet problematisk, hvis dette kunne medføre, at nogle vibrationer ikke blev opfanget af accelerometeret. Samtidig blev det overvejet, om de signalændringer, der blev observeret ved disse placeringer kunne skyldes resonans grundet den nedsatte kontakt mellem accelerometret og LVAD-pumpen. Derfor blev det besluttet at anvende placeringen centralt på LVAD-pumpens bund til dataindsamlingen. Ydermere blev dette vurderet acceptabelt grundet pumpens størrelse. Da det er en lille pumpe, blev det vurderet sandsynligt, at vibrationerne i højere grad ville kunne sprede sig over hele pumpen og dermed nemmere detekteres uanset placering.

I forbindelse med databehandlingen blev det fundet, at længden af de optagede filer ikke stemte overens med den angivne samplingsfrekvens. Filerne indeholdt for mange datapunkter til, at der kunne være samplet med den angivne samplingsfrekvens på 30.000 Hz. Ved nærmere undersøgelse af denne uoverensstemmelse blev det fundet, at det anvendte subprogram i dataindsamlingsprogrammet LabVIEW havde nogle forudbestemte samplingsfrekvenser, der blev afrundet til uanset, hvilken samplingsfrekvensen, der blev angivet. Der blev således samplet med 50.000 Hz, til trods for at samplingsfrekvensen var indstillet til 30.000 Hz.

På baggrund af denne observation blev det derfor besluttet, at der ved dataindsamlingen skulle samples med 25.000 Hz, da denne samplingsfrekvens passede med én af de forudbestemte samplingsfrekvenser, som subprogrammet kunne sample med.

4.3 Pilotforsøg 3; Afprøvning af eksperimentel protokol og databehandling

Formålet med dette forsøg var at afprøve den udarbejdede protokol, herunder opbygning og klargøring af in vitro kredsløbet samt dataindsamling.

I figur 6 ses en illustration af de forskellige målinger, der blev indsamlet i dette pilotforsøg. Indledningsvis blev en baselinemåling (uden vakuum) foretaget, hvor inlet trykket var +20 mmHg. Derefter blev vakuumpumpen indstillet således, at der blev foretaget målinger ved henholdsvis -100 mmHg til -600 mmHg med et spring på -100 mmHg. Dette udgjorde én runde. Hver runde blev gentaget tre gange. Mellem hver runde blev kredsløbet gennemskyllet i 2 minutter. Der blev samplet med 25.000 Hz, og LVAD-pumpens pumpehastighed blev sat til 3600 RPM. Protokollen blev på denne måde afprøvet ved at lave en gennemkørsel af de tre første runder.





Det data der blev indsamlet i forbindelse med dette pilotforsøg, blev anvendt til at undersøge, hvorledes den endelige databehandling skulle udføres. Herudover blev det vurderet, at det opbyggede in vitro kredsløb og den udarbejdede protokol var anvendelig i forhold til forsøgets formål.

Arbejdsblad 5: Eksperimentel protokol

Indholdsfortegnelse

5.1 Opbygning af in vitro kredsløb	43
5.1.1 Detaljeret protokol til opbygning af in vitro kredsløb	45
5.2 Klargøring af apparatur og dataindsamling	46
5.2.1 Detaljeret protokol til klargøring af apparatur samt udførsel af dataindsamling	46
5.3 Databehandling	51
5.3.1 Powerspektrum af accelerationssignaler	51
5.3.1.1 Beregning og filtrering af powerspektre	51
5.3.1.2 Visualisering af powerspekre	53
5.3.2 Test af normalfordeling	53
5.3.3 Statistisk analyse af powerspektre	53
5.3.3.1 One-way ANOVA	53
5.3.3.2 Two-sample t-test	54
5.3.4 Analyse af tryk- og GAMPT-målinger	54
5.3.4.1 Deskriptiv analyse af trykmålinger	54
5.3.4.2 Deskriptiv og statistisk analyse af GAMPT-målinger	54

I dette arbejdsblad præsenteres de eksperimentelle metoder, der blev anvendt i dette projekt. Således beskrives opbygningen af in vitro kredsløbet samt den anvendte eksperimentelle protokol. Herudover findes en beskrivelse af den udførte databehandling.

5.1 Opbygning af in vitro kredsløb

Ud fra en eksplorativ tilgang blev et lukket in vitro kredsløb opbygget (figur 7). På kredsløbets inlet side blev en PVC slange ført fra et reservoir til en eksplanteret LVAD-pumpe (*HeartWare, Medtronic*). På denne slange blev en ultralydsbaseret bobble detektor probe (GAMPT *BCC300*) og en trykmåler påsat.

På kredsløbets outletside blev der ført en PVC slange fra LVAD-pumpen til reservoiret, hvorpå endnu en trykmåler, en GAMPT-probe og en flowmåler (*NovaFlow C Ultrasonic Flow Computer*) blev påsat. Herudover blev en MYOtherm XP (*Medtronic*) enhed integreret på kredsløbets outlet side. Denne enhed blev koblet sammen med en Heater Unit (*Maquet, HU35*).

Flowmåleren blev anvendt til måling af flowet i hele kredsløbet, mens den påsatte MYOtherm XP enhed og Heater Unit havde til formål at opvarme vandet i kredsløbet til 37 grader og efterfølgende opretholde denne temperatur. GAMPT-proberne på kredsløbets inlet og outlet side blev anvendt til registrering af antal og volumen af mikroboblerne og derved monitorere kavitationsintensiteten. Trykmålerne blev anvendt til måling af trykket på henholdsvis inlet og outlet siden.

I toppen af reservoiret blev en vakuumpumpe tilsluttet. Anvendelsen af denne muliggjorde, at der kunne skabes de ønskede relative inlet tryk i kredsløbet under dataindsamlingen.

Centralt i bunden af LVAD-pumpen blev et accelerometer (*Brüel og Kjær, model 4371*) fastgjort med dobbeltklæbende tape. Accelerometret blev tilsluttet en forstærker (*Brüel og Kjær, 2635*). Forstærkeren blev tilsluttet en ADC enhed (Analog til digital konverter, *National Instrument NI cDAQ-9174*) og denne blev tilsluttet til en computer. LVAD-pumpen var tilkoblet en controller enhed samt to batterier (*Medtronic*).

En detaljeret protokol til opbygning af kredsløbet følger i kommende afsnit 5.1.1.



Figur 7: Illustration af in vitro kredsløb.

5.1.1 Detaljeret protokol til opbygning af in vitro kredsløb Følgende protokol 1 indeholder en detaljeret beskrivelse af den fremgangsmåde, der blev anvendt til opbygningen af det anvendte in vitro kredsløb.

Protokol 1: Opbygning af in vitro kredsløb

OPBYGNING AF IN VITRO KREDSLØB							
FORMÅL							
Formål med nedenstående procedurer Opbygning in vitro kredsløb til anvendelse til dataindsamling.							
MATERIALER							
 2 stativer 3 stativklemmer Reservoir (Medtronic 40 µ filter, EL404) %" PVC slange ½" PVC slange 3/16" PVC slange 3/16" PVC slange ½" silikoneslange ½" silikoneslange ½" silikoneslange ½" til ½" converter ½" til ½" converter ½" til ¾" converter ½" til ¾" converter ½ trevejshaner med trykmåler MYOtherm XP enhed (Medtronic) Heater Unit inklusiv blå slanger (Maquet, HU35) Left Ventricular Assist Device (LVAD) (HeartWare, Medtronic) Vakuumpumpe inklusiv slange (Medela Basis 03612 pump suction) 							
PROCEDURER							
Reservoir - Fastspænd reservoir på stativ med stativklemme - Sæt vakuum slange fra vakuumpumpe på siden af reservoir							
 Inlet siden af kredsløbet Sæt 5.3 cm ¾" PVC slange på bunden af reservoiret Sæt en ¾" til ½" converter på slangen Sæt 60.5 cm ½" PVC slange på converteren Sæt en ½" til ¾" converter på slangen Sæt 14.8 cm ¾" PVC slange på converteren Sæt en ¾" til ½" converter på slangen Sæt en ¾" til ½" converter på slangen Sæt en ¾" til ½" converter på slangen Sæt en 14.8 cm ¾" PVC slange på converteren Sæt en 14.8 cm ¾" til ½" converter på slangen Sæt en 14.8 cm ½" silikoneslange på converteren Sæt en 4 cm ½" silikoneslange på converteren og tilslut den til LVAD-pumpens inlet kanal LVAD-pumpen fastspændes i en stativklemme på et stativ 							
 Outlet siden af kredsløbet Sæt 6.7 cm ¼" silikoneslange på LVAD-pumpens outlet kanal. Påsæt en strips om slangen ved outlet kanalen Sæt en ¼" til ¾" converter på slangen Sæt en trevejshane med trykmåler på converteren Sæt 27.3 cm ¾" PVC slange på converter Sæt en ¾" til ¼" converter på slangen Sæt 26 cm ¼" slange på converteren og sæt en "MYOtherm XP" enhed på slangen Tilslut Heater Unit til "MYOtherm XP" enheden ved brug af blå slanger Sæt 69 cm 3/16" PVC slange på "MYOtherm XP" enheden Sæt en 3/16" til ¼" converter på slangen 							

Sæt 18.5 cm 1/4" PVC slange på converteren og sæt denne slange på reservoiret _

5.2 Klargøring af apparatur og dataindsamling

På baggrund af resultater fra pilotforsøgene blev dataindsamlingen foretaget. Detaljerede eksperimentelle protokoller for klargøring af apparatur og dataindsamling kan tilgås i kommende afsnit 5.2.1.

Der blev indsamlet data fra i alt 10 runder, hvor én runde bestod af 7 relative inlet tryk, hvor LVAD-pumpen kørte med 3600 RPM. De undersøgte relative inlet tryk var henholdsvis baseline tryk (+20 mmHg), -100 mmHg, -200 mmHg, -300 mmHg, -400 mmHg, -500 mmHg og -600 mmHg. Alle målinger blev foretaget ved en vandtemperatur på 37 grader.

Selve dataindsamlingen foregik således, at der først blev foretaget én baseline accelerationsmåling, hvor vakuumpumpen var slukket og det relative inlet tryk var på +20 mmHg. Efterfølgende blev inlet trykket reduceret til det tryk, som ønskedes undersøgt. Reduktionen af det relative inlet tryk skete ved justering af trykket på vakuumpumpen. Når det ønskede relative inlet tryk var opnået, blev der foretaget 20 sekunders accelerationsmåling (Volt) med en samplingsfrekvens på 25.000 Hz i et subprogram i LabVIEW. Ligeledes blev det relative inlet tryk registreret i subprogrammet i samme tidsrum.

Simultant med disse målinger blev der foretaget en 20 sekunders GAMPT-måling (bobbel antal (antal/sekund) og volumen (nL)). Det pågældende flow i kredsløbet (L/min) blev aflæst og registreret manuelt i et skema.

Når målingerne var afsluttet, blev det relative inlet tryk reduceret til næstkommende relative inlet tryk, hvorved nye målinger blev foretaget, når dette tryk blev opnået. Mellem hver runde blev der foretaget 2 minutters gennemskyl af kredsløbet ved at lade LVAD-pumpen køre ved 3600 RPM og genfinde det relative inlet tryk ved baseline ved at slukke vakuumpumpen.

5.2.1 Detaljeret protokol til klargøring af apparatur samt udførsel af dataindsamling

Følgende protokoller 2 og 3 indeholder de detaljerede fremgangsmåder, der blev anvendt til henholdsvis klargøring af in vitro kredsløb og apparatur samt dataindsamling.

Protokol 2: Klargøring af in vitro kredsløb og apparatur

KLARGØRING AF IN VITRO KREDSLØB OG APPARATUR

FORMÅL

Formål med nedenstående procedurer

Følgende bygger videre på kredsløbet, der blev opbygget under proceduren "Opbygning af in vitro kredsløb". Formålet med følgende protokol er at klargøre in vitro kredsløbet og apparatur forud for dataindsamling.

MATERIALER

Apparatur

- Computer med LabVIEW
- Heater Unit (Maquet, HU35)
- Accelerometer (Brüel og Kjær, 4371)

- Left Ventricular Assist Device (LVAD) (HeartWare, Medtronic)
- Batterier til LVAD (HeaterWare Medtronic)
- Controller enhed (HeartWare, Medtronic)
- Forstærker (Brüel og Kjær, 2635)
- ADC enhed (National Instrument, NI cDAQ-9174)
- Vakuumpumpe (Medela Basis 03612 pump suction)
- Flowmåler (NovaFlow C Ultrasonic Flow Computer)
- Udstyr til GAMPT (BCC300), bestående af computer, prober, ultralydsgel

Andet

- 1200 ml vand til kredsløb
- Propper til huller i reservoir
- Dobbeltklæbende tape (paryk tape)
- 100 ml sterilt vand til Heater Unit

PROCEDURER

Ved ankomst til laboratoriet

- Tænd på stikkontakten til computeren
 - Tænd computeren
 - Åben LabVIEW program
 - Tænd på stikkontakten til forstærker
 - Tænd på stikkontakten til ADC enhed
- Tænd på stikkontakten til vakuumpumpe
- Tænd på stikkontakten til flowmåler
- Tænd på stikkontakten til Heater Unit

Klargøring af selve kredsløbet

- Tilsæt cirka 1000-1200 ml vand til kredsløbet
 - Vand tilføres gennem pose og slange på reservoiret. Efter vandet er tilført til kredsløbet afmonteres posen og slangen. Der sættes en prop på stedet, hvor slangen var monteret
 - Kontroller at der er en prop på alle huller øverst i reservoiret hvis ikke dette er tilfældet, sæt da en prop på
 - Kontroller at vakuumslangen mellem reservoir og vakuumpumpe er tilsluttet
- Sørg for at få alle luftbobler ud af kredsløbet (vip LVAD-pumpen og løft slangerne)
- Kontroller at der er sterilt vand i Heater Unit → tænd for Heater Unit på selve apparatet
 - Heater Unit indstilles således, at vandet i kredsløbet opvarmes til 37 grader

Klargøring af LVAD, accelerometer og forstærker

- Sæt et stykke dobbeltklæbende tape (paryk tape) centralt i bunden af LVAD-pumpen
- Tilslut accelerometret til forstærkeren og fastgør accelerometret på tapen
- Forstærkeren tændes på apparatet (både foran og bag på apparatet)
 - Indstillinger på forstærkeren:
 - Skrue knapper: Transducer sensitivity (pC/m/s²): 1 0 0
 - Op/ned knap: Transducer sensitivity (pC/m/s²): 0.1 1
 - mV Unit Out: 100
 - Lower frequency limit Unit Out: 2 Hz
 - Upper frequency limit (kHz): >100
 - Slå knap ved 20 Hz high pass filter fra

