

Proceedings of Clinical Innovation

**Bachelor of Science Projects in Biomedical Engineering,
Lund University**

Volume 1, 2014

Editors:

Tomas Jansson, Associate Professor, Clinical Sciences Lund, Biomedical Engineering,
Lund University, and Medical Services, Skåne University Hospital

Leif Sörnmo, Professor, Department of Biomedical Engineering, Lund University

Department of Biomedical Engineering
Faculty of Engineering, Lund University
Box 118
SE-221 00 Lund, Sweden
www.bme.lth.se

ISSN 2001-9629
Printed by Tryckeriet E-huset, Lund University, Sweden

Contents

Preface

Lund University Innovation System Prize in Clinical Innovation

Contents (in alphabetical order, sorted by title)

Lovisa Lundin and Sally Wiezell

Abroad Interactive Doctors, en app för läkare i katastrofområden

Ulrika Orstadius and Alexander Tallroth

Automatic Assessment of Signal Quality in Thumb ECGs

Karin Wingren and Stina Andersson Eriksson

Automatiserad reglering av läkemedelstillförsel baserat på blodtrycksövervakning

Sofie Ludvigsson and Matilda Åkerblom

CT-perfusion: Ett framtida verktyg inom onkologin, hur kan det bli verklighet?

Emilia Öhr and Frida Falkvall

Dragprovstester för att studera beninväxt mot implantat i metafysen i rått-tibia

Axel Happstadius and Johan Isaksson

Effekten av terapeutiskt ultraljud på diffusion i hälsena in vitro

Emma Thomée

En jämförelse av två mikroelektroder för intraorala pH-mätningar i kariesskador

Sofia Lejon and Emilia Wu

Healing of Severe Fractures Using a Synthetic Graft Combined With Drugs

Emelie Andersson and Elin Bonnevier

Jämförelse av den inversa pulsvågshastigheten och blodtrycket för att påvisa kardiovaskulär risk

Adam Urga and Tua Beskow

Medicintekniska aspekter på viskoelastiska koagulationsinstrument

Tilda Claeson and William Rosengren

Multifokalt VEP som metod vid objektiv undersökning av ögondominans

Johan Björck and Ida Nyström

Positionsbestämning vid insomniautredningar med hjälp av accelerometer

Rebecka Henrysson and Astrid Ahlinder

Smart shunt för återkopplande och reglerbar behandling av hydrocephalus

Erik Ikdal and Björn Hansson

Source Positioning of Rat Vocal Emissions

Max Ålander and James Waweru Nielsen

Utveckling av databas för behandling och presentation av patientinformation inom sjukvården

Anna Olsson and Anders Björn

Utveckling av provtagningsutrustning för luftburna bakterier i operationssalar

Viktor Dahlbom and Dzenan Hajdarovic

Återskapa syn med hjälp av nanotrådbaserade retinala implantat

Preface

The present volume is the first in a series of Bachelor of Science theses authored by students in the Biomedical Engineering program at Lund University. All theses are based on scientific problems or clinical needs stemming from activities at Skåne University Hospital, the Faculty of Medicine at Lund University, and the Faculty of Odontology at Malmö University. Seventeen projects are presented which cover a wide range of topics: from growth of retinal cells on nanostructured surfaces and programming of mobile phone applications to feedback control of infusion pumps. All projects were conducted during the spring 2014 in the format of a course, including also a lecture series on topics relevant to the project development, e.g., sustainability, technical writing, ethics, and perspectives from people employed by the healthcare sector and industry.

The examination consisted of a report, included in this volume, and public defense held at Skåne University Hospital on May 28, 2014 when each group gave a presentation of their work followed by opposition from their peers. The reports are formatted as journal papers with the goal to train students in scientific communication; the students could choose to author the reports in Swedish (preferred) or English.

The project course is designed to have a clear focus on innovation and entrepreneurship. In these respects, the active and supportive participation of Sven Olsson and co-workers at Lund University Innovation System have been instrumental—they have prepared the students to perform a successful pitch of their project as half-time evaluation. As conclusion of the examination, pitching was taken to a more serious level: three projects were elected to qualify for the Lund University Innovation System Prize in Clinical Innovation. The best pitch was awarded with 10 000 SEK, to be spent on further development of the project (see next page).

Innovation and entrepreneurship are obviously important aspects of the course, a format which evolved from the discussions of a group consisting of the two undersigned, Assistant Professor Hanna Isaksson, Assistant Professor Ingrid Svensson, Associate Professor Einar Heiberg, and Professor Måns Magnusson.

We would like to express our gratitude to the following persons at Skåne University Hospital, the Medical Faculty at Lund University and Faculty of Odontology at Malmö University, who have willingly served as initiators and advisors to the projects: Sten Andreasson, Jonas Broms, Joakim Ekstrand, Birgitta Ekfeldt, Dan Ericson, Nils-Gunnar Holmer, Baha Jabbar, Babar Kahlon, Peter Leander, Martin Malina, Marianne Ors, Audrius Paskevicius, Maria Thereza Pérez, Ulf Schött, Trygve Sjöberg, Stig Steen, Anders Tingström, Magnus Tägil, and Stig Wiinberg.

We would also like to express our gratitude to the following persons who have willingly served as supervisors: Martin Bengtsson, Nedelko Grbic, Einar Heiberg, Hanna Isaksson, Jimmy Johansson, Jakob Löndahl, Johan Nilsson, Maria Thereza Pérez, Hans W. Persson, Ulf Schött, Martin Stridh, Mikael Swartling, and Lars Wallman.

It is our conviction that this first volume of the proceedings is the starting point for increased interaction between the engineering faculty, the healthcare sector and the medical sciences.

Lund, June 2014

Tomas Jansson

Leif Sörnmo

Lund University Innovation System Prize in Clinical Innovation

Lund University Innovation System has generously offered 10 000 SEK as a prize to the group presenting the best arguments for commercial potential or project urgency. The sum can be used to develop the project further, for instance acquisition of materials or market surveys. Three groups were selected as finalists by the course management, based on the reports handed in at the first deadline, the criteria being innovative potential, scientific execution, and quality of the written report:

- Erik Ikdal and Björn Hansson—Source Positioning of Rat Vocal Emissions
- Lovisa Lundin and Sally Wiezell—Abroad Interactive Doctors, en app för läkare i katastrofområden
- Axel Hapstadius and Johan Isaksson—Effekten av terapeutiskt ultraljud på diffusion i hälsena in vitro

The jury, consisting of Linus Wiebe, CEO, Lund University Innovation System, Tim Kovac, Lund Life Science Incubator, and Tomas Jansson, course manager, selected Lovisa Lundin and Sally Wiezell as the recipients of the prize, after having delivered an excellent pitch for their project *Abroad Interactive Doctors*.



Sally Wiezell and Lovisa Lundin receiving the Lund University Innovation System Prize in Clinical Innovation from Linus Wiebe, CEO.

Abroad Interactive Doctors, en app för läkare i katastrofområden

Lovisa Lundin (BME-11), Sally Wiezell (BME-11)

Sammanfattning—Läkare utsända av välgörenhetsorganisationer för att jobba i katastrofområden tvingas ofta arbeta utanför sin specialisering och har sällan tillgång till den experthjälp och litteratur som de kan behöva. Syftet med detta projekt kan delas in i tre delar. Den första handlade om att hitta alla de problem som kan tänkas uppstå för fältläkarna i deras vardag. Den andra handlade om att ta reda på vilka av dessa som går att lösa med hjälp av en app och den tredje om att utforma en produktidé. Detta arbete har utförts på Lunds Tekniska Högskola tillsammans med företaget *AppInMed AB*. Genom litteraturundersökningar, intervjuer och kreativt arbete skapades tillslut en specifikation för en app med åtta olika funktioner. Det är tänkt att välgörenhetsorganisationerna köper in den i form av ett skal där de själva kan påverka innehållet till viss del och administrera anslutning av läkare till appen. Med hjälp av denna kommer fältläkare bland annat kunna kontakta expertläkare hemma i Sverige, snabbt finna närliggande sjukhus att remittera patienter till och kunna söka information via nedladdade e-böcker. Appen kommer att hjälpa läkarna i deras vardag och förhoppningsvis leda till fler och bättre behandlingar av patienter.

I. INTRODUKTION

IDAG använder 73% av Sveriges befolkning smartphones och år 2016 förväntas den siffran vara 90% [1]. I takt med ett ökande smartphoneanvändandet, ökar även app-utbudet. Det finns idag många olika appar för läkare, främst internationellt men också i Sverige. Inför detta projekt gjordes både litteraturstudier i ämnet appar och smartphones för läkare samt en granskning av appmarknaden i detta område.

Artikeln *Medical apps for smartphones* av Mark Terry berättar att det år 2010 finns fler än 2000 appar till iPhone som relaterar till medicin och hälsa och ännu fler som är kompatibla med andra märken så som *Android*, *Blackberry* och *Palm*. Läkare och annan vårdpersonal blir alltmer rörliga i sitt arbete och Mark Terry menar på att *No doctor can keep the significant body or medical information between their ears*. På bara två år (2008-2010) växte antalet iPhoneappar från 0 till 100 000. Enligt Mark Terry har detta gjort att vården inser behovet med mobila hälso-applikationer samt att dessa kan användas såväl på sjukhuset som på kontoret och andra platser utanför sjukhusområdet. Vissa medicinutbildningar kräver nu att alla studenter ska ha en smartphone att använda i utbildningen, vilket uppmuntras av många i läkarkåren. Artikeln pekar även på att appar kan spara tid för patienter och läkare, vilket stöds av en studie som gjorts på en medicinapp kallad *Epocrates* [2].

Artikeln *The uses of the Iphone for surgeons* berättar att det år 2010 hade sålts 33 miljoner iPhones i världen och att iPhone-användandet i Europa ökade med 161% mellan januari och april, år 2010. En medicinskola i Wales erbjuder idag sina läkarstudenter en smartphone med 20 medicinska textböcker nedladdade i den. Detta för att de vill spara pengar genom att lättare kunna uppdatera böckerna och för att studenterna ska ha tillgång till den senaste medicinska informationen så att de kan erbjuda så bra vård som möjligt till patienterna.

Enligt artikeln är kommunikation nyckeln till ett framgångsrikt kirurgteam och där kan telefonen spela en viktig roll. Det amerikanska företaget *Voalte* har utvecklat iPhoneappen *Voalte One* som fungerar som ett kommunikationsverktyg inom sjukhuset genom att kombinera telefonsamtal, sms och patientlarmfunktioner. En fördel med smartphones är att de kan kopplas upp till internet vilket öppnar upp för fler alternativ till kommunikationsvägar så som e-mail och chatt. En annan fördel artikeln tar upp är smartphonens kamerafunktion och det faktum att kamerorna hela tiden blir bättre. Detta kan användas för att få experthjälp från kollegor på annan ort. Fotografier ihop med en beskrivning kan förbättra triagen, diagnosen och skadehanteringen. I Indien använder specialister på ett ögonsjukhus iPhones för att granska bilder av näthinnan. Dessa är tagna och skickade av läkare från avlägsna platser för att kunna hjälpa till att ställa en diagnos. Ytterligare en fördel med smartphones är att man kan ladda ner, dela och digitalt redigera exceldokument istället för att använda papper. Här kan läkaren ha sekretessbelagd information om sina patienter som lätt uppdateras under dagens lopp. På ett sjukhus i Toronto kan läkarna få tillgång till patientdata utanför sjukhusets väggar och därmed granska patientens status även om de inte är på sjukhuset, vilket kan bidra till snabbare beslutsfattande [3].

I försök att minska förskrivningen av antibiotika, som i för stor användning gör att bakterier (som orsakar sjukdomar) kan bli resistenta, har ett antal appar gjorts i Sverige. En av dessa är *Strama App* som Västerbottens landsting tagit fram. Den är en vidareutveckling av en broschyr som använts av läkare i flera år och innehåller rekommendationer om val och dosering av antibiotika [4].

Appen *Dictasend* är framtagen för att hjälpa vårdgivare att diktera journalanteckningar även när journalsystemet inte är igång, istället för att skriva anteckningar som ska matas in när journalsystemet fungerar igen. Användaren loggar in med en personlig kod, fyller i patientens namn och personnummer och väljer vilken slags information som ska spelas in. När den sedan spelats in sänds den till *Conscriptor* som gör att ljudfilen

Inlämnat den 26 maj 2014

Emailadress:(mte111lu@student.lu.se, mte11swi@student.lu.se)

Teknisk handledare: Martin Stridh, Institutionen för Biomedicinsk teknik

Klinisk handledare: Magnus Tägil, AppInMed AB

översätts till journaltext. Appen är kompatibel till alla Sveriges journalsystem och informationen är hårt krypterad. Eventuella bilder lagras inte i telefonens kameradel utan ligger krypterade i applikationen [5].

För att underlätta sjukvården i Tanzania har appen *Dr Maombi* tagits fram. Denna tillsammans med en webbtjänst möjliggör för sjukvårdspersonal i fält eller på underbemannade vårdinrättningar att få kontakt med specialister på större sjukhus i området och i förlängningen i hela världen. Tjänsten fungerar som ett konsultationsverktyg där läkarna dokumenterar patientens symptom med hjälp av bilder, text och inspelningar för att sedan ladda upp materialet på webbsidan där specialister kan hjälpa till [6].

Akut Smerte är en app utvecklad av danska läkare och sjuksköterskor. Den ska hjälpa sjuksköterskor och läkare att snabbt räkna ut den dos starkt smärtstillande läkemedel som ska tilldelas patienten. Det finns både en del i appen som fokuserar på akut smärta hos patienter som vanligtvis är friska och en del som fokuserar på patienter med kronisk smärta. Vid den sistnämnda kan appen även kompensera för att patienten blivit tillvånd vid ett preparat. Dessutom finns det andra funktioner, exempelvis ett kompendium med läkemedelsinformation som uppdateras varje vecka, hjälp för att värdera patientens smärta och hjälp för att få fram en anamnes [7].

Det svenska företaget *iDoc24* tillhandahåller olika tjänster för läkare och patienter som alla fokuserar på hudproblem. Det finns en webbsida och två olika appar man kan använda sig av. Alla går ut på att den person som behöver hjälp (läkare eller patient) skickar en bild och beskrivning av hudproblemet och inom 24 timmar får svar från en hudläkare. Apparna har även en geo-funktion med en karta där man kan se vilka hudläkare och apotek som finns i närheten [8]. För att få skicka iväg ett ärende måste man betala en viss summa pengar och när läkaren blir tilldelad ett ärende meddelas hen via sms och svarar sedan i ett webbaserat gränssnitt [9]. Just nu gör två masterteknologer från Uppsala Universitet en studie i Kenya för att se om det kan gå att implementera servicen från *iDoc24* där. Enligt deras blogg är undersökningen lovande [10].

Ortopeden Birger Bylander var under våren 2013 på utlandsuppdrag i byn Dadeldhura i Nepal i *Rotary Läkarbankens* regi och fick där ett uppdrag att operera en handskada han aldrig sett förr. Det fanns ingen annan kirurg på fältsjukhuset som kunde utföra operationen och informationen som fanns att tillgå var knapphändig. Han fick då idén att skicka ett mail till sin vän hemma i Sverige, handkirurgen Magnus Tägil, för att fråga om hjälp. Strax därefter kom ett svar från Magnus med några värdefulla tips och länkar till information som passade fallet och Birger fick den kunskap som krävdes för att han skulle kunna utföra operationen.

Det är inte alla fältläkare som har möjlighet att lösa sina problem så som Birger gjorde och det finns idag inga lösningar för hur de ska gå tillväga. Det finns som beskrivet ovan ett stort antal medicinska appar, men de flesta riktar sig till läkare som arbetar på moderna sjukhus eller fokuserar bara på ett sorts problem som kan uppstå, till exempel *iDoc24* med hudsjukdomar. Dock tyder denna kvantitet av medicinappar,

den stora mängden smartphoneanvändare samt de framsteg som gjorts med appar i bland annat Kenya, på att en app för läkare på utlandstjänst skulle kunna lösa många problem.

Vi har tagit fram en produktidé som innebär en app som underlättar det dagliga arbetet för läkare i fält. Denna app samlar lösningar på många av de problem vi har förstått kan uppstå för dessa läkare. Den kommer göra kommunikationen med specialistläkare enklare och snabbare, den kommer kunna lagra medicinböcker, vara till hjälp vid remittering av patienter och mycket mer. Det faktum att läkarna själva inte behöver betala någonting, utan att appen köps in av den organisation de arbetar för, tror vi kommer ge ett högre användarantal än vad de andra apparna på marknaden har idag.

Denna rapport börjar med att presentera de data som analyserats för att ge en klar bild över informationen som hämtats in. Efter detta redovisas metoden för hur projektet fortgått innan resultatet av projektet och själva projektiden presenteras. Denna diskuteras sedan i följande avsnitt av rapporten och en del alternativa lösningar lyfts fram. Slutligen presenteras de viktigaste slutsatser som dragits under projektets gång.

II. DATA

Datan är framtagen ur de intervjuer och litteraturstudier som gjorts i projektet och ligger till grund för hur resultatet utformats. De läkare som har intervjuats finns redovisade i tabell I.

Tabell I
INTERVJUADE LÄKARE.

Läkare	Specialisering	Fälttjänst med organisation
Birger Bylander	Ortopedi	Röda Korset, Försvarsmakten
Börje Sidenö	Anestesi, Thoraxkirurgi	Försvarsmakten
Lennart Sjöholm	Barnkirurgi, Allmänkirurgi, Urologi	Prehospitalt och Katastrofmedicinskt Centrum Västra Götaland, Skandinaviska Läkarbanken
Johan Larsson	Akutsjukvård	Skandinaviska Läkarbanken
Henrik Jörnvall	Anestesi	Läkare utan gränser, Försvarsmakten
Christoffer Jernling	Anestesi	Läkare utan gränser
Urban Rydholm	Rematologi, Ortopedi	Starta eget sjukhus i Indien

Nedan presenteras de tolv viktigaste slutsatserna som utgör datan.

- De flesta läkare som jobbar i fält och katastrofområden behöver ta med sig egna läkarböcker på resan för att kunna hitta information vid till exempel operationer de inte är vana vid att göra. Det är dock svårt att få med sig alla böcker som behövs då dessa ofta är stora och otympliga.
- Det finns läkare i Sverige som vill bidra med sin kunskap och således underlätta för läkare som arbetar i fält.

- El finns nästan alltid tillgängligt, vid strömavbrott används för det mesta en dieselgenerator. Internetuppkoppling varierar men finns oftast tillgängligt på något sätt, dock inte i så hög hastighet så att det går att ladda ner filer.
- Satellittelefoner används då vanlig telefoni inte fungerar.
- Journalhanteringar och anteckningar på fältsjukhusen sker på det material som går att få tag på; anteckningsblock, papperslappar och ibland direkt på patientens gips. Huruvida patientdata sparas är olika beroende på sjukhus och det finns sällan personnummer eller andra identifikationshandlingar att tillgå. Därför får läkarna försöka hitta en alternativ identifikationsmetod (till exempel telefonnummer) för varje enskilt land/område.
- I vissa fall går det att remittera patienter till andra sjukhus i närområdet men det finns få riktlinjer och sällan fungerande logistik för hur detta sköts och ska gå till. Logistikerna är väldigt viktig för att detta ska kunna fungera och för att sjukhusen ska kunna kommunicera med varandra.
- En del organisationer tar reda på vart närliggande sjukhus och remitteringsmöjligheter finns före de skickar sina läkare till området. Lättaste sättet att göra det på är genom det aktuella landets regering.
- Det är en växande trend att läkare använder sig av e-böcker, läsplattor och smartphones i sitt arbete, både hemma i Sverige och på utlandsuppdrag.
- Läkare som jobbar i fält har ofta uppdrag som sträcker sig utanför deras specialisering. Det kan röra sig om sjukdomar, diagnoser och operationer utanför deras kunskapsområde, vilket kan leda till kunskapsglapp.
- De vanligaste skadorna i krigsområden är splitterskador på extremiteter och spräng-, bomb- och minskador. De flesta skadorna resulterar i amputationer.
- Det finns många företag som vill hjälpa välgörenhetsorganisationer i goodwill-syfte och det går att vända sig till dessa för att få bidrag och hjälp till projekt.

Under intervjuerna med läkarna var det tydligt att de har idéer och förhoppningar om hur arbetssituationen i katastrofområden kan förbättras. Dessa presenteras nedan.

- Det borde finnas bättre samarbete med den lokala vårdpersonalen för att underlätta vid överlämningar och remitteringar.
- Bakjour borde integreras i fältarbetet i större utsträckning än vad som sker idag.
- Läkare hemma i Sverige vill hjälpa till med information till läkare på utlandsuppdrag och detta borde utnyttjas mer.
- Det är önskvärt med bättre logistik gällande
 - transport av läkarteam till och från sjukhus.
 - säkerheten för dessa läkare.
- Det finns förhoppningar om bättre informationsflöde med hjälp av
 - e-böcker istället för vanliga böcker.
 - kontakt med specialister.

- appar.
- möjlighet att skicka bilder på skador till en specialist för att få hjälp med diagnostisering.

III. METOD

Litteraturstudie

En litteraturstudie gjordes genom att välja ut några passande appar att granska och läsa artiklar som berör området. Apparna valdes ut genom att till exempel sökorden *appar* och *läkare* användes och därefter sorterades de appar ut som verkade mest relevanta för projektet. Litteraturstudien av artiklar gjordes genom att använda Google Scholar och sökord som *medical apps doctor*. Sammanfattningarna till ett antal artiklar lästes och därefter togs vissa bort beroende på att de inte var väsentliga för projektets syfte. De kvarvarande artiklarna lästes och sammanfattades.

Intervjuer

Intervjuer gjordes med sju olika läkare som alla varit ute och arbetat i fält och har erfarenhet från områdena. De kom från olika organisationer, så som *Läkare Utan Gränser*, *Röda Korset* och *Försvarsmakten*. Frågorna till intervjuerna arbetades fram med syftet att de inte skulle avslöja att tanken var en lösning med en app utan endast söka information om hur det fungerar när man arbetar i fält, vilka problem som kan och brukar uppstå, vilka skador och behandlingar som är vanligast och hur läkarna oftast hanterar nya och okända skador/sjukdomar. Två intervjuer gjordes via telefon, två gjordes genom personliga möten och tre stycken via en enkät över Internet. Intervjuerna via telefon och personliga möten utformades på samma sätt men beroende på vem som intervjuades anpassades frågorna för att få ut så mycket relevant information som möjligt. Se Bilaga 1. Frågorna till enkäten (se Bilaga 2) gjordes i ett enklare format med rakare och mindre frågor för att underlätta för de som svarade och undvika missförstånd, och alla tre personer fick samma frågor. Enkäterna skickades ut med hjälp av funktionen *Formulär* i *Google Docs* där även svaren togs emot. I slutet på varje intervju (förutom i formulären) presenterades app-idén för att få feedback samt eventuella synpunkter. Alla intervjuer sammanfattades efteråt.

Data

Sammanfattningarna från litteraturstudien och intervjuerna studerades och diskuterades för att sedan leda fram till en lista med tolv skilda slutsatser. Dessa gav tillsammans med läkarnas förhoppningar en klarare bild av hur arbetet som fältläkare ser ut, vilka problem som finns och vad som är möjligt att åtgärda. Detta blev sedan de data som projektet utgätt ifrån.

Funktioner

Utifrån datan arbetades de olika funktionerna till applikationen fram för att på ett så enkelt sätt lösa så många av problemen och uppfylla så många av förhoppningarna som möjligt. Funktionerna har hela tiden anpassats till appmallen från *AppInMed AB* för att kunna utnyttja de redan

programmerade delarna och därmed undvika moment med att programmera helt nya funktioner. En iPad och appen Sketchbook användes där skärmdumpar från appmallen kopierades in för att kunna redigeras. Varje knapp och liten funktion i appmallen kommenterades och markerades för att göra det tydligt vad som skulle tas bort, vad som skulle vara kvar samt vad som skulle ändras till någonting annat. Dessutom lades kommentarer och markeringar till för helt nya delar, se figur 1. För de funktioner som var helt nya togs antingen skärmdumpar från andra appar (iBooks) eller så ritades en ny design för hand. Utifrån redigeringsmomentet skapades alltså exakta specifikationer till varje funktion där de beskrivs ingående.



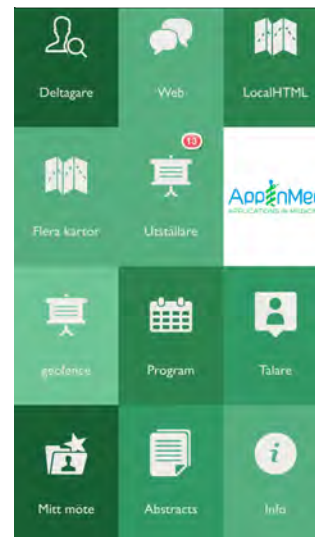
Figur 1. Skiss över hur en funktion från ursprungsappen redigeras till den nya funktionen SjukhusLista

Design

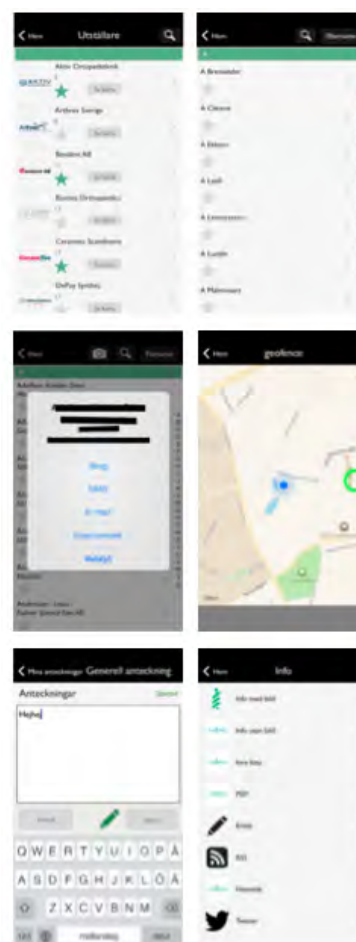
När funktionernas specifikationer var fullständiga startades arbetet med att ta fram ett nytt tema med ny design. Många delar av appmallen (se figur 2 och figur 3) har behållits med några mindre justeringar. Temat gjordes om för att vara tilltalande för organisationer som kan tänkas vilja köpa in appen och för att den ska representera hur appen är tänkt att användas. Programmet KeyNote(Apple) användes till att ta fram designen.

