Katholieke Universiteit Leuven
Faculteit Toegepaste Wetenschappen
Departement Werktuigkunde
Afdeling PMA
Celestijnenlaan 300B, B-3001 LEUVEN (Heverlee), België
Tel: 016 / 32 24 80 Fax: 016 / 32 29 87

Geluidsdiagnose van mechanische kunsthartkleppen ter voorkoming van trombose

Promotoren :
Prof. dr. ir. Sas
Prof. dr. Flameng

Assessoren :
Prof. dr. ir. Desmet
Prof. dr. ir. Vander Sloten

06EP18

Eindwerk, voorgedragen tot het bekomen van de graad van Burgerlijk Ingenieur
door

Korijn Defever
Nele Famaey

Production Engineering
Machine Design
Automation

Productietechnieken
Machinebouw
Automatisering

© Copyright by K.U.Leuven

Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotoren en de auteurs is overnemen, copiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de K.U.Leuven, Dept. Werktuigkunde, Afdeling PMA, Celestijnenlaan 300B, B-3001 Heverlee (België), tel. 016/322480.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor is vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, toestellen, schakelingen en programma's voor industrieel nut en voor inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Samenvatting

Mechanische kunsthartkleppen produceren een hoogfrequent klikgeluid bij elke impact van de klepblaadjes tegen de behuizing. Afzetting van trombotisch materiaal op de klepblaadjes heeft een wijziging van het dynamisch gedrag van de klep, en dus een verandering van het klepgeluid tot gevolg. Akoestische analyse van het signaal kan bijgevolg dienen als diagnosemethode om een aanwijzing te geven over de functionaliteit van een kunsthartklep, zodat patiënten gerichter medicatie kunnen innemen.

Dit eindwerk behandelt de verbetering van de acquisitiemethode van het klepsignaal, alsook de aanpassing en aanvulling van de detectiealgoritmes van de diagnosemethode. Het ontwikkelde softwareprogramma ALPHA (AcousticaL Prosthetic Heart valve Analyzer) integreert deze beide functies in één applicatie. Enkele in vitro en in vivo experimenten dienen ter validatie van de vernieuwde methode en het programma.

Voorwoord

Deze vijf jaar hebben ons heel wat kennis bijgebracht over wetenschap en techniek, meerbepaald ook over de technologische vooruitgang in de medische wereld. Het maken van dit eindwerk heeft het toegepaste aspect van onze studies op een zeer aangename en leerrijke manier vorm gegeven. Wij hopen dat we hiermee, hoe beperkt ook, toch enige bijdrage tot deze vooruitgang hebben kunnen leveren.

Een eindwerk maak je beslist niet alleen, en daarom willen we in de eerste plaats Dr. Bart Meuris bedanken, voor de steun en hulp die hij ons is geweest, en ook onze promotor Prof. Sas en begeleider Paul Bielen, voor de goede raad en opvolging doorheen het jaar. Zeker willen we ook Kristof Reyniers bedanken, voor de enorme hulp en nuttige tips tijdens onze metingen op proefdieren.

Veel leesplezier!

Lijst van gebruikte symbolen

$ALPHA$:	AcousticaL Prosthetic Heart valve Analyzer
bpm:	Beats per minute (hartritme)
f_{Nyq}:	Nyquist frequentie (Hz)
f_s:	Sample frequentie (Hz)
m:	Massa (kg)
t:	Tijd (s)
τ :	Tijdsverschuiving (s)
$\psi(t)$:	Moederwavelet (V)
ω :	Hoeksnelheid (rad/s)
A_c:	Asynchroniteit van de sluitingskliks (-)
A_o:	Asynchroniteit van de openingskliks (-)
CWT:	Continue Wavelet Transformatie (V)
DWT:	Discrete Wavelet Transformatie (V)
E_c:	Energie-inhoud van de sluitingskliks (V^2)
E_o:	Energie-inhoud van de openingskliks (V^2)
FDF:	Frequential Diagnostic Function (-)
GUI:	Graphical User Interface
H:	Percentage scharniergeluiden in het signaal (%)
HDF:	Hoog Doorlaat Filter
LDF:	Laag Doorlaat Filter
LMS:	Least Mean Squares
N_c:	Aantal sluitingskliks (-)
N_h:	Aantal scharniergeluiden (-)
N_o:	Aantal openingskliks (-)
$NLMS$:	Normalized Least Mean Squares
O:	Percentage openingskliks in het signaal (%)
$PHVD$:	Prosthetic Heart Valve Diagnostic tool
PSD:	Power spectral density, Vermogensfrequentiespectrum (V^2)
RLS:	Recusive Least Squares
S_c:	Verschuiving van de spectrale piek van de sluitingskliks (-)
S_o:	Verschuiving van de spectrale piek van de openingskliks (-)
SNR:	Signal to Noise Ratio, signaal-ruisverhouding
$STFT$:	Short Time Fourier Transform (V)
TDF:	Temporal Diagnostic Function (-)
U:	Elektrische spanning (V)
$\sum$:	Som
$\int$:	Integraal

Inhoudsopgave

Samenvatting **ii**

Voorwoord **iii**

Lijst van gebruikte symbolen **iv**

1 Inleiding **1**

2 Literatuurstudie **3**
2.1 Inleiding . . . 3
2.2 Hartkleppen . . . 3
2.2.1 Anatomie . . . 3
2.2.2 Klepvervanging . . . 4
2.2.3 Monitoren van kunsthartkleppen . . . 7
2.3 Akoestische analyse . . . 8
2.3.1 Aard van het signaal . . . 8
2.3.2 Vroeger onderzoek aan andere instituten . . . 9
2.3.3 Vroeger onderzoek aan KULeuven . . . 12
2.4 Doelstellingen . . . 13
2.4.1 Verbetering van de acquisitie . . . 13
2.4.2 Automatisatie van de analyse . . . 14
2.4.3 Verbetering van de detectiealgoritmes . . . 14
2.5 Besluit . . . 17

3 Verbetering van de acquisitie **18**
3.1 Inleiding . . . 18
3.2 Bestaande methode en apparatuur . . . 18
3.2.1 Bestaande meetopstelling en meetmethode . . . 18
3.2.2 Microfoons voor de signaalacquisitie . . . 20
3.2.3 Overige hardware onderdelen . . . 21
3.2.4 Parameters van signaalacquisitie . . . 22
3.3 Nieuwe methode en apparatuur . . . 24
3.3.1 Meetpc en meetkaart . . . 24
3.3.2 Meetmethode . . . 24
3.3.3 Nieuwe meetopstelling en meetmethode . . . 28
3.4 Ruisonderdrukking . . . 28
3.4.1 Eenkanaalsruisonderdrukking . . . 29
3.4.2 Tweekanaalsruisonderdrukking . . . 33
3.5 Besluit . . . 38

4 Diagnosemethode en implementatie **39**
4.1 Inleiding . . . 39
4.2 Tijdsanalyse . . . 40
4.2.1 Theorie . . . 40
4.2.2 Implementatie . . . 43
4.3 Frequentie-analyse . . . 47
4.3.1 Theorie . . . 47
4.3.2 Implementatie . . . 50
4.4 Tijd-frequentie-analyse . . . 52
4.4.1 Theorie . . . 52
4.4.2 Implementatie . . . 54
4.5 Diagnostische functie . . . 57
4.6 Software . . . 59
4.7 Besluit . . . 61

5 Toepassingen **62**
5.1 Inleiding . . . 62
5.2 In vitro toepassing: De Thrombotester . . . 62
5.2.1 Inleiding en achtergrond . . . 62
5.2.2 Materiaal en methoden . . . 64
5.2.3 Resultaten en bespreking . . . 65
5.2.4 Besluit . . . 70
5.3 In vivo toepassing: schapenmodel 89 . . . 72
5.3.1 Inleiding . . . 72
5.3.2 Materialen en methode . . . 73
5.3.3 Resultaten en bespreking . . . 73
5.3.4 Evaluatie van de klep van schaap 89 . . . 85
5.3.5 Besluit . . . 86
5.4 In vivo toepassing: schapenmodel 185, 186 en 461 . . . 87
5.4.1 Inleiding . . . 87
5.4.2 Materialen en methoden . . . 87
5.4.3 Resultaten en bespreking . . . 88
5.4.4 Besluit . . . 96
5.5 Klinische toepassing . . . 97

6 Algemeen besluit **98**

Bibliografie **99**

A Matlabfiles **103**

B Toelichting ALPHA **122**

C Handleiding ALPHA **125**
C.1 Introduction . . . 126
C.2 How to install ALPHA . . . 126
C.3 How to use ALPHA . . . 127
C.4 Program details . . . 127

Lijst van figuren

2.1 Pompwerking 4
2.2 Stroming bloed 4
2.3 Anatomie 5
2.4 Verschillende mechanische kunsthartkleppen 6
2.5 Trombo-embolische problemen 7
2.6 Typisch klepsignaal 8
2.7 PHVD 15

3.1 Meetopstelling 19
3.2 Meetmethode 20
3.3 Karakteristieken oude en nieuwe microfoon 21
3.4 Voorbeeld van een klepsignaal(1) 23
3.5 Voorbeeld van een klepsignaal(2) 23
3.6 Eerste opstelling stethoscoop 25
3.7 Verbeterde opstelling stethoscoop 25
3.8 Toestel voor continue metingen(1) 27
3.9 Toestel voor continue metingen(2) 27
3.10 Toestel voor continue metingen(3) 27
3.11 Vernieuwde meetopstelling 28
3.12 Ongefilterd signaal 30
3.13 Gefilterd signaal 30
3.14 Instelling van de bandpassfilter 31
3.15 NLMS-algoritme 34
3.16 Meetmethode voor tweekanaalsruisonderdrukking 36
3.17 Input d 37
3.18 Input x 37
3.19 Resultaat 37

4.1 Tijdssignaal 40
4.2 Detailbeeld van een tijdssignaal 42
4.3 Histogram van de asynchroniteit van de sluitingskliks 42
4.4 Thresholds 44
4.5 Classificatie-algoritme 46
4.6 Spectrum 48
4.7 Spectrale subtractie 51
4.8 Spectrogram 53
4.9 Discrete wavelet transformatie(1) 55
4.10 Discrete wavelet transformatie(2) 55
4.11 DWT van een klik 56
4.12 Voorstelling van de volledige boomstructuur 57

4.13 Flowchart ALPHA 60

5.1 Thrombotester(1) 63
5.2 Thrombotester(2) 63
5.3 Thrombotester met microfoons 64
5.4 Meetopstelling 65
5.5 Bileaflet- en trileaflet-klep 66
5.6 Fingerprint klepsignaal 67
5.7 Evolutie van O en H 67
5.8 Evolutie van de histogrammen 68
5.9 Evolutie van het tijdssignaal 68
5.10 Ongefilterde spectrum van het klepsignaal 69
5.11 Detail van het ongefilterde spectrum van het klepsignaal 70
5.12 Spectrum van het klepsignaal(1) 70
5.13 Spectrum van het klepsignaal(2) 71
5.14 Klepsignaal(1) 74
5.15 Klepsignaal(2) 74
5.16 Histogrammen schaap 89 76
5.17 Asynchroniteiten openingskliks schaap 89 77
5.18 Asynchroniteiten sluitingskliks schaap 89 77
5.19 Gevonden openingskliks schaap 89 78
5.20 Frequentiespectrum schaap 89, week 8 79
5.21 Frequentiespectrum schaap 89, week 10 80
5.22 Frequentiespectrum schaap 89, week 11 80
5.23 Frequentiespectrum schaap 89, week 13 81
5.24 Frequentiespectrum schaap 89, week 15 81
5.25 Compare volledige signaal schaap 89 83
5.26 Compare openingskliksschaap 89 83
5.27 Compare sluitingskliks schaap 89 83
5.28 Evolutie volledige signaal schaap 89 84
5.29 Evolutie openingskliks schaap 89 84
5.30 Evolutie sluitingskliks schaap 89 84
5.31 Geëxplanteerde klep van schaap 89 85
5.32 Asynchroniteiten openingskliks schaap 185 89
5.33 Asynchroniteiten sluitingskliks schaap 186 89
5.34 Asynchroniteiten openingskliks schaap 461 90
5.35 Frequentiespectrum schaap 185, week 10 91
5.36 Frequentiespectrum schaap 185, week 11 91
5.37 Frequentiespectrum schaap 186, week 6 93
5.38 Frequentiespectrum schaap 186, week 10 93
5.39 Frequentiespectrum schaap 186, week 11 94
5.40 Frequentiespectrum schaap 186, week 18 94
5.41 Frequentiespectrum schaap 461, week 1 95
5.42 Frequentiespectrum schaap 461, week 4 95
5.43 Frequentiespectrum schaap 461, week 5 96

Lijst van tabellen

3.1 Tweekanaalsruisonderdrukking 35

4.1 Parameters tijdsanalyse 47

5.1 Overzicht van de drie besproken schapen 87

Hoofdstuk 1

Inleiding

Voor patiënten met een disfunctie van één van hun natuurlijke hartkleppen is een klepvervanging vaak de enige oplossing. Tot op heden zijn het nog steeds voornamelijk mechanische kunsthartkleppen die hiervoor in aanmerking komen. Deze kleppen bieden ten opzichte van andere, biologische klepprothesen voordelen zoals een lange levensduur en zeer goede mechanische sterkte. Het grote gevaar is echter de reële kans op trombosering van deze kleppen als reactie op het inbrengen van een niet-biologisch, lichaamsvreemd materiaal in het bloed. De trombo-embolische implicaties hiervan zijn vaak levensbedreigend. Hierom dienen patiënten met een mechanische kunsthartklep levenslang anticoagulerende medicatie te nemen, met allerlei nevenwerkingen tot gevolg.
Het toedienen van deze anticoagulerende medicatie gebeurt preventief, omdat er tot op heden geen afdoende methode bestaat om beginnende kleptromboses op tijd op te sporen. Indien dit wel mogelijk zou zijn, zou de patiënt gerichter en bijgevolg minder medicatie kunnen innemen. Het vroegtijdig opsporen van tromboses zou ook de mortaliteit ten gevolge van trombo-embolische implicaties doen dalen.

Mechanische kunsthartkleppen produceren bij elke klepslag een uitgesproken klikgeluid, door impact van de klepblaadjes tegen de behuizing. Een significante wijziging van de klepeigenschappen, door accumulatie van trombi op de klep of door weefselovergroei, zal een wijziging van de trillingsmodes van de structuur en bijgevolg ook een verandering van het klepgeluid teweegbrengen. De idee dat dit geluid, bij sommige patiënten zelfs duidelijk hoorbaar, een indicatie kan geven over de functionaliteit van de klep, bestaat reeds langere tijd en is al meerdere malen onderzocht. Toch is hieruit nog nooit een klinische toepassing gegroeid.

Eén van de redenen hiervoor is de moeilijke acquisitie, door de zwakke en zeer variabele aard van het signaal, vaak in een ruimte met veel storend omgevingsgeluid. Een groot gedeelte van de variabiliteit van het signaal is bovendien inherent aan het klepgeluid zelf, waardoor het zelfs bij goede acquisitie zeer moeilijk is een éénduidige en kwantitatieve analysemethode te vinden om de toestand van de klep te diagnosticeren. De bestaande detectiealgoritmes zijn onvoldoende robuust en weinig gebruiksvriendelijk.

Er is bijgevolg nood aan een repeteerbare en betrouwbare meetmethode en signaalverwerking om reeds bij de signaalacquisitie zoveel mogelijk variabiliteit uit te sluiten. Na een uitgebreide literatuurstudie in hoofdstuk 2 over de aard van het

klepsignaal en de bevindingen van vroegere onderzoeken, bespreekt het derde hoofdstuk van dit eindwerk de verbeteringen en wijzigingen aangebracht aan de huidige meetmethode. In de vernieuwde methode is zoveel mogelijk getracht aan deze eis van repeteerbaarheid en betrouwbaarheid te voldoen.
Verbetering en aanvulling van de bestaande detectiealgoritmes vormt de volgende stap naar de klinische bruikbaarheid van de geluidsdiagnose op kunsthartkleppen. Hoofdstuk 4 gaat in op de vernieuwde analysemethode en bespreekt ook het ontwikkelde softwareprogramma dat zowel de signaalacquisitie en verwerking, als de analysemethode integreert in één gebruiksvriendelijke applicatie. Zowel bij de vernieuwde analysemethode als bij de concrete implementatie ervan in de ontwikkelde software, is weer de nadruk gelegd op het zoveel mogelijk uitschakelen van de variabiliteit, door automatisatie en kwantitatief maken van het proces.

Tot slot bespreekt het vijfde hoofdstuk enkele concrete toepassingen ter validatie van de nieuwe acquisitie- en analysemethode, zowel in vitro als in vivo. Hieruit volgen de voornaamste conclusies over de klinische bruikbaarheid van het ontwikkelde softwareprogramma, en welke richting toekomstig onderzoek naar deze geluidsdiagnose op kunsthartkleppen nog moet uitgaan.

Hoofdstuk 2

Literatuurstudie

2.1 Inleiding

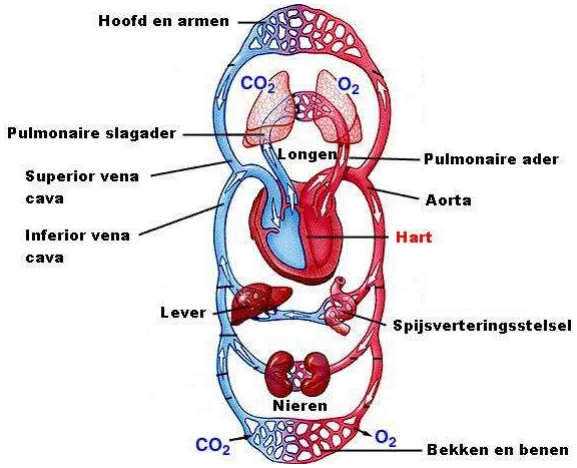
Om het onderwerp van het eindwerk te situeren, start dit hoofdstuk met een inleiding over hartkleppen en hartklepprothesen. Een volgende paragraaf gaat dieper in op het idee van de akoestische analyse van mechanische kunsthartkleppen en het onderzoek dat hierover reeds is gevoerd. De laatste paragraaf overloopt de concrete doelstellingen die dit eindwerk beoogt. De uitwerking van deze doelstellingen vormt het onderwerp van de volgende hoofdstukken.

2.2 Hartkleppen

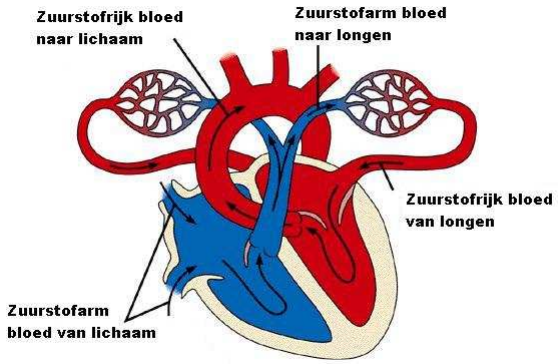
2.2.1 Anatomie

Het hart is een holle spier die door ritmische samentrekking bloed door het lichaam pompt. Het is een uiterst gespecialiseerd orgaan met vier afzonderlijke, door kleppen gescheiden kamers. Samen vormen deze kamers twee pompen die een in serie geschakelde, maar verder gescheiden long- en lichaamscirculatie op gang houden. Figuur 2.1 geeft een voorstelling van het hart en de pompwerking doorheen de verschillende onderdelen van het lichaam.

De pompwerking van het hart bestaat uit het samentrekken van de spieren van het hart en het openen en sluiten van de hartkleppen onder invloed van drukverschillen. Hierbij is de functie van de kleppen het voorkomen van het terugstromen van het bloed. De kleppen bestaan uit materiaal van het endocard, de eerste laag van de hartwand. De geluiden die het hart produceert zijn afkomstig van het openen en sluiten van de hartkleppen. Het zuurstofrijk bloed, dat uit de longen terugvloeit naar het hart komt terecht in het linker atrium (linker hartboezem), zie figuur 2.2 en figuur 2.3. Vandaar stroomt het langs de *mitralisklep* naar het sterk gespierde linker ventrikel (linker hartkamer). Door samentrekking van de linker ventrikelwand stroomt het bloed via de *aortaklep* uit het hart naar de aorta of grote lichaamsslagader. Na een circuit door het lichaam te hebben gemaakt arriveert het nu zuurstofarme bloed in de rechter hartboezem. Daar vloeit het langs de *tricuspidalisklep* naar de rechter hartkamer en wordt bij de volgende contractie van het hart langs de *pulmonalisklep* naar de longslagader geperst tot in de longen, waar de zuurstofuitwisseling plaatsvindt [1].



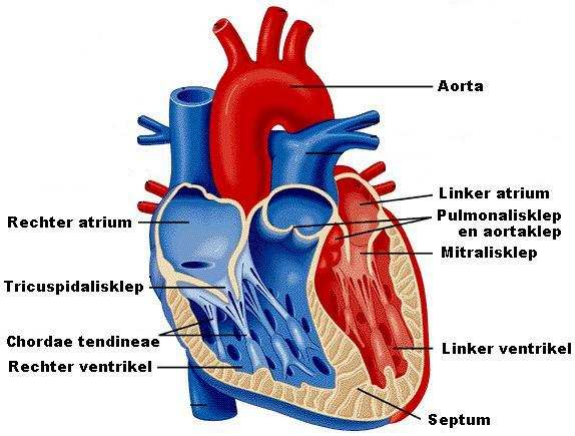
Figuur 2.1: Pompwerking
Het hart en haar pompwerking om het bloed doorheen het hele lichaam te pompen.



Figuur 2.2: Stroming bloed
De stroming van het bloed doorheen het hart.

2.2.2 Klepvervanging

Het disfunctioneren van een hartklep kan verschillende oorzaken hebben. In de eerste plaats kan een slecht werkende klep veroorzaakt worden door slijtage. Met de verdere veroudering van de bevolking zal deze oorzaak in de toekomst uiteraard nog toenemen. Andere oorzaken van defecten zijn onder meer infecties, aangeboren hartafwijkingen en traumatische klepletsels. De gevolgen van een defect aan een hartklep zijn onder te verdelen in twee groepen. In de eerste plaats kunnen er vernauwde kleppen ontstaan, ook wel *klepstenose* genaamd. Daarnaast kan het ook zijn dat de kleppen niet meer voldoende sluiten, waardoor het bloed gedurende de verschillende fasen van de hartcyclus in de verkeerde richting kan stromen. Dit verschijnsel wordt ook wel *klepinsufficiëntie* genaamd. Om hierop volgend hartfalen te vermijden, is een vervanging van de aangetaste klep met behulp van een hartklepprothese noodzakelijk. Wereldwijd voeren chirurgen per jaar gemiddeld 100.000 klepvervangingen uit. Op Gasthuisberg zijn dit er ongeveer 400 per jaar [2].



Figuur 2.3: Anatomie
Inwendige anatomie van het hart.

Er bestaan verschillende types hartklepprothesen, opgedeeld in biologische en mechanische kleppen. Hieronder volgt een opsomming van de mogelijkheden voor klepvervanging.

1. **Xenogreffen:** Een eerste mogelijkheid voor klepvervanging is een xenogreffe. Xenogreffen zijn dierlijke kleppen, aortakleppen afkomstig van varkens, of kleppen vervaardigd uit runderpericard. Het voordeel van een dergelijke klep is het feit dat ze bestaat uit biologisch weefsel. Hierdoor lokt het minder snel een stollingsreactie bij het bloed uit, in tegenstelling tot een mechanische klep (zie verder), waardoor toedienen van anticoagulantia (antistollingsmiddelen) niet nodig is. Nadeel is echter dat het materiaal dood biologisch weefsel is, waardoor het onderhevig is aan verschillende vormen van slijtage, zoals verkalking en degeneratie. Vandaar dat dit type klep slechts 10 tot 15 jaar functioneel blijft en bijgevolg enkel bruikbaar is bij patiënten ouder dan 70 jaar.

2. **Homogreffen (allogreffen):** Een andere mogelijkheid voor een biologische klep is een homogreffe, of donorklep. Dit is een klep afkomstig van een overleden persoon of een transplant-hart. Ook hier is weer geen anticoagulans nodig. Deze kleppen hebben bovendien een betere durabiliteit op langere termijn. De nadelen zijn de beperkte beschikbaarheid en de technisch complexe implantatietechniek. In sommige gevallen wordt vroegtijdige slijtage vastgesteld door immunologische afstotingsreacties. Vandaar dat ook deze klep enkel bruikbaar is bij patiënten ouder dan 70 jaar.

3. **Mechanische kunsthartkleppen:** Ondanks de opkomst van de biologische alternatieven gebeurt het overgrote deel van de huidige klepvervangingen nog steeds door mechanische kunsthartkleppen. Patiënten jonger dan 70 jaar komen namelijk niet in aanmerking voor de biologische klepprothesen. Hierdoor zijn 60% van alle kleppen die per jaar in de Verenigde Staten vervangen worden, mechanische kleppen. In Europa komt dit neer op ongeveer 75.000 mechanische hartklepimplantaties per jaar.

Mechanische hartkleppen bestaan er in een grote verscheidenheid en hebben reeds een evolutie van meer dan vijftig jaar doorgemaakt. Figuur 2.4 toont een aantal verschillende types kleppen. Het meest gebruikte type tegenwoordig is de bileaflet-klep. Deze kleppen, met twee klepblaadjes, zijn opgebouwd uit pyrolitisch koolstof, een zeer hard materiaal, wat ze uiterst slijtvast maakt. Het geheel is ondergebracht in een metalen behuizing, waarop vaak een netwerk in Dacron is aangebracht, waarmee de chirurg het geheel kan vastnaaien aan het omliggende weefsel. Recenter is de trileaflet-klep, met drie klepblaadjes. Het is echter de bileaflet-klep die in dit eindwerk voornamelijk aan bod zal komen, omdat deze in het overgrote deel van de gevallen gebruikt wordt.

Figuur 2.4: Verschillende mechanische kunsthartkleppen
Evolutie van de verschillende mechanische kunsthartkleppen. 1 en 2 zijn oudere 'ball-in-cage' modellen, 3 is een 'tilting-disc' model. 4 toont de bileaflet-klep die vandaag de dag gebruikt wordt, en 5 toont een nieuwe, nog niet in de klinische praktijk gebrachte trileaflet-klep.

Mechanische hartkleppen hebben een aantal belangrijke voordelen. Zo ondervinden de huidige ingeplante kleppen geen hinder van mechanische slijtage en vertonen zij zeer goede hemodynamische karakteristieken. Bovendien zijn deze kleppen continu beschikbaar. Helaas vertonen deze kunstmatige kleppen ook een groot nadeel. Het inplanten van kunstmatige hartkleppen betekent het in contact brengen van het inwendige van de patiënt met een vreemd materiaal. Ondanks de vrij goede biocompatibiliteit van pyrolitisch koolstof reageert het menselijk lichaam hierop door vorming van littekenweefsel en komt het bloed-coagulatiesysteem in actie, wat de vorming van bloedklonters (trombi) induceert aan het oppervlak van de klep. Het gevaar van deze bloedklonters is dat ze kunnen accumuleren en uitgroeien tot grotere trombotische aggregaten die de functie van de klep kunnen hinderen. Bovendien kunnen kleine klonters loskomen van het klepoppervlak en in de bloedbaan terechtkomen (embolisatie), wat ernstige beschadiging aan organen tot gevolg kan hebben. Om deze *trombo-embolische* problemen te vermijden krijgen patiënten met kunstmatige hartkleppen continu preventief anticoagulantia of bloedverdun-

ners (heparine) toegediend, met vele complicaties tot gevolg. In figuur 2.5 zijn een aantal foto's opgenomen van kleppen met littekenweefsel of bloedklonters.

Figuur 2.5: Trombo-embolische problemen
Mechanische hartkleppen met overgroeiing van littekenweefsel of aanwezigheid van bloedklonters.

Ook het mechanisch falen is niet uit te sluiten bij mechanische hartkleppen. De gebruikte materialen werken onder vrij bijzondere omstandigheden in een zeer agressief milieu, waarbij ze gedurende hun hele levensduur gemiddeld 60 tot 90 keer per minuut moeten openen en sluiten. Dit stelt bijzondere eisen aan het materiaal, zeker en vast wat betreft vermoeiingseigenschappen, aangezien het ontstaan van kleine breuken of scheurtjes reeds fataal kan zijn. Vooral in het verleden was dit het grote probleem bij mechanische hartkleppen. Toch lijkt het voorlopig dat de nieuwere kleppen beter bestand zijn tegen mechanisch falen.

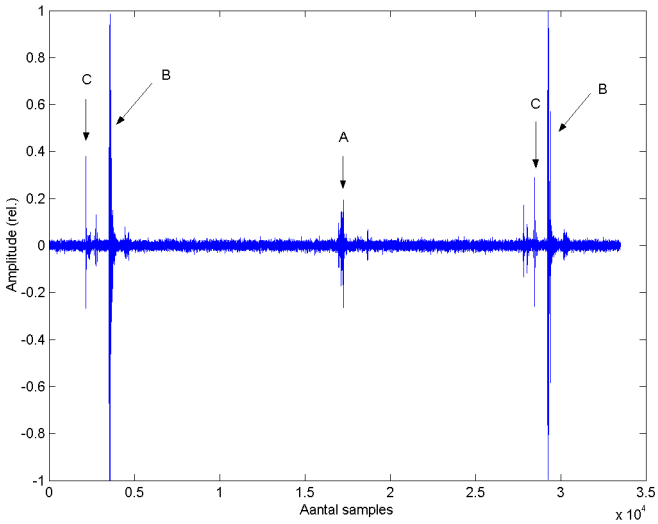
2.2.3 Monitoren van kunsthartkleppen

Tot op heden is er geen methode in de klinische praktijk die op betrouwbare basis de toestand van mechanische kunsthartkleppen kan monitoren. Het uitvoeren van een fysisch onderzoek, auscultatie, echocardiografie en röntgen fluoroscopie maakt wel een evaluatie mogelijk van de globale klepfunctie, maar kleine wijzigingen zijn niet detecteerbaar [3].
Het is onmogelijk om op deze manier een gedetailleerd beeld van de klep te krijgen, mede door de storing die het klepmateriaal zelf veroorzaakt bij de beeldvorming. Afzetting van kleine trombi op het klepoppervak of het vastzitten van een van de klepblaadjes zijn bijgevolg onzichtbaar.

Indien het mogelijk zou zijn deze kleine wijzigingen in de kleptoestand vroegtijdig op te sporen, zou er op een meer gerichte wijze medicatie kunnen toegediend worden. Kleine trombi kunnen namelijk nog medicamenteus behandeld worden en vroege detectie van een aangetaste klep kan het optreden van ernstige complicaties

voorkomen, wat tot reductie in hartklepgerelateerde mortaliteit leidt.

Gedurende de continue pompwerking van het hart veroorzaken drukken en bloedstromingen het openen en sluiten van de kleppen. Het klikkend geluid dat hierbij ontstaat, is afkomstig van de impact van een van de pyrolitisch koolstoffen klepblaadjes tegen de behuizing van de mechanische klep. Dit geluid is waarneembaar door de patiënt zelf en soms ook door zijn omstaanders. Dit heeft het idee doen ontstaan om de toestand van de hartklep te monitoren door middel van een akoestische analyse van het geproduceerde klepgeluid.
Het klikgeluid, geregistreerd door een microfoon, is onder te verdelen in drie soorten geluiden en te zien in figuur 2.6: de openingskliks, aangeduid in de figuur met de letter A, de sluitingskliks (letter B) en het geluid geproduceerd door de scharnieren van de klep, ook wel hinge noise genaamd (letter C).



Figuur 2.6: Typisch klepsignaal
Signaal, geregistreerd aan 44,1 kHz, waarin openings- en sluitingskliks en scharniergeluiden te zien zijn.

2.3 Akoestische analyse

2.3.1 Aard van het signaal

In het verleden is reeds onderzoek gevoerd naar de aard van het geregistreerde signaal. Dit signaal is immers niet gelijk aan het geproduceerde klepgeluid, maar eerder het resultaat van een interactie hiervan met de omgevende caviteiten en weefsels. Deze omgeving vormt een frequentieselectief, niet-lineair systeem, dat de input, het klepgeluid, omzet naar een output, het signaal gedetecteerd door de microfoon. De eigenschappen van dit systeem zijn voornamelijk anatomisch bepaald, en bijgevolg zeer patiëntspecifiek. Dit maakt een zuiver systeemtheoretische aanpak van het probleem bij een in vivo studie te omslachtig. De eigenschappen die verband houden met de structuur van de klep zelf, zoals de dempings- en stijfheidsmatrix,

zijn misschien wel te vinden wanneer de klep op geïsoleerde wijze geëxciteerd wordt, maar in vivo worden ze overschaduwd door het omliggend systeem. Daarom zal het nuttiger blijken om veranderingen van het signaal van een bepaalde klep over de tijd heen te evalueren, in plaats van elk klepsignaal met één standaard te vergelijken.

Naast de omslachtigheid van een zuiver systeemtheoretische aanpak, is ook een akoestische analyse van het klepgeluid niet zonder problemen. Klepsignalen zijn inderdaad discrete en repetitieve signalen, maar de opeenvolgende kliks kennen een zeer grote variabiliteit, wat een akoestische analyse sterk bemoeilijkt. Deze grote variabiliteit tussen de verschillende kliks onderling, ofwel 'beat-to-beat variability', is een inherent gevolg van het ontwerp van de kleppen. De klepblaadjes of *leaflets* zijn in de behuizing immers opgehangen in losse scharnieren, waardoor ze zowel kunnen roteren als glijden en elke klepslag verschillend is. Bovendien sluiten de verschillende blaadjes praktisch nooit exact tegelijkertijd, waardoor er per klepslag verschillende impacten bestaan. Ook oscillaties of reverberaties komen in het signaal voor, bij het stuiteren van de klep. Door dit alles ontstaat een complex en heterogeen signaal.

Een bijkomend probleem vormt de korte duur van de klepsignalen, die vaak slechts in de ordegrootte zijn van een 5-15tal ms. Daarnaast zijn de signalen slechts heel klein in amplitude, waardoor de omgevende stoorsignalen al snel het eigenlijke klepgeluid verdoezelen. Samen met de hoogfrequente inhoud van het signaal, die kan oplopen tot 15 kHz en meer, zorgt dit ervoor dat het opnemen van de signalen zelfs voor de huidige geavanceerde acquisitieapparatuur nog steeds een uitdaging vormt.

Een laatste probleem is dat van de microfoonpositie. In de in vivo opstelling met proefdieren is het moeilijk een standaardisatie van deze positionering te bekomen. Het dier moet telkens op exact dezelfde manier gepositioneerd worden, en de microfoon moet ook op exact dezelfde plaats op de huid drukken. Dit kan gebeuren door precieze positionering en aanbrengen van een permanente merker op de huid van het proefdier. Toch zullen er in de praktijk nog variaties zijn. Ook de druk uitgeoefend door de microfoon op de huid en de microfoonoriëntatie zijn moeilijk te standaardiseren elementen [3].

Al deze eigenschappen van het klepsignaal bemoeilijken duidelijk het ontwikkelen van een gestandaardiseerde diagnosetechniek. In het verleden zijn reeds heel wat onderzoeken uitgevoerd en artikels rond dit onderwerp verschenen, de meeste echter zonder klinisch succesvol te implementeren resultaat.

2.3.2 Vroeger onderzoek aan andere instituten

Uit de literatuur blijkt dat het onderzoek naar een mogelijke diagnose van slecht functionerende mechanische hartkleppen op basis van akoestische metingen geen recent idee is. Dit is ook niet verwonderlijk, gezien de eerst op de markt gebrachte mechanische hartkleppen uiteraard ook een merkbaar klikgeluid produceerden. Bovendien waren deze modellen door hun design en door de gebruikte materialen nog veel gevoeliger voor trombosering en zelfs voor mechanische defecten dan de huidige kleppen. Het vinden van een eenvoudige detectietechniek was dus toen reeds heel belangrijk.

De meeste van de gevoerde onderzoeken rond mechanische kunsthartkleppen waren echter toegespitst op twee andere facetten dan de concrete diagnose van de kleptoestand. Een eerste en uiteraard ook levensbelangrijk facet was dat van het mechanisch falen van de kunsthartklep, een tweede behandelde het volume van het klepgeluid. In het verleden was mechanisch falen een nog veel meer voorkomende oorzaak voor klepfalen dan trombo-embolische problemen. Bij de huidige generatie bileaflet-kleppen, zoals beschreven in de vorige paragraaf, behoort dit probleem van mechanisch falen echter zo goed als volledig tot het verleden.
Juist de geluidsproducerende eigenschap van deze mechanische hartkleppen was de aanleiding voor onderzoek naar het andere facet [4]. Ironisch genoeg wordt het signaal, dat net zo nuttig zal blijken voor diagnostisch onderzoek, door vele patiënten als uiterst storend ervaren. Vandaar dus het bestaan van vele onderzoeken naar precies de geluidsvermindering van de hartkleppen, ter bevordering van het comfort van de patiënt. Deze twee onderzoeksdomeinen spitsten zich logischerwijze toe op de morfologie van de klep, wat meteen nuttige informatie opleverde voor het huidige onderzoek.

Hier volgt een overzicht van de belangrijkste onderzoeken betreffende de akoestische analyse van kunsthartkleppen. Het oudste teruggevonden artikel [5] rond dit onderwerp dateert reeds uit 1977. Dit onderzoek spitste zich toe op een spectrale analyse van het op patiënten opgenomen signaal. Hieruit bleek toen reeds dat het frequentiespectrum voor elk type klep en in elk individu sterk verschillend is. Het opstellen van een soort referentiemodel van het frequentiespectrum, geldig voor elke persoon is dan ook niet mogelijk. Ook bleek uit dit onderzoek dat het optreden van trombi op de klep merkbaar is in het frequentiespectrum door een daling in de piekfrequentie. Deze twee nog steeds geldende belangrijke besluiten volgden toen al, ondanks de vele evoluties die zich de daarop volgende jaren hebben voltrokken met betrekking tot zowel de mechanische kleppen zelf als de acquisitieapparatuur.

Het verbeteren van de acquisitieapparatuur door de jaren bestond onder andere uit het verhogen van het dynamisch bereik. In het onderzoek uit 1977 schatten de onderzoekers de resonantiefrequentie van de mechanische hartkleppen immers foutief tussen slechts 1800 en 5000 Hz. Ook andere artikels [6], [7] en [8] maken melding van dergelijk of zelfs nog lagere resonantiepieken, alle in een gebied tussen ongeveer 100 en 200 Hz. Recentere artikels [9], [10], [11] en de huidige metingen bewijzen echter dat de belangrijkste informatie te vinden is in een hoger gebied van de frequentieband, rond 10 tot zelfs 15 kHz.

Ondanks het artikel rond het frequentiespectrum in de jaren '70 verschuift in de jaren '80 en het begin van de jaren '90 de aandacht naar een systeemtheoretische benadering van het probleem. Door het bepalen van de nulpunten en de polen van het veronderstelde systeem proberen deze onderzoeken [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [6] en [7] een parametrische spectraalanalyse van de signalen te bereiken. Ze trachten een parametrisch model op te stellen van het transiëntie klepsignaal om zo probabilistische neurale netwerken te vormen of aan statistische patroonherkenning te doen. Het uiteindelijke doel is op deze manier een onderscheid te kunnen maken tussen goed en slecht functionerende kleppen. Hiervoor zijn echter grote hoeveelheden data noodzakelijk, specifiek voor elke klep.

Andere onderzoeken hebben dan weer geprobeerd om transmissiekarakteristieken op te stellen voor bepaalde transmissiepaden doorheen het hart-thorax systeem. Deze hebben voornamelijk als doel om het buiten het lichaam opgemeten signaal om te rekenen naar het oorspronkelijk uitgestuurde signaal van de hartkleppen. Uit artikel [21] blijkt echter reeds dat het modelleren van het hart-long-thorax akoestisch systeem zeer moeilijk en anders is voor verschillende kleppen en patiënten. Bovendien zijn de positie van de klep (mitralis of aortaklep) en de positie van de microfoon bij het opmeten van het signaal ook nog eens bepalend voor de karakteristiek van het transmissiepad.
Het idee om met transmissiefuncties te werken is ontstaan toen bleek dat metingen in vitro ([22], [8], [23], [24] en vele andere) en in vivo heel sterk van elkaar verschilden. Een eenvoudige extrapolatie van de in vitro meetresultaten naar een in vivo studie is immers niet mogelijk. Het verschil tussen beide opstellingen zit hem voornamelijk in het hart-long-thorax-systeem dat een soort van schild vormt en voor de attenuatie, diffractie en reflectie van het signaal zorgt. Volgens artikel [25] zorgt de thorax naast attenuatie ook voor frequentieafhankelijke faseverschuivingen of dispersie van de geluidsgolven. Het schild, gevormd door het hart-long-thorax-systeem is bovendien ook een van de redenen waarom in vivo akoestische diagnose van mechanische hartkleppen op niet invasieve methode niet zo eenvoudig is.
Door elk van bovenvermeldde effecten ontstaan sterk niet-lineaire transferkarakteristieken [6], waardoor een eenvoudig verband tussen het opgemeten signaal en het oorspronkelijk uitgestuurde klepsignaal niet mogelijk is.

Andere problemen bij in vitro onderzoeken hebben te maken met geluid, veroorzaakt door onderdelen van de aandrijving van de in vitro opstelling. Dit bemoeilijkt uiteraard een goede signaalacquisitie aangezien veel van de signalen samenvallen met het klepsignaal.

Vanaf de jaren '90 groeit opnieuw interesse voor een analyse van de klepsignalen in tijd- en frequentiedomein. Artikel [26] vangt deze periode aan met een vergelijkende studie tussen een parametrische studie en een FFT van het signaal. Ten slotte komt dit artikel tot de conclusie dat ondanks zijn minder goede frequentieresolutie een FFT toch het beste compromis vormt om zowel de spectraalverdeling weer te geven als de dominantie frequentiepieken van een klepsignaal te kunnen bepalen.
Artikel [11] onderzoekt vooral de invloed van verschillende hemodynamische parameters op het klepgeluid. De vorsers erkennen echter reeds uit vorige onderzoeken dat bij normale klepsignalen synchrone sluiting van de verschillende klepblaadjes weinig voorkomt en dat een verschuiving in het frequentiespectrum kan wijzen op een slecht functionerende klep. Bij een verder onderzoek van het frequentiedomein erkennen de onderzoekers ook dat in het gebied boven de 10 kHz duidelijk nog heel wat informatie te vinden is en wijzen er dus op dat een meetsysteem met een frequentierespons groter dan 10 kHz zeker en vast noodzakelijk is.
In de onderzoeken uit de artikels [23] en [27] gaan de vorsers dieper in op het idee om elk spectrum van een individu digitaal te filteren met een initieel spectrum, uiteraard eigen aan die persoon zelf. Bovendien gebeuren de metingen op patiënten in deze studie in het water. Deze methode moet de vervorming van het signaal verminderen, omdat er op deze manier minder reflecties aan de thorax zouden optreden.

Algemeen is aanvaard dat door de aanwezigheid van een trombus of bloedklonter

de impact van het klepblaadje vertraagt. Hierdoor ontstaat een bredere akoestische puls en bevat het frequentiespectrum minder energie op hogere frequenties.