- Tilslut forstærkeren til ADC enheden

Klargøring af trykmålere

- Tilslut trykmålerne til ADC enheden
- Tilslut ADC enheden til computeren
- Nulstil trevejshanerne på trykmålerne (både inlet og outlet side på kredsløbet)
- Tryk zero i LabVIEW efter hver trevejshane er nulstillet manuelt på kredsløbet
- Kontrollér i LabVIEW at målerne er nulstillet (0 mmHg ud for tryk)
- Åben for trevejshaner så trykket i kredsløbet måles

Klargøring af GAMPT-måler

- Isæt de to prober til GAMPT computeren
- På hver af proberne tilsættes en lille smule ultralydsgel (3 striber på hver side)
 - Fastsæt den røde probe på outlet siden af kredsløbet lige efter trykmåleren
 - OBS: Proben er retningsbestemt → skal sættes så det passer med flowretningen af væsken i kredsløbet
- Fastsæt den blå probe på inlet siden af kredsløbet lige før trykmåleren
 - OBS: Proben er retningsbestemt → skal sættes så det passer med flowretningen af væsken i kredsløbet
- Tænd GAMPT computeren → tryk "measurement" → tjek at begge prober er registreret på computeren

Klargøring af flowmåler

- Påsæt flowmåleren cirka 10 cm efter GAMPT-proben på outletsiden
 - OBS: Flowmåleren er retningsbestemt → skal sættes så det passer med flowretningen af væsken i kredsløbet
- Tænd flowmåleren på apparatet og nulstil
- Start LVAD-pumpen ved at tilslutte ledningen fra LVAD-pumpen og to batterier til controller enheden

Indstillinger i LabVIEW

- Tjek indstillinger under fanen "Gain settings":
 - Acc. Gain: 100
 - Pressure Gain: -400.000
- Tjek indstillinger under fanen "Advanced settings":
 - Samplerate [Hz]: 25.000
 - Samples to read: 2500
 - RAW gain (unfiltered): 1

Protokol 3: Dataindsamling

DATAINDSAMLING

FORMÅL OG INVOLVEREDE PERSONER

Formål med nedenstående procedurer:

Følgende bygger videre på forrige protokoller; "Opbygning af in vitro kredsløb" og "Klargøring af in vitro kredsløb og apparatur". Formålet med følgende protokol er beskrivelse af procedurer i forbindelse med indsamling af data fra henholdsvis trykmålere, flowmåler, GAMPT og accelerometer.

Involverede personer og ansvarsområder:

Person 1: Ansvarlig for indstilling af vakuumpumpe ved forskellige tryk samt aflæsning og registrering af data fra flowmåleren

Person 2: Ansvarlig for indsamling af data fra GAMPT

Person 3: Ansvarlig for accelerationsmålinger og trykmålinger i LabVIEW

PROCEDURER

- Kontroller at vandtemperaturen i kredsløbet er 37 grader (tjek Heater Unit)
- Start LVAD-pumpen ved at tilslutte controller enhed + to batterier
 - Omdrejningshastigheden skal være 3600 RPM

Dataindsamling startes (i alt 10 runder, 1 runde består af 7 målinger):

- Foretag baseline måling

- Person 1 aflæser flowmåler og registrerer dette i tabel 2
- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling → filen gemmes med titlen: r1_baseline
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmåling igangsættes \rightarrow filen gemmes med titlen: r1_baseline

Foretag måling ved et relativt inlet tryk på -100 mmHg

- Person 1, 2 og 3 melder alle klar til næste optagelse
- Person 1 tænder vakuumpumpen, regulerer inlet trykket ved at dreje på knappen på vakuumpumpen, således at inlet trykket bliver -100 mmHg (aflæses i LabVIEW af person 3). Når person 3 meddeler, at trykket er på -100 mmHg aflæser og registrer person 1 flow i tabel 2
- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet trykket er på -100 mmHg → filen gemmes med titlen: r1_100
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmålingen igangsættes → filen gemmes med titlen: r1_100

- Foretag måling ved et relativt inlet tryk på -200 mmHg

- Person 1, 2 og 3 melder alle klar til næste optagelse
- Person 1 regulerer inlet trykket ved at dreje på knappen på vakuumpumpen, således at inlet trykket bliver -200 mmHg (aflæses i LabVIEW af person 3) Når person 3 meddeler at trykket er på -200 mmHg aflæser og registrer person 1 flow
- i tabel 2 Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet
- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet trykket er på -200 mmHg → filen gemmes med titlen r1_200
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmålingen igangsættes → filen gemmes med titlen r1_200

- Foretag måling ved et relativt inlet tryk på -300 mmHg

- Person 1, 2 og 3 melder alle klar til næste optagelse
- Person 1 regulerer inlet trykket ved at dreje på knap på vakuumpumpe, således at inlet trykket bliver -300 mmHg (aflæses i LabVIEW af person 3) Når person 3 meddeler at trykket er på -300 mmHg aflæser og registrer person 1 flow
- Når person 3 meddeler at trykket er på -300 mmHg aflæser og registrer person 1 flow i tabel 2
- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet trykket er på -300 mmHg → filen gemmes med titlen r1_300
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmålingen igangsættes → filen gemmes med titlen r1_300

- Foretag måling ved et relativt inlet tryk på -400 mmHg

- Person 1, 2 og 3 melder alle klar til næste optagelse
- Person 1 regulerer inlet trykket ved at dreje på knap på vakuumpumpe, således at inlet trykket bliver -400 mmHg (aflæses i LabVIEW af person 3)
- Når person 3 meddeler at trykket er på -400 mmHg aflæser og registrer person 1 flow i tabel 2
- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet trykket er på -400 mmHg → filen gemmes med titlen r1_400
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmålingen igangsættes → filen gemmes med titlen r1_400

- Foretag måling ved et relativt inlet tryk på -500 mmHg

- Person 1, 2 og 3 melder alle klar til næste optagelse
- Person 1 regulerer inlet trykket ved at dreje på knap på vakuumpumpe, således at inlet trykket bliver -500 mmHg (aflæses i LabVIEW af person 3)
 Når person 3 meddeler at trykket er på -500 mmHg aflæser og registrer person 1 flow
 - Når person 3 meddeler at trykket er på -500 mmHg aflæser og registrer person 1 flow i tabel 2

- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet trykket er på -500 mmHg → filen gemmes med titlen r1_500
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmålingen igangsættes → filen gemmes med titlen r1_500

- Foretag måling ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg

- Person 1, 2 og 3 melder alle klar til næste optagelse
- Person 1 regulerer inlet trykket ved at dreje på knap på vakuumpumpe, således at inlet trykket bliver -600 mmHg (aflæses i LabVIEW af person 3) Når person 3 meddeler at trykket er på -600 mmHg aflæser og registrer person 1 flow
- Nar person 3 meddeler at trykket er pa -600 mmHg aflæser og registrer person 1 flow i tabel 2 Person 2 igangsætter 20 sekunders CAMPT måling i det person 3 meddeler, at inlet
- Person 2 igangsætter 20 sekunders GAMPT-måling i det person 3 meddeler, at inlet trykket er på -600 mmHg \rightarrow filen gemmes med titlen r1_600
- Person 3 igangsætter 20 sekunders accelerationsmåling i LabVIEW idet GAMPTmålingen igangsættes → filen gemmes med titlen r1_600
- Efter denne måling slukker person 1 vakuummaskinen og kredsløbet gennemskylles i 2 minutter ved baseline tryk

Ovenstående gentages herefter 9 gange, således at hver runde (bestående af 7 målinger) ved afslutning af dataindsamling er <u>gentaget 10 gange</u>. Nedenstående tabel 1 anvendes til navngivning af LVM filerne (accelerometer og tryk) og Excel filerne (GAMPT) i de forskellige runder.

		Navngivning af filer								
	Runde 1	Runde 2	Runde 3	Runde 4	Runde 5	Runde 6	Runde 7	Runde 8	Runde 9	Runde 10
Baseline	r1_base line	r2_base line	r3_base line	r4_base line	r5_base line	r6_base line	r7_base line	r8_base line	r9_base line	r10_base line
-100 mmHg	r1_100	r2_100	r3_100	r4_100	r5_100	r6_100	r7_100	r8_100	r9_100	r10_100
-200 mmHg	r1_200	r2_200	r3_200	r4_200	r5_200	r6_200	r7_200	r8_200	r9_200	r10_200
-300 mmHg	r1_300	r2_300	r3_300	r4_300	r5_300	r6_300	r7_300	r8_300	r9_300	r10_300
-400 mmHg	r1_400	r2_400	r3_400	r4_400	r5_400	r6_400	r7_400	r8_400	r9_400	r10_400
-500 mmHg	r1_500	r2_500	r3_500	r4_500	r5_500	r6_500	r7_500	r8_500	r9_500	r10_500
-600 mmHg	r1_600	r2_600	r3_600	r4_600	r5_600	r6_600	r7_600	r8_600	r9_600	r10_600

Tabel 1: Navngivning af filer

Tabel 2: Registrering af flow (L/min)

	Registrering af flow (L/min)									
	Runde 1	Runde 2	Runde 3	Runde 4	Runde 5	Runde 6	Runde 7	Runde 8	Runde 9	Runde 10
Baseline										
-100 mmHg										

-200 mmHg					
-300 mmHg					
-400 mmHg					
-500 mmHg					
-600 mmHg					

5.3 Databehandling

Til at udarbejde databehandlingen i dette projekt blev programmet MATLAB R2021b anvendt. Dette program blev anvendt til beregning af powerspektre, udarbejdelse af normalfordelingstest samt den statistiske analyse af powerspektre i form af One-way Analysis of Variance (ANOVA) samt uparret two-sample t-tests. Derudover blev MATLAB R2021b anvendt til udførsel af deskriptiv analyse i form af gennemsnit og standardafvigelse (SD) ved tryk- og GAMPT-målinger samt statistisk analyse af GAMPT-målinger.

I følgende afsnit præsenteres en overordnet beskrivelse af metoderne, der blev anvendt i forbindelse med databehandlingen i MATLAB R2021b. For detaljeret gennemgang henvises til bilag 2, hvor de udarbejdede MATLAB scripts kan tilgås.

5.3.1 Powerspektrum af accelerationssignaler

5.3.1.1 Beregning og filtrering af powerspektre

For at undersøge hvorledes signalstyrken blev påvirket ved de forskellige frekvenser blev accelerationssignalerne fra de relative inlet tryk undersøgt i frekvensdomænet ved beregning af powerspektre. Til denne beregning blev MATLAB funktionen *"pwelch (x, window, noverlap, f, fs)"* anvendt. Accelerationsmålingerne blev anvendt som input og undersøgt med et vindue på 25000 og et overlap på 12500. Derudover var både frekvensen og samplingsfrekvensen 25000.

Grundet adskillige peaks ved de harmoniske frekvenser og grundet 50 Hz støj blev powerspektrene filtreret for at tydeliggøre den visuelle præsentation. På figur 8 ses et eksempel på et powerspektrum, før filtreringen blev udført.



Figur 8: Illustration af et ufiltreret powerspektrum fra baselinemålingen.

Filtreringen blev udarbejdet således, at de ønskede peaks blev identificeret i et interval på +/-40 Hz eller +/- 20 Hz alt efter bredden på den pågældende peak. Signalstyrken for dette interval blev efterfølgende ændret til "NaN", således at denne del af powerspektret udgik ved disse frekvenser. På figur 9 ses et eksempel på et powerspektrum efter, at filtreringen var udført. Den efterfølgende databehandling blev således udført på de filtrerede powerspektre. Dette med undtagelse af undersøgelsen omkring, hvorvidt kavitation medførte en stigning i signalstyrken ved den tredje harmoniske bølge. I dette tilfælde blev powerspektrene beregnet og den statistiske test udført på ufiltrerede powerspektre.



5.3.1.2 Visualisering af powerspekre

Powerspektrene blev visualiseret i form af et 2D og et 3D plot. I forbindelse hermed blev det gennemsnitlige powerspektrum fra de ti gentagelser ved hvert relativt inlet tryk anvendt. I 2D plottet blev det gennemsnitlige powerspektrum ved hvert relativt inlet tryk plottet i samme plot ved at plotte signalstyrken (dB) op ad y-aksen, og frekvenserne (Hz) ud ad x-aksen. I tilfælde hvor det var ønskeligt at undersøge bestemte frekvensområder nærmere blev *xlim* tilpasset til det ønskede frekvensområde i 2D plottet. Ved undersøgelse af den tredje harmoniske bølge, blev der eksempelvis zoomet ind på 180 Hz (ifølge grundfrekvensen ved pumpehastigheden på 3600 RPM = $60 \text{ Hz} \times 3$).

3D plottet blev udarbejdet som et waterfall plot, hvor frekvenserne (Hz) blev plottet på xaksen, de relative inlet tryk (mmHg) på y-aksen, og signalstyrken (dB) på z-aksen.

5.3.2 Test af normalfordeling

For at undersøge om data var normalfordelt blev der foretaget en visuel vurdering af symmetrien mellem signalstyrkeværdierne ved de ti gentagne målinger ved hvert af de relative inlet tryk. Dette blev gjort for tre udvalgte frekvenser; 3800 Hz, 5900 Hz og 8000 Hz. Denne visuelle vurdering blev valgt grundet det relativt få antal gentagelser, der blev foretaget ved hvert af de relative inlet tryk. For hver af de ti gentagelser ved hvert af de relative inlet tryk blev signalstyrkeværdien ved den pågældende frekvens udtrukket ved først at identificere index-pladsen for den ønskede frekvens i frekvensvariablen. Efterfølgende blev signalstyrkeværdien på denne index-plads udtrukket i variablen med signalstyrkeværdier.

Signalstyrkeværdierne blev visualiseret i tre separate scatterplots (ét plot per frekvens) ved at plotte signalstyrkeværdierne (dB) fra de ti gentagelser på y-aksen og de forskellige relative inlet tryk (mmHg) på x-aksen.

5.3.3 Statistisk analyse af powerspektre

5.3.3.1 One-way ANOVA

I dette forsøg var der én uafhængig faktor i form af de relative inlet tryk, der var grupperet i 7 forskellige relative inlet tryk. For at undersøge hvorvidt inlet trykket havde statistisk signifikant effekt på signalstyrken af accelerationssignalet blev der udført en one-way ANOVA. Denne ANOVA blev udarbejdet med udgangspunkt i de filtrerede powerspektre for de relative inlet tryk ved hver af de frekvenser i spektret, der ikke var ændret til "NaN".