Namn

Till sist har ett passande namn till appen tagits fram. Detta har gjorts genom att skriva en lång lista på olika ord som har med det appen ska representera att göra och som kan tänkas locka marknaden. Tanken var att det skulle vara ett namn med några få ord, cirka tre stycken där första bokstav i varje ord tillsammans skulle bilda ett passande ord eller förkortning.



Figur 2. Appmallens framsida [12]



Figur 3. De funktioner från appmallen som har använts. Funktionerna från övre vänster till nedre höger: Uställare, Deltagare, Deltagare - informationsruta, Geofence, Anteckningar från Mina Möten, Info. [12]

IV. RESULTAT

Utifrån de data som har tagits fram har lösningen på problemen för läkare i katastrofområden resulterat i en produktidé till en app med åtta olika funktioner. Appen ska hjälpa läkare i deras vardag i fält och underlätta arbetet på sjukhusen och den kommer heta AID - Abroad Interactive Doctors. Den kommer på ett enkelt och smidigt sätt utöka kommunikationen mellan läkare i Sverige och läkare i fält via funktionerna *Kontakter* och *Forum*. Den ska även göra efterforskningar lättare eftersom man istället för medhavda fackböcker kan använda en e-boksläsare som är integrerad i funktionen *Bokhylla* och *Tillgängliga böcker*. Det är då tänkt att nedladdningar av böckerna sker innan avresa ifall Internet i området saknar tillräcklig täckning. I funktionerna *SjukhusKarta*, *SjukhusLista* presenteras närliggande sjukhus och det går att läsa om remitteringsmöjligheter. Det kommer även finnas möjlighet att skriva ner patientinformation i funktionen *Anteckningar*. Den sista funktionen heter *Info* och är till för att ge användaren information och tips på hur appen skall användas.

Appen kommer byggas upp som ett skal med hjälp av företaget *AppInMed AB* och den ska kunna köpas av olika välgörenhetsorganisationer som genom ett medföljande webbgränssnitt lägger in den information som just den organisationen vill ha med i appen. Det är organisationen själv som köper in licenser till de medicin- och fackböcker de tror kan behövas och de styr över vilka läkare som knyts till appen samt administrerar inloggningen. Det kommer enbart gå att logga in på appen om man har ett giltigt användarnamn och lösenord och inloggningen kommer ske första gången appen öppnas och sedan fortsätter man vara inloggad. Inloggningsuppgifterna kommer bestämmas och skapas av administratören på organisationen och således kommer appen kunna användas av flera organisationer samtidigt, utan att de inverkar i varandras arbete.

För att *Forum* och *Kontakter* ska fungera önskvärt introduceras begreppet *Superanvändare*, vilket är läkare i Sverige som kan svara på frågor och vara behjälpliga genom appen till de läkare som befinner sig i katastrofområden. Ett exempel på en superanvändare kan vara en läkare som vill nyttja sin kunskap genom att hjälpa människor men inte har möjlighet att åka iväg själv. När en läkare väljer att bli en superanvändare får hen välja vilka kategorier hen kan tänka sig att vara ansluten till och svara på frågor inom. Hen kan även välja kategorier utanför sin specialisering. De kategorier som syns i listorna i *Forum* och *Kontakter* är de kategorier som har minst en superanvändare ansluten till sig.

Appens startsida kommer se ut som i figur 4.

Nedan följer en specifikation av appens åtta olika funktioner

Ladda ner böcker

Denna funktion kommer att likna *Utställare* från appmallen (se figur 3) och kommer att vara en lista på de böcker som organisationen skaffat licens till och som de rekommenderar att läkarna laddar ner till sin app. Det ska vara en lista med en bok per rad med liten bild av framsidan till vänster och bokiteln till höger. Användaren ska kunna klicka på boken



Figur 4. Slutdesignen av framsidan på appen AID

som hen vill ladda ner och då laddas den ner direkt och hamnar i funktionen *Bokhylla* i appen. Det finns en knapp där det står *Ladda ner* längst till höger om bokens titel och när boken laddas ner fylls knappen i med en ny färg som efterhand visar hur laddningen fortgår. När nedladdningen är slutförd står det istället *Hämtad* på knappen och boken ska alltså inte gå att laddas ner igen.

Bokhylla

Denna kommer att bli en ny funktion som inte kommer likna någon funktion från appmallen utan istället vara en form av e-boksläsare liknande appen *iBooks*. Det kommer se ut som en bokhylla där ens nedladdade böcker från funktionen *Ladda ner böcker* samt egna nedladdade böcker och PDF-filer finns tillgängliga med framsida och titel. Det kommer finnas två sorters sökfunktioner. En ute i själva bokhyllan där man kan söka på bokens titel, och en när man väl har öppnat boken där man kan söka på text/ord eller sidnummer. Det ska även gå att bokmärka en sida i en e-bok för att man snabbt och lätt ska kunna öppna denna senare. Slutligen ska det gå att radera sina böcker/PDF-filer om så önskas.

Kontakter

Denna funktion kommer att likna *Delta* från appmallen (se figur 3) och ska göra det enkelt att få kontakt med andra läkare. Här kommer det finnas olika kategorier som motsvarar superanvändarnas specialistkunskaper. Dessa kategorier skriver organisationen själva in och går att anpassa efterhand. När man klickar på en kategori får man upp en lista med de läkare som är superanvändare i just denna kategori. Det kommer att finnas en flik med sortering efter kategorier och en flik med sortering efter läkarnas namn samt en sökfunktion i toppen på sidan för att söka efter en speciell person. När man klickar på ett namn kommer en ruta upp med följande val:

- Ring
- SMS
- Mail

När man valt det man vill utföra kommer man direkt in till den mjukvara som är kopplad till telefonen (det vill säga mjukvara för att maila, ringa och smsa). När man har tryckt på skicka, eller avsluta samtal ska det finnas en tillbakaknapp för att direkt återvända till appen så att man kan fortsätta sessionen.

Forum

Denna kommer att bli en ny funktion som inte liknar någon funktion från appmallen och ska fungera som en kommunikationslänk till superanvändarna. Dessa ska man kunna ställa frågor till och allt som skrivs kommer vara synligt för alla appens användare. Precis som i *Kontakter* kommer här finnas ett antal kategorier med de olika specialiseringarna och dessutom en sökfunktion där man kan söka på vilket ord som helst. För de frågor som inte passar in i en kategori finns det en kategori *övrigt* dit alla läkare är kopplade. När man väljer en kategori kommer de frågor upp som tidigare ställts under denna kategori. Dessa kommer presenteras med en ämnesrad plus några rader av själva frågan för att göra det lättöverskådligt. Där kan man dels välja att gå in på en fråga och skriva ett svar och dels skapa en helt ny fråga inom kategorin. När en ny fråga ställts skickas ett mail till alla de superanvändare som är kopplade till kategorin som frågan ställts i. I mailet står frågan och om superanvändaren kan svara på den trycker hen på en länk som finns i mailet och kommer då till en hemsida där de kan logga in och svara på frågan. Läkaren som ställt frågan får en notification i appen när någon skrivit ett svar under hens fråga. Varenda gång någon svarar på en fråga som man antingen har skapat själv eller har skrivit ett svar i får man en notis eller, som superanvändare ett mail. Användarna ska kunna radera en hel fråga med tillhörande svar, men endast om det är användaren själv som ställt frågan. Det ska även gå att radera sina egna svar under andras frågor. Man ska med ett enkelt knapptryck kunna bifoga en bild i sin fråga eller sitt svar, både som färtläkare och superanvändare.

SjukhusKarta

Denna funktion kommer att likna *Geofence* från appmallen (se figur 3) och kommer visa närliggande sjukhus på en karta med hjälp av mobilens GPS. Organisationen som har köpt appen ansvarar själv för att ta reda på, till exempel via landets regering, vilka sjukhus som finns i det närområde de ska skicka sina läkare till, vart man kan remittera och sjukhusets specialistavdelningar. Denna information läggs in i appen via det webbaserade gränssnittet, och eftersom GPS kan användas utan tillgång till Internet kan läkare alltid se vilka sjukhus som finns i deras närhet. Sjukhusen kommer markeras med nålar och när man trycker på en sådan öppnas en informationsruta upp där det presenteras vad sjukhuset heter, den specialistvård som erbjuds och avstånd från nuvarande plats. Organisationen ska även kunna lägga in kontaktuppgifter till sjukhuset, så som telefonnummer, samt övrig information om så önskas. Det kommer dessutom finnas en sökfunktion där man kan söka på antingen specialiseringar eller sjukhusets namn.

SjukhusLista

Denna funktion kommer att likna *Utställare* från appmallen (se figur 3) och vara kopplad till *SjukhusKarta* men presentera informationen om sjukhusen på ett annat sätt. De sjukhus som finns på kartan ska finnas listade i denna funktion för att man lättare ska få en överblick och ska kunna gå in och hitta information snabbare om respektive sjukhus. Det ska finnas en knapp *Hitta på karta* som öppnar sjukhusets position i *SjukhusKarta*. Sjukhusen ska vara ordnade efter namn och väljer man ett sjukhus kommer det upp en ruta som liknar rutan i *SjukhusKarta* med information gällande sjukhusets:

- Specialisering(ar)
- Telefonnummer
- Mailadress
- Övrig information
- Hitta på karta

Anteckningar

Denna funktion kommer att likna *Mina möten* från appmallen (se figur 3). Här ska läkarna kunna skriva in små noteringar om en patient eller information om till exempel en operation eller liknande som hen vill komma ihåg. Det ska gå att trycka på *lägg till ny anteckning* och vill man göra en patientanteckning kan man exempelvis skriva in namn och/eller identifikation först där en identifikation kan vara till exempel telefonnummer, födelsenummer eller motsvarande. När man skapar en ny anteckning döper man den till valfri text. Det ska gå att söka på ord från både anteckningsnamnen och själva anteckningarna i sökfunktionen. Slutligen ska man kunna redigera innehållet i en anteckning efterhand och även radera den.

Info

Denna funktion kommer att likna *Info* från appmallen (se figur 3) och här kommer det stå hur och av vilka appen är framtagen, information om hur appen och dess funktioner är tänkta att användas och vart man ska vända sig om eventuella problem uppstår. Det kommer finnas rubriker för de olika informationsavsnitten där man kan klicka in sig och läsa utan att kunna redigera texten.

V. DISKUSSION

Flera av de läkare som har intervjuats under projektets gång har varit positiva till att ansluta sig till appen, både som användare i fält och som superanvändare. Det är många som vill hjälpa till genom att bli superanvändare eftersom de vill kunna bidra med sin kunskap, trots att de inte har möjlighet att åka och tjänstgöra i dessa områden själva. Det tyder på att appen skulle kunna få en stor marknad med många användare och att det finns intressenter från båda sidor. Den positiva feedback från alla de intervjuade läkarna, andra läkare samt läkarstuderande som mottagits, skulle kunna innebära att organisationerna där de jobbar ser fördelarna med att köpa in och använda appen.

Skillnaden på AID och andra appar för läkare är att den löser flera av de problem som det visat sig att läkare i

fält kan uppleva. Bokhyllan med tillhörande e-boksläsare och listan med organisationens tillgängliga e-böcker gör det lätt för läkaren att snabbt hitta de böcker som passar bäst för resan och slipper dessutom bära med sig dem i fysisk form. En fördel med dessa är också att det tar mindre tid att söka efter den information läkaren är ute efter, till skillnad från att bläddra i en bok. En annan fördel är att det blir lättare att hantera uppdateringar av böckerna. Räcker inte litteraturen till är det lätt att få kontakt med en expertläkare med hjälp av *Forum* eller *Kontakter*. Eftersom expertläkaren frivilligt anmält sig som superanvändare kan man dessutom vara säker på att få ett svar. Om man som läkaren i fält behöver remittera en patient kan *SjukhusKarta* och *SjukhusLista* användas för att lätt hitta närliggande sjukhus. Fördelen med detta är dessutom att Internet inte behövs då det är GPS som används. Eftersom det finns många brister i journalhanteringen och dokumentationen av patientdata gör funktionen *Anteckningar* att läkarna på ett enklare sätt kan samla nödvändig information på ett och samma ställe. Även ovana användare av smartphones kan lära sig appens olika funktioner genom att läsa *Info*, där det förklaras på ett lättförståeligt sätt, vilket gör att appen inte bara riktar sig till de läkare med mest rutin från appar.

En förhoppning är att appen kommer medföra att fler patienter i fält får snabbare och mer kvalitativ behandling. Den kan även göra att läkarna känner sig mer bekväma i arbetssituationen i fält och steget att åka tillbaka blir lättare att ta. Detta skulle även välgörenhetsorganisationerna tjäna på då fler av läkarna skulle kunna tänka sig ytterligare arbete i katastrofområden.

Eftersom projektet har gjorts tillsammans med företaget *AppInMed AB* kommer deras appmall kunna användas för att förkorta tiden från färdig idé till produkt. Deras erfarenhet av medicinappar och den förkortade produktionstiden gör att AID snabbare kan komma ut på marknaden och hjälpa läkare.

Eftersom denna app är tänkt att köpas in av välgörenhetsorganisationer är det inte omöjligt att utomstående företag vill hjälpa till med bidrag, som till exempel pengar för att köpa licenser till e-böcker, i goodwill-syfte. Flera av de intervjuade läkarna har nämnt och föreslagit detta som ett sätt för organisationerna att spara pengar på.

I början av denna rapport står det om appen *Dictasend*, mer specifikt att bilderna som skickas ifrån den inte lagras i telefonens kameradel utan är krypterade i själva appen. Detta hade kunnat integreras i AID eftersom det kommer vara möjligt att skicka bilder genom *Forum* och *Kontakter*. Eftersom kameradelen i appen inte är första prioritet, och eftersom sekretesslagarna i länderna där det är tänkt att appen ska användas ofta ser annorlunda ut än Sveriges, kändes det inte relevant för första versionen av AID. Bilderna som tas kommer antagligen inte kunna leda tillbaka till patienterna ändå eftersom dessa förmodligen skickas separat utan någon tillhörande patientinformation. För framtida versioner och ifall appen behöver utvecklas skulle det vara ett naturligt steg att integrera en hårdare kryptering i alla funktioner som följer utvecklingen av datalagring och kryptering.

Som en vidareutveckling av appen hade ett naturligt steg vara att göra den tillgänglig för internationella organisationer och således även översätta appen till engelska för att få ut den

till en bredare marknad.

Hållbar Utveckling

Enligt den kommission som leddes av Gro Harlem Brundtland 1984 är hållbar utveckling *en utveckling som tillfredsställer dagens behov utan att äventyra kommande generationers möjligheter att tillfredsställa sina behov*. Det finns tre olika dimensioner av hållbar utveckling - den ekonomiska, den sociala och den miljömässiga [11]. För att analysera AID ur ett miljömässigt perspektiv kan den bidra till att färre böcker behöver köpas och således minskas miljöpåverkan. Det kan dock diskuteras hur mycket miljön påverkas vid tillverkning av en smartphone, men denna produktidé utgår från att de som kommer använda appen redan har en smartphone. Även det faktum att läkarna inte behöver ha med sig fysiska böcker gör att deras bagage i sig blir lättare och det krävs inte lika mycket bränsle vid transport. Ur ett socialt och ekonomiskt hållbarhetsperspektiv bidrar läkarnas användande av appen till ett bättre välmående bland de personer som behandlas då läkarna kan minimera tidsåtgången och öka kvalitén på behandlingarna som utförs. Dessutom känner sig läkarna förhoppnings tryggare med arbetet i fält och kan då tänka sig att komma tillbaka vilket gör att organisationerna kan spara pengar genom att inte behöva utbilda lika många. En hållbar utveckling är även att individens rättigheter och behov till kvalitativ vård står i centrum istället för det kommersiella intresset.

VI. SLUTSATSER

En viktig slutsats är att läkare i fält ofta tvingas arbeta utanför sin specialisering och sällan har tillgång till den experthjälp och litteratur som kan behövas. En annan slutsats är att om läkarna hade kunna utföra sina arbetsuppgifter på ett smidigare sätt hade fler patienter kunnat få kvalitativ vård. Slutligen, då läkarkåren allt mer integrerar tekniska innovationer, så som smartphones, i sitt arbete verkar en app vara den bästa lösningen för detta ändamål.

VII. EFTERORD

Vi vill tacka vår kliniska handledare Magnus Tägil, ägare av *AppInMed AB* och vår tekniska handledare Docent Martin Stridh, från institutionen för Biomedicinsk teknik, för ett nära samarbete och värdefull handledning genom projektet. Vidare vill vi tacka alla de personer som vi fått intervjua och de personer som vi har haft mailkontakt med. Till sist vill vi tacka hela företaget *AppInMed AB* för att de gav oss möjligheten till att göra vårt kandidatarbete hos dem. Det mesta i arbetet har gjorts gemensamt av Sally och Lovisa och uppdelningen har varit relativt lika mellan författarna. Dock är det några delar som delats upp lite mer. Sally har lett de flesta intervjuerna medan Lovisa har antecknat under tiden. Sammanfattningarna av intervjuerna, rapportskrivningen och litteraturstudierna har delats upp lika. Sally har via Sketchbook redigerat och designat om de ursprungliga funktionernas utseende och Lovisa har via KeyNote designat framsidan till appen. Inget delmoment har gjorts på egen hand utan en dialog har hela tiden förts mellan författarna.

BILAGA

Bilaga 1- Intervjufrågor

Dessa intervjufrågor användes till de intervjuer som gjordes live och per telefon. Under intervjuerna tillkom även följdfrågor, men dessa är de övergripande huvudfrågorna:

- Vad har du för utbildning?
- Vad jobbar du med nu och var?
- Var har du varit på utlandsuppdrag? Hur länge?
- Vad har du jobbat med där?
- Jobbade du någon gång utanför din specialisering?
- Med vilka organisationer har du åkt?
- Kan du beskriva hur arbetet i fält är?
- Hur gör ni när det kommer in nya skadade? Triage?
- Använder ni er av krigskirurgiska principer? Det vill säga, bort med skadad vävnad, packa in och x antal dagar senare sy ihop?
- Kan du ge några exempel på hur den medicinska tekniken skiljer sig från den i Sverige? Använder ni annorlunda verktyg vid till exempel operationer?
- Får ni reda på nyheter som sker i närheten eller hur får ni reda på den informationen?
- Vilka skador och operationer är vanligast på respektive ställe?
- Behandlar man mest lokalbefolkning eller militär, på respektive ställe?
- Hur skaffar ni information om operationer eller behandlingar som ni är osäkra på eller inte vet så mycket om?
- Har ni med er medicinböcker på resorna?
- Brukar det finnas möjlighet att skaffa information via internet, telefon eller satellittelefon? Hur sker annars kommunikationen?
- Har du några kontakter/kollegor/bekanta som du helst ringer och frågar eller försöker du söka upp andra specialister?
- Vilka problem kan man som läkare stöta på i sitt arbete i fält?
- Hur går det till när ni ska remittera patienter? Vet ni var andra sjukhus och specialister finns?
- Hur fungerar journalhanteringen? Vad skriver ni i dessa journaler och hur lagras de när ni åker hem?
- Hur fungerar säkerheten för er läkare?
- Hur fungerar annan sorts logistik?
- Hur ser det ut med läkarteam i fält? Vilka olika sorters läkare ingår och hur arbetar ni?
- Brukar det finnas tillgång till internet och el? Rent vatten?
- Finns det datorer?
- Har du några tankar eller förhoppningar om hur arbetet som fältläkare hade kunnat göras bättre/smidigare? Vad hade du velat ändra på?
- Använder du dig någon gång av e-böcker i ditt yrke?

Efter basfrågorna har idén om en app presenterats för att få synpunkter och eventuella förslag.

Bilaga 2 - Formulärfrågor

Dessa frågor ställdes i de formuläret som skickades ut till läkarna:

- Vad är ditt namn?
- Vad har du för utbildning(även specialisering)?
- Vad har du för erfarenheter av att ha varit läkare i katastrofområden?
- Vilka organisationer har du åkt med?
- Vilka länder har du varit i?
- Vad har din uppgift varit?
- Vilka skador/operationer har varit de vanligaste i de områden du varit i?
- Hur hittar du information om operationer/behandlingar du är osäker på?
- Har du med dig medicinböcker på resorna?
- Vill du ge exempel på några problem som kan uppstå för er som läkare i fält?
- Hur är internetuppkopplingen i fält?
- Finns det någonting du skulle vilja förändra med arbetet som fältläkare för att det ska bli enklare och smidigare? Till exempel när det gäller rutiner, informationssökning, teknik.
- Hur fungerar det när ni vill skicka patienter till andra sjukhus? Remitterar ni? Hur går det till?
- Hur ser det ut med journalhanteringen på de olika ställena, sker det alls?
- Vad brukar det finnas för medicinska apparater, röntgen osv?
- Brukar det finnas el?
- Brukar det utföras många operationer på de ställen du varit på, eller är det mer små behandlingar?

REFERENSER

- [1] S. Parkkila. 2013. *Svenskar använder smartphones flitigast* Online. Tillgänglig:<http://www.dagensmedia.se/nyheter/mobilt/article3634818.ece>
- [2] M. Terry. "Medical apps for smartphones", *Telemedicine and e-health*, vol. 16, pp. 17–22, 2010.
- [3] B. Dala-Ali, M. Lloyd, Y. Al-Abed. "The uses of the iPhone for surgeons", *The Surgeon*, vol. 9, pp. 44–48, 2011.
- [4] E. Sköld. (2013). *Ny app ger stöd till läkare* [Online] Tillgänglig: <http://www.vll.se/default.aspxid=66114>
- [5] M. Toresson. (2013). *App hjälper läkaren när journalsystemet är nere* [Online] Tillgänglig: <http://itivarden.idg.se/2.2898/1.524286/app-hjalper-lakaren-nar-journalsystemet-ar-nere>
- [6] J. Wallén. (2013). *Svensk app stöder sjukvård i Tanzania* [Online] Tillgänglig: <http://macworld.idg.se/2.1038/1.531516/svensk-app-stoder-sjukvard-i-tanzania/sida/2/skalbar-tjanst>
- [7] S. Pagels. (2014). *Ny app räknar ut smärt-doser* [Online] Tillgänglig: <http://www.dagenssjukskoterska.se/nyheter/ny-app-raknar-ut-smartdoser/>
- [8] (2014). [Online] Tillgänglig: <http://idoc24.com/sv/>
- [9] A. Börve, MD, Founder of iDoc24, CEO
- [10] (2014). [Online] Tillgänglig: <http://idoc24inkenya.wordpress.com/>
- [11] Miljödepartementet (2014). [Online] Tillgänglig: <http://www.regeringen.se/sb/d/1591>
- [12] AppInMed AB. [Online] Tillgänglig: <http://www.appinmed.com>

Automatic Assessment of Signal Quality in Thumb ECGs

Ulrika Orstadius (BME11), Alexander Tallroth (BME11)

Abstract—This report presents a novel quality assessment method designed to automatically categorize ECG signals recorded with a thumb ECG technique as acceptable or unacceptable. The assessment is based on three signal parameters: 1 - 5 Hz interference to signal ratio, amount of amplitude deviation, and the standard deviation of the RR intervals. The method is able to correctly assess signal quality in 97 % of the cases ($n = 66$). In the two cases where the algorithm failed to correctly assess signal quality, acceptable signals were categorised as unacceptable.

Further studies on how common types of interference (such as baseline wander and high frequency noise) can affect the quality of the heart signal in thumb ECGs were carried out. No significant impact on signal quality as a result of these types of interference could be observed. FFT plots of both raw data and filtered signals were studied to determine if the frequency content of the recordings could be used to detect repeating patterns that could indicate the presence of a heart rhythm. Due to noise and the non stationary quality of the signals, no such patterns could be observed in most of the signals.

In conclusion, the presented method is able to correctly assess signal quality in the great majority of the recordings. If an equivalent method would be used as a direct quality feedback system in thumb ECG machines, it could decrease the number of low quality signals recorded and saved, while incorrectly rejecting very few acceptable signals.

I. INTRODUCTION

A. Background

WHILE there are no scientific reports previously published on the assessment of quality in thumb electrocardiograms (thumb ECGs) specifically, *Automatic Screening of Atrial Fibrillation in Thumb-ECG Recordings* by M. Stridh and M. Rosenqvist presents a method for detecting atrial fibrillation in large repositories of thumb ECG data [1]. This method contains a quality assessment algorithm used to determine if the signal is viable for automatic screening or not. The algorithm mainly focuses on measuring the signal quality through the analysis of heart beat morphology and thus differs in structure and application from the one presented in this report.

An Algorithm for Assessment of Quality of ECGs Acquired via Mobile Telephones by P. Langley et al explores quality assessment in ECGs registered with mobile phones, an area which is strongly linked to thumb ECGs in terms of the general signal quality being relatively low [2]. For the interested reader, the report presents examples of common types of interference that can affect signal quality in crude types of

ECG techniques, while pointing out difficulties that may arise in automatic quality quantification in the acquired signals.

Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications by L. Sörnmo and P. Laguna thoroughly explores a wide range of ECG signal filtering and interpretation techniques and lies as a foundation for the work carried out in this project. A beat detection method presented in this publication has been used to generate the RR intervals used in the algorithm presented in this report [3]. Without this beat detection method, this project would not have been possible.

B. Thesis

Atrial fibrillation (AF) is a common heart condition that in 2010 affected 307 476 people in Sweden [4]. Of these diagnosed patients, 98 335 died [4]. These numbers do not take into account the number of people living with undiagnosed atrial fibrillation. Furthermore, it is estimated that 4.5 million people in the European Union are living with AF [5]. The yearly average health care cost for an AF patient in the United States is estimated to \$20,670 [6]. This cost compared to that of a patient not suffering from AF, \$11,965, is around 73 % higher [6]. These numbers accentuates the importance of identifying patients suffering from AF early in the course of the disease from both economic and health perspectives.