De meeste onderzoeken gaan dus in op het tijdsdomein ofwel op het frequentiedomein, de combinatie van de twee komt zeer weinig voor. De artikels [28] en [8] doen dit wel en verkennen het gecombineerde tijds- en frequentiedomein met behulp van wavelets. Artikel [28] past dit echter enkel toe op het algemene hartgeluid en dus niet op klepsignalen. Artikel [8] past wavelets toe in een in vitro opstelling, met de reeds hierboven vermeldde problemen van een in vitro opstelling en de moeilijkheid om de in vitro besluiten te extrapoleren naar een in vivo situatie. Beide artikels maken gebruik van het gecombineerde tijds- en frequentiedomein omdat een analyse van signalen van korte duur en een kleine bandbreedte op deze manier een verbetering van de resolutie inhoudt.

Andere besluiten die ook belangrijk kunnen zijn, zijn te vinden in de artikels [12] en [13] en het artikel [29]. De eerste besluiten dat in de openingskliks een betere frequentie-inhoud te vinden is en dus meer informatie over de toestand van de klep. De extractie van gegevens uit openingskliks is echter niet zo eenvoudig, de openingskliks zijn immers veel korter en veel zwakker in amplitude dan de sluitingskliks. Het laatste artikel wijst erop dat het middelen over verschillende kliks betere analyseresultaten geeft. Dit vangt de onderlinge verschillen tussen opeenvolgende kliks op, de zogenaamde 'beat-to-beat variability'.

2.3.3 Vroeger onderzoek aan KULeuven

Onderzoek aan de KULeuven gebeurde aan het Centrum voor Experimentele Heelkunde en Anesthesie (CEHA), onder leiding van professor dr. Flameng. Dit onderzoekscentrum verricht onderzoek op verschillende terreinen, maar legt zich vooral toe op de cardiale chirurgie. Daar gebeuren zowel in vitro als in vivo experimenten op verschillende diermodellen, zoals schapen, varkens, muizen en konijnen. Vooral het schapenmodel is in kleptoepassingen belangrijk, aangezien het CEHA erin geslaagd is een uniek schapenmodel voor klepimplantaties te ontwikkelen. De meeste onderzoekscentra plaatsen kleppen immers in de mitralis- of aortapositie. Het CEHA plaatst de kleppen echter in de pulmonalispositie, een positie die in de praktijk veel sneller blijkt te tromboseren. Hierdoor gebeurt het dat na een 6 tot 8-tal weken reeds trombi op het klepoppervlak verschijnen. Het CEHA past dit succesvolle schapenmodel toe in verscheidene onderzoeken met betrekking tot het hart: mechanische zowel als biologische kleppen, cardiac assist devices,...

Een samenwerking tussen PMA en CEHA kwam reeds een vijftal jaar geleden tot stand, toen een eerste thesis aan de KULeuven rond dit onderwerp verscheen [30]. Deze thesis concentreerde zich voornamelijk op in vitro onderzoek. De in vitro opstelling kon op een eenvoudige wijze het hart-hartkleppensysteem simuleren, waardoor de invloed van verschillende parameters op het opgemeten klepsignaal kon nagegaan worden. Dit gebeurde zowel in het tijds- als in het frequentiedomein. De verschillende parameters waren onder andere: invloed van lucht- en vloeistofmedium, directionaliteit van uitgezonden klepsignaal, hartritme,...

Daarnaast bestond deze thesis ook uit een aantal in vivo experimenten, met het

opvolgen van enkele schapenmodellen. Hierbij lag de nadruk vooral op het uitdiepen van een diagnosemethode op basis van histogrammen van asynchroniteiten in het tijdsdomein. Bij hartkleppen met meerdere klepblaadjes is het immers vrij uitzonderlijk dat de twee blaadjes exact op hetzelfde moment dichtklappen of openslaan, hierdoor ontstaan twee impacten en dus twee pieken in het opgemeten klepsignaal. Het tijdsinterval tussen deze twee impacts werd in histogrammen uitgezet. Een plotse verschuiving in dit histogram naar vooral tijdsintervallen met duur nul seconden kunnen hierbij wijzen op een slechte klepwerking, doordat een van de blaadjes blijft hangen of niet meer volledig sluit en er bijgevolg maar één impact meer is.

Als gevolg van deze thesis ontstond een meetopstelling, meetmethode en een software analyseprogramma: 'PHVD-tool', waar in de daaropvolgende jaren verdere opvolging van schapen mee gebeurde, met een relatief goede signaalacquisitie. Onderzoek naar evoluties in en diagnose op basis van het frequentiedomein gebeurden zowel in vivo als in vitro slechts in zeer beperkte mate.

2.4 Doelstellingen

Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is de ontwikkeling van een opstelling die niet-invasief en met beperkte kost de toestand van mechanische kunsthartkleppen op basis van geluidsanalyse kan monitoren. Het vorige eindwerk dat in dit onderzoek kaderde heeft hiertoe al een eerste aanzet gegeven (zie vorige paragraaf). Toch kampt de huidige meet- en analysemethode nog met een aantal problemen, die de aanleiding vormden voor dit eindwerk. De doelstellingen hiervan zijn drievoudig. Ten eerste is er nood aan de ontwikkeling van een robuuste acquisitiemethode, ten tweede dient er een automatisering te komen van de analyse en classificatie van de hartkleppen, en ten laatste is ook een verbetering van de detectiealgoritmes die aan de basis van deze analyse liggen noodzakelijk.

2.4.1 Verbetering van de acquisitie

De huidige meetmethode is onvoldoende robuust. De kleinste variatie op de randvoorwaarden kan grote gevolgen hebben voor de kwaliteit van het signaal. Verandering van microfoon bijvoorbeeld, zelfs indien van hetzelfde type, lichtjes verplaatsen of kantelen van de microfoon, zijn zaken die ervoor kunnen zorgen dat twee opeenvolgende metingen totaal verschillend zijn. Er is bijgevolg nood aan de ontwikkeling van een standaard meetmethode die intrinsiek zoveel mogelijk van deze variabelen vastlegt, met consistente, repeteerbare metingen tot gevolg.

Een bijkomend probleem bij de huidige meetmethode is de grote gevoeligheid voor omgevingsgeluiden, die door de lage amplitude van het eigenlijke klepsignaal snel alles zullen overstemmen. Hier komt bij dat om het gewenste zwakke signaal te kunnen detecteren de versterking op een factor 100 moet gezet worden, wat tot gevolg heeft dat het minste storingsgeluid de huidige ICP-versterker in verzadiging stuurt. Een efficiënte afscherming van het meetsysteem voor omgevingsgeluiden zowel als bijkomende ruisonderdrukking moeten hier een oplossing bieden.

2.4.2 Automatisatie van de analyse

Naast een meetmethode en een meetopstelling is naar aanleiding van de vorige thesis [30] ook een softwareprogramma in Matlab ontwikkeld: 'PHVD-tool'. De gebruikersinterface van dit programma is in figuur 2.7 te zien. Met dit programma zijn verschillende bewerkingen op het ingeladen signaal mogelijk: afspelen, filteren, tijdsanalyse door middel van histogrammen, frequentie-analyse en het vergelijken van de frequentiespectra van verschillende signalen.

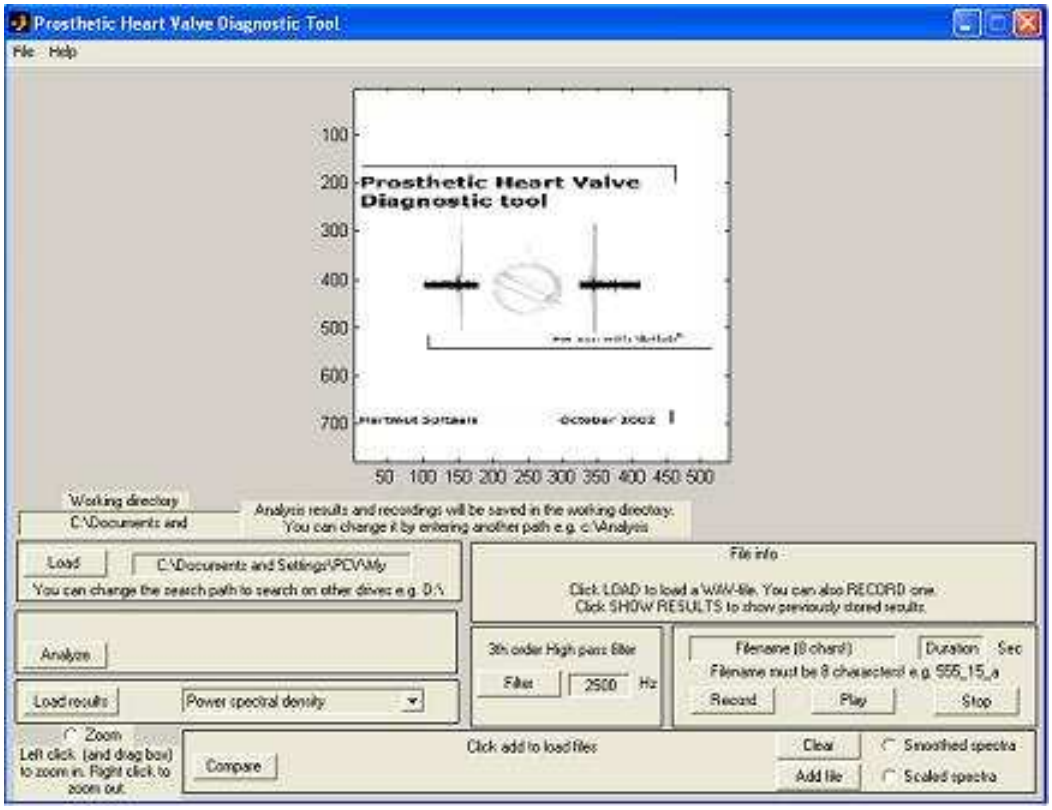
Dit programma kampt echter met een aantal nadelen. Zo is het niet echt gebruiksvriendelijk. Daarnaast laat dit programma enkel signaalanalyse toe, geen geluidsopname. Signalen moeten eerst door middel van het commerciële programma CoolEdit opgenomen worden, waarna ze in de PHVD-tool ingeladen worden voor analyse. Hierdoor gebeurde diagnose tot nu toe voornamelijk door evaluatie van het klepsignaal in het tijdsdomein in het programma CoolEdit. Het systematisch verdwijnen of het onregelmatig verschijnen van de openingskliks (zie figuur 2.6) waren hierbij de belangrijkste indicatie voor een mogelijk falen van de klep. Verdere analyses met de PHVD-tool, zowel in het tijdsdomein als in het frequentiedomein, vonden achteraf slechts sporadisch ter verificatie plaats.

De tweede doelstelling van dit eindwerk bestaat bijgevolg uit het ontwerpen van een gebruiksvriendelijk softwareprogramma dat ten eerste de tot op heden visuele analyse van de opgenomen data aanvult en bovendien ook het opnemen van het signaal en signaalverwerking incorporeert. Het dient dus alle gebruikte functies van het programma CoolEdit en van de PHVD-tool (met verbeterde algoritmes) over te nemen. Bovendien moet het ook een diagnostische functie bevatten, die een indicatie levert omtrent de toestand van de kunsthartklep, bovenop de visuele interpretatie van de gebruiker.

2.4.3 Verbetering van de detectiealgoritmes

Het bestaande programma 'PHVD-tool' spitst zich bij de analyse toe op het tijdsdomein, met name het berekenen van asynchroniteitshistogrammen (zie hoofdstuk 4). Onderzoek van de code achter deze berekeningen toont echter aan dat deze enkele minpunten bevat.

Vooreerst is het algoritme niet voorzien op het voorkomen van storingen in het signaal, wat ervoor zorgt dat de histogrammen een vertekend beeld geven. Bij het analyseren van de signalen is het voor een goede diagnose immers uiterst belangrijk om als eerste stap de verschillende kliks te detecteren, te onderscheiden van klikachtige ruis en scharniergeluiden en onderling ook de opdeling te maken tussen openingskliks en sluitingskliks. Dit gebeurt ook in de 'PHVD-tool', maar op een nogal rudimentaire wijze. Het programma vraagt de gebruiker een threshold in te stellen, waarboven de pieken van zowel openings- als sluitingskliks gelegen zijn. Het programma bepaalt hiermee dan de verschillende kliks en het maximum van elke klik. Daarna sorteert het programma de openings- en de sluitingskliks. Dit gebeurt eenvoudigweg door de afstand tussen een klik en de vorige en de volgende klik te vergelijken. Een openingsklik is immers altijd dichter bij de daaropvolgende sluitingsklik gelegen dan bij de vorige sluitingsklik.



Figuur 2.7: PHVD
Openingsscherm van de PHVD-tool.

Deze methode werkt goed op mooie signalen, maar speelt duidelijk te weinig in op mogelijk afwijkende signalen. Zo kan ruis die sterk op een klik gelijkt en qua amplitude boven de ingestelde threshold ligt, of een scharniergeluid, als een klik meegerekend worden. Hierdoor klopt de verdere opdeling in openings- en sluitingskliks uiteraard niet meer. Bovendien gaat in het geval, waar de openinsgskliks af en toe verdwijnen, de opdeling in openingskliks en sluitingskliks al helemaal niet meer op. Dit introduceert verkeerde informatie in de verder te analyseren gegevens, waarop een uiteindelijke diagnose gebaseerd is.

In eerste instantie is er dus nood aan een verbeterd algoritme dat een duidelijk onderscheid kan maken tussen de verschillende elementen in het signaal. Dit maakt het programma ook robuuster, doordat de storingsgevoeligheid afneemt.

Het algoritme van het bestaande programma maakt bovendien ook gebruik van een groot aantal parameters, zoals bijvoorbeeld de gemiddelde lengte van een impact. Deze maken het mogelijk de verschillende impacten te extraheren uit het signaal en te classificeren. Hoewel een verkeerde instelling van deze parameters tot een foute analyse kan leiden, zijn deze waarden op het eerste zicht vrij arbitrair gekozen. Een zorgvuldigere vastlegging van deze parameters door trial-and-error is eveneens noodzakelijk.
Verder zijn de waardes van een aantal parameters, zoals de afstand tussen twee kliks, onafhankelijk van het hartritme vastgelegd. Parameters die hiermee wel rekening houden, maken uiteraard veel nauwkeurigere analyses mogelijk. Bovendien maken hartritme-afhankelijke parameters het gebruik van hetzelfde analyseprogramma voor schapen en mensen mogelijk, zonder een aanpassing van die parameters. Een aanpassing zou zonder een hartritme-afhankelijkheid wel noodzakelijk zijn, aangezien het hartritme van een schaap gemiddeld 1,5 keer hoger ligt dan bij de mens.

De uitwerking van de analyse in het frequentiedomein is in de 'PHVD-tool' relatief beperkt gebleven. Bovendien is deze analyse gelinkt aan hetzelfde algoritme voor de extractie van de impacten. Na deze classificatie dient bij de frequentie-analyse elke klik apart te worden genomen om het frequentiespectrum hiervan te bepalen (zie verder). Dit gebeurt in de 'PHVD-tool' simpelweg door 2048 samples links en rechts te nemen van het maximum van een klik. De maximale amplitude van een klik blijkt echter meer vooraan in een klik voor te komen. Hierdoor rekent de 'PHVD-tool' in feite met de verkeerde data.
Na de grondige literatuurstudie blijkt toch dat een frequentie-analyse van een klepsignaal zeer veel informatie zou kunnen bieden betreffende de klepfunctionaliteit. Een verdere uitwerking en verbetering van de frequentie-analyse vormt bijgevolg eveneens een belangrijke doelstelling voor dit eindwerk.

2.5 Besluit

Bij het falen van een natuurlijke hartklep is het implanteren van een mechanische kunsthartklep een mogelijkheid. Hierbij is er risico op trombosevorming, wat levensbedreigende trombo-embolische implicaties kan hebben. Daarom dient zulk een klep opgevolgd te worden. De voorhanden zijnde methoden, zoals echocardiografie, schieten hierbij evenwel tekort. Akoestische analyse kan wellicht een oplossing bieden. Hierover is reeds heel wat onderzoek gevoerd, onder andere aan deze universiteit, met het ontwikkelen van een analyseprogramma en meetmethode tot gevolg. Toch is de klinische bruikbaarheid van deze en andere onderzoeken beperkt of afwezig. Vandaar de drie concrete doelstellingen van deze thesis, zijnde: het optimaliseren van de acquisitiemethode, het verbeteren en aanvullen van de detectiealgoritmes, en het verwerken van de meet- en analysefunctie in een gebruiksvriendelijk softwareprogramma.

Hoofdstuk 3

Verbetering van de acquisitie

3.1 Inleiding

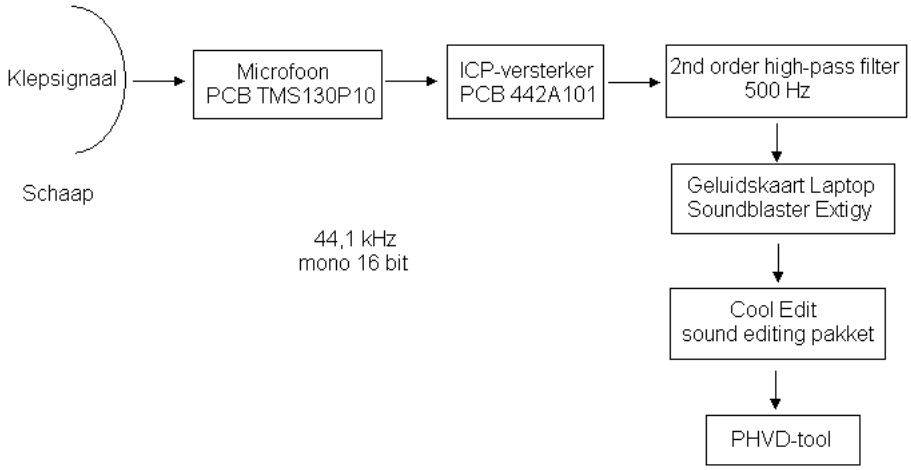
Uit de doelstellingen, geformuleerd op het einde van vorig hoofdstuk, blijkt dat er ondanks de reeds bestaande meetopstelling en methode nog voldoende ruimte is voor verbeteringen. Dit hoofdstuk gaat daarom dieper in op de eerste doelstelling: 'verbetering van de acquisitie'. Deze doelstelling bestaat uit twee deelaspecten: het creëren van een robuuste meetmethode en het invoeren van technieken om de storende invloed van omgevingsgeluid en andere stoorsignalen te beperken.

Om ten eerste een robuuste meetmethode te kunnen ontwikkelen, beschrijft dit hoofdstuk een reeks van experimenten, elk met een specifiek doel. Zo moeten een aantal onderzoeken de bestaande werkwijze doorgronden en eventueel valideren. Dit laat toe de oorzaken van krachten en gebreken van de bestaande meetmethode te vinden, en te ontdekken waar precies verbeteringen mogelijk zijn. Andere onderzoeken gaan daarnaast op zoek naar nieuwe technieken waarmee een standaardisatie van de meetmethode mogelijk is.
Ten tweede gaat dit hoofdstuk op zoek naar methoden om ruis te onderdrukken. Dit maakt het mogelijk om betere signalen aan het analyseprogramma aan te bieden.

3.2 Bestaande methode en apparatuur

3.2.1 Bestaande meetopstelling en meetmethode

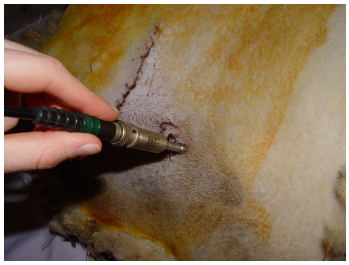
Dankzij jarenlang onderzoek aan het CEHA en de vorige thesis [30], is er reeds een welbepaalde meetopstelling en meetmethode ontwikkeld om het zwakke klepsignaal in vivo te registreren. In figuur 3.1 is een schematische voorstelling van de meetopstelling te zien. De verschillende onderdelen van de opstelling zijn hieronder opgesomd.



Figuur 3.1: Meetopstelling
Verschillende onderdelen van de vorige meetopstelling: microfoon, ICP-versterker, voorfilter op 500 Hz en laptop.

1. Oude microfoon, type: PCB TMS130P10
2. Nieuwe microfoon, type: PCB 130D20 ICP
3. ICP-versterker, type: PCB model 442A101
4. Voorfilter, 2nd order high-pass filter met cut-off op 500 Hz
5. Laptop
6. Metingen d.m.v. geluidskaart laptop, Soundblaster Extigy

Figuur 3.2 toond de meetmethode of de plaatsing van de microfoon. Bij metingen op proefdieren wordt de microfoon gewoon tegen de huid van het met ketamine verdoofde schaap gedrukt. De metingen gebeuren steeds in de buurt van een markering op de huid van het schaap, aangebracht door de chirurg na implantatie van de klep. Op deze plaats is het klepsignaal immers het grootst. Deze methode blijkt in de praktijk echter een aantal problemen op te leveren. In de eerste plaats is het drukken van de microfoon rechtstreeks tegen de huid van het schaap niet bevorderlijk voor de kwaliteit van de microfoon. Schapenvet, de ruwe huid met korte afgeschoren haartjes,... verontreinigingen en beschadigen de microfoon immers snel. Daarnaast is het ook heel moeilijk om met deze techniek een repetitief signaal te bekomen. Bij elke meting verschilt immers de positie van de microfoon, de richting waarin die gehouden wordt, de kracht waarmee de microfoon tegen de huid drukt,.... Elk van deze aspecten kunnen in het ergste geval zelfs voor totaal verschillende metingen zorgen, ofschoon er aan de klep niets veranderd is. Dit is uiteraard niet aan te raden in een techniek die een diagnose stelt op basis van veranderingen in het signaal doorheen de tijd. Een ander aspect, dat goede en repeteerbare metingen aanzienlijk bemoeilijkt, is de zeer lage signaal-ruis-verhouding (SNR) van het signaal, hierop wordt in de paragraaf rond ruisonderdrukking dieper ingegaan. Ten slotte bemoeilijkt ook de zogenaamde 'beat-to-beat-variability' deze methode van in vivo opmeten.



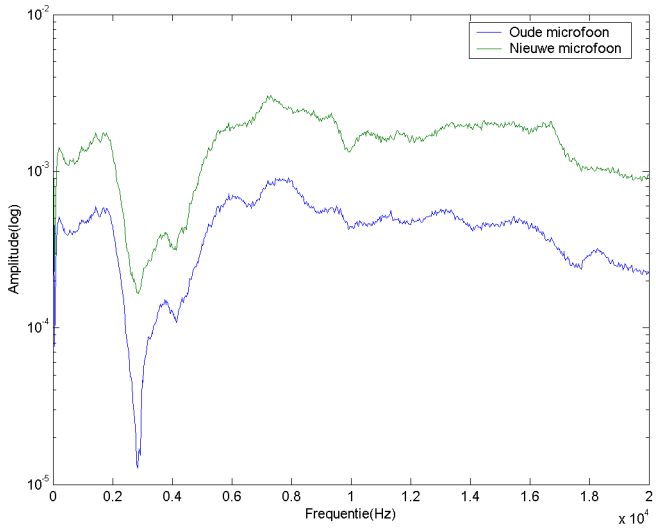
Figuur 3.2: Meetmethode
Opnemen van signaal door microfoon tegen de huid van het schaap aan te drukken.

3.2.2 Microfoons voor de signaalacquisitie

Het eerste element uit de bestaande meetopstelling is de microfoon. Een eerste onderzoek hierbij spitst zich toe op het dynamisch bereik van de gebruikte microfoons (types: PCB TMS130P10 en PCB 130D20 ICP). Aangezien uit vorige onderzoeken, zie hoofdstuk literatuurstudie en [30] reeds bleek dat de belangrijkste informatie in een klepsignaal gelegen is in het frequentiegebied tussen 10 en 20 kHz, met een piekfrequentie rond 12-15 kHz, is het uiterst belangrijk dat het dynamisch bereik van de gebruikte microfoons minstens zo ver reikt. De gebruikte opstelling voor deze proef ziet er als volgt uit: een functiegenerator stuurt de gegenereerde ruis doorheen een versterker naar een luidspreker. Voor deze luidspreker staat één van de microfoons opgesteld verbonden met een pc met meetkaart van National Instruments, type NI 4551. Deze pc kan met behulp van het programma VirtualBench het opgemeten signaal zowel in het tijds- als het frequentiedomein voorstellen. Deze eenvoudige opstelling maakt het mogelijk om in de geluidsarme of semi-anechoïsche kamer de karakteristieken van deze microfoons te bepalen. Hieruit blijkt uiteindelijk dat het dynamisch bereik van de microfoons tot boven 25 kHz reikt en dus ruim voldoende is voor deze toepassing.

Een volgend onderzoek gaat dieper in op de tot dan toe gebruikte microfoon. Deze is door de manier van opmeten in een zeer slechte staat, met als voornaamste probleem het kopje dat volledig verontreinigd is met schapenvet. Opmerkelijk is echter dat deze microfoon schijnbaar veel betere signalen registreert dan een identieke, maar nieuwe microfoon. Dit doet het vermoeden rijzen dat de oude microfoon door de verontreiniging reeds als een eerste hoogdoorlaat voorfilter fungeert. Het vergelijken van de met de hierboven beschreven opstelling gemaakte karakteristieken van de oude en de nieuwe microfoon ontkent deze veronderstelling echter. In figuur 3.3 is te zien dat beide microfoons over het volledige spectrum nog steeds dezelfde karakteristiek vertonen. Het enige verschil is dat de oude microfoon het volledige signaal sterk verzwakt registreert. De karakteristiek van de oude microfoon ligt immers gemiddeld een tiental dB lager dan de karakteristiek van de nieuwe microfoon.
Dit levert dus geen vertrekbasis voor de ontwikkeling van een nauwkeuriger inwerkende voorfilter.

Een andere mogelijke denkpiste is de signaalacquisitie met behulp van accelerometers. Het grootste probleem in deze toepassing is uiteraard de bevestiging van de accelerometers op het huidoppervlak van het schaap. Testen met verschillende



Figuur 3.3: Karakteristieken oude en nieuwe microfoon
Oude microfoon neemt het signaal op volgens dezelfde karakteristiek als de nieuwe microfoon, maar een 10-tal dB verzwakt.

ondergronden moeten de optimale techniek aanwijzen. Deze testen lopen uiteen van het direct op de huid bevestigen van de accelerometer met behulp van een kleefmiddel tot het gebruik van verschillende dunne ondergronden uit plexiglas, plastiek of aluminium plaatjes. Geen enkele meting geeft echter een beter resultaat dan de metingen met de microfoon. Het volledige signaal of minstens de openingskliks verdwijnen met deze techniek immers volledig. Dit alles is vermoedelijk het gevolg van een slechte akoestische koppeling langsheen het volledige transmissiepad tussen de bron en de accelerometer, doorheen het long-thorax-systeem, dat als een soort schild fungeert.

3.2.3 Overige hardware onderdelen

Een volgend onderzoek gaat dieper in op de andere hardware onderdelen van de meetopstelling: de ICP-versterker en de high-pass voorfilter op 500 Hz. Om het nut van elk van deze onderdelen aan te tonen, worden verschillende proeven uitgevoerd tijdens een gewone meetsessie op een schaap. Hierbij wordt telkens een van deze onderdelen verwijderd of net behouden. Uit deze experimenten blijkt dat een hardware voorfilter uiterst noodzakelijk is om een goede signaalacquisitie te garanderen. Klepsignalen zijn immers uiterst klein, met een amplitude in de ordegrootte van slechts 1 mV. De vele omgevingsgeluiden zijn echter sterker dan de klepsignalen zelf, maar veelal laagfrequent. Het hardwarematig filteren van het opgemeten signaal vermindert bijgevolg de invloed van deze laagfrequente ruis aanzienlijk, zodat het overblijvend signaal met een grote factor versterkt kan worden, om zo het volledige bereik van de 16 bit AD-convertor te kunnen gebruiken. Achteraf digitaal filteren, meestal tot op een frequentie van 10 kHz, is uiteraard nog steeds noodzakelijk. De kleine amplitude van de signalen verklaart ook waarom een ICP-versterker nuttig is. Naast het voeden van de microfoon versterkt dit apparaat het signaal met een factor 100, om zo een groter gedeelte van het bereik van de meetkaart te benutten

en voldoende sterke signalen binnen te krijgen.

Omwille van de kleine amplitude van het klepsignaal is het ook belangrijk dat de gebruikte apparatuur niet te veel ruis genereert. Daarom wordt met een opstelling de ruis gegenereerd door de verschillende hardware onderdelen onderzocht. De opstelling bestaat hierbij in de eerste plaats uit de PIMENTO als meetinstrument. De PIMENTO van LMS is een zogenaamde 'Multichannel Frequency Analyzer with portable power', met 4 tot maximum 24 kanalen. Bij de PIMENTO hoort een eigen softwarepakket, waarmee heel wat analyses op de opgemeten signalen uitgevoerd kunnen worden. Aan deze PIMENTO wordt de te onderzoeken apparatuur verbonden, samen met een microfoon, vrij opgesteld in de semi-anechoïsche kamer. Deze proef maakt dus geen gebruik van een functiegenerator. Het opgemeten signaal is gewoon de 'stilte' in de geluidsarme kamer. Hieruit blijkt dat de ruisvorming door de microfoon te verwaarlozen is, maar ook de ruisvorming door de ICP-versterker is beperkt. De uiterst noodzakelijke voorfilter genereert echter ruis in de ordegrootte van het signaal, 1mV. Vervangen met de KEMO-filter, type VBF21M betekent echter een aanzienlijke vermindering van de ruis, geïntroduceerd door deze voorfilter.

Ten slotte is het bij het opnemen van signalen met behulp van een laptop belangrijk te vermijden dat de laptop en de ICP-versterker met het net verbonden zijn. Hierdoor ontstaat een aardlus, wat extra ruis in het signaal introduceert, die niet volledig door de voorfilter verwijderd kan worden.

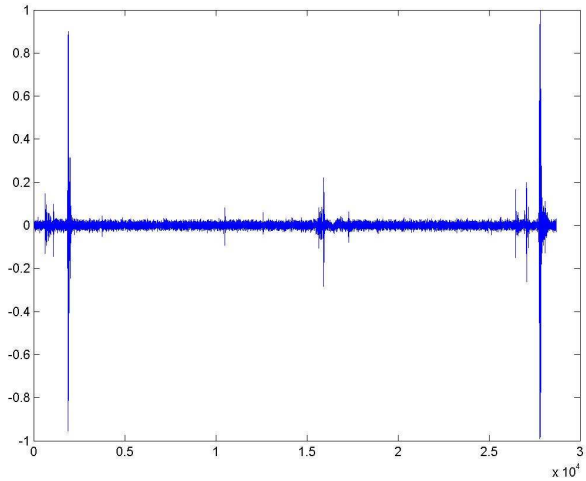
3.2.4 Parameters van signaalacquisitie

Een laatste onderzoek met betrekking tot de bestaande apparatuur en methode gaat dieper in op de methode van signaalacquisitie. Dit omvat het aantal bits per datapunt en de samplefrequentie. Tot hier toe werden signalen opgenomen aan 16 bit, mono (éénkanaals) en met een samplefrequentie van 44,1 kHz.

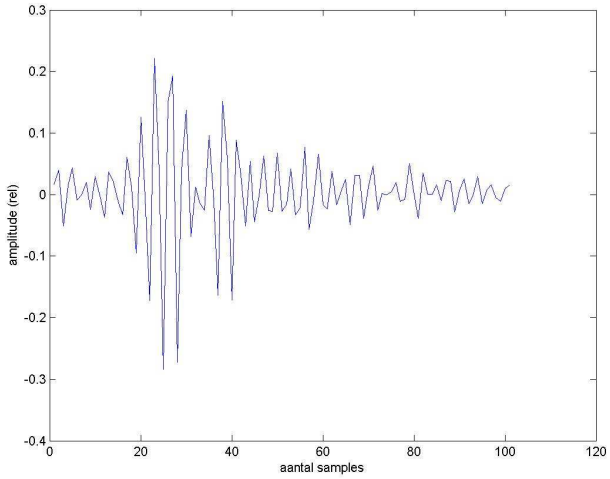
Het verhogen van de samplefrequentie, met de meetkaart van National Instruments, type NI 4551 uitgetest tot op 50 kHz, met de PIMENTO tot op 200 kHz en met de meetkaart van National Instruments, type DAQ 6062 tot op 400 kHz, levert door de hoogfrequente inhoud van het signaal (meestal 12-15 kHz) uiteraard meer informatie op. Dit is te zien in figuur 3.4, die een signaal opgenomen aan 44,1 kHz voorstelt. Bij het inzoomen op een van de openingskliks (figuur 3.5) verschijnt al heel snel een hoekige structuur, door de interpolatie tussen de verschillende samplepunten. Het verhogen van de samplefrequentie levert een mooier sinusoïdaal verloop op, wat vermoedelijk ten goede zou komen aan de kwaliteit van de resultaten van verdere analyses op het signaal. Met de nieuwe meetkaart van National Instruments, type NI 4551 gebeurt het opmeten dan ook aan de maximale samplefrequentie van 50 kHz. Het nog verder opdrijven van de samplefrequentie behoort tot de mogelijkheden. Desondanks is het in eerste instantie echter belangrijker om verbeteringen aan te brengen die het opnemen van een correct en zoveel mogelijk ruisloos signaal mogelijk maken, aangezien deze een veel grotere impact zullen hebben op de kwaliteit van het signaal en de analyseresultaten.

Uit enkele meetsequenties met behulp van de PIMENTO blijkt al snel dat het verhogen van het aantal bits (naar 24) geen echt nuttige kwaliteitsverbetering met

zich meebrengt. Meer bits betekent uiteraard een grotere meetnauwkeurigheid, maar ook hier zal het verminderen van de invloed van de ruis een veel groter impact hebben op de nauwkeurigheid van de signalen en de analyses.



Figuur 3.4: Voorbeeld van een klepsignaal(1)
Signaal opgenomen aan 44,1 kHz.



Figuur 3.5: Voorbeeld van een klepsignaal(2)
Ingezoomd op de openingsklik is snel een hoekige structuur te zien, verhogen van de samplefrequentie is dus een mogelijke verbetering.

3.3 Nieuwe methode en apparatuur

3.3.1 Meetpc en meetkaart

Een eerste verbetering van de meetopstelling bestaat uit het vervangen van de laptop met een gewone standaard geluidskaart door een pc met een meetkaart. Deze meetkaart van National Instruments, NI 4551, maakt veel nauwkeuriger metingen mogelijk dan de gewone geluidskaart. Bovendien zijn met deze kaart simultane metingen mogelijk, wat noodzakelijk is voor de tweekanaalsruisonderdrukking (zie verder). Een laatste voordeel is dat er hier geen problemen ontstaan met extra ruis, veroorzaakt door een aardlus, aangezien deze meetkaart zorgt voor een galvanische scheiding, waardoor extra voorzorgen onnodig zijn.
Bovendien bieden deze meetkaart en meetpc een krachtig middel aan om met behulp van de programma's Matlab en LabView de opgenomen signalen verder te analyseren. Het is dan ook met behulp van deze programma's dat een nieuw softwareprogramma ALPHA geschreven is (zie verder). ALPHA biedt de arts een handige en snelle methode om signalen te registreren en een diagnose te stellen.

3.3.2 Meetmethode

De tot hier toe gebruikte meetmethode bestaat uit het eenvoudigweg aandrukken van de microfoon, rechtstreeks tegen de huid van het schaap. Om verschillende redenen is dit uiteraard niet de ideale methode. In de eerste plaats komt deze methode de kwaliteit van de microfoon niet ten goede. Schapenvet kan bij huidcontact immers in het kopje van de microfoon terechtkomen en een goede signaalacquisitie bemoeilijken. Daarnaast is deze methode niet robuust, er is geen controle over de hardheid van aandrukken en de richting waarin de microfoon geplaatst wordt. Beide aspecten hebben een impact op de opgemeten signalen en maken het bovendien moeilijk om repeteerbare metingen uit te voeren. Een verbetering van de meetmethode dringt zich dus op.

Aangezien met een stethoscoop het hart gehoord kan worden, lijkt het gebruik hiervan een logische keuze om de meetmethode te verbeteren. De stethoscoop is voor een patiënt bovendien een gekend voorwerp en in klinische toepassingen dus makkelijk aanvaarbaar.
Om de microfoon in te bouwen in de stethoscoop zijn enkele aanpassingen nodig. In eerste instantie levert dit volgende opstelling op, te zien in figuur 3.6, waar de microfoon gewoon met behulp van een krimpsluiting op het bestaande geluidskanaal van de stethoscoop bevestigd is. Deze opstelling levert echter slechte meetresultaten op, veroorzaakt door het ombuigen van het signaal doorheen het geluidskanaal, met bijhorende interne reflecties in de klok, maar ook door de richtingsgevoeligheid van de microfoon. Een tweede opstelling, te zien in figuur 3.7, levert wel goede meetresultaten op. In deze opstelling is bovenaan in de stethoscoop een gat uitgeboord, waarin de microofoon vastgezet kan worden. Uit de praktijk blijkt dat het met deze opstelling mogelijk is om op een robuuste manier, repeteerbare metingen te maken, zonder de microfoon te beschadigen.

Uit de praktijk is verder ook gekend dat de maximale frequentie die gemeten kan worden des te groter is naarmate de diameter van het gebruikte diafragma en de klok

Figuur 3.6: Eerste opstelling stethoscoop
De microfoon is met behulp van een krimpsluiting op het geluidskanaal van de stethoscoop bevestigd. Dit levert slechte resultaten, door o.a. ombuigen signaal, interne reflecties en richtingsgevoeligheid microfoon.

Figuur 3.7: Verbeterde opstelling stethoscoop
Bovenaan in de stethoscoop is een gat geboord, waarin de microfoon vastgezet kan worden. Dit levert wel goede resultaten op.

van de stethoscoop kleiner worden. Bovendien verhoogt het harder aandrukken van de klok de gevoeligheid van het systeem voor hogere frequenties. Met deze aspecten dient dus rekening gehouden te worden bij het uitwerken van een verbeterde meetmethode.
Een grote gevoeligheid voor hoge frequenties is in deze toepassing zeker noodzakelijk, aangezien het klepsignaal voornamelijk in de frequentieband tussen 12 en 15 kHz is gelegen. Om de gevoeligheid voor hoge frequenties te verhogen is een kleine klok (bijvoorbeeld een stethoscoop voor kinderen) en hard aandrukken van de stethoscoop bij het opmeten dus bevorderlijk voor de kwaliteit van het opgemeten signaal. Om deze gevoeligheid nog op een andere manier te verhogen, wordt daarnaast ook geëxperimenteerd met verschillende diafragma's. Het oorspronkelijke membraan van de stethoscoop blijkt een te hoge gevoeligheid voor lage frequenties te hebben. Daarom wordt overgegaan naar membranen uit aluminium, met verschillende diktes. In praktijk blijkt het membraan met een dikte van 0.04 mm de beste respons te geven. Andere diktes doen het signaal verzwakken tot zelfs verdwijnen. Uiteindelijk blijkt echter dat signalen opgenomen zonder membraan globaal gezien en over langere termijn de beste resultaten geven. De aluminium membranen blijken na verschillende malen aanbrengen en verwijderen van de stethoscoop immers geen goede signaalacquisitie meer te garanderen. De oorzaak hiervoor ligt in de grote gevoeligheid van de membranen voor kreukjes en vervormingen, vooral wanneer het membraan net iets te groot of niet perfect cirkelvormig is en dus niet exact past in de rubberen ring waarmee deze op de stethoscoop bevestigd is. Bij metingen met de membranen is een exacte afmeting van het membraan bijgevolg uiterst belangrijk.

Uit verschillende meetsessies blijkt bovendien een bijkomend voordeel van het gebruik van de stethoscoop. Naast een veel robuustere meetmethode, neemt ook de gevoeligheid van de meting voor de storende invloed van omgevingsgeluid aanzienlijk af. Het klokje sluit de microfoon blijkbaar zeer goed af van de omgeving, waardoor zelfs relatief sterke omgevingsgeluiden tot een veel kleiner niveau gereduceerd worden.

Om ook continue metingen op een schaap te kunnen uitvoeren, zonder het schaap hierbij te verdoven, is een klein toestel ontwikkeld. Dit toestel is te zien in figuren 3.8 en 3.9. Om beschadigingen van de microfoon te vermijden, wanneer het geheel eventueel zou stoten tegen het hok van het schaap is de hierboven vermeldde stethoscoop ingebracht in een cilindervormige plastieken buis. Bovendien maakt deze opstelling met twee schroefdoppen aan elk uiteinde het aanbrengen en verwijderen van eventuele membranen veel makkelijker dan de oorspronkelijke bevestiging door middel van een rubberen ring. Een elastische band houdt de stethoscoop met omhulsel op de juiste plaats. Het geheel is bijgevolg vergelijkbaar met een hartslagmeter bij een sporter, zie figuur 3.10.

Figuur 3.8: Toestel voor continue metingen(1)
Uitzicht van het uitstekende gedeelte niet tegen het schaap.

Figuur 3.9: Toestel voor continue metingen(2)
De microfoon met stethoscoop past net in het beschermende omhulsel.

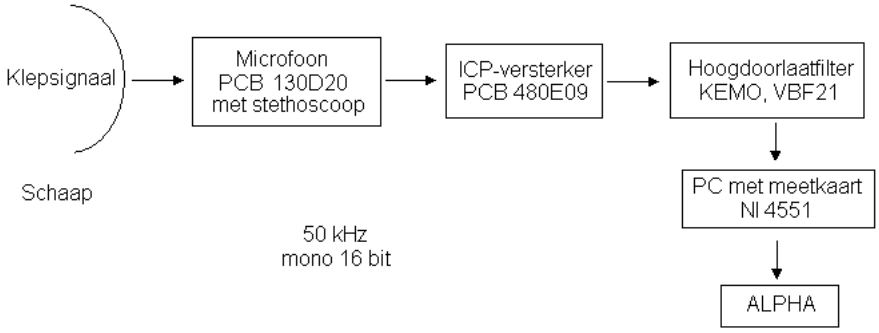
Figuur 3.10: Toestel voor continue metingen(3)
Het toestel kan rond de buik van het schaap bevestigd worden, waarbij het witte plastieken omhulsel de microfoon beschermt tegen stoten.

3.3.3 Nieuwe meetopstelling en meetmethode

Uit al deze experimenten volgt uiteindelijk een vernieuwde meetopstelling en een nieuwe meetmethode. Tot de meetopstelling behoren volgende onderdelen:

1. Microfoon in stethoscoop, type: PCB 130D20 ICP
2. ICP-versterker, type: PCB 480/B06E09 ICP Sensor Signal Conditioner
3. Hoogdoorlaatfilter, type: KEMO, VBF21
4. PC, Pentium 4, met LabView 7.1. en Matlab 7
5. Metingen d.m.v. meetkaart National Instruments: NI 4551

Dit alles is samengevat in figuur 3.11, die van dit alles een schematische voorstelling geeft. Registratie van de signalen gebeurt aan 50 kHz, mono 16 bit.



Figuur 3.11: Vernieuwde meetopstelling
Verschillende onderdelen van de nieuwe meetopstelling: de microfoon in de stethscoop, ICP-versterker, voorfilter op 500 Hz en PC.