For at vurdere inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet blev der anvendt et Bonferroni korrigeret signifikansniveau udregnet således at:

$$\alpha = \frac{0.05}{6822} = 0.000007$$

0.05 angiver det hyppigst anvendte signifikansniveau, mens 6822 angiver antallet af statistiske test, der udføres. For at finde antallet af udførte statistiske test blev antallet af frekvenser, der ikke var ændret til "NaN" i forbindelse med filtreringen af powerspektrene, identificeret (6822 ud fra 12500 Hz). Dette korrigerede signifikansniveau blev valgt grundet

det store antal statistiske test for dermed at mindske risikoen for type I fejl. P-værdier mindre end 0.000007 blev tolket som værende statistisk signifikante. (45)

5.3.3.2 Two-sample t-test

På baggrund af one-way ANOVA blev der udført en simplificeret post hoc analyse i form af en uparret two-sample t-test mellem power spektrene for baseline og power spektrene for hvert af de relative inlet tryk. T-testen blev ligeledes udarbejdet med udgangspunkt i de filtrerede powerspektre. På samme vis som ved ANOVA blev t-testen udført ved hver af de frekvenser i spektret, der ikke var ændret til "NaN". For at vurdere hvorvidt der var statistisk signifikant forskel i signalstyrken af accelerationssignalet ved baseline og de forskellige relative inlet tryk blev der anvendt et bonferroni korrigeret signifikansniveau på 0.000007, hvor p-værdier under 0.000007 blev tolket som værende statistisk signifikant.

For at vurdere ved hvilke frekvenser de relative inlet tryk var statistisk signifikant forskellig fra baseline, blev index-pladsen for p-værdier under 0.000007 identificeret ved hvert relativt inlet tryk. Dette blev visualiseret i et plot, med frekvens (Hz) ad x-aksen og de relative inlet tryk ad y-aksen (mmHg). Ved at plotte en markør ved de frekvenser, der matchede index-pladserne for, hvor p-værdien var under 0.000007 ved de forskellige relative inlet tryk, blev de frekvenser, hvor signalstyrken adskilte sig signifikant fra baseline, illustreret.

5.3.4 Analyse af tryk- og GAMPT-målinger

5.3.4.1 Deskriptiv analyse af trykmålinger

For at beskrive hvilke relative inlet tryk, der reelt blev undersøgt i projektet blev gennemsnittet og standardafvigelsen af hvert af de relative inlet tryk beregnet. Denne gennemsnitsberegning blev udført med udgangspunkt i de ti gentagelser, der var blevet foretaget ved hvert relativt inlet tryk.

5.3.4.2 Deskriptiv og statistisk analyse af GAMPT-målinger

For at undersøge antallet samt volumen af mikroboblerne detekteret af GAMPT-proberne på henholdsvis inlet og outlet af in vitro kredsløbet, blev gennemsnittet af de ti gentagne målinger ved hvert relativt inlet tryk beregnet. Hertil blev standardafvigelsen ligeledes beregnet. Det gennemsnitlige antal mikrobobler og dertilhørende standardafvigelse for både inlet og outlet blev plottet i det samme plot.

Gennemsnitsvolumen af mikroboblerne for både inlet og outlet siden blev ligeledes plottet i det samme plot. Dette blev visualiseret i to forskellige plots. I det ene plot blev gennemsnitsvolumen på inlet og outlet ved alle de relative inlet tryk plottet. I det andet plot blev de samme resultater præsenteret men med et mindre interval på y-aksen. I zoom plottet blev standardafvigelsen for gennemsnitsvolumen ved de relative inlet tryk fra baseline til -500 mmHg ligeledes plottet.

For at undersøge forskellen i henholdsvis det gennemsnitlige antal og volumen af mikrobobler mellem baseline og de forskellige relative inlet tryk blev der udarbejdet en uparret two-sample t-test. Ved en p-værdi under 0.05 blev forskellen anset som værende statistisk signifikant.

Arbejdsblad 6: Resultater

Indholdsfortegnelse

3.1 Præsentation af powerspektre	56	
3.2 Visuel vurdering af normalfordeling	57	
3.3 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre	57	
3.3.1 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre i det lavfrekvente område) 59	
3.3.2 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre i det højfrekvente områd	ə 60	
3.3.3 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre ved den tredje harmonis	<e< td=""></e<>	
bølge	61	
3.4 Præsentation af de reelle trykmålinger samt GAMPT-målinger		

I det følgende præsenteres projektets resultater. Resultaterne af accelerationsmålingerne, herunder powerspektre, og de statistiske analyser præsenteres i forskellige plots. Den deskriptive analyse af tryk- og GAMPT-målinger præsenteres i en tabel. Herudover præsenteres resultatet af GAMPT-målinger også i form af plots, herunder også den statistiske analyse. I bilag 3 kan en præsentation af rådata i form af plots af de enkelte målinger i tidsdomænet fra hver accelerationsmåling tilgås.

3.1 Præsentation af powerspektre

I figur 10 præsenteres et 3D plot af de gennemsnitlige powerspektre ved de relative inlet tryk. Her ses det, at signalstyrken ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg er højere i størstedelen af frekvensspektret sammenlignet med de resterende relative inlet tryk.



Figur 10: Illustrerer de gennemsnitlige powerspektre ved de syv relative inlet tryk. Signalstyrken ved de harmoniske frekvenser samt 50 Hz støj er filtreret fra. På y-aksen ses de relative inlet tryk (millimeter kviksølv), hvor baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. På x-aksen ses frekvensen (hertz), og på z-aksen ses signalstyrken (decibel). Til højre for 3D plottet ses spektret for signalstyrken (decibel), hvor den laveste signalstyrke ses nederst, mens den højeste signalstyrke ses øverst.

56

3.2 Visuel vurdering af normalfordeling

I nedenstående plots (figur 11) præsenteres resultatet af normalfordelingstesten. På plottet ses signalstyrkeværdien ved frekvens 3800 Hz, 5900 Hz og 8000 Hz fra de ti gentagelser ved de relative inlet tryk.

Det ses, at ved baseline og de relative inlet tryk fra -100 mmHg til -500 mmHg fordeles de enkelte signalstyrkeværdier tilnærmelsesvist symmetrisk. Ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg ses en mere asymmetrisk fordeling af de enkelte signalstyrkeværdier. Ud fra disse observationer sammen med det faktum, at data er log transformeret, vurderes data at være normalfordelt.



Fordeling af signalstyrke værdier ved forskellige frekvenser

Figur 11: Viser fordelingen af signalstyrken ved frekvenserne; 3800 Hz, 5900 Hz og 8000 Hz ved hver af de ti gentagelser ved de relative inlet tryk. På x-aksen ses de relative inlet tryk (millimeter kviksølv) og på y-aksen ses signalstyrken (decibel). Baseline blev foretaget med et relativt inlet tryk på +20 mmHg.

3.3 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre

I figur 12a præsenteres de gennemsnitlige powerspektre ved de relative inlet tryk i et 2D plot. Her ses, at signalstyrken ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg er højere sammenlignet med signalstyrken ved de resterende relative inlet tryk i frekvensområdet fra cirka 1800 Hz til 9000 Hz.

I figur 12b vises resultaterne fra den statistiske analyse. Resultaterne fra one-way ANOVA ses her angivet ved de sorte punkter, hvor der forekommer en statistisk signifikant forskel mellem signalstyrken af accelerationssignalerne ved de forskellige relative inlet tryk i størstedelen af frekvensområdet.

Resultaterne fra two-sample t-testen mellem baseline og de enkelte relative inlet tryk ses i rækkerne under resultaterne fra one-way ANOVA. Her fremkommer det, at der ikke er statistisk signifikant forskel på signalstyrken af accelerationssignalet uanset frekvens mellem baseline og et relativt inlet tryk på -100 mmHg. Ved de relative inlet tryk mellem -200 mmHg og -500 mmHg ses forskellen fra baseline at være statistisk signifikant ved sporadiske frekvenser i både det lav- og højfrekvente område. Dette er ligeledes gældende for et relativt inlet tryk på -600 mmHg, men her ses forskellen fra baseline også at være statistisk signifikant i frekvensområdet mellem cirka 2000 Hz og 8000 Hz.



Figur 12a+b: 12a viser de gennemsnitlige powerspektre ved de relative inlet tryk. Signalstyrken ved de harmoniske frekvenser samt 50 Hz støj er filtreret fra. Baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens signalstyrken ses på y-aksen til venstre (decibel).

12b illustrerer inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet ved de enkelte frekvenser. Dette illustreres med en prik ved de frekvenser, hvor forskellen mellem baseline og det enkelte relative inlet tryk er statistisk signifikant (p<0.000007). Øverste række viser resultaterne fra one-way ANOVA, mens de resterende seks rækker viser resultaterne fra de udførte two-sample t-tests mellem baseline og de forskellige relative inlet tryk. På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens de forskellige relative inlet tryk (millimeter kviksølv) og one-way ANOVA er angivet på y-aksen til venstre. På y-aksen til højre er antallet af frekvenser med p<0.000007 angivet.

3.3.1 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre i det lavfrekvente område

På de nedenstående plots (figur 13a og 13b) vises både powerspektrene og graferne, der visualiserer resultatet af one-way ANOVA og de udførte two-sample t-test i det lavfrekvente område (500 - 1700 Hz). Der ses enkelte frekvenser, hvor accelerationssignalet er statistisk signifikant forskellige fra baseline ved alle relative inlet tryk pånær -100 mmHg. I området mellem 500 Hz og 600 Hz ses en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ved et relativt inlet tryk mellem -400 mmHg og -600 mmHg. I området sammenlignet sammenlignet med baseline ved et relativt inlet tryk mellem -400 mmHg ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ved et relativt inlet tryk mellem -400 mmHg og -600 mmHg. I området mellem 1600 Hz og 1700 Hz ses en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ved et relativt inlet tryk mellem -400 mmHg ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk signifikant forskel på accelerationssignalet sammenlignet med baseline ver en gennemgående statistisk tryk mellem -300 mmHg og -600 mmHg.



Figur 13a + 13b: 13a viser de gennemsnitlige powerspektre ved de relative inlet tryk, hvor der er zoomet ind på frekvensområdet 500 - 1700 Hz. Signalstyrken ved de harmoniske frekvenser samt 50 Hz støj er filtreret fra. Baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens signalstyrken ses på y-aksen (decibel).

I **13b** illustreres inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet ved de enkelte frekvenser, hvor der er zoomet ind på frekvensområdet fra 500 - 1700 Hz. Dette illustreres med en prik ved de frekvenser, hvor forskellen mellem baseline og det enkelte relative inlet tryk er statistisk signifikant (p<0.000007). Øverste række viser resultaterne fra one-way ANOVA, mens de resterende seks rækker viser resultaterne fra de udførte two-sample t-tests mellem baseline og de relative inlet tryk.

På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens de relative inlet tryk (millimeter kviksølv) og one-way ANOVA er angivet på y-aksen til venstre. På y-aksen til højre er antallet af frekvenser med p<0.000007 angivet.

3.3.2 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre i det højfrekvente område

På de nedenstående plots (figur 14a og 14b) vises både powerspektrene og graferne, der visualiserer resultatet af one-way ANOVA og de udførte two-sample t-test i det højfrekvente område (11900 - 12000 Hz). Her ses det, at accelerationssignalet er statistisk signifikant forskelligt fra baseline ved flest frekvenser ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg. Samtidig ses det, at antallet af frekvenser, hvor accelerationssignalet er statistisk signifikant forskelligt fra baseline falder i takt med stigende inlet tryk. Ved enkelte frekvenser ses den statisk signifikante forskel at være gennemgående mellem de relative inlet tryk.



Figur 14a + 14b: 14a viser de gennemsnitlige powerspektre ved de relative inlet tryk, hvor der er zoomet ind på frekvensområdet 11925 - 12500 Hz. Signalstyrken ved de harmoniske frekvenser samt 50 Hz støj er filtreret fra. Baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens signalstyrken ses på y-aksen (decibel).

I **14b** illustreres inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet ved de enkelte frekvenser, hvor der er zoomet ind på frekvensområdet fra 11925 - 12500 Hz. Dette illustreres med en prik ved de frekvenser, hvor forskellen mellem baseline og det enkelte relative inlet tryk er statistisk signifikant (p<0.000007). Øverste række viser resultaterne fra one-way ANOVA, mens de resterende seks rækker viser resultaterne fra de udførte two-sample t-tests mellem baseline og de relative inlet tryk.

På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens de relative inlet tryk (millimeter kviksølv) og one-way ANOVA er angivet på y-aksen til venstre. På y-aksen til højre er antallet af frekvenser med p<0.000007 angivet. 3.3.3 Præsentation og statistisk analyse af powerspektre ved den tredje harmoniske bølge

På de nedenstående plots (figur 15a og 15b) vises powerspektrene samt graferne, der visualiserer resultatet af one-way ANOVA og de udførte two-sample t-test ved den tredje harmoniske bølge (180 Hz). Her ses det, at der ikke fremkommer en signalstyrkeændring ved den tredje harmoniske bølge ved nogen af de relative inlet tryk. Det ses samtidig, at der ikke er nogen statistisk signifikant forskel i accelerationssignalet mellem baseline og de forskellige relative inlet tryk ved denne frekvens.



Figur 15a + 15b: 15a viser de gennemsnitlige ufiltrerede powerspektre for de relative inlet tryk ved den tredje harmoniske bølge (180 Hz).

I **15b** illustreres inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet ved de enkelte frekvenser ved den tredje harmoniske bølge (180 Hz). Dette illustreres med en prik ved de frekvenser, hvor forskellen mellem baseline og de forskellige relative inlet tryk er statistisk signifikant (p<0.000007). Øverste række viser resultaterne fra one-way ANOVA, mens de resterende seks rækker viser resultaterne fra de udførte two-sample ttests mellem baseline og de forskellige relative inlet tryk. På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens de forskellige relative inlet tryk (millimeter kviksølv) og one-way ANOVA er angivet på y-aksen til venstre. På y-aksen til højre er antallet af frekvenser med p<0.000007 angivet.

3.4 Præsentation af de reelle trykmålinger samt GAMPT-målinger

Tabel 10 præsenterer de reelle relative inlet tryk. Ydermere vises det gennemsnitlige antal mikrobobler (antal/sekund) samt volumen (nL) registreret ved på henholdsvis inlet og outlet siden af in vitro kredsløbet.

Baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. På x-aksen ses frekvensen (hertz), mens signalstyrken ses på y-aksen (decibel).