One reason as to why the mortality rate and the cost for the disease is high is because atrial fibrillation often leads to more complicated conditions such as stroke or myocardial infarction [7]. AF is commonly caused by electrical impulses originating in the pulmonary veins that interfere with the electrical impulses generated by the sinoatrial node. The interference can lead to irregular heart rhythm, where the atrials will not contract properly. This can create locally stagnant flow in the heart which may lead to clot formation [8]. Patients suffering from AF may experience symptoms such as rhythm irregularities, chest pain and dizziness. However, there are also symptom-free AF cases; so called silent atrial fibrillation [9]. These types of AF are often discovered by chance.

With the help of ECGs it is today possible to detect indicators of AF in the electrical heart signal, such as irregularities in heart rhythm or the absence of a P-wave [5]. The method most widely used to measure heart signals today is the standard 12-lead ECG, which records the electrical activity of the heart through electrodes placed over the chest and on extremities [10]. However, there are new methods being implemented where the electrical activity is measured through the user's thumbs only. One way to find undiagnosed AF patients could be to use this crude technique as a screening method.

A common problem faced when trying to diagnose patients suffering from atrial fibrillation is that symptoms are not

Published June 1, 2014

Email: mte11uor@student.lu.se, mte11ata@student.lu.se

Mentor: Leif Sörnmo, Department of Biomedical Engineering

Mentor: Martin Stridh, Department of Biomedical Engineering

always present during the examination. Therefore, if a patient is believed to be suffering from AF, a more thorough scan is often needed. What makes the thumb ECG a preferable method in such cases is mainly its ease of use. It is simple to understand, the device is of manageable size, and most importantly it enables the patient to perform the test from home (reducing the number of hospital visits required). The recording process is very user-friendly: the patient simply places his or her thumbs on two electrodes and the device records electric activity over 30 seconds. The collected data is then sent wirelessly via the 3G network to a storage server that can be accessed by the hospital. Another benefit of these qualities is that they make the thumb ECG a valid candidate for screening in third world countries, where simpler and longer lasting techniques can have great impact.

However, there exists today some weaknesses in thumb ECG technologies, the greatest of these being that the quality of the recorded signals is generally much lower than that obtained with the conventional 12-lead ECG. This is mainly due to the thumb ECG's susceptibility to interference caused by muscle movement, contact issues or handling errors. The thumb ECG machines from which the data studied in this project is taken do not have any kind of feedback that informs the user if the quality of the recorded signal is acceptable.

The goal of this project has been to firstly characterize and analyse different types of interference that can affect the quality of thumb ECG signals, and to secondly develop a method for the automatic assessment of the quality of such signals.

C. Agenda

This report discusses the general study of the quality in heart signals recorded with thumb ECG techniques, and the development of an automatic quality assessment algorithm in Matlab. 66 thumb ECG recordings with different characteristics were analysed and the three quality parameters used in the resulting algorithm were set based on the findings. These parameters are 1 -5 Hz interference to signal ratio, amount of amplitude deviation, and the standard deviation of the RR intervals. Common DSP methods such as frequency content analysis and filter separation were used to analyse the signals. Some novel techniques for quality assessment are also presented in this report. It is our vision that a method such as this could in the future be used to provide direct feedback to the thumb ECG user on signal quality and thus reduce the number of low quality ECGs that are recorded and saved in cloud databases.

II. DATA

The studied data consists of 66 signals registered with thumb ECG techniques. Each signal is 30 seconds long, is sampled in rates of either 500 or 1000 Hz and is saved in a .csv (comma separated values) file. 500 Hz recordings have been upsampled to 1000 Hz in Matlab to make starting conditions for all signals equal. There are no differences in signal quality as a result of different sample rates, only a slight loss of higher frequency content.

The files have been annotated by a cardiologist and are divided into categories based on the signal showing signs of atrial fibrillation or not. One signal of extremely low quality was incorrectly marked as sinus rhythm (SR1000). Nine of the signals are low quality signals, chosen to test the robustness of the algorithm in regard to different types of heavy interference. Each signal's RR intervals (the time between two heartbeats) have been calculated using the beat detection algorithm described in Sörnmo and Laguna (2005). The intervals were available to the project group beforehand in the form of heartbeat time values saved in a separate .csv file corresponding to each raw data ECG file.

It is worth mentioning that in the case of the crude one channel ECG recordings studied in this project, the signal amplitude differs significantly between the recordings in a way that makes it impossible to use any absolute reference values when identifying the different characteristics of the signal.

The data, divided into the aforementioned groups, can be seen in *Table I*.

Table I
DATA DIVIDED INTO GROUPS BASED ON SIGNAL CHARACTERISTICS.
AF = ATRIAL FIBRILLATION, SR = SINUS RHYTHM, Q = LOW QUALITY.
500/1000 INDICATES SAMPLE RATE IN HZ.

	n
AF500	9
AF1000	20
SR500	9
SR1000	19
Q500	9
Total	66

III. METHOD

A. Data analysis

The first stage of this project, namely characterizing different types of interference present in thumb ECGs, mainly consisted of the construction of a filter bank for the extraction of different frequency bands. The signal characteristics that were extracted were baseline wander ($f < 1$ Hz), 1 - 5 Hz interference

($1 < f < 5$ Hz, commonly caused by movement), high frequency noise ($f > 30$ Hz, commonly EMG noise) and the QRS complexes themselves ($5 < f < 30$ Hz). The signal was first downsampled and lowpass filtered using a Chebyshev filter with a cutoff frequency of

$$ws = \frac{0.8Fs}{2R}. \quad (1)$$

Fs is the original sample rate, $1/R$ is the new sample rate [11]. New sample rates of 2, 20 and 200 Hz were set for baseline wander, 1 - 5 Hz interference and QRS complexes respectively. For the baseline wander, downsampling and Chebyshev filtering was sufficient to extract frequencies below 1 Hz. For 1 - 5 Hz interference and QRS complexes, Butterworth filtering was also carried out to more precisely extract the

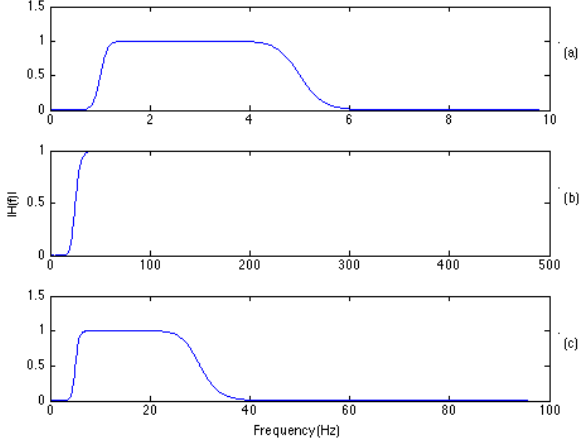


Figure 1. Frequency response of Butterworth filters created for the extraction of 1 - 5 Hz interference (a), high frequency noise (b) and QRS complexes (c).

sought frequencies. For these frequency bands, downsampling was mainly carried out to make the Butterworth filters more effective (steeper flanks). To avoid loss of higher frequencies, no downsampling was carried out for the extraction of high frequency noise, only Butterworth filtering. The frequency responses of all Butterworth filters can be viewed in *Figure 1*.

Assumptions on how the different types of interference affect the quality of the heart signal were made based on a visual interpretation of the signals, and the quality assessment algorithm was constructed based on the findings in this first stage.

Further, Fourier transforms of both the extracted QRS complexes and the original signal were studied to determine if repeating patterns such as the heart rhythm could be detected in the frequency content. This stage was carried out using Fast Fourier Transform (FFT) functions in MatLab. The information in the frequency content was not used in the presented algorithm.

B. Algorithm

The resulting algorithm consists of three parts, all coded in Matlab and joined together in a stand-alone .m script that when run with a raw data ECG signal as input provides a categorisation of the signal's quality as acceptable or unacceptable.

Out of the different types of interference mentioned above, only the amount of interference from the 1 - 5 Hz band is used to assess signal quality in the resulting algorithm. The amount of interference from this frequency band present in the signal in relation to the actual heart signal (QRS complex frequency band, 5 - 30 Hz) is calculated by using the following relationship to obtain a simplified form of signal energy:

$$E = \frac{\sum |y(n)|}{N}, (\mu V/sample). \quad (2)$$

$y(n)$ is the signal value of sample n , and N is the total

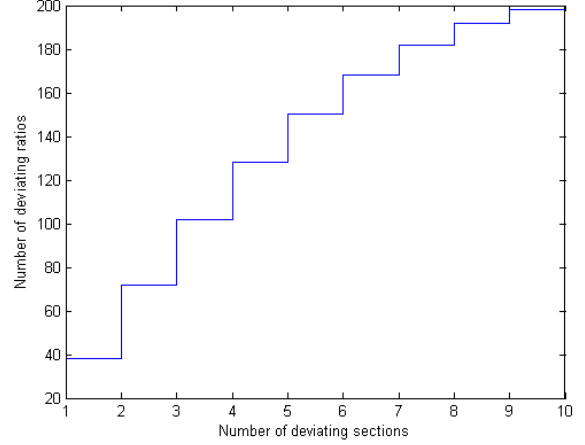


Figure 2. Stairs function showing the number of deviating ratios as a function of the number of deviating signal sections.

number of samples. The ratio between the two E values is then calculated as in *Equation 3*.

$$R = \frac{E_{1-5}}{E_{QRS}}, \quad (3)$$

The second part of the algorithm identifies significant differences in signal amplitude (which usually arise as a result of transient muscle movement or prolonged contact issues) by a crude method of intersignal comparison.

The vector containing the QRS complex signal is divided into 20 sections, each 304 samples (or 1.5 seconds) long. The maximum peak to peak value of each section is determined and the ratios between each section's peak to peak value and the rest are calculated. This generates a vector containing 400 peak to peak ratios. The algorithm proceeds to identify the number of ratios, N_k , that fulfill $k < 0.1$ or $k > 10$, i.e. a deviation of a section from any other section by a factor 10. The relationship between the number of deviating ratios and the number of deviating sections can be seen in *Equation 4*, where N_k is the number of deviating ratios, N_s is the number of deviating sections. The plotted discrete function can be seen in *Figure 2*.

$$N_k = -2N_s^2 + 40N_s, \quad (4)$$

Using this relationship the number of deviating sections (which can range from 0 to 10, or 0 to 50 % of the total signal) is inversely calculated.

The third part of the algorithm uses the standard deviation of the RR intervals (calculated using simple Matlab functions) to detect noise that is evenly distributed across the extracted QRS signal.

Using a simple kind of logic, the three parameters described in the paragraphs above are combined to assess the signal quality. The flow chart in *Figure 3* describes the logic that drives the decision-making process of the algorithm. The limits

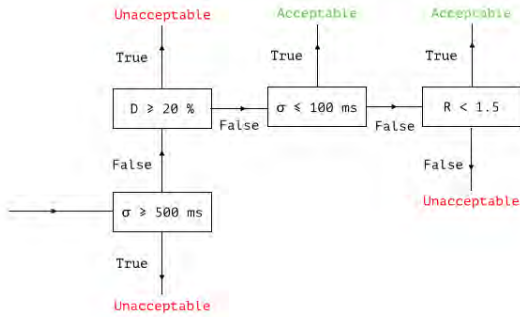


Figure 3. The logic used for assessing signal quality. σ is the standard deviation of the RR intervals, D is the percentage of deviation in the signal and R is the 1 - 5 Hz interference to signal ratio.

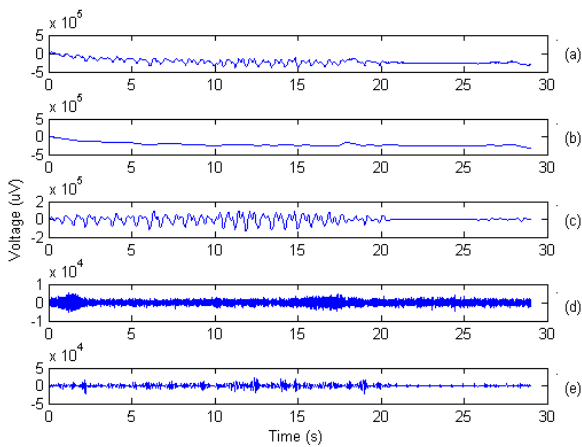


Figure 4. Different frequency bands extracted from a low quality raw thumb ECG recording using the project group's filter bank. The figure shows the original signal (a), baseline wander (b), 1 - 5 Hz interference (c), high frequency noise (d) and heart signal (e). Heavy interference can be seen in (c), spilling over into (e).

used were set based on comparison of the parameter values to a visual interpretation of the signals.

IV. RESULTS

A. Noise to signal ratio

Figure 4 shows an example of the separated frequency content of a thumb ECG signal that was processed using the filter bank created in this project.

By correlating the E value of each separated signal to a visual interpretation of the heart signal, it becomes clear that only the energy in the muscle movement frequency span Figure 4(c) can significantly affect the information in the QRS complex frequency band Figure 4(e). Other types of interference, such as baseline wander Figure 4(b) or high frequency noise Figure 4(d), do not seem to have any significant impact on the appearance of the QRS complex in any of the studied signals. Indeed, E values varying from 20 to almost 700 000 μV / sample have been observed without any obvious

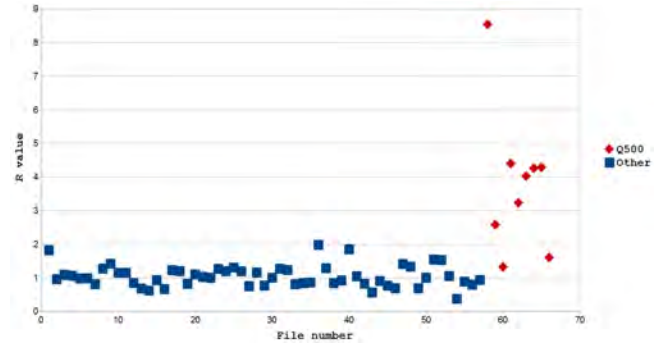


Figure 5. R values plotted for all 66 recordings studied in this project.

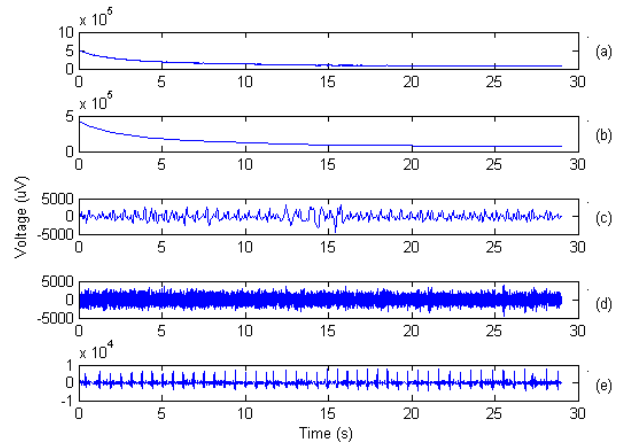


Figure 6. Different frequency bands extracted from a high quality raw thumb ECG recording using the project group's filter bank. The figure shows the original signal (a), baseline wander (b), 1 - 5 Hz interference (c), high frequency noise (d) and heart signal (e). While very little interference is present in (c), the baseline wander is pronounced. The latter does not affect the signal quality in (e) however.

variations in quality appearing. The same is true for high frequency noise. In Figure 5, the ratio between the E values of the 1 - 5 Hz and 5 - 25 Hz spectra are shown for all 66 recordings. The connection between high R values and low signal quality can be seen, though there are some exceptions.

In Figure 4, the ratio between the E value of the muscle movement plot and the QRS complex plot is 9.3, indicating a low quality signal. In Figure 6, R is 1.0, indicating acceptable signal quality. In both of these cases, the R parameter's value is consistent with the visual appearance of the signals. Indeed, in 59 of the signals, this ratio alone can be used to correctly determine signal quality. However, in 7 of the signals the R value is not consistent with the visual interpretation of the signal quality. An example of such a signal can be seen in Figure 7. In this signal, the ratio between the E values in the two spectra is 1.4, a value that is close to those generally observed in signals of acceptable quality. However, the quality is clearly very low. To assess the quality of signals containing sections of significantly deviating amplitudes (but which contains no excessive amount of evenly distributed 1 - 5 Hz interference) another method is required.

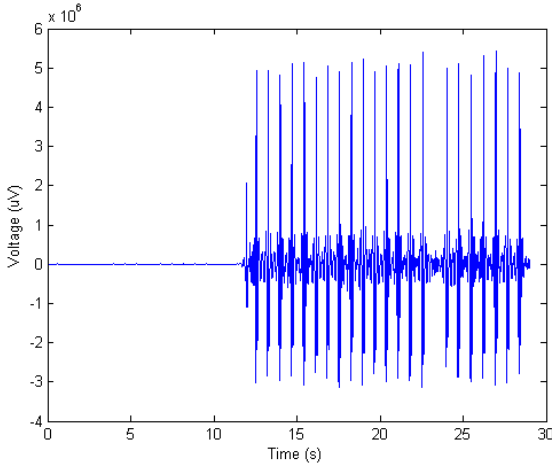


Figure 7. A signal where the 1 - 5 Hz interference to signal ratio indicates acceptable quality, but where the quality is in fact unacceptable due to loss of contact during the first 12 seconds of recording.

B. Amplitude deviation

The second stage of the method is effective at identifying large amplitude differences in the signal. However, this method is only useful when a significant part of the signal, approximately $>20\%$, is deviating (Figure 7 shows a very high amount of deviation, around 40%). For cases where less than 20% deviates, it becomes more difficult to draw any conclusions on signal quality based on only this parameter. Signals containing 1 - 3 deviating sections (5 - 15 % of the total signal length), but where the overall signal quality is acceptable have been observed. For these amounts of deviation, a visual interpretation is often required to determine whether the quality is acceptable or not. However, it is our view that signals containing more than 20% deviating sections can safely be discarded as being low quality, as we assume that it would be unlikely to find acceptable signals with so many sections significantly deviating in amplitude.

C. Signal frequency content

When studying the FFT plot for an unfiltered signal recorded with a thumb ECG machine (See Figure 8) it quickly becomes obvious that it is difficult to draw any conclusions based on the information contained in the frequency content of the raw signal. This is because the heart signal contains a mix of all frequencies and any potential frequency peaks become indistinguishable from the smooth slope of smeared frequencies.

While the FFT plot of the filtered heart signal (Figure 9) does contain some distinguishable frequency information, resonance tones, noise and the non stationary quality of the process smears the spectrum enough so that it becomes difficult to draw any conclusions on the presence of repeating patterns.

For a high quality sinus rhythm recording (Figure 10), the heart rhythm with its corresponding resonance frequencies is easily distinguishable in the frequency spectrum. However,

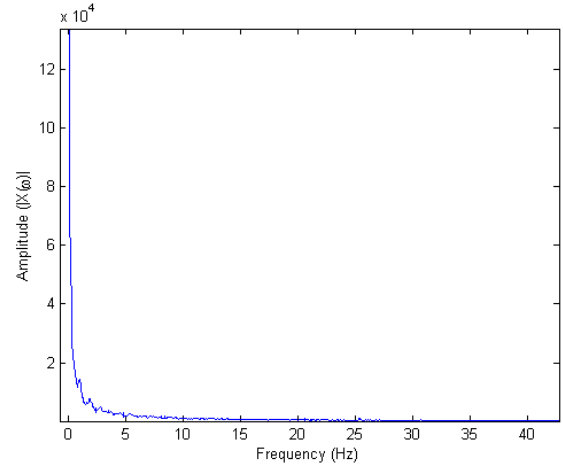


Figure 8. The frequency content of a raw thumb ECG recording. The signal contains a mix of all frequencies and any peaks are indistinguishable from the slope of smeared frequencies.

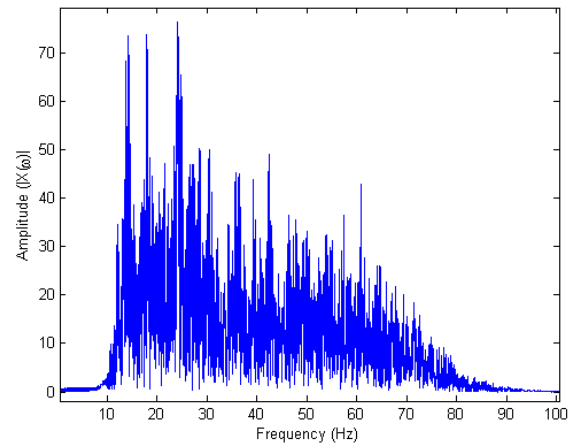


Figure 9. The frequency content of a filtered thumb ECG recording. Some frequency peaks can be seen in the spectrum, though resonance frequencies, noise and the non stationary quality of the process smears the spectrum so that it becomes difficult to draw any conclusions on the presence of repeating patterns.

very few of the recordings are of such high quality, and in these cases the standard deviation of the RR intervals is sufficient to categorise the signal as acceptable.

D. Standard Deviation of the RR intervals

Heartbeat detection methods are often sensitive to noise and interference. The method used for beat detection and RR interval calculation (Sörnmo and Laguna 2005) in this project uses envelope techniques that can sometimes interpret noise and interference that resembles QRS complex morphology as a heartbeat. False, irregular heartbeats that are detected due to high amounts of noise will increase the standard deviation of the RR intervals. In this project, this quality has been particularly useful in signals where high amounts of noise are distributed across the entire signal, especially when this

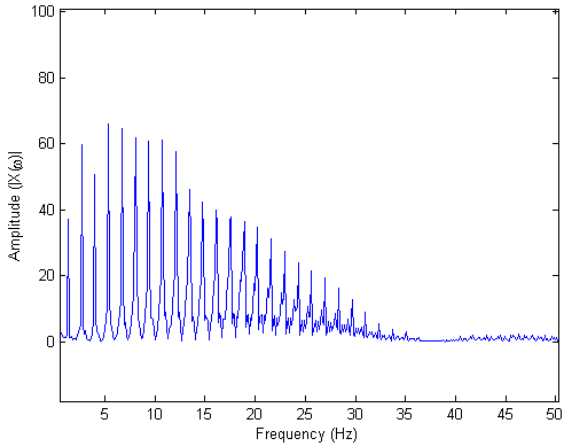


Figure 10. The frequency content of a filtered high quality thumb ECG recording. Resonance frequencies from the heart rhythm are clearly visible throughout the spectrum.

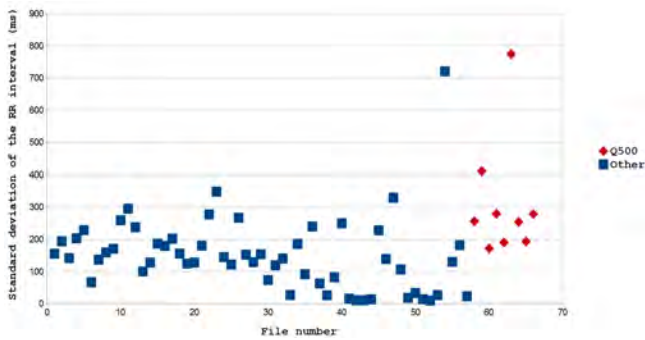


Figure 11. Standard deviation of the RR intervals plotted for all 66 recordings. Both signals with standard deviations of the RR intervals above 500 ms are of low quality. Inversely, all signals with standard deviations of the RR intervals below 100 ms are high quality.

noise is present in the 5 - 30 Hz band. In *Figure 11*, the standard deviation of the RR intervals have been plotted for all 66 recordings.

Variations in standard deviation ranging from 10 - 400 ms have been observed in recordings of acceptable quality (where higher standard deviations in this span may indicate atrial fibrillation). However, standard deviations above 500 ms have only been found in signals containing high amounts of noise in the QRS complex spectrum (as seen in *Figure 12*). Inversely, no low quality signals have been observed with a standard deviation of the RR intervals below 100 ms. Intuitively, it seems unlikely to find unacceptable signals that contain such regular beat patterns. A low quality signal with very high standard deviation (>700 ms) can be viewed in *Figure 12*.

E. The performance of the presented method

By applying the aforementioned logic to the three parameters described above, we have been able to correctly assess (based on our own visual interpretation and the annotations of the cardiologist) the quality of the signals in 97 % of the cases.

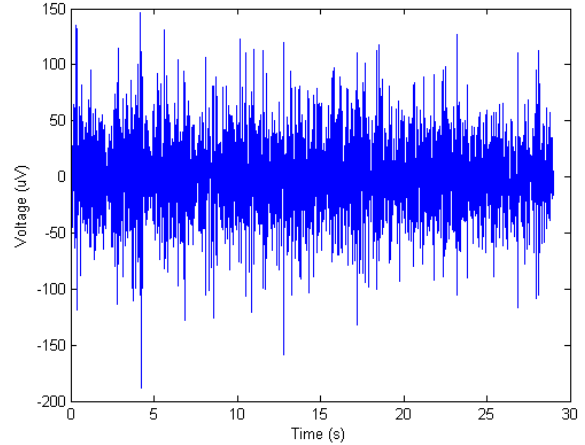


Figure 12. A signal with heavy noise distributed across the entire extracted QRS complex signal. The quality of such signals are revealed by a high standard deviation of the RR intervals.

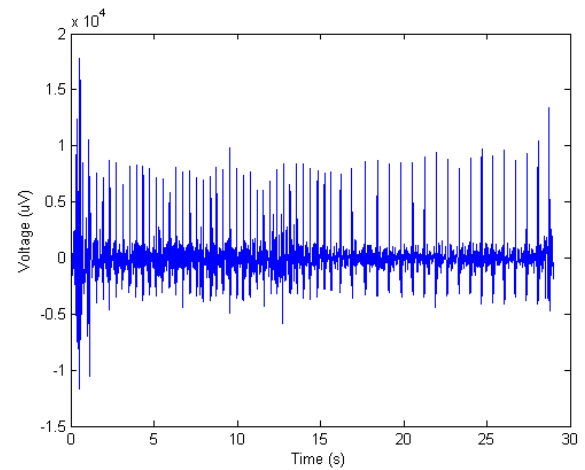


Figure 13. A signal where the 1 - 5 Hz interference to signal ratio indicates unacceptable quality, but where the quality is in fact acceptable.