3.4 Ruisonderdrukking

Bij de in vivo opmeting van een klepsignaal komen een reeks van problemen kijken. Naast de beïnvloeding van het uitgezonden signaal door factoren zoals hartritme, bloeddruk, en cardiac output en de demping van het signaal door omliggende weefsels, vormt ruis een uiterst storende factor. Zoals reeds eerder vermeld, is ruisonderdrukking bijgevolg een zeer belangrijk aspect en bijgevolg het tweede deelaspect van de eerste doelstelling: 'verbetering van de acquisitie' of dus het verbeteren van de signaalkwaliteit. De amplitudes van de klepsignalen liggen immers slechts in de ordegrootte van 1mV, waardoor zij al heel snel verdwijnen in de ruis en andere stoorsignalen. Ruis en andere stoorsignalen zijn niet alleen afkomstig van de gebruikte hardware, maar kunnen ook afkomstig zijn van andere bronnen. Deze stoorsignalen kunnen verder onderverdeeld worden in twee grote groepen: interne en externe stoorsignalen. Externe signalen zijn alle mogelijke omgevingsgeluiden zoals airconditioning, ventilatoren van allerhande apparaten,... Interne stoorsignalen zijn geluiden afkomstig uit het schaap of de patiënt zelf, zoals de ademhaling, het gastro-intestinaal stelsel, de pompwerking van het hart, bloedstromingen,.... Beide

stoorgeluiden zijn in sterke mate aanwezig bij het opgemeten klepsignaal.

Het gebruik van de stethoscoop blijkt reeds een eerste goede methode te zijn om de invloed van omgevingsgeluiden te beperken. Toch blijft ruisonderdrukking, ondanks de goede werking van de stethoscoop, nog een belangrijk aspect. Daarom gaan volgende paragrafen verder op zoek naar andere technieken om ruis te onderdrukken.

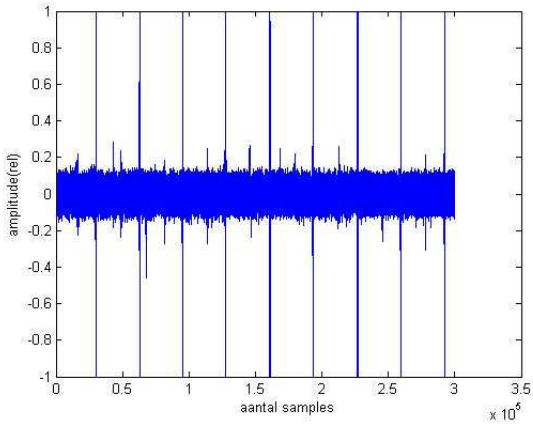
Technieken voor ruisonderdrukking hebben als doel het gewenste signaal te extraheren uit het door ruis vervormde opgemeten signaal. Hierbij maken ze gebruik van een filter, die de ongewenste ruis verwijdert, zonder daarbij het gewenste signaal significant te beïnvloeden. Deze filter kan vast of adaptief zijn, waardoor twee soorten technieken ontstaan, respectievelijk passieve en actieve of adaptieve ruisonderdrukking. De technieken kunnen echter ook onderverdeeld worden op basis van het aantal opgemeten signalen: technieken voor eenkanaalsruisonderdrukking en meerkanaals-, of hier, tweekanaalsruisonderdrukking.

3.4.1 Eenkanaalsruisonderdrukking

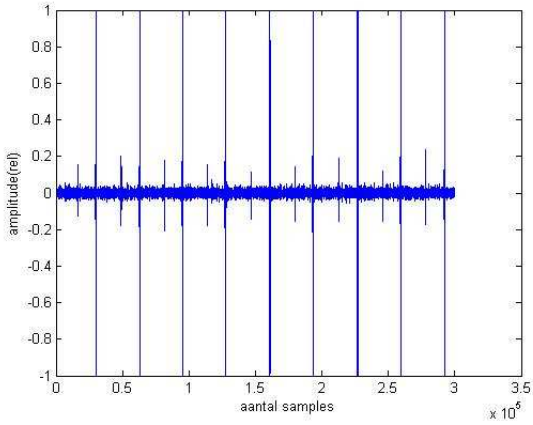
De in deze paragraaf besproken technieken voor eenkanaalsruisonderdrukking zijn passief en voeren, zoals de naam reeds aangeeft, een bewerking uit op het signaal opgenomen door één enkele microfoon. Deze microfoon registreert zowel het gewenste signaal als de ruis gelijktijdig. De eerste techniek voor eenkanaalsruisonderdrukking bestaat uit het filteren van het signaal, de tweede techniek, spectrale subtractie speelt zich af in het frequentiedomein.

Filteren is een eenvoudige methode om ruis te onderdrukken en vooral wanneer het gewenste signaal en de ruis een ander gedeelte van de frequentieband innemen. Aangezien het klepsignaal van kunstmatige hartkleppen zich vrij hoog in de frequentieband bevindt, meestal tussen 12 en 15 kHz, kan door middel van een hoogdoorlaatfilter een groot deel van de ruis verwijderd worden. Het betreft hier uiteraard enkel de laagfrequente ruis, zoals bijvoorbeeld deze door ademhaling. Filteren kan zowel hardwarematig als softwarematig gebeuren, daarom is in de meetopstelling een hardware voorfilter op 500 Hz opgenomen. Deze filter is, zoals reeds eerder vermeld, uiterst noodzakelijk om te vermijden dat het signaal reeds voor digitalisatie verdrinkt in de ruis. Het softwarematig filteren kan gebeuren met behulp van een zesde orde Butterworth-hoogdoorlaatfilter in het ontwikkelde programma ALPHA in LabView. Dit programma komt in het volgende hoofdstuk uitgebreid aan bod. De frequentie waarop softwarematig gefilterd wordt, kan door de gebruiker zelf ingesteld worden. Bij de hier uitgevoerde analyses gebeurde dit telkens op 10 kHz. Deze waarde is een soort van compromis tussen zo hoog mogelijk filteren om zoveel mogelijk storing te verwijderen en zo laag mogelijk filteren om zo weinig mogelijk informatie te verliezen. Aangezien verscheidene vorige onderzoeken (zie hoofdstuk Literatuurstudie) reeds bewezen dat de belangrijkste informatie van een klepsignaal boven de 10 kHz ligt, lijkt deze keuze gerechtvaardigd.
Het gedeelte van de ruis dat in hetzelfde gebied van de frequentieband gelegen is, blijft na deze twee filterbewerkingen echter nog aanwezig. Bijgevolg zijn andere technieken om ruis te onderdrukken onontbeerlijk. Toch kan op deze

manier al een significant deel van de ruis verwijderd worden, zoals figuren 3.12 en 3.13 aantonen.



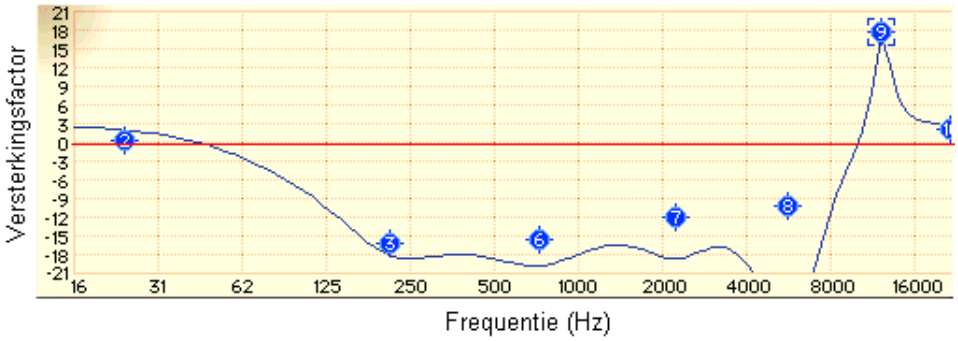
Figuur 3.12: Ongefilterd signaal



Figuur 3.13: Gefilterd signaal

Signaal softwarematig gefilterd met een zesde orde Butterworth-hoogdoorlaatfilter tot op 10 kHz. De ruisband is aanzienlijk verminderd en de openingskliks zijn duidelijker zichtbaar.

Aangezien een hartklepprothese meestal één welbepaalde piekfrequentie vertoont, zou het ook interessant zijn om een bandpassfilter te ontwikkelen, die sterk gecentreerd werkt rondom deze piekfrequentie. Op deze manier kunnen in het signaal zeer veel storende invloeden weggefilterd worden. Opnieuw geldt deze stelling alleen voor storende invloeden die in een ander gedeelte van de frequentieband gelegen zijn als het signaal. Met behulp van het toestel TC Electronics 96K Finalizer is dit onder andere mogelijk. Dit toestel heeft 10 verschillende filters, die elk afzonderlijk in te stellen zijn. Op deze manier kan een zeer goed functionerende bandpassfilter geconstrueerd worden. De opbouw van zo'n bandpassfilter voor één specifiek schaap is voorgesteld in figuur 3.14. In deze figuur is te zien dat de meeste filters tot ongeveer 8 kHz het signaal sterk verzwakken. Eén filter rond 12 kHz werkt sterk versterkend.



On/Off	Type	Gain	Freq
1		0.5	24
2		0.5	24
3		-16.0	212
4		-10.1	5657
5		-10.1	5657
6		-15.5	733
7		-11.8	2229
8		-10.1	5657
9		18.0	12161
10		2.3	21357

Figuur 3.14: Instelling van de bandpassfilter

De meeste filters tot 8 kHz werken sterk verzwakkend. De filter rond 12 kHz versterkt het signaal sterk rond de vermoedelijke piekfrequentie van het signaal.

Deze techniek blijkt echter praktisch niet echt haalbaar. Het is in de eerste plaats een vrij tijdrovende techniek, waarvoor ervaring en gespecialiseerd materiaal noodzakelijk zijn. Daarnaast is de piekfrequentie voor elke klep in elk schaap of elke patiënt verschillend. Dit zou betekenen dat voor elk schaap of elke patiënt afzonderlijk een specifieke instelling van de filters noodzakelijk is. Dit zou voor de arts een zeer tijdrovende en onpraktische manier van werken zijn. Bovendien kan de piekfrequentie van een welbepaald schaap of patiënt ook wijzigen doorheen de tijd, door bijvoorbeeld het steviger ingroeien van de klep of door trombosering. Verder kan het ook voorkomen dat door trombosering het frequentiespectrum geen mooie piek meer vertoont, maar eerder uitgesmeerd wordt over verschillende piekfrequenties. Op deze manier zou het dus kunnen dat op een bepaald moment het signaal zelf weggefilterd wordt. Dit alles gaat er tenslotte ook van uit dat het frequentiespectrum van een klep in normale omstandigheden daadwerkelijk altijd slechts één piek vertoont. In de praktijk is echter gebleken (zie hoofdstuk Toepassingen) dat een volledig normaal frequentiespectrum ook meerdere pieken kan vertonen. In dit geval is dus een bandpassfilter met meerdere pieken noodzakelijk. Hierdoor gaat het nut van een zeer nauw ingestelde bandpassfilter dan ook enigzins verloren.

Spectrale subtractie is een techniek die de invloed van ruis via het frequentiespectrum van een signaal kan onderdrukken. Ze is toepasbaar op ruis over de gehele frequentieband, dus ook voor ruis in dezelfde frequentieband als het signaal. Stel het opgemeten signaal voor door

$$x(k) = s(k) + n(k), \tag{3.1}$$

waarbij $s(k)$ het gewenste signaal voorstelt, en $n(k)$ de ruis. De Fouriertransformatie van deze vergelijking geeft:

$$X(f) = S(f) + N(f). \tag{3.2}$$

Ruisonderdrukking houdt het vermenigvuldigen van het signaal met een bepaalde filter $H(f)$ in. Het resultaat is dan

$$Y(f) = X(f)H(f). \tag{3.3}$$

Door de aard van het hartklepsignaal is het mogelijk een zeer eenvoudige filterfunctie te construeren. Het signaal bestaat immers slechts uit korte pulsen van informatie, gevolgd door periodes waarin enkel ruis voorkomt. In dit geval kan de frequentie-inhoud van de ruis tussen twee kliks bij benadering gelijk gesteld worden aan de ruis tijdens zulk een klik. De functie van de filter $H(f)$ bestaat dan gewoon uit het aftrekken van het amplitude-spectrum van de geschatte ruis $N_{est}(f)$ van het spectrum van het volledige signaal:

$$|Y(f)| = |X(f)| - |N_{est}(f)| \tag{3.4}$$

$$H(f) = 1 - \frac{N_{est}(f)}{X(f)} \tag{3.5}$$

Het statistische karakter van de ruis zorgt ervoor dat deze methode nog niet zo nauwkeurig is. Door echter te middelen over een aantal kliks van het signaal,

neemt de nauwkeurigheid toe en is deze methode goed bruikbaar bij de frequentieanalyse van een klepsignaal. Dit alles komt in het volgende hoofdstuk aan bod.

3.4.2 Tweekanaalsruisonderdrukking

Zoals uit de naam blijkt, maken de technieken voor tweekanaalsruisonderdrukking gebruik van twee signalen. Hierbij registreert de ene microfoon het gewenste signaal (het klepsignaal) samen met de ruis, de andere enkel de ruis. Het doel van deze technieken is dan om met een bepaald algoritme het klepsignaal uit het totale signaal te zuiveren.

Tot deze groep technieken behoren onder andere het NLMS-algoritme (Normal Least Mean Squares) en het RLS-algoritme (Recursive Least Squares). Beide zijn actieve technieken, ook wel adaptieve technieken genaamd, wat betekent dat de gebruikte filter zich continu aanpast aan de karakteristieken van de ruis. Dit is noodzakelijk aangezien deze karakteristieken van de ruis a priori niet gekend zijn en een vaste filter bijgevolg niet mogelijk is.
Beide technieken zijn echter vooral bruikbaar voor externe stoorsignalen, interne stoorsignalen kunnen immers correlatieproblemen opleveren. Bloedstromingen, bijvoorbeeld, verschillen afhankelijk van de positie in het lichaam heel sterk van elkaar. Signalen van bloedstromingen die zeer ver van het hart opgenomen zijn, zijn bijgevolg niet gecorreleerd met de ruissignalen afkomstig van de bloedstromingen in de buurt van het opgenomen klepsignaal. Hierdoor kan het resultaat van deze algoritmes dan ook niet correct zijn. Daarom moeten signalen die interne stoorsignalen bevatten, in deze technieken voldoende dicht bij elkaar op het lichaam opgenomen worden, opdat de interne ruis voldoende sterk gecorreleerd zou zijn. Ook hier is de richtingsafhankelijkheid van de microfoons een belangrijk aandachtspunt.

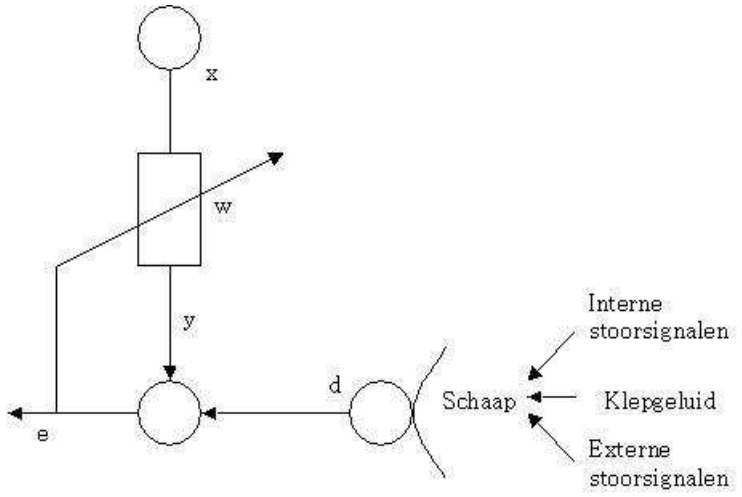
Het idee om het NLMS-algoritme toe te passen, is afkomstig uit een onderzoek beschreven in artikel [31]. Hierin maakt het NLMS-algoritme het mogelijk om in luidruchtige omgevingen, zoals deze in een ambulance of een helikopter, het zwakke longgeluid van een patiënt toch waarneembaar te maken. Een vergelijkbaar algoritme, met nagenoeg hetzelfde resultaat, is het RLS-algoritme (Recursive Least Squares).

NLMS is een iteratieve procedure die schematisch weergegeven wordt in figuur 3.15 in een lineair systeem met additieve ruis. De primaire input is het signaal d (desired signal), zijnde het normaal gemeten signaal, bestaande uit het gewenste klepsignaal en de ruis r. De referentie-input x vormt de input voor de adaptieve filter w en bestaat uit een referentiesignaal voor de ruis. Hierbij is het klepsignaal ongecorreleerd met r en x, maar moeten r en de referentieruis x uiteraard wel gecorreleerd zijn. Het uitgangssignaal e van dit algoritme is het ruisonderdrukte signaal.
Het NLMS-algoritme filtert de referentie-input x op adaptieve wijze met de filter w, wat een output y oplevert. Het verschil tussen de som van het gewenste signaal en de ruis, d, en deze output vormt de systeem-output e. Dit algoritme gebruikt volgende formules op iteratieve wijze:

$$e(k) = d - w^T x \tag{3.6}$$

$$w(k+1) = w(k) + \mu.\frac{x}{x^T x}.e(k) \tag{3.7}$$

Bijgevolg gaat het algoritme dus in de eerste plaats op zoek naar een filter w, die de correlatie moet uitdrukken tussen de referentieruis x en de ruis r, vervat in het signaal d. Het verschil, bepaald door formule 3.6, is dan het gewenste kliksignaal, indien de filter w exact deze correlatie kan uitdrukken. Uiteraard kan slechts een benadering van deze exacte filter gevonden worden, door iteratief de filter aan te passen met behulp van formule 3.7. De output e vormt bijgevolg het stopcriterium voor dit iteratief algoritme, wanneer deze convergeert naar een vaste waarde.
Deze techniek is een gradiënt descent methode, waarbij μ de grootte van de stap bepaalt die in elke iteratie genomen wordt.



Figuur 3.15: NLMS-algoritme
Schematische voorstelling van de werking van het NLMS-algoritme, met het gewenste signaal en de ruis als input d en de referentie-input x, filter w en output e.

RLS is een recursieve methode die heel sterk gelijkt op het NLMS-algoritme. Bijgevolg is ook hier het schema in figuur 3.15 van toepassing. Ook formule 3.6 wordt toegepast in dit algoritme. Enkel het zoeken van de filter w gebeurt op een andere manier, volgens onderstaande formules:

$$\begin{pmatrix} x_k & x_{k-1} & x_{k-2} & \dots & x_{k-(N-1)} \\ x_{k-1} & x_{k-2} & x_{k-3} & \dots & x_{k-(N-2)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ x_{k-M} & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix} . \begin{pmatrix} \mathbf{w} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} d_k \\ d_{k-1} \\ \vdots \end{pmatrix} \tag{3.8}$$

$$\mathbf{w} = X \setminus \mathbf{d} \tag{3.9}$$

Dit algoritme berekent dus in één enkele stap, op recursieve wijze de filter w, wat heel eenvoudig, maar echter vrij rekenintensief is. Hierbij is M de filterlengte, afhankelijk van de afstand tussen de twee microfoons, de samplefrequentie en de geluidssnelheid. Eventueel kan deze ook afhankelijk zijn van het mogelijke optreden van reflecties.

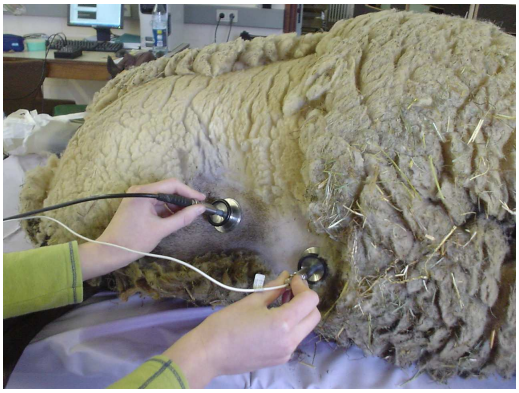
Tabel 3.1 vergelijkt de twee technieken met elkaar. Op basis van de voor- en nadelen, vermeld in deze tabel, krijgt de RLS-methode uiteindelijk de voorkeur bij de concrete implementatie van het softwareprogramma ALPHA.

NLMS	**RLS**
Eenvoudige rekenwijze	
Moeilijk te implementeren	Zeer eenvoudig te implementeren
Weinig rekenintensief	Rekenintensief
Gevoelig voor interne stoorsignalen	Minder gevoelig voor interne stoorsignalen

Tabel 3.1: Tweekanaalsruisonderdrukking
Voor- en Nadelen van de twee methoden.

Om een praktische toepassing van de tweekanaalsruisonderdrukking te realiseren zijn naast het sofwareprogramma uiteraard ook twee signalen nodig. Hierbij bestaat het ene signaal uit het klepsignaal samen met de verschillende ruissignalen, dit is in figuur 3.15 de input d. Ruissignalen kunnen in deze input zowel intern als extern zijn. Daarom moet de tweede input, de referentie-input voor de ruis x op figuur 3.15, beide ruissignalen bevatten. Dit is noodzakelijk om een goede correlatie met de ruisinhoud van de eerste input d mogelijk te maken en zo een optimale filterwerking te creëren. Het referentiesignaal wordt bijgevolg opgenomen door de stethoscoop met de microfoon ook op de huid van het schaap te houden. Zoals reeds eerder vermeld, is een goede correlatie van de interne stoorsignalen, zoals de stroming van het bloed, enkel mogelijk indien de twee signalen op twee niet te ver uit elkaar gelegen posities opgenomen worden. Toch mag de referentie-input x geen klepsignalen meer bevatten, aangezien het algoritme deze dan mee met de ruis zou wegfilteren of minstens sterk verzwakken. In de praktijk blijkt dit echter geen probleem te zijn. Klepsignalen zijn immers enkel maximaal in amplitude op een specifieke plaats op de huid van het schaap (de plek aangeduid door de chirurg). Eens de microfoon op een 10-tal cm van deze plaats verwijderd is, is het klepsignaal dan ook nagenoeg verdwenen. Een voorbeeld van een praktische meting van de twee nodige inputs is in figuur 3.16 te zien.

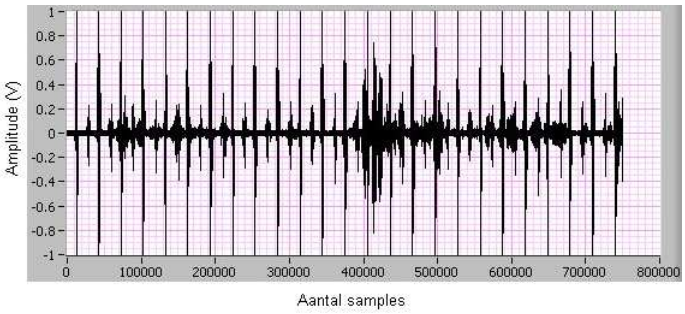
Bij het opnemen van de twee signalen is het bovendien uiterst noodzakelijk dat de gebruikte meetapparatuur voor het opmeten van de twee inputs identiek of nagenoeg identiek is. Mogelijke introductie van ruis of vervorming van het signaal door de apparatuur zou in dit geval gelijkaardig moeten zijn en kan dus ook door de filterwerking van de tweekanaalsruisonderdrukkingsmethode opgevangen worden. Voor de meetopstelling zijn dus twee identieke ICP-versterkers en hoogdoorlaatfilters op 500 Hz nodig. Volgende hardware onderdelen maken deel uit van de meetopstelling:



Figuur 3.16: Meetmethode voor tweekanaalsruisonderdrukking
Eén microfoon op de plaats, aangeduid door de chirurg, de andere op een tiental cm ervan, zodat het klepsignaal niet meer geregistreerd wordt, maar het ruissignaal nog relatief goed gecorreleerd is.

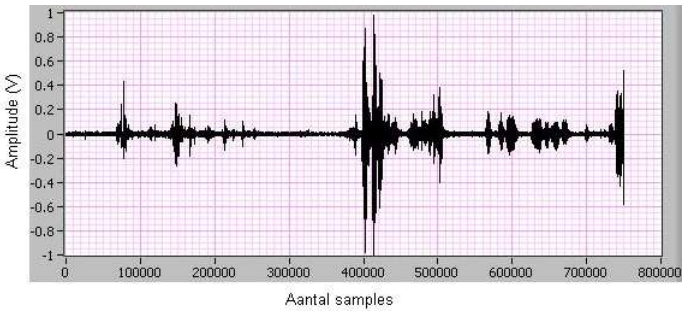
1. ICP-versterker, type: PCB 480B06/E09 ICP Sensor Signal Conditioner
2. Hoogdoorlaatfilter, type: KEMO, VBF21M

Een bijkomend voordeel van de ICP-versterker is zijn voeding op een DC-batterij. Bijgevolg bestaat bij eventuele metingen met behulp van een laptop geen probleem met de mogelijke vorming van een aardlus. Bovendien generen deze ICP-versterkers minder ruis dan de tot nu toe gebruikte ICP-versterker op het CEHA.
In figuur 3.17 is een voorbeeld te zien van het opgenomen signaal d. Hierbij is als voorbeeld extra omgevingsgeluid gecreëerd, door het verschuiven van stoelen en dergelijke meer. Figuur 3.18 geeft het opgemeten referentieruissignaal x weer. Figuur 3.19 ten slotte geeft het resultaat van de filtering met behulp van de tweekanaalsruisonderdrukkingsmethode weer. In de figuur is te zien dat zelfs op plaatsen waar in het oorspronkelijke signaal d het omgevingsgeluid het klepgeluid overstemde het klepgeluid toch weer mooi verschijnt. Ook de algemene ruisband, te zien tussen de verschillende kliks door en veroorzaakt door voornamelijk interne stoorsignalen, is in het uiteindelijke resultaat minder groot. Door deze vorm van ruisonderdrukking is het bijgevolg mogelijk om klepsignalen te registreren onder veel minder strenge randcondities, wat omgevingsgeluid betreft. Dit maakt een eventueel latere klinische toepassing veel makkelijker.



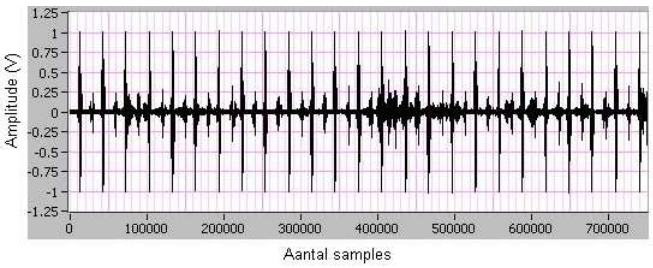
Figuur 3.17: Input d

Signaal bestaande uit gewenste klepsignaal en externe stoorsignalen, zoals het verschuiven van stoelen.



Figuur 3.18: Input x

Signaal bestaande uit het referentiesignaal voor de externe stoorsignalen.



Figuur 3.19: Resultaat

Output van het RLS-algoritme, waarin de storende invloed van de externe ruissignalen aanzienlijk verminderd is.

3.5 Besluit

De bestaande meetopstelling en meetmethode maakten reeds een vrij goede registratie van klepsignalen mogelijk. Toch bleek er in de praktijk nog voldoende ruimte te zijn voor verbeteringen. De eerste doelstelling voor deze thesis bestond bijgevolg uit twee deelaspecten: het ontwikkelen van een robuuste meetmethode en het zoeken van technieken, die de storende invloed van omgevingsgeluid en andere ruis verminderen.

Experimenten uitgevoerd hierrond en besproken in dit hoofdstuk, hebben uiteindelijk geleid tot een verbeterde meetopstelling en meetmethode. De verbeterde meetopstelling bestaat in de eerste plaats uit een microfoon met een dynamisch bereik tot minstens 25 kHz. De microfoon, ingewerkt in een stethoscoop maakt het opmeten van signalen op een robuuste en repeteerbare manier mogelijk. Metingen zijn dankzij de stethoscoop bovendien ook minder gevoelig voor storende invloeden van omgevingsgeluid. Daarnaast bestaat de meetopstelling ook uit een ICP-versterker, PCB 480B06/E09 ICP Sensor Signal Conditioner, aangedreven door een DC-batterij, die het probleem van een aardlus vermijdt bij een eventuele meting met behulp van een laptop. Het opgenomen signaal wordt vóór digitalisatie hardwarematig gefilterd met een KEMO-hoogdoorlaatfilter, type VBF21M op 500 Hz. De nieuwe meetkaart, type NI 4551 van National Instruments, maakt een veel nauwkeurigere signaalacquisitie aan hogere samplefrequentie mogelijk. Signalen worden voortaan aan 50 kHz, mono 16 bit opgenomen.

De invoering van het principe van tweekanaalsruisonderdrukking zorgt er verder voor dat de omstandigheden waarin metingen gebeuren veel minder streng hoeven te zijn. Omgevingsgeluid en eventueel interne stoorsignalen kunnen op deze manier weggefilterd worden en een zuiver klepsignaal blijft over. Een eventueel latere klinische toepassing is bijgevolg veel eenvoudiger.

De verbeteringen aan de detectiealgoritmes en het nieuwe softwareprogramma ALPHA spelen in op de overige twee doelstellingen van dit eindwerk. Deze aspecten vormen het onderwerp van het volgende hoofdstuk.

Hoofdstuk 4

Diagnosemethode en implementatie

4.1 Inleiding

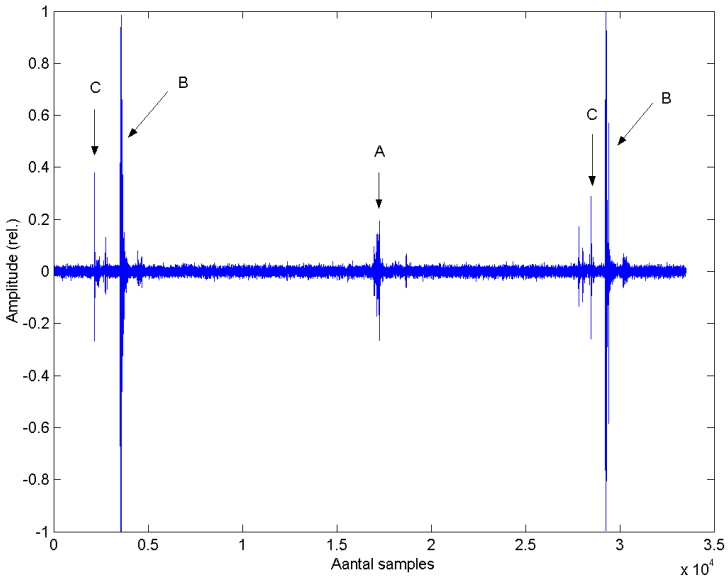
Elke mechanische kunsthartklep produceert een karakteristiek geluid ten gevolge van de impact van de klepblaadjes op de behuizing. Een wijziging in de eigenschappen van de kunsthartklep, bijvoorbeeld door afzetting van trombotisch materiaal of weefselovergroei, kan een variatie teweegbrengen in de dynamisch gedrag van de klep en omgeving. Dit resulteert in een gewijzigd akoestisch klepsignaal. Geluidsanalyse van het signaal geeft dus in principe informatie over de toestand van een kunsthartklep.

Er bestaan verschillende benaderingen om zulke wijzigingen via akoestische analyse op te sporen, welke achtereenvolgens in dit hoofdstuk aan bod zullen komen. De eerste paragraaf gaat in op de tijdsanalyse van het signaal, de tweede op de frequentie-analyse en een derde paragraaf behandelt de waveletanalyse, een methode die zowel temporele als spectrale informatie weergeeft. Telkens zal hierbij zowel de achterliggende theorie als een concrete implementatie in de daartoe ontwikkelde software aan bod komen.

Het in deze thesis ontwikkelde programma, ALPHA (AcousticaL Prosthetic Heart valve Analyzer), is een grafische gebruikersinterface geprogrammeerd met behulp van het softwarepakket LabView 7.1 van National Instruments en Matlab 7.1. Het is opgebouwd zodat de gebruiker zoals gewenst een signaal kan opnemen of inladen, en vervolgens de verschillende analyses kan toepassen. ALPHA bevat tevens een diagnostische functie die zelf de gemaakte analyses interpreteert en een aanwijzing geeft over de toestand van de klep. Wat deze diagnostische functie precies inhoudt komt in het voorlaatste deel van dit hoofdstuk aan bod. Een laatste paragraaf geeft een overzicht van de werking van het programma.

4.2 Tijdsanalyse

4.2.1 Theorie



Figuur 4.1: Tijdssignaal
Typisch verloop van een opgemeten klepsignaal. Hoofdstuk 3 geeft meer details over hoe deze meting plaatsvindt.

HET GELUIDSSIGNAAL

Het geluidssignaal van een mechanische kunsthartklep bevat een kenmerkend, repetitief patroon. Figuur 4.1 geeft een voorbeeld van een typisch klepsignaal. In het patroon komen de volgende elementen voor:

De sluitingsklik is een amplitudepiek veroorzaakt door de impact van de klepblaadjes op de behuizing bij het sluiten. (C op figuur 4.1)
Het is in amplitude het grootste element van het signaal, en bijgevolg meteen het makkelijkst te bestuderen. Zoals vermeld in het vorige hoofdstuk, ligt deze amplitude bij een proefdier (vóór versterking) slechts in de grootte-orde van 1 mV, zodat een goede signaalacquisitie onontbeerlijk is.

De openingsklik is de amplitudepiek veroorzaakt door de impact van de klepblaadjes op het centrale tussenschot van de klepring bij het openen. Deze is een ordegrootte kleiner in amplitude dan de sluitingskliks. Het verdwijnen van dit element in het signaal is vaak een eerste aanwijzing voor een mogelijke klepdisfunctie. (A op figuur 4.1)

Het scharniergeluid (hinge-noise) wordt geproduceerd door de scharnieren net voor de sluitingsklik. Dit is het kleinste element van het signaal, en ook niet altijd eenvoudig detecteerbaar, zelfs bij goed functionerende kleppen. (B op figuur 4.1)

AANWEZIGHEID VAN DE DRIE BASISELEMENTEN

Bij een normaal functionerende bileaflet hartklep zijn deze drie elementen steeds aanwezig in het signaal en vormen bijgevolg een eerste controleparameter bij het zoeken naar een defect.
Toch is geen enkel klikgeluid perfect identiek aan een ander ('beat-to-beat variability'). De oorzaak hiervan ligt ten eerste in de losse scharnierstructuur, die ervoor zorgt dat de blaadjes nooit volledig op dezelfde manier openen en sluiten. Bovendien kunnen er bij dit openen en sluiten reverberaties optreden, waardoor er meerdere impulsen snel achter elkaar volgen. De globale vorm van het signaal is bij een normaal functionerende klep steeds gelijkaardig, maar ingezoomd op details bestaan er toch verschillen.
In eerste instantie moet de cardioloog, of andere gebruiker van het programma, het signaal zelf visueel kwalitatief beoordelen, dit wil zeggen, screenen op de consequente aanwezigheid van deze drie elementen, om zo een eerste indruk van de klepfunctie te verkrijgen. In het programma ALPHA is dit proces geautomatiseerd en kwantitatief gemaakt, zoals verder uiteengezet.

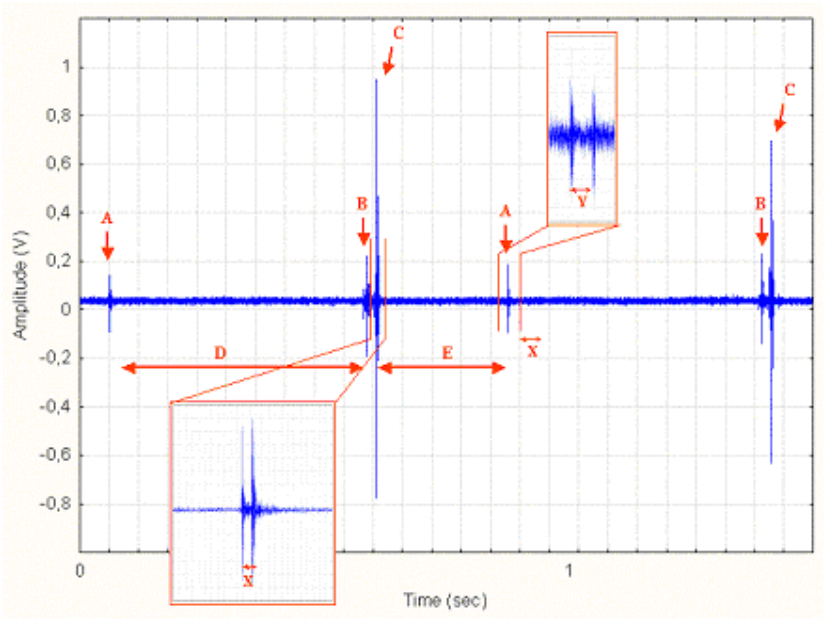
HISTOGRAMMEN VAN ASYNCHRONITEIT

Een tweede, meer kwantitatieve controleparameter bij de tijdsanalyse is de asynchroniteit. Bij een bileaflet klep zijn er twee klepblaadjes die een impact veroorzaken en dit gebeurt bijna nooit volledig synchroon. Daarom zullen de amplitudepieken van een openings- en sluitingsklik telkens ontdubbeld zijn, althans wanneer de beide klepblaadjes correct functioneren (zie figuur 4.2). Hetzelfde fenomeen is merkbaar bij een trileaflet-klep, ondanks de verschillen in structuur, openings- en sluitingswijze. Dit maakt de tijdsanalyse van dit type klep analoog aan de analyse van de bileaflet-klep. Toch zijn de verdere uitwerking van de analysemethode en het programma hoofdzakelijk gebaseerd op bevindingen bij de bileaflet-klep.
Wanneer een blaadje bijvoorbeeld door trombosevorming geklemd zit, is er telkens slechts één in plaats van twee amplitudepieken binnenin een kliksignaal te bespeuren. Het lijkt dan alsof de twee blaadjes volledig synchroon openen en sluiten, terwijl in werkelijkheid slechts één van beide nog functioneert. Een methode om deze (afwezigheid van) asynchroniteit te visualiseren bij een bileaflet klep bestaat erin de tijdsspanne tussen twee pieken binnen een klik voor alle kliks uit te zetten in een histogram. Figuur 4.3 geeft hiervan een voorbeeld. Wanneer het histogram afwijkt van een meer verspreide verdeling en meer nulwaarden bevat, wijst dit op een mogelijk defect van een klepblaadje. Naast een visuele beoordeling van het histogram, levert het aantal nulwaarden nu ook een kwantitatieve parameter voor de klepfunctionaliteit.

EVALUATIE

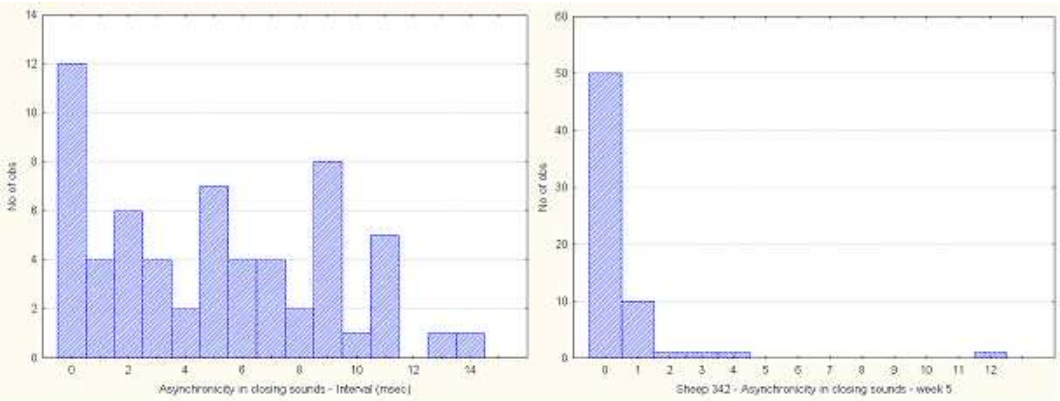
Deze methode van tijdsanalyse is een vrij robuuste methode voor de detectie van klepdisfunctie. In tegenstelling tot de hierop volgende frequentie-analyse ondervindt deze analyse minder hinder van de variabiliteit van het klepsignaal. Het nadeel is echter dat de tijdsanalyse meteen ook iets minder gevoelig is en pas later in de tijd een defect of trombusvorming zal kunnen vaststellen. Vooraleer er een

significante wijziging in de analyseresultaten optreedt moet er ofwel reeds één klepblaadje vastzitten, zodat de histogrammen voornamelijk nulwaarden bevatten, ofwel moeten de openingskliks bijna volledig wegvallen. Wanneer deze fenomenen optreden bevindt de trombusvorming zich meestal reeds in een meer gevorderd stadium. Toch zal wat betreft de snelheid van diagnose deze methode nog steeds gevoelig beter scoren dan de klassieke diagnosemethoden zoals echocardiografie en röntgen fluoroscopie.



Figuur 4.2: Detailbeeld van een tijdssignaal

Elke openings- en sluitingsklik bestaat uit twee amplitudepieken, elk afkomstig van het openen of sluiten van één van de twee klepblaadjes.



Figuur 4.3: Histogram van de asynchroniteit van de sluitingskliks

Verdeling van de tijdsspanne tussen het sluiten van de beide klepblaadjes. De linkse figuur toont een histogram van een normaal functionerende klep, de rechtse één waarbij vermoedelijk één van beide blaadjes geklemd zit en bijgevolg niet naar behoren sluit.

4.2.2 Implementatie

De vorige paragraaf gaf een overzicht van de verschillende controleparameters in het tijdssignaal die het normaal functioneren van een mechanische kunsthartklep weergeven. Dit deel gaat in op de concrete uitwerking hiervan in de ontwikkelde software.

HET GELUIDSSIGNAAL

Zoals aangegeven in hoofdstuk 3 ondergaat het ruwe geluidssignaal eerst enkele hardwarematige voorbewerkingen, gevolgd door een softwarematige hoogdoorlaatfiltering. De eerste stap in de analyse van het signaal na deze bewerkingen is logischerwijze een visuele interpretatie van de data, om te zien of de hogervernoemde elementen in het patroon aanwezig zijn. In een afbeelding van het signaal kan de gebruiker zoals gewenst inzoomen op bepaalde details. Op deze manier kan hij of zij zich een eerste beeld vormen over de globale klepfunctionaliteit.