Relativt inle	et tryk (mmHg)	Gennemsr mikro	nittet af antal obobler	Gennemsnitsvolumen af mikrobobler (nL)		
Tryk	Reelt tryk (SD)	Inlet (SD)	Outlet (SD)	Inlet (SD)	Outlet (SD)	
Baseline	20 (0.4)	29 (12)	8 (5)	3 (3)	1 (1)	
-100	-101 (1.8)	80 (8)	43 (10)	27 (12)	2 (1)	
-200	-201 (3.1)	92 (6)	66 (8)	66 (22)	6 (3)	
-300	-302 (3.1)	93 (7)	75 (12)	115 (47)	12 (7)	
-400	-402 (2.8)	89 (9)	69 (15)	132 (72)	13 (10)	
-500	-503 (4.4)	71 (16)	49 (22)	104 (82)	12 (30)	
-600	-576 (2.8)	38 (15)	97 (15)	572 (1301)	39480 (43877)	

Tabel 10: Deskriptiv analyse af de relative inlet tryk samt antallet og volumen af registrerede mikrobobler

De reelle relative inlet tryk (millimeter kviksølv) med dertilhørende standardafvigelser (SD) er angivet i tabellen. Desuden ses gennemsnitsværdierne samt SD for det registrerede antal mikrobobler (antal per sekund) samt volumen (nanoliter) af disse på henholdsvis inlet og outlet siden ved de relative inlet tryk.

I nedenstående plot (figur 16) præsenteres det gennemsnitlige antal mikrobobler ved de relative inlet tryk. Det ses, at der indtil et relativt inlet tryk på -500 mmHg registreres flere mikrobobler på inlet siden end outlet siden. Endvidere ses det, at kurverne, indtil dette relative inlet tryk, følger den samme udvikling, hvor antallet af mikrobobler stiger indtil et relativt inlet tryk på -300 mmHg, hvorefter antallet af mikrobobler begynder at falde på både inlet og outlet siden. Efter et relativt inlet tryk på -500 mmHg krydser kurverne hinanden, hvormed antallet af mikrobobler fortsat falder på inlet siden, men stiger på outlet siden.



Figur 16: Plot af det gennemsnitlige antal mikrobobler per sekund registreret på henholdsvis inlet (rød) og outlet siden (blå) ved de forskellige relative inlet tryk (millimeter kviksølv). Baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. Hver cirkel repræsenterer gennemsnittet af antal mikrobobler ved hvert relativt inlet tryk. De vertikale linjer angiver standardafvigelsen (SD) ved hvert relativt inlet tryk. Stjernesymbolet angiver, at forskellen i det gennemsnitlige antal mikrobobler er statistisk signifikant forskellig mellem baseline og det pågældende relative inlet tryk.

I nedenstående plots (figur 17) præsenteres gennemsnitsvolumen af de registrerede mikrobobler ved de relative inlet tryk. På figur 17 ses det, at volumen af mikroboblerne på outlet siden forbliver uændret ved de forskellige relative inlet tryk indtil et relativt inlet tryk på -500 mmHg, hvorefter volumen stiger kraftigt. Grundet denne kraftige stigning på outlet siden er zoom plottet en illustration af gennemsnitsvolumen, hvor der er zoomet ind på y-aksen. Her ses det, at gennemsnitsvolumen på inlet siden stiger i takt med, at det relative inlet tryk falder. Efter det relative inlet tryk på -500 mmHg ses en kraftig stigning.



Figur 17: Viser et plot over gennemsnitsvolumen af mikrobobler (nanoliter) på henholdsvis inlet (rød) og outlet siden (blå) ved de relative inlet tryk (millimeter kviksølv). Baselinemålingerne blev foretaget ved et relativt inlet tryk på +20 mmHg. Hver cirkel repræsenterer den målte gennemsnitsvolumen af mikrobobler ved de forskellige relative inlet tryk. Stjernesymbolet angiver, at forskellen i gennemsnitsvolumen er statistisk signifikant forskellig mellem baseline og det pågældende relative inlet tryk.

Zoom plottet præsenterer en zoomet y-akse, der spænder fra 0-600 nL. Standardafvigelsen er tilføjet i zoom plottet ved de relative inlet tryk fra baseline til -500 mmHg. SD værdierne for inlet trykket på -600 mmHg ses i tabel 10.

Arbejdsblad 7: Diskussion, konklusion og perspektivering

Indholdsfortegnelse

7.1	Resultatdiskussion	65
	7.1.1 Detektion af kavitation	65
	7.1.1.1 Detektion af signifikant kavitation	65
	7.1.1.2 Detektion af begyndende kavitation	65
	7.1.1.3 Kavitationsdannelse ved de relative inlet tryk ifølge Bernoullis lov	66
	7.1.2 Karakteristiske frekvensområder som mulig indikator for kavitation i en LVAD-	
	pumpe	67
	7.1.2.1 Sammenligning med andre potentielle frekvensområder til detektion af	
	kavitation	67
	7.1.2.2 Forskellige frekvensmønstre til detektion af kavitation og tromber i en LVA	D-
	pumpe	68
7.2	Metodediskussion	69
	7.2.1 Litteraturgennemgang	69
	7.2.1.1 Bred versus specifik søgning i den strukturerede litteraturgennemgang	69
	7.2.1.2 Screeningsprocessen ved den strukturerede litteraturgennemgang	69
	7.2.2 Begrænsninger ved filtreringen af powerspektre	69
	7.2.3 Bonferroni korrigering	70
7.3	Overførbarhed	72
	7.3.1 Anvendelse af PVC-slanger i in vitro kredsløb	72
	7.3.2 Anvendelse af vand i in vitro kredsløb	72
	7.3.3 Anvendelse af et statisk in vitro kredsløb	73
7.4	Konklusion	74
7.5	Perspektivering	75

I dette arbejdsblad diskuteres de opnåede resultater samt de metoder der blev anvendt i forsøget i dette projekt, herunder diskuteres forsøgets overførbarhed. Slutteligt indeholder dette arbejdsblad konklusionen på dette projekt samt perspektivering.

7.1 Resultatdiskussion

7.1.1 Detektion af kavitation

7.1.1.1 Detektion af signifikant kavitation

Ud fra GAMPT-målingerne (figur 16 og 17) sker der tydelige ændringer i både antal og volumen af mikroboblerne som følge af et faldende relativt inlet tryk. Det ses, at der er statistisk signifikant forskel i det gennemsnitlige antal mikrobobler ved hvert relativt inlet tryk på nær ved -600 mmHg, når disse sammenholdes med baseline. Ved gennemsnitsvolumen ses denne statistiske signifikante forskel ved hvert relativt inlet tryk.

Når inlet trykket reduceres til -600 mmHg ses det, at antallet af mikrobobler på outlet siden overstiger antallet på inlet siden (figur 16). Dette skyldes formentlig, at der ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg opstår signifikant kavitation. Ved dette inlet tryk opstår en så kraftig kavitation inde i LVAD-pumpen, at antallet af mikrobobler, der ikke vender tilbage til flydende form, men derimod forlader pumpen, stiger. Under dataindsamlingen blev dette visuelt observeret som en jetstrøm af små mikrobobler på outlet siden, hvorfor den voldsomme stigning i mikroboblernes volumen på outlet siden findes bemærkelsesværdig (figur 17). Dette formodes dog at skyldes begrænsninger ved GAMPT-måleren, da denne formentlig ikke har været i stand til at differentiere mellem de mange mikrobobler, hvorfor volumen blev overestimeret.

I de udarbejdede powerspektre ses der en tydelig ændring i signalstyrken i forbindelse med signifikant kavitation ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg sammenlignet med baseline og de resterende relative inlet tryk (figur 10 og 12a). Dette bekræftes af den statistiske analyse, hvor resultatet af one-way ANOVA viste, at inlet trykket havde en statistisk signifikant effekt på signalstyrken af accelerationssignalet ved en række frekvenser (figur 12b), således at den opstillede nul-hypotese blev afvist (tabel 1). Ved de efterfølgende two-sample t-tests, der blev udført mellem accelerationssignalerne ved baseline og de relative inlet tryk, ses det ligeledes, at accelerationssignalet ved en lang række frekvenser, særligt i frekvensområdet mellem 2000 Hz til 8000 Hz (figur 12b).

7.1.1.2 Detektion af begyndende kavitation

Ud fra GAMPT-målingerne tyder det på, at der allerede opstår begyndende kavitation ved et relativt inlet tryk på -300 mmHg. Dette skyldes, at antallet af mikrobobler på inlet siden begynder at falde, mens volumen stiger (figur 16 og 17). Teoretisk kan dette forklares ved, at øget kavitationsintensitet resulterer i, at mikroboblerne begynder at smelte sammen og dermed bliver til få store mikrobobler fremfor flere små bobler (31). Disse mikrobobler vil således drives fra inletkanalen ind mod pumpehjulet og hen mod et højere tryk ved outlet,
hvorved de til dels kollapser og vender tilbage til en flydende tilstand og til dels opdeles i mindre mikrobobler (46). Af denne årsag ses det, at antallet af mikrobobler er højere på inlet siden end på outlet siden frem til et inlet tryk på -500 mmHg, hvor der opstår signifikant kavitation (figur 16).

I powerspektret ses der ikke en tydelig forskel på accelerationssignalerne ved baseline og de resterende relative inlet tryk (-100 mmHg til -500 mmHg) (figur 10 og 12a). I den forbindelse skal der dog tages forbehold for, at signalstyrken er angivet i decibel, hvorfor forskellen vil fremstå mindre markant i powerspektrene, end hvis den var angivet som amplitude. Samtidig fremkommer der en gennemgående statisk signifikant forskel mellem de relative inlet tryk fra -200 mmHg til -600 mmHg sammenholdt med baseline ved enkelte frekvenser i området nær 12000 Hz (figur 14a+b). Denne gennemgående tendens ses ligeledes mellem de relative inlet tryk fra -300 mmHg til -600 mmHg i det lavfrekvente område (500 - 1700 Hz) mellem 1600 Hz og 1700 Hz (figur 13a+b). At det her ses mellem de relative inlet tryk på -300 mmHg og -600 mmHg findes særligt relevant, da det netop er ved -300 mmHg, at den begyndende kavitation formentlig opstår jf. GAMPT-målingerne (figur 16 og 17). Det vil således være fordelagtigt, hvis begyndende kavitation og ikke kun signifikant kavitation kan detekteres i dette frekvensområde. At kunne anvende det lavfrekvente område vil ydermere have nogle økonomiske fordele, da det herved kan antages, at low-cost accelerometre med lav sensitivitet kan findes anvendelige til formålet. Dette skyldes, at den højeste signalstyrke ses i det lavfrekvente område (figur 10 og 12a), og accelerometre med lav sensitivitet er bedst egnet til måling af signaler med høj signalstyrke (47).

7.1.1.3 Kavitationsdannelse ved de relative inlet tryk ifølge Bernoullis lov

At der er opstået kavitation ved nogle af de relative inlet tryk kan forekomme tankevækkende, da kavitation teoretisk først burde opstå i det, at trykket kommer under damptrykket. Ved en væsketemperatur på 37 grader er damptrykket for vand 47 mmHg (48). Det vil således sige, at kavitationen i det opbyggede in vitro kredsløb burde opstå, når trykket kommer under et damptryk på 47 mmHg. Selv ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg burde trykket i kredsløbet ikke komme under dette damptryk. Dette skyldes, at det relative inlet tryk skal sættes i forhold til det atmosfæriske tryk, der er 760 mmHg (49). Således ses det, at det absolutte inlet tryk ved et relativt inlet tryk på -575.81 mmHg (jf. det reelle relative inlet tryk opnået ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg (tabel 10)) er

760 mmHg - 575.81 mmHg = 184.19 mmHg

hvilket ikke er under damptrykket på 47 mmHg. Når der alligevel skabes kavitation kan det potentielt skyldes, at pumpehjulets øje skaber en lavtrykszone, da vandet drives med en øget hastighed i dette område. Dette beror på Bernoullis lov om, at jo hurtigere vandet bevæger sig, jo lavere er trykket. (36) Ud fra Bernoullis lov skabes der således formentlig lokale undertryk inde i LVAD-pumpen grundet pumpehjulets effekt. Dette undertryk sammenlagt med det opnåede absolutte inlet tryk på 184.19 mmHg antages dermed at resultere i, at trykket lokalt i pumpen kommer under damptrykket, således at kavitationsfænomenet opstår og mikrobobler derved dannes. I forlængelse af dette kan en anden forklaring være, at trykket har været lavere end det, der er blevet målt med trykmålerne. Dette skyldes, at væskeflowet teoretisk vil være højest inde i midten af en slange, og set i lyset af Bernoullis lov, vil trykket således også være lavest i midten af slangen. (36,43) I og med at trykmålerne i dette projekt var placeret ude i siden af slangerne, kan trykket således have været lavere end det, der er blevet målt.

Endeligt forårsager strømning gennem slangerne, at der sker friktionstab, hvorved temperaturen af væsken vil stige (43). På den måde kan temperaturen potentielt have været højere end 37 grader, hvorved damptrykket ligeledes vil have været højere, således at kavitation kan opstå ved et mindre undertryk (44). Det vurderes dog at være en begrænset temperaturstigning, som friktionstabet i det anvendte kredsløb har kunnet medføre, hvorfor denne forklaring forekommer mindre sandsynlig.

For at få en bedre forståelse af det aktuelle tryk i de lavtrykszoner, der formentlig er blevet skabt inde i LVAD-pumpen, havde det været ideelt at placere en trykmåler inde i LVAD-pumpen for at kunne måle trykket inde i LVAD-pumpen. Dette var dog ikke muligt i dette projekt, da det ikke var muligt at skille LVAD-pumpen ad for at integrere trykmåleren i selve pumpehuset.

Da der, som sagt, ikke kunne integreres en trykmåler i LVAD-pumpens pumpehus, baserer indikationen om kavitation i LVAD-pumpen sig på Bernoullis teori samt GAMPT-målingerne. Dermed kan det ikke med sikkerhed vides, om mikroboblerne, fremkommet ved de forskellige relative inlet tryk, skyldes reel kavitation eller blot er tilfældige gasbobler i væsken.

I dag udsender controlleren, tilhørende LVAD-pumpen, alarmer i tilfælde af eksempelvis for lavt flow eller for højt strømforbrug (13). I forbindelse med en eventuel mulighed for udvikling af en algoritme, som udsender en alarm ved detektion af kavitation i LVAD-pumpen, må det overvejes, hvornår en alarm skal udsendes til LVAD-patienten. I den forbindelse vil det være relevant at undersøge nærmere, hvorvidt det er kavitation eller tilfældige gasbobler, der detekteres i disse frekvensområder. Således kan det undgås, at der udsendes for mange falsk positive alarmer til patienten.