The two cases that were not categorised correctly were both acceptable signals categorised as unacceptable by the presented algorithm. Such a signal is shown in *Figure 13*.

In this case the standard deviation was 155 ms, the amount of significant amplitude deviation 0 %, but the ratio between the E values of the 1 - 5 Hz spectrum and the QRS complex spectrum 1.9 (i. e. the signal was incorrectly categorised as unacceptable based on the R value alone).

V. DISCUSSION

From our studies of the data, we quickly discovered that it is difficult to develop robust methods for assessing quality in thumb ECG recordings. FFT is mostly useless, as the signals are heavily affected by noise and are not completely stationary. Further, absolute reference values cannot be used to differentiate between noise and heartbeats as the signal amplitude greatly varies from recording to recording.

However, the performance of the presented method is promising. In the great majority of cases, the algorithm correctly categorises the signal based on its quality, and in both of the incorrectly categorised cases no low quality signals are being classified as high quality.

It is our view that it is preferable to categorise acceptable signals as unacceptable, as opposed to the inverse. If the presented method was to be used to provide direct feedback in thumb ECG machines, the consequences of a rejected high quality signal would only be that another recording would have to be made, while an accepted and stored low quality signal would mean an unnecessary burden for the healthcare system and, in extension, the patient.

The most obvious weakness of the algorithm is the gray area where neither the standard deviation of the RR intervals or the percentage of deviation are extreme. In signals with normal values of these parameters, the 1 - 5 Hz interference to signal ratio alone does not always reveal the signal quality. *Figure 13* shows an example of such a signal. Here, the transient amplitude spike at the beginning of the recording significantly increases the E value of the 1 - 5 Hz interference, but does not affect the overall quality of the signal. However, in signals where interference from muscle movement is present throughout the signal, the ratio can be safely used to assess signal quality. It is worth mentioning that this is the case in most of the low quality signals studied in this project.

To more thoroughly evaluate the presented method, a larger amount of data would be required. With more data, the precision of the method could be further validated, but also the limits set for the logic more accurately defined. This is something we feel is important to carry out to confirm the performance of our method, and is something we would like to do in a future project.

VI. CONCLUSIONS

In conclusion, the presented method is able to correctly assess signal quality in the great majority of the recordings. If an equivalent method was to be used in thumb ECG machines, the number of low quality signals being recorded and saved in databases could be significantly reduced, while very few high quality recordings would be discarded.

VII. SUSTAINABILITY

From a sustainability perspective, we feel that a quality assessment algorithm could be very important for the future of thumb ECGs, as it could improve the effectiveness of the systems and thus help develop robust screening methods that can be used to detect atrial fibrillation on a global scale. In a society where heart disease is becoming an ever more common issue as a result of our way of life, screening methods are likely to become very powerful tools throughout healthcare. The use of the cloud for data storage already makes thumb ECG systems cheap and easy to implement on a larger scale. The cloud storage also provides a goldmine of data that could be used in research and for the development of new health products. With the addition of a quality sorting algorithm to these systems, the amount of server capacity taken

up by low quality ECGs and the time spent going through these useless recordings can be lowered, and the effectiveness further improved.

Thumb ECG screening methods could not only be implemented in western society, but also in developing countries where healthcare and communications are generally poor, but where cellular technologies still have great impact. The rise of cheap, easy to maintain screening methods in resource weak countries is something we are excited about and that we hope will become reality in the near future.

Lastly, the thumb ECG machines uses virtually no disposable materials, making its environmental impact in relation to its benefits small.

It is, in short, a healthcare product of the future.

VIII. DIVISION OF WORK

The analysis of data and the construction of the presented algorithm was carried out, in its entirety, in unison by Ulrika Orstadius and Alexander Tallroth. In this report, the thesis was written by Orstadius and the abstract, background and method by Tallroth. The remainder of the report was written in unison by both authors. Some graphics were edited in photoshop by Tallroth. Literature studies were mainly carried out by Orstadius, and the references cross-checked and edited by Tallroth.

IX. ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to offer our special thanks to our mentor and project supervisor, professor Leif Sörnmo at the Department of Biomedical Engineering, LTH, for his great support. We would also like to acknowledge associate professor Martin Stridh, also at the Department of Biomedical Engineering, for his valuable comments and help throughout the project.

REFERENCES

- [1] Stridh, M. and Rosenqvist, M., 'Automatic Screening of Atrial Fibrillation in Thumb-ECG Recordings', *Computing in Cardiology*, vol. 39, 2012.
- [2] Langley, P. et al, 'An Algorithm for Assessment of Quality of ECGs Acquired via Mobile Telephones', *Computing in Cardiology*, vol. 38, 2011.
- [3] Sörnmo, L. and Laguna, P., *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005.
- [4] Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU), *Förmaksflimmer - Förekomst och risk för stroke*, Stockholm, 2013.
- [5] Fuster, V. et al, 'ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation', *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*, 2006.
- [6] Kim, M., Johnson, S. and Chu, B., 'Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States', *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*, 2011.
- [7] Benjamin, E. et al, 'Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort', *JAMA*, 1994.
- [8] Poçi, D., *Atrial Fibrillation - On Its Trigger Mechanisms, Risks and Consequences*, Ph. D. Thesis, Goteborgs Universitet, 2010
- [9] Page, R. L. et al, 'Asymptomatic or "Silent" Atrial Fibrillation Frequency in Untreated Patients and Patients Receiving Azimilide', *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*, 2002.
- [10] Drew, B. J. et al, 'Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings', *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*, 2004.
- [11] Mathworks Nordic. *Decimation - decrease sampling rate*. [Online] Available from: <http://www.mathworks.se/help/signal/ref/decimate.html> [Accessed May 26 2014].

Automatiserad reglering av läkemedelstillförsel baserat på blodtrycksövervakning

Stina Andersson Eriksson (BME11), Karin Wingren (BME11)

Sammanfattning—Bakgrund och syfte: I samarbete med Igelösa Life Science AB, ett medicinskt forskningsföretag inom thoraxkirurgi samt under handledning från Lunds Tekniska Högskola har arbetet med framtagning av ett automatiserat system för injektion av blodtrycksreglerande läkemedel genomförts. Ett fungerande system skulle kunna bidra till kontinuerlig injektion av ett medikament, framtaget på Igelösa, som regleras automatiskt baserat på blodtrycksnivån. Produkten skulle leda till förlängd livslängd hos donerade organ, framförallt hjärtan och lungor, hos hjärndöda patienter från 4 upp emot 24 timmar och därmed rädda liv. Metod: Noggrant bakgrundsarbete resulterade i material som senare införskaffades. Montering av hårdvarusystemet inledde den praktiska delen och systemet kompletterades med egentillverkade kontakter och förstärkare. Programmering av mjukvara genomfördes i Labview. Slutligen togs en önskad kalibreringsmetod av systemet fram samt framtida mål diskuterades beträffande lämpliga regleringsmetoder för vidare utveckling av systemet. Resultat: Arbetet har lett fram till ett komplett system för inläsning av trycksignal samt styrning av sprutpump. Mjukvaran styr injicerandet av läkemedel enligt pumpens inställningar av hastighet, baserat på blodtryckets nivå. En frontpanel ger användaren möjlighet till manuella inställningar samt att avbryta programmet via en stopknapp. Vid diastole under 60 mmHg injiceras läkemedlet med en högre hastighet steg för steg under en styrande reglerloop, om normalt tryck sker ingen förändring av pumpens initiala inställningar. Slutsats: Med en enkel regleringsmetod kan det automatiserade systemet användas för kontinuerlig läkemedelstillförsel reglerat efter blodtrycket. Metoden hade om mer tid funnits kunnat förbättras reglertekniskt men leder i nuläget till framsteg i den fortsatta forskningen på Igelösa Life Science AB.

I. INTRODUKTION

IDAG står 800 personer i kö i hopp om att få ett nytt organ, varje år dör cirka 30 personer på väntelistan innan de hinner bli transplanterade [1]. Det råder en stor organbrist i Sverige, något som till en viss del beror på de lagar som säger att organ endast får användas från hjärndöda patienter med bibehållen cirkulation. Problemet är att organen snabbt blir oanvändbara, bara inom ett fåtal timmar [2]. Enligt statistik från USA går hälften av alla organ som hade kunnat transplanterats till spillo idag. Förklaringen till detta är delvis ovilja gentemot att donera sina organ, men framförallt på grund av organens känslighet för kroppens nedbrytningsprocesser vid lågt blodtryck [3].

Vid Igelösa Life Science AB genomförs forskning inom hjärt- och lungtransplantation där nya innovationer tas fram. Här utvecklas metoder för att bland annat förlänga donerade organs

hållbarhet, där just cirkulatorisk instabilitet hos hjärndöda patienter är det stora problemet. För att organen ska vara användbara under en längre tid krävs det att blodtrycket hålls på en jämn nivå så att cellernas syretillförsel fungerar. Betydelsen av blodtryckets nivå och hur det kan stabiliseras med hjälp av en nyligen framtagen läkemedelsblandning presenteras i en studie av Steen et al [4]. Forskarteamet under Professor Stig Steens ledning, har tagit fram ett läkemedel innehållande 7 olika ämnen som kan stabilisera blodtrycket till en jämn nivå upp emot 24 timmar [4]. Med detta läkemedel är det möjligt att bromsa organens nedbrytning, kravet är dock kontinuerlig och exakt infusion av medikamentet.

För att uppfylla detta krav krävs en automatiserad teknisk lösning vilken innefattar en reglerbar sprutpump, något som inte finns ute på marknaden idag. Utmaningen ligger i att kontinuerligt övervaka blodtrycket och därefter reglera infusionen av medikamentet. Genom att precisera infusionen erhålls ett stabilt blodtryck och därmed fungerande organ under en längre tidsperiod. I samarbete med Igelösa Life Science AB har vi arbetat med att ta fram ett komplett system som möter behovet genom ett mjukvaruprogram som presenteras i resultatet nedan. Ett system som detta skulle uppfylla kraven på kontinuerlig automatiserad övervakning och därmed stabilt blodtryck, vidare tester krävs dock för säkerställande av resultat.

Arbetet med projektet har genomförts främst ute på forskningsstationen i Igelösa, men även på Lunds Tekniska Högskola. I rapporten sammanställs resultatet av projektet, det noggranna förarbetet med analys av specifikationer samt resultatet av det kompletta hårdvarusystemet med tillhörande mjukvara. Mjukvaran har utvecklats i det grafiska mjukvaruprogrammet Labview, utvecklat för för mätning, styrning och analys av mätdata. Avslutningsvis diskuteras resultaten och de vidare målen med fortsatta studier på grisar och hoppet om att i framtiden kunna rädda liv.

II. METOD

Frågeställning samt syfte upprättades tillsammans med handledare Tomas Jansson från LTH samt handledare på Igelösa Life Science AB, civilingenjör Audrius Paskevicius, professor i thoraxkirurgi Stig Steen, samt docent i thoraxkirurgi, Trygve Sjöberg, vid Lunds Universitet. Projektets upplägg planerades och förarbete kring väsentlig teknik påbörjades. Tekniken utvärderades, diskuterades och senare införskaffades. Det tekniska material som presenteras nedan har beställts via diverse hemsidor efter noggrann granskning av samtliga

Inlämnat den 3 juni 2014

Emailadress: kurs07sa3@student.lu.se, abt10kwi@student.lu.se

Teknisk handledare: Tomas Jansson, Elektrisk Mätteknik LTH

Klinisk handledare: Audrius Paskevicius, Igelösa Life Science AB

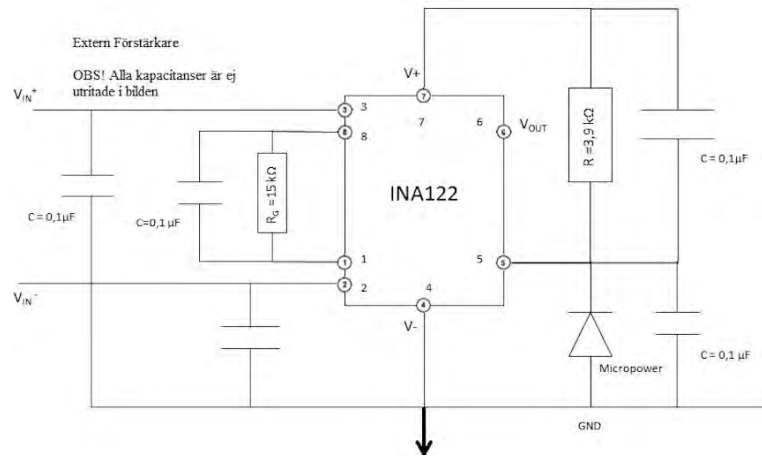
specifikationer, samt lånats från LTH. En del har beställts i ett senare skede för komplettering av hårdvarusystemet under projektets arbetsgång.

Första delen av systemet bygger på insamling av mätdata där en trycksignal togs in via Blood Pressure Sensor 1620 tillverkad av Measurement Specialties, Fremont CA, en blodtrycksgivare med operativt tryckområde på -50 till 300 mmHg och en känslighet på $5.00 \mu\text{V/V/mmHg}$ [5]. Vidare spänningmatades blodtrycksmätaren med den essentiella spänningen 6 V DC, erhållen ur specifikationen [5], via ett externt spänningsaggregat. För att erhålla en jämn och konstant matningsspänning på 6 V genomfördes en spänningsstabilisering. En positive voltage regulator, SO-8 från L78L serien, med utspänning på 6 V och inspänning upp till +30 V [6], beställdes via DigiKey [7]. Utgångarna kopplades enligt Figur 2. Pin connection i specifikationen [6]. Kapacitanser på $0,1 \mu\text{F}$ kopplades därefter över de båda utgångarna till jord för minimering av störningar. En fungerande tryckgivare erhöles och arbetet med signalen påbörjades.

Då signalen, beräknad till storleksordning 9 mV [5], från tryckgivaren är liten i förhållande till vilka signaler datorn kan hantera måste signalen förstärkas till storleksordning 10 V. Därmed genomfördes sökningar via National Instruments hemsida [8] efter en kompatibel förstärkare med signalförstärkning från de cirka 9 mV till 10 V. Förstärkaren NI 9205 (National Instruments, Austin TX) [9] är en datainsamlingsenhet med integrerad förstärkare, detta även kallat för insamlingskort, uppfyllde de viktigaste kraven. Det visade sig dock efter fördjupad analys av specifikationen [9] att NI 9205 hade en otillräcklig känslighet, ett problem som diskuterades vidare.

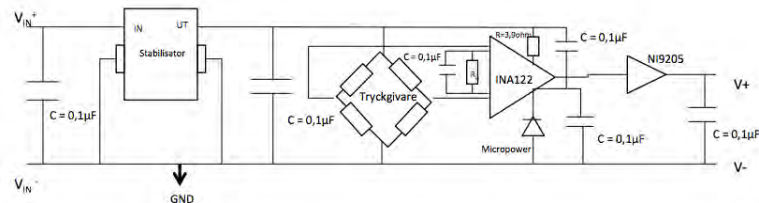
Den bristande känsligheten från NI 9205 löstes genom att förstärka signalen ifrån storleksordningen 9 mV upp till 10 V i två olika steg. En första förstärkning från 9 mV till cirka 200 mV, enligt minsta känslighet för 9205 [9], skapades genom konstruktion av en extern förstärkare som därefter kopplades till NI 9205. Förstärkaren baserat på INA 122, Precision Instrument Amplifier (Texas Instruments, Dallas TX) [10] löddes fast på en RE-932-01 multiadapter [11]. Storlek av nödvändig resistans R_G för en önskad förstärkning erhöles ur tabell i specifikationen [12]. Vidare genomfördes beräkningar inför kopplandet av två nödvändiga resistanser, på $1 \text{ k}\Omega$ respektive $3,9 \text{ k}\Omega$, för höjning av signalens nollnivå till 1,2 V, varpå förstärkarens 8 olika utgångar kopplades enligt Figur 1 nedan samt enligt bild i förstärkarens specifikation [12]. Senare beställdes, från Farnell, även en Micropower voltage reference på 1.2 V [13] som ersatte resistansen på 1Ω enligt Figur 1, för höjning av nollnivån. Detta är viktigt för att få kunna avläsa även små negativa signaler och därmed undvika mätfel. I syfte att reducera störningar kontrollerades därefter kopplandet av kondensatorer på $0,1 \mu\text{F}$ över samtliga utgångar.

I nästa steg kopplades den externa förstärkaren, med 20 gångers förstärkning, till blodtrycksgivaren enligt bild "Connections" i specifikationen för tryckgivaren [5] samt till NI 9205 via single ended koppling [9]. NI 9205 med en ytterligare förstärkning på 50 gånger kopplades i sin tur till datorns USB



Figur 1. Extern förstärkare med monterade komponenter

port. Ett fullständigt kopplingsschema kan ses i Figur 2 nedan, notera även kopplandet av en kapacitans över utgången på NI 9205 med syfte att minska mobila störningar.



Figur 2. Fullständigt kopplingsschema

Ett komplett hårdvarusystem för mätning av blodtryck erhöles. Med signalprogrammet NI MAX kontrollerades därefter signalens utseende samt att nollpunkten nu låg kring spänningen 1,2 V.

Andra delen av systemet bygger på styrning av sprutpump. Pumpen Microprocessor-controlled Syringe Pumps SP200 Series, tillverkad av World Precision Instruments, Sarasota FL [14] användes. Vid anslutning av sprutpump till dator krävdes komponering av en anslutningskabel med RS232 samt nätverkskontakt. Detta utfördes på avdelningen för elektrisk mätteknik där allt material fanns till förfogande. En kabel, innehållande fyra innerkablar, monterades till en nätverkskontakt i ena änden. Innerkablarnas specifika ordning inuti kontakten fastställdes utifrån pumpens manual [14]. Manualen användes även som utgångspunkt för lödning av innerkablarna till RS232 i andra änden där det var av stor vikt att rätt innerkabel kopplades till rätt pin. Anslutningskabeln kopplades i sin tur till en RS232-USB konverterare, vilken beställdes hos Elfa [15], då datorns RS232 uttag inte reagerade på anslutningskabeln. Vidare kopplades kabeln i andra änden till pumpens modemuttag för insignal och strömkabeln från pumpen in i vägguttaget. Pumpen testades därefter för diverse kommandon givna i manualen [14] via datorprogrammet NI MAX. Det konstaterades därmed att kabeln var framtagen och kopplad korrekt då pumpen reagerade enligt kommandona.

När hårdvaran för insamling av trycksignal färdigställdes påbörjades hanteringen av systemets mjukvara. Tidiga diskussioner angående ett lämpligt programmeringsspåk för signalhantering ledde till att Labview valdes. Först utfördes en konfigurering av DAQ kortet där en kanal samt task skapades varpå en "test panel" kördes för kontroll av tryckgivarens inkoppling till datorn, via DAQ kortet. DAQ kortet registrerade signalen och Labviews funktionerna för DAQ användes för inläsning och analys av trycksignalen. Därefter skapades indikatorer samt grafer på front panelen för översiktlig presentation av signalen i realtid. I resultatet nedan ges en noggrann beskrivning av programmets uppbyggnad. Programmet döptes lämpligen till "Signalhantering".

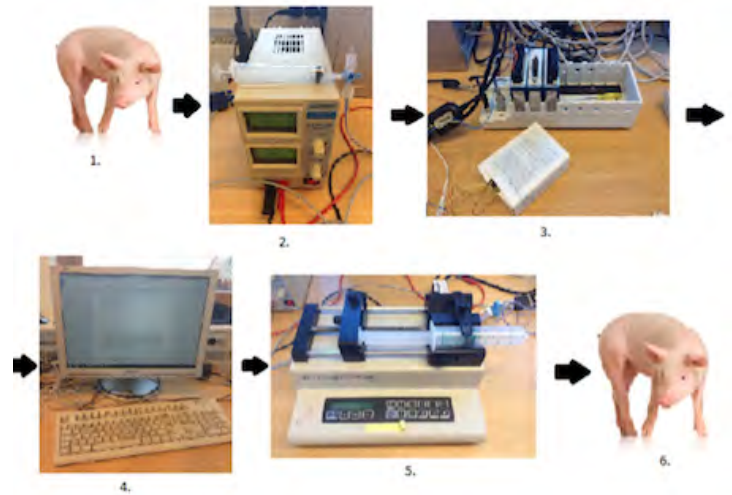
Därpå skapades ett program för att via seriell kommunikation kunna styra sprutpumpen. Variabler för pumpens inställningar skapades på frontpanelen, såsom infusionshastighet, sprutdiameter och enhet. Därefter sköttes programmeringen i diagramfönstret där kopplingar via variablerna drogs. Programmet namngavs "Pumpstyrning".

Senare kombinerades de båda programmen genom ett tredje program som tilldelades namnet "Reglerprogram". Ett möte med vår kliniska handledare angående lämplig regleringsprincip hölls varpå beslut togs om användning av minsta stegregleringsprincipen. Denna metod bygger på linjär reglering av enklaste slag där, i detta fall, hastigheten justerades med en enhet baserat på resultatet från infogat signalprogram.

Avslutningsvis analyserades alla tre programmen: huvudprogrammet "Reglerprogram" samt delprogrammen "Signalhantering" och "Pumpstyrning" med avseende på användargränssnitt. Diverse finjusteringar kring färgtema och storlek på knappar gjordes så att tydliga program erhöles. Önskan om genomförd kalibrering av hela systemet fick uteslutas på grund av tidsbrist, men genomgång av kalibreringsmetod, samt framtida mål diskuterades under ett möte med vår kliniska handledare. Detta för att erhålla kunskap om det förhoppningsvis fortsatta arbetet i framtiden, lämpligen i form av ett examensarbete, samt inför rapportskrivandets sista del.

III. RESULTAT

Projektet har resulterat i ett komplett system där hårdvaran, bestående av en tryckgivare med tillhörande spänningsaggregat samt stabilisator, sprutpump och två externa förstärkare samverkar med mjukvaruprogrammet "Reglerprogram". Huvudprogrammet "Reglerprogram" sköter regleringen av pumpens infusion av medikament i relation till blodtryckssignalen där sammankopplingen av "Signalhantering" och "Pumpstyrning" sker. De båda underprogrammen kan även ses som fullständiga program som fungerar enskilt om så önskas. Av samtliga program ges en noggrannare beskrivning under rubriken "Mjukvara" nedan, där mer ingående information om vardera programs uppbyggnad presenteras. Figur 3 nedan ger en överblick av det framtagna systemets hårdvara medan Figur 2, kretsschemat, visar sammansättningen av systemet. Figur 2 finns i metoden ovan.



Figur 3. Komplet system för mätning av trycksignal, insamling av mätdata samt enklare reglering av sprutpump för injicering av medikament.

A. Hårdvara

Komponentresultat: Blodtrycksgivare spänningsmatad med spänningsaggregat (Figur 3.2) via en spänningsstabilisator för registrering av trycksignal. Extern förstärkare med vald resistans på 15 k Ω för förstärkning av trycksignal 20 gånger. Insamlingsenhet NI 9205, för förstärkning 50 gånger till hanterbara signaler med parallellkopplad kapacitans (Figur 3.3). Sprutpump, med tillhörande anslutningskabel är en standardmodell inom sjukvården (Figur 3.5). Diverse små komponenter och kablar för sammankoppling av ovannämnda delkomponenter.

B. Mjukvara

Mjukvaran för systemet som beskrivs ovan utgörs främst av huvudprogrammet "Reglerprogram" som presenteras nedan. Detta kan i sin tur uppdelas i två underprogram, ett för pumpstyrning och ett för signalhantering. Båda underprogrammen fungerar var för sig samt sammankopplat i "Reglerprogram". Båda dessa program presenteras nedan.

Tryckgivarsignalen behandlas i programmet "Signalhantering". Här sker inläsning av spänningssignalen från givaren via en read DAQ funktion i Labview, vilken läser av DAQ kortet i datorn. Signalen samplas kontinuerligt under 5 sekunder med en samplingshastighet på 500 sampel/sekund. 2500 sampel sparas sedan i en 2D array, förenklat beskrivet sparas 500 sampelvärden från 1 sekund i varje rad. De första 500 sampelvärdena läggs in med hjälp av en insert funktion och de 500 sista värdena raderas ur 2D arrayen via en delete funktion. Runt dessa funktioner ligger en casesats som kontrollerar om arrayen innehåller fler än 2500 värden, gör den det är case:t sant och en sekunds sampel raderas ur arrayen. Vid falskt case fortsätter inläsningen till dess att arrayens längd överskrider 2500. För att beräkningarna ska ske kontinuerligt kopplas casesatsen och funktionerna till en Shift register.

Värdena i arrayen ger i sin tur resultat av systole, diastole samt medeltryck genom diverse funktioner dragna från read DAQ funktionen. Genom en funktion för frekvensberäkning visas värdet för registrerad frekvens. Samtliga resultat presenteras på frontpanelen och ger användaren en tydlig överblick av signalens utseende. Här visas även grafen av den kontinuerligt inlästa signalen. En switchcontrol på frontpanelen gör det möjligt för användaren att välja huruvida programmet ska läsa in en tryckgivarsignal registrerad av DAQ kortet, alternativt läsa värden från en fil, dvs en simulerad trycksignal. En stoppknapp på frontpanelen är kopplad till en stop funktion inuti while loopen som omger hela programmet och gör det möjligt för användaren att avbryta inläsningen vid behov. En strukturerad design och tydliga instruktioner ger lättöverskådliga resultat till användaren på frontpanelen.

Mjukvaruprogrammet "Pumpstyrning" behandlar pumpen och uppdateras efter specifika inställningar av injiceringshastighet, enhet på hastighet samt sprutdiameter som ställs in via frontpanelen. Inställningar tas in och sparas i variabler som förmedlas till pumpen via funktionen "to string", funktionen gör om alla inställningar till strängar som pumpen kan hantera. Respektive inställning matas till pumpen via VISA write, en funktion för stränghantering där inställningarna avläses, registreras samt skickas till pumpen. Kommandot "run" skickas även det genom VISA write till pumpen, som sedan körs. Två korta waitfunktioner skapade mellan vardera VISA write funktion gör att inga kommandon gällande pumpens inställningar går förlorade. Waitfunktionerna motverkar även fördröjningar hos pumpen, något som tas upp i diskussionen nedan. En stop-funktion med tillhörande while loop gör det möjligt att när som helst under körningen avbryta programmet från frontpanelen. While loopen uppdaterar kontinuerligt en global variabel vilken under hela programmets körning kontrollerar huruvida stopknappen är nedtryckt eller inte. Vid sant case har knappen blivit nedtryckt alternativt har ett fel uppstått, programmet avbryts och ett stoppkommando skickas till pumpen.