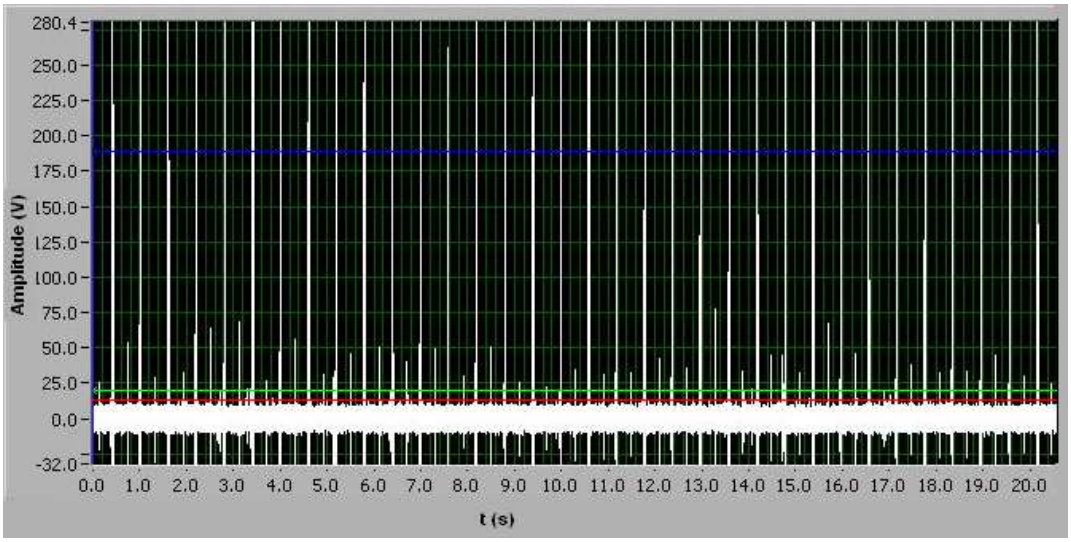
AANWEZIGHEID VAN DE DRIE BASISELEMENTEN

Hierna volgt de berekening van de kwantitatieve parameters, zijnde het aantal sluitingskliks, openingskliks, en scharniergeluiden gevonden in het signaal, en de histogrammen van asynchroniteteit. Een eerste stap hierbij is de extractie van deze drie elementen uit het signaal. Hiervoor moet de gebruiker drie niveaus (thresholds) manueel instellen (zie figuur 4.4):

- één juist boven de ruisband (rood in figuur 4.4), om via piekdetectie alle impacten te isoleren,
- één gelegen tussen het niveau van de openings- en dat van de sluitingskliks, om hiertussen het onderscheid te maken (blauw in figuur 4.4),
- één zo hoog mogelijk tussen het niveau van de ruisband en de openingkliks, om het onderscheid te maken tussen deze kliks en eventuele andere storingen (groen in figuur 4.4).

Clusters van datapunten die voldoende dicht bij elkaar liggen om tot één klik of impact te behoren en die boven minstens één van deze niveaus gelegen zijn, worden volgens het classificatie-algoritme in het programma onderverdeeld in ongewenste storing, scharniergeluid, openings- of sluitingsklik. Figuur 4.5 geeft een schematische voorstelling van het algoritme. Na het doorlopen van dit algoritme verschijnt op het scherm het aantal gedetecteerde elementen van elk van de drie types in het door de gebruiker geselecteerde signaal.

Het algoritme gaat als volgt: Per iteratie worden twee opeenvolgende kliks onderzocht, en elke klik doorloopt de iteratie twee keer. De eerste keer als 'tweede' klik, de tweede maal als 'eerste', waarbij alle nodige gegevens aan het einde van de iteratie worden doorgekoppeld. Van de laatst bijgekomen klik berekent het algoritme eerst de maximale amplitude (MAX_2), de positie waarop deze voorkomt ($MAXPOS_2$), en het verschil tussen deze positie en de $MAXPOS_1$ van de vorige klik: $DIFF = MAXPOS_2 - MAXPOS_1$.



Figuur 4.4: Thresholds

Een window van het programma ALPHA waarin de gebruiker drie thresholds dient in te stellen om de kliks uit het signaal te kunnen extraheren en classificeren.

De taak van het algoritme is het toekennen van een type aan elke klik, op basis van de bovenstaande gegevens en het type van de voorgaande klik $TYPE_1$. Het algoritme onderscheidt zes types:

1. TYPE 0: Kliks die tot dit type behoren maken deel uit van een ontdubbelde klik. Het is dus de tweede impact van een dubbele openings- of sluitingsklik.

2. TYPE 1: Een sluitingsklik. Ofwel is dit een enkelvoudige klik, ofwel de eerste impact van een ontdubbelde sluitingsklik. Hierover is pas zekerheid na de tweede iteratie.

3. TYPE 2: Een openingsklik. Ofwel is dit een enkelvoudige klik, ofwel de eerste impact van een ontdubbelde openingsklik. Hierover is pas zekerheid na de tweede iteratie.

4. TYPE 3: Dit zijn de scharniergeluiden.

5. TYPE 4: Hiertoe behoren storingsimpacten die gelegen zijn tussen een sluitingsklik en een openingsklik, of tussen twee sluitingskliks. Wanneer dit type wordt vastgesteld, koppelt het algoritme niet de gegevens van deze impact, maar die van de voorgaande sluitingsklik, door naar de volgende iteratie.

6. TYPE 5: Hiertoe behoren storingsimpacten gelegen tussen een openingsklik en een sluitingsklik. Ook hier koppelt het algoritme niet de gegevens van deze impact, maar die van de voorgaande openingsklik, door naar de volgende iteratie.

De oranje vakjes in figuur 4.5 geven de ogenblikken aan in het iteratieproces wanneer met zekerheid een impact (of twee opeenvolgende impacts) geclassificeerd kan worden als één van de drie basiselementen.

HISTOGRAMMEN VAN ASYNCHRONITEIT

In de volgende stap wordt nagegaan of twee openings- of sluitingsimpacts elkaar snel genoeg opvolgen om tot één klik te behoren en bijgevolg een teken zijn van de asynchroniteit. Indien dit het geval is vormt de tijdsspanne tussen het maximum van de beide impacts een waarde voor het histogram. Wanneer er slechts één openings- of sluitingsklik te vinden is, wil dit in de meeste gevallen zeggen dat slechts één klepblaadje nog werkt, en bedraagt de asynchroniteitswaarde bijgevolg nul. Toch kan het bij een enkele klik nog steeds zijn dat er twee zeer snel op elkaar volgende impacten hebben plaatsgevonden. Een benadering om te bepalen of dit het geval is bestaat uit het beoordelen van de lengte van deze ene klik. Bedraagt deze lengte minstens een bepaalde vastgelegde waarde, dan wordt er toch nog asynchroniteit verondersteld, waarbij de asynchroniteitswaarde voor het histogram de helft van de totale lengte van de klik bedraagt.

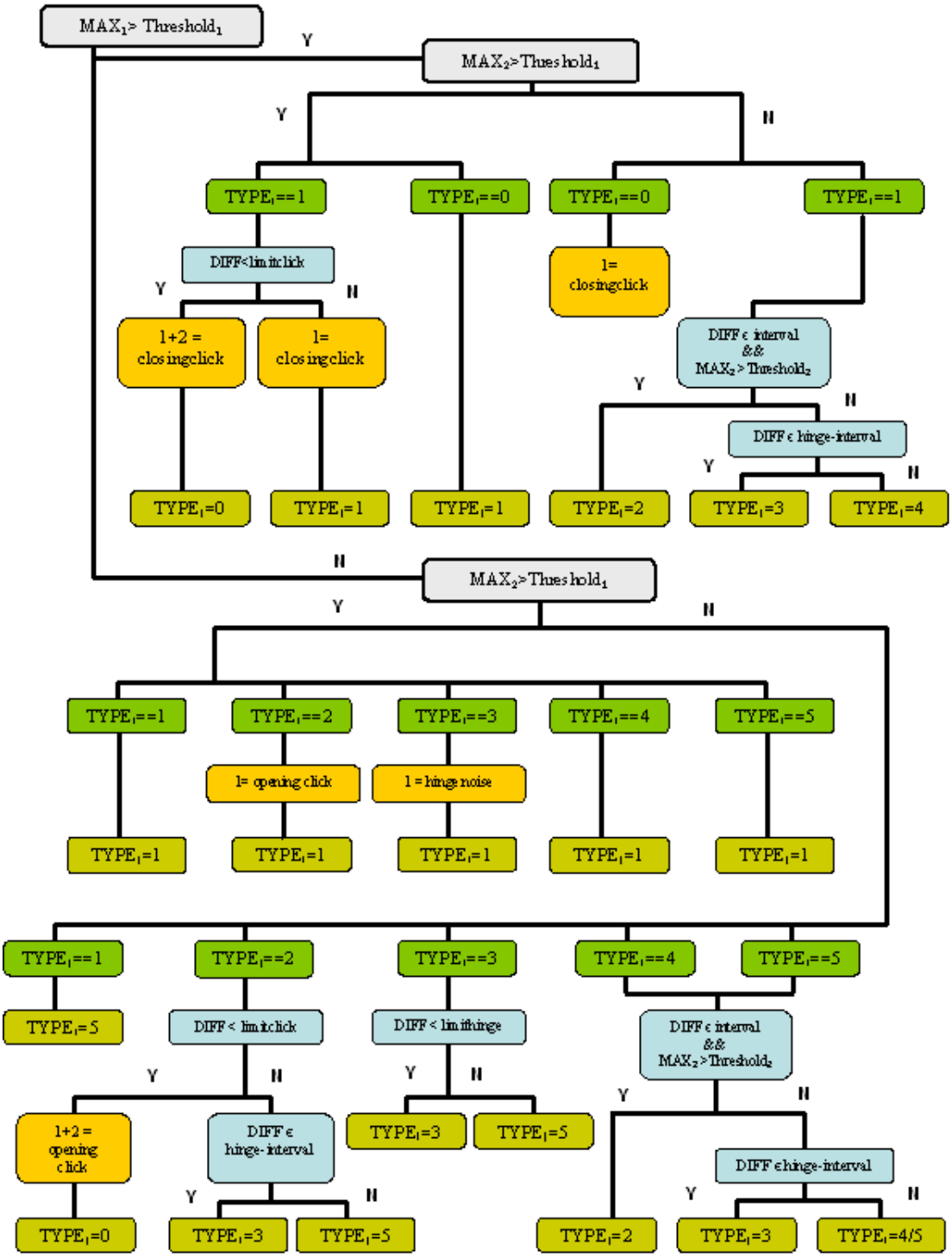
Het maken van het onderscheid tussen de verschillende soorten impacten en de bepaling van de asynchroniteitshistogrammen gebeurt in het programma ALPHA met behulp van Matlab. De hierbij horende code is terug te vinden in bijlage.

EVALUATIE

De tijdsanalyse van een klepsignaal, zoals geïmplementeerd in het programma ALPHA levert bruikbare en betrouwbare parameters voor de evaluatie van de klepfunctionaliteit. De nauwkeurigheid van deze methode is echter sterk afhankelijk van een aantal gehanteerde waarden voor bepaalde factoren:

1. *Thresholds*: de door de gebruiker ingestelde waarden voor de niveaus.
2. *Timestep*: de maximale x-afstand tussen twee waarden boven de noise threshold opdat ze nog tot dezelfde impact behoren.
3. *Impactlength*: de minimale lengte van een impact. Kortere impacten zijn storingen.
4. *Limitclick*: het interval waartussen twee impacten moeten liggen opdat ze tot één klik behoren, afhankelijk van het hartritme.
5. *Limitdouble*: de minimale lengte van een impact opdat kan besloten worden dat het in feite een combinatie van twee impacts is, en bijgevolg een waarde levert voor de asynchroniteit.
6. *Limithinge*: de maximale afstand tussen het scharniergeluid en de volgende sluitingsklik, afhankelijk van het hartritme.
7. *Opening-interval*: het geschatte interval waarop na een sluitingsklik een openingsklik zou moeten volgen, afhankelijk van het hartritme.

Deze waarden, getoond in tabel 4.1 zijn op iteratieve basis bepaald. Enkel de thresholds moeten telkens opnieuw door de gebruiker worden ingesteld, omdat de amplitudes per meting kunnen variëren. Het programma berekent zelf het hartritme.



Figuur 4.5: Classificatie-algoritme

Schematische voorstelling van het classificeringsalgoritme geïmplementeerd in Matlab. Er vindt telkens een iteratie van dit algoritme plaats, waarbij in elke iteratie 2 opeenvolgende kliks behandeld worden.

parameter	waarde
1. Thresholds	ingesteld door de gebruiker
2. Timestep	$5\,ms$
3. Impactlength	$0.1\,ms$
4. Limitclick	$\frac{1}{17}\frac{60f_s}{hartritme(bpm)}$
5. Limitdouble	$1.5 \cdot impactlength$
6. Limithinge	$\frac{1}{17}\frac{60f_s}{hartritme(bpm)}$
7. Opening-interval	$[\frac{6}{17}\frac{60f_s}{hartritme(bpm)}, \frac{12}{17}\frac{60f_s}{hartritme(bpm)}]$

Tabel 4.1: Parameters tijdsanalyse
Overzicht van de verschillende in te stellen parameters. Voor de verklaring bij de parameters: zie tekst.

4.3 Frequentie-analyse

4.3.1 Theorie

FREQUENTIE-INHOUD VAN HET KLEPSIGNAAL

De frequentie-analyse van een signaal geeft aan hoe de energie van het signaal verdeeld is over de verschillende frequenties. De Fouriertransformatie bestaat uit een decompositie van het tijdssignaal in een spectrum van frequentiecompomenten:

$$F(\omega) \equiv \frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty} f(t)\, e^{i\omega t} dt. \tag{4.1}$$

In gediscretiseerde vorm wordt dit:

$$F_k \equiv \sum_{n=1}^{N} f_n e^{-i2\pi(k-1)\frac{(n-1)}{N}} \quad k = 1 \ldots n, \tag{4.2}$$

waarbij $\mathbf{f} = \{f_1, f_2, \ldots f_n\}$, de gediscretiseerde data voorstelt. Een veel voorkomende voorstelling is het vermogenfrequentiespectrum (Power Spectral Density of PSD). Dit geeft een maat voor het vermogen aanwezig in het signaal per eenheid van frequentie:

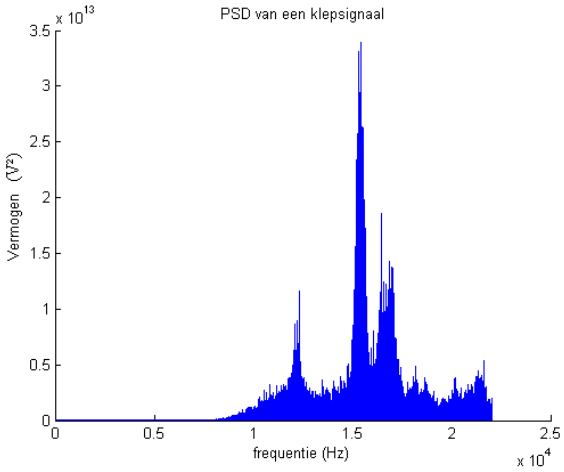
$$PSD(\omega) = \left|\frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty} f(t)\, e^{i\omega t} dt\right|^2, \tag{4.3}$$

en gediscretiseerd:

$$PSD_k = \left|\sum_{n=1}^{N} f_n e^{-i2\pi(k-1)\frac{(n-1)}{N}}\right|^2 \quad k = 1 \ldots n. \tag{4.4}$$

Het geluidssignaal van een kunsthartklep bezit een kenmerkend frequentiespectrum. Deze is afhankelijk van de configuratie van de hartklep en bijgevolg karakteristiek voor elke combinatie hartklep-patiënt. De eigenfrequentie van de klepblaadjes is hierbij een bepalende factor en op deze frequentie zal het spectrum een piek vertonen. Ook de scharnieren bepalen in grote mate de wijze van openen- en sluiten en dus ook het frequentiespectrum. Figuur 4.6 toont een typisch frequentiespectrum

van het geluidssignaal van een mechanische kunsthartklep.
Belangrijk is wel hierbij op te merken dat de frequentie-inhoud niet louter een functie is van de structuur van de hartklep op zich. Ook de omgevende caviteiten en weefsels spelen een belangrijke rol in de vorming van het signaal en dus in het frequentiespectrum. De eigenschappen die verband houden met de structuur van de klep zelf, zoals de dempings- en stijfheidsmatrix, zijn misschien wel te vinden wanneer de klep op geïsoleerde wijze geëxciteerd wordt, maar in vivo worden ze overschaduwd door het omliggend systeem.
Een andere bepalende factor is het bloedstromingspatroon doorheen de klep. Deze heeft een grote invloed op de wijwe waarop de klep zal openen en sluiten, en bijgevolg op de wijze van excitatie van de gehele structuur, wat dan weer zijn invloed heeft op de aangeslagen frequenties. Daarom is het in de praktijk niet altijd zo dat de PSD slechts één uitgesproken piek bevat. Vaak zullen er enkele pieken aanwezig zijn.



Figuur 4.6: Spectrum
Typisch frequentiespectrum van een klepsignaal.

WIJZIGING VAN DE FREQUENTIE-INHOUD

Bij trombosevorming is het mogelijk dat er zich materiaal afzet op de klepblaadjes zelf. Hierdoor vergroot de massa van het klepblaadje met een verschuiving van de eigenfrequentie naar links in het spectrum tot gevolg. Dit volgt uit de berekening van de eigenfrequentie van een massa-veer-dempersysteem, waarbij er een omgekeerd evenredig verband bestaat tussen de eigenfrequentie en de wortel van de massa.

$$\omega \propto 1/\sqrt{m}. \tag{4.5}$$

Een andere mogelijkheid is trombosevorming in de scharnieren. Hierdoor kan er een verhoogde demping plaatsvinden waardoor de piek in amplitude zal afnemen. In extremis zal de klep ook niet meer openen of sluiten, een fenomeen dat beter in het tijdsdomein te bestuderen valt. Theoretisch gezien zal de frequentie-analyse dus sneller kunnen inspelen op klepwijzigingen dan de tijdsanalyse. Een wijziging in de klepstructuur en scharnieren door trombosevorming kan ook het stromingspatroon van het bloed beïnvloeden, waardoor eveneens een wijziging optreedt in het

openings- en sluitingspatroon. Ook dit heeft zijn impact op het frequentiespectrum.

Deze fenomenen maken dus de opsporing van een wijziging in klepfunctie door frequentie-analyse mogelijk. Toch zal de frequentie-analyse veel minder eenduidig en omslachtiger blijken dan de tijdsanalyse, met name door de grote variabiliteit. Door het feit dat er verschillende types mechanische (bileaflet) kunsthartkleppen bestaan en er steeds variaties zijn bij de fabricatie en implantatie, zelfs bij identieke types, is geen enkel frequentiespectrum precies hetzelfde. Bovendien zit deze klep geïmplanteerd in een patiënt en zorgt deze omgeving voor demping van het signaal en fungeert ze als filter, wat het signaal nog verder vervormt en uiteraard zeer patiëntspecifiek maakt. Dit maakt het moeilijk om verschillende kleppen met elkaar te gaan vergelijken. Het is dus niet mogelijk om het frequentiespectrum van een klep in gebruik bij een patiënt te spiegelen aan één standaard frequentiespectrum dat de norm voor een functionerende klep moet voorstellen.
Een beter toepasbare methode is het ten opzichte van elkaar vergelijken van de spectra van dezelfde klep gemeten op verschillende ogenblikken in de tijd. Hierbij kunnen de frequentiespectra gemeten kort na de implantatie beschouwd worden als die van een normaal functionerende klep en als referentie dienen voor latere metingen. Dit gebeurt wel rekening houdend met het feit dat vlak na de implantatie het signaal nog ietwat vervormd is door wondvocht.

DRIE VERSCHILLENDE PSD'S

Het tijdssignaal bestaat uit een doorlopende ruisband met op geregelde tijdsstippen een korte puls geproduceerd door het openen en sluiten van de klepblaadjes. De bruikbare frequentie-informatie bevindt zich logischerwijze enkel in deze korte pulsen. Er dient verder ook een opdeling gemaakt te worden in de frequentie-inhoud van de openingskliks en die van de sluitingskliks. Bijgevolg zijn er drie op te volgen frequentiespectra, namelijk die van het volledige signaal en de gemiddelde spectra van de openings- en de sluitingskliks.

Het zal ook nuttig blijken om de frequentie-inhoud van de tussenliggende ruisband te gaan bepalen. Significante pieken die gemeenschappelijk voorkomen in de ruisband en de kliks zijn onbelangrijk en zelfs storend voor de analyse. Ze zijn het gevolg van stoorsignalen en hun frequentie-inhoud heeft bijgevolg absoluut geen verband met de klepfunctionaliteit. Door de frequentie-inhoud aanwezig in het ruissignaal in mindering te brengen in de andere spectra (met een gepaste wegingsfactor) neemt deze storende invloed sterk af. In de volgende paragraaf komt de concrete implementatie van deze spectrale subtractie aan bod.

Door het feit dat bij het openen en sluiten dezelfde structuren betrokken zijn, zullen de frequentiespectra van de openings- en de sluitingskliks vaak slechts weinig van elkaar verschillen. Toch zijn in sommige gevallen grotere verschillen te merken. Dit is een gevolg van het verschil in de fysica van beide fenomenen. Bij het sluiten botst de volledige rand van elk klepblaadje met de volledige behuizing van de kunsthartklep, terwijl bij het openen de impact zich afspeelt ter hoogte van de scharnieren, waarbij de klepblaadjes botsen tegen de eindstop van de scharnieren. Daarom zal in het eerste geval de eigenfrequentie(s) van de behuizing of klepring beter vertegenwoordigd zijn, en in het laatste geval de eigenfrequentie(s) van de klepblaadjes zelf.

Meer informatie over het bepalen van deze eigenfrequenties kwam reeds vroeger aan bod bij de literatuurstudie. Door de grotere amplitude van de sluitingskliks, zal het frequentiespectrum van deze kliks meer doorwegen in het frequentiespectrum van het gehele signaal dan dat van de openingskliks.

EVALUATIE

De methode gebaseerd op de verandering in de frequentiespectra doorheen de tijd is toch nog sterk onderhevig aan variabiliteit. Er zijn een hele reeks moeilijk controleerbare parameters zoals hartslag en bloeddruk die ervoor zorgen dat de frequentiespectra sterk variëren van meting tot meting, en soms ook van klik tot klik. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de frequentie-informatie in zekere mate. Een volgend hoofdstuk bespreekt onder andere een volledige frequentie-analyse van een kunsthartklep in een schapenmodel. Hier zal blijken in welke mate deze storingen de diagnose kunnen compliceren.

Over het algemeen is de frequentie-analyse iets omslachtiger dan de tijdsanalyse wat betreft de uitvoering en ondervindt deze ook meer hinder van de variabiliteit van het klepsignaal. Bijgevolg is deze methode iets minder robuust. Toch kan deze methode theoretisch gezien net door de gevoeligheid aan variatie sneller een defect of trombusvorming opsporen. Ook zal door het toepassen van de vergelijkende analyse een deel van deze variabiliteit verdwijnen.

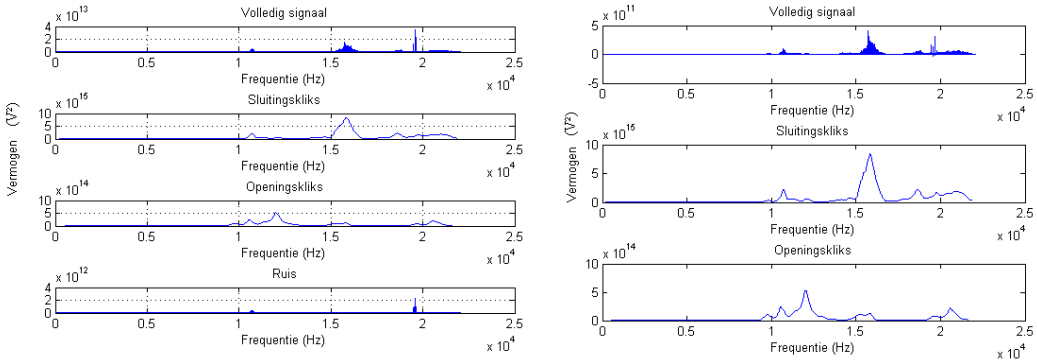
4.3.2 Implementatie

DRIE VERSCHILLENDE PSD'S

Zoals aangegeven in de vorige paragraaf zijn er per meting drie te bestuderen frequentiespectra, deze van het volledige signaal en de gemiddelde spectra van de geïsoleerde openings- en sluitingskliks. Het isoleren en identificeren van deze kliks gebeurt op een analoge wijze als bij de tijdsanalyse.
Telkens een impact (of twee opeenvolgende impacts) herkend wordt als een openings- of sluitingsklik, bepaalt het algoritme de fouriertransformatie van dit fragmentje. Omdat elke klik een verschillende lengte heeft, zullen ook de vectoren die het corresponderende spectra voorstellen verschillen in lengte. Daarom gebeurt er telkens een interpolatie van het spectrum over een specifiek aantal frequenties, zodat elk spectrum dezelfde lengte krijgt. Bij de interpolatie hoort een wegingsfactor, evenredig met het kwadraat van de lengte van het fragment, aangezien de amplitude van de PSD hiermee evenredig is.
Daarna berekent het algoritme het puntsgewijze kwadratisch gemiddelde van de vermogenfrequentiespectra van elk van deze signaalfragmentjes. Dit gemiddelde vormt ten slotte het resulterende spectrum, respectievelijk voor de openings- en sluitingskliks. Deze methode van berekening van het gemiddelde van de spectra van kleine fragmentjes is in feite een variatie op de methode van Welch voor de berekening van de PSD. Bij de methode van Welch volgen de windows elkaar echter netjes op en zijn ze even lang, terwijl hier een zekere afstand bestaat tussen opeenvolgende windows, die telkens de grootte van de klik bedragen.
Een extra aandachtspunt bij de interpolatie, toegepast op elk van de afzonderlijke frequentiespectra, is dat te korte signalen het resulterende gemiddelde spectrum sterk kunnen verstoren. Daarom is een extra voorwaarde toegevoegd aan de minimale

lengte van de geëxtraheerde kliks.

Ook de PSD van de ruisband wordt berekend. Op deze manier kunnen via spectrale subtractie gemeenschappelijke pieken afgetrokken worden van het spectrum van de openings- en sluitingskliks, en van dat van het volledige signaal. Ook deze subtractie gebeurt met een wegingsfactor die rekening houdt met de lengte van de respectievelijke signalen. Figuur 4.7 toont de drie spectra van een bepaald klepsignaal respectievelijk vóór en na deze bewerking. Het resultaat is hier vooral merkbaar in het spectrum van het volledige signaal. De storende piek rond de 19 kHz op de linkse figuur is sterk gedaald in amplitude in de rechtse figuur, waardoor de belangrijkste amplitudepiek rond 16 kHz beter tot uiting komt.



Figuur 4.7: Spectrale subtractie

Na een gepaste weging die rekening houdt met de lengteverhoudingen en een interpolatie, brengt deze bewerking het spectrum van de ruis bij de andere spectra in mindering. Zodoende verdwijnt een deel van de gemeenschappelijke inhoud die geen diagnostische waarde heeft.

Een zeer nuttige parameter om in de tijd op te volgen is de frequentie waarop de piek in het spectrum gelegen is. Het programma ALPHA doet dit door bij elke frequentie-analyse deze waarde op te slaan in een array, samen met het tijdstip van de meting. De gebruiker kan dan op elk ogenblik voor een welbepaalde patiënt de evolutie van deze frequentiepieken in de tijd bekijken, om te zien of er een significante wijziging optreedt.
Hier kunnen echter moeilijkheden optreden, wanneer er meer dan één significante piek aanwezig is in het spectrum. In een volgend hoofdstuk staan enkele concrete uitwerkingen van analyses. Hieruit zal blijken of de in de literatuur gestelde hypothese klopt, namelijk dat de meest significante wijziging die het spectrum van het klepsignaal door de tijd heen ondergaat, een verschuiving is van de frequentiepiek. Een andere mogelijke theorie komt daar ook aan bod, namelijk dat er misschien geen frequentieshift plaatsvindt, maar eerder een verbreding van het spectrum. Deze analyses zullen aantonen of het opvolgen van de evolutie van de frequentiepieken doorheen de tijd nuttig is.

Een andere functie in het programma laat toe twee frequentiespectra met elkaar te vergelijken door ze samen op één grafiek te plotten. Dit maakt de vergelijking mogelijk ofwel tussen twee signalen van een zelfde patiënt, gemeten op een ander

tijdsstip, ofwel tussen de frequentiespectra van twee verschillende patiënten.

4.4 Tijd-frequentie-analyse

4.4.1 Theorie

Een signaal, voorgesteld in functie van de tijd geeft een zo nauwkeurig mogelijke tijdsresolutie. De amplitude van de Fouriertransformatie van dit signaal geeft een zo nauwkeurig mogelijke frequentieresolutie. Zoals blijkt uit de vorige twee paragrafen is de methode van de tijdsanalyse een vrij robuuste, doch iets tragere diagnosemethode. De frequentie-analyse daarentegen detecteert klepdisfuncties sneller, maar ondervindt dan weer meer hinder van de variabiliteit van het klepsignaal. Een ideale diagnosemethode combineert de voordelen van beide en integreert frequentiële en temporele informatie.

SHORT TIME FOURIER TRANSFORM

Een eerste stap in deze richting is de Short Time Fourier Transform (STFT). Bij deze methode schuift er een window (bijvoorbeeld een Hanning-window) over het tijdssignaal, waarbij telkens de Fouriertransformatie van dit fragmentje wordt berekend. Op die manier bepaalt de STFT de frequentie-inhoud voor opeenvolgende tijdsvensters. De STFT van een signaal $f(t)$ ziet er als volgt uit:

$$STFT\left\{f(t)\right\} \equiv X(\tau,\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)w(t-\tau)e^{-j\omega t}dt, \tag{4.6}$$

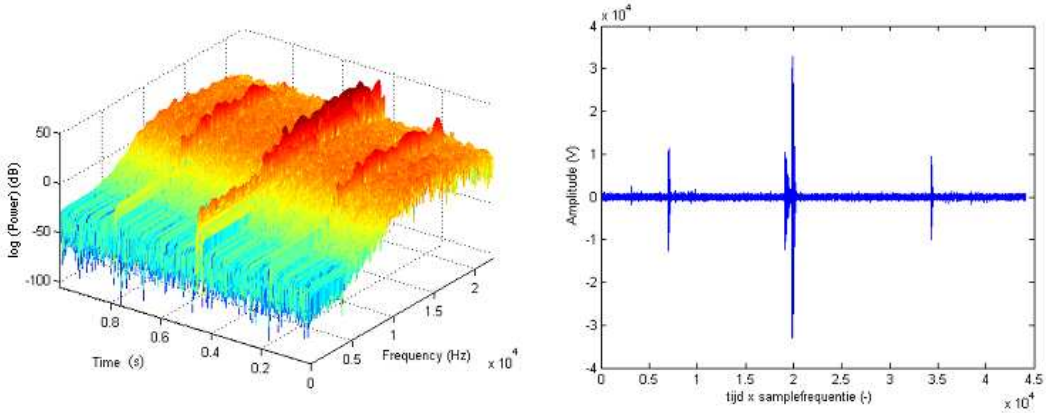
of gediscretiseerd:

$$STFT\left\{f_n\right\} \equiv X(m,\omega) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} f_n\omega_{n-m}e^{-j\omega n}. \tag{4.7}$$

Analoog aan de PSD bij de Fouriertransformatie, bestaat er hier een spectrogram, dat het kwadraat van de amplitude van de STFT weergeeft:

$$spectrogram\left\{f(t)\right\} \equiv \left|X(\tau,\omega\right|^2. \tag{4.8}$$

STFT is dus een methode om zowel temporele als spectrale informatie in één grafiek weer te geven. Figuur 4.8 geeft een voorbeeld van een spectrogram van een klepsignaal weer. Wat het spectrogram wint aan tijdsinformatie ten opzichte van een PSD moet deze echter wel, door de korte tijdsvensters, inboeten in frequentieresolutie. Het grote nadeel van deze techniek is dat deze resolutie vast bepaald is voor het volledige signaal. Afhankelijk van het gebruikte tijdsvenster zal de frequentieresolutie verhogen of verlagen, omgekeerd evenredig met de lengte van het tijdsvenster en dus met de tijdsresolutie. Dit is niet erg compatibel met de aard van een klepsignaal, waar langere periodes met weinig informatie afgewisseld worden door korte pulsen met veel informatie. Bovendien bevatten deze korte pulsen hoogfrequente informatie, waarvoor het ook nuttig is om een hoge frequentieresolutie te hebben. Op figuur 4.8 zijn inderdaad de openings- en sluitingskliks zichtbaar, alsook een grove weergave van de frequentie-inhoud van deze kliks. Visueel geeft dit een globaal doch grof beeld, waarop lang niet dezelfde informatie zichtbaar is als bij een klassieke tijds- en frequentie-analyse.



Figuur 4.8: Spectrogram
Spectrogram van een fragment van een kliksignaal.

WAVELETS

Een mogelijke oplossing voor dit probleem is de toepassing van wavelets [33], ook wel multiresolutie analyse genaamd. Deze methode kan bijvoorbeeld een goede tijdsresolutie bieden bij hoogfrequente informatie, terwijl ze laagfrequente informatie met lagere resolutie weergeeft. Dit verklaart de grote populariteit van wavelets als techniek bij datacompressie.

Net zoals bij STFT schuift ook bij deze analyse een window over het signaal en wordt voor elke positie het spectrum berekend . Ditmaal is deze window of wavelet echter scaleerbaar en wordt dit proces van schuiven over het signaal herhaald voor verschillende window-lengtes. Het resultaat is een verzameling van tijd-frequentie-voorstellingen van het signaal, elk met een verschillende resolutie. De continue wavelet transformatie (CWT) ziet er als volgt uit [34]:

$$\gamma(s,\tau) = \int f(t)\psi^*_{s,\tau}(t)dt. \tag{4.9}$$

waarbij $\psi(t)$ de moederwavelet is (* staat voor complex toegevoegde) en de verschoven (τ) en gescaleerde (s) varianten de dochterwavelets zijn:

$$\psi_{s,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}}\psi(\frac{t-\tau}{s}). \tag{4.10}$$

De gediscretiseerde vorm van de CWT is de wavelet series transform. Verder bestaat er ook nog een snellere wavelettransformatie, die de redundante informatie van de CWT achterwege laat [32]. Deze discrete wavelet transformatie (DWT) is dan ook makkelijker te implementeren. Hier is bijgevolg geopteerd om in eerste instantie de DWT verder te bestuderen, alhoewel de gediscretiseerde CWT mogelijk nauwkeurigere resultaten levert.

De discrete wavelet transformatie bestaat uit het toepassen van een reeks van laag- en hoogdoorlaatfilters, gevolgd door het downsamplen van de verkregen resultaten. De procedure start met het sturen van het signaal door een halfband digitale laagdoorlaatfilter (LDF), die alle frequenties verwijdert boven de helft van de hoogst voorkomende frequentie in het signaal, de Nyquistfrequentie (f_{Nyq}). Wiskundig komt

dit overeen met de convolutie van het signaal met de impulsresponsie van de filter $h[n]$.
Na filteren is het volgens de Nyquistregel mogelijk de helft van de punten van de dataset te elimineren door downsampling, aangezien nu de hoogst voorkomende frequentie nog slechts $f_{Nyq}/2$ bedraagt. Het resultaat is dan:

$$y_{laag}[k] = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n].g[2k-n]. \tag{4.11}$$

Voor de hoogdoorlaatfilter (HDF) is het resultaat analoog en is downsampling eveneens mogelijk:

$$y_{hoog}[k] = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n].h[2k-n]. \tag{4.12}$$

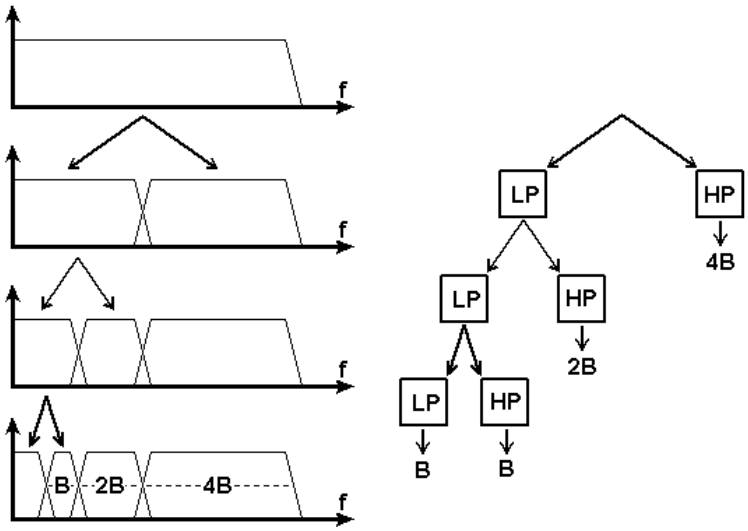
Door deze decompositie is de tijdsresolutie gehalveerd (wegens downsampling). De frequentieresolutie is daarentegen verdubbeld, aangezien de frequentieband nu nog slechts de helft van de vorige frequentieband bedraagt. Hierdoor is de onzekerheid betreffende de frequentie gehalveerd.
Enkele keren herhalen van deze procedure door telkens opnieuw y_{hoog} en/of y_{laag} op te splitsen, levert de ontbinding van het signaal in trage en snelle componenten, bijvoorbeeld volgens het schema van figuur 4.9 . Het is in principe mogelijk om bij elke stap de keuze te maken welk gedeelte verder moet worden opgesplitst, en op die manier een boomstructuur te genereren die op de gewenste plaatsen voldoende frequentieresolutie geeft. Figuur 4.10 toont de discrete wavelettransformatie van een voorbeeldsignaal, volgens drie verschillende boomstructuren. Elke knoop van de boomstructuur stelt het signaal voor na een reeks van HDFs en LDFs. Een aftakking naar links, betekent een LDF, naar rechts een HDF. Per lager niveau in de boomstuctuur gebeurt er ook een downsampling van de data, d.w.z. dat er slechts één sample op de twee in rekening gebracht wordt. De x-as wordt vervolgens gescaleerd, zodat de signalen van de verschillende niveaus dezelfde lengte (in de tijd) behouden. Op deze figuur is te zien hoe er een trade-off bestaat tussen de temporele resolutie (horizontale as), en de frequentieresolutie (vertikale as).

DWT creëert de mogelijkheid om frequentiële en temporele informatie met elkaar te combineren. Het komt er op aan de optimale boomstructuur te vinden, die in het geval van een hartklepsignaal ter hoogte van de kliks voldoende frequentieresolutie biedt in het hoogfrequente gebied.

4.4.2 Implementatie

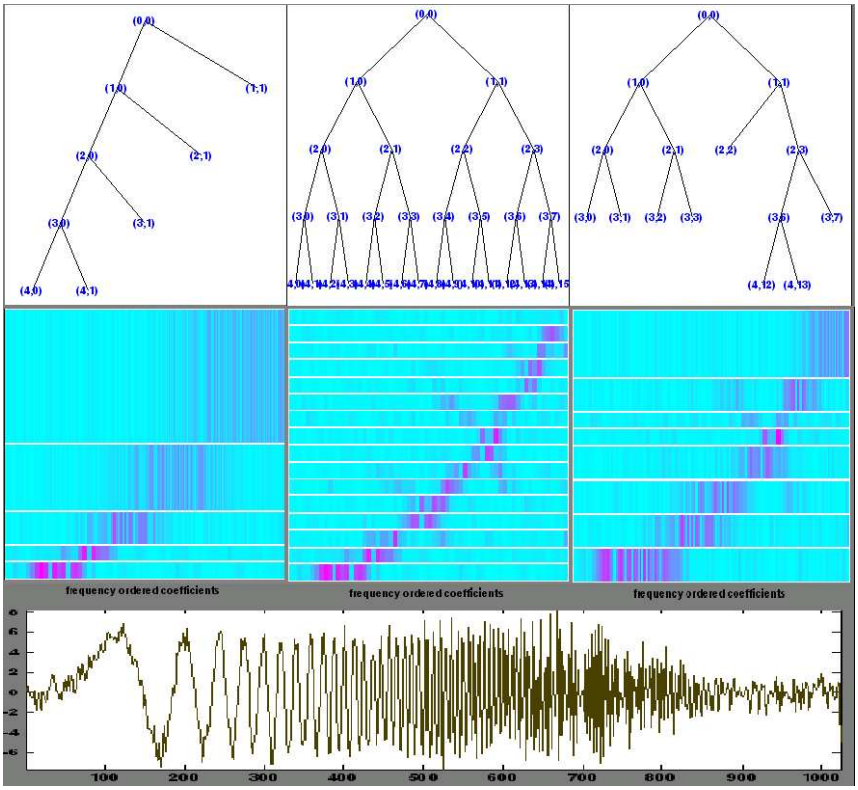
WAVELETS

Matlab bevat een wavelet toolbox met enkele nuttige functies voor deze toepassing. Zo kan in een graphical user interface (GUI) een signaal naar keuze worden ingeladen en vervolgens berekent het programma de DWT van het signaal volgens de boomstructuur van figuur 4.9. Het aantal niveaus in de boomstructuur zijn hierbij instelbaar. Bij wijze van voorbeeld toont figuur 4.11 de ontbinding van een fractie van een klepsignaal in zes componenten. Een eerste conclusie hieruit is dat deze voorstelling weinig of geen extra informatie oplevert. De reden hiervoor is dat deze implementatie van de DWT voor een klepsignaal niet de optimale boomstructuur gebruikt. Aangezien de frequentie-informatie van de kliks zich voornamelijk in het



Figuur 4.9: Discrete wavelet transformatie(1)

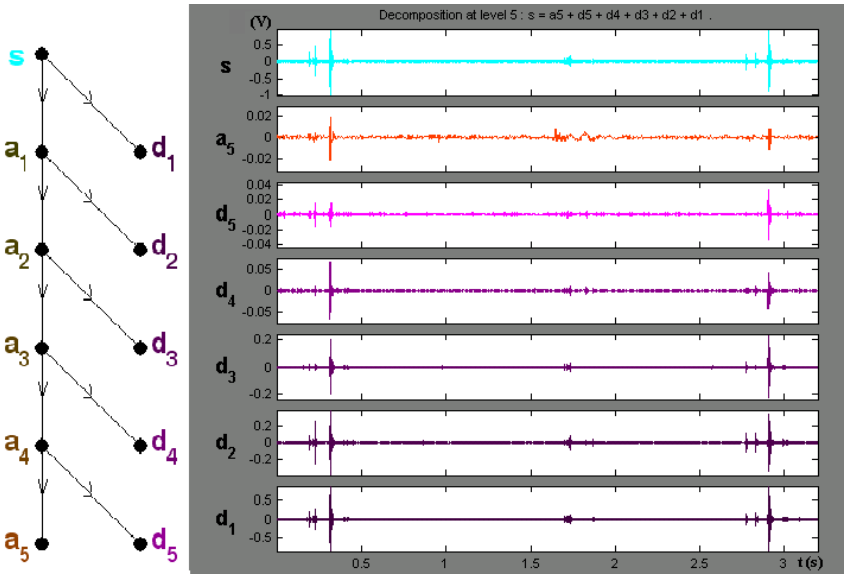
Schematisch overzicht van de DWT van een signaal $x[n]$. Per stap gebeurt er een hoogdoorlaat- en een laagdoorlaatfiltering, waarbij hier telkens het verkregen laagdoorlaatgedeelte verder wordt opgesplitst.



Figuur 4.10: Discrete wavelet transformatie(2)

Drie DWT-voorstellingen van een bepaald signaal (onderaan) volgens de boomstructuur bovenaan weergegeven. De horizontale balken van de DWT stellen per eindknoop het resulterende signaal voor (na downsampling en scaleren), waarbij de amplitude in kleurschakeringen wordt weergegeven.

gedeelte tussen de 10 en de 17 kHz bevindt, zou het veel logischer zijn het hoogfrequente gedeelte verder op te splitsen in plaats van het laagfrequente gedeelte. Het is dus noodzakelijk de optimale boomstructuur te vinden, die in het juiste gebied de grootste frequentieresolutie levert. Op dit vlak zou verder onderzoek naar deze analysetechniek vermoedelijk tot goede resultaten kunnen leiden.