7.1.2 Karakteristiske frekvensområder som mulig indikator for kavitation i en LVAD-pumpe

7.1.2.1 Sammenligning med andre potentielle frekvensområder til detektion af kavitation

Som tidligere nævnt opstod der signifikant kavitation ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg, hvilket særligt kom til udtryk i frekvensområdet mellem 2000 Hz og 8000 Hz, hvor accelerationssignalet adskilte sig statistisk signifikant fra baseline (figur 12b).

At der ikke er fundet tidligere studier, der har undersøgt detektion af kavitation i en LVADpumpe ved anvendelse af vibrationsmålinger, gør det vanskeligt at understøtte dette projekts fund med tidligere fund. På baggrund heraf kan fundene i dette projekt blot sammenlignes med fund vedrørende vibrationsbaseret kavitationsdetektion i andre centrifugalpumper.

I forbindelse hermed ses det dog, at andre frekvensområder er fundet anvendelige som indikator for kavitationsfænomet i industrielle centrifugalpumper. Eksempelvis blev det, i studiet af Zhang N et al. (2015), fundet, at en stigning i signalstyrken i frekvensbåndet ved 10 - 25 kHz var det mest følsomme område ved indtræden af kavitation (37). Således rettes der her opmærksomhed på et samlet frekvensområde på samme vis som det gøres på baggrund af resultaterne fra forsøget i dette projekt. Dog er det fundet i et studie af Chudina M (2003), at stigningen i signalet ved en diskret frekvens på 147 Hz ligeledes var karakteristisk i tilfælde af kavitation i en centrifugalpumpe (50). I studiet af Cernetic J (2009) nævnes på samme vis en enkelt frekvens på 1850 Hz, hvor der observeres den største stigning i signalstyrken ved kavitation i pumpen (25).

Ovenstående tyder således på, at der er fundet forskellige frekvensområder, som kan fungere som indikatorer i forbindelse med detektion af kavitationsfænomenet. Dog er en fuldstændig sammenligning af de fundne frekvensområder ikke mulig, da støj og vibrationer der genereres af en centrifugalpumpe afhænger af dennes geometri, herunder størrelse og form, samt driftsforhold såsom hastighed og belastning (50).

7.1.2.2 Forskellige frekvensmønstre til detektion af kavitation og tromber i en LVADpumpe

Accelerometerbaseret detektion af andre fænomener i en LVAD-pumpe er fundet undersøgt i tidligere studier af Schalit I et al. (2018 + 2020 + 2022), der har fundet signalstyrkeændringer i den tredje harmoniske bølge som værende en specifik markør for trombehændelser (39,40,51). Med tanke herpå er det særdeles fordelagtigt, at der ikke fremkom en stigning i signalstyrken ved den tredje harmoniske bølge i dette projekt (figur 15a og 15b). Dette skyldes, at frekvensmønstret ved trombehændelser således ikke er identisk med det frekvensmønster, der fremkommer ved kavitationsfænomenet.

Dette vil være fordelagtigt i forbindelse med en eventuel telemedicinsk løsning. Dette skyldes, at ved en eventuel integrering af et accelerometer i en LVAD-pumpe, kan der differentieres i forbindelse med detektionen af de to problemstillinger; kavitation og trombehændelser. Således kan der udsendes forskellige alarmer ved detektion af de to forskellige fænomener på baggrund af de forskellige karakteristiske frekvensmønstre. Dette forekommer særdeles hensigtsmæssigt, da der skal reageres forskelligt på baggrund af de to alarmer. Reaktionen på kavitation kan være, at patienten indtager væske (52,53), mens reaktionen på en trombehændelse i LVAD-pumpen kan være regulering af antikoagulansbehandling (54,55).

7.2 Metodediskussion

7.2.1 Litteraturgennemgang

7.2.1.1 Bred versus specifik søgning i den strukturerede litteraturgennemgang

I den strukturerede litteraturgennemgang blev det valgt at søge bredt fremfor at søge på specifikke termer i fritekst søgningerne. I forbindelse hermed kan det overvejes om præcisionen ville være blevet øget, hvis der var søgt mere specifikt. Dog blev terminologierne søgt i forskellige kombinationer forinden udvælgelsen af søgetermerne for derved at undersøge niveauet af støj.

I den strukturerede litteraturgennemgang blev der eksempelvis søgt bredt på ordet *"ventricular assist*"* fremfor at søge specifikt på *"left ventricular assist*"* og *"ventricular assist device*"*. Dette på baggrund af at søgningen *"ventricular assist*"* ikke resulterede i et meget større antal hits sammenlignet med en søgning på *"left ventricular assist*"* or *"ventricular assist device*"* (404 hits). Derfor blev den brede søgning foretrukket, da risikoen for frasortering af relevante artikler således blev reduceret samtidig med, at niveauet af støj forblev acceptabelt.

7.2.1.2 Screeningsprocessen ved den strukturerede litteraturgennemgang

Alle studiers titel og abstract blev screenet af to gruppemedlemmer, og ved uenighed mellem disse personer løste et tredje gruppemedlem konflikten. Herved blev der sikret mest muligt objektivitet i screeningsprocessen og risikoen for eksklusion af relevante artikler blev reduceret.

Til fuldtekst screening blev artiklerne uddelegeret ligeligt blandt alle gruppens medlemmer. Det kan overvejes, hvorvidt processen var præget af subjektivitet samt risiko for at ekskludere relevante artikler. Dog blev inklusions- og eksklusionskriterier udarbejdet i fællesskab for at sikre konsensus, hvorfor det må formodes, at alle var indforstået med kriterierne under udvælgelsen af artikler.

7.2.2 Begrænsninger ved filtreringen af powerspektre

Signalbehandlingen i dette projekt blev udført på filtrerede powerspektre, hvor peaks ved de harmoniske frekvenser samt ved 50 Hz støj blev filtreret fra. Med dette valg blev undersøgelsen af inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet begrænset til de ikke-harmoniske frekvenser. Denne begrænsning kan findes uhensigtsmæssig, da Schalit I et al. (2018 + 2020), som tidligere nævnt, netop har fundet den tredje harmoniske bølge som værende en specifik markør for trombehændelser i en tilsvarende LVAD-pumpe (HVAD, HeartWare) (39,40). Frafiltrering af de harmoniske frekvenser har således betydet, at en eventuel specifik markør for kavitation ikke er blevet opdaget, hvis denne ligeledes fremkom ved en harmonisk frekvens. Da ingen, efter vores overbevisning, før har undersøgt frekvensmønstret under kavitationsforhold i en LVAD-pumpe blev det fundet relevant at starte med at undersøge det generelle signal og ikke specifikke frekvenser i dette projekt.

I det nyeste studie af Schalit I et al. (2022) finder de, at trombehændelser ligeledes fører til signalstyrkeændringer i de ikke-harmoniske frekvenser.

Ved at kombinere signalstyrkeændringer ved den tredje harmoniske frekvens med signalstyrkeændringer ved de ikke-harmoniske frekvenser kunne den positive prædiktive værdi for trombehændelser øges. (51)

I dette projekt er det vist, at signifikant kavitation fører til signalstyrkeændringer i de ikkeharmoniske frekvenser i frekvensområdet mellem 2000 - 8000 Hz. Som tidligere beskrevet medfører kavitation ikke signalstyrkeændringer i den tredje harmoniske bølge (figur 15a og 15b), hvilket er hensigtsmæssigt, da der således kan differentieres mellem frekvensmønstret ved kavitation og tromber. Dog medfører både kavitation og tromber tilsyneladende en ændring i signalstyrken i de ikke-harmoniske frekvenser. Derfor kunne det være relevant at undersøge, hvorvidt én eller flere af de harmoniske frekvenser kunne være en specifik markør for kavitation. På den måde kunne differentiering mellem tromber og kavitation blive lettere, hvilket ville have stor værdi i forbindelse med en eventuel telemedicinsk overvågning af disse hændelser.

I et studie af Abdulaziz AM et al. (2015) er frekvensmønstret ved en industriel centrifugalpumpe under kavitationsforhold blevet undersøgt. I den forbindelse findes signalstyrken ved grundfrekvensen at stige under kavitation, mens signalstyrken ved bladpasseringsfrekvensen, svarende til LVAD-pumpens fjerde harmoniske bølge, falder. (36) Da dette frekvensmønster er fundet på en anden pumpe end LVAD-pumpen, kan resultaterne dog ikke med sikkerhed overføres. Derfor kunne det være interessant at undersøge, hvorvidt dette frekvensmønster ligeledes fremkommer under kavitation i LVAD-pumpen.

7.2.3 Bonferroni korrigering

I dette forsøg blev der udført en statistisk test ved hver frekvens, der ikke var ændret til "NaN" (6822 frekvenser). Med et signifikansniveau på 0.05 ville der således være en risiko for, at der ved 341 frekvenser ville påvises en signifikant forskel mellem accelerationssignalerne ved de relative inlet tryk ved en tilfældighed. For at minimere denne risiko for type I fejl, hvor nulhypotesen fejlagtigt forkastes, blev der i forbindelse med databehandlingen i dette projekt anvendt Bonferroni korrigering. Anvendelsen af netop denne korrigeringsmetode beskrives i et studie af Armstrong RA (2014) som værende den mest foretrukne metode til justering af signifikansniveau, når der udføres et stort antal statistiske test. Dog retter Armstrong RA fokus på, at denne korrigering ikke skal anvendes ukritisk. Dette skyldes, at korrigeringen naturligt øger risikoen for type II fejl, hvor nulhypotesen fejlagtigt accepteres og en eventuel effekt således ikke opdages. (45) Derudover antages det ved Bonferroni korrigering, at der er uafhængighed i data, hvorfor anvendelsen af denne metode kan forekomme konservativ, hvis dette ikke er tilfældet (56).

På baggrund af ovenstående vil det i dette forsøg således betyde, at inlet trykkets effekt på signalstyrken af accelerationssignalet muligvis ikke påvises i visse frekvensområder, hvor det reelt havde en effekt. Ifølge Armstrong RA (2014) skal Bonferroni korrigering således kun anvendes, hvis målet med den statistiske test er at være så sikker på den påviste effekt som muligt (45). Dette blev vurderet at være tilfældet i dette forsøg grundet det store antal undersøgte frekvenser. Med det store antal frekvenser, ville der potentielt være

uhensigtsmæssigt mange frekvensområder, der ville skulle undersøges nærmere, fordi de blev tolket som værende statistisk signifikant forskellige fra baseline. På den måde ville det være vanskeligt at begrænse fremtidige undersøgelser til et overskueligt antal frekvensområder. På den måde blev det fundet relevant at prioritere sikkerheden for, at inlet trykket reelt havde en effekt på signalstyrken af accelerationssignalet ved de frekvenser, hvor det blev påvist. Dette kan også menes at kunne retfærdiggøres i og med, at der, trods Bonferroni korrigering, blev fundet en statistisk signifikant forskel i flere frekvensområder i dette projekt.

7.3 Overførbarhed

Da dette projekt, efter vores overbevisning, er det første til at undersøge accelerometerbaseret detektion af kavitation i en LVAD-pumpe er det nødvendigt, i udviklingsfasen, at udføre forsøg som i et in vitro setup af etiske årsager. Gennemførelsen af in vitro forsøg kan bidrage med indsamling og evaluering af data omkring accelerometerbaseret detektion af kavitation i LVAD-pumpen, førend potentielle in vivo forsøg foretages.

På baggrund af ovenstående blev det besluttet at gennemføre forsøget i dette projekt som et in vitro setup. Dog bør der i forbindelse med valget om gennemførelsen af et in vitro setup pointeres, at overførbarheden til det humane kredsløb naturligvis reduceres. I nedenstående præsenteres nogle af de væsentligste faktorer, der har nedsat overførbarheden.

7.3.1 Anvendelse af PVC-slanger i in vitro kredsløb

I det opbyggede in vitro kredsløb blev der anvendt PVC-slanger, på samme vis som i tidligere studier (36,57). Disse slanger, som er fremstillet i et hårdt og stift materiale, blev anvendt, til trods for at anvendelsen af silikoneslanger muligvis havde skabt mere overførbare forhold til det humane kredsløb. De mere overførbare forhold skyldes silikoneslangernes højere eftergivelighed. (58) Således kunne anvendelsen af silikoneslanger antages at være mere repræsentative for arterier og vener frem for PVC-slangerne. Dermed ikke sagt at silikoneslanger er direkte overførbare til vener og arterier.

PVC-slanger blev vurderet nødvendige at anvende i in vitro kredsløbet, da det blev observeret, at silikoneslangerne klappede sammen, førend der kunne opnås en tilstrækkelig reduktion af det relative inlet tryk, hvor kavitationsdannelse kunne opstå.

7.3.2 Anvendelse af vand i in vitro kredsløb

Af etiske og praktiske årsager blev det trods en nedsat overførbarhed til det humane kredsløb vurderet acceptabelt at anvende vand i in vitro kredsløbet. Foruden at højne overførbarheden til det humane kredsløb kunne anvendelsen af blod i in vitro kredsløbet have skabt mere gunstige forhold for kavitationsdannelsen. Dette sætter Ganushchak Y et al. (2020) fokus på i sit studie, hvor der også er anvendt vand til at undersøge kavitationsforhold i en centrifugal blodpumpe i et in vitro setup. (59) Problemstillingen bunder i, at blod indeholder mange gaskerner, hvilket faciliterer til en lettere forekomst af kavitation (59). Beslutningen om anvendelsen af vand i in vitro kredsløbet havde baggrund i, at udformning af forsøget bar præg af en eksplorativ tilgang. På baggrund heraf blev det således vurderet uetisk at anvende eksempelvis griseblod, da store mængder af dette materiale potentielt kunne være gået til spilde i gennemførelsen af pilotforsøg og ved dataindsamlingen.

Ligeledes blev anvendelsen af vand fundet acceptabel, da forsøgets formål var at undersøge accelerometerbaseret detektion af kavitationsfænomenet i en LVAD-pumpe. Således blev det ikke vurderet afgørende, hvorvidt der blev brugt vand eller griseblod så længe, der kunne skabes kavitation i kredsløbet, således detektionsmuligheden kunne undersøges. Yderligere gjorde anvendelsen af vand det muligt visuelt at observere og iagttage mikroboblerne i slangerne i kredsløbet.