I övrigt är programmet utformat med en frontpanel av enkel design och tydliga instruktioner, lätta för användaren att följa.

I huvudprogrammet "Reglerprogram" sker en enklare stegreglering av hastigheten. Programmet läser in signalen genom det infogade delprogrammet "Signalhantering", varifrån ett medelvärde av diastole under de 5 senaste sekunderna tas ut med hjälp av olika 2D array funktioner. Vidare skickas detta medelvärde till en casesats, är case:t sant ligger medeltrycket mellan 60 och 90 mmHg och pumpen körs, via det infogade programmet "Pumpstyrning", med initiala inställningar. I annat fall, dvs om diastole ligger för högt (över 90 mmHg) eller för lågt (under 60 mmHg) är case:t falskt och programmet går vidare i ännu en casesats. För att här möjliggöra ändring av hastigheten har denna definierats som en lokal variabel i programmet "Pumpstyrning". Beroende av värdet på diastole regleras hastigheten upp eller ner enligt stegprincipen och pumpen körs därefter. Läkemedlet injiceras därmed med olika hastighet beroende på signalen från tryckgivaren. En lokal

stopvariabel kopplat till en stopknapp på frontpanelen ger användaren möjlighet att avsluta körningen.

IV. DISKUSSION

Systemet har alla möjligheter att kunna bli ett fungerade automatiserat system, det kommer dock krävas fortsatt arbete. I diskussionen tar vi upp utmaningarna som påträffats under arbetets gång för fördjupad diskussion kring dess lösning. Detta gäller såväl hårdvara som mjukvara. I avsnittet Framtid tas systemets möjliga utvecklingar upp mer fördjupat. Här presenteras även det genomförda arbetet ur perspektivet hållbar utveckling.

Resultatet har till största del uppfyllt de mål som fanns med projektet, dock har en enklare lösning på regleringen i programvaran genomförts till följd av tidsbrist under sista delen av projektet. Projektet har innefattat såväl praktiska moment såsom konstruerande av hårdvara och montering av komponenter, men även ritande av kretsschema, planerande och skrivande av mjukvara i programmeringsspråket Labview där lösning av flertalet olika problem har gett oss stora erfarenheter och kunskaper. Tillsammans har vi genomfört samtliga moment och ett nära samarbete har givit resultat trots ett aningen för stort och omfattande projekt. Arbetet har skett i samarbete med inspirerande och engagerade människor vilket har gett oss en stor motivation och drivkraft. Vetskapen om att slutprodukten kan få ett framtida användningsområde inom forskning/klinik har också varit en sporre när problem påträffats, vilket gjort att dessa överkommits snabbare.

Projektets utmaningar låg främst i att vi fick en stor och omfattande problemställning baserat på både montering av elektronik och programmering av mjukvara. För att få en helhetsbild av projektet ägnades till en början mycket tid åt att skapa sig en fördjupad kunskap inom området samt de elektriska komponenter som skulle komma att krävas. Detta underlättade preciseringen av syftet samt planeringen av genomförandet. Arbetet tog längre tid än planerat, bland annat på grund av brist på erfarenhet när det gäller att läsa och förstå olika specifikationer för elektriska komponenter, något som i sin tur ledde till en fördröjning innan det praktiska arbetet kunde påbörjas. Bakgrundsarbetet med informationssökning, genomgång av specifikationer och inläring av Labview var väsentligt för att genomföra ett projekt innehållande så många olika delmoment.

A. Hårdvara

Under de praktiska momenten med montering av hårdvara påträffades vissa svårigheter. En första lärdom var betydelsen av att spänningsstabilisera tryckgivarens matningsspänning, detta för att erhålla korrekta mätningar och undvika mätfel. Det är av stor vikt att matningsspänningen hålls konstant, något som förklarar användandet av en spänningsregulator, beskrivet i metoden ovan. Annat av betydelse, gällande tryckgivarens hårdvara, handlade om förstärkningen av den svaga trycksignalen. Kraven för att uppfylla den nödvändiga förstärkningen

var en 12-bitars förstärkare med förstärkning kring 100 gånger samt gärna med inbyggd strömkälla på 6 V och galvanisk isolering. Denna kunde med fördel finnas tillgänglig för utlåning för att undvika beställning av kostsam elektronik. Förstärkaren NI 9205 togs fram som ett förslag, dock visade det sig att denna inte hade tillräcklig känslighet för vårt ändamål. Efter ytterligare en sökning och jämförelse av våra alternativ beslutade vi oss för att bygga en egen extern förstärkare för att inte dra ut ytterligare på tiden. Lösningen blev även billigare jämfört med att köpa en helt ny förstärkare och man undvek därmed att projektet avstannade på grund av långa leveranstider. Ur ett hållbart perspektiv innebär detta även en stor fördel med minskade kostnader och återanvändning av befintlig teknik.

Andra önskade krav för signalinsamling innebar även korrekt mätning av små negativa signaler, dessa är sällsynta men kan uppstå och medför att signalen blir felaktigt registrerad. För att undvika mätfel av denna typ beslutades att signalens nollnivå skulle höjas till cirka 1,2 V. Detta löstes som tidigare nämnt genom inkopplandet av en så kallad micropower vars funktion kan jämföras med en zenerdiod. Andra oönskade mätfel som påträffades var till en början det höga brusinnehållet i trycksignalen. Då trycksignalen är liten och relativt känslig var det viktigt att minska brusnivåerna inför en kommande förstärkning. Resultatet av en förstärkning skulle annars innebära ytterligare brus i signalen. Därför kopplades kapacitanser över alla utgångar, både på förstärkarna samt stabilisatorn. Kapacitanserna minskar de störningar som systemet annars fångar upp från omgivande teknisk utrustning såsom mobiltelefoner och närliggande kablar. Detta löste problemet med signalen då vi till en början endast erhöll signal som till största delen bestod av brus.

Vidare motstånd med hårdvaran möttes då anslutningskabeln mellan sprutpump och dator saknades. Följden blev montering av kabeln, enligt beskrivning i metoden ovan. Momentet kan tyckas tämligen enkelt men kabeln blev under ett antal gånger felkopplad på grund av brist av tidigare erfarenhet när det gäller praktiska moment samt svårigheter med att tyda specifikationer. Detta tog därmed längre tid att genomföra än förväntat. Något som också försvårade arbetet och var tidsödande var att kabeln testades ute i Igelösa efter montering på LTH. I samband med felkopplingarna samt att datorn inte reagerade på RS232 innebar det många turer fram och tillbaka mellan Igelösa och LTH.

B. Mjukvara

Nästa stora utmaning i projektet handlade om utvecklandet av mjukvara som programmerades i Labview. Labview är ett grafiskt programmeringsspråk med många olika funktioner och finesser vilket ansågs vara lämpligt för vårt projekt. Det bygger på ett panelfönster som riktar sig mot användaren samt ett diagramfönster där all programmering sker. Labview-programmeringen var en svårighet, det tog tid att komma in i det nya tänket med ett nytt programmeringsspråk när vi i grunden bara har erfarenhet av Java. Programmeringen

visade sig bli aningen mindre tidskrävande jämfört med den praktiska delen. I arbetet med mjukvaran är en stor och viktig del användarvänligheten. Användargränssnittet på frontpanelen måste vara logiskt och tydligt, vi tog stor hänsyn till de krav och önskemål som vår handledare på Igelösa presenterade tidigt i projektet. Detta gällde såväl nödvändiga parametrar samt dess presentation för att underlätta arbetet vid framtida användning.

Då inläsning av riktiga hjärtsignaler är en önskad framtida tillämpning för programmet "Signalhantering" krävdes kontinuerlig sampling. Ett tidigt alternativ som diskuterades innebar att läsa signalen under korta återkommande tidsperioder. Förslaget uteslöts eftersom korta uppehåll i samplingen skulle resultera i att viktiga sekunders information gick förlorade. Beräkning och kontinuerlig övervakning av hjärtfrekvensen skulle därmed inte ge ett trovärdigt resultat vid korta, snabba förändringar i trycksignalen. Istället beslutades att sampling av signalen skulle genomföras kontinuerligt och analysen i sin tur baseras på 5 sekunders insamlad information. Resultatet skulle leda till en trovärdig bedömning av alla eventuella förändringar i hjärtsignalen, tillfälliga som bestående. Anledningen till att samplingstiden 5 sekunder valdes baserades på det faktum att frekvensen på hjärtslagen i vårt fall ligger på ett slag per sekund.

Mjukvaran utvecklades vidare med programmet "Pumpstyrning". Här fanns till en början vissa svårigheter med att kommunicera med pumpen, något som vid testkörning skedde mer slumpmässigt än kontrollerat. Sprutpumpen som användes ansågs fungera väl för projektet, den kan enkelt styras genom diverse kommandon som erhålls från manualen, dock innehöll den vissa brister. Pumpen reagerade inledningsvis inte på de kommandon som tillskrevs den, anledningen upptäcktes senare bero på att r respektive s tillsammans med ett backslash var tvunget att adderas till de olika kommandona. Detta klargjordes efter granskning av en tidigare projektrapport, "SP210 Styrssystem" [16] samt efter diskussion med handledare. Gällande pumpens inläsning av frontpanelens inställningar och den fördröjning som nämnades ovan, i resultatet, löstes detta på ett bra sätt. För att pumpen skulle hinna registrera parametrarna och bearbeta den tillskrivna informationen var en fördröjning tvungen att läggas in, wait funktioner skapades därför mellan vardera registrering av parameter. Detta löste även svårigheten med pumpens tidigare fördröjning gentemot de kommando som tillskrevs den. Under denna del av programmeringen har projektrapporten "SP210 Styrssystem" [16] varit till grund för ett antal antaganden då en del likheter fanns med det pumpprogram som vi önskade skapa.

Programmeringen avslutades med bildandet av huvudprogrammet "Reglerprogram" vilket innehåller de båda underprogrammen "Signalhantering" samt "Pumpstyrning" och ett antal casesatser vilket gör programmet relativt stort och komplicerat. Vi valde efter många olika försök att sammanfoga samtliga delprogram för att få en bättre överblick av flödet. Genom detta undveks även problemen med att behöva kalla på diverse underprogram, så kallade subVIN, där while looparna i underprogrammen hade inneburit problem. Dessa loopar

hade medfört svårhanterliga subVIn. En framtida lärdom är därmed att loopar och casesatser är något som bör undvikas i subVIn då det leder till att det blir svårt att styra och avbryta programmen från huvudprogrammet. De negativa effekterna av detta upplägg blir i sin tur ett programfönster som överstiger datorns skärmstorlek. Boken "Labview från början" [17] samt NI support sida för Labview [18] har varit till stor hjälp under programmeringsarbetet.

Stor del av "Reglerprogram" upptogs av funktioner för arrayhantering, något som kräver stor datorkraft. Detta på grund av att det är en stor mängd värden som samlas in och analysen måste genomföras i många steg. Detta minimerades genom att se till att endast nödvändig information fanns i arrayerna, onödigt information raderades med en array-delete funktion.

En enkel stegreglering genomfördes baserat på diastole för att uppfylla detta. Metoden är egentligen inte speciellt effektiv och kräver stor datorkraft men med tanke på vår tidsbrist fungerar metoden och uppfyller sin funktion. Anledningen till att diastole används som referens i regleringen är att detta tryck är mest kritiskt, sjunker diastole under 60 mmHg slutar njurarna att fungera och vätskebalansen rubbas. En mer omfattande reglering kunde genomförts baserat på ett medelvärde av diastole och systole, om mer tid funnits.

Det är fortfarande långt kvar och mycket arbete innan systemet går att använda. Nästa steg hade inneburit enkla tester på gris för kontrollera att systemet svarar korrekt på en riktig trycksignal med oväntade förändringar. Mycket av arbetet som återstår är programmering av mjukvara, främst regleringsprogrammet som behöver förbättras. Här finns en mängd avancerade metoder som skulle leda till ett fungerande reglerprogram. Detta var dock inget som vi till en början hade förväntat oss att hinna med fullt ut, men en grund för fortsatt arbete finns nu tillgänglig inför projektets vidareutveckling. Möjligheten att ta fram ett automatiserat system för inläsning av trycksignal samt pumpstyrning finns helt klart, det kräver dock mer tid och arbete.

C. Framtid

Eftersom vårt system kan komma att fylla en stor funktion i framtiden kändes det viktigt för oss att avsluta arbetet med en produkt som var någorlunda användbar, därav det förenklade regleringsprogrammet baserat på minsta stegregleringsprincipen. En önskan hade varit, om mer tid funnits, att genomföra en fullständig PID reglering. Detta hade varit en mer noggrann och effektiv metod. Det diskuterades även genomförandet av endast P reglering, så kallad proportionalitetsreglering, denna ansågs vid tidpunkten för reglering vara både alltför avancerade samt tidskrävande. Ett annat alternativ hade varit användningen av FFT funktion för analys av hjärtfrekvensen. Ur de hade det senare varit möjligt att beräkna antal hela hjärtslag under en viss tidsperiod och därefter medeltrycket. Denna metod är många gånger mer komplicerad än den som utförts i detta projekt. Framtida arbete lutar dock åt en blandning av ovannämnda metoder. Först beräknas derivatan i vardera

sampelpunkt, denna kan därefter jämföras i alla punkter för att hitta den största derivatan. Därmed identifieras den punkt där derivatan är som störst vilket man vet alltid är i början av den detekterade hjärtsignalen, när klaffarna öppnas. På så sätt kan antal hela hjärtsignaler under tiden för analys detekteras. Dock är det inte fullt så enkelt utan denna branta lutning kan även uppstå när klaffarna stängs i ett senare skede och leda till att felregistrering görs. Detta löses dock återigen genom jämförelse av derivata samt ytterligare beräkningar. När man sedan detekterat antal hela hjärtsignaler finns därmed ingen risk, vid fortsatta beräkningar, att samma hjärtsignal analyseras flera gånger. Fortsättningsvis kan man ta ut systole och diastole och i sin tur beräkna värdet för 2/3 av signalen, detta görs för varje separat hjärtslag, rimligen under 5 sekunder som även använts i metoden ovan. Vidare beräkning ger ett rimligt medelvärde varpå regleringen av injicerandet av läkemedel sker utifrån detta tal. Metoden är aningen mer komplicerad vilket främst kräver mer tid.

Fortsatt arbete med detta projekt hade ägnats åt att göra mätningar på gris för kontroll av systemet. Systemet hade först och främst krävt kalibrering för korrekta mätningar. Kalibreringen hade valt att göras över det totala systemet, istället för varje enskilda enhet för sig, något som hade gått snabbt och smidigt med hjälp av en meter hög vattenpelare. Eftersom trycket för vattenpelaren är känt hade detta kunnat användas för korrekta inställningar av systemet.

D. Hållbar Utveckling

De system och metoder som beskrivits ovan hade inneburit en stor skillnad, inte minst för forskningen på Igelösa utan även framtidens medicin och teknik utveckling. Som vi ser det är de framtida användningsområdena oändliga för ett sådant automatiserat system. Detta leder inte bara till en attraktiv produkt på marknaden utan till framsteg inom vården. Fler användningsområden för en och samma produkt innebär ofta minskade kostnader för vården samt inköparen då man kan undvika att köpa in flera olika system. Det underlättar även arbetet för de som är i daglig kontakt med teknisk utrustning då de endast behöver kunna hantera ett system. Inlärningsprocessen kan även hållas kort eftersom systemet är automatiserat. Allt detta bidrar till allt ifrån minskad arbetsbelastning för personal vilket i sin tur leder till att fler patienter kan behandlas och problemet med långa vårdköer minskar, till minskade kostnader för sjukvården. Som tidigare nämnt skulle detta innebära en stor förändring för transplantationsvården där de låga köerna är ett faktum. Problemet med de långa väntetiderna löses och betydelsen av att donera organ blir allt större i takt med att människor då vet om att organen kommer till användning. Behovet är alltså stort och produkten är attraktiv eftersom samma system kan ha flera funktioner och användas i olika syften. Den bygger på enkel teknik, billiga komponenter och återanvändning av de befintliga sprutpumparna, vilket alltid är positivt ur miljösynpunkt.

Redan nu finns fler önskade användningsområde för en framtida produkt. Våra kliniska handledare uttryckte bland annat

behovet av att göra mätningar på bland annat urinnivåer i förhållande till den vätska som tillförs kroppen via dropp. Genom att mäta dessa nivåer och reglera infusionen av vätskedrivande läkemedel kan man hålla vätskenivåerna i kroppen på en stabil nivå. Det system som vi nu lagt grunden till hade kunnat användas även här. Mätning av urinnivåerna hade enkelt kunnat göras genom massbestämning och tillförd drop via droppräknare. Ett förhållande mellan dessa värde hade därmed använts vid reglering av sprutpump på samma sätt som det medeltryck av diastole vi använt oss av i metoden ovan.

Avslutningsvis gynnas inte bara forskningen och sjukvården av ett system som detta utan även i längden den sjuka befolkningen som i allt större omfattning behöver vård. Mycket talar för att det inte finns några begränsningar för utvecklingen av systemet. Det betyder inte endast mycket för forskningen på Igelösa Life Science utan vi ser i framtiden utvecklingen mot det universella automatiserade sprutpumpssystem som i framtiden är önskvärt. Detta är något som vi mer än gärna hade arbetat vidare med om mer tid hade funnits till vårt förfogande.

V. SLUTSATSER

En spännande samt utmanade problemställning gav upphov till ett komplett system innehållande både mjuk- och hårdvara, vilket inom en framtid kan användas experimentellt inom kliniken. Systemet tar in, analyserar och presenterar en blodtryckssignal i form av systole, diastole, medeltryck och hjärtfrekvens. I relation till trycket regleras infusionen av medikament till gris/patient via en programstyrd sprutpump. Med hjälp av denna automatiserade reglering av medikamentet kan blodtrycket hållas uppe på en önskad konstant nivå i upp mot 24 timmar utan att extra arbete ska behöva tillföras. Därmed har målet med arbetet uppnåtts. Under projektets gång har tyngden av bakgrundsarbete, förståelse kring hur man läser specifikationer samt vikten av grundläggande ellärakunskaper och programmeringskunskaper visat sig vara ytterst värdefull.

VI. EFTERORD

Vi vill tacka de handledare samt personer som hjälpt oss framåt mot att nå våra mål med arbetet:

Professor Stig Steen, Igelösa Life Science AB,

Professor Trygve Sjöberg, Igelösa Life Science AB

Civilingenjör Audrius Paskevicius, handledare Igelösa Life Science AB

Civilingenjör Mikael Evander, handledning vid framtagning av RS232 modem samt programmeringsstöd LTH

Docent Tomas Jansson, Projekt-handledare LTH

REFERENSER

- [1] Socialstyrelsen. (2013). *Statistik* [Online]. Tillgänglig: <http://www.livsviktigt.se/omdonation/statistik/Sidor/default.aspx>
- [2] Socialstyrelsen. (2013). *Donation och Transplantation* [Online]. Tillgänglig: <http://www.livsviktigt.se/Fragor-och-svar/donation-och-transplantation/Sidor/default.aspx>
- [3] Organselling. (2006) *Waste* [Online]. Tillgänglig: <http://www.organselling.com/wasted.htm>
- [4] S. Steen, T. Sjöberg, Q. Liao, G. Bozovic och B. Wohlfart, *Pharmacological normalization of circulation after acute brain death*, Department of Cardiothoracic Surgery, Lund University Hospital and Lund University, Lund, Sweden. April 20, 2012.
- [5] Measurement Specialties. (2013) *Pressure Sensor 1620 Datasheet* [Online]. Tillgänglig: <http://www.meas-spec.com/downloads/1620.pdf>
- [6] STMicroelectronics. (2014) *Positive voltage regulators, SO-8 technical datasheet* [Online]. Tillgänglig: <http://www.st.com/web/en/resource/technical/document/datasheet/CD00000446.pdf>
- [7] DigiKey. (2014) *497-1185-1-ND* [Online]. Tillgänglig: <http://www.digikey.se/product-detail/en/L78L06ACD13TR/497-1185-1-ND/586185>
- [8] National Instruments. (2014) [Online]. Tillgänglig: <http://sweden.ni.com/>
- [9] National Instruments. (2008) *Operating Instructions and Specifications NI 9205* [Online]. Tillgänglig: <http://www.ni.com/pdf/manuals/374188d.pdf>
- [10] Texas Instruments. (1997) *INA122, Single Supply, MicroPower Instrumentation Amplifier* [Online]. Tillgänglig: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/ina122.pdf>
- [11] Farnell. *SO/SOJ-SMD Multiadapter* [Online]. Tillgänglig: <http://www.farnell.com/datasheets/13653.pdf>
- [12] Texas Instruments. (1997) *INA122, Single Supply, MicroPower Instrumentation Amplifier, Figure 1. "Basic connections"* [Online]. Tillgänglig: <http://www.ti.com/lit/ds/symlink/ina122.pdf>
- [13] Farnell. (April 1989 and Revised December 2005) *Micropower voltage references* [Online]. Tillgänglig: <http://www.farnell.com/datasheets/1749267.pdf>
- [14] World Precision Instruments. (2001) *Microprocessor-controlled Syringe Pumps SP200 Series Instruction Manual* [Online]. Tillgänglig: http://www.wpiinc.com/clientuploads/pdf/SP200_IMs.pdf
- [15] Elfa. (2014) *USB converter – serial RS232* [Online]. Tillgänglig: https://www.elfa.se/elfa3se_sv/elfa/init.do?item=10-440-16&toc=25065&q=USB+RS232
- [16] Persson, H och Lynn, J. *SP210 Styrssystem Datorbaserade mätsystem, Elektrisk Mätteknik*, Lund, 2007
- [17] Bengtsson, L. (2003) *Labview från början, version 6i* [Elektronisk resurs/Online] Tillgänglig: www.malmo.stadsbibliotek.org
- [18] National Instruments. (2014) *National Instruments Labview Support* [Online] Tillgänglig: <http://sine.ni.com/psp/app/doc/p/id/psp-357/lang/sv>

CT-perfusion: Ett framtida verktyg inom onkologin, hur kan det bli verklighet?

Sofie Ludvigsson (BME-11), Matilda Åkerblom (BME-11)

Sammanfattning—Det finns alltid utrymme för att förbättra sjukvården och CT-perfusion kan vara ett sätt att göra det på. CT-perfusion är en teknik som använder konventionella CT-bilder och en algoritm, för att beräkna blodflödet i olika delar av kroppen. I dagsläget är det huvudsakliga användningsområdet begränsat till hjärnstudier av strokepatienter, men det skulle vara önskvärt att även kunna tillämpa metoden inom onkologi. Cancer är en folksjukdom och med hjälp av CT-perfusion skapas en möjlighet att diagnostisera och följa upp en behandling på ett nytänkande och enklare sätt än tidigare. Dagens detektorer är tillräckligt stora för att kunna täcka in hela organ, vilket innebär att utrustningen är redo att ta sig an denna undersökningsmetod. Problemet är att det saknas standarder, vilket leder till stora svårigheter med att applicera tekniken i det kliniska arbetet och det är svårt att jämföra resultaten. På Skånes Universitetssjukhus (SUS) i Malmö finns det i teorin alla möjligheter till att diagnostisera tumörer med hjälp av CT-perfusion men det brister i kunskapen om och förståelsen för metoden och hur den ska användas. I detta arbete har de tre vanligaste beräkningsalgoritmerna behandlats och med hjälp av en Matlab-kod har en av dem (Maximum Slope) implementerats för att studera verkliga patientbilder. Samma bilder har även använts för att beräkna perfusionen med programvaran *Vitrea Enterprise Suite*, som finns vid SUS i Malmö. Resultaten har jämförts och de visade på att aktuella beräkningsmetoder troligtvis var de samma, trots begränsningar i båda programmen. Slutsatsen är att det är en lång väg kvar innan onkologiavdelningen kan utnyttja CT-perfusion fullt ut och för att det ska bli verklighet krävs en ansträngning från flera olika aktörer.

Tabell I
LISTA ÖVER FÖRKORTNINGAR

Förkortning	Förklaring
CT	Computed Tomography
MVD	Microvascular Density Count
TAC	Time-Attenuation-Curve
BF	Blodflöde
BV	Blodvolym
MTT	Mean Transit Time
PS	Permeability-Surface Area Product
EF	Extraction Fraction
HU	Hounsfield Units
ROI	Region Of Interest
IRF	Impulse Residue Function
SUS	Skånes Universitetssjukhus

Inlämnat den 3 juni 2014

Emailadress: mte11slu@student.lu.se, mte11mak@student.lu.se

Teknisk handledare: Einar Heiberg,

PhD, docent, klinisk fysiologi Skånes Universitetssjukhus

Klinisk handledare: Peter Leander,

överläkare, docent, regionöverläkare bild- och funktionsmedicin,

Region Skåne

I. INTRODUKTION

CANCER är en folksjukdom som drabbar var tredje person i Sverige [1]. Intensiv forskning har lett till bättre behandlingsmetoder vilket gör att fler och fler överlever längre efter sin diagnos. En viktig förutsättning för chans till tillfrisknande är upptäckt av sjukdomen i ett tidigt skede och att rätt behandling ges. Dagens diagnostiseringsmetoder fyller ofta sitt syfte till viss del men det finns alltid rum för förbättring. En sådan förbättring kan vara undersökningsmetoden CT-perfusion.