Figuur 4.11: DWT van een klik

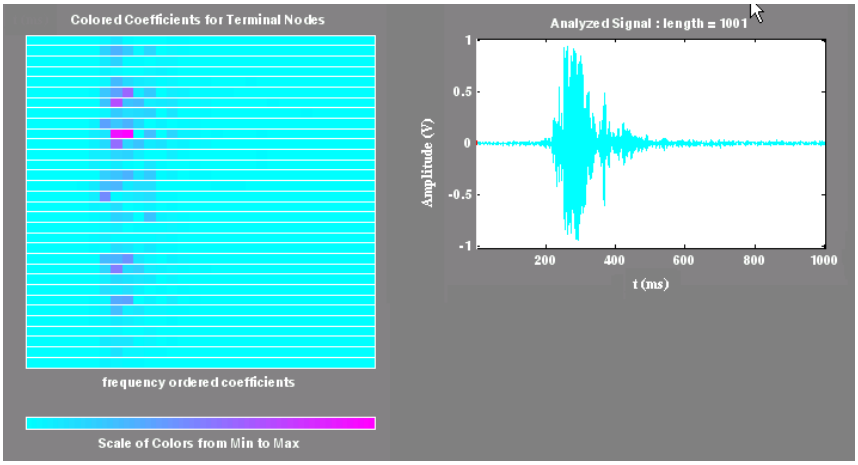
Decompositie van een fractie van een klepsignaal in 6 componenten. d_1 is het signaal na convolutie met een hoogdoorlaatfilter die de bovenste frequentiehelft doorlaat, a_1 na convolutie met een laagdoorlaatfilter die de onderste frequentiehelft doorlaat. a_1 wordt dan weer opgesplitst in d_2 en a_2 enzovoort.

Een andere functie in deze GUI toont tot op het gewenste niveau de gehele boomstructuur en maakt zoals op figuur 4.10 een 2D plot met kleurschakering van de knopen aan het uiteinde van de boom. Figuur 4.12 toont dit voor een sluitingsklik.

Bij wijze van verificatie is het mogelijk hier enkele knopen van deze boomstructuur aan te duiden en met deze signalen het volledige klepsignaal zo goed mogelijk te gaan reconstrueren. Voor een minimaal aantal knopen is de reconstructie het beste bij selectie van knopen in de rechtse helft van de boom, in de buurt van de 10 en de 17 kHz. Dit bevestigt opnieuw dat de belangrijkste informatie in het signaal hoogfrequent is.

EVALUATIE

De waveletanalyse heeft tot doel de voordelen van tijds- en frequentie-analyse te combineren in één enkele techniek. Door het toepassen van de discrete wavelet transformatie met een optimale boomstructuur is het mogelijk om in de gewenste gebieden de frequentieresolutie te verhogen, dit dan wel ten koste van de tijdsresolutie. Op de grafiek die op deze manier verkregen kan worden, is zowel de frequentie-inhoud, als het tijdstip waarop deze voorkomt bij benadering af te lezen. Zodoende is in



Figuur 4.12: Voorstelling van de volledige boomstructuur
De linkse afbeelding heeft op elke rij de voorstelling van een onderste knooppunt van de volledige boomstructuur (zoals de middelste grafiek van figuur 4.10), van het signaalfragmentje dat rechts staat afgebeeld.

één keer alle informatie beschikbaar. In het ideale geval zou echter net op die plaatsen waar een hoge frequentieresolutie noodzakelijk is, eveneens een voldoende hoge tijdsresolutie moeten zijn. Pas dan zou deze techniek echt meer kunnen bieden dan de combinatie van de afzonderlijke tijds- en frequentie-analyse. De enige manier om dit te verwezenlijken is het opdrijven van de samplefrequentie. Een voorlopige conclusie is dus dat DWT in combinatie met het opdrijven van de samplefrequentie nuttige resultaten kan opleveren, maar dan is uitgebreider onderzoek rond deze analysetechniek noodzakelijk. In deze thesis is echter bewust geopteerd voor een grondige aanpak van de analyse in tijds- en frequentiedomein afzonderlijk.

4.5 Diagnostische functie

De ontwikkelde software dient in de eerste plaats om het gemeten signaal interpreteerbaar te maken voor de gebruiker. Deze krijgt gegevens aangereikt, zoals het gefilterde tijdssignaal, de verschillende frequentiespectra, enz.
Als toegevoegde waarde aan het programma is een functie geïmplementeerd die een maat bepaalt voor de kans op trombosevorming. Op die manier krijgt de gebruiker bovenop de gewone gegevens een extra indicatiefactor om de diagnose te vergemakkelijken.

Deze applicatie kadert in het toekomstperspectief om een toestel te vervaardigen dat niet langer enkel door een expert kan gebruikt worden, maar ook door de patiënt zelf. Het toestel dient dan als controleapparaat en deelt de patiënt mee of het nodig is medicatie in te nemen of een dokter te raadplegen.
Net zoals bij pacemakers tegenwoordig reeds gebeurt, is een stap verder het rechtstreeks koppelen van deze indicator naar een centrale databank bij de cardioloog, zodat deze op elk ogenblik de toestand van de hartklep van een bepaalde patiënt kan raadplegen.

De diagnostische functie bepaalt dus de kans op het voorkomen van een vorm van klepdisfunctie. In dit hoofdstuk kwamen verschillende methoden aan bod om het klepsignaal te analyseren en aldus de graad van disfunctie te parametriseren. Uit de tijdsanalyse vloeien de volgende parameters voort:

Aanwezigheid van openingskliks O Het aantal gedetecteerde openingskliks (N_o) in het signaal in verhouding tot het aantal gedetecteerde sluitingskliks (N_c):

$$O = N_o/N_c \tag{4.13}$$

Aanwezigheid van scharniergeluiden H Het aantal gedetecteerde scharniergeluiden in het signaal (N_h) in verhouding tot het aantal gedetecteerde sluitingskliks (N_c):

$$H = N_h/N_c \tag{4.14}$$

Asynchroniteit van de sluitingskliks A_c Een maat voor de asynchroniteit van de sluitingskliks is de gemiddelde asynchroniteit van alle gevonden sluitingskliks in het signaal. Dit is de som van alle waarden in het histogram (h_{ci}) gedeeld door het aantal sluitingskliks N_c in het signaal:

$$A_c = \sum_{i=1}^{N_c} h_{ci}/N_c \tag{4.15}$$

Asynchroniteit van de openingskliks A_o Een maat voor de asynchroniteit van de openingskliks is de gemiddelde asynchroniteit van alle gevonden openingskliks in het signaal. Dit is de som van alle waarden in het histogram (h_{oi}) gedeeld door het aantal openingskliks N_o in het signaal:

$$A_o = \sum_{i=1}^{N_o} h_{oi}/N_o \tag{4.16}$$

Deze parameters vormen met de gepaste wegingsfactoren w_i een diagnostische functie TDF (Temporal Diagnostic Function) berekend bij het uitvoeren van een tijdsanalyse:

$$TDF = w_1 A_c + w_2 A_o + w_3 O + w_4 H. \tag{4.17}$$

Het programma ALPHA maakt gebruik van de volgende wegingsfactoren:
$w_1 = 1$, $w_2 = 1$, $w_3 = 1$, $w_4 = 0,5$.
De volgende stap is een opdeling van de berekende TDF-waarden in drie zones:

zone 1: OK normale klepfunctie

zone 2: warning mogelijke trombosevorming

zone 3: danger duidelijke klepdisfunctie

De zone waarin de TDF-waarde zich bevindt geeft een indicatie voor welke actie al of niet moet ondernomen worden. Voor het nauwkeurig bepalen van deze grenswaarden is uitgebreid onderzoek en het aanleggen van een databank van patiënten noodzakelijk.

Het bepalen van een diagnostische functie gebaseerd op de frequentie-analyse is minder eenvoudig door de onderhevigheid aan variabiliteit en het relatieve karakter van deze analyse. Het is steeds nodig om een vergelijking te maken met een reeks van vroegere signalen om een diagnose te kunnen stellen. Op deze manier kan men hier dan toch de volgende parameters identificeren:

Gemiddelde energie in een sluitingsklik E_c De oppervlakte onder de curve van het vermogenspectrum van de sluitingskliks $|X_c(\omega)|^2$ in verhouding tot de gemiddelde energie $\bar{E}_c$ berekend uit de analyses van de eerste paar metingen van de klep in kwestie:

$$E_c = \int_{-infty}^{infty} |X_c(\omega)|^2 \, d\omega / \bar{E}_c \tag{4.18}$$

Gemiddelde energie in een openingsklik E_o analoog:

$$E_o = \int_{-infty}^{infty} |X_o(\omega)|^2 \, d\omega / \bar{E}_o \tag{4.19}$$

Verschuiving van de spectrale piek van de sluitingsklik S_c De afwijking ten opzichte van de horizontale in een grafiek waarop de evolutie van deze spectrale piek geplot is in de tijd. Deze horizontale wordt bepaald door de gemiddelde spectrale piek $\bar{p}$ berekend uit de eerste paar metingen van de hartklep in kwestie.

$$S_c = \sqrt{(} \sum_{i=1}^{n} ((\bar{p} - p_i)^2)/n \tag{4.20}$$

Verschuiving van de spectrale piek van de openingsklik S_o analoog:

$$S_o = \sqrt{(} \sum_{i=1}^{n} ((\bar{p} - p_i)^2)/n \tag{4.21}$$

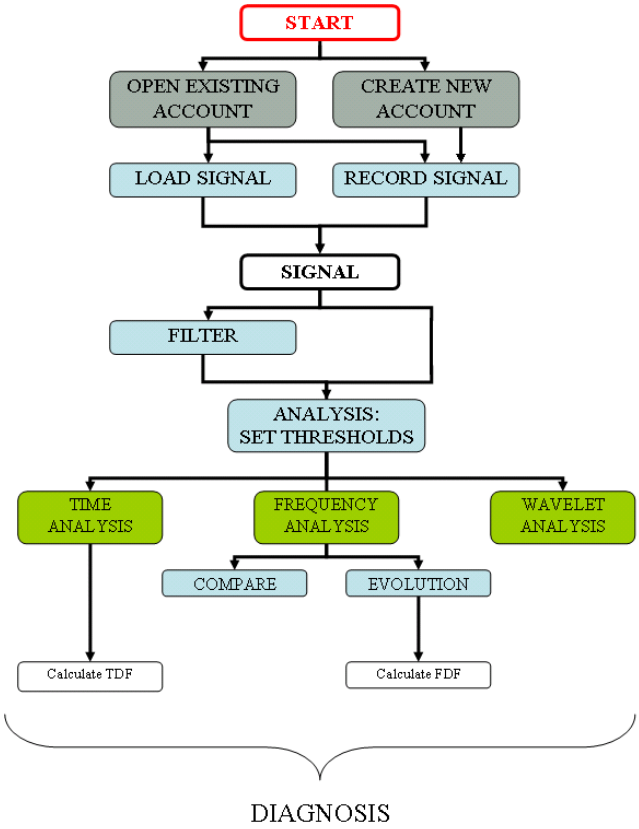
Analoog vormen deze parameters met behulp van gepaste wegingsfactoren een frequentiële diagnostische functie (FDF):

$$FDF = w_1 E_c + w_2 E_o + w_3 S_c + w_4 S_o. \tag{4.22}$$

4.6 Software

Het ontwikkelde programma, ALPHA, staat voor AcousticaL Prosthetic Heart valve Analyzer en integreert het opmeten van het signaal, de signaalverwerking, de verschillende analysemethoden en de diagnostische functie in een grafische gebruikersinterface. Figuur 4.6 toont een flowchart van de algemene structuur van dit programma. In bijlage staat een gedetailleerd overzicht van de verschillende onderdelen.

Het programma is opgebouwd met het oog op rechtstreekse toepassing in de medische wereld. De beoogde gebruiker is de cardioloog die patiënten waarbij een mechanische kunsthartklep werd ingeplant wil opvolgen. ALPHA werkt aan de hand van 'accounts' van de verschillende opgevolgde patiënten. Bij elk gebruik wordt een



Figuur 4.13: Flowchart ALPHA

Flowchart van de algemene structuur van het programma ALPHA.

account van een bepaalde patiënt aangevuld met nieuwe meetdata en/of de bestaande data en resultaten geanalyseerd. Na de opname of opvraging van een signaal volgt de signaalverwerking. Hier kan de gebruiker een zesde orde Butterworth-hoogdoorlaatfilter instellen op een frequentie naar keuze (gewoonlijk ligt dit rond de 10 kHz), rekening houdend met het Nyquistcriterium.

Na het filteren kan de feitelijke analyse beginnen. De gebruiker selecteert een deel van het signaal en stelt de nodige thresholds in. Na de keuze van analysemethode opent respectievelijk het venster van de tijdsanalyse of de frequentie-analyse, elk met hun analyseresultaten, zoals beschreven in de vorige paragrafen. Bij de tijdsanalyse kan de gebruiker op dit moment ook de TDF-waarde van het signaal opvragen. Na de frequentie-analyse is het mogelijk de resultaten toe te voegen aan de evolutiecurven van de frequentiepieken. Al deze informatie (histogrammen, vermogenspectra, evolutiecurven,...) wordt bewaard in de account van de patiënt in kwestie en kan ten alle tijde opgevraagd worden.

4.7 Besluit

In dit hoofdstuk kwamen de verschillende methoden om een geluidssignaal van een hartklep te bestuderen en te analyseren aan bod. De verschillende mogelijkheden, namelijk tijdsanalyse, frequentie-analyse en de combinatie tijds-frequentie-analyse vertonen elk enkele voor- en nadelen. De tijdsanalyse is een vrij robuuste doch minder gevoelige methode, terwijl de frequentie-analyse net zeer gevoelig, maar daarmee ook minder robuust is. De waveletanalyse, die de tijds- en frequentie-informatie verenigt, probeert de voordelen van beide te combineren. Een voorzichtige en voorlopige conclusie is dat deze methode hier min of meer in kan slagen, maar nog geen extra voordelen biedt zolang de samplefrequentie niet wordt opgedreven. Weliswaar kan deze denkpiste in toekomstig onderzoek nog verder onderzocht en verbeterd worden. In deze thesis was er de bewuste keuze om de twee eerste methoden volledig te optimaliseren en slechts een aanzet te geven tot het uitwerken van de waveletanalyse.

De tijds- en frequentie-analyse vormen bijgevolg de basis voor de uitwerking van een concrete diagnosemethode. Deze analyses leveren elk een reeks van gegevens (zoals de histogrammen van de asynchroniteit bij de tijdsanalyse en de vermogenspectra van de frequentie-analyse) die het mogelijk maken de kleptoestand te interpreteren. Uit beide analyses volgen bovendien parameters voor een diagnostische functie, die een waarde levert die de toestand van de kunsthartklep kwantificeert.

Het ontwikkelde softwareprogramma ALPHA combineert deze volledige analyse met het opmeten van de signalen, zodat het een bruikbare tool wordt voor medische toepassing. Het volgende hoofdstuk behandelt enkele concrete toepassingen van zowel de verbeterde acquisitietechniek als de analysemethode met behulp van het programma ALPHA.

Hoofdstuk 5

Toepassingen

5.1 Inleiding

Na het uitwerken van een verbeterde acquisitie- en analysemethode in de vorige hoofdstukken, volgen in dit hoofdstuk enkele concrete toepassingen ter validatie. De eerste paragraaf geeft een beschrijving van een experiment uitgevoerd op een in vitro opstelling. Daarna volgt een volledige opvolging van enkele in vivo schapenmodellen vanaf de implantatie tot aan kleptrombosering en explantatie. Tot slot volgt nog een kort woordje over de klinische toepassing van de methode op patiënten.

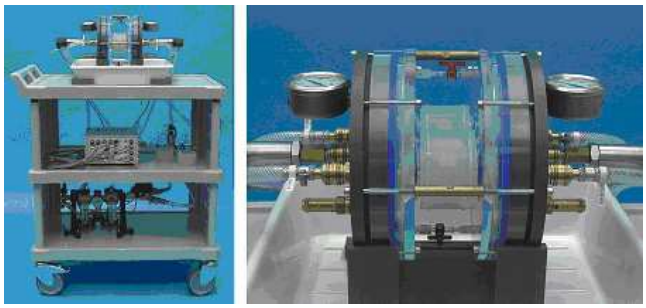
5.2 In vitro toepassing: De Thrombotester

5.2.1 Inleiding en achtergrond

Aan het Helmoltz-Institute for Biomedical Engineering van de Rheinisch Westfälische Technische Hochschule (RWTH) in Aken, spitst de onderzoeksgroep van cardiovasculaire techniek zich toe op het onderzoek en de ontwikkeling van bloedpompen ter ondersteuning van het menselijk bloedcirculatiesysteem, mechanische hartkleppen en oxygenatoren.
Eén van de lopende projecten daar is het onderzoek van de trombogeniciteit van mechanische kunsthartkleppen. De aandacht gaat hier onder andere uit naar een optimaal ontwerp voor de mechanische kunsthartklep, waarbij de kritieke plaatsen voor initiële trombusvorming gelocaliseerd en geanalyseerd worden. Door de kostprijs en ook de complexiteit van dierexperimenten, werd een specifiek testsysteem ontworpen om trombogeniciteit van kleppen in vitro te kunnen bestuderen.

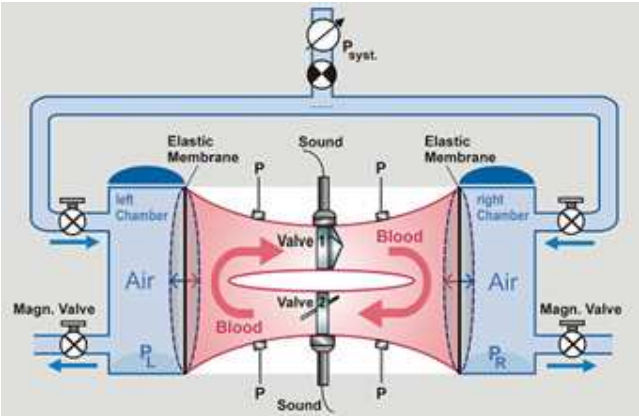
Het testsysteem (de Thrombotester) laat het in vitro testen toe van twee mechanische kunsthartkleppen in een bloedvolume van 1 liter. Het feit dat deze in vitro opstelling met bloed werkt, maakt de opstelling tot een vernieuwende en ook realistische testmethode. Op deze manier kan zowel de trombogeniciteit van een bepaald kleptype bestudeerd worden, alsook die van het bloed zelf, of de effectiviteit van bepaalde anticoagulantia. Om een gedetailleerd in vitro onderzoek te kunnen voeren is het van groot belang dat de testopstelling zelf geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de trombosevorming, dat tijdens de testrun het nemen van bloedsamples mogelijk is en dat monteren en demonteren van de hartkleppen in de opstelling eenvoudig verloopt. Figuur 5.1 toont de opstelling ontworpen door de onderzoekers van

het Helmholtz instituut.



Figuur 5.1: Thrombotester(1)
Afbeelding van de testopstelling van het Helmholtz instituut te Aken.

De twee kleppen bevinden zich in een biocompatibele, stromingsgeoptimaliseerde kamer uit PMMA, die gescheiden is van twee luchtkamers door twee identieke en biocompatibele siliconen membranen. Door middel van periodieke luchtdrukwijzigingen, geïnduceerd door pneumatische pompen, verplaatsen deze siliconen membranen zich. Door deze verplaatsing circuleert het bloed in de kamer door de twee in antiparallel geplaatste kleppen. Figuur 5.2 geeft hiervan een schematische weergave. Het is mogelijk de frequentie van drukwijziging, en dus het slagritme van de hartkleppen, tussen de 10 en de 140 slagen per minuut te laten variëren. Verder laat een periodieke meting van de ACT (Activated Clotting Time), een parameter die bepaalt hoe snel de coagulatie op gang komt, toe de trombogeniciteitspotentiaal van het testbloed te bepalen. Ook het drukverschil over de beide kleppen wordt continu gemeten om de klepfunctionaliteit te monitoren.



Figuur 5.2: Thrombotester(2)
Schematische voorstelling van de testopstelling.

Een eerste concrete toepassing van de verbeterde meet- en analysemethode uitgewerkt in deze thesis bestaat uit een continue meting op deze in vitro opstelling te Aken. Door de aard van de opstelling is het namelijk mogelijk op enkele uren tijd een mechanische klep volledig te laten tromboseren. Akoestische analyse, zoals uitgewerkt in de vorige hoofdstukken, op verschillende regelmatige tijdstippen kan op deze manier zeer nuttige informatie leveren over de evolutie van het uitgezonden

klepsignaal doorheen de tijd.

5.2.2 Materiaal en methoden

TESTOPSTELLING

Bij dit experiment is in de daarnet beschreven testopstelling in de ene cilinder een St.Jude bileaflet-klep gemonteerd en in de andere cilinder, in antiparallel, een oud model van de triflo trileaflet-klep. De gehele opstelling wordt, na een eerste testrun met een fysiologische oplossing, gevuld met 1 liter varkensbloed behandeld met heparine om vroegtijdige stolling vóór de start van het experiment tegen te gaan. Ter gelegenheid van het akoestisch experiment zijn de pneumatische pompen die de circulatie op gang houden buiten de kamer opgesteld om de geluidshinder te verminderen. Op geregelde tijdstippen wordt in het bloed protamine geïnjecteerd, die de werking van heparine tegengaat, zodat de trombose op gang kan komen.

MEETOPSTELLING

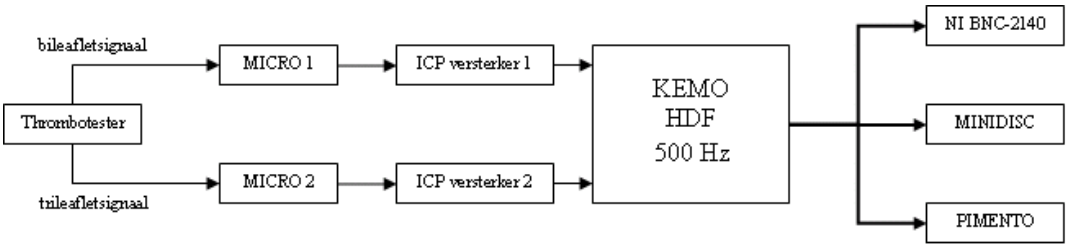
De opstelling van de Thrombotester, zoals getoond in figuur 5.3 bevat twee gaatjes in de cilinders waarin de kleppen zich bevinden. Deze zijn groot genoeg om een microfoon in te monteren. Op deze manier bevinden de microfoons zich zo dicht mogelijk bij de kleppen en zijn ze tegelijkertijd voldoende afgeschermd van alle omgevingsgeluid. Deze afscherming isoleert de microfoons zelfs in die mate van het omgevingsgeluid, dat het toepassen van ruisonderdrukkingsalgoritmes overbodig blijkt. De beide kanalen van de gebruikte meetkaart zijn bijgevolg beschikbaar voor een signaalmeting, waardoor simultane meting van de bileaflet- en de trileaflet-klep mogelijk is.

Figuur 5.3: Thrombotester met microfoons
Afbeelding van de testopstelling met twee microfoons aangebracht in de PMMA cilinders, dichtbij de kleppen.

Om zo weinig mogelijk ruis via de apparatuur in het signaal te introduceren is gebruik gemaakt van twee DC-gevoede ICP-versterkers (PCB 480EO9) als voeding

voor de microfoons. Vervolgens zorgt een hoogdoorlaatfilter (KEMO VBF21M) met afsnijfrequentie op 500 Hz voor een eerste hardwarematige filtering. Deze filtering, hoewel niet echt noodzakelijk wegens goede afscherming van de microfoons van storingsgeluiden, zorgt ervoor dat de meting op een analoge wijze gebeurt als bij de metingen op schapen en patiënten.

De eigenlijke opname van de beide signalen gebeurt drievoudig om voldoende back-up te voorzien. Een eerste registratie wordt uitgevoerd door de data-acquisitiekaart (NI 4551) van de pc zoals bij elke standaardmeting in dit eindwerk. Een audiosysteem registreert het geheel continu op minidisc en ten slotte wordt het signaal ook afgetakt naar het PIMENTO acquisitiesysteem, dat eveneens op geregelde tijdstippen een meting uitvoert en opslaat. Figuur 5.4 geeft een overzicht van de volledige meetopstelling.



Figuur 5.4: Meetopstelling
Schematisch overzicht van de meetopstelling.

MEETPROGRAMMA

Een volledige run van de opstelling, tot aan de trombosering van één van beide kleppen, duurt enkele uren. In LabView 7.1 is daarom een meetprogramma ontwikkeld dat de beide signalen continu toont op een interface en op geregelde tijdstippen een meting van bepaalde duur opslaat. Hoe lang en hoe frequent deze opslag plaatsvindt is in te stellen door de gebruiker. Er is voor deze aanpak geopteerd omdat dit toelaat op tijdstippen waar weinig variatie optreedt minder frequent te meten, terwijl op eender welk tijdstip deze frequentie kan verhoogd worden, wanneer de gebruiker plots een variatie opmerkt. Deze variatie kan bijvoorbeeld een verandering in het drukverval over de klep zijn, een verlaging van de ACT van het bloed, of een verandering in het tijdspatroon van het akoestisch signaal.

Het programma zorgt voor een automatische opslag van de data in de daartoe geïnitialiseerde account, zodat de analyse achteraf rechtstreeks kan gebeuren in het programma ALPHA.

5.2.3 Resultaten en bespreking

ALGEMEEN VERLOOP

De volledige duur van het experiment bedroeg 211 minuten. De beslissing om de opstelling stop te zetten werd genomen op het ogenblik dat de tijdssignalen getoond

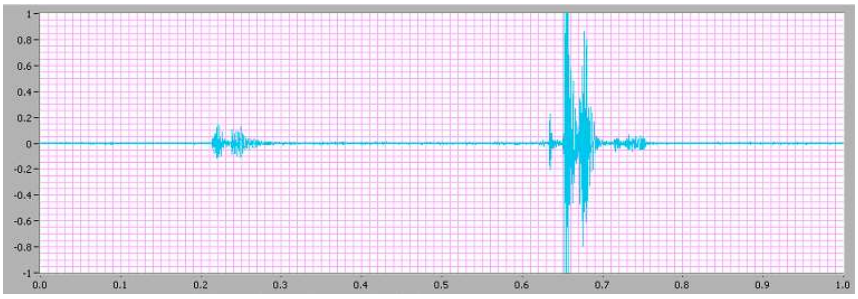
op de interface van het meetprogramma een patroon vertoonden dat totaal verschillend was van het gemiddelde patroon gedurende het experiment. Op dit moment werd ook een gewijzigde drukvariatie over de beide kleppen vastgesteld en was het verschil in geluidspatroon bovendien duidelijk hoorbaar.
Na stopzetting van het experiment werd de opstelling gedemonteerd en de beide kleppen onderzocht. Figuur 5.5 toont de beide kleppen na de demontage. De bileaflet-klep is volledig bedekt met een grote trombus, terwijl de triflo-klep ook nog trombi op de klepblaadjes en in de scharnierpunten vertoont. Door de aard van de opstelling is het echter moeilijk te besluiten welke van beide kleppen als eerste getromboseerd is. Bovendien is het bij de bileaflet-klep onduidelijk of de zichtbare trombus ontstaan is op de klep zelf, dan wel of deze van ergens anders afkomstig is (bijvoorbeeld losgerukt van de triflo-klep) en door de bloedstroom tot tegen deze klep is terechtgekomen. Dit vormt het grote nadeel van deze opstelling. Het zou immers beter zijn indien er zich slechts één mechanische klep in het circuit zou bevinden. In antiparallel kan dan bijvoorbeeld een niet-tromboseerbare, biologische klep opgesteld worden, of een tweede bileaflet-klep. Bijkomend voordeel is dat er op die manier ook minder interferentie zou zijn van de beide klepgeluiden, daar een biologische klep veel minder geluid produceert.

Figuur 5.5: Bileaflet- en trileaflet-klep
Afbeelding van de beide kleppen met trombusvorming aan het einde van het experiment. De linkse figuur toont de bileaflet-klep, de rechtse de trileaflet-klep.

TIJDSANALYSE

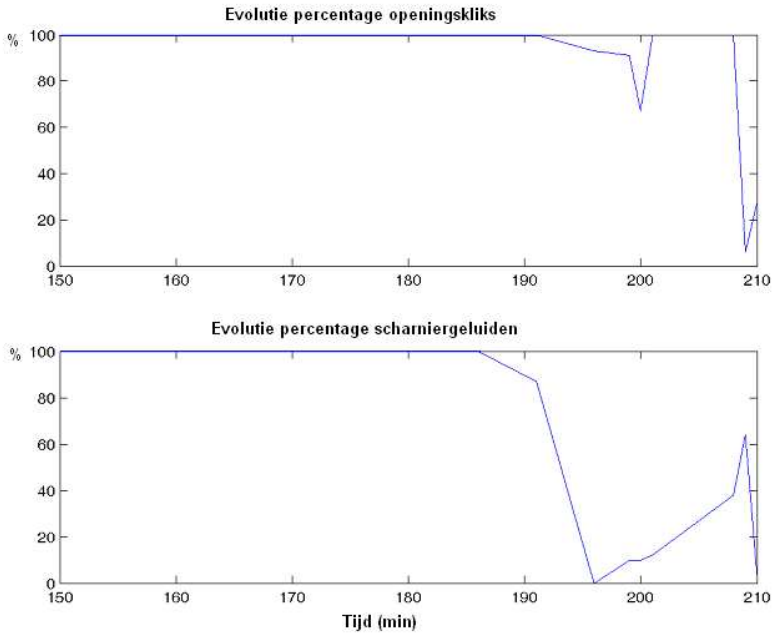
De opgemeten signalen in deze in vitro opstelling zijn zeer zuiver in vergelijking met de in vivo metingen in het schapenmodel (zie verder). Door de goede afscherming van de microfoons is verder ook de ruisband verhoudingsgewijs veel kleiner en komen er zo goed als geen ongewenste storingspieken voor. Dit alles is te zien in figuur 5.6, deze figuur toont een fragment van het opgemeten signaal. De drie basiselementen beschreven in hoofdstuk 4, openingskliks, sluitingskliks en scharniergeluiden, zijn hier zeer goed te onderscheiden.

De volgende stap in de analyse is het maken van een overzicht van de hoeveelheid openingskliks en scharniergeluiden in verhouding tot het aantal sluitingskliks in het signaal, respectievelijk O en H. Deze twee verhoudingen vormen meteen twee elementen van de TDF-waarde (zie hoofdstuk 4). Figuur 5.7 geeft het verloop van deze verhoudingen tijdens het experiment. Zowel de O als de H blijven de eerste



Figuur 5.6: Fingerprint klepsignaal
Een fragmentje van het opgemeten signaal van de bileafet-klep.

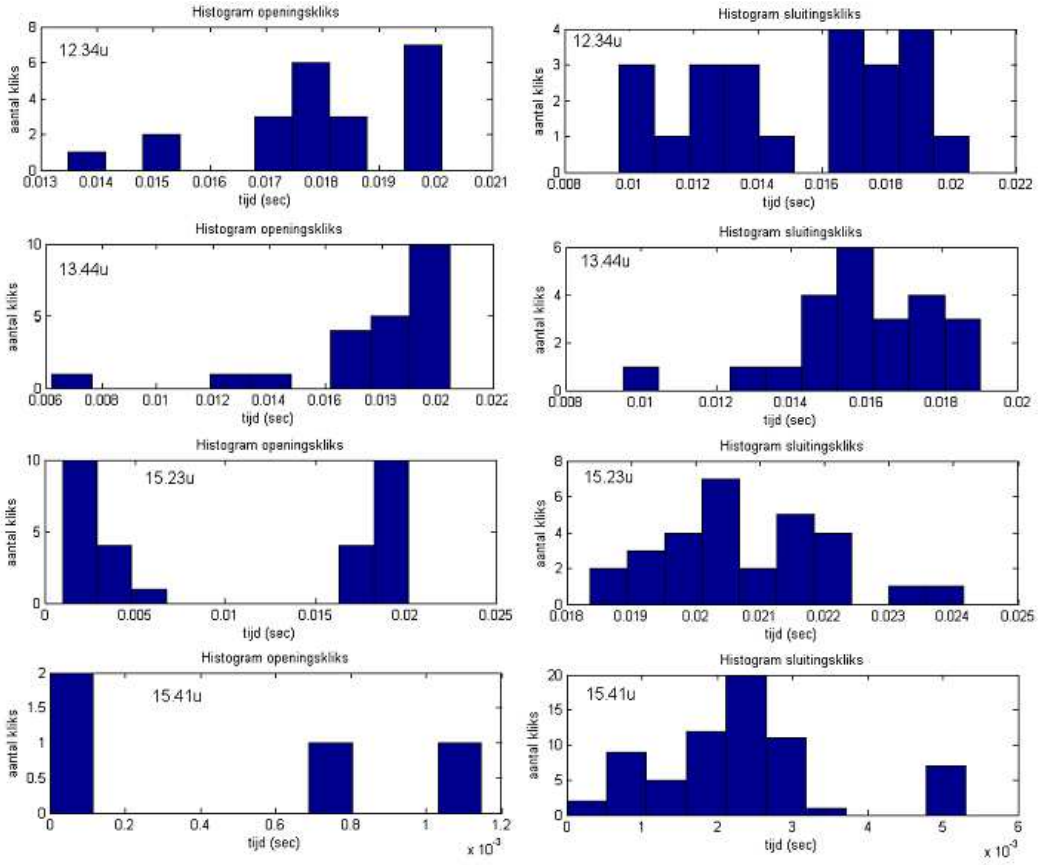
drie uur op hun maximale waarde. Op minuut 186, ongeveer gelijktijdig met het moment dat het drukverval over de kleppen een wijziging vertoont, komt er plots een afwijking van het aantal scharniergeluiden. Tien minuten later volgt ook een eerste lichte vermindering van het aantal openingskliks, totdat na iets minder dan 3,5 uur beide verhoudingen volledig de diepte in gaan. De veronderstelling dat deze curve een maat geeft voor de klepfunctionaliteit lijkt dus gegrond. Toch is de overgang van maximale verhouding tot bijna nul zeer bruusk opgetreden. Dit doet de vraag rijzen of het inderdaad wel de bileaflet-klep zelf is die getromboseerd is.



Figuur 5.7: Evolutie van O en H
Deze grafiek toont de evolutie van de verhoudingen ($O = N_o/N_c$ en $H = N_h/N_c$) gedurende het experiment.

De interpretatie van de histogrammen van asynchroniteit is gelijkaardig. Ook hier is er de eerste drie uur geen grote variatie te merken in de gemiddelde waarden. Op minuut 191 dalen de lengtes van de tijdsintervallen van het histogram van de openingskliks. In de laatste minuut zijn de beide histogrammen verschoven tot waarden in de orde van 1 ms, wat wijst op weinig of geen asynchroniteit meer.

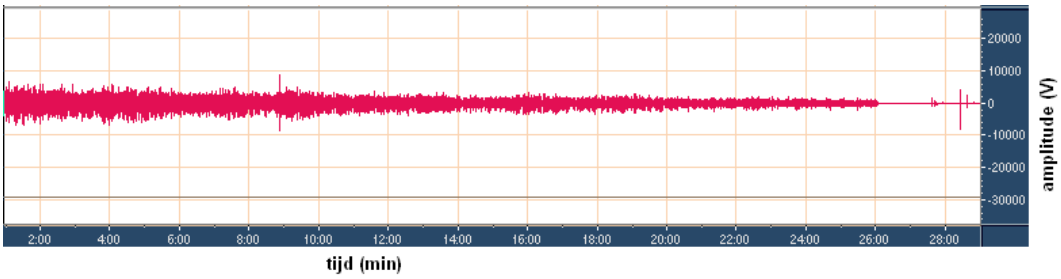
Figuur 5.8 toont enkele histogrammen.



Figuur 5.8: Evolutie van de histogrammen

Overzicht van enkele histogrammen van asynchroniteit van het klepsignaal doorheen de tijd.

In figuur 5.9 is nog een andere trend in het tijdssignaal te bespeuren. Deze figuur toont namelijk het uitgezoomde geluidssignaal van het gehele experiment, waarin een zeer geleidelijke maar duidelijke amplitude-afname op te merken is. Een mogelijke verklaring voor deze verzwakking van het klikgeluid zou de toenemende viscositeit van het bloed kunnen zijn, die voor demping zorgt.

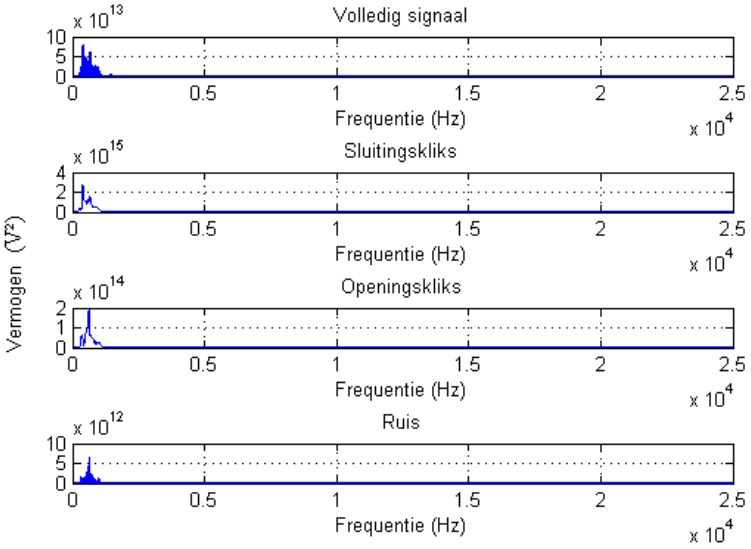


Figuur 5.9: Evolutie van het tijdssignaal

Een geleidelijke daling van de amplitude van het klepsignaal doorheen de tijd.

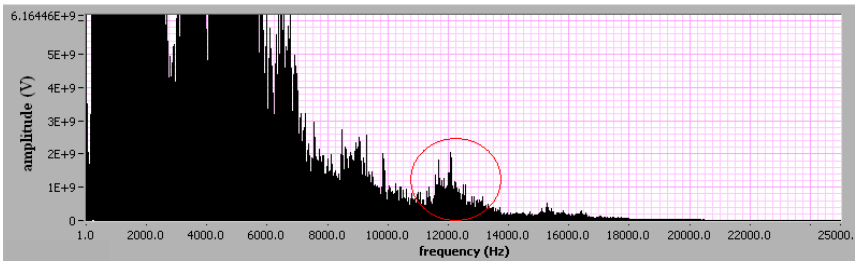
FREQUENTIE-ANALYSE

Een eerste blik op het ongefilterde tijdssignaal doet het vermoeden rijzen dat door de zuiverheid van het signaal filteren overbodig is. Bij het berekenen van het frequentiespectrum op dit ongefilterde signaal is het resultaat echter zeer verrassend (zie figuur 5.10). Het lijkt hier alsof alle frequentie-informatie zich bevindt in een gebied rond de 2000 Hz. Dit is volledig in tegenstelling met alle uitgevoerde in vivo experimenten, zowel op het CEHA als in heel wat recentere artikels rond dit onderwerp. Bij het inzoomen komt er echter een veel kleinere, doch uitgesproken piek tevoorschijn rond de verwachtte waarde van 12 kHz (zie figuur 5.11). Door te filteren met een afsnijfrequentie van 10 kHz, komt deze piek mooi tot uiting. De amplitude van het tijdssignaal zakt echter met een factor 100, door het verdwijnen van deze laagfrequente component in het signaal.
De verklaring voor deze laagfrequente component ligt in de structuur van de opstelling. Bij elke klepslag wordt de gehele PMMA-structuur geëxciteerd en overstemt dit geluid het eigenlijke klepgeluid. De frequentie-inhoud van deze trillingen ligt een ordegrootte lager dan die van de klepslagen, door het feit dat de eigenfrequentie van de structuur in dit gebied ligt. Daarom is het, ondanks de eerste vermoedens, toch zeer belangrijk om softwarematig te filteren tot op 10 kHz om het eigenlijke klepsignaal te kunnen extraheren.



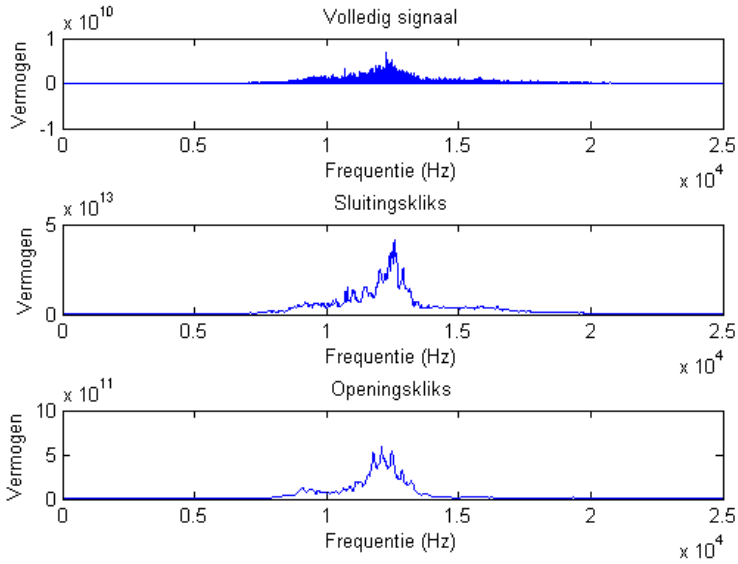
Figuur 5.10: Ongefilterde spectrum van het klepsignaal
Dit spectrum toont een zeer grote piek in het gebied rond 2 kHz.

Net als bij de tijdsanalyse levert de frequentie-analyse de eerste drie uur zeer mooie, constante informatie op (zie figuur 5.12). Bij de drie spectra bevindt er zich rond de 12,5 kHz steeds een uitgesproken frequentiepiek. Ook de spectra van de scharniergeluiden vertonen een uitgesproken piek, ditmaal rond de 11,5 kHz.
Deze resultaten blijven constant tot er in de laatste twee minuten een plotse wijziging in het spectrum van de openings- en de sluitingskliks optreedt. Toch blijft het spectrum van het volledige signaal nog steeds een piek vertonen op dezelfde frequentie



Figuur 5.11: Detail van het ongefilterde spectrum van het klepsignaal
Ingezoomd komt er toch een kleinere piek in de buurt van 12,5 kHz tevoorschijn.