7.3.3 Anvendelse af et statisk in vitro kredsløb

I dette projekt blev forsøget udført i et statisk in vitro kredsløb, hvorved der ikke indgik nogen former for pulserende elementer. I den humane krop vil hjerteslag eller respirationen potentielt kunne interagere med de accelerationssignaler, der måles i LVAD-pumpen. Det er beskrevet i andre studier, der har anvendt accelerometre til in vivo undersøgelse af hjertet. Her er det beskrevet, hvorledes signal filtrering har været nødvendig for at isolere hjertets signaler og dermed undgå interaktion med signaler genereret af eksempelvis respirationsbevægelser. (60–62)

Grundet anvendelse af et statisk in vitro kredsløb kan der, ud fra dette projekt, ikke drages nogle konklusioner om, hvorvidt pulserende elementer potentielt vil forstyrre accelerationssignalet fra pumpen. Således kan resultaterne ikke anvendes til at vurdere, hvorvidt filtrering af accelerationssignalet er nødvendig, og i så fald hvilken filtrering, der vil være bedst egnet. I dette projekt blev det dog fundet relevant at isolere vibrationer fra LVADpumpen fra andre faktorer, såsom pulserende elementer, da ønsket var at undersøge de pumperelaterede accelerationssignaler i forbindelse med kavitationsfænomenet.

7.4 Konklusion

På baggrund af dette projekt kan det konkluderes, at signifikant kavitation kan detekteres ved vibrationsmåling med et accelerometer. Frekvensområdet mellem 2000 Hz og 8000 Hz blev fundet anvendeligt til dette formål grundet en signifikant stigning i signalstyrken af accelerationssignalet ved et relativt inlet tryk på -600 mmHg i dette område. Forsøgets resultater indikerer endvidere, at et accelerometer ligeledes kan anvendes til detektion af begyndende kavitation. Dette gør sig særligt gældende i frekvensområdet omkring 12000 Hz samt mellem 1600 Hz og 1700 Hz, hvor der blev set en gennemgående signifikant ændring i signalstyrken af accelerationssignalet ved de relative inlet tryk mellem - 300 mmHg og -600 mmHg.

7.5 Perspektivering

På længere sigt vil det være fordelagtigt at udføre dette forsøg in vivo, eksempelvis i en gris, for at undersøge, hvorvidt der kan opnås lignende resultater indenfor accelerometerbaseret detektion af kavitation i LVAD-pumpen i et sådan setup. På den måde vil det kunne undersøges, hvordan resultaterne opnået in vitro eventuelt påvirkes af faktorer, der er overførbare til den humane krop.

Førend det vil være meningsfuldt at udføre et in vivo studie kan der med fordel først udføres flere in vitro forsøg for at klarlægge nogle af de fortsat ubesvarede spørgsmål.

Det vil være værdifuldt for det videre arbejde indenfor dette problemfelt at undersøge de frekvensområder, der blev identificeret i dette projekt, nærmere. Derudover vil det være værdifuldt at undersøge de harmoniske frekvenser for at klarlægge, hvorvidt en specifik markør for kavitation er mulig at identificere ved disse frekvenser.

Det vil samtidig være fordelagtigt at få klarlagt, hvorvidt accelerometeret reelt kan anvendes til at detektere begyndende kavitation. Dette vil have betydning for den værdi, accelerometerbaseret detektion af kavitationsfænomenet på sigt ville kunne få i klinisk praksis.

Dette projekt blev udarbejdet på en HeartWare LVAD-pumpe fra firmaet Medtronic. I 2021 overgik Aarhus Universitetshospital dog til en HeartMate 3 LVAD-pumpe fra firmaet Abbott (63). Derfor kunne det være relevant at udføre dette forsøg på en HeartMate 3 for at undersøge, hvorvidt lignende resultater kan opnås med denne type LVAD-pumpe.

Referencer

- 1. Danske Regioner, Sundheds- og Ældreministeriet, og Kommunernes Landsforening. Hjertesvigt [Internet]. Sundhed.dk. [henvist 21. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-kar/tilstande-ogsygdomme/hjertesvigt/
- 2. Boesgaard S. Hjerteinsufficiens [Internet]. Pro.medicin.dk. [henvist 21. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318192
- 3. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, m.fl. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 29. december 2021;28(15):1682–90.
- Hjerteforeningen. HjerteTal [Internet]. Hjerteforeningen. [henvist 21. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://hjerteforeningen.shinyapps.io/HjerteTal/?_inputs_&ag-CVD=%22national%22&varCVD=%22v2%22&oCVD=%22d8%22&bar=%22cvd%22&year=%222018 %22
- 5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;03(01):7.
- Danmarks statistik. Markant flere ældre i fremtiden [Internet]. Danmarks Statistik. [henvist 20. september 2021]. Tilgængelig hos: https://www.dst.dk/da/Statistik/nyt/NytHtml?cid=26827
- 7. Dansk Center for Organdonation. Ventelister [Internet]. organdonor.dk. [henvist 21. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://organdonor.dk/organdonation-i-tal/ventelister/
- 8. U.S Department of Health & Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network- Data [Internet]. optn.transplant. [henvist 21. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://optn.transplant.hrsa.gov/data/
- 9. Eurotransplant. Eurotransplant Statistics Report Library [Internet]. statistics.eurotransplant.org. [henvist 21. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=
- 10. Aleksova N, Chih S. The Role of Durable Left Ventricular Assist Devices in Advanced Heart Failure: Would My Patient Benefit? Can J Cardiol. april 2017;33(4):540–3.
- 11. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS. Survival on the Heart Transplant Waiting List: Impact of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device as Bridge to Transplant. Ann Thorac Surg. september 2014;98(3):830–4.
- 12. LaRose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design Concepts and Principle of Operation of the HeartWare Ventricular Assist System. ASAIO J. juli 2010;56(4):285–9.
- 13. HeartWare. HeartWare HVAD System Patient Manual [Internet]. 2018. Tilgængelig hos: https://www.soscoeur.fr/wp-content/uploads/2018/08/Heartware-HVAD-Patient-manual.pdf
- 14. Fukamachi K, Shiose A, Massiello A, Horvath DJ, Golding LAR, Lee S, m.fl. Preload Sensitivity in Cardiac Assist Devices. Ann Thorac Surg. januar 2013;95(1):373–80.
- 15. Salamonsen RF, Mason DG, Ayre PJ. Response of Rotary Blood Pumps to Changes in Preload and Afterload at a Fixed Speed Setting Are Unphysiological When Compared With the Natural Heart: THOUGHTS AND PROGRESS. Artif Organs. marts 2011;35(3):E47–53.
- 16. LaCombe P, Tariq MA, Lappin SL. Physiology, Afterload Reduction. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [henvist 21. februar 2022].

Tilgængelig hos: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493174/

- 17. Martonik H. American Nurse. Caring for patients with a left ventricular assist device [Internet]. maj 2017 [henvist 28. februar 2022]; Tilgængelig hos: https://www.myamericannurse.com/caring-patients-left-ventricular-assist-device/
- 18. Watanabe K, Stöhr EJ, Akiyama K, Watanabe S, González-Alonso J. Dehydration reduces stroke volume and cardiac output during exercise because of impaired cardiac filling and venous return, not left ventricular function. Physiol Rep. juni 2020;8(11).
- 19. Stöhr EJ, González-Alonso J, Pearson J, Low DA, Ali L, Barker H, m.fl. Dehydration reduces left ventricular filling at rest and during exercise independent of twist mechanics. J Appl Physiol. september 2011;111(3):891–7.
- 20. The Heart Foundation. THE IMPORTANCE OF WATER [Internet]. 2019 [henvist 28. februar 2022]. Tilgængelig hos: https://theheartfoundation.org/2019/03/08/the-importance-of-water/
- 21. Jing T, Cheng Y, Wang F, Bao W, Zhou L. Numerical Investigation of Centrifugal Blood Pump Cavitation Characteristics with Variable Speed. Processes. 4. marts 2020;8(3):293.
- 22. Kolla KR, Maltais S, Pereira NL, Chaliki HP. Microbubbles in the Aorta and Left Ventricle of a Patient with a Left Ventricular Assist Device: A Unique Presentation of Pump Thrombosis Leading to Urgent Surgery. Cureus. 11. april 2018;
- 23. Zuin M, Rigatelli G, Braggion G, Bacich D, Nguyen T. Cavitation in left ventricular assist device patients: a potential early sign of pump thrombosis. Heart Fail Rev. november 2020;25(6):965–72.
- 24. Palaniswamy C, Garg J, Dutta T, Shah A, Gass A, Lanier GM. Cavitation phenomenon: A Novel Echocardiographic Finding in Pump Thrombosis. J Card Fail. november 2014;20(11):874–5.
- 25. Černetič J. The use of noise and vibration signals for detecting cavitation in kinetic pumps. Proc Inst Mech Eng Part C J Mech Eng Sci. 1. juli 2009;223(7):1645–55.
- 26. Smith M. Useful information on pump cavitation [Internet]. 2022 [henvist 11. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://www.michael-smith-engineers.co.uk/resources/usefulinfo/pump-cavitation
- 27. Bansal A, Akhtar F, Zwintscher NP, Bansal A, Verma A, Sabharwal V. Massive air embolism resulting in ischemic stroke after left ventricular assist device implantation. J Card Surg. november 2019;34(11):1393–5.
- 28. Dimitrov K, Riebandt J, Haberl T, Wiedemann D, Simon P, Laufer G, m.fl. High-Intensity Transient Signals in the Outflow Graft and Thrombosis of a HeartWare Left Ventricular Assist Device. Ann Thorac Surg. marts 2016;101(3):e83–5.
- 29. Piccione W. Left ventricular assist device implantation: short and long-term surgical complications. J Heart Lung Transplant. august 2000;19(8):S89–94.
- Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, m.fl. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. J Heart Lung Transplant. februar 2019;38(2):114–26.
- 31. Černetič J, Čudina M. Estimating uncertainty of measurements for cavitation detection in a centrifugal pump. Measurement. august 2011;44(7):1293–9.
- 32. Al-Obaidi AR. Experimental Investigation of the Effect of Suction Valve Opening on the Performance and Detection of Cavitation in the Centrifugal Pump Based on Acoustic Analysis Technique. Arch Acoust. 2019;

- 33. Al-Obaidi AR. Experimental comparative investigations to evaluate cavitation conditions within a centrifugal pump based on vibration and acoustic analyses techniques. Arch Acoust. 2020;
- Mousmoulis G, Anagnostopoulos J, Papantonis D. A Review of Experimental Detection Methods of Cavitation in Centrifugal Pumps and Inducers. Int J Fluid Mach Syst. 31. marts 2019;12(1):71–88.
- 35. Al-Obaidi AR. Detection of Cavitation Phenomenon within a Centrifugal Pump Based on Vibration Analysis Technique in both Time and Frequency Domains. Exp Tech. juni 2020;44(3):329–47.
- 36. Abdulaziz AM, Kotb A. Detection of pump cavitation by vibration signature. Aust J Mech Eng. 4. maj 2017;15(2):103–10.
- 37. Zhang N, Yang M, Gao B, Li Z. Vibration Characteristics Induced by Cavitation in a Centrifugal Pump with Slope Volute. Shock Vib. 2015;2015:1–10.
- 38. Ali Hajnayeb, Razieh Azizi, Afshin Ghanbarzadeh, Maziar Changizian. Vibration-based cavitation detection in centrifugal pumps. DIAGNOSTYKA. 2017.
- 39. Schalit I, Espinoza A, Pettersen FJ, Thiara APS, Karlsen H, Sørensen G, m.fl. Accelerometer Detects Pump Thrombosis and Thromboembolic Events in an In vitro HVAD Circuit. ASAIO J. september 2018;64(5):601–9.
- 40. Schalit I, Espinoza A, Pettersen FJ, Snartland S, Ringdal MAL, Hoel TN, m.fl. Detection of Thromboembolic Events and Pump Thrombosis in HeartWare HVAD Using Accelerometer in a Porcine Model. ASAIO J. januar 2020;66(1):38–48.
- 41. Lund H, redaktør. Litteratursøgning. I: Håndbog i litteratursøgning og kritisk læsning: redskaber til evidensbaseret praksis. 1. udg., 1. opl. København: Munksgaard; 2014. s. 39–87.
- 42. HeartWare Inc. HeartWare HVAD System, Instructions for Use [Internet]. 2017 [henvist 23. november 2021]. Tilgængelig hos: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100047S090D.pdf
- 43. Munson BR, Rothmayer AP, Oklishi TH, Huebsch WW, redaktører. Fundamentals of fluid mechanics. 2. udgave. Wiley; 2013.
- 44. Wuxi Xinjiuyang Machinery Manufacturing Co., Ltd. The process of cavitation [Internet]. Wuxi Xinjiuyang Machinery Manufacturing Co., Ltd. [henvist 27. april 2022]. Tilgængelig hos: http://m.dk.wxxjypump.com/info/the-process-of-cavitation-41734928.html
- 45. Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. Ophthalmic Physiol Opt. september 2014;34(5):502–8.
- 46. Askew J. Centrifugal pumps: avoiding cavitation. World Pumps. juli 2011;2011(7–8):34–9.
- 47. National Instruments. Measuring Vibration with Accelerometers [Internet]. ni.com. [henvist 12. november 2021]. Tilgængelig hos: https://www.ni.com/dadk/innovations/white-papers/06/measuring-vibration-with-accelerometers.html
- 48. Wire Chemist. Vapor Pressure of Water from 0 °C to 100 °C [Internet]. Wire Chemist. [henvist 4. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://www.wiredchemist.com/chemistry/data/vaporpressure?fbclid=IwAR1QfGxh6iZ3QUAvehPugP1OI-mjx9gruXeBoK77w1bl-DhX7ZrOCeb5CCM
- 49. Hansen AW. Lufttryk [Internet]. Den Store Danske. [henvist 10. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://denstoredanske.lex.dk/lufttryk
- 50. Chudina M. Noise as an indicator of cavitation in a centrifugal pump. Acoust Phys. juli

2003;49(4):463-74.