Konventionella CT-bilder, på svenska datortomografibilder, består av ett antal skiktbilder som tillsammans visar hur det ser ut inuti en viss del av kroppen. Antingen studeras ett enda snitt eller så läggs alla ihop till en 3D-bild. Detaljrikedomen i dessa är väldigt stor och därför är CT standardmetoden för anatomisk bildtagning inom onkologi. Bilderna ger essentiell kunskap om en tumörs placering och storlek men det saknas ytterligare information om dess funktionalitet och viabilitet. Med dagens moderna CT-system finns det möjlighet att applicera en metod som kallas för CT-perfusion, som ger en uppfattning om genombloodningen i tumören. Metoden bygger på att ett kontrastmedel injiceras i patienten och ett antal vanliga CT-bilder tas. Därefter används en mjukvara för att applicera en algoritm som beräknar perfusionen [2]. Idag är CT-perfusion en metod som främst används för att studera hjärnan vid exempelvis stroke, men den skulle även kunna vara användbar inom onkologi [3].

Ordet perfusion definieras som mängden blod som passerar genom en volym vävnad per tidsenhet. Detta flöde är ett exempel på en parameter som kan undersökas med hjälp av CT-perfusion [2]. De värden som räknas fram visualiseras vanligtvis i färgkodade CT-bilder, där varje pixel får en färg som motsvarar parameterens värde i just den punkten. Resultatet som erhålls kan användas för att diagnostisera, stadieindela, gradera, prognostisera och övervaka behandling [4].

När nya blodkärl ska bildas från redan befintliga kärl uppstår en komplex process som kallas för angiogenes. Detta förlopp sker normalt i kroppen vid tillväxt av vävnader, exempelvis vid graviditet, fosterutveckling och läkningsprocesser [5]. Utöver detta är angiogenes även en nödvändig förutsättning för tumörtillväxt och metastasering [6]. Utan vaskularisering är nya tumörers storlek begränsad till två till tre millimeter, eftersom det saknas tillgång till syre, näringsämnen och tillväxtfaktorer. Det har även visats att tumörer med hög vaskularisering i många fall innebär en lägre överlevnadschans för patienten [4]. Nybildningen medieras både av hämmande och främjande faktorer som produceras av tumörcellerna, blodet och de friska

cellerna i vävnaden. Angiogenes uppstår när mängden främjande faktorer överstiger de hämmande. Eftersom angiogenes är så viktigt för tumörens utveckling och spridning i kroppen kan studier av kärlbildningen användas som ett hjälpmedel för att förutse sjukdomsförloppet, planera en behandling och följa effekten av den [6].

Dagens cancerbehandlingar blir allt mer individualiserade och det finns två huvudgrupper av läkemedel; de som är inriktade mot tumörcellerna och dess olika funktionella delar och de som angriper tumörens vaskularitet. De senare kan i sin tur delas in i två typer; de som har existerande blodkärl som mål och de som motverkar utvecklingen av nya blodkärl, det vill säga angiogenesen. Det finns i sin tur flera olika sorters angiogeneshämmande läkemedel [7]. Angiogeneshämmare är vanliga men de är dyra och har många oönskade biverkningar. Därför är det önskvärt att tidigt kunna upptäcka fall där behandlingen inte ger tillräckligt bra resultat, för att då kunna sätta in och testa en ny metod. Utvärdering av ett läkemedels nytta hos patienter med en viss typ av cancer skulle kunna öka andelen överlevande och minimera onödiga bieffekter [8].

Flera olika metoder utöver CT har utvärderats för karakterisering och kvantifiering av tumörangiogenes. Dessa tekniker utgörs bland annat av positronemissionstomografi (PET), magnetresonanstomografi (MR), ultraljudsbilder med färgdoppler samt Microvascular Density Count (MVD). Den sistnämnda är idag standard i det kliniska arbetet för att kvantitativt bedöma angiogenes i solida tumörer [6]. Metoden går ut på att en biopsi av det intressanta området tas, vävnadsprovet studeras i ett mikroskop och blodkärlen räknas manuellt [9]. Eftersom tekniken är invasiv och därför tillför patienten obehag så är den olämplig för att övervaka en behandling. Dessutom begränsas tillförlitligheten av att provtagningsfel förekommer samt att olika observatörer kan göra olika bedömningar av samma prov [6].

Studier har visat att det finns en viss korrelation mellan resultaten som erhålls med hjälp av MVD-räkning och de från CT-perfusion [10]. Med hjälp av CT-perfusion fås inget värde eller direkt mått på angiogenesen men metoden ger en indikation på hur tumörens blodförsörjning utvecklas [11].

Jämfört med konventionella CT-bilder har CT-perfusionsbilder en fördel i att responsen från behandlingen kan upptäckas i ett tidigare skede. I en traditionell CT-bild kan genväret upptäckas först när tumören börjar krympa, men med hjälp av perfusionsbilder kan förändringar i blodflödet detekteras. Detta sker innan storleksförändringen kan påträffas vilket gör CT-perfusion till en känsligare metod [8].

I början av CT-perfusionens historia, på 1980-talet, var metoden begränsad till forskning eftersom det var en tidsineffektiv teknik som endast kunde innefatta ett smalt bildområde [3]. Dagens datortomografer har bredare detektorer och kan i vissa fall täcka in hela organ, till exempel bukspottskörteln eller levern, i en enda rotation. Toshiba's CT-maskin *Aquilion ONE/VISION Edition* som används på Skånes Universitetssjukhus (SUS) i Malmö har en 16 cm bred detektor [12] vilket ger en god förutsättning för användning av metoden på kliniken.

Trots att det idag finns flera tillgängliga mjukvaror, som baseras på olika perfusionsalgoritmer, så är CT-perfusion för bedömning av vaskularisering fortfarande i första hand

ett föremål för forskning. En anledning till att metoden än idag inte är speciellt välanvänd i det kliniska arbetet inom onkologin är att det inte finns någon standard som säger vilka inställningar och vilken algoritm som bör användas för vilket organ, vilken cancertyp och vilket stadie [13]. Enligt en artikel av Ng et al [14] påverkas parametrarna även av den totala bildtagningstiden. Vissa värden kräver en längre tid för att stabilisera sig medan det går snabbare för andra. Dessa tider är ännu inte standardiserade och det är därför svårt för sjukvårdspersonalen att optimera undersökningstiden, så att stråldosen till patienten hålls nere utan att kompromissa för mycket med bildernas kvalitet [14].

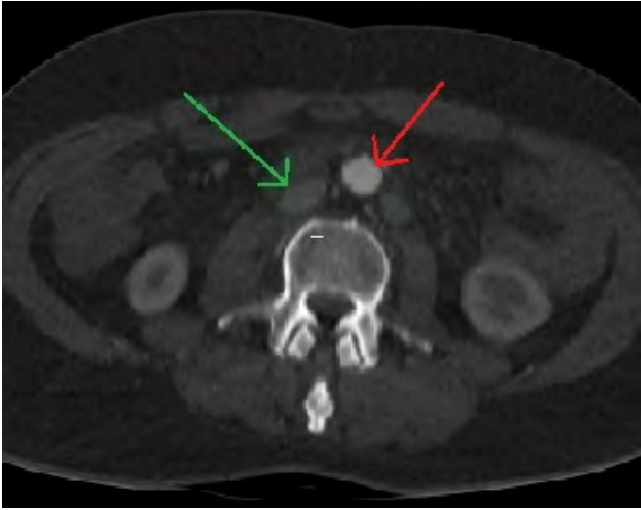
En annan begränsning är att om olika algoritmer används kan resultaten inte alltid jämföras med varandra, eftersom de behandlar parametrarna på olika sätt. De möjligheter som finns med CT-perfusion inom cancerdiagnostik har inte utvärderats tillräckligt mycket för att kunna ersätta de metoder som används inom det kliniska arbetet idag. För att i framtiden kunna introducera CT-perfusion som en undersökningsmetod för cancerpatienter finns det därför ett behov av mer forskning för att kunna standardisera metoden.

En del i detta är att skapa en större förståelse för och kunskap om hur beräkningen av perfusionen går till. Därför var syftet med detta arbete att studera de olika beräkningsalgoritmerna, med fokus på metoden Maximum Slope, för att i framtiden få en bättre cancersjukvård. Vi tar upp de tre vanligaste modellerna inom CT-perfusion och implementerar Maximum Slope med hjälp av en Matlab-kod. Vidare applicerar vi koden på ett verkligt patientfall och jämför med en kommersiellt tillgänglig mjukvara. Skillnader och likheter diskuteras för att skapa förståelse för hur algoritmen används.

II. DATA

För att knyta studien av de olika beräkningsmodellerna till det kliniska arbetet har verkliga CT-bilder från en cancerpatient använts. Bilderna samlades in som en del av ett studentprojekt under hösten 2013 vid SUS i Malmö, med hjälp av deras datortomograf Toshiba *Aquilion ONE/VISION Edition* [15]. Det dataset som fanns att tillgå bestod av bilder tagna vid 19 olika tidpunkter under en sammanlagd tid på ca en minut. Under de första 20 sekunderna togs en bild varannan sekund och bilden därefter togs 27,75 sekunder efter den första. Sedan togs en bild vid tiden 31,8 s och de fyra följande bilderna togs med tre sekunders mellanrum. De två sista bilderna togs vid 51,55 och 56,55 s. Vid varje mätillfälle togs 320 olika snittbilder som tillsammans täckte in ett 16 centimeter brett område av bukens nedre del. Utifrån dessa CT-bilder togs även perfusionsbilder fram med hjälp av Toshiba's programvara *Vitre Enterprise Suite*, som är den mjukvara som finns att tillgå på SUS i Malmö idag. Detta program använder sig av en algoritm som kallas Maximum Slope.

Patienten på bilderna var en 57 årig man med en känd malign tumör i sigmoideum, tjocktarmens sista del. Det fanns även indikationer på sekundär spridning till flera lymfknotor. De ordinarie CT-bilderna visade ett stort antal förstörade paraaortala lymfknotor. Perfusionsbilderna kunde också påvisa högt blodflöde i dessa vilket är ett tecken på att det rörde sig



Figur 1. Konventionell CT-bild. Den gröna pilen pekar på en patologisk lymfknota och den röda pekar på aortan.

om cancer och inte ofarliga cystor [15]. Figur 1 och 2 visar ett av de 320 snitten, där en utav de patologiska lymfknutorna tydligt syns vid de gröna pilarna. De röda pilarna pekar på aortan.

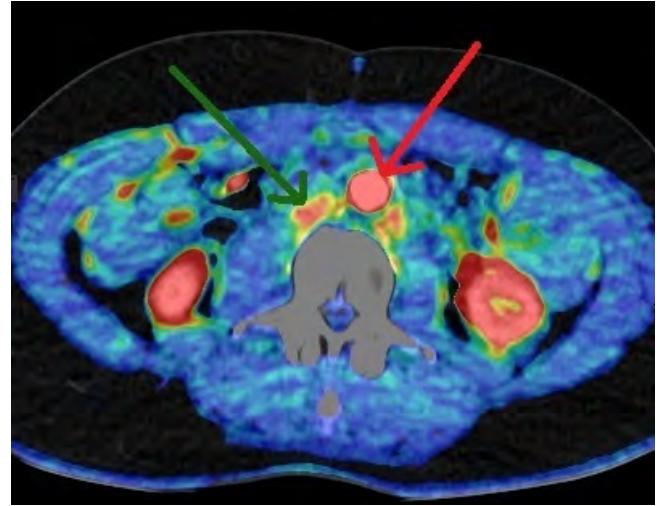
III. METOD

A. Bildtagning

Inledningsvis tas en vanlig CT-bild av patienten, en så kallad basbild, utan kontrastmedel. Denna används för att lokalisera tumören och välja ut den volym som ska användas vid resten av bildtagningen [2]. Därefter injiceras ett jodbaserat kontrastmedel intravenöst i patienten och då påbörjas den bildtagningsserien som kommer utgöra grunden för CT-perfusionen. Kontrastmedlet ökar absorptionen av röntgenstrålarna proportionellt mot jodkoncentrationen i blodet [4]. Det är önskvärt att använda ett kontrastmedel med hög jodkoncentration eftersom det leder till en större förstärkning av vävnaden i bilden, vilket är fördelaktigt vid perfusionsstudier [2].

Bildtagningsserien består av ett antal bilder som tas under en viss tid och dessa ger information om hur kontrastmedlet sprider sig i artärerna och den närliggande vävnaden [16]. Genom att subtrahera basbilden från övriga bilder erhålls data som endast beskriver förstärkningen i kroppen beroende på kontrastmedlet [4]. Skillnaden i dämpning av röntgenstrålningen med avseende på tiden kan visualiseras i så kallade tids-attenueringskurvor (time-attenuation-curves, TAC:s) [16]. Ett exempel på en sådan kurva ses i figur 3.

Det finns olika så kallade protokoll för hur injektionen och bildtagningen ska gå till. Parametrar som kan varieras är exempelvis mängden kontrastmedel som injiceras och tiden mellan bilderna i serien [8]. Eftersom den injicerade joden kan diffundera ut ur blodkärlen så kommer koncentrationen av kontrastmedlet i extracellulärvätskan att öka med tiden. Därför är det viktigt att alltid påbörja bildtagningen direkt efter injektionen, alternativt använda sig av matematiska modeller som kompenserar för detta fenomen [16].



Figur 2. Perfusionskarta framtagen med *Vitrea Enterprise Suite*. Den gröna pilen pekar på en patologisk lymfknota och den röda på aortan.

B. Beräkningsalgoritmer

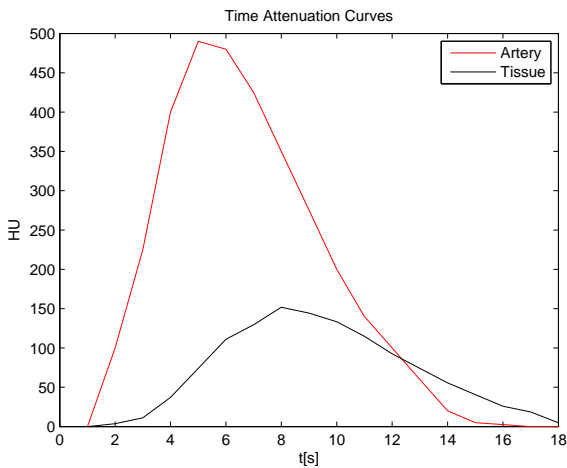
En viktig princip för att CT-perfusion ska fungera är antagandet att attenueringen i enheten Hounsfield Units (HU), som plottas i TAC:s, är proportionell mot koncentrationen kontrastmedel i vävnaden. Detta underlättar den kinetiska modelleringen av blodflödet [8]. Med hjälp av de tids-attenueringskurvor som skapas utifrån CT-bilderna så kan ett antal parametrar beräknas, som kan vara av intresse vid utvärdering av en tumörs tillväxt. Några exempel på parametrar som kan beräknas är blodflödet (BF), blodvolymen (BV), tiden det tar för kontrastmedlet att passera tumören (Mean Transit Time, MTT), diffusionen ut ur blodkärlen (Permeability-Surface Area Product, PS) och extraktionsandelen (Extraction Fraction, EF) för ett givet område (Region of Interest, ROI) [14]. Dessa parametrar finns sammanfattade i tabell II. Notera att enheten ml/min per 100 ml syftar på volymen blod som flödar genom 100 ml vävnad under en minut. Beräkningarna av parametrarnas värden kan göras med hjälp av olika modeller och de tre vanligaste är Maximum Slope, Patlak och Deconvolution. Olika algoritmer ger värden på olika parametrar.

Varje modell ger värden på olika parametrar och passar olika bra vid olika typer av undersökningar. Oavsett vilken beräkningsmetod som används krävs det input från både en artär och den intressanta vävnaden, det vill säga där det finns misstanke om patologiska förändringar.

I denna artikel ligger fokus på Maximum Slope, eftersom det är den metod som tillämpas för att skapa perfusionsbilder i *Vitrea Enterprise Suite*. Vilken beräkningsalgoritm som används tillsammans med undersökt kroppsdel bidrar till vilket protokoll som bör användas [8].

1) *Maximum Slope*: Maximum Slope eller en-compartment analys är en metod som ger möjlighet att beräkna blodflödet under en relativt kort skanningstid, jämfört med de övriga algoritmerna. Anledningen till att det räcker med en kort skanningstid är att bildtagningen kan avslutas redan när maximal koncentration av kontrastmedlet har uppnåtts i både artär

och tumör [8]. I det dataset som beskrivs i II sker detta efter ungefär 20 sekunder. Kvoten av den maximala lutningen



Figur 3. Exempel på en tids-attenueringskurva (TAC). Den svarta linjen i grafen visar dämpningen i vävnaden i enheten HU, över tid. Den röda visar dämpningen i artären.

av tids-attenueringskurvan för vävnaden och toppvärdet av attenueringen i artären ger värdet på perfusionen i enheten ml/min per 100 ml, se ekvation (1) [3].

$$BF = \frac{\left[\frac{dc_{voi}(t)}{dt} \right]_{max}}{[c_{art}(t)]_{max}} \quad (1)$$

Med en-compartment analys menas att det intravaskulära och det extravaskulära området ses som ett gemensamt och metoden baseras på Fick's lag. Det antas här att det inte finns något venöst utflöde vid tidpunkten då lutningen på TAC når sitt maximala värde. Detta antagande är giltigt i vissa fall eftersom det studerade tidsintervallet är så kort att endast en minimal mängd blod hinner lämna vävnaden. Ibland kan det dock finnas ett signifikant utflöde trots den korta tiden, vilket kan leda till en underskattning av blodflödet [8].

Fördelen med Maximum Slope-metoden är att den endast kräver en kort skanningstid. Ett direkt resultat av detta är minskad stråldos till patienten. Det är även positivt eftersom patienten förhoppningsvis kan hålla andan under hela tiden som skanningen sker. Då kan andningsrörelserna exkluderas i de flesta fall, vilket minskar artefakterna i bilden. Denna fördel är extra viktig då regioner som påverkas mycket av andning studeras [2].

Tabell II
PERFUSIONSPARAMETRAR

Parametrar	Enhet
Blodflöde (BF)	ml/min per 100 ml
Blodvolym (BV)	ml/100 ml
Mean Transit Time (MTT)	s
Permeability-Surface Area Product (PS)	ml/min per 100 ml
Extraction Fraction (EF)	ml/min per 100 ml

Nackdelen med Maximum Slope är att den är känslig för brus [2]. Anledningen till varför brus påverkar beräkningsme-

toden i så hög grad är att beräkningarna görs utifrån endast fyra olika bilder; basbilden, bilden med maximal arteriell attenuering och de två på varandra efterföljande bilder som visar den största attenueringsskillnaden i vävnaden. Om någon av de fyra bilderna är brusiga så påverkar det omedelbart det slutgiltiga perfusionsvärdet [4].

2) *Patlak*: Patlak, även kallat två-compartment analys, skiljer på det vaskulära och det extravaskulära området och tar hänsyn till utbytet mellan dem. Ytterligare antaganden som görs är att vätskorna i de båda områdena är väl blandade samt att hematokritnivån i stora blodkärl är lika hög som i kapillärerna [6]. Modellen kan ge en uppskattning av blodvolymen i mikrovaskulaturen, det vill säga kroppens minsta blodkärl, och extraktionsandelen (EF). EF benämns ibland även som överföringskonstanten, K^{trans} . Extraktionsandelen är förhållandet mellan flödet i mikrovaskulaturen och kapillärernas permeabilitet [2].

Patlak-modellen används med fördel på organ med komplex mikrocirkulation som till exempel njurar och mjälten, eftersom hänsyn tas till det utbyte som sker [8].

3) *Deconvolution*: Deconvolution-metoden baseras precis som de andra algoritmerna på kontrastmedlets tids-attenueringskurvor i artär och vävnad. Dessa kurvor används för att beräkna en teoretisk impulsrestfunktion (Impulse Residue Function, IRF). IRF visar hur andelen kontrastmedel som återstår i vävnaden varierar med tiden efter en arteriell bolusinjektion. Utifrån den teoretiska kurvan kan värden på BF, BV och MTT beräknas [8]. Blodflödet fås som den maximala höjden av IRF-kurvan, blodvolymen som arean under kurvan och Mean Transit Time är kvoten mellan arean och den maximala höjden [6].

En nackdel med Deconvolution är antagandet att kontrastmedlet inte diffunderar ut i interstitialvätskan, vilket kan leda till små fel eftersom det alltid sker ett visst läckage [8]. Enligt Petralia et al kan felen dock minimeras genom att endast studera bilder tagna inom en minut efter injektionen. Då fås ett maximalt fel på ungefär 15% [2].

C. Implementation av Maximum Slope

För att utvärdera hur Maximum Slope-algoritmen utför beräkningarna och på så sätt skapa förståelse för hur CT-perfusion fungerar, användes en fritt tillgänglig mjukvara som grund, *Segment v1.9 R2393* [17]. Programmet är Matlab-baserat och utvecklat för att analysera kardiovaskulära bilder av olika typer, så som MR-, CT- och SPECT-bilder. Genom att skriva en plugin-kod i Matlab utvecklades ett tillägg till programmet, för att möjliggöra beräkning av perfusion i tumörer utifrån CT-bilder. Eftersom *Segment* är ett engelskspråkigt program valdes engelska beteckningar även i plugin-koden. *Segment* tillsammans med koden fungerar så att bilderna laddas in och därefter markerar användaren manuellt två stycken Region Of Interests; en på artären och en på vävnaden som ska undersökas. Sedan körs plugin-koden och alla beräkningar utförs. *Vitrea Enterprise Suite*, Toshiba's programvara, fungerar på ett liknande sätt vad gäller användargränssnittet.

Till att börja med skapades ett digitalt fantom i Matlab, bestående av en artär, en ven och en bit tumörvävnad. Syftet var att modellera hur koncentrationen av kontrastmedlet,

därmed intensiteten i bilderna, varierar i de olika områdena. Som utgångspunkt för de tre intensitetsfunktionerna användes teoretisk data för typiska koncentrationskurvor från en artikel av Fieselmann et al [3]. Kurvornas intensitet varierades dock något för att tydligare kunna urskilja tumörvävnaden, se figur 3. Antalet bilder valdes till samma som de verkliga bilderna som fanns till vårt förfogande (se avsnitt II). Notera dock att tidsintervallen för enkelhetens skull sattes till en sekund mellan varje bild, till skillnad från det verkliga datasetet där tiderna varierade.

Fantomet användes sedan för att skriva en beräkningsfunktion i Matlab, baserad på Maximum Slope-modellen. Funktionen genererar grafer över kontrastmedelskoncentrationen i artären och den intressanta vävnaden. Den beräknar även medelperfusionen i vävnaden och artären samt skapar en perfusionskarta där olika områden i bilden har olika färg beroende på perfusionsvärdet. För att kunna göra beräkningarna skapades ett Gaussiskt filter, som har formen av en normalfördelningskurva och används för att filtrera vävnadens attenueringskurva för att göra den mer lik det kontinuerliga förlopp som äger rum i kroppen. Kurvan får annars en väldigt kantig form på grund av att det endast finns 19 mätpunkter och det blir då svårt att applicera Maximum Slope-metoden. Ekvation 2 beskriver filtret $f(x)$. Värdet på σ avgör hur utsmetat filtret blir och efter att ha testat några olika värden sattes det till 0,4, eftersom det gav önskvärd effekt. a normerar så att integralen av $f(x)$ blir ett.

$$f(x) = \frac{1}{a} \cdot e^{-\frac{x^2}{\sigma^2}} \quad (2)$$

Enligt teorin ska basbilden subtraheras från de övriga bilderna, för att endast studera kontrastmedlets och därmed blodets distribuering i vävnaden (se avsnitt III). De TAC:s som skapas av *Vitre Enterprise Suite* börjar inte i origo, vilket tyder på att basbilden inte har räknats bort. Efter kontakt med Toshiba europeiska huvudkontor i Nederländerna bekräftade de att denna teori stämde; ingen kompensation för basbilden görs. Därför gjordes två versioner av plugin-koden, en med och en utan basbildens inverkan.

Nästa steg var att titta på de verkliga CT-bilder som fanns att tillgå, se avsnitt II. Bilderna analyserades både med *Segment* och med *Vitre Enterprise Suite*. Eftersom datasetet bestod av ett väldigt stort antal bilder, 320 snitt vid 19 tidpunkter, valdes endast ett snitt att studera för att överhuvudtaget kunna ladda in bilderna i datorn som användes. Med hjälp av den kliniska handledaren för det här projektet valdes ett lämpligt snitt ut, där en förstora paraaortal lymfknuta kan urskiljas tydligt. Genom att använda beräkningskoden på de vanliga CT-bilderna och jämföra med resultaten som erhöles då perfusionen beräknades med hjälp av *Vitre Enterprise Suite*, kunde vissa slutsatser om programvarans metoder dras.

Vid arbetet med koden har ett antal antaganden gjorts. Till att börja med har det förutsatts att det finns ett linjärt samband mellan koncentrationen kontrastmedel och attenueringen mätt i HU. Detta är enligt García-Figueiras et al acceptabelt [8]. Ett ytterligare antagande är att det inte finns något venöst utflöde av kontrastmedlet under den tid som mätningarna görs. Detta görs alltid vid användning av Maximum Slope-metoden.

IV. RESULTAT

Med hjälp av vår kod har vi tagit fram ett antal olika bilder och grafer. Figur 6 visar hur vår tids-attenueringskurva ser ut efter kompensation för basbilden. Det visar sig genom att första värdet både för artären och vävnaden återfinns i origo. I figur 5 har basbilden inte subtraherats från de resterande bilderna och kurvorna börjar därför vid 50-60 HU. Denna bild kan jämföras med den vi tog fram med *Vitre Enterprise Suite*, figur 4.

De värden på blodflödet som syns i textrutorna i figur 5 och 6 motsvarar medelperfusionen i artärens respektive vävnadens ROI. Då basbilden subtraherades erhöles följande värden: 223,0 ml/min per 100 ml för vävnaden och 1037,0 ml/min per 100 ml för artären. När basbilden inte togs bort fick vi istället ut 201,5 ml/min per 100 ml för vävnaden och 936,8 ml/min per 100 ml för artären. De motsvarande värdena från *Vitre Enterprise Suite*, där basbilden inte är borttagen, var $172,0 \pm 5$ ml/min per 100 ml för vävnaden och $815,8 \pm 38$ ml/min per 100 ml för artären. Dessa värden finns sammanfattade i tabell III. Utan kompenserings för basbilden blev skillnaderna mellan de båda programmen cirka 17% och 15% för vävnaden respektive artären.