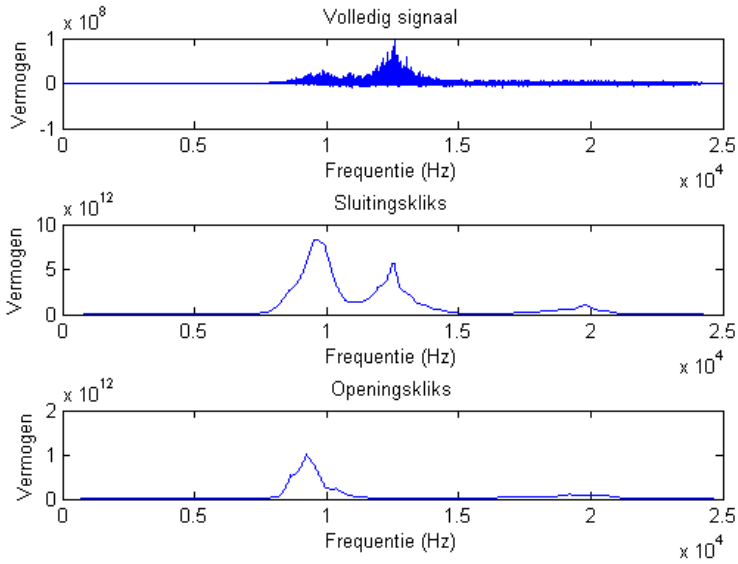
(zie figuur 5.13). Daardoor groeit bijgevolg ook hier het vermoeden dat de bileaflet-klep tot het einde min of meer correct is blijven functioneren, totdat een trombus gevormd op de triflo klep en vervolgens losgerukt, plots het patroon verstoord heeft.



Figuur 5.12: Spectrum van het klepsignaal(1)
Het gefilterde klepsignaal in de eerste minuten van het experiment vertoont een piek op de verwachte waarde van 12,5 kHz.

5.2.4 Besluit

Deze in vitro testopstelling is zeer nuttig gebleken voor de validatie van de acquisitie- en analysemethode. Ten eerste is aangetoond dat bij het constant blijven van het signaal ook de resultaten van zowel de tijds- als frequentie-analyse constant blijven. Dit bewijst de betrouwbaarheid van deze analyses. Ook werd duidelijk dat in geval van een perfect klepsignaal de resultaten van de tijdsanalyse hun optimale waarden vertonen (100% voor de verhoudingen N_o en N_h, en zeer verspreide waarden voor de histogrammen van asynchroniteit), wat eveneens de bruikbaarheid van deze analysemethode aantoont. Ten slotte vertoonden de frequentiespectra, na filteren, een uitgesproken piek op een frequentie van 12,5 kHz wat de hypothese staaft dat de



Figuur 5.13: Spectrum van het klepsignaal(2)
In de laatste minuut van het experiment is het spectrum van de openingskliks en de sluitingskliks verschoven, maar dat van het volledige signaal blijft op dezelfde frequentie (12,5 kHz) een piek vertonen.

belangrijkste frequentie-informatie van een klepsignaal in dit gebied ligt.

Het grote nadeel van deze opstelling was echter het feit dat twee mechanische kleppen in antiparallel stonden. Hierdoor werd de testduur beperkt door de snelst tromboserende klep, in dit geval waarschijnlijk de triflo. Daarom gaven de analyseresultaten van de bileaflet-klep een bruuske overgang in plaats van geleidelijke tekenen van trombosering. Om duidelijk het proces van trombosering van dit type klep te kunnen bestuderen is het noodzakelijk in antiparallel een niet tromboseerbare biologische klep te monteren, of een tweede bileaflet-klep.

5.3 In vivo toepassing: schapenmodel 89

5.3.1 Inleiding

In de artikels vermeld in de literatuurstudie, werd reeds aangehaald dat een extrapolatie van een in vitro opstelling naar een in vivo model niet zo eenvoudig te maken is. Dit heeft in de eerste plaats te maken met de moeilijk te bepalen karakteristiek van het transmissiepad doorheen het hart-long-thoraxsysteem. Hierdoor kan het in vivo opgemeten signaal niet zomaar omgerekend worden naar het signaal uitgezonden door de kleppen. Een zuivere systeemtheoretische benadering is bijgevolg niet mogelijk. Het hart-long-thoraxsysteem zorgt verder ook nog voor frequentieafhankelijke faseverschuivingen en dispersie van de geluidsgolven. Samen met andere uitwendige stoorsignalen bemoeilijkt dit een niet invasieve in vivo registratie van de signalen. Deze twee aspecten verklaren waarom een in vivo model, na een in vitro model, nog heel wat uitdagingen biedt.

Een eerste stap in de richting van een in vivo klinisch model is een in vivo opstelling met behulp van een dierenmodel met schapen. Er zijn verschillende redenen waarom de keuze op een schaap viel. In de eerste plaats moet het hart van vergelijkbare grootte zijn als een mensenhart, aangezien dezelfde kleppen als bij de mens ingeplant worden. Dit sluit reeds enkele veel gebruikte proefdieren zoals ratten en konijnen uit. Varkens vormen hierna ook nog een van de mogelijkheden. Aangezien deze dieren echter vrij gevoelig zijn voor stress, bestaat er een te groot risico dat ze ten gevolge hiervan een hartaanval zouden krijgen. Vandaar dat telkens schapen worden gebruikt.
De gebruikte schapen worden speciaal op de boerderij van de KULeuven te Lovenjoel gekweekt, met als doel het latere gebruik als proefdier. Dankzij de nauwgezette medische opvolging van deze dieren, is er zekerheid over hun voorgeschiedenis en goede medische conditie. De proefdieren zijn steeds jonge volwassen ooien, met een gemiddelde leeftijd van 1 tot 2 jaar. De reden voor het gebruik van ooien is dat vrouwelijke schapen veel handelbaarder zijn dan mannelijke schapen. Alle proeven uitgevoerd aan het CEHA voldoen onder andere aan de vereisten van de Ethische Commissie van de KULeuven.

Het CEHA gebruikt in zeer vele van zijn cardiologische onderzoeken een schapenmodel. Maar vooral in kleptoepassingen is dit schapenmodel belangrijk, aangezien het CEHA erin geslaagd is een uniek schapenmodel voor klepimplantaties te ontwikkelen. Het CEHA plaatst de mechanische kleppen immers in de pulmonalispositie. Dankzij de relatief lage druk op deze positie komt een trombosering hier in de praktijk veel sneller op gang. Na implantatie van de klep krijgt het schaap, in tegenstelling tot patiënten, bovendien geen anticoagulans toegediend. Door deze twee elementen kan het gebeuren dat na een 6 tot 8-tal weken reeds trombi op het klepoppervlak verschijnen. Op deze manier ontstaat een snel, betrouwbaar en reproduceerbaar model om onderzoek te verrichten naar het ontstaan van kleptromboses en de betrouwbaarheid van nieuwe klepprothesen na te gaan.

Voor deze in vivo toepassing zowel op een dierenmodel als in een klinische toepassing is een meetopstelling, meetmethode en software voor de analyse van de gegevens noodzakelijk. Elk van deze elementen en alle noodzakelijke experimenten bij de ontwikkeling ervan kwamen in de voorbije twee hoofdstukken uitgebreid aan bod. Deze

paragraaf gaat aan de hand van één specifiek voorbeeld dieper in op de opgenomen data zelf en de resultaten van de verschillende analyses hierop uitgevoerd.

5.3.2 Materialen en methode

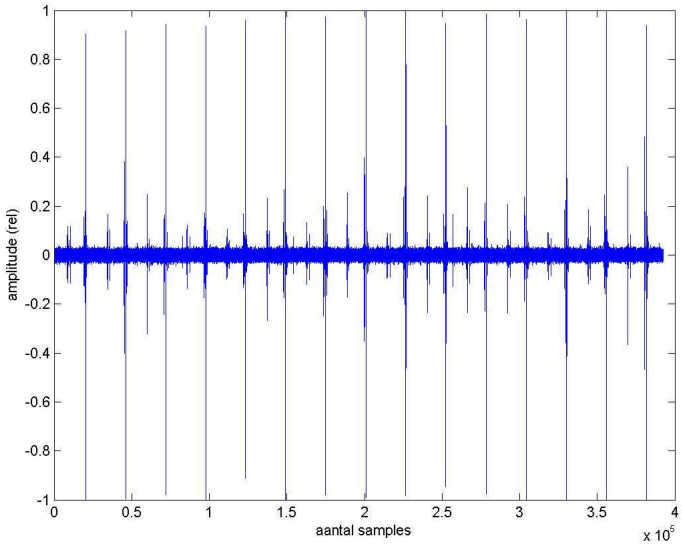
Dit deeltje bespreekt de resultaten van de analyses op de signalen van schaap 89. Dit schaap kreeg een St. Jude Regent valve met twee klepblaadjes geïmplanteerd. De implantatie gebeurde op 25 augustus 2005. De opvolging van de toestand van de kleppen vond plaats door wekelijkse meting met behulp van de nieuwe meetopstelling, zie figuur 3.11. Voor elke meting wordt het schaap intramusculair met ketamine verdoofd, waarna het tijdens de metingen een gasmengsel van zuurstof met isofluraan inademt. De signalen werden praktisch allemaal opgemeten met behulp van de microfoon in de stethoscoop. Na hardwarematig filteren tot op 500 Hz worden de signalen op de pc met meetkaart van National Instruments opgeslagen met een samplefrequentie van de op dat moment nog gangbare 44,1 kHz, mono 16 bit. De verwerking van de opgemeten signalen ten slotte, gebeurt met het nieuw ontwikkelde programma ALPHA. Hierbij worden de signalen nogmaals softwarematig gefilterd met een hoogdoorlaatfilter tot op 10 kHz vooraleer de verschillende analyses op de signalen uit te voeren. Meer uitleg in verband met elk van deze hardware onderdelen en het programma is in de voorbije twee hoofdstukken terug te vinden.
Na het verschijnen van de verschillende indicaties (zie verder) voor een slecht functionerende klep werd op 6 december 2005, in de 15de week na implantatie, overgegaan tot de explantatie van de klep.

5.3.3 Resultaten en bespreking

AANWEZIGHEID VAN DE DRIE BASISELEMENTEN

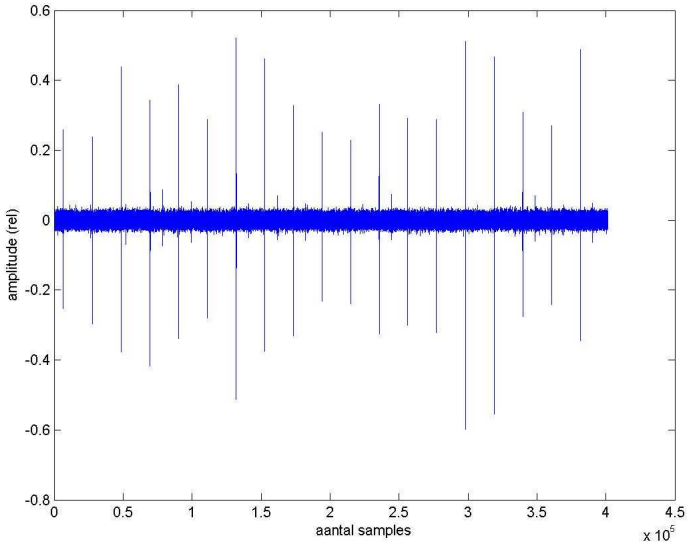
De eerste en meest eenvoudige techniek om de functionaliteit van een mechanische hartklep te beoordelen, is het opvolgen van het signaal doorheen de tijd. Het controleren van het signaal op de aanwezigheid van de drie basiselementen van het klepsignaal vormt hierbij het belangrijkste onderdeel. De drie basiselementen van een klepsignaal zijn: opneningskliks, sluitingskliks en scharniergeluiden. Het optreden van aanzienlijke wijzigingen in het signaal kan wijzen op een disfunctie van de hartklep. Door de vorming van een bloedklonter op de klep kan het immers voorkomen dat klepblaadjes niet meer volledig openen of sluiten. Hierdoor verdwijnen de openingskliks of scharniergeluiden in het signaal. Een bloedklonter kan verder ook zorgen voor de demping van de impact van de blaadjes tegen de behuizing.

Indien de openingskliks of scharniergeluiden voor meerdere opeenvolgende metingen in de tijd gedeeltelijk of volledig verdwijnen (bijvoorbeeld meerdere weken na elkaar), wijst dit op een disfunctie van de hartklep. Tot hier toe werd het verdwijnen van de openingskliks zelfs als het belangrijkste beslissingscriterium gezien om over te gaan op een explantatie van de klep. Dit was ook het geval in schaap 89, in figuur 5.14 is een klepsignaal te zien enkele weken na de implantatie van de klep. Figuur 5.15 toont een van de laatste signalen vóór de explantatie van de klep. Hierin is te merken dat de openingskliks nagenoeg allemaal verdwenen zijn, alsook de scharniergeluiden.



Figuur 5.14: Klepsignaal(1)

Schaap 89, enkele weken na implantatie, openingskliks en scharniergeluiden zijn aanwezig.



Figuur 5.15: Klepsignaal(2)

Schaap 89, vlak voor explantatie in week 15, in tegenstelling tot het singaal enkele weken na implantatie verschijnen de openingskliks niet meer regelmatig, ook de scharniergeluiden zijn verdwenen.

Aangezien een bloedklonter ook voor een demping van de impact van de klepblaadjes zorgt, kan een gevolg hiervan het verzwakken van het klepsignaal zijn. In het opgemeten signaal is dit te merken aan een vermindering van de amplitude van openings- en of sluitingskliks, zoals in figuur 5.15. Toch blijkt deze voorwaarde alleen niet altijd een goed beslissingscriterium te zijn. Heel wat factoren, zoals onder andere de bloeddruk op het moment van opmeten (maar ook andere, ongekende factoren) hebben een invloed op de amplitude van het signaal. Een verzwakking van de amplitudes in het signaal hoeft bijgevolg niet noodzakelijk een vroegtijdige indicatie voor een klepdisfunctie te zijn.

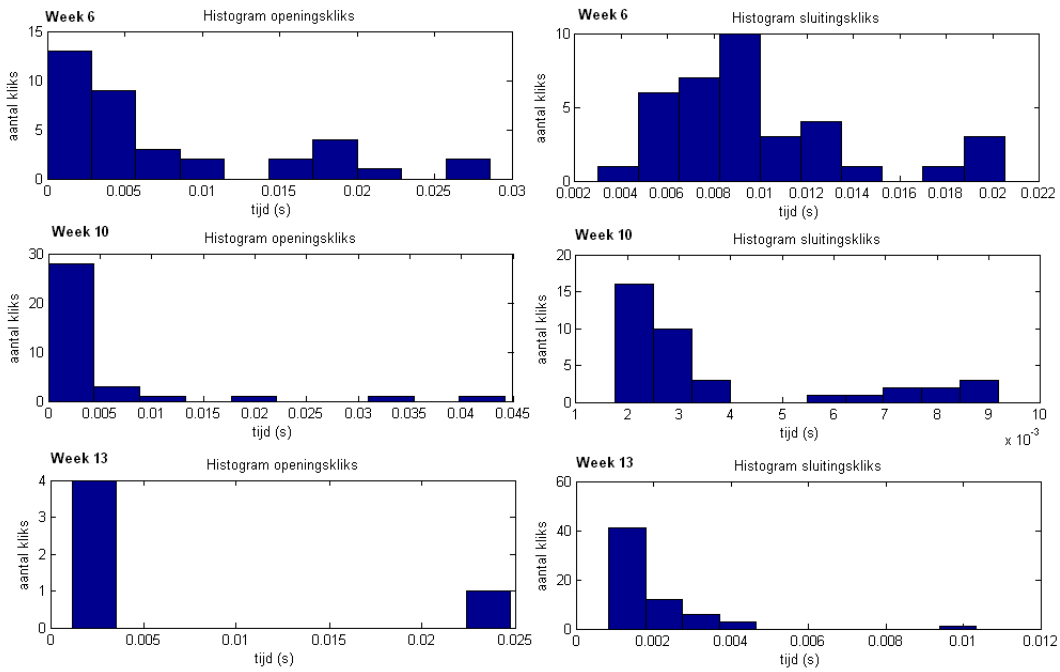
Deze methode laat duidelijk een efficiënte en eenvoudige diagnose van de functionaliteit van de klep toe. De methode heeft echter ook een aantal nadelen. Zo is deze techniek niet te automatiseren. De arts moet de signalen zelf beoordelen, wat enige ervaring en vertrouwdheid met de signalen vergt. Verder is deze techniek ook minder gevoelig dan de diagnoses gebaseerd op analyses van de histogrammen van asynchroniteit en analyses in het frequentiedomein. Het opvolgen van het signaal doorheen de tijd is verder ook enkel in staat om een totale of echte klepdisfunctie waar te nemen. De analyses in het frequentiedomein (zie verder) zijn echter in staat om een trombusvorming te detecteren, zonder dat deze reeds gepaard gaat met een klepdisfunctie. Het preventief toedienen van medicatie zal dus met de analyses van de histogrammen van asynchroniteit en frequentie-analyses veel nauwkeuriger kunnen gebeuren. Dit zorgt ervoor dat met deze techniek slechts in een verder gevorderd stadium een diagnose gesteld kan worden. De vaststelling van een klepdisfunctie gebeurt met deze techniek voor schaap 89 in week 13 na de implantatie.

HISTOGRAMMEN VAN ASYNCHRONITEIT

Een eerste methode om op een kwantitatieve manier een diagnose te stellen, is het gebruik van een tweede analyse in het tijdsdomein. Deze techniek maakt, zoals uiteengezet in het vorige hoofdstuk, gebruik van histogrammen van asynchroniteit. Deze histogrammen geven aan wat het tijdsverloop is tussen de twee impacten van de twee klepblaadjes binnen eenzelfde klik. Indien er een trombose ontstaat ter hoogte van de mechanische klep, kan het gebeuren dat één van de klepblaadjes niet meer volledig opent of sluit. Dit is in het histogram van de desbetreffende kliks te zien door een groot aantal nulwaarden of een groot aantal asynchroniteiten met een zeer klein tijdsinterval.

Figuur 5.16 geeft de histogrammen weer van een aantal klepsignalen van schaap 89, geregistreerd op verschillende tijdstippen. Deze grafieken tonen een geleidelijke verschuiving in het histogram naar links aan. Dit betekent dat steeds meer tijdsintervallen zeer klein of zelfs nul worden. Dit is een indicatie voor een beginnende klepdisfunctie. Deze evolutie is het best merkbaar in de histogrammen van de openingskliks. Dit bevestigt de reeds eerder vermeldde stelling in het hoofdstuk van de literatuurstudie, dat openingskliks de meest gevoelige indicatoren zijn voor een disfunctie van de klep.

Figuren 5.17 en 5.18 geeft de evolutie over de tijd weer van het percentage kliks dat in het histogram een waarde heeft tussen 0 en 0,002 s. In deze grafieken is duidelijk te zien dat naarmate de tijd vordert, meer en meer kliks een steeds korter

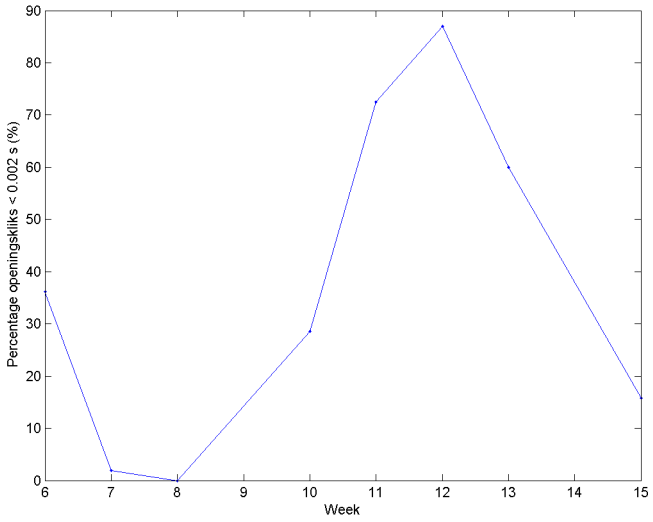


Figuur 5.16: Histogrammen schaap 89

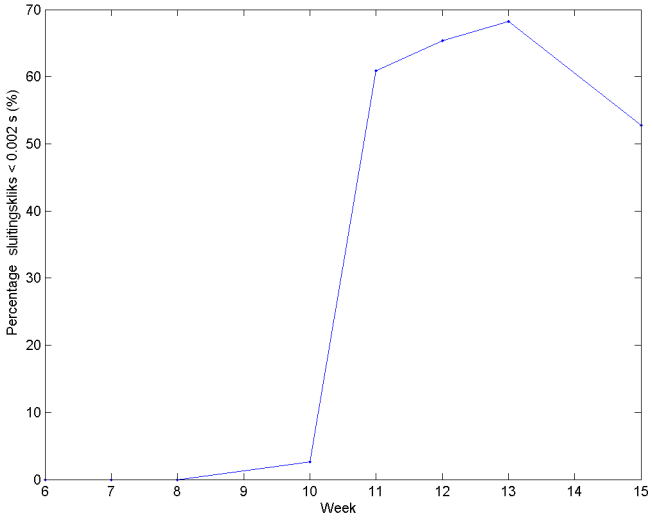
Histogrammen van schaap 89 in week 6, 10 en 13. Hierin is te zien dat een steeds groter aantal openings- en sluitingskliks asynchroniteiten vertonen die zeer klein of zelfs nul zijn.

wordend tijdsinterval tussen twee impacts hebben, met de meest opmerkelijke verandering in week 11. Dit alles wijst erop dat een groeiende trombus, die zich ergens op de klep heeft vastgezet, een steeds grotere impact heeft op de normale werking van de klep. In steeds meer en meer gevallen verhindert de trombus het volledig openen of sluiten van minstens één van de klepblaadjes. Het niet nul worden van alle tijdsintervallen kan vermoedelijk verklaard worden door het feit dat dergelijke kleine tijdsintervallen (0.002 s en kleiner) eerder wijzen op een reverberatie en dus niet meer op een dubbele impact. De sterk dalende trend in de grafiek in figuur 5.17 in de weken 13 en 15 is het gevolg van het beperkt aantal openingskliks die dan nog in het signaal aanwezig zijn en wijst dus zeker niet op een herstel.

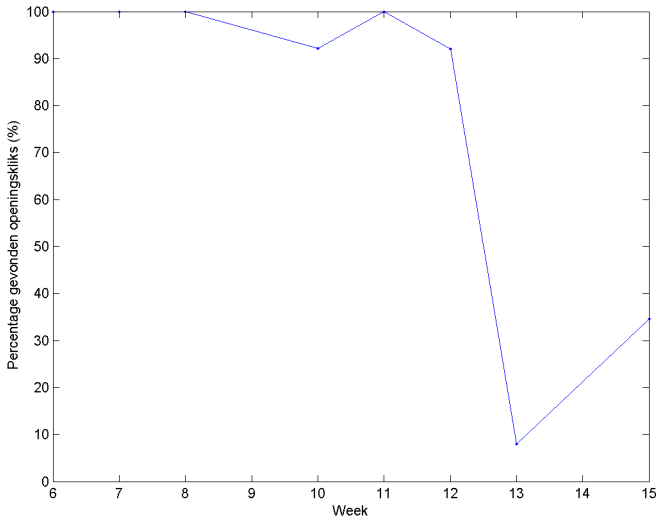
Verder laat deze methode ook een controle op de aanwezigheid van de drie basiselementen toe, zoals in vorige paragraaf besproken. Indien de openingkliks volledig of gedeeltelijk verdwijnen, dan kan de arts dit makkelijk verifiëren, zonder daarom het volledige signaal te moeten bestuderen. Het programma ALPHA geeft na het berekenen van de histogrammen immers het aantal gevonden openings- en sluitingskliks weer. Indien beide getallen aanzienlijk van elkaar verschillen, dan is een (beginnende) disfunctie van de klep op deze manier in één oogopslag aangetoond. Figuur 5.19 geeft het percentage gevonden openingskliks weer doorheen de tijd. Hierin is te zien dat reeds in week 12 niet meer alle openingskliks gevonden worden. In week 13 en 15 is een significante daling te zien. Op dit ogenblik volgt hier het besluit dat er een klepdisfunctie moet zijn. De daling, merkbaar in week 10, wordt in week 11 opnieuw gevolgd door 100% gevonden openingskliks. Dit bewijst dat het verdwijnen van de openingskliks minstens twee metingen na elkaar moet voorkomen om een echte indicatie te zijn voor een permanente klepdisfunctie. Het is mogelijk dat in



Figuur 5.17: Asynchroniteiten openingskliks schaap 89
Percentage van alle gevonden openingskliks kleiner dan 0.002 s doorheen de tijd.



Figuur 5.18: Asynchroniteiten sluitingskliks schaap 89
Percentage van alle gevonden sluitingskliks kleiner dan 0.002 s doorheen de tijd.



Figuur 5.19: Gevonden openingskliks schaap 89
Percentage van het aantal gevonden openingskliks ten opzichte van het aantal gevonden sluitingskliks doorheen de tijd.

week 10 een beginnende trombusvorming voor een tijdelijke klepdisfunctie zorgde, die zich later oploste en pas in week 12 en 13 als permanente klepdisfunctie opnieuw manifesteerde.

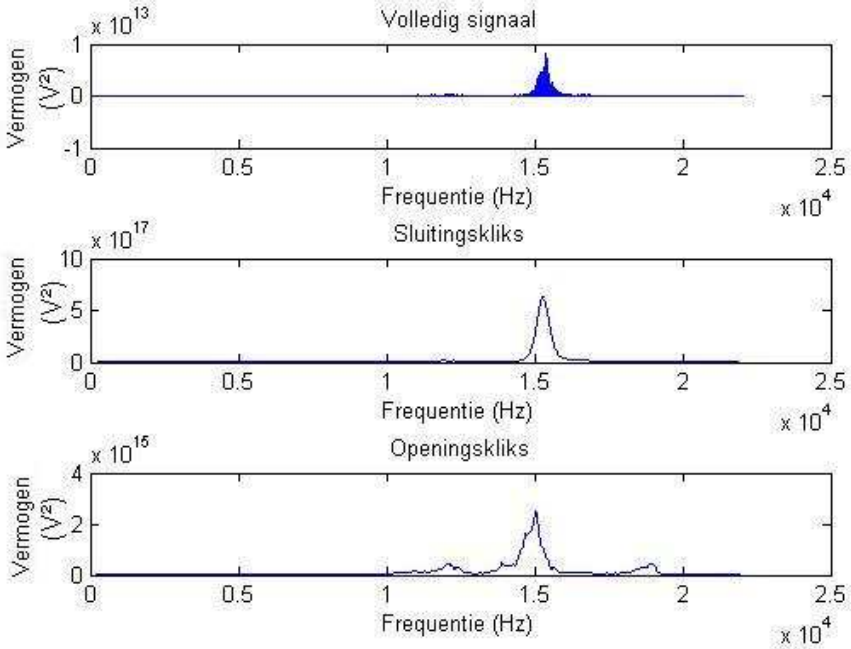
Deze techniek is gevoeliger dan de vorige techniek. De vorige techniek is immers pas in staat om een diagnose te stellen op het moment dat bijvoorbeeld openingskliks verdwijnen en er zich dus reeds een grote klepdisfunctie voordoet, waarbij de twee klepblaadjes niet meer openen en/of sluiten. Indien door trombusvorming echter één van de klepblaadjes niet meer sluit, maar de andere nog steeds correct fungeert, dan zal er nog steeds een openingsklik zijn. Vorige techniek is bijgevolg niet in staat om een trombusvorming zonder grote klepdisfunctie te detecteren, de analyse in het tijdsdomein wel. De vaststelling van een trombusvorming gebeurt met deze techniek reeds in week 11, in tegenstelling tot de vorige techniek, waar pas in week 13 een diagnose gesteld kon worden.

In de praktijk blijkt echter ook een belangrijk nadeel van deze methode. De resultaten zijn namelijk vrij gevoelig voor de instelling van de thresholds door de gebruiker. Hierdoor kunnen histogrammen vrij variabel zijn en niet altijd even correct. De gebruiker moet zich er bijgevolg telkens van vergewissen dat hij de thresholds nauwkeurig instelt.

FREQUENTIE-ANALYSE

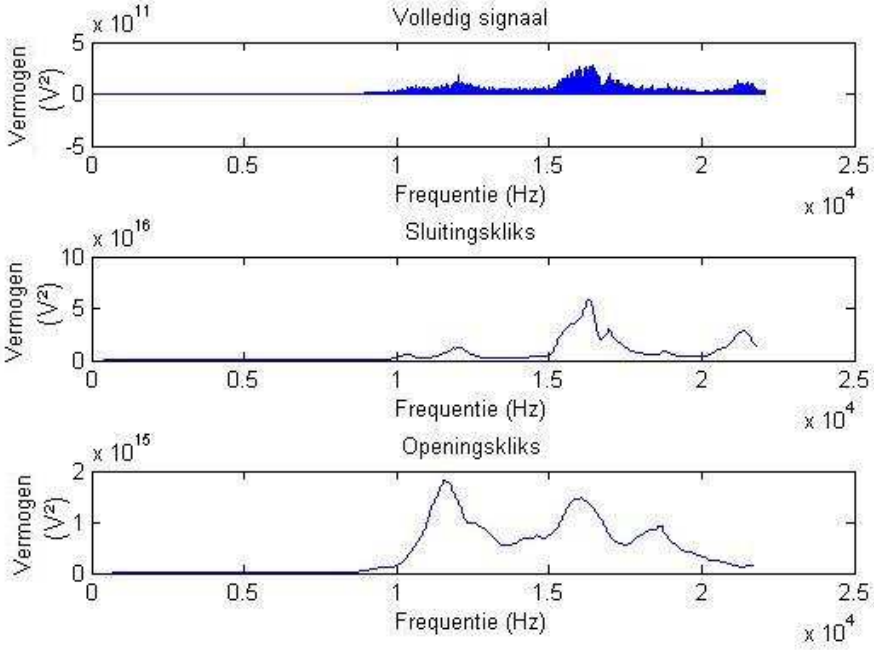
Een tweede techniek om de klepsignalen te evalueren, bestaat uit een analyse in het frequentiedomein. Na een FFT en spectrale subtractie in Matlab toont het programma ALPHA de frequentiespectra van het volledige signaal, alsook deze van de openings- en de sluitingskliks. Door het onderling vergelijken van de verschillende

frequentiespectra doorheen de tijd is het mogelijk een diagnose te stellen. Het hoofdstuk van de literatuurstudie vermeldde een aantal artikels waarin de onderzoekers aangeven dat een klepdisfunctie in het frequentiespectrum te merken is door een verschuiving van de piekfrequentie naar lagere frequenties of een verbreden van de frequentiepiek. Figuren 5.20, 5.21, 5.22, 5.23 en 5.24 geven de frequentiespectra weer van een aantal klepsignalen van schaap 89, geregistreerd op verschillende tijdstippen. Deze figuren maken het mogelijk om vast te stellen wat er doorheen de tijd met het frequentiespectrum van de signalen gebeurt en of de piekfrequentie inderdaad opschuift naar lagere frequenties of breder wordt.

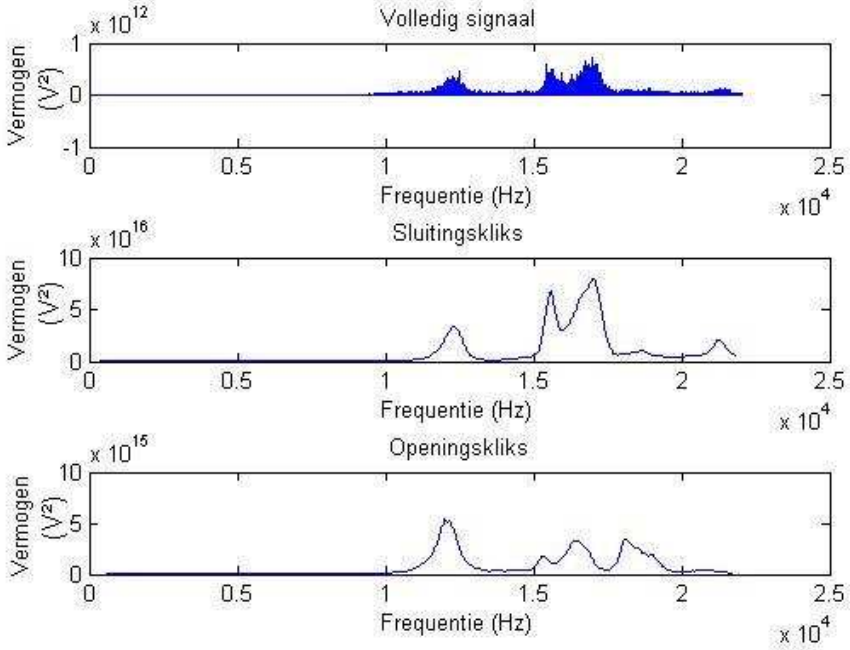


Figuur 5.20: Frequentiespectrum schaap 89, week 8

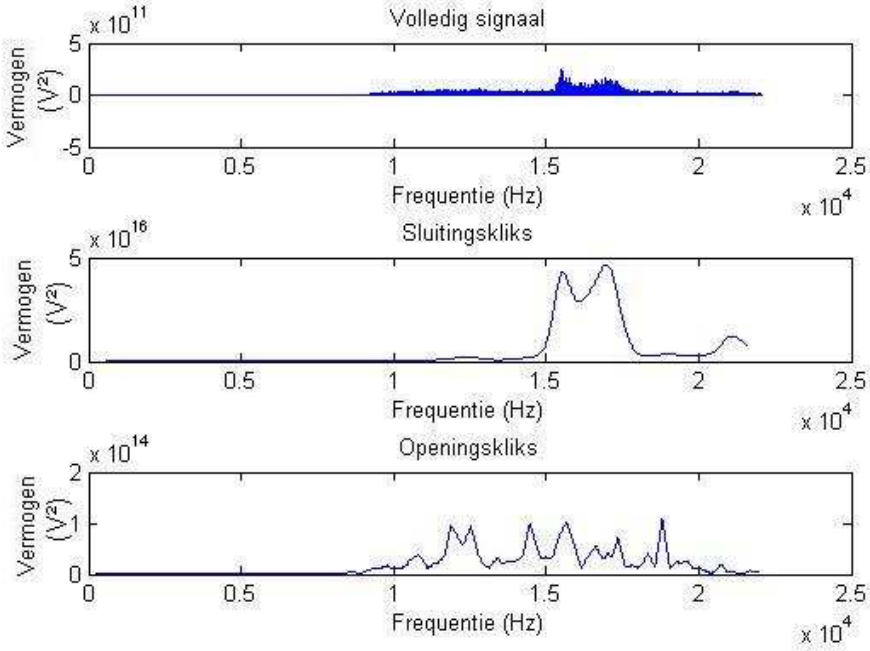
Figuur 5.20 toont het typische frequentiespectrum voor de nog goed functionerende klep uit schaap 89. Het spectrum vertoont een zuivere en smalle piek op iets meer dan 15 kHz. Dit is dan ook het frequentiespectrum dat verkregen wordt na elke analyse van de signalen tot aan week 10. De figuren 5.21, 5.23 en 5.24 geven een aantal frequentiespectra van de signalen vanaf week 10 weer. Hieruit blijkt dat er na verloop van tijd inderdaad een piek op een lagere frequentie, ongeveer 12 kHz, ontstaat. Voor de openingskliks is deze reeds vanaf week 10 zeer duidelijk. Bij het frequentiespectrum van de sluitingskliks en het volledige signaal wordt deze piek pas echt belangrijk vanaf week 11. Wat echter veel opmerkelijker is, is dat vanaf week 10 het frequentiespectrum niet meer één mooie piek op 15 kHz vertoont, maar eerder verscheidene pieken. In weken 11 tot en met 13 (zie figuren 5.22 en 5.23) is dit voor de sluitingskliks en het volledige signaal telkens op ongeveer 16 en 17,5 kHz. Net voor de explantatie in week 15, zie figuur 5.24, vertonen de spectra van de sluitingskliks en het volledige signaal zelfs nog meer pieken. Dit doet het vermoeden rijzen dat niet noodzakelijk het verschuiven van de frequentiepiek naar lagere frequenties wijst op de aanwezigheid van een trombus. Eerder het verschijnen van meerdere pieken en dus een vormverandering van het frequentiespectrum zou een indicatie zijn voor



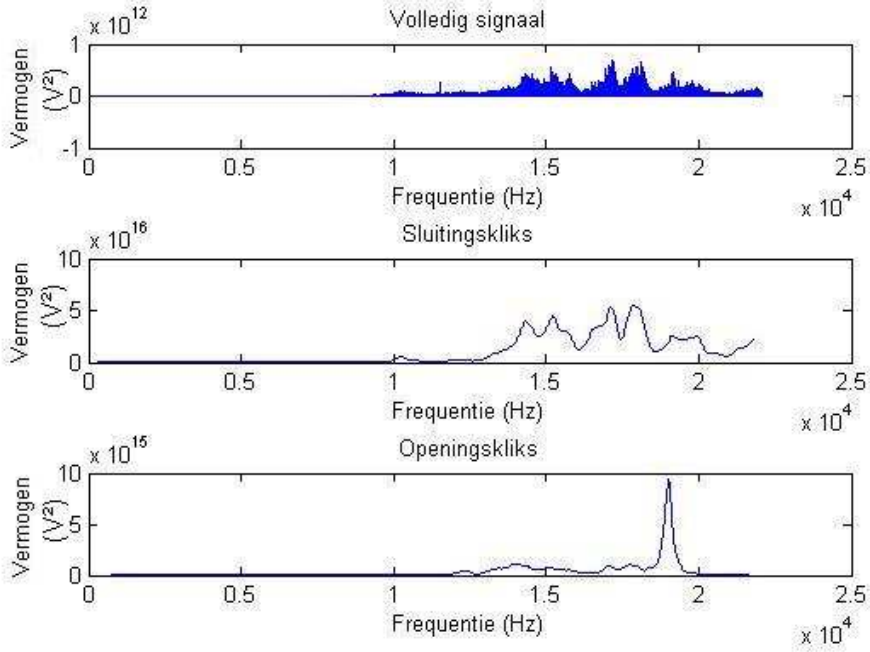
Figuur 5.21: Frequentiespectrum schaap 89, week 10



Figuur 5.22: Frequentiespectrum schaap 89, week 11



Figuur 5.23: Frequentiespectrum schaap 89, week 13



Figuur 5.24: Frequentiespectrum schaap 89, week 15

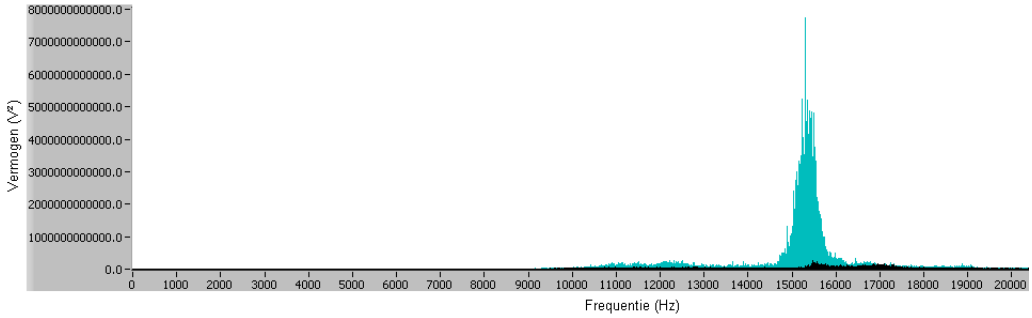
trombusvorming.

Op basis van deze techniek wordt de aanwezigheid van een trombus dus reeds gedetecteerd in week 10. Dit betekent echter nog niet dat er op dat ogenblik al een klepdisfunctie aanwezig is. Het vormt eerder een indicatie voor de arts om de patiënt een anticoagulerend middel toe te dienen.

Elke klep in elke patiënt vertoont een eigen frequentiespectrum, met een eigen specifieke frequentiepiek. Het opstellen van een soort van algemeen referentiespectrum voor een klep is dus niet mogelijk. Toch kan het frequentiespectrum van elke patiënt afzonderlijk enkele weken na implantatie aanzien worden als een referentiespectrum. Dit referentiespectrum kan dan wel als standaard gebruikt worden waarmee een vergelijking mogelijk is. Het programma ALPHA maakt het vergelijken van verschillende spectra eenvoudig door de functie 'Compare'. Na klikken op deze knop krijgt de gebruiker een grafiek zoals in de figuren 5.25, 5.26 en 5.27. In dit geval vergelijkt de grafiek een signaal van in week 8 met een signaal uit week 13. Hierin is opnieuw te zien dat de frequentiespectra van week 8 nog een mooie piek vertonen. De spectra uit week 13 vertonen echter meerdere pieken. Bovendien is in deze figuren ook merkbaar dat de amplitude van de frequentiespectra aanzienlijk is gedaald. Dit wijst op een verminderde energie-inhoud van het signaal, veroorzaakt door de demping ten gevolge van de gevormde trombus. Ook hier is een verminderde amplitude van de frequentiespectra alleen echter geen voldoende indicatie voor trombusvorming. Een amplitudedaling kan immers ook een gevolg zijn van andere factoren, zoals bijvoorbeeld de bloeddruk.

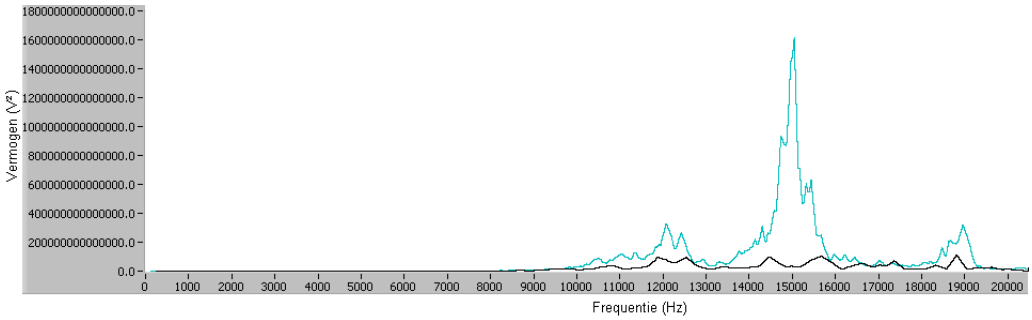
Deze techniek maakt het ook mogelijk om op een kwantitatieve wijze een diagnose te stellen met behulp van de FDF-waarde. Het hoofdstuk over de diagnosemethode en implementatie gaat dieper in op de bepaling van de FDF. Dankzij deze waarde is ook deze techniek van frequentie-analyse te automatiseren. Een van de bepalende factoren in de FDF is de verschuiving van de spectrale piek in het frequentiespectrum. Door de dominante piekfrequentie van het frequentiespectrum bij elke frequentieanalyse op te slaan, biedt het programma ALPHA met de functie 'Evolution' de gebruiker de mogelijkheid om na elke frequentieanalyse de reeds berekende en opgeslagen pieken weer te geven in een grafiek. Hierin is dan te zien of er reeds een belangrijke wijziging in de piekfrequentie is opgetreden. In figuren 5.28, 5.29 en 5.30 is de evolutie van de piekfrequenties van schaap 89 te zien. Deze grafieken vertonen alle een min of meer stijgende lijn, te wijten aan het verschuiven van de grootste pieken in het frequentiespectrum naar 16 en 17,5 kHz. Toch vertonen de grafieken een aantal belangrijke dalen. Vermoedelijk heeft de functie te lijden onder het verschijnsel van de vormverandering van het frequentiespectrum bij toenemende trombusvorming. Dit beperkt bijgevolg de bruikbaarheid van de evolutiefunctie in de praktijk.