- Schalit I, Espinoza A, Pettersen FJ, Skulstad H, Fosse E, Fiane AE, m.fl. Improved Detection Of Thromboembolic Complications In Left Ventricular Assist Device By Novel Accelerometer-Based Analysis. ASAIO J. 19. januar 2022;Publish Ahead of Print.
- 52. Gross C, Schima H, Schlöglhofer T, Dimitrov K, Maw M, Riebandt J, m.fl. Continuous LVAD monitoring reveals high suction rates in clinically stable outpatients. Artif Organs. juli 2020;44(7):E251–62.
- 53. Sen A, Larson JS, Kashani KB, Libricz SL, Patel BM, Guru PK, m.fl. Mechanical circulatory assist devices: a primer for critical care and emergency physicians. Crit Care Lond Engl. 25. juni 2016;20(1):153.
- 54. Bartoli CR, Ailawadi G, Kern JA. Diagnosis, Nonsurgical Management, and Prevention of LVAD Thrombosis. J Card Surg. november 2013;29(1):83–94.
- 55. Blitz A. Pump thrombosis-A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. Ann Cardiothorac Surg. september 2014;3(5):450–71.
- 56. McDonald JH. Multiple comparisons [Internet]. Handbook of Biological Statistics. [henvist 18. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://www.biostathandbook.com/multiplecomparisons.html
- 57. Sénage T, Février D, Michel M, Pichot E, Duveau D, Tsui S, m.fl. A Mock Circulatory System to Assess the Performance of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices (LVADs): Does Axial Flow Unload Better Than Centrifugal LVAD? ASAIO J. marts 2014;60(2):140–7.
- Curtis J, Klykken P. A Comparative Assessment of Three Common Catheter Materials [Internet]. 2008 [henvist 6. maj 2022]. Tilgængelig hos: https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.521.7260&rep=rep1&type= pdf
- Ganushchak YM, Körver EP, Maessen JG. Is there a "safe" suction pressure in the venous line of extracorporeal circulation system? Perfusion. september 2020;35(6):521–8.
- 60. Grymyr OJHN, Nguyen ATT, Tjulkins F, Espinoza A, Remme EW, Skulstad H, m.fl. Continuous monitoring of cardiac function by 3-dimensional accelerometers in a closed-chest pig model. Interact Cardiovasc Thorac Surg. november 2015;21(5):573– 82.
- Wajdan A, Krogh MR, Villegas-Martinez M, Halvorsen PS, Grymyr OJ, Elle OJ, m.fl. Monitoring cardiac function by accelerometer – detecting start systole from the acceleration signal makes additional ECG recordings for R-peak detection redundant. I: 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Berlin, Germany: IEEE; 2019. s. 4922–5.
- 62. Krogh MR, Halvorsen PS, Grymyr OJHN, Bergsland J, Elle OJ, Fosse E, m.fl. Continuous Estimation of Acute Changes in Preload Using Epicardially Attached Accelerometers. IEEE Trans Biomed Eng. juli 2021;68(7):2067–75.
- 63. Abbott. HeartMate 3 LVAD [Internet]. [henvist 7. december 2021]. Tilgængelig hos: https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices/heartmate-3/about.html

Bilag

Indholdsfortegnelse

Bilag 1 Problemanalysen Teknologien Left Ventricular Assist Device	1 1
Bilag 2 MATLAB scripts	2
Powerspektrum i 3D waterfall plot	2
Test af normalfordeling	3
Beregning og statistisk analyse af powerspektre	7
Plot med GAMPT-målingerne	10
Bilag 3 Rådata plots	13

Bilag 1 Problemanalysen

Dette bilag 1 er udarbejdet af denne gruppe i et tidligere projekt; Detektion af tromber i en Left Ventricular Assist Device ved anvendelse af accelerometri - Et eksperimentelt forsøg.

Teknologien Left Ventricular Assist Device

Der er i tidens løb udviklet flere generationer af LVAD-pumper. De nyeste udgaver fungerer som en kontinuerlig gennemstrømningspumpe (billede 1). Disse LVAD's fungerer ved, at en inlet-kanal indopereres i patientens venstre ventrikelvæg, hvorigennem blod fra ventriklen føres ned i pumpen. LVAD'en er en centrifugalpumpe, der består af et pumpehus, hvori der er et roterende pumpehjul, som skaber et kontinuerligt blodflow. Fra pumpehuset pumpes blodet således videre til aorta via en outlet-kanal for til sidst at blive pumpet ud i kredsløbet. (1) Der opereres en ledning fra LVAD'en gennem huden på patienten, som forbinder pumpen til en ekstern kontrolenhed. Patienten bærer hele tiden kontrolenheden og to tilkoblede batterier i et mavebælte eller i en taske. Den eksterne kontrolenhed har til formål at overvåge pumpefunktionen, hvilket gøres ud fra parametrene pumpehastighed og strømforbrug. Ud fra disse parametre estimeres et flow (L/min). (2)



Billede 1: Patient med en LVAD-pumpe (HeartWare) fra Medtronic samt et nærbillede af pumpen (3).

Referencer

1. Levine A, Gass A. Third-Generation LVADs: Has Anything Changed? Cardiol Rev. november 2019;27(6):293–301.

2. DeVore AD, Patel PA, Patel CB. Medical Management of Patients With a Left Ventricular Assist Device for the Non-Left Ventricular Assist Device Specialist. JACC Heart Fail. september 2017;5(9):621–31.

3. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, m.fl. Use of an Intrapericardial, Continuous-Flow, Centrifugal Pump in Patients Awaiting Heart Transplantation. Circulation. 22. maj 2012;125(25):3191–200.

Bilag 2 MATLAB scripts

```
Powerspektrum i 3D waterfall plot
```

```
clear; clc; close all;
files=dir('*.txt');
null=[];
for i=1:length(files(:,1))
   eval(['data1=importdata(files(i).name)']); %Data importeres
   data Run=data1.data; %Struct laves om til matrix
   acc Run=data Run(:,2); %Accelerometer data udtrækkes
   [Pxx,f]=pwelch(acc Run, 25000, 12500, 25000, 25000);
   k=366:360:12500;
   R=40;
       for j=[-R+1:R]
       Pxx(k+j)=nan;
       end
   k ny=50:40:100;
   R 2=40;
       for j=[-R 2+1:R 2]
       Pxx(k ny+j)=nan;
       end
   k ny ny=120:120:12500;
       for j=[-20:20]
       Pxx(k ny ny+j)=nan;
       end
      null(i,:)=Pxx;
   S(i)=str2double(regexp(files(i).name(2:3), '\d*', 'Match')); %Her trækkes
   en sektion ud
   Tryk(i) = str2double(reqexp(files(i).name(4:8), '\d*', 'Match')); %Her
   trækkes tal fra plads 4 til 8
end
waterfall(f,0,mean(10*log10(null(Tryk==0,:))));
hold on
waterfall(f,100,mean(10*log10(null(Tryk==100,:)));
hold on
waterfall(f,200,mean(10*log10(null(Tryk==200,:))));
hold on
waterfall(f, 300, mean(10*log10(null(Tryk==300,:))));
hold on
waterfall(f,400,mean(10*log10(null(Tryk==400,:))));
hold on
waterfall(f,500,mean(10*log10(null(Tryk==500,:))));
hold on
waterfall(f,600,mean(10*log10(null(Tryk==600,:))));
set(gca,'yTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
xlim([0 12500]);
xlabel('Frekvens (Hz)');
ylabel('Relativt inlet tryk (mmHg)', 'Rotation',-80);
zlabel('Power (dB)');
```

```
title('Powerspektrum af accelerationssignaler');
colorbar
colormap hsv
zlim([-80 -35]);
```

Test af normalfordeling

```
clear; clc; close all;
files=dir('*.txt');
null=[];
for i=1:length(files(:,1))
   eval(['data1=importdata(files(i).name)']); %Data importeres
   data Run=data1.data; %Struct laves om til matrix
   acc Run=data Run(:,2); %Accelerometer data udtrækkes
   [Pxx,f]=pwelch(acc Run, 5000, 2500, 25000, 25000);
   f f=f'
   k=366:360:12500;
   R = 40;
       for j=[-R+1:R]
       Pxx(k+j) = nan;
       end
   k ny=50:40:100;
   R 2=40;
       for j=[-R 2+1:R 2]
       Pxx(k ny+j)=nan;
       end
   k ny ny=120:120:12500;
       for j=[-20:20]
       Pxx(k ny ny+j)=nan;
       end
      null(i,:)=Pxx;
   S(i)=str2double(regexp(files(i).name(2:3),'\d*','Match')); %Her trækkes
   en sektion ud
   Tryk(i)=str2double(regexp(files(i).name(4:8),'\d*','Match')); %Her
   trækkes tal fra plads 4 til 8
end
fig=figure;
[f 3800, index 3800]=find(f f==3800); %Indexplads for 3800 Hz findes
%Signalstyrken ved 3800 Hz for hver gentagelse af de undersøgte relative
inlet tryk udtrækkes
power 3800 0=10*log10(null(Tryk==0,index 3800));
power 3800 100=10*log10(null(Tryk==100, index 3800));
power 3800 200=10*log10(null(Tryk==200, index 3800));
power 3800 300=10*log10(null(Tryk==300, index 3800));
power 3800 400=10*log10(null(Tryk==400, index 3800));
power 3800 500=10*log10(null(Tryk==500, index 3800));
power 3800 600=10*log10(null(Tryk==600, index 3800));
%Signalstyrken ved 3800 Hz for hver gentagelse plottes for hver af de
undersøgte relative inlet tryk
```

```
subplot(3,1,1);
xvalue 0=1;
x = xvalue 0 + ones (1, length (power 3800 0));
scatter(x 0, power 3800 0, '+');
hold on
xvalue 1=2;
x 1 = xvalue 1*ones(1,length(power 3800 100));
scatter(x 1,power 3800 100,'+');
hold on
xvalue 2=3;
x 2 = xvalue 2 \times ones(1, length(power 3800 200));
scatter(x 2,power 3800 200, '+');
hold on
xvalue 3=4;
x 3 = xvalue 3*ones(1,length(power 3800 300));
scatter(x 3,power 3800 300,'+');
hold on
xvalue 4=5;
x 4 = xvalue 4*ones(1,length(power 3800 400));
scatter(x 4, power 3800 400, '+');
hold on
xvalue 5=6;
x 5 = xvalue 5 \times (1, length(power 3800 500));
scatter(x 5,power 3800 500,'+');
hold on
xvalue 6=7;
x 6 = xvalue 6*ones(1,length(power 3800 600));
scatter(x 6,power 3800 600, '+');
hold on
vlim([-75 -55]);
xlim([0.7 7.2]);
title('3800 Hz', 'FontWeight', 'normal')
set(gca,'xTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(gca,'xTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
[f 5900, index 5900]=find(f f==5900); %Indexplads for 5900 Hz findes
%Signalstyrken ved 5900 Hz for hver gentagelse af de undersøgte relative
inlet tryk udtrækkes
power 5900 0=10*log10(null(Tryk==0,index 5900));
power 5900 100=10*log10(null(Tryk==100, index 5900));
power 5900 200=10*log10(null(Tryk==200, index 5900));
power 5900 300=10*log10(null(Tryk==300, index 5900));
power 5900 400=10*log10(null(Tryk==400, index 5900));
power 5900 500=10*log10(null(Tryk==500, index 5900));
power 5900 600=10*log10(null(Tryk==600, index 5900));
```

%Signalstyrken ved 5900 Hz for hver gentagelse plottes for hver af de undersøgte relative inlet tryk

```
subplot(3, 1, 2);
xvalue 0 0=1;
x 0 0 = xvalue 0 0*ones(1,length(power 5900 0));
scatter(x 0 0, power 5900 0, '+');
hold on
xvalue 1 1=2;
x 1 1 = xvalue 1 1*ones(1,length(power 5900 100));
scatter(x_1_1,power_5900 100, '+');
hold on
xvalue 2 2=3;
x 2 2 = xvalue 2 2*ones(1,length(power 5900 200));
scatter(x 2 2,power 5900 200, '+');
hold on
xvalue 3 3=4;
x 3 3 = xvalue 3 3*ones(1,length(power 5900 300));
scatter(x_3_3,power_5900 300,'+');
hold on
xvalue 4 4=5;
x 4 4 = xvalue 4 4*ones(1,length(power 5900 400));
scatter(x 4 4,power 5900 400, '+');
hold on
xvalue 5 5=6;
x 5 5 = xvalue 5 5*ones(1,length(power 5900 500));
scatter(x_5_5,power_5900_500,'+');
hold on
xvalue 6 6=7;
x 6 6 = xvalue 6 6*ones(1,length(power 5900 600));
scatter(x 6 6,power 5900 600, '+');
hold on
vlim([-75 -55]);
xlim([0.7 7.2]);
title('5900 Hz', 'FontWeight', 'normal')
set(gca,'xTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(gca,'xTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
[f 8000, index 8000]=find(f f==8000); %Indexplads for 8000 Hz findes
%Signalstyrken ved 8000 Hz for hver gentagelse af de undersøgte relative
inlet tryk udtrækkes
power 8000 0=10*log10(null(Tryk==0,index 8000));
power 8000 100=10*log10(null(Tryk==100, index 8000));
power 8000 200=10*log10(null(Tryk==200, index 8000));
power 8000 300=10*log10(null(Tryk==300,index 8000));
power 8000 400=10*log10(null(Tryk==400, index 8000));
power 8000 500=10*log10(null(Tryk==500, index 8000));
power 8000 600=10*log10(null(Tryk==600, index 8000));
%Signalstyrken ved 8000 Hz for hver gentagelse plottes for hver af de
undersøgte relative inlet tryk
subplot(3,1,3);
```

```
xvalue 0 0 0=1;
x_0_0_0 = xvalue_0_0 * ones(1, length(power_8000_0));
scatter(x 0 0 0, power 8000 0, '+');
hold on
xvalue 1 1 1=2;
x 1 1 1 = xvalue 1 1 1*ones(1,length(power 8000 100));
scatter(x 1 1 1,power 8000 100,'+');
hold on
xvalue 2 2 2=3;
x 2 2 2 = xvalue 2 2 2*ones(1,length(power 8000 200));
scatter(x 2 2 2,power 8000 200, '+');
hold on
xvalue 3 3 3=4;
x 3 3 3 = xvalue 3 3 3*ones(1,length(power_8000_300));
scatter(x_3_3_3,power 8000 300,'+');
hold on
xvalue 4 4 4=5;
x 4 4 4 = xvalue 4 4 4*ones(1,length(power 8000 400));
scatter(x 4 4 4, power 8000 400, '+');
hold on
xvalue 5 5 5=6;
x 5 5 5 = xvalue 5 5 5*ones(1,length(power 8000 500));
scatter(x 5 5 5,power 8000 500,'+');
hold on
xvalue 6 6 6=7;
x 6 6 6 = xvalue 6 6 6*ones(1,length(power 8000 600));
scatter(x 6 6 6, power 8000 600, '+');
title('8000 Hz', 'FontWeight', 'normal')
set(gca,'xTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(gca,'xTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
ylim([-75 -55]);
xlim([0.7 7.2]);
han=axes(fig,'visible','off');
han.Title.Visible='on';
han.XLabel.Visible='on';
han.YLabel.Visible='on';
ylabel(han, 'Power (dB)', 'FontWeight', 'bold');
xlabel(han, 'Relativt inlet tryk (mmHg)', 'FontWeight', 'bold');
sgtitle('Fordeling af signalstyrke værdier ved forskellige
frekvenser', 'FontSize', 13, 'FontWeight', 'bold');
```

```
Beregning og statistisk analyse af powerspektre
```

```
clear; clc; close all;
files=dir('*.txt');
null=[];
for i=1:length(files(:,1))
   eval(['data1=importdata(files(i).name)']); %Data importeres
   data Run=data1.data; %Struct laves om til matrix
   acc Run=data Run(:,2); %Accelerometer data udtrækkes
   [Pxx,f]=pwelch(acc Run,25000,12500,25000,25000);
  %Fjernelse af peaks
  k=366:360:12500;
  R=40;
       for j=[-R+1:R]
       Pxx(k+j)=nan;
       end
   k ny=50:40:100;
   R 2=40;
       for j=[-R 2+1:R 2]
       Pxx(k ny+j)=nan;
       end
   k ny ny=120:120:12500;
       for j=[-20:20]
      Pxx(k ny ny+j)=nan;
       end
      null(i,:)=Pxx;
   S(i)=str2double(reqexp(files(i).name(2:3), '\d*', 'Match')); %Her trækkes
   en sektion ud
   Tryk(i) = str2double(regexp(files(i).name(4:8), '\d*', 'Match')); %Her
   trækkes tal fra plads 4 til 8
end
%ANOVA
for i=1:length(f)
   [p(i)]=anoval(10*log10(null(:,i)),Tryk',"off");
end
%T-test mellem baseline og de relative inlet tryk (mmHg)
for q=1:length(f)
[h 2 p 2(q)]=ttest2(10*log10(null(Tryk==0,q)),10*log10(null(Tryk==100,q)),
'Alpha',0.000007);
[h 3 p 3(q)]=ttest2(10*log10(null(Tryk==0,q)),10*log10(null(Tryk==200,q)),
'Alpha',0.000007);
[h 4 p 4(q)]=ttest2(10*log10(null(Tryk==0,q)),10*log10(null(Tryk==300,q)),
'Alpha',0.000007);
[h 5 p 5(q)]=ttest2(10*log10(null(Tryk==0,q)),10*log10(null(Tryk==400,q)),
'Alpha',0.000007);
[h 6 p 6(q)]=ttest2(10*loq10(null(Tryk==0,q)),10*loq10(null(Tryk==500,q)),
'Alpha',0.000007);
[h 7 p 7(q)]=ttest2(10*log10(null(Tryk==0,q)),10*log10(null(Tryk==600,q)),
'Alpha',0.000007);
end
```

```
%Antal p-værdier<0.000007 i hele frekvensdomænet
[sig_p,index]=find(p<0.000007);
[sig_p_2,index_2]=find(p_2<0.000007);
[sig_p_3,index_3]=find(p_3<0.000007);
[sig_p_4,index_4]=find(p_4<0.000007);
[sig_p_5,index_5]=find(p_5<0.000007);
[sig_p_6,index_6]=find(p_6<0.000007);
[sig_p_7,index_7]=find(p_7<0.000007);</pre>
```