Figur 2 visar den perfusionskarta som vi har tagit fram med hjälp av *Vitre Enterprise Suite*. Vår egen perfusionskarta, figur 7, skiljer sig en hel del från denna. Figur 8 visar en inzoomad version av vår karta, med en annan skala än den i figur 7.

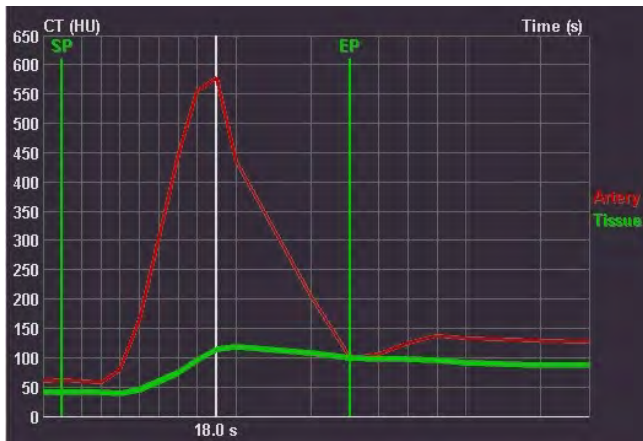
Tabell III
MEDELPERFUSION (BF)

Mjukvara	Vävnad (ml/min/100 ml)	Artär (ml/min/100 ml)
Plugin-kod till <i>Segment</i> (basbild subtraherad)	223,0	1037,0
Plugin-kod till <i>Segment</i> (basbild ej subtraherad)	201,5	936,8
<i>Vitre Enterprise Suite</i>	$172,0 \pm 5$	$815,8 \pm 38$

V. DISKUSSION

Vi har implementerat Maximum Slope-modellen för CT-perfusion och jämfört vårt resultat med en kommersiellt tillgänglig programvara. Målet var att försöka förstå och utvärdera hur metoden fungerar för att komma ett steg närmre möjligheten att införa denna användbara undersökningsmetod i det dagliga kliniska arbetet på onkologiavdelningen.

De värden på medelperfusionen (BF) som beräknats med vår kod, utan att basbilden subtraherats, ligger något högre än de som beräknats med *Vitre Enterprise Suite*, i genomsnitt 16%. Skillnaden är så pass liten att resultatet ändå kan anses vara lyckat. Eftersom vår kod genomgående ger högre värden tyder det på en konsekvent avvikelse som bör bero på en systematisk olikhet i de båda programmen. De olika tids-attenueringskurvorna kan ses i figur 5 och 4. Våra egna kurvor har överlag högre värden i alla punkter, även om de liknar varandra formmässigt. Detta tyder på att felet uppstår vid konstruktionen av kurvorna och inte beror på olikheter i algoritmen. Vi ser även att Toshiba TAC:s är mindre kantiga,



Figur 4. TAC från *Vitrea Enterprise Suite*. Den gröna linjen i grafen visar dämpningen i vävnaden i enheten HU, över tid. Den röda visar dämpningen i artären.

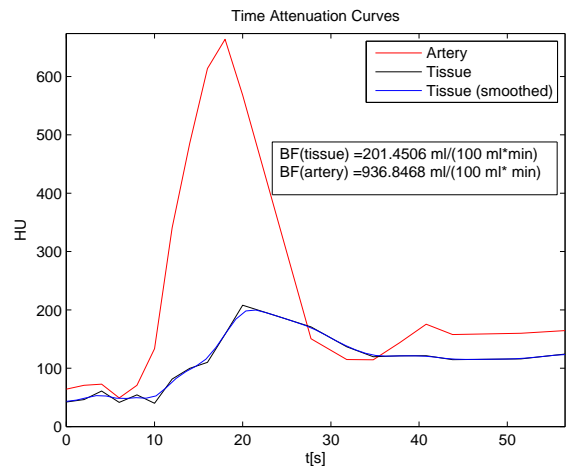
det vill säga mer utsmetade, vilket innebär att ett filter med annorlunda utseende troligtvis har använts. När vi testade att öka σ för att försöka efterlikna kurvorna i figur 4 närmade sig medelperfusions värdena som erhöles med *Vitrea Enterprise Suite*. Anledningen till att vi inte smetade våra kurvor mer än vi gjorde ursprungligen var att maxvärdena då skars av vilket bör ge en felaktig bild av verkligheten, det vill säga inkorrekta perfusionsvärden.

En förklaring till att kurvorna får olika värden från de olika programmen kan vara att användaren manuellt ritat in de två Region Of Interests som krävs. Det är därför svårt att jämföra även samma bilder programmen emellan om de inneslutna pixlarna inte markeras ut exakt likadant. Våra ROI är placerade någonstans mitt i aortan respektive lymfknutan och detta kan därför utgöra en felkälla.

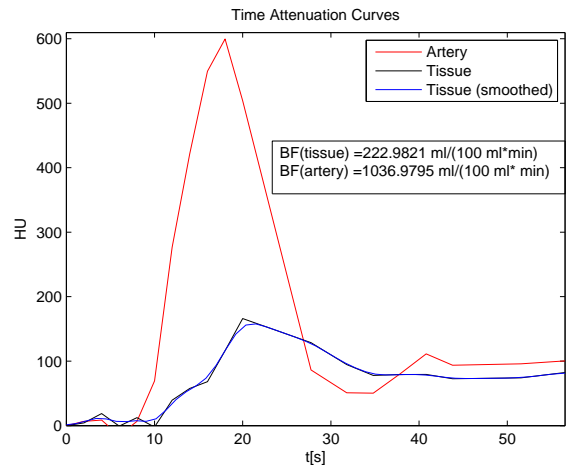
Det finns ytterligare ett par begränsningar med vår kod. Den mest påtagliga är att vi inte utför någon rörelsekorrektion för patientens andning. Det är en förklaring till att vår perfusionskarta (figur 7) ser väldigt annorlunda ut jämfört med den som är framtagen med Toshiba's programvara (figur 2). Det problem som uppkommer om ingen kompensation för andningsrörelserna görs är att det uppstår stora differenser i attenueringen i de områden som rör på sig, vilket leder till att programmet tolkar det som hög perfusion.

I figur 7 visar det sig som ett rött och ett turkost område vid bukens ovansida. Även skalan får fel proportioner eftersom värdena i dessa områden är extremt höga vilket leder till att resten av bilden får liknande färg. Detta fenomen är anledningen till att den patologiska lymfknutan blir nästintill osynlig i bilden. I den inzoomade versionen (figur 8) är skalan annorlunda. Det beror på att de områden som rör sig mest och därmed felaktigt visar högst värde på perfusionen är exkluderade ur bilden. Detta gör att den patologiska vävnaden framträder något mer.

Vad gäller den medelperfusion som beräknas inom ett visst ROI skulle en mer primitiv rörelsekorrektion kunna göras genom att flytta ROI manuellt så att de ligger rätt vid varje tidpunkt. Detta skulle dock inte påverka perfusionskartans utseende, där beräkningarna görs i varje pixel för sig. I patientfallet som låg till grund för detta arbete bibehålls tumörens



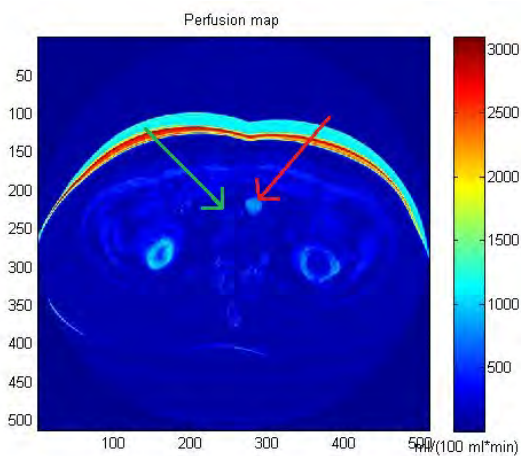
Figur 5. TAC framtagen med vår kod, basbilden inte subtraherad. Den svarta linjen i grafen visar dämpningen i vävnaden i enheten HU, över tid. Den röda visar dämpningen i artären och den blåa utgör den filtrerade vävnadskurvan. BF(tissue) och BF(artery) är perfusionsmedelvärden för respektive ROI.



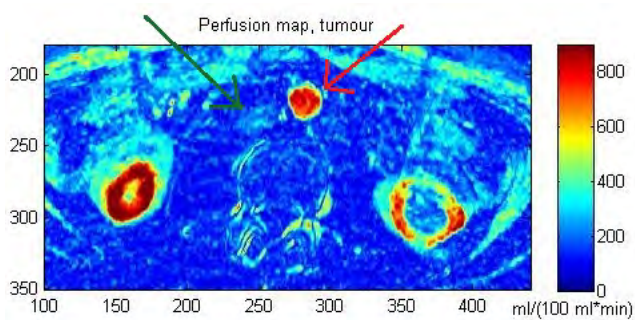
Figur 6. TAC framtagen med vår kod, basbilden subtraherad. Den svarta linjen i grafen visar dämpningen i vävnaden i enheten HU, över tid. Den röda visar dämpningen i artären och den blåa utgör den filtrerade vävnadskurvan. BF(tissue) och BF(artery) är perfusionsmedelvärden för respektive ROI.

och artärens position i princip under hela bildtagningen, varpå vi fann att denna korrektionsmetod inte påverkade resultatet nämnvärt. Om tidsramen för det här projektet inte hade varit så begränsad hade implementation av rörelsekorrektion varit nästa steg i arbetet.

Ännu en begränsning är det faktum att vi endast hade tillgång till ett dataset från en patient. Vid projektets uppstart fanns en förhoppning om att kunna analysera fler patientbilder från Dahlbecks arbete [15] men tyvärr var dessa försvunna ur den databas som finns på SUS. Om vi hade haft tillgång till fler bilder hade det inneburit en större grund att stå på när det gäller resultatvalidering. Det är svårt att dra generella slutsatser från en enda jämförelse. Ett annat sätt att skapa större underlag på skulle vara att testa vår fantombild i *Vitrea Enterprise Suite* och jämföra resultatet med de uppsatta värdena.



Figur 7. Perfusionskarta framtagen med vår kod, basbilden inte subtraherad. Den gröna pilen pekar på en patologisk lymfknota och den röda pekar på aortan.



Figur 8. Inzoomad perfusionskarta framtagen med vår kod, basbilden inte subtraherad. Den gröna pilen pekar på en patologisk lymfknota och den röda pekar på aortan.

Vi använde oss endast av *Vitrea Enterprise Suite* vid ett tillfälle. Vi är alltså inga vana användare men vi hann ändå få en uppfattning om programmets utformning och funktion. När värdet på medelperfusionen beräknats visades det utan enhet. Eftersom vi visste att programvaran i dagsläget endast använder sig av Maximum Slope-metoden kunde vi dra slutsatsen att detta värde motsvarade blodflödet. För en icke insatt person kan detta dock vara svårt att veta. Vi tog kontakt med Toshiba och fick bekräftat att det är blodflödet som beräknas, i enheten ml/min per 100 ml. Det hade varit önskvärt att programvaran var tydligare med detta, med tanke på att det finns flera olika perfusionsparametrar med olika enheter (se tabell II). En annan tveksamhet med programmet är att de inte subtraherar basbilden från övriga bilder, vilket bör göras enligt teorin. Vi har ingen förklaring till detta men vårt intryck är att programmet inte är tillräckligt validerat, vilket är en förutsättning för att det ska vara användarvänligt.

CT-perfusion utsätter generellt patienten för högre stråldoser än en konventionell CT-undersökning, eftersom det krävs ett större antal bilder och därmed längre exponeringstid. De resultat som kan uppnås med metoden väger dock upp för detta i många fall. Patienterna som undersöks är ofta svårt

sjuka och därför överväger de stora möjligheterna risken. Med CT-perfusion är chansen större att patienten får rätt behandling i tid och därmed överlever längre, eller i bästa fall tillfrisknar helt. Givetvis är det alltid viktigt att försöka hålla stråldosen så låg som möjligt utan att kompromissa för mycket med bildkvaliteten. Som vi har nämnt tidigare kräver olika parametrar och olika algoritmer varierande skanningstid vilket också innebär en varierande stråldos.

För att i större utsträckning få ut CT-perfusion på klinikerna tror vi att det krävs viss ansträngning från flera håll. Mjukvarutvecklarna behöver samarbeta för att få till en standard som gör att resultaten kan jämföras med varandra. Det är viktigt att forskningen tar ett steg framåt mot att skapa riktlinjer och tydligare bevis för vilket protokoll och vilken algoritm som ska användas när, samt hur resultaten ska tolkas. Det krävs även mer utbildning av läkare och övrig sjukvårdspersonal kring hur metoden ska tillämpas. För att detta ska bli möjligt är det en nödvändighet att sjukhusledningarna runt om i landet inser möjligheterna med CT-perfusion för att de ska vilja finansiera.

A. Hållbar utveckling

Vi tror att det finns en stor samhällsekonomisk vinning i att använda CT-perfusion inom onkologi. Dels för att det blir möjligt att upptäcka cancerfall tidigare och dels för att behandlingar som inte ger tillräcklig effekt kan påträffas snabbare, vilket förhindrar att det spenderas pengar på läkemedel som inte har någon verkan. Detta är genomförbart utan att någon ny materiell utrustning krävs, vilket innebär att det inte blir någon ökad miljöpåverkan. Om det dessutom tas fram en programvara som är kompatibel med CT-utrustning från många olika tillverkare så kan belastningen på vårdpersonalen minimeras, eftersom de bara behöver lära sig ett nytt arbetssätt. Liknande förenklingar för personalen är ett sätt att skapa en god arbetsmiljö vilket i sin tur kan leda till förbättrad sjukvård.

VI. SLUTSATSER

Detta projekt har lett till insikten att CT-perfusion i teorin är ett användbart verktyg i det onkologiska arbetet. Dock finns det en del hinder att överkomma innan detta kan bli en allmänt vedertagen metod inom sjukvården. Eftersom det finns många olika perfusionsparametrar återstår det fortfarande att rätta ut frågetecknen kring hur de på bästa sätt tas fram och tolkas och i vilka situationer respektive passar bäst.

VII. EFTERORD

Tack till Einar Heiberg för all teknisk hjälp med koden, för att vi har fått använda ditt program och för att du har tagit dig tid att handleda oss. Vi vill också tacka vår kliniska handledare Peter Leander för att du gav oss idén till projektet och delade med dig av din kunskap. Till sist vill vi tacka Roy Verlaan på Toshiba som har svarat på våra mail.

Författarna av denna artikel har genomfört allt arbete tillsammans.

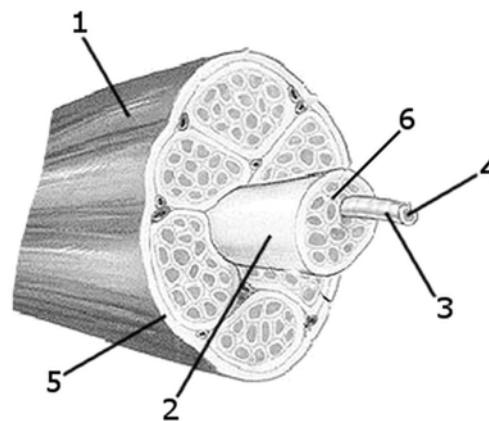
REFERENSER

- [1] O. Bergman, G. Hont, E. Johansson, *Cancer i siffror 2013*, Socialstyrelsen, 2013.
- [2] G. Petralia, L. Preda, G. D'Andrea, S. Viotti, L. Bonello, R. De Filippi, M. Bellomi, *CT Perfusion in Solid-Body Tumours. Part I: Technical Issues*, La Radiologia Medica, volym 115, nummer 6, september 2010.
- [3] A. Fieselmann, M. Kowarschik, A. Ganguly, J. Hornegger and R. Fahrig, *Deconvolution-Based CT and MR Brain Perfusion Measurement: Theoretical Model Revisited and Practical Implementation Details*, International Journal of Biomedical Imaging, volym 2011.
- [4] K A. Miles, M R. Griffiths, *Perfusion CT: A Worthwhile Enhancement?*, The British Journal of Radiology, volym 76, nummer 904, april 2003.
- [5] N. Jonsson, J. Malmquist, K. Söderlind Leifler, *Angiogenes*, Nationalencyklopedin, april 2014.
- [6] K A. Miles, C. Charnsangavej, F T. Lee, E K. Fishman, K. Horton, T-Y. Lee, *Application of CT in the Investigation of Angiogenesis in Oncology*, Academic Radiology, volym 7, nummer 10, oktober 2000.
- [7] J M. Provenzale, *Imaging of Angiogenesis: Clinical Techniques and Novel Imaging Methods*, American Journal of Roentgenology, nummer 188, januari 2007.
- [8] R. García-Figueiras, V. J. Goh, A. R. Padhani, S. Baleato-González, M. Garrido, L. León and A. Gómez-Caamaño, *CT Perfusion in Oncologic Imaging: A Useful Tool?*, American Journal of Roentgenology, volym 200, nummer 1, januari 2013.
- [9] L. Ash, T N. Teknos, D. Gandhi, S. Patel, S K. Mukherji, *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: CT Perfusion Can Help Noninvasively Predict Intratumoral Microvessel Density*, Radiology, volym 251, nummer 2, maj 2009.
- [10] G. d'Assignies, A. Couvelard, S. Bahrami, M-P. Vullierme, P. Hammel, O. Hentic, A. Sauvanet, P. Bedossa, P. Ruzsiewicz, V. Vilgrain, *Pancreatic Endocrine Tumors: Tumor Blood Flow Assesed with Perfusion CT Reflects Angiogenesis and Correlates with Prognostic Factors*, Radiology, volym 250, nummer 2, februari 2009.
- [11] Q. Xie, J. Wu, Y. Tang, Y. Dou, S. Hao, F. Xu, X. Feng, Z. Liang, *Whole Organ CT Perfusion of the Pancreas: Impact of Iterative Reconstruction on Image Quality, Perfusion Parameters and Radiation Dose in 256-slice CT - Preliminary Findings*, PLOS ONE, volym 8, nummer 11, november 2013.
- [12] J. J. Hermans, *Whole Organ Perfusion of the Pancreas Using Aquilion ONE*, Radboud University Medical Center Nijmegen, Nederländerna, maj 2013.
- [13] M. Lundsgaard Hansen, R. Norling, C. Lauridsen, E. Fallentin, L. Bæksgaard, K. Fuglsang Kofoed, L B. Svendsen, M. Bachmann Nielsen, *Computed Tomography (CT) Perfusion in Abdominal Cancer: Technical Aspects*, Diagnostics, volym 3, 2013.
- [14] C. S. Ng, B. P. Hobbs, A. G. Chandler, E. F. Anderson, D. H. Herron, H. Charnsangavej and J. Yao, *Metastases to the Liver from Neuroendocrine Tumors: Effect of Duration of Scan Acquisition on CT Perfusion Values*, Radiology, volym 269, nummer 3, december 2013.
- [15] E. Dahlbeck, *Perfusion Measurements with DCE-CT, a Review, Pilot Testing and Future Feasibility at SUS Malmö*, Lunds Universitet, Medicinska fakulteten, 2013.
- [16] C. Valdiviezo, M. Ambrose, V. Mehra, A.C. Lardo, J.A.C. Lima, R.T. George, *Quantitative and Qualitative Analysis and Interpretation of CT Perfusion Imaging*, Journal of Nuclear Cardiology, volym 17, nummer 6, november/december 2010.
- [17] E. Heiberg, J. Sjögren, M. Ugander, M. Carlsson, H. Engblom and H. Arheden, *Design and Validation of Segment - a Freely Available Software for Cardiovascular Image Analysis*, BMC Medical Imaging, 10:1, 2010.

Effekten av terapeutiskt ultraljud på diffusion i hälsena in vitro

Axel Happstadius (BME-11), Johan Isaksson (BME-11)

Sammanfattning—Alla människor löper minst 6 % risk att drabbas av en hälsenskada under sin livstid. Denna risk ökar vid en aktiv livsstil och allra vanligast är det att medelålders män drabbas. Läkning- och rehabiliteringstiden för en sådan skada kan vara upp till ett år eller mer. För att minimera denna period är det viktigt att optimala behandlingsmetoder används. En av behandlingarna som används idag är terapeutiskt ultraljud, men det råder osäkerhet kring dess effektivitet. Syftet med den här studien var att utveckla, och pröva, en metod för att mäta om ultraljudsbestrålning har en påverkan på diffusionen i hälsenor in vitro. Detta gjordes genom att med olika ultraljudsgivare bestråla hälsenebitar från grisar i en färglösning för att undersöka en eventuell effekt. Ultraljudet skulle mekaniskt och termiskt kunna inducera en ökad diffusion, vilket skulle kunna påskynda tillförseln av exempelvis näringsämnen och på så sätt stimulera läkningsprocessen. Studien påvisar starkt en ökad diffusion vid fokuserad ultraljudsbestrålning, vilket är en indikation på att terapeutiskt ultraljud kan ha potential som en behandlingsmetod för hälsenskador.



Figur 1. Skiss över hälsenas struktur: 1. Hälsena. 2. Tertiärt fiberknippe. 3. Sekundärt fiberknippe. 4. Primärt fiberknippe. 5. Paratenon. 6. Endotenon. Redigerad bild [9], ursprungligen hämtad från Wikipedia [10].

I. INTRODUKTION

OLIKA typer av hälsenskador är mycket vanliga, mer än 200 000 skador i sportsammanhang rapporterades år 2002 i USA och uppemot 70 000 utav de skadade tvingades till uppehåll i minst en månad [1]. Hälsenskador är den vanligaste typen av skador som drabbar idrottare och motionärer som löper mycket [2]. Även inaktiva människor riskerar att drabbas av hälsenebesvär, ungefär 6 % av alla inaktiva drabbas någon gång [3]. Risken att drabbas av hälsenskador ökar med träning, framförallt är risken hög då träningsintensiteten höjs kraftigt. Medelålders män är de som oftast drabbas [3]. Beroende på hur allvarlig skadan är kan behandling och rehabilitering pågå i upp till ett år [4], men genom att effektivisera behandlingen kan skadeperioden kortas ner. Dagens metoder för behandling av dessa problem skiljer sig från olika avdelningar och kliniker, och många av de metoder som faktiskt används har inte några kliniska studier som entydigt stödjer dem. En av dessa metoder är terapeutiskt ultraljud men även kring detta råder det vissa tveksamheter om dess effekter på läkningen, däremot finns det belägg för att det bör finnas positiva effekter.

Inlämnat den 4 juni 2014

E-post: axel.happstadius.687@student.lu.se
johan.isaksson.690@student.lu.se

Teknisk handledare: Tomas Jansson, Medicinsk Teknik, Lunds Universitet

Kliniska handledare: Stig Wiinberg, Innovator Skåne
Nils Gunnar Holmer, Medicinsk Teknik, Lunds
Universitet

A. Hälsenans anatomi och fysiologi

Hälsenan är den största och starkaste senan i människokroppen [5]. Den fäster den distala änden av inre och yttre vadmuskeln med hälbenet via fotsulemuskeln och möjliggör nedåtböjning av foten [6]. Hälsenan delas upp i den omgivande vävnaden (paratenon, mesotenon och epitenon) [7], endotenon och ett antal tertiära fiberknippen [8]. De tertiära fiberknippen består av sekundära (även kallat fasciklar) respektive primära (subfasciklar) fiberknippen, som i sin tur består av kollagenfibrer, se Figur 1. Kollagenfibrerna i senor består till största del av kollagen typ I [11]. Fibrerna är i huvudsak orienterade longitudinellt med senan för att maximera draghållfastheten, men fibrerna vrider sig också transversellt och horisontellt. Detta ökar motståndskraften även mot horisontella och transversella krafter, samt rotationskrafter. Paratenon, mesotenon, epitenon samt endotenon – vävnaden mellan kollagenfibrerna, fiberknippena samt fasciklarna – består av lucker bindväv och förser senan med stabilitet, tillåter rörelse mellan fibrerna och möjliggör att nerver, blod- och lymfkärl när djupare delar av senan [8]. Vaskulariteten för hälsenan är relativt låg gentemot till exempel muskler och den varierar även över senan själv. Som exempel finns ett område 4 cm över hälbenet med betydligt lägre vaskularitet än senan i övrigt [12] [13].

B. Skada och läkning

Att en sena överanvänts innebär att en repeterad sträckning av senan (mellan 4–8 % av dess längd) skett så att senan

inte kan utstå mer spänning utan att en skada uppkommer [14]. Kollagenfibrerna i senan har då börjat denatureras och korslänkar i dem har brutits vilket orsakar inflammation, ödem och smärta. Om hälsenan inte hinner repareras innan ytterligare sträckningar kan en partiell eller fullständig ruptur uppkomma [15]. Rupturer kan också uppkomma vid kraftiga stötar, exempelvis då muskeln kontraherar snabbt mot en överbelastning eller när benet eller foten passivt rör sig kraftigt mot en stark muskelkontraktion [16].

Läkningen av en skadad hälsena sker antingen genom regeneration, ärrbildning eller en kombination av dessa [17]. Strukturellt och funktionellt är en regenerering av vävnaden betydligt bättre än ärrbildning. Dessvärre innebär den låga vaskulariteten, syresättningen och mängden näringsämnen att ärrbildning sker oftare än just regeneration i senor. Det medför att den läkta senan kan komma att ha sämre mekaniska egenskaper än den hade innan skadan [12]. Dessutom uppkommer ofta en rekyl hos fibrerna vid en ruptur, som i kombination med att de går av i olika lägen resulterar i ett trassligt nystan som kan interferera med kringliggande vaskulatur vilket försvårar läkningen ytterligare [18] [19].