De analyse van de klepsignalen in het frequentiedomein is vermoedelijk nog gevoeliger dan de analyse van de histogrammen van asynchroniteit. Het kan immers voorkomen dat er zich een trombus heeft vastgezet op de klepprothese, zonder dat deze reeds een van de klepblaadjes verhindert om volledig te openen of te sluiten. Dit brengt dus geen wijziging in het histogram met zich mee. De klepblaadjes openen en sluiten nog steeds volledig, waardoor dit niet zorgt voor een stijging in het



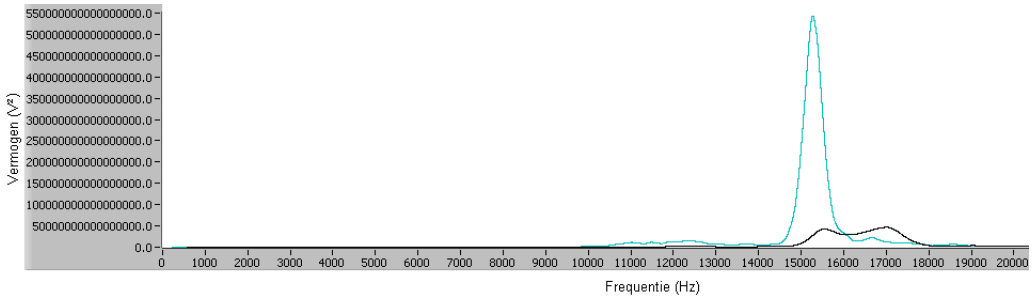
Figuur 5.25: Compare volledige signaal schaap 89

Vergelijking van de frequentiespectra van het volledige signaal. Groen: week 8, Zwart: week 13.



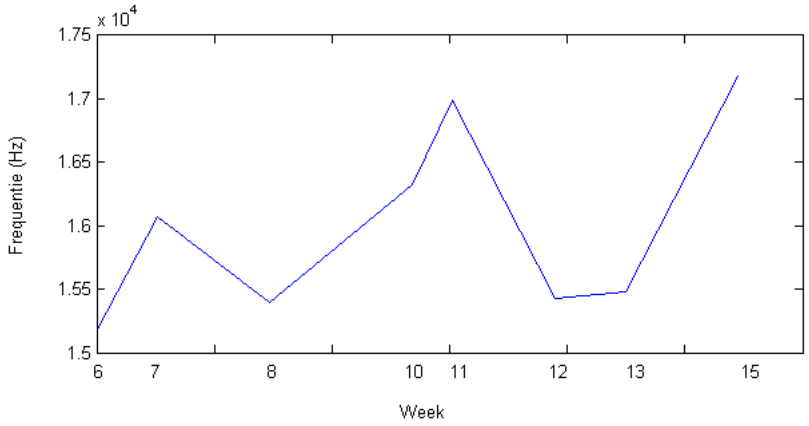
Figuur 5.26: Compare openingskliksschaap 89

Vergelijking van de frequentiespectra van de openingskliks. Groen: week 8, Zwart: week 13.

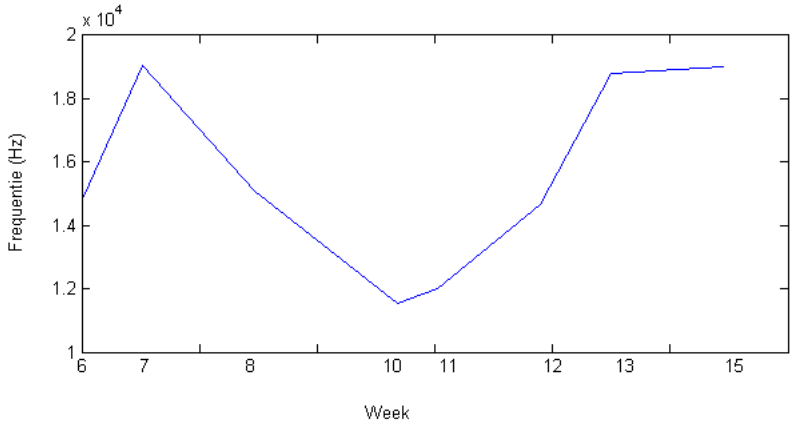


Figuur 5.27: Compare sluitingskliks schaap 89

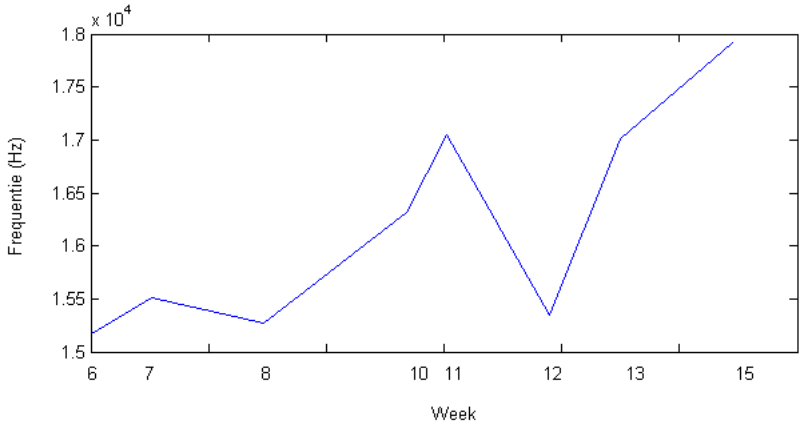
Vergelijking van de frequentiespectra van de sluitingskliks. Groen: week 8, Zwart: week 13.



Figuur 5.28: Evolutie volledige signaal schaap 89
Evolutie van de piekfrequentie van de frequentiespectra van het volledige signaal.



Figuur 5.29: Evolutie openingskliks schaap 89
Evolutie van de piekfrequentie van de frequentiespectra van de openingskliks.



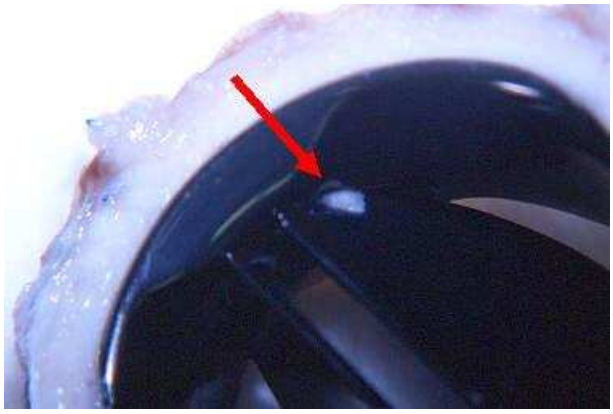
Figuur 5.30: Evolutie sluitingskliks schaap 89
Evolutie van de piekfrequentie van de frequentiespectra van de sluitingskliks.

aantal tijdsintervallen tussen twee impacten met een zeer kleine waarde. De aanwezigheid van de trombus kan echter wel reeds zorgen voor een verandering van de klepstructuur en een demping van de impacten. Dit zorgt bijgevolg wel voor een verandering in het frequentiespectrum van het signaal. Deze grote gevoeligheid kan echter ook een nadeel van de techniek zijn. Frequentiespectra zijn immers ook gevoelig voor een aantal andere beïnvloedende factoren, zoals veranderingen in bloeddruk en hartritme. Hierdoor kunnen frequentiespectra enigszins gaan afwijken van het 'referentiespectrum' uit de beginperiode. Een al te sterke vormverandering van het frequentiespectrum, zoals het verschijnen van verschillende pieken, kan echter geen gevolg zijn van deze factoren. De grote gevoeligheid van de frequentie-analyse kan het stellen van een diagnose dus enigszins compliceren, maar zeker niet onmogelijk maken.

Een ander voordeel van de frequentie-analyse, in tegenstelling tot de analyse van de histogrammen van asynchroniteit, blijkt de veel minder grote gevoeligheid van deze techniek te zijn voor de gekozen instelling van de thresholds door de gebruiker. Dit maakt de frequentie-analyse ondanks zijn grote gevoeligheid toch robuuster dan de analyse van de histogrammen van asynchroniteit.

5.3.4 Evaluatie van de klep van schaap 89

Het vaststellen van het verdwijnen van de openingskliks gedurende de metingen van enkele opeenvolgende weken was bij dit schaap een aanwijzing voor de disfunctie van de klep. Om dit vermoeden te bevestigen, werd ook nog een röntgenoscopie gemaakt. Dit is een beeldvormingsmodaliteit, die met behulp van X-rays bewegende beelden maakt. Hierop was te zien dat één van de klepblaadjes niet meer bewoog. Dat de disfunctie reeds zo ver gevorderd was dat ze al op de röntgenoscopie zichtbaar was, is enkel een gevolg van het feit dat tussen de eerste vaststelling van een probleem en de explantatie nog een tweetal weken zijn verlopen.
Na de explantatie is op de klep een kleine afzetting van trombotisch materiaal te zien ter hoogte van het scharnier van een van de klepblaadjes, getoond in figuur 5.31.



Figuur 5.31: Geëxplanteerde klep van schaap 89
De rode pijl duidt de kleine afzetting van trombotisch materiaal aan, ter hoogte van het scharnier van een van de klepblaadjes.

5.3.5 Besluit

De daarnet besproken in vitro meetopstelling toonde vooral de robuustheid en de betrouwbaarheid van de verschillende analysetechnieken aan. Deze in vivo toepassing met het schapenmodel ging daarentegen dieper in op de verschillen tussen de beschikbare technieken wat betreft hun bruikbaarheid, handigheid in de praktijk en snelheid.

Elk van de besproken technieken heeft zijn voor- en nadelen. Zo blijkt het controleren op de aanwezigheid van de drie basiselementen doorheen de tijd een zeer eenvoudige en robuuste techniek om een grote klepdisfunctie te detecteren. Ze is echter niet te automatiseren en vraagt dus meer werk van de behandelende arts. Verder is deze techniek ook veel minder gevoelig dan de analyses van de histogrammen van asynchroniteit en de analyses in het frequentiedomein, waardoor ze hier pas in week 13 toelaat een diagnose te stellen.
De analyse van de histogrammen van asynchroniteit blijkt in de praktijk een meer gevoelige methode te zijn dan de vorige techniek. Deze techniek is immers reeds in staat om een trombusvorming te detecteren, zonder dat hiermee een grote klepdisfunctie gepaard gaat. Met behulp van de histogrammen wordt zo reeds in week 11 een trombusvorming vastgesteld. Deze techniek is bovendien ook te automatiseren, met behulp van de TDF-waarde. Een nadeel van deze techniek is echter dat ze in de praktijk vrij afhankelijk blijkt te zijn van de instellingen van de thresholds door de gebruiker. Bovendien is het met deze techniek ook iets moeilijker om een diagnose te stellen en vergt het meer inspanning van de behandelende arts dan de frequentieanalyse.
De analyse in het frequentiedomein blijkt de meest gevoelige methode te zijn. Het vergelijken van de verschillende frequentiespectra doorheen de tijd maakt het mogelijk om vroegtijdig een trombusvorming te detecteren. Dit gebeurt vermoedelijk op basis van een duidelijke vormverandering van het frequentiespectrum. Het vergelijken van frequentiespectra is bovendien zeer eenvoudig met behulp van de functie 'Compare' in ALPHA. Op deze manier is reeds in week 10 een wijziging gedetecteerd. Deze vroegtijdige diagnose wijst hier nog niet op een grote klepdisfunctie, maar eerder op de vorming van een trombus. Hierdoor kan zeer gericht ingegrepen worden door het toedienen van medicatie. Ook deze techniek is ten slotte te automatiseren, met behulp van de FDF-waarde.

5.4 In vivo toepassing: schapenmodel 185, 186 en 461

5.4.1 Inleiding

Na de uitgebreide bespreking van het schapenmodel met schaap 89 als voorbeeld in de vorige paragraaf, gaat deze paragraaf in op een aantal andere schapen. De analyses van deze signalen moeten de hypotheses, gemaakt in de vorige paragraaf verifiëren en het ook mogelijk maken aanwijzingen te geven naar mogelijke paden voor verder onderzoek.

5.4.2 Materialen en methoden

Deze paragraaf gaat dieper in op de resultaten van drie andere schapen, alle geïmplanteerd, opgevolgd en geëxplanteerd aan het CEHA. De methode van opmeten van de signalen van schaap 461 verschilt echter van de methode toegepast op de schapen 185 en 186. Schaap 461 dateert van voor deze thesis, registratie van de signalen gebeurt dus nog met de oude meetopstelling, schematisch voorgesteld in figuur 3.1, met een samplefrequentie van 48 kHz, mono 16 bit. Registratie bij schapen 185 en 186 gebeurt met de nieuwe meetopstelling, schematisch voorgesteld in figuur 3.11, met een samplefrequentie van 44.1 kHz en de laatste twee metingen aan 50 kHz, alle mono 16 bit. Het overschakelen op een hogere samplefrequentie in de laatste metingen heeft echter geen consequenties voor de latere analyses van de signalen en de interpretatie ervan. De analyse van elk van deze signalen, na softwarematig filteren op 10 kHz, gebeurt ook hier met behulp van het programma ALPHA.

Tabel 5.1 somt de drie schapen op, samen met het type van klep en de data van implantatie en explantatie.

Schaap	Type klep	Datum implantatie	Datum explantatie
Schaap 185	St. Jude Regent valve	6 december 2006	9 mei 2006, week 22
Schaap 186	St. Jude Regent valve	13 december 2006	23 mei 2006, week 23
Schaap 461	Advantage	17 februari 2004	9 april 2004, week 8

Tabel 5.1: Overzicht van de drie besproken schapen
De tabel vermeldt het schaap, type klep en de datum van implantatie en explantatie.

Na de explantatie van de klep bij schaap 185 blijkt er zich vliesachtig weefsel te bevinden tussen één van de klepblaadjes en de behuizing. Dit weefsel bemoeilijkt het openen en sluiten van de blaadje sterk. Er is dus duidelijk een probleem gedetecteerd, alhoewel het echter niet zeker is of het vliesachtige weefsel trombotisch materiaal is.
Schaap 186 blijkt na explantatie een klep te hebben met een nog volledig normale werking. Op het klepoppervlak van beide blaadjes is echter wel afzetting van kleine trombi te zien.
De klep van schaap 461 blijkt één volledig getromboseerd klepblad te hebben, in licht geopende positie, die niet meer opent of sluit. Maar ook op verschillende andere plaatsen zoals op het oppervlak van het andere klepblad en in het scharnier bevinden er zich verschillende trombi.
Analyse van de resultaten van elk van deze schapen kan dus nuttige informatie

opleveren omtrent de evolutie van de signalen op de verschillende beslissingsvlakken: opvolgen van het signaal, tijds- en frequentie-analyse.

5.4.3 Resultaten en bespreking

AANWEZIGHEID VAN DE DRIE BASISELEMENTEN

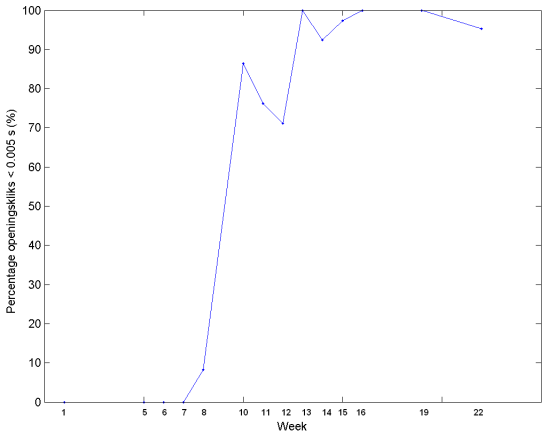
Zowel voor schaap 185 als schaap 186 werd besloten om over te gaan tot de explantatie van de klep op basis van wijzigingen in de resultaten van de analyses van histogrammen van asynchroniteit en de analyse in het frequentiedomein (zie verder). Op dat moment was er in het signaal zelf echter nog geen indicatie aanwezig voor een klepdisfunctie. Aan de verschillende beslissingscriteria: aanwezigheid van openings-, sluitingskliks en scharniergeluiden was hier dus nog steeds voldaan. Opvolging van de verschillende signalen doorheen de tijd leverde voor schaap 185 en schaap 186 bijgevolg nog geen resultaat op.

Explantatie van de klep van schaap 461 gebeurde in week 8, na een meetsessie waarin volgens het verslag geen signaal meer opgemeten werd. Het is echter wel mogelijk dat er nog steeds een klepsignaal was, maar dat de demping van de aanwezige trombi het signaal zo sterk verzwakte, dat het niet meer geregistreerd kon worden met de toen gebruikte versterkingsfactor 10. Met de huidige versterkingsfactor 100 zou dit signaal misschien toch nog geregistreerd zijn. Het verdwijnen, of vermoedelijk het sterk verzwakken van het signaal, vormde hier dus het beslissingscriterium om over te gaan tot explantatie. Alle signalen van de weken ervoor waren echter nog volledig normaal, althans op het vlak van het signaal zelf. Dit toont wel aan dat het verzwakken van het signaal ook een indicatie kan zijn voor een klepdisfunctie.

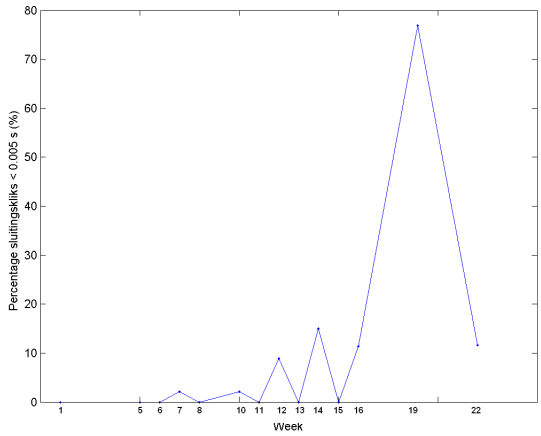
HISTOGRAMMEN VAN ASYNCHRONITEIT

Uit de analyses van de histogrammen van asynchroniteit van de verschillende klepsignalen van schaap 185 volgen een aantal histogrammen waarin een evolutie te zien is. Steeds meer en meer intervallen vertonen een alsmaar korter wordend tijdsinterval. Dit kan, zoals eerder vermeld, wijzen op de aanwezigheid van bijvoorbeeld een groeiende trombose. In figuur 5.32 en figuur 5.33 is de evolutie te zien van het percentage van alle openings- en sluitingskliks waarvan de asynchroniteit kleiner is dan 0.005 s. Vooral voor de openingskliks is de evolutie het meest uitgesproken, met een aanzienlijke sprong in week 10 tot ongeveer 86% en vanaf week 13 nagenoeg alle openingskliks kleiner dan 0.005 s. Dit toont opnieuw aan dat openingskliks vermoedelijk de meest gevoelige indicatoren zijn voor de vorming van een trombose.
Het feit dat een aantal weken op rij (weken 15-19) nagenoeg alle asynchroniteiten van de openingskliks kleiner waren dan 0.005 s vormde hier het beslissingscriterium om over te gaan tot explantatie van de klep, alhoewel het signaal zelf nog geen indicatie gaf voor trombusvorming of klepdisfunctie.

In tegenstelling tot schaap 185 is in de analyse van de histogrammen van asynchroniteit, uitgevoerd op de klepsignalen van schaap 186 niet echt een uitgesproken evolutie te zien. Grafieken die het percentage weergeven van de openings- en sluitingskliks waarvan de asynchroniteit kleiner is dan 0.002 of 0.005 s, vertonen af en toe eens een piek. Elk van deze pieken herstelt zich echter telkens opnieuw in de daarop



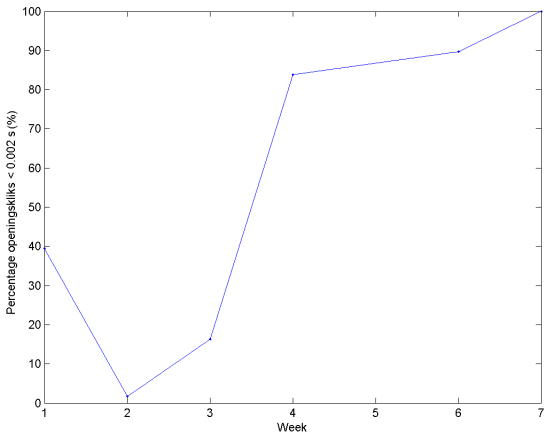
Figuur 5.32: Asynchroniteiten openingskliks schaap 185
Percentage van alle gevonden openingskliks in schaap 185 kleiner dan 0.005 s doorheen de tijd.



Figuur 5.33: Asynchroniteiten sluitingskliks schaap 186
Percentage van alle gevonden sluitingskliks in schaap 186 kleiner dan 0.005 s doorheen de tijd.

volgende meting. Deze pieken vormen dus geen basis om een trombusvorming te besluiten. Dit komt ook overeen met de bevindingen bij de explantatie. Hierbij is immers gebleken dat er enkel op het oppervlak van de klepblaadjes trombi aanwezig zijn. Deze hebben geen enkele invloed op de klepfunctionaliteit en dus ook niet op de histogrammen van de asynchroniteiten. De beslissing om over te gaan op een klepexplantatie berustte echter op de analyse in het frequentiedomein. Dit vormt opnieuw een mogelijke indicatie voor het feit dat de frequentie-analyse nog gevoeliger zou zijn dan de analyse in het tijdsdomein.

Figuur 5.34 geeft de evolutie weer van het percentage openingskliks met een asynchroniteit kleiner dan 0.002 s voor schaap 461. Ook deze figuur kent een uitgesproken stijgend verloop, met alle openingskliks kleiner dan 0.002 s vlak voor de explantatie. De meest opmerkelijke stijging doet zich echter reeds in week 4 voor, van 16% naar 84%, waarna de percentages van de daarop volgende weken hoog blijven. De piek in de eerste week, geregistreerd drie dagen na implantatie van de klep, is normaal gezien het gevolg van de invloeden van de zich herstellende weefsels na de operatie. Deze piek is dus van geen betekenis voor de diagnose van een trombus.

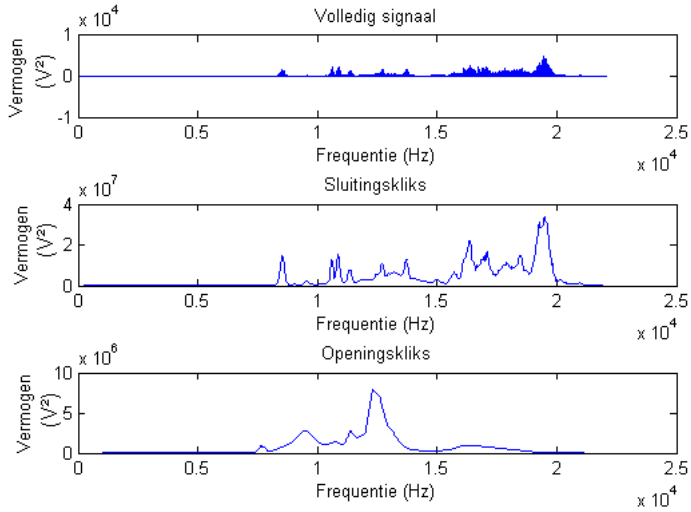


Figuur 5.34: Asynchroniteiten openingskliks schaap 461
Percentage van alle gevonden openingskliks in schaap 461 kleiner dan 0.002 s doorheen de tijd.

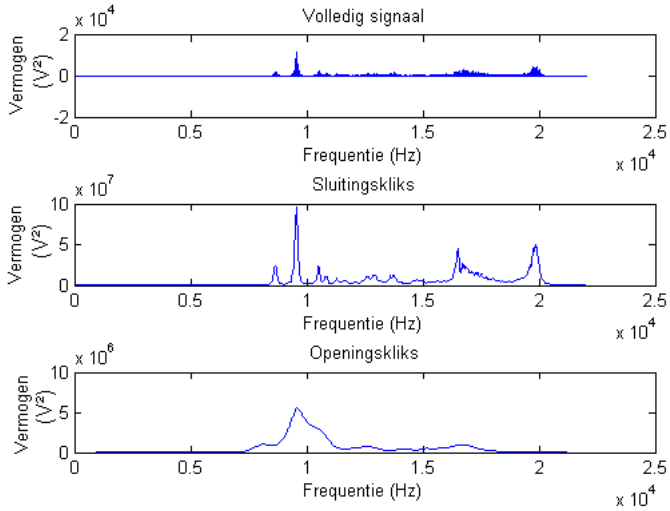
FREQUENTIE-ANALYSE

Ondanks de mooie evolutie in de asynchroniteiten van de openingskliks van schaap 185 is er in de opeenvolgende frequentiespectra geen evolutie te zien. De frequentiespectra blijken sterk variabel te zijn, zie ter illustratie figuur 5.35 en figuur 5.36 uit twee opeenvolgende weken en totaal verschillend. Hierbij doet er zich slechts heel af en toe een ongeveer gelijkaardig spectrum voor, er is dan ook geen lijn in deze spectra te trekken of zelfs een 'referentiespectrum' te vinden. De meeste frequentiespectra hebben bovendien heel wat verschillende pieken, zelfs de frequentiespectra uit de eerste weken. Een mogelijk verklaring hier is dat het vliesachtige weefsel reeds vanaf het begin tussen de behuizing en het ene klepblaadje aanwezig was en zo een variabele invloed op het spectrum had. Geleidelijk aan kan dit vliesje

een steeds groter wordende invloed gehad hebben op de werking van de klep, zodat deze invloed uiteindelijk ook in de histogrammen van asynchroniteit duidelijk werd. Dit is echter niet met zekerheid te stellen.



Figuur 5.35: Frequentiespectrum schaap 185, week 10

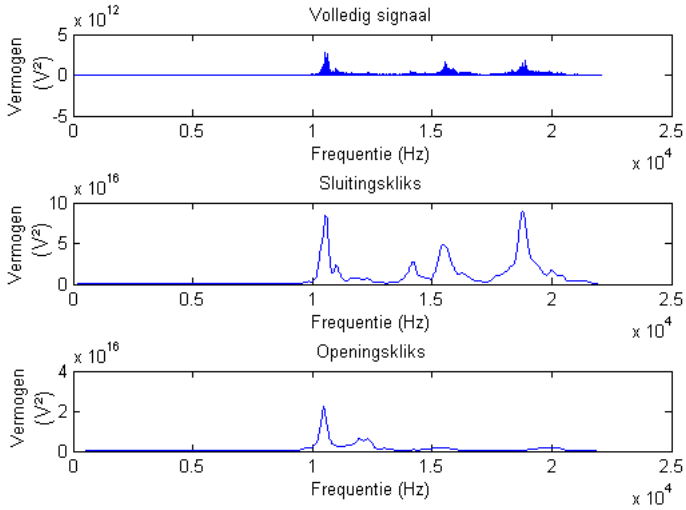


Figuur 5.36: Frequentiespectrum schaap 185, week 11

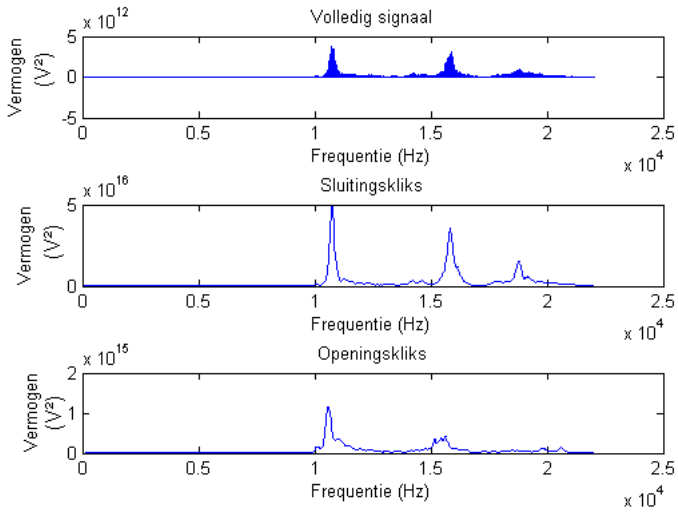
In tegenstelling tot bij schaap 185, is in de frequentiespectra van schaap 186 echter wel een trend vast te stellen. Figuren 5.37, 5.38, 5.39 en 5.40 geven een aantal frequentiespectra weer van dit schaap. Hierin is in de eerste plaats te zien dat het 'referentiespectrum' of het spectrum uit een van de eerste weken, hier bijvoorbeeld uit week 6 in figuur 5.37, een drietal pieken vertoont, op ongeveer 11, 16 en 18 kHz. Dit is in tegenstelling tot alle vorige frequentiespectra van andere experimenten, die elk slechts één piek vertoonden. Aangezien het frequentiespectrum met drie pieken, waarbij de hoogte van deze pieken van week tot week wel enigzins varieert, in alle metingen waar te nemen is, bijvoorbeeld ook in week 10 op

figuur 5.38, is er dan ook geen reden om aan te nemen dat dit het frequentiespectrum zou zijn van een slecht functionerende klep. In week 11 op figuur 5.39 lijkt het echter of de piek rond 18 kHz verdwijnt, wat ook te merken is in de frequentiespectra van de daarop volgende weken. In week 18 op figuur 5.40 vertoont het frequentiespectrum van het volledige signaal en van de sluitingskliks echter vrij veel pieken. Volgens de hypothese gesteld hierboven bij schaap 89, zou deze grondige vervorming van het frequentiespectrum een mogelijke indicatie kunnen zijn voor een trombusvorming. Dit vormde dan ook het beslissingscriterium om over te gaan tot een klepexplantatie, om deze hypothese te kunnen verifiëren. Na explantatie lijkt deze hypothese dan ook te kloppen, aangezien op het oppervlak van beide klepblaadjes de afzetting van kleine trombi te zien zijn. Dit zou in het geval van patiënten dan ook een mogelijk vroegtijdige indicatie kunnen zijn om over te gaan tot het toedienen van medicatie. Het spectrum van de openingskliks lijkt nog gelijkaardig aan het referentiespectrum. Bij nader inzicht zijn de pieken op 11, 16 en 18 kHz echter naar lagere frequenties verschoven, respectievelijk naar ongeveer 9, 15,5 en 17 kHz. Dit verschijnsel komt dus overeen met de stelling uit de literatuur dat bij trombusvorming de piekfrequentie naar lagere frequenties opschuift.
Het reeds eerder verdwijnen van de piek rond 18 kHz, kan ook al een indicatie zijn voor een trombusvorming. Dit is hier echter niet met zekerheid te stellen. Een verder uitgebreid in vitro onderzoek, waarin het frequentiespectrum nauwgezet opgevolgd wordt, zou hier meer duidelijkheid kunnen scheppen.

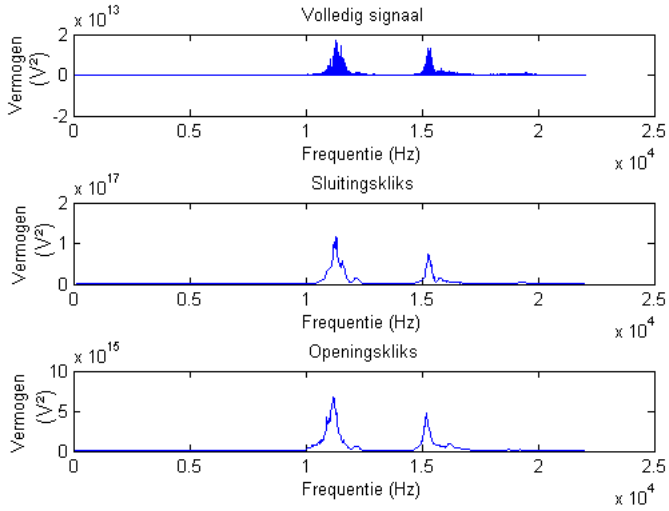
In de frequentiespectra van schaap 461 is hetzelfde verschijnsel te zien als bij schaap 186. Ook hier vertonen de spectra tussen de weken 2 tot en met 4 drie verschillende pieken, ongeveer op 9, 13 en 15,5 kHz, waarbij ook hier de hoogte van de pieken varieert, zie als voorbeeld figuur 5.42. In week 5 verandert het frequentiespectrum echter volledig (zie figuur 5.43) waarna het frequentiespectrum volledig variabel blijft. Het frequentiespectrum uit de eerste week, eigenlijk drie dagen na de explantatie (figuur 5.41) verschilt echter van de 'normale' frequentiespectra (figuur 5.42). Dit heeft vermoedelijk dezelfde verklaring als de vreemde eerste piek in grafiek 5.34, namelijk de invloed van het zich nog herstellende weefsel na de ingreep. Bijgevolg is het belangrijk om als referentiespectrum het spectrum te nemen van minstens een week na implantatie.



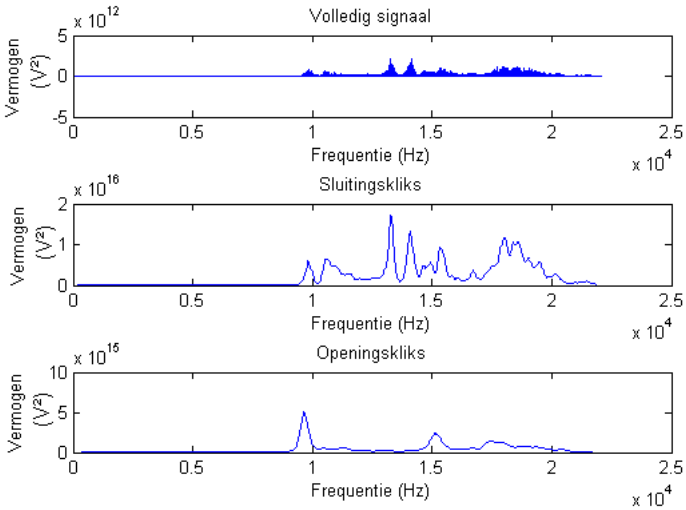
Figuur 5.37: Frequentiespectrum schaap 186, week 6



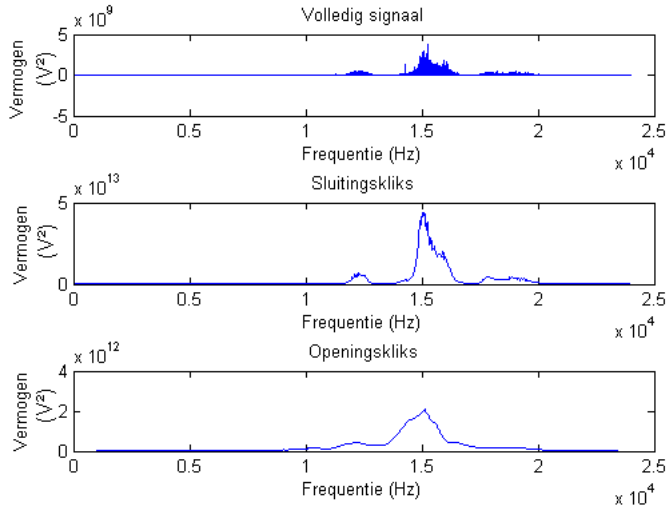
Figuur 5.38: Frequentiespectrum schaap 186, week 10



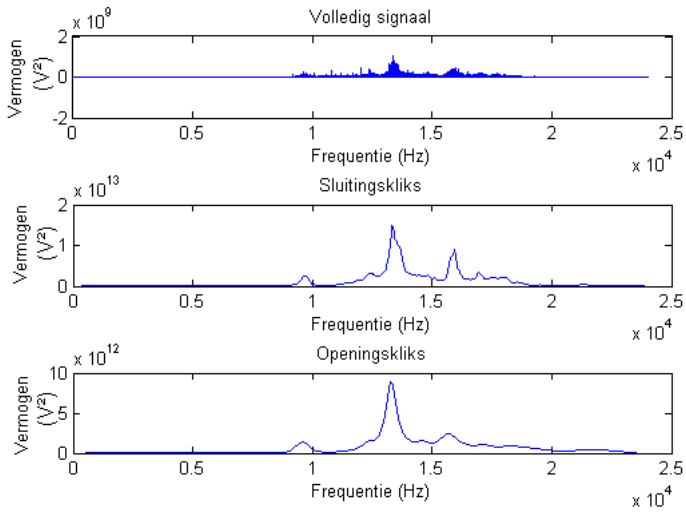
Figuur 5.39: Frequentiespectrum schaap 186, week 11



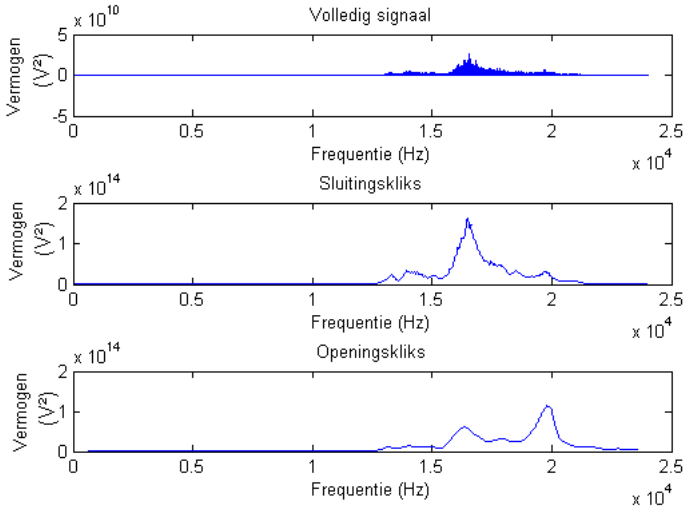
Figuur 5.40: Frequentiespectrum schaap 186, week 18



Figuur 5.41: Frequentiespectrum schaap 461, week 1



Figuur 5.42: Frequentiespectrum schaap 461, week 4



Figuur 5.43: Frequentiespectrum schaap 461, week 5

5.4.4 Besluit

Zowel voor schaap 185 als schaap 186 is gebleken dat de indicaties in respectievelijk de histogrammen van asynchroniteit en in het frequentiedomein ook hier op de vorming van een trombus of klepdisfunctie wijzen. Het is dus mogelijk om op basis van deze analyses een correcte diagnose te stellen. Bovendien was er voor beide schapen in het klepsignaal zelf nog niets dat erop wees dat er zich problemen met de kleppen voordeden. Dit toont dus aan dat analyses van de histogrammen van asynchroniteit en in het frequentiedomein gevoeligere methodes zijn dan het opvolgen van het signaal. Ook de analyses van schaap 461, zowel op de histogrammen van asynchroniteit als in het frequentiedomein, lijken de hypotheses te bevestigen.

Toch dient met deze besluiten voorzichtig omgesprongen te worden. De verschillende hypotheses zijn immers slechts getoest aan een beperkt aantal schapen, waarbij weliswaar telkens een vermoeden bevestigd lijkt te worden. Een uitgebreidere studie op schapen, maar vooral ook in vitro dringt zich dus op. De in vitro opstelling maakt het immers mogelijk om op een versnelde en veel goedkopere manier heel wat simulaties op te stellen, om zo te doorgronden wat nu effectief de invloed is van een groeiende trombus op de analyse van de histogrammen van asynchroniteit en het frequentiespectrum. Dit vormt bijgevolg een mogelijk pad voor verder onderzoek.

5.5 Klinische toepassing

Binnen het bestek van dit eindwerk was het spijtig genoeg onmogelijk metingen op patiënten uit te voeren. Toch is het mogelijk hierover reeds enkele belangrijke zaken op te merken. Uitvoeren van een meting op een patiënt is namelijk eenvoudiger dan op een dierenmodel. Aan een patiënt kan ten eerste gevraagd worden een tijdje de adem in te houden, waardoor een belangrijke component van het storingsgeluid verdwijnt. Bovendien is er minder demping aanwezig in het transmissiepad naar de microfoon, door de mindere haargroei en afwezigheid van schapenvet aan het huidoppervlak. Verder zal de afstand van de klep tot aan de microfoon meestal ook kleiner zijn bij een patiënt dan bij een schaap. Omwille van deze drie redenen zal het klepsignaal bij patiënten vermoedelijk minder ruis bevatten en ook groter zijn in amplitude, wat de meting en de daaropvolgende analyse vergemakkelijkt.

Hoofdstuk 6

Algemeen besluit

De veronderstelling dat de akoestische analyse op mechanische kunsthartkleppen informatie levert over de toestand van de klep is een idee dat reeds langer circuleert in verschillende onderzoeksgroepen. Toch is uit de vele onderzoeken nooit een klinische toepassing gegroeid, wegens de praktische moeilijkheden die het opnemen en analyseren van het zeer variabele en zwakke signaal met zich meebrengt.

Naar aanleiding van de eerste doelstelling van dit eindwerk is een verbeterde acquisitiemethode ontwikkeld die zoveel mogelijk de variabiliteit van de meetomstandigheden elimineert en de robuustheid van de meetmethode vergroot. Het inbouwen van de microfoon in een stethoscoop en het gebruik van een voorfilter op 500 Hz zorgt ervoor dat de omgevingsruis zo veel mogelijk wordt geëlimineerd. Hierdoor kan het zwakke klepsignaal maximaal worden versterkt en wordt het dynamisch bereik van de NI DAQ meetkaart optimaal benut. Opmeten van de signalen gebeurt voortaan aan een samplefrequentie van 50 kHz, mono 16 bit. Een RLS (recursive least squares) tweekanaals ruisonderdrukkingsalgoritme zorgt voor een bijkomende eliminatie van stoorgeluiden. Deze vernieuwde meetmethode laat bijgevolg een veel robuustere en nauwkeurigere acquisitie toe dan voordien.

De tweede doelstelling van dit eindwerk bestond uit het zo veel mogelijk automatiseren van het volledige meet- en analyseproces. Het ontwikkelde softwareprogramma ALPHA (AcousticaL Prosthetic Heart valve Analyzer) combineert inderdaad bovenstaande meetmethode met de volledige signaalanalyse in één gebruiksvriendelijke applicatie, zodat het een bruikbare tool wordt voor medische toepassing.

De volgende stap naar de klinische bruikbaarheid van deze akoestische analyse is het aanvullen en verbeteren van de bestaande detectiealgoritmes, zijnde de tijds- en frequentie-analyse. Een belangrijke verbetering aangebracht in dit eindwerk is het vernieuwde classificatie-algoritme (figuur 4.5) voor de verschillende impacten in het signaal. Dit laat een veel nauwkeurigere opdeling toe van de impacten in openingskliks, sluitingskliks en scharniergeluiden, en houdt bovendien ook rekening met de mogelijke aanwezigheid van storingen.

Integratie van dit algoritme in de tijdsanalyse zorgt voor een hogere nauwkeurigheid bij de histogrammen van asynchroniteit en maakt het mogelijk exact na te gaan hoeveel van elk type impact aanwezig is in het signaal. De diagnostische functie TDF geeft nu bovendien een kwantitatieve karakterisatie van de kleptoestand.

Ook in de frequentie-analyse zorgt het nieuwe classificatie-algoritme voor beter afgebakende signaalfragmenten, waarvan vervolgens de PSD's berekend worden.
Onderzoek en uittesten van de beide analysemethodes wijst uit dat de tijdsanalyse een robuuste, doch iets minder gevoelige methode is, terwijl de frequentie-analyse net zeer gevoelig, maar daarmee ook meer onderhevig is aan de variabiliteit van het signaal. Toch blijkt de frequentie-analyse in de praktijk minder afhankelijk te zijn dan de tijdsanalyse van de door de gebruiker ingestelde thresholds voor het classificatie-algoritme. In dit opzicht wint deze tweede methode toch weer aan robuustheid ten opzichte van de eerste.