%Antal p-værdier<0.000007 i det lavfrekvente

```
[P_lav, index_lav]=find(index>=500 & index<=1700);
[P_lav2, index_lav2]=find(index_2>=500 & index_2<=1700);
[P_lav3, index_lav3]=find(index_3>=500 & index_3<=1700);
[P_lav4, index_lav4]=find(index_4>=500 & index_4<=1700);
[P_lav5, index_lav5]=find(index_5>=500 & index_5<=1700);
[P_lav6, index_lav6]=find(index_6>=500 & index_6<=1700);
[P_lav7, index_lav7]=find(index_7>=500 & index_7<=1700);</pre>
```

%Antal p-værdier<0.000007 i det højfrekvente

```
[P_high, index_high]=find(index>=11925 & index<=12500);
[P_high2, index_high2]=find(index_2>=11925 & index_2<=12500);
[P_high3, index_high3]=find(index_3>=11925 & index_3<=12500);
[P_high4, index_high4]=find(index_4>=11925 & index_4<=12500);
[P_high5, index_high5]=find(index_5>=11925 & index_5<=12500);
[P_high6, index_high6]=find(index_6>=11925 & index_6<=12500);
[P_high7, index_high7]=find(index_7>=11925 & index_7<=12500);</pre>
```

```
%Antal p-værdier<0.000007 ved den tredje harmoniske bølge
[P_tre, index_tre]=find(index>=155 & index<=205);
[P_tre2, index_tre2]=find(index_2>=155 & index_2<=205);
[P_tre3, index_tre3]=find(index_3>=155 & index_3<=205);
[P_tre4, index_tre4]=find(index_4>=155 & index_4<=205);
[P_tre5, index_tre5]=find(index_5>=155 & index_5<=205);
[P_tre6, index_tre6]=find(index_6>=155 & index_6<=205);
[P_tre7, index_tre7]=find(index_7>=155 & index_7<=205);</pre>
```

```
%Eksempel på plot af powerspektre ved den tredje harmoniske bølge
fig=figure;
subplot(2,2,[1,2]);
plot(f,mean(10*log10(null(Tryk==0,:))));
hold on
plot(f,mean(10*loq10(null(Tryk==100,:))),'color','r');
hold on
plot(f,mean(10*log10(null(Tryk==200,:))),'color',[0.9290 0.6940 0.1250]);
hold on
plot(f,mean(10*log10(null(Tryk==300,:))),'color',[0.4940 0.1840 0.5560]);
hold on
plot(f,mean(10*log10(null(Tryk==400,:))),'color',[0.4660 0.6740 0.1880]);
hold on
plot(f,mean(10*log10(null(Tryk==500,:))),'color',[0.3010 0.7450 0.9330]);
hold on
plot(f,mean(10*log10(null(Tryk==600,:))),'color',[0.6350 0.0780 0.1840]);
```

```
%xlim([0 12500]);
%xlim([500 1700]);
%xlim([11925 12500]);
xlim([155 205]); ylim([-80 -20]);
ylabel('Power (dB)', 'FontWeight', 'bold');
legend({'Baseline';'-100 mmHg';'-200 mmHg';'-300 mmHg';'-400 mmHg';'-500
mmHg';'-600 mmHg'});
%Eksempel på plot med resultaterne fra den statistiske analyse af accele-
rationssignalet ved den tredje harmoniske bølge
subplot(2,2,[3,4]);
plot(0, 'k.');
hold on
plot(f(index 3),2,'.','color',[0.9290 0.6940 0.1250]);
hold on
plot(f(index 4),3,'.','color',[0.4940 0.1840 0.5560]);
hold on
plot(f(index 5),4,'.','color',[0.4660 0.6740 0.1880]);
hold on
plot(f(index 6),5,'.','color',[0.3010 0.7450 0.9330]);
hold on
plot(f(index 7), 6, '.', 'color', [0.6350 0.0780 0.1840]);
hold on
plot(f(index),7,'.','color','k');
colororder({'k', 'k'})
yyaxis left
set(gca,'yTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(qca,'yTickLabel',{'-100','-200','-300','-400','-500','-600','ANOVA'});
legend ({'p<0.000007'});</pre>
%xlim([0 12500]);
%xlim([500 1700]);
%xlim([11925 12500]);
xlim([155 205]);
ylim([0.5 8.3]);
ylabel('Relativt inlet tryk (mmHg)', 'FontWeight', 'bold');
yyaxis right
set(gca,'yTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(gca,'yTickLabel', {'0','0','0','0','0','0','0'});
%set(gca,'yTickLabel',{'0','1','2','6','12','37','333'});
%set(gca,'yTickLabel', {'0', '6', '2', '17', '26', '64', '182'});
%set(gca,'yTickLabel',{'0','8','7','27','42','2648','5086'});
ylabel('Antal af frekvenser med p<0.000007')</pre>
ylim([0.5 8.3]);
han=axes(fig,'visible','off');
han.Title.Visible='on';
han.XLabel.Visible='on';
xlabel(han, 'Frekvens (Hz)', 'FontWeight', 'bold');
%sgtitle('Powerspektrum og statistisk analyse af accelerationssignaler i
frekvensområdet 500 - 1700 Hz', 'FontSize', 13, 'FontWeight', 'bold');
%sgtitle('Powerspektrum og statistisk analyse af accelerationssignaler i
frekvensområdet 11925 - 12500 Hz', 'FontSize', 13, 'FontWeight', 'bold');
sqtitle('Powerspektrum og statistisk analyse af accelerationssignaler ved
den tredje harmoniske bølge', 'FontSize', 13, 'FontWeight', 'bold');
```

Plot med GAMPT-målingerne

Eksempel på beregning af det gennemsnitlige antal mikrobobler på inlet siden ved baselinemålingerne og dertilhørende statistisk analyse clear; clc; close all;

```
Mean null=zeros(10,7);
22
%Inlet - Antal mikrobobler
% Antal mikrobobler ved baseline
data1a=xlsread('r1 0 baseline.xlsx');
R1 0=data1a(:,2);
Mean null(1,1) = mean(R1 0);
data2a=xlsread('r2 0 baseline.xlsx');
R2 0=data2a(:,2);
Mean null(2,1) = mean(R2 0);
data3a=xlsread('r3 0 baseline.xlsx');
R3 0=data3a(:,2);
Mean null(3, 1) = mean(R3 0);
data4a=xlsread('r4 0 baseline.xlsx');
R4 0=data4a(:,2);
Mean null(4,1) = mean(R4 0);
data5a=xlsread('r5 0 baseline.xlsx');
R5 0=data5a(:,2);
Mean null(5,1)=mean(R5 0);
data6a=xlsread('r6 0 baseline.xlsx');
R6 0=data6a(:,2);
Mean null(6, 1) = mean(R6 0);
data7a=xlsread('r7 0 baseline.xlsx');
R7 0=data7a(:,2);
Mean_null(7,1) = mean(R7_0);
data8a=xlsread('r8 0 baseline.xlsx');
R8 0=data8a(:,2);
Mean null((8, 1) = mean(R8 0);
data9a=xlsread('r9 0 baseline.xlsx');
R9 0=data9a(:,2);
Mean null(9,1)=mean(R9 0);
data10a=xlsread('r10 0 baseline.xlsx');
R10 0=data10a(:,2);
Mean null(10,1) = mean(R10 0);
```

%% %t-test

```
[h_1 p_1]=ttest2(Mean_null(:,1),(Mean_null(:,2)),'Alpha',0.05);
[h_2 p_2]=ttest2(Mean_null(:,1),(Mean_null(:,3)),'Alpha',0.05);
[h_3 p_3]=ttest2(Mean_null(:,1),(Mean_null(:,4)),'Alpha',0.05);
[h_4 p_4]=ttest2(Mean_null(:,1),(Mean_null(:,5)),'Alpha',0.05);
[h_5 p_5]=ttest2(Mean_null(:,1),(Mean_null(:,6)),'Alpha',0.05);
[h 6 p 6]=ttest2(Mean_null(:,1),(Mean_null(:,7)),'Alpha',0.05);
```

Plot med gennemsnittet af antal mikrobobler

clear; clc; close all;

```
% Inlet - Gennemsnittet af antal mikrobobler
Mean inlet An-
tal=[28.9810;80.1000;92.1517;92.9238;88.5714;70.7033;37.7915];
SD inlet Antal=[11.5390;7.7543;5.9981;7.1333;8.5972;15.5486;14.6500];
% Outlet - Gennemsnittet af antal mikrobobler
Mean outlet An-
tal=[8.0333;43.2714;65.6398;74.6952;68.7381;49.2392;96.7630];
SD outlet Antal=[4.4747;9.7749;8.1960;11.8015;15.0591;22.2084;14.7900];
figure(1)
plot(Mean inlet Antal, '-ro', 'LineWidth', 0.8)
hold on
plot(Mean outlet Antal, '-bo', 'LineWidth', 0.8)
set(gca,'xTick',[1 2 3 4 5 6 7 8]);
set(gca,'xTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
hold on
errorbar(1:7, Mean inlet Antal, SD inlet Antal, 'r', 'LineWidth', 0.8, 'lin-
estyle', 'none');
hold on
errorbar(1:7, Mean outlet Antal, SD outlet Antal, 'b', 'LineWidth', 0.8, 'lin-
estyle', 'none');
xlim([0.9 7.3])
legend('Mean inlet', 'Mean outlet', 'SD inlet', 'SD outlet')
box off
ylabel('Antal mikrobobler per sekund', 'FontWeight', 'bold')
xlabel('Relativt inlet tryk (mmHg)', 'FontWeight', 'bold')
title('Antal af mikrobobler')
ylim([0 120]);
```

Plot med gennemsnitsvolumen af mikrobobler

% Inlet - Gennemsnitsvolumen af mikrobobler Mean_inlet_volumen=[3.4206;27.1259;66.2293;115.3046;132.1203;104.0557;572.0988]; SD inlet volumen=[2.8269;12.2545;21.5554;46.5731;72.1544;82.0164;1300.59];

%Uden SD ved det relative inlet tryk på -600 mmHg

```
Mean_inlet_volu-
men1=[3.4206;27.1259;66.2293;115.3046;132.1203;104.0557;572.0988];
SD inlet volumen1=[2.8269;12.2545;21.5554;46.5731;72.1544;82.0164;0];
```

% Outlet - Gennemsnitsvolumen af mikrobobler

```
Mean_outlet_volu-
men=[0.5430;2.2365;5.8709;11.8710;13.2890;12.1889;39480.4014];
SD_outlet_volumen=[1.0669;1.4150;2.4564;6.8661;9.5307;29.5402;43876.9468];
```

%Uden inlet tryk på -600 mmHg

```
Mean_outlet_volumen1=[0.5430;2.2365;5.8709;11.8710;13.2890;12.1889];
SD_outlet_volumen1=[1.0669;1.4150;2.4564;6.8661;9.5307;29.5402;0];
```

```
fig=figure;
figure(2)
plot(Mean inlet volumen, '-ro', 'LineWidth', 0.8)
hold on
plot(Mean outlet volumen, '-bo', 'LineWidth', 0.8)
set(gca,'xTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(gca,'xTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
legend('Mean inlet', 'Mean outlet')
xlabel('Relativt inlet tryk (mmHg)', 'FontWeight', 'bold')
ylabel('Volumen per sekund (nL)', 'FontWeight', 'bold'),
sqtitle('Volumen af mikrobobler', 'FontSize', 14, 'FontWeight', 'bold')
box off
figure(3)
plot(Mean inlet volumen1, '-ro', 'LineWidth', 0.8)
hold on
plot(Mean outlet volumen, '-bo', 'LineWidth', 0.8)
hold on
set(gca,'xTick',[1 2 3 4 5 6 7]);
set(gca,'xTickLabel',{'Baseline','-100','-200','-300','-400','-500','-
600'});
errorbar(1:7, Mean inlet volumen1, SD inlet volumen1, 'r', 'Lin-
eWidth',0.8,'linestyle','none');
hold on
errorbar(1:7, Mean outlet volumen, SD outlet volumen1, 'b', 'Lin-
eWidth',0.8,'linestyle','none');
ylim([0 600]);
box off
```



Bilag 3 Rådata plots