Naast de optimalisatie van de twee bestaande methodes, onderzocht dit eindwerk ook nog de mogelijkheid van een derde analysemethode in het gecombineerde tijd-frequentiedomein. De bedoeling van deze waveletanalyse is het samenvoegen van de gevoeligheid van de frequentie-analyse en de robuustheid van de tijdsanalyse. Dit eindwerk gaf een eerste aanzet tot het uitwerken van deze mogelijkheid en toonde aan dat bijkomend onderzoek hiernaar veelbelovende resultaten kan opleveren.

Ter validatie van de nieuwe meet- en analysemethode en het programma ALPHA werden zowel een in vitro als enkele in vivo opvolgingen van de bileaflet kunsthartklep uitgevoerd. Het in vitro experiment te Aken leverde zeer zuivere 'ideale' signalen op, waarvan de analyseresultaten deze van een perfect intacte klep weerspiegelden. Door de aard van de opstelling is het echter onwaarschijnlijk dat de bileaflet-klep tijdens dit experiment een geleidelijke trombosering heeft ondergaan. Daardoor kon ook geen duidelijke graduele wijziging in de analyseresultaten worden vastgesteld. Het opnieuw uitvoeren van dit experiment, waarbij met zekerheid de bileaflet-klep tromboseert, kan nuttige gegevens leveren over hoe de analyseresultaten van een tromboserende klep geleidelijk veranderen.

In vivo onderzoeken op enkele proefdieren bevestigden de eerder aangehaalde voor- en nadelen van de verschillende analysemethodes, en bewezen de bruikbaarheid van het programma ALPHA. De analyseresultaten van deze proefdieren sterken ook het vermoeden dat bij trombosering van een klep, het frequentiespectrum eerder een verbreding ondergaat en meerdere pieken begint te vertonen, dan wel dat er een verschuiving van de ene oorspronkelijke frequentiepiek plaatsvindt. Om hierover zekerheid te verkrijgen, dient echter nog bijkomend onderzoek te worden gevoerd, bijvoorbeeld in een soortgelijke in vitro opstelling als in Aken.

Bibliografie

[1] BRAY J.J., et al., Lecture notes on Human Physiology, Blackwell Science Ltd., Oxford, 1999, pp 319-351.

[2] MEURIS B., Biomaterialen in de geneeskunde. Cardiale Heelkunde, presentatie vak H0699A Biomaterialen, 7 december 2005.

[3] FLAMENG W., SAS P., GBOU-project, Full proposal

[4] MORITZ A., Closing click of St. Jude Medical & Duromedics Edwards bileaflet valves: complaints created by valve noise and their relation to sound pressure and hearing level, European Heart Journal, 12/6, 1991, pp 673-679.

[5] KAGAWA Y., NITTA S., Sound spectroanalytic diagnosis of malfunctioning prosthetic heart valve, Tohoku Journal on experimental Medicine, 123, 1977, pp 77-89.

[6] SAVA H., McDONNELL J.T.E., Differences in spectral composition between monostrut Björk-Shiley & Carbomedics valves implanted in the aortic position, Medical and Biomechanical Engineering and Computing, 33, 1995, pp 689-694.

[7] KÖYMEN H., ALTAY K.A., A study of prosthetic heart valve sounds, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 34/11, 1987, pp 853-863.

[8] MASSON C., REGIS RIEU, Time frequency analysis of the noise produced by the closing of artificial heart valves: an in vitro study, Medical Engineering & Physics, 20, 1998, pp 418-431.

[9] DURAND L., Low frequency analysis of opening sound for detection of single leg separation of Björk-Shiley convexo-concave heart valves, The Journal of Heart Valve Diseases, 4, 1995, pp S32-S37.

[10] PLEMONS T., Acoustic classification of the state of artificial heart valves, Journal of the Acoustical Society of America, 97/4, 1994, pp 2326-2333.

[11] DONNERSTEIN R., Acoustic analysis of the closing sounds of bileaflet prosthetic valves in a sheep model, Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, 101, 1991, pp 1060-1068.

[12] CANDY J., JONES H.E., Processing of prosthetic heart valve sounds for single leg separation classification, Journal of the Acoustical Society of America, 97/6, 1995, pp 3663-3673.

[13] CANDY J., Classification of prosthetic heart valve sounds: a parametric approach, Journal of the Acoustical Society of America, 97/6, 1995, pp 3675-3687.

[14] CLOUTIER G., Spectral analysis of closing sounds by ionescu Shiley bioprosthetic aortic heart valves: Part 1 Optimal number of poles and zeros for parametric spectral analysis, Medical & Biological Engineering & Computing, 25/5, 1987, pp 487-491.

[15] CLOUTIER G., Spectral analysis of closing sounds by ionescu Shiley bioprosthetic aortic heart valves: Part 2 Computer simulation of aortic closing sounds and estimation of their truncation level and signal to noise ratio, Medical & Biological Engineering & Computing, 25/5, 1987, pp 492-496.

[16] CLOUTIER G., Spectral analysis of closing sounds by ionescu Shiley bioprosthetic aortic heart valves: Part 3 Performance of FTT-based and parametric methods for extracting diagnostic spectral parameters, Medical & Biological Engineering & Computing, 25/5, 1989, pp 497-503.

[17] CLOUTIER G., Bias and variability of diagnostic spectral parameters extracted from closing sounds produced by bioprosthetic valves implanted in the mitral position, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 36/8,1989, pp 815-826.

[18] DURAND L., Comparison of pattern recognition methods for computer-assisted classification of spectra of heart sounds in patients with a porcine bioprosthetic valve implanted in the mitral position, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 37/12,1990, pp 1121-1129.

[19] GUO Z., Artificial neural networks in computer-assisted classification of heart sounds in patients with porcine bioprosthetic valves, Medical & Biological Engineering & Computing, 32/3,1994, pp 311-316.

[20] JOO T., Pole-zero modelling & classification of phonocardiograms, IEE Transactions on Biomedical Engineering, 30/3,1983, pp 110-118.

[21] DURAND L., Spectral analysis and acoustic transmission of mitral and aortic valve closure sounds in dogs: Part 1 Modeling the heart/thorax acoustic system, Medical & Biological Engineering & Computing, 28, 1990, pp 269-277.

[22] SANG HYUN KIM, BYUNG-CHUL CHANG, In Vitro Sound Spectral Analysis of Prosthetic Heart Valves by Mock Circulatory System, Yonsei Medical Journal, 35/3, 1994, pp 271-278.

[23] REYNOLDS K., Detection of mechanical changes to prosthetic heart valves by spectral analysis of valve closing sounds, Journal of the Acoustical Society of America, 98/1, 1995, pp 60-68.

[24] THULIN L.I., et al., An in vitro study of prosthetic heart valve sound, Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 23, 1989, pp 33-37.

[25] WOOD J., Quantification of the first heart sound frequency dynamics across across the chest wall, Medical & Biological Engineering & Computing, 32/4 Suppl, 1994, pp S71-78.

[26] DURAND L., Evaluation of FFT-based & modern parametric methods for the spectral analysis of bioprosthetic valve sounds, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 33/6,1986, pp 572-578.

[27] REYNOLDS K., Acoustic analysis of the closing sounds of implanted prosthetic heart valves, Journal of the Acoustical Society of America, 98/1, 1995, pp 69-77.

[28] WOOD J., Time frequency transforms: a new approach to first heart sound frequency dynamics, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 39/7, 1992, pp 730-740.

[29] EITZ T., et al., Acoustic phenomena and valve dysfunction in cardiac prostheses: data acquisition and collection via the internet, The Journal of Heart Valve Disease, 12, 2003, pp 414-419.

[30] SPITAELS H., VAN GEERTSOM J., Toestandsbewaking van hartkleppen door middel van geavanceerde geluidsanalyse, Eindwerk, Faculteit Toegepaste Wetenschappen, K.U.Leuven, 2002.

[31] PATEL S.B., et al., An adaptive noise reduction stethoscope for ausculation in high noise environments, Journal of The Acoustical Society of America, 103/5, 1998, pp 2483-2491.

[32] POLIKAR R., The Wavelet Tutorial, http://users.rowan.edu/ polikar/WAVELETS/WTtutorial.html, januari 2001.

[33] BLATTER C., PETERS A.K., Wavelets A Primer, Natick, Massachusetts, 1998.

[34] GOSWAMI J.C., CHAN A.K., Fundamentals of Wavelets Theory, Algorithms and Applications, John Wiley & Sons Inc., New York, 1999.

Bijlage A

Matlabfiles

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%% Detectie van asynchroniteit %%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%-------------------------------------------------------------------------%
% dit programma sorteert de openings- en sluitingskliks van een           %
% geluidsopname van een mechanische kunsthartklep. Vervolgens maakt het   %
% voor beide een histogram op die de graad van asynchroniteit weergeeft.  %
% Afwezigheid van asynchroniteit is een mogelijk symptoom van trombose.   %
%-------------------------------------------------------------------------%


% input %
%-------%

peak(1,:) = X;              % array met op de eerste rij de indices van de
                            % pieken van het signaal
peak(2,:) = Y;              % en op de tweede rij de bijhorende amplitudes
threshold1 = T;             % onderscheid tss openings- en sluitingsklik
samplefreq = S;             % de samplefrequentie
threshold2 = To;            % onderscheid tussen openingsklik en
                            % klikachtige ruis


% parameters %
%------------%

timestep =  0.005*S;        % maximale waarde tussen twee opeenvolgende
                            % punten van een klik
impactlength = 0.0001*S;    % minimale lengte om een klik te kunnen zijn

% Bepalen van het hartritme %
%---------------------------%
i = 1;
pos = [];
```

```
j = 1;
maxprev = -0.1;

% 2 opeenvolgende sluitingskliks zoeken
while j ~= 3
    click = [];

    % extractie van n klik %
    while (peak(1,i+1) - peak(1,i) < timestep)&&(i < length(peak(1,:))-1)
        click = [click [peak(1,i); peak(2,i)]];
        i = i+1;
    end
    A = size(click);

    if ((A(1,1) ~= 0 ) &&
        (click(1,length(click(1,:)))-click(1,1)) > impactlength)

        % zoek de maximale amplitude van deze klik en bijhorende positie %
        [cmax, index] = max(click(2,:));
        maxindex = click(1,index);
        if (cmax > threshold1)&&(maxindex-maxprev>0.1)
            pos(j) = maxindex;
            maxprev = pos(j);
            j = j + 1;
        end
    end
    i = i+1;
end

interval = (pos(2)-pos(1))/S;   % afstand tussen de 2 sluitingskliks

heartrate = 60/interval;        % hartritme

upperlimit = interval*14/17*S;  % maximale afstand van een sluitingsklik
                                % tot de volgende openingsklik
lowerlimit = interval*6/17*S;   % minimale afstand van een sluitingsklik
                                % tot de volgende openingsklik
limithinge = interval/17*S;     % maximale afstand van een hinge noise
                                % tot de volgende sluitingsklik
hingelimit2 = interval*16/17*S; % minimale afstand van een sluitingsklik
                                % tot de volgende hinge noise
limitclick = interval/17*S;     % maximale afstand om tot de klik
                                % te behoren
limitdouble = 1.5*impactlength; % lang genoeg om 2 impacten te kunnen zijn
                                % en dus histogramwaarde verschillend
                                % van 0 te hebben
limitclickhinge = limitclick;

% output %
```

```
%--------%

c_histogram = [];               % array met de verschillende
                                % asynchroniteitswaarden van alle
o_histogram = [];               % openings- en sluitingskliks

hinge = 0;                      % aantal gedetecteerde hinge noises
opening = 0;                    % aantal gedetecteerde openingskliks
closing = 0;                    % aantal gedetecteerde sluitingskliks
doublec = 0;                    % aantal dubbele impacten sluitingskliks
doubleo = 0;                    % aaantal dubbele impacten openingskliks

% initialisatie %
%---------------%

maxpos1 = 1;                     % positie maximum klik 1
max1 = 0;                        % amplitude maximum klik 1
length1 = 0;                     % lengte klik 1
begin1 = 1;                      % positie begin klik 1
end1 = 1;                        % positie einde klik 1
type1 = 0;                       % type klik 1


% while-loop %
%------------%

i = 1;

% overlopen van alle gedecteerde pieken
while i < length(peak(1,:))-1

    click2 = [];
    max2 = 0;
    maxpos2 = 1;


% extractie van een impact %
%--------------------------%

while (peak(1,i+1) - peak(1,i) < timestep)&&(i < length(peak(1,:))-1)
    click2 = [click2 [peak(1,i); peak(2,i)]];
    i = i+1;
end

A = size(click2);

if ((A(1,1) ~= 0 ) &&
    (click2(1,length(click2(1,:)))-click2(1,1)) > impactlength)
```

```
% zoek de maximale amplitude van deze klik en bijhorende positie %
%---------------------------------------------------------------%

[max2, index2] = max(click2(2,:));  % pos en amplitude max klik 2
maxpos2 = floor(click2(1,index2));  % pos afronden nr geheel getal
diff = maxpos2 - maxpos1;           % afstand tss klik 1 en klik 2

length2 = click2(1,length(click2))-click2(1,1); % lengte klik 2

%-----------------------------------------------------------------------%
% onderscheid type klik: openig, sluiting, hinge noise                  %
%-----------------------------------------------------------------------%
% type1 = 0 : click1 hoort bij een dubbele klik                         %
% type1 = 1 : click1 is een sluitingsklik, nog geen dubbele met vorige  %
% type1 = 2 : click1 is een openingsklik, nog geen dubbele met vorige   %
% type1 = 3 : click1 is hinge noise                                     %
% type1 = 4 : click1 is een storing na een sluitingsklik of andere storing %
% type1 = 5 : click1 is een storing na een openingsklik of andere storing  %
%-----------------------------------------------------------------------%

if ((max1 > threshold1)&&(max2 > threshold1))
    switch type1
        case 1
            closing = closing + 1;

            if diff < limitclick
                c_histogram = [c_histogram diff];
                type1 = 0;
                doublec = doublec + 1;
            else
                if length1 > limitdouble
                   c_histogram = [c_histogram length1/2];
                elseif length1 ~= 0
                    c_histogram = [c_histogram 0];
                end
                type1 = 1;
            end

        case 0
            type1 = 1;
    end


elseif ((max1 > threshold1)&&(max2 < threshold1))
      switch type1
        case 1
            closing = closing + 1;

            if length1 > limitdouble
```

```
                c_histogram = [c_histogram length1/2];
            elseif length1 ~= 0
                c_histogram = [c_histogram 0];
            end

            if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit)
                if (max2 > threshold2)
                    type1 = 2;
                else
                    type1 = 6;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end
            elseif (diff > hingelimit2)
                type1 = 3;
            else
                type1 = 4;
                maxpos2 = maxpos1;
            end

        case 0

            if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit)
                if (max2 > threshold2)
                    type1 = 2;
                else
                    type1 = 6;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end
            elseif (diff > hingelimit2)
                type1 = 3;
            else
                type1 = 4;
                maxpos2 = maxpos1;
            end
    end


elseif ((max1 < threshold1)&&(max2 > threshold1))
    switch type1
        case 0
            type1 = 1;
        case 2
            opening = opening + 1;

            if length1 > limitdouble
                o_histogram = [o_histogram length1/2];
            elseif length1 ~= 0
                o_histogram = [o_histogram 0];
            end
```

```
                type1 = 1;

            case 3
                hinge = hinge + 1;
                type1 = 1;

            case 4
                type1 = 1;

            case 5
                type1 = 1;

            case 6
                type1 = 1;
        end


    elseif ((max1 < threshold1)&&(max2 < threshold1))
        switch type1
            case 0
                if diff > hingelimit2 - ((upperlimit+lowerlimit)/2)
                    type1 = 3;
                else
                    type1 = 5;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end

            case 2
                if diff < limitclick
                    opening = opening + 1;
                    o_histogram = [o_histogram diff];
                    type1 = 0;
                    doubleo = doubleo + 1;
                elseif diff > hingelimit2 - ((upperlimit+lowerlimit)/2)
                    opening = opening + 1;
                    if length1 > limitdouble
                        o_histogram = [o_histogram length1/2];
                    elseif length1 ~= 0
                        o_histogram = [o_histogram 0];
                    end
                    type1 = 3;
                else
                    opening = opening + 1;
                    if length1 > limitdouble
                        o_histogram = [o_histogram length1/2];
                    elseif length1 ~= 0
                        o_histogram = [o_histogram 0];
                    end
                    type1 = 5;
```

```
                maxpos2 = maxpos1;
            end

        case 3
            if diff < limitclickhinge % iets ruimer dan limitclick
                type1 = 3;
            else
                type1 = 0; % eigenlijk kan dit geval nooit...
            end

        case 4
            if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit)
                if (max2 > threshold2)
                    type1 = 2;
                else
                    type1 = 6;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end
            elseif (diff > hingelimit2)
                type1 = 3;
            else
                type1 = 4;
                maxpos2 = maxpos1;
            end

        case 5
            if diff > hingelimit2 - ((upperlimit+lowerlimit)/2)
                type1 = 3;
            else
                type1 = 5;
                maxpos2 = maxpos1;
            end

        case 6
            if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit)
                if (max2 > threshold2)
                    type1 = 2;
                else
                    type1 = 6;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end
            end
        end


    end

    maxpos1 = maxpos2;
    max1 = max2;
```

```
    length1 = length2;

end
i = i+1;
end


% display %
%---------%

% plot met de twee histogrammen
figure

subplot(2,1,1)
hist(o_histogram/S)
xlabel('tijd (sec)')
ylabel('aantal kliks')
title('Histogram openingskliks')

subplot(2,1,2)
hist(c_histogram/S)
xlabel('tijd (sec)')
ylabel('aantal kliks')
title('Histogram sluitingskliks')


% TDF %
%-----%

H = hinge/closing;
O = opening/closing;
O_asyn = sum(o_histogram)/(S*closing);
C_asyn = sum(c_histogram)/(S*closing);
TDF = 0.5*H + O + O_asyn + C_asyn;
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%% Bepalen van de frequentiespectra %%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%-------------------------------------------------------------------------%
% dit programma sorteert de openings- en sluitingskliks van een           %
% geluidsopname van een mechanische kunsthartklep. Vervolgens berekent    %
% het voor beide en voor het volledige signaal de frequentiespectra       %
% Frequentiespectra kunnen meer vertellen over de globale toestand van    %
% de klep.                                                                %
%-------------------------------------------------------------------------%


% input %
%-------%

signal = V;                 % array met het volledige signaal
peak(1,:) = X;              % array met op de eerste rij de indices van de
                            % pieken van het signaal
peak(2,:) = Y;              % en op de tweede rij de bijhorende amplitudes
threshold1 = T;             % onderscheid tss openings- en sluitingsklik
samplefreq = S;             % de samplefrequentie
threshold2 = To;            % onderscheid tussen openingsklik en
                            % klikachtige ruis


% parameters %
%------------%

timestep =  0.005*S;        % maximale waarde tussen twee opeenvolgende
                            % punten van een klik
impactlength = 0.0001*S;    % minimale lengte om een klik te kunnen zijn
N = S/10;                   % alle spectra normalizeren naar 1ms
nyquist = 1/2*S;            % Nyquist-frequentie
xi = [1:N/S:nyquist];       % frequenties waarover geinterpoleerd wordt
M = length(xi);



% Bepalen van het hartritme %
%---------------------------%

i = 1;
pos = [];
j = 1;
maxprev = -0.1;

% 2 opeenvolgende sluitingskliks zoeken
```

```
while j ~= 3

    click = [];

    % extractie van n klik %
    while (peak(1,i+1) - peak(1,i) < timestep)&&(i < length(peak(1,:))-1)
        click = [click [peak(1,i); peak(2,i)]];
        i = i+1;
    end

    A = size(click);

    if ((A(1,1) ~= 0 ) &&
        (click(1,length(click(1,:)))-click(1,1)) > impactlength)

        % zoek de maximale amplitude van deze klik en bijhorende positie %
        [cmax, index] = max(click(2,:));
        maxindex = click(1,index);
        if (cmax > threshold1)&&(maxindex-maxprev>0.1)
            pos(j) = maxindex;
            maxprev=pos(j);
            j = j + 1;
        end
    end
    i = i+1;
end

interval = (pos(2)-pos(1))/S;   % afstand tussen de 2 sluitingskliks

heartrate = 60/interval;        % hartritme

upperlimit = interval*14/17*S;  % maximale afstand van een sluitingsklik
                                % tot de volgende openingsklik
lowerlimit = interval*6/17*S;   % minimale afstand van een sluitingsklik
                                % tot de volgende openingsklik
limithinge = interval/17*S;     % maximale afstand van een hinge noise tot
                                % de volgende sluitingsklik
hingelimit2 = interval*16/17*S; % minimale afstand van een sluitingsklik
                                % tot de volgende hinge noise
limitclick = interval/17*S;     % maximale afstand om tot de klik te
                                % behoren
limitdouble = 1.5*impactlength; % lang genoeg om 2 impacten te kunnen zijn
                                % en dus histogramwaarde verschillend van
                                % 0 te hebben
limitclickhinge = limitclick;

% output %
%--------%
```

```
power_C_square = zeros(1,M);    % energie in sluitingskliks
power_O_square = zeros(1,M);    % energie in openingskliks
power_H_square = zeros(1,M);    % energie in hinge noises

hinge = 0;                      % aantal gedetecteerde hinge noises
opening = 0;                    % aantal gedetecteerde openingskliks
closing = 0;                    % aantal gedetecteerde sluitingskliks


% initialisatie %
%---------------%

maxpos1 = 1;                    % positie maximum klik 1
max1 = 0;                       % amplitude maximum klik 1
L1 = 1;                         % lengte klik 1
begin1 = 1;                     % positie begin klik 1
end1 = 1;                       % positie einde klik 1
type1 = 0;                      % type klik 1
noise = [];                     % array met alle indices van noise


% while-loop %
%------------%

i = 1;

% overlopen van alle gedetecteerde pieken
while i < length(peak(1,:))-1

    click2 = [];
    max2 = 0;
    maxpos2 = 1;

% extractie van een impact %
%--------------------------%

while (peak(1,i+1) - peak(1,i) < timestep)&&(i < length(peak(1,:))-1)
    click2 = [click2 [peak(1,i); peak(2,i)]];
    i = i+1;
end

A = size(click2);

if ((A(1,1) ~= 0 ) &&
    (click2(1,length(click2(1,:)))-click2(1,1)) > impactlength)

% zoek de maximale amplitude van deze klik en bijhorende positie %
    %-----------------------------------------------------------------%
```

```
[max2, index2] = max(click2(2,:));  % pos en amplitude max klik 2
maxpos2 = floor(click2(1,index2));  % pos afronden nr geheel getal
diff = maxpos2 - maxpos1;           % afstand tss klik 1 en klik 2
begin2 = click2(1,1);               % positie begin klik 2
end2 = click2(1,length(click2));    % positie einde klik 2
L2 = end2 - begin2 + 1;             % lengte klik 2

%-------------------------------------------------------------------------%
% onderscheid type klik: openig, sluiting, hinge noise                    %
%-------------------------------------------------------------------------%
% type1 = 0 : click1 hoort bij een dubbele klik                           %
% type1 = 1 : click1 is een sluitingsklik, nog geen dubbele met vorige    %
% type1 = 2 : click1 is een openingsklik, nog geen dubbele met vorige     %
% type1 = 3 : click1 is hinge noise                                       %
% type1 = 4 : click1 is een storing na een sluitingsklik of andere storing %
% type1 = 5 : click1 is een storing na een openingsklik of andere storing  %
%-------------------------------------------------------------------------%

if ((max1 > threshold1)&&(max2 > threshold1))

    switch type1
        case 1
            closing = closing + 1;
            noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

            if diff < limitclick
                sig = signal(begin1:end2);
                fourier = fft(sig);
                fourier(1) = [];
                L = end2 - begin1 + 1;
                freq = (1:L/2)/(L/2)*nyquist;
                power = abs(fourier(1:L/2)).^2;
                if length(power) > 20
                    power = power*M^2/L^2;
                    power = interp1(freq,power,xi);
                    power_C_square = power_C_square + power.^2;
                end
                type1 = 0;

            else
                sig = signal(begin1:end1);
                fourier = fft(sig);
                fourier(1) = [];
                freq = (1:L1/2)/(L1/2)*nyquist;
                power = abs(fourier(1:L1/2)).^2;
                if length(power) > 20
                    power = power*M^2/L1^2;
                    power = interp1(freq,power,xi);
                    power_C_square = power_C_square + power.^2;
```

```
                end

                type1 = 1;

            end

        case 0
            type1 = 1;
            noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

    end


elseif ((max1 > threshold1)&&(max2 < threshold1))
     switch type1
        case 1
            closing = closing + 1;

            sig = signal(begin1:end1);
            fourier = fft(sig);
            fourier(1) = [];
            freq = (1:L1/2)/(L1/2)*nyquist;
            power = abs(fourier(1:L1/2)).^2;
            if length(power) > 20
                power = power*(M^2/L1^2);
                power = interp1(freq,power,xi);
                power_C_square = power_C_square + power.^2;
            end

            noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

            if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit) &&
               (max2 > threshold2)
                type1 = 2;
            elseif (diff > hingelimit2)
                type1 = 3;
            else
                type1 = 4;
                maxpos2 = maxpos1;
            end

        case 0
            noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

            if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit) &&
               (max2 > threshold2)
                type1 = 2;
            elseif (diff > hingelimit2)
                type1 = 3;
```

```
            else
                type1 = 4;
                maxpos2 = maxpos1;
            end
        end


    elseif ((max1 < threshold1)&&(max2 > threshold1))
        switch type1
            case 0
                noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];
                type1 = 1;

            case 2
                opening = opening + 1;
                noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

                sig = signal(begin1:end1);
                fourier = fft(sig);
                fourier(1) = [];
                freq = (1:L1/2)/(L1/2)*nyquist;
                power = abs(fourier(1:L1/2)).^2;
                if length(power) > 20
                    power = power*(M^2/L1^2);
                    power = interp1(freq,power,xi);
                    power_O_square = power_O_square + power.^2;
                end
                type1 = 1;

            case 3
                hinge = hinge + 1;
                noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

                sig = signal(begin1:end1);
                fourier = fft(sig);
                fourier(1) = [];
                freq = (1:L1/2)/(L1/2)*nyquist;
                power = abs(fourier(1:L1/2)).^2;
                if length(power) > 20
                    power = power*(M^2/L1^2);
                    power = interp1(freq,power,xi);
                    power_H_square = power_H_square + power.^2;
                end
                type1 = 1;

            case 4
                noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];
                type1 = 1;
```

```
            case 5
                noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];
                type1 = 1;
        end


    elseif ((max1 < threshold1)&&(max2 < threshold1))
        switch type1
            case 0
                if diff > hingelimit2 - ((upperlimit+lowerlimit)/2)
                    type1 = 3;
                else
                    type1 = 5;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end
                noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

            case 2
                if diff < limitclick
                    opening = opening + 1;
                    noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];

                    sig = signal(begin1:end2);
                    fourier = fft(sig);
                    fourier(1) = [];
                    L = end2 - begin1 + 1;
                    freq = (1:L/2)/(L/2)*nyquist;
                    power = abs(fourier(1:L/2)).^2;
                    if length(power) > 20
                        power = power*M^2/L^2;
                        power = interp1(freq,power,xi);
                        power_0_square = power_0_square + power.^2;
                    end

                    type1 = 0;

                elseif diff > hingelimit2 - ((upperlimit+lowerlimit)/2)
                    opening = opening + 1;
                    noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];

                    sig = signal(begin1:end1);
                    fourier = fft(sig);
                    fourier(1) = [];
                    freq = (1:L1/2)/(L1/2)*nyquist;
                    power = abs(fourier(1:L1/2)).^2;
                    if length(power) > 20
                        power = power*M^2/L1^2;
                        power = interp1(freq,power,xi);
                        power_0_square = power_0_square + power.^2;
```

```
            end

            type1 = 3;
        else
            opening = opening + 1;
            noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];

            sig = signal(begin1:end1);
            fourier = fft(sig);
            fourier(1) = [];
            freq = (1:L1/2)/(L1/2)*nyquist;
            power = abs(fourier(1:L1/2)).^2;
            if length(power) > 20
                power = power*M^2/L1^2;
                power = interp1(freq,power,xi);
                power_O_square = power_O_square + power.^2;
            end

            type1 = 5;
            maxpos2 = maxpos1;
        end

    case 3
        if diff < limitclickhinge % iets ruimer dan limitclick
            noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];
            type1 = 3;
        else
            noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];
            type1 = 0; % eigenlijk kan dit geval nooit...
        end

    case 4
        if (lowerlimit < diff) && (diff < upperlimit) &&
           (max2 > threshold2)
            noise = [noise signal(end1+1:begin2-1)];
            type1 = 2;
        elseif (diff > hingelimit2)
            noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];
            type1 = 3;
        else
            noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];
            type1 = 4;
            maxpos2 = maxpos1;
        end

    case 5
        if diff > hingelimit2 - ((upperlimit+lowerlimit)/2)
            noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];
            type1 = 3;
```

```
                else
                    noise = [noise signal(begin1:begin2-1)];
                    type1 = 5;
                    maxpos2 = maxpos1;
                end
        end


    end

    maxpos1 = maxpos2;
    max1 = max2;
    L1 = L2;
    begin1 = begin2;
    end1 = end2;

end
    i = i+1;
end


% display %
%---------%

figure

% frequentiespectrum volledige signaal
subplot(4,1,1)

F = fft(V);
L = length(F);
F(1) = [];
power = abs(F(1:(L/2))).^2;
freq = (1:L/2)/(L/2)*nyquist;
plot(freq,power), grid on

xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
title('Volledig signaal')

power = power*M^2/L^2;
power = interp1(freq,power,xi);

% frequentiespectrum sluitingskliks
subplot(4,1,2)

power_C = power_C_square.^(1/2)./sqrt(closing);
plot(xi,power_C), grid on
xlabel('Frequentie (Hz)')
```

```
ylabel('Vermogen')
title('Sluitingskliks')

% frequentiespectrum openingskliks
subplot(4,1,3)

power_O = power_O_square.^(1/2)./sqrt(opening);
plot(xi,power_O), grid on
xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
title('Openingskliks')

% frequentiespectrum noise
subplot(4,1,4)

F_n = fft(noise);
N_n = length(F_n);
F_n(1) = [];
power_n = abs(F_n(1:(N_n/2))).^2;
freq_n = (1:N_n/2)/(N_n/2)*nyquist;
plot(freq_n,power_n), grid on
xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
title('Ruis')

% frequentiespectrum hinge noises
figure

power_H = power_H_square.^(1/2)./sqrt(hinge);
plot(xi,power_H), grid on
xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
title('Hinge noise')

% spectrale subtractie
power_n = power_n*M^2/N_n^2;
power_n= interp1(freq_n,power_n,xi);

power_def = power-power_n;
power_Cdef = power_C-power_n;
power_Odef = power_O-power_n;

% plotten frequentiespectra na spectrale subtractie
figure

subplot(3,1,1)
plot(xi,power_def)
xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
```

```
title('Volledig signaal')

subplot(3,1,2)
plot(xi,power_Cdef)
xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
title('Sluitingskliks')

subplot(3,1,3)
plot(xi,power_Odef)
xlabel('Frequentie (Hz)')
ylabel('Vermogen')
title('Openingskliks')
```

Bijlage B

Toelichting ALPHA

ALGEMEEN

Het programma ALPHA is een grafische gebruikersinterface, geprogrammeerd met behulp van Labview 7.1 en Matlab 7.1. Het integreert het opmeten van het klepsignaal en de volledige analyse hiervan in één gebruiksvriendelijke applicatie, zodat het een bruikbare tool wordt voor klinische toepassing.

ALPHA

Dit is het hoofdprogramma, dat de nevenprogramma's oproept. Hier krijgt de gebruiker eerst de keuze om een nieuwe account aan te maken, dan wel een bestaande te openen. Vervolgens kiest hij om een signaal op te meten, of indien een bestaande account wordt geopend, een vroeger signaal te analyseren. In dit laatste geval opent het subprogramma 'Load'. Wanneer de gebruiker kiest om een nieuw signaal op te meten, kan hij, afhankelijk van de aanwezige omgevingsgeluiden, kiezen om een tweekanaals-, of een éénkanaalsmeting uit te voeren. Respectievelijk opent dan 'Record-two-channels' of 'Record'.
De gegevens omtrent welke patiënt en welke meting worden automatisch doorgekoppeld naar de subprogamma's.

RECORD

Dit programma laat de opname toe van een signaal met één kanaal, aan een samplefrequentie van 50 kHz, MONO, 16 bit. De input limieten van de meetkaart en de opnameduur kunnen op dit ogenblik door de gebruiker worden ingesteld. Het signaal wordt achteraf rechtstreeks opgeslagen in de correcte account, onder de datum van vandaag. Eventueel kan de gebruiker in een aparte text-file nog enkele opmerkingen noteren over de omstandigheden, waarin de meting plaatsvond.
Na de meting krijgt de gebruiker de keuze om het opgemeten signaal te analyseren. Indien dit het geval is, opent het subprogramma 'Load'.

RECORD-TWO-CHANNELS

Dit programma laat de opname toe van een signaal met twee kanalen, aan een samplefrequentie van 50 kHz, MONO, 16 bit. De input limieten van de meetkaart en de opnameduur kunnen op dit ogenblik door de gebruiker worden ingesteld. Eén kanaal meet het eigenlijke signaal, terwijl het andere kanaal de gecorreleerde ruis opmeet. Het RLS-algoritme extraheert de gecorreleerde ruis uit het eerste signaal en slaat vervolgens het resultaat rechtstreeks op in de correcte account, onder de datum van vandaag. Eventueel kan de gebruiker in een aparte text-file nog enkele opmerkingen noteren over de omstandigheden, waarin de meting plaatsvond.
Na de meting krijgt de gebruiker de keuze om het opgemeten signaal te analyseren. Indien dit het geval is, opent het subprogramma 'Load'.

LOAD

Dit is een tussenstap in het programma waarbij ofwel het pas opgemeten of een ingeladen signaal getoond wordt op het scherm, zodat de gebruiker zich al een eerste indruk kan vormen. Vervolgens krijgt hij de keuze om dit signaal al of niet te filteren. Ofwel opent dan eerst het subprogramma 'Filter', ofwel opent meteen het programma 'Analyze'.

FILTER

Hier stelt de gebruiker de afsnijfrequentie van de hoogdoorlaatfilter in en wordt het signaal gefilterd door een zesde orde Butterworth filter. Vervolgens opent rechtstreeks het subprogramma 'Analyze'.

ANALYZE

In dit subprogramma selecteert de gebruiker met behulp van cursors een signaalfragmentje om te analyseren en stelt hij ook de drie thresholds in die nodig zijn voor het classificatiealgoritme (zie hoofdstuk 4). Hierna kiest de gebruiker welke analyse hij wil uitvoeren, een tijds- of frequentie-analyse en opent respectievelijk het subprogramma 'Time' of 'Frequency'.

TIME

Dit subprogramma voert het classificatiealgoritme uit met behulp van Matlab 7.1 en berekent hierbij ook de histogramman van asynchroniteit. Op de display verschijnen na de berekeningen, de twee histogramman van asynchroniteit, het aantal gevonden sluitingskliks, openingskliks en scharniergeluiden en de berekende TDF-waarde (temporal diagnostic function).

FREQUENCY

Dit subprogramma voert het classificatie-algoritme uit met behulp van Matlab 7.1 en berekent hierbij de vermogenfrequentiespectra van het volledige signaal, de openingskliks, de sluitingskliks, de scharniergeluiden en de ruis. Vervolgens voert het een spectrale subtractie uit en toont het eveneens het resultaat voor het volledige signaal, de openingskliks en de sluitingskliks.
Er wordt de gebruiker gevraagd of deze spectra mogen dienen voor de toepassing 'Evolution'. Dit wil zeggen dat de piekfrequenties worden opgeslagen om later deel uit te maken van een curve die de evolutie in piekfrequentie door de tijd heen uitzet. Hierna heeft de gebruiker de keuze om het subprogramma 'Compare' te openen, of het subprogramma 'Evolution'.

COMPARE

Hier is het mogelijk de respectievelijke frequentiespectra van twee verschillende signalen met elkaar te vergelijken. Het eerste signaal is het signaal waarvan net in 'Frequency' de spectra berekend zijn, het andere signaal kiest de gebruiker nu uit de databank. De display toont vervolgens de spectra van het volledige signaal, de openingskliks en de sluitingskliks, telkens van de twee signalen op één grafiek.

EVOLUTION

Dit subprogramma krijgt van het subprogramma 'Frequency' mee om welke patiënt het gaat en zet vervolgens in drie grafieken de evolutie doorheen de tijd uit van de frequentiepieken van de spectra van het volledige signaal, de openingskliks en de sluitingskliks. Theoretisch gezien zou hier een daling van de pieken doorheen de tijd te verwachten zijn, doch in de praktijk is vaak een stijging te merken, door de verbreding van de spectra en het verschijnen van meerdere pieken.

Bijlage C

Handleiding ALPHA

C.1 Introduction

ALPHA or Acoustical Prosthetic Heart valve Analyzer is a program designed especially for the follow-up of patients with mechanical heart valves through acoustical analysis. With ALPHA it is possible to record and analyze the sound produced by the mechanical heart valves, and thus gain information as to whether thrombosis is at hand.

It is quick and easy and it provides the possibility to create individual accounts for all patients. These accounts contain all the data and the results of all the analyses and can be accessed at any time.

C.2 How to install ALPHA

This program is designed for use with a National Instruments NI-DAQ measurement card. Make sure you have installed this measurement card properly before starting to work with ALPHA.

- Install LabView 7.1. on your computer. For more information on how to install LabView 7.1., see the installation guidelines provided with the installation CD's.

- Install Matlab 7 on your computer. For more information on how to install Matlab 7, see the installation guidelines provided with the installation CD's.

- Create the file $C:\backslash Hartkleppen$.

- Copy the entire folder ALPHA into this file.

- Create a shortcut to ALPHA on your desktop, by clicking right on the icon with the name ALPHA.vi. This will make it possible to gain easy access to the program.

- Create the file $C:\backslash Hartkleppen\backslash accounts$. This file will contain all the signals you will record and the results of the analyzed data.

You can now start working by double-clicking the ALPHA-icon on your desktop.

C.3 How to use ALPHA

Working with ALPHA is very easy!

Start the program simply by double-clicking the ALPHA-icon on your desktop. ALPHA will open and ask you what you want to do. Simply answer the questions and the program will guide you through the recording and analysis of your data.

ALPHA makes it possible to create an individual file for every patient. All the data and results of the analyses you have made will be stored in the file $C:\backslash Hartkleppen\backslash accounts\backslash 'Nameofthepatient'\backslash analyseresultaten$. This data can be accessed at any time.

C.4 Program details

AlPHA consists of one main program and several subVIs, linked to one another. Every time a new subVI is opened, the necessary information from earlier VIs is passed on. This chapter provides some details about each subVI.

ALPHA

This is the main program, which calls upon the subVIs. This is where the user chooses between creating a new account, or opening an existing one. Afterwards, the choice has to be made between recording a new signal, or, in case an existing account has been opened, loading an existing signal. In the latter case, the subVI Load is called upon.
In case the record option has been chosen, it is possible to record with two channels or with one channel, depending on the surrounding noise at the measurement setup. In the first case, Record-two-channels is called upon, otherwise Record will open.

RECORD

This VI makes a single-channel measurement, with sample frequency of 50 kHz, MONO, 16 bit possible. The user has the opportunity to adjust the input limits of the measurement card and the duration of the measurement. After recording, the signal is saved directly into the corresponding account, titled todays date. It is also possible to save some remarks concerning the circumstances of the measurement in a separate text-file, with the same name as the measurement.

At this moment, the user is asked if he would like to analyse this signal. If so, the VI Load is called upon.

RECORD-TWO-CHANNELS

This VI makes a double-channel measurement, with sample frequency of 50 kHz, MONO, 16 bit possible. The user has the opportunity to adjust the input limits of

the measurement card and the duration of the measurement. One channel records the actual heart valve signal, whilst the other channel records the surrounding noise. A recursive least squares algorithm (in Matlab) calculates the correlated noise between the two signals and subtracts this from the valve sound. Afterwards the result is saved directly into the corresponding account, titled todays date. It is also possible to save some remarks concerning the circumstances of the measurement in a separate text-file, with the same name as the measurement.

At this moment, the user is asked if he would like to analyse this signal. If so, the VI Load is called upon.

LOAD

This is an intermediate VI which displays either the loaded signal or the just recorded signal. This is where the user can make his first impression of the signal. Again, he is prompted to choose whether or not to filter this signal. If so, subVI Filter is called upon, if not, the program passes directly on to the subVI Analyze

FILTER

Here, the user sets a cut-off frequency for the sixth order Butterworth high pass filter. After filtering, the signal is directly passed on to the subVI Analyze.

ANALYZE

In this VI, the user sets three threshold levels. The red cursor makes the distinction between the noise and the click impacts, and should be set as low as possible. The blue cursor makes the distinction between the opening clicks and the closing clicks and should be set somewhere in between these two levels. The green cursor separates the opening clicks from disturbances in the signal. It is not always possible to set this cursor exactly right. In this case, set the cursor as high as possible, but still below the maxima of each opening click.

After setting the thresholds the user has the choice between a time analysis or frequency analysis. Respectively, subVI Time or Frequency will be called upon.
Note: after finishing one of these analyses and pressing the stop button, it is possible to return to this VI, restart it by pushing the white arrow (top right), and select the other analysis method, without having to reset the cursors.

TIME

This VI calls upon Matlab to execute a classification algorithm which extracts and classifies every single impact in the signal into: opening click, closing click, hinge noise or disturbance. It also calculates the asynchronicity histograms.
On the display the number of detected hinge noises, opening and closing clicks are shown, as well as the TDF-value (temporal diagnostic function).

FREQUENCY

This VI calls upon Matlab to execute a classification algorithm which extracts and classifies every single impact in the signal into: opening click, closing click, hinge noise or disturbance. It also calculates the PSDs of the opening and closing clicks, the hinge noises, the noise and the entire signal. Afterwards, the spectrum of the noise is subtracted (with an appropriate weighting factor) from the other spectra, and the resulting spectra are displayed.
The user is prompted as to whether this data should be used for evolution. This means that the peak frequency of each resulting spectrum will be saved in an array and used later on in a curve representing the evolution of each of these frequencies in time.
Now, the user has the choice to open either the subVI Compare or Evoltion.
Note: Evolution can only be opened if the user has answered yes to the question: save data for evolution?.

COMPARE

This VI makes it possible to compare the spectra of two different signals. The first signal is the signal of which the spectra have just been calculated in Frequency, the other signal can be chosen from the databank. A browse window appears. The display then shows the spectra of the entire signal, the opening clicks, and the closing clicks of both signals together, on three graphs.

EVOLUTION

This VI displays the evolution in time of the peak frequencies of the spectra of the opening and closing clicks, and of the entire signal on three graphs.
Theoretically, one would expect a descending curve, but in practice this is not always so. It is more often an explicit deviation from a horizontal line (descending or ascending) which will be a sign of valve thrombosis.