Läkningsprocessen består av tre faser: inflammationsfasen, proliferationsfasen samt mognads- och remodeleringsfasen. Omedelbart efter skadan påbörjas inflammationsfasen. Blödningen från skadan stimulerar blodplättar i området som i sin tur stimulerar koagulering och ansamling av makrofager, leukocyter och monocytter [4]. Inflammationsfasen pågår mellan fem och sju dagar. När restprodukterna från skadan är eliminerade påbörjas proliferationsfasen. Makrofagerna och blodplättarna utsöndrar tillväxtfaktorer som gör att fibroblaster, myofibroblaster och endotelceller migrerar till området [20]. Dessa bildar granulationsvävnad – en kombination av nybildad extracellulär matrix, kapillärer, fibroblaster och myofibroblaster. I proliferationsfasen producerar fibroblasterna ämnen till det extracellulära matrixet samt typ III-kollagen. Typ III-kollagen har färre korslänkar, och är därmed svagare, än typ I-kollagen som oskadade senor till största del består av [11]. 12–14 dagar efter skadan börjar typ III-kollagenet att bytas ut mot typ I-kollagen [17], vilket alltså gör granulationsvävnaden och äret starkare. Detta pågår i ungefär en vecka. Mognads- och remodeleringsfasen varar därefter i upp till ett år eller mer [4]. Äret blir tätare då fibroblaster, myofibroblaster, makrofager och kapillärer försvinner från området och det extracellulära matrixet minskar i vätskemängd. Den största delen av kollagenet omvandlas till typ I och styrkan i senan ökar därav. Dock kan draghållfastheten i den färdigläkta senan vara upp till 30 % mindre än den ursprungliga, beroende på ofullständig distribution av typ I-kollagen, bristfälligt arrangemang av fibrerna samt innehåll av DNA, vatten och andra ämnen.

Det finns ett stort antal ämnen som påverkar och tar del i läkningsprocessen. Många av dessa sekreras av de celler som migrerar till det skadade området under de olika läkningsfaserna. Förutom att bilda koagel sekreras till exempel trombocyter bland annat tillväxtfaktorn PDGF (Platelet Derived Growth Factor), som stimulerar proteinproduktion och reglerar andra tillväxtfaktorer [21] [22], och fosfolipider, som stimulerar ytterligare koagulering [4]. Trombocyter

tillverkar också, tillsammans med mastceller och granulära leukocyter, histamin som inducerar vasodilation och ökad vaskulär permeabilitet. Som sista exempel tillverkar makrofager tillväxthormonet TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) som stimulerar celledelning och kollagenbildning [23] [24].

Det finns även ämnen som inte sekreras lokalt, utan når det skadade området via blodtillförseln. Dessa ämnen är speciellt relevanta på grund av den låga cirkulationen hos senor. Syre, glukos och kalcium är mycket viktiga för aktiviteten hos celler. Andra exempel är vatten, som behövs för att tillåta proteoglykaner och glukosaminoglykaner i grundsubstansen att ge stadga åt kollagenet [11], samt fibrin och fibronectin som bildar korslänkar med kollagen vilket håller tillbaka lokal blödning och ökar draghållfastheten hos den skadade senan [25] [26].

C. Effekter av terapeutiskt ultraljud

Terapeutiskt ultraljud är en av de behandlingsmetoder som används vid hälseneskador. Det finns ett antal rapporter om vilken effekt denna behandling har på skadad vävnad i senor och hälsenor. Vissa rapporter säger att terapeutiskt ultraljud har en positiv effekt om det används under inflammationsstadiet och påstår att mikrovaskulariteten, fibroblastproduktionen och energiabsorptionskapaciteten hos senor förbättras, vilket påskyndar läkningen [27]. Andra rapporter säger att ingen positiv effekt kan påvisas [28].

Effekter av terapeutiskt ultraljud delas upp i termiska och mekaniska effekter, det är dock sällan, om någonsin, som de verkar individuellt utan det sker oftast genom en kombination av dem [29]. De termiska effekterna uppstår till följd av att mekanisk energi från ultraljudsvågorna absorberas av vävnaden och omvandlas till värme. Hur stor uppvärmningen blir beror på ultraljudsintensiteten samt vävnadens densitet och värmekapacitet [30]. Då vävnad värms upp leder detta till ett ökat blodflöde eftersom kroppen strävar efter homeostas, därmed ökas även tillförseln av nyttoämnen.

De mekaniska effekterna kan delas in i kavitation och akustisk strömning. Vid kavitation bildas gasfyllda kärnor som kan övergå till bubblor. Dessa bubblor kan antingen vara stabila eller transienta. Stabil kavitation innebär att bubblorna oscillerar med det akustiska fältet från ultraljudet medan transient kavitation innebär att bubblorna oscillerar okontrollerat och slutligen sprängs [31]. Det finns även två typer av akustisk strömning: bulkströmning och mikroströmning. Bulkströmning är en endimensionell vätskerörelse till följd av ultraljudsutbredningen. Bulkströmning skulle kunna öka flödet till hälsenan och på så sätt även tillförseln av exempelvis näringsämnen. Mikroströmning uppkommer vid stabil kavitation och har tillräckligt stor mekanisk kraft för att förändra membranpermeabilitet hos celler [29]. Till följd av denna förändring skulle membrantransporten kunna påskyndas och därmed öka tillförseln av ämnen som kan påskynda läkningsprocessen. Ett stort tvivel till om mikroströmning faktiskt kan inträffa är att det endast uppkommer efter, eller tillsammans med, kavitation. Det finns nämligen studier som påvisar att kavitation uppträder *in vivo* [31] [32] men det råder tveksamhet till om detta faktiskt stämmer då resultaten inte

har kunnat återskapas [29]. Det är även viktigt att beakta de negativa effekter som kan uppkomma till följd av kavitation, främst transient kavitation som kan förstöra vävnad då bubb-lorna sprängs.

Det finns också andra påvisade effekter ultraljud kan inducera, såsom ett ökat upptag av kalcium hos fibroblaster *in vitro* vilket kan leda till en ökad kollagenproduktion och celledelning [33]. Mikroströmning har också visat sig att bland annat inducera en ökad töjbarhet hos senan, tillväxtfaktorproduktion och fibroblastmobilitet [34].

D. Syfte

Vi har i den här studien undersökt huruvida bestrålning med ultraljud kan öka ämnesdiffusionen *in vitro* in i hälsenan med hjälp av dess mekaniska och termiska effekter. En ökad blod-cirkulation och diffusion i och kring det skadade området bör öka tillgången av celler, trombocyter och de andra ämnen som ingår i läkningsprocessen, samt ge en snabbare eliminering av skadade celler och andra restprodukter. Detta bör i sin tur påskynda och förbättra läkningen eftersom hälsenas relativt låga vaskularitet, som ovan nämnt, i vanliga fall begränsar dess läkningsförmåga. I fall en ökning av diffusion *in vitro* med hjälp av terapeutiskt ultraljud kan påvisas skulle detta vara en indikation på att en positiv effekt kan vara möjlig även *in vivo*.

I studien används två metoder för att påvisa ultraljudsinducerad diffusionsändring. Resultatet samt de olika metodernas för- och nackdelar redovisas och diskuteras. Dessutom återfinns en mindre analys om ämnet ur perspektivet hållbar utveckling.

II. METOD

Information som går att finna om metoder för att mäta diffusion i senor *in vitro* är mycket knapphändig. Därför har mycket tid lagts och många pilotförsök utförts för att komma fram till en metod som erhåller fullgoda, kvantitativa värden.

Grundkonceptet i båda metoderna var att undersöka diffusionen i en hälsena, både med och utan ultraljudsstimulans, genom att placera en hälsenebit i en rumstempererad färglösning och sedan undersöka ett tvärsnitt utav det. Uppställningen syns i Figur 1. Färglösningen som användes bestod av bläck (färgämne, vatten, glykogen, fungicid) och destillerat vatten i olika koncentrationer. I samtliga försök användes hälsenor från grisar, eftersom de har en tacksam storlek att undersöka och är relativt lika hälsenor från människor. Bitarna skars med skalpell i storlekar om 1,0–1,2 cm om inget annat anges. Små skillnader i bläckkoncentrationen mellan olika försök (0–0,2%) som inte förklaras beror på oförsiktighet vid blandningen. Skillnaderna bör inte ha spelat någon roll eftersom koncentrationen var konstant genom försöken och inga försöksresultat baserades på tidigare försök.

A. Metod 1

I dessa försök placerades hälsenebitarna i en färglösning, sedan ultraljudsbestrålades de med en ofokuserad ultraljudsgivare och jämfördes med en icke-bestrålad kontrollgrupp. Ultraljudsgivaren var tillverkad på Lunds Tekniska Högskola vid

institutionen för Biomedicinsk teknik. Pilotförsöken utfördes för att hitta en fungerande försöksupställning och undersökningsmetod, komma fram till rimliga exponeringstider och koncentrationer av färglösningen samt undersöka eventuella temperaturskillnader ultraljudet gav upphov till. Ett försök utfördes också med hjälp av resultaten från dessa pilotförsök.

I de försök där ultraljudsgivaren användes kopplades den till en funktionsgenerator, TTI TG1010, som genererade sinusvågor med frekvensen 1,0 MHz och spänningen 10 V peak-to-peak om inget annat anges. Mikroskopet som användes var Nikon CP-S och mikroskopskameran som användes var Edmund Optics EO-2112C. Bilderna togs i programmet Ueye Cockpit v. 4.4. En ljuskälla, Schott KL 1500 LCD, användes för att kunna kontrollera belysningen under bildtagningen.

1) **Kalibrering av ultraljudsgivaren:** Ultraljudsgivaren undersöktes för att bestämma vid vilken frekvens den fungerade optimalt. Detta gjordes genom att koppla funktionsgeneratoren till ultraljudsgivaren och ett oscilloskop, Tektronix TDS 210. Ultraljudsgivaren sänktes ner i en vattenbägare med en ultraljudsdämpare i botten. Peak-to-peak-spänningen från funktionsgeneratoren sattes till 5 V. Därefter ändrades frekvensen hos signalen stegvis med 100 kHz från 200 kHz upp till 2,0 MHz och förändringen i spänningens amplitud iaktogs på oscilloskopet. Då det konstaterats kring vilken frekvens som amplituden var lägst, alltså där ultraljudsgivaren fungerar bäst, ändrades frekvensen med mindre steg (10 kHz inkrement) för att bestämma dess optimala frekvens.

2) **Pilotförsök 1:** En hälsena delades i fyra bitar om 2–3 cm. Två färglösningar preparerades, en plastbägare med 1,0 % bläck och en glasbägare med 0,70 % bläck. Två bläckkoncentrationer användes för att undersöka skillnadens påverkan på diffusionen. Två hälsenebitar placerades i respektive bägare för att undersöka om färglösningen kunde tränga in i dem. En hälsenebit från vardera färglösning togs upp efter 6,5 timmar, och de resterande bitarna togs upp efter 9,8 timmar. När alla bitarna tagits upp skars tvärsnitt från varje bit och dessa undersöktes visuellt utan hjälpmedel.

3) **Pilotförsök 2:** I detta försök användes hälsenebitar som förvarats ett halvt dygn i kylskåp. En färglösning med 0,40 % bläck hällades i en glasbägare och i en plastbägare med en ultraljudsdämpare liggandes på botten. Bläckkoncentrationen valdes för att säkerställa hälsenebitens position på ultraljudsdämparen. Ultraljudsgivaren fästes till ett stativ och sänktes ned i plastbägaren till ungefär 2 cm över ultraljudsdämparen. En hälsenebit placerades på ultraljudsdämparen rakt under ultraljudsgivaren, och därefter bestrålades hälsenebiten med ultraljud (sinussignal med 8,5 V peak-to-peak och frekvensen 1,0 MHz). En annan hälsenebit placerades i glasbägaren. De båda bitarna togs upp efter 10 minuter och tvärsnitt skars med skalpell. Försök till att urskilja skillnad mellan den icke-bestrålade och den bestrålade biten gjordes utan hjälpmedel.

4) **Pilotförsök 3:** Färglösning med 0,33 % bläck blandades i en plastbägare med en ultraljudsdämpare på botten. En hälsenebit placerades på ultraljudsdämparen ungefär 2 mm under ultraljudsgivaren. Temperaturen mättes innan ultraljudsbestrålningen inleddes och sedan bestrålades hälsenan i 10 minuter. Hälsenebiten togs upp och tvärsnittet placerades i mik-

roskopet. Med belysning ovanifrån togs bilder på tvärsnittet med mikroskopkameran för att undersöka möjligheterna till en bildanalys. Lösningen bestrålades med ultraljud i ytterligare 30 minuter för att undersöka eventuell värmeutveckling.

5) **Pilotförsök 4:** En hälsenebit placerades i en färglösning med 2,0 % bläck. Bläckkoncentrationen ökades från tidigare försök för att undersöka om detta kunde förenkla diffusionsmätningen. Efter 80 minuter togs hälsenebiten upp och dess tvärsnitt placerades i mikroskopet med belysning ovanifrån. Bilder togs med mikroskopkameran. Dessa analyserades sedan för att se om det var möjligt att bestämma färglösningens penetrationsdjup.

6) **Pilotförsök 5:** En hälsenebit delades i längdriktning för att undersöka det yttre lagrets inverkan på hälsenebitens permeabilitet. Biten placerades i en färglösning med 2,0 % bläck och togs upp efter 40 minuter. Dess tvärsnitt placerades i mikroskopet och belystes ovanifrån. Bilder på dess tvärsnitt togs med mikroskopkameran.

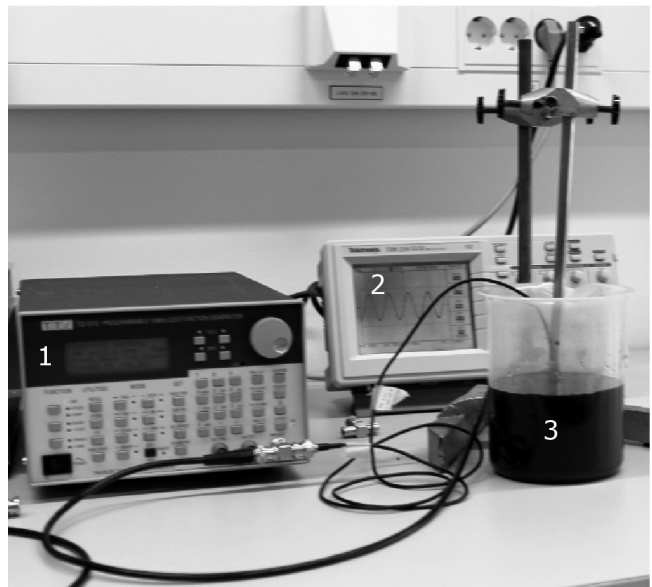
7) **Pilotförsök 6:** Fyra hälsenebitar placerades i en färglösning med 2,0 % bläck. Två av bitarna togs upp efter 12 minuter, och deras tvärsnitt placerades i mikroskopet och belystes underifrån för att undvika reflexer från ytan. Bilder togs med mikroskopkameran. De resterande två bitarna togs upp efter totalt 24 minuter och samma process upprepades. Därefter studerades bilderna och en jämförelse mellan resultaten gjordes.

8) **Försök 1:** En hälsenebit placerades i en plastbägare med en ultraljudsdämpare på botten, den fästes med två häftstift i ultraljudsdämparen för att säkerställa att hälsenebiten befann sig under ultraljudsgivaren under hela försöket. Ultraljudsgivaren sänktes ned till 2 cm över hälsenebiten, därefter tillfördes färglösningen med 2,2 % bläck. Hälsenebiten bestrålades med ultraljud i 20 minuter och togs sedan upp. En annan hälsenebit placerades i ett gem, icke-obstruktivt för ovasidan, för att säkerställa vilken sida som inte låg mot botten och placerades sedan i en glasbägare med en färglösning av samma koncentration. Efter 20 minuter togs den upp. Ett tvärsnitt skars när bitarna togs upp, snittet placerades i mikroskopet och en bild togs av snittet på den kant och halva som inte varit placerad mot botten. Detta upprepades fem gånger för de båda metoderna med olika hälsenebitar. När alla bilder tagits, totalt tio stycken, analyserades dessa och en jämförelse mellan icke-ultraljudsbestrålade och ultraljudsbestrålade bilder gjordes.

B. Metod II

I dessa försök placerades hälsenebitar i en färglösning och ultraljudsbestrålades med en fokuserad ultraljudsgivare. Ultraljudsgivaren var tillverkad på Lunds Tekniska Högskola vid institutionen för Biomedicinsk teknik. I olika tvärsnitt, från samma bit, jämfördes sedan mängden absorberad färglösning i och utanför det område ultraljudet var fokuserat mot. Tre pilotförsök utfördes för att bestämma en rimlig exponeringstid och koncentration på färglösning. Ett försök korrigerat efter pilotförsökens resultat utfördes därefter.

Ultraljudsgivaren kopplades till en funktionsgenerator, TTI TG1010, som genererade sinusvågor med frekvensen 905 kHz och med spänningen 10 V peak-to-peak. Dess brännvidd

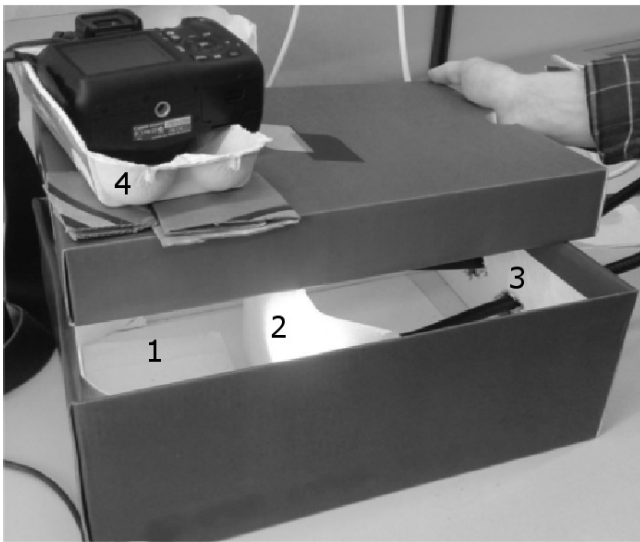


Figur 2. Uppställningen som användes under ultraljudsförsöken. 1. Funktionsgenerator. 2. Oscilloskopet användes för att kontrollera funktionsgenerators signal under försöken. 3. Färglösning med ultraljudsgivare, hälsenebit och ultraljudsdämpare.

bestämde genom ögonmått av dess reflektion av ljus och uppskattades till 2,2 cm. Hälsenebiten fästes under försöken i en ultraljudsdämpare med två häftstift i botten av en plastbägare för att garantera att den inte kunde ändra position under exponeringen. Ultraljudsgivaren placerades 2,2 cm över hälsenebiten så att centrum av biten låg i fokusområdet. Efter exponering skars tvärsnitt av hälsenebiten. Tvärsnitten fotograferades sedan med en DSLR-kamera, Canon Eos 1100D, i en egenbyggd fotolåda, se Figur 2. Lådan användes för att undvika de problem med enhetlig färg- och ljussättning som små skillnader i tvärsnittstjockleken gav upphov till i Försök 1. Den möjliggjorde att bilder kunde tas under så lika förhållanden och så homogent ljus som möjligt, samt minimerade mängden reflexer. Lådan belystes med en ljuskälla, Schott KL 1500 LCD. Användning av mikroskop ansågs inte nödvändig då tillräcklig förstoring och upplösning kunde uppnås med kameran.

1) **Pilotförsök 7:** En hälsenebit placerades i plastbägaren under ultraljudsgivaren, en färglösning med 2,0 % bläck tillfördes. Hälsenebiten bestrålades med ultraljud i 30 minuter. Ett tvärsnitt skars och fotografier av detta tvärsnitt togs och analyserades. Ett flertal fotografier togs för att undersöka kamerainställningar och analysmöjligheter.

2) **Pilotförsök 8:** En hälsenebit placerades i en plastbägare och en färglösning med 2,0 % bläck tillfördes och bestrålades med ultraljud i 60 minuter. Tiden ökades för att ytterligare öka skillnaden på infärgningen, det distinkta blåa område angränsande snittets ytterskikt, tydligare för området i och utanför ultraljudsfokus. Tre tvärsnitt skars på biten, ett från mitten (som var direkt under givaren) och ett från vardera sida, cirka 0,2 cm ifrån centrum. Därefter togs fotografier av tvärsnitten. Denna process upprepades fyra gånger. Bilderna undersöktes med avseende på om någon skillnad kunde upp-



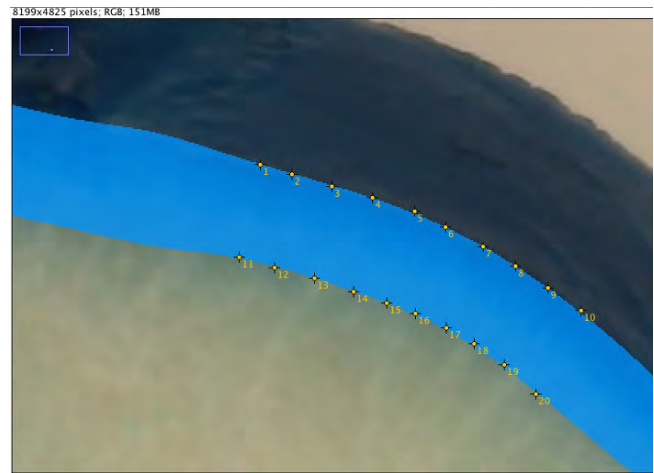
Figur 3. Egenbyggd fotolåda. 1. Vitklädda väggar, golv och tak gav så jämnt reflekterat ljus som möjligt. 2. Ljuset gjordes mer diffust med ett semitransparent papper. 3. Ingång för ljuskällan, mängden ströljus utifrån lådan hölls till ett minimum för att hålla ljussättningen konstant mellan olika tagningar. 4. Oförändrad höjd mellan snittet och kameran mellan olika tagningar underlättade den efterföljande bildanalysen.

fattas mellan brännpunkt och resten av hälsenebiten.

3) **Pilotförsök 9:** En större hälsenebit än vad som tidigare använts, 3 cm, fästes i ultraljudsdämparen och en färglösning med 4 % bläck tillfördes. En större bit användes för att garantera att de yttre snitten som sedan skars inte hade befunnit sig i fokuseringsområdet och koncentrationen ökades för att göra infärgningen tydligare. Därefter bestrålades den med ultraljud i 90 minuter, tiden ökades för att ytterligare öka skillnaden på infärgningen för området i och utanför ultraljudsfokus. Tre stycken tvärsnitt skars, ett från mitten och ett från vardera sida, cirka 0,6 cm från centrum. Tvärsnitten fotograferades och analyserades.

4) **Försök 2:** En 3 cm lång hälsenebit fästes i ultraljudsdämparen och en färglösning med 4,0 % bläck tillfördes. Hälsenebiten bestrålades med ultraljud i 90 minuter innan den togs upp. Ett tvärsnitt från centrum av biten, två tvärsnitt 0,4 cm från centrum samt två tvärsnitt 0,8 cm från centrum skars. Tvärsnitten fotograferades och bildbehandlades för att underlätta analysen. Hela processen utfördes för åtta stycken hälsenebitar.

Bildbehandlingen utfördes med freeware-programmet GIMP (GNU Image Manipulation Program) v. 2.8.10. För att kunna analysera snitten producerades en bild som gav ett entydigt, enfärgat område som kunde representera respektive snitts infärgning. För varje snittbild ökades ljusstyrkan och kontrasten. Största möjliga värde (127) valdes för kontrasten eftersom den komprimerade färgspektrumet från kontinuerliga till diskreta färger: Istället för att en pixel kunde ha vilket värde som helst mellan 0-255 för både rött, blått och grönt, kunde de nu endast ha 0 (av) eller 255 (på) för dem. I praktiken innebar det att bilden nu endast bestod av svart (inga färger); rött, grönt, blått (endast respektive färg); gult (rött och grönt); cyan (grönt och blått); magenta (blått och



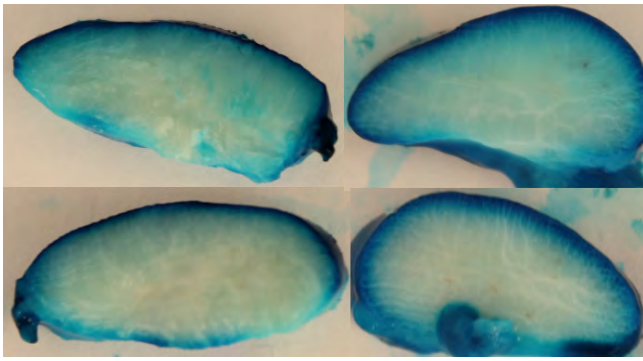
Figur 4. Exempel på analyserat snitt efter bildbehandling. Det ljusblåa, enfärgade området producerades i bildbehandlingen. Medelvärdena för hypotenusorna beräknades mellan punkt 1 och 11, 2 och 12 o.s.v. för att ge ett värde på medeltjockleken. Punkterna sattes alltid på den kant av snittet som var närmast ultraljudsgivaren under bestrålningen.

rött) och vitt (alla färger). Ljusstyrkan valdes till 75 för att välja vilka, och hur mycket, av färgerna som skulle synas. Denna specifika ljusstyrka gjorde att samtliga snitt endast uppvisade färgerna svart, blått, cyan och vitt, varav cyan representerade infärgningen, samtidigt som den cyanfärgade ytan blev maximal. De infärgade områdena markerades med luddigt markeringsverktyg (med tröskelvärde 15,0 och kantutjämning). Markeringen fjädrades med radien 100 pixlar för att ge entydiga områden, men innan dess förstörades den med 20 pixlar för att motverka förluster av markeringsytan. Markeringarna enfärgades sedan, reducerades i opacitet (till 75 %) och sammanfogades med originalbilden.

Bilden öppnades sedan i ImageJ v. 1.68. Multi-point-verktyget användes för att sätta ut 20 punkter, tio på vardera sida av infärgningen för varje snitt, se Figur 3. Measure användes sedan för att för att erhålla x,y-koordinaterna för varje punkt varefter Pythagoras sats användes för att för varje punktpar få ut hypotenusan, alltså avståndet, mellan dem. Medelvärden och standardavvikelsen beräknades för alla avstånd, dessutom bestämdes medelvärden mellan 4 mm-snittparen och 8 mm-snittparen. Till sist beräknades den procentuella skillnaden och standardavvikelsen mellan centrumsnittet och medelvärden för 4 mm-snittparet respektive 8 mm-snittparet.

III. RESULTAT

Metod I gav inga resultat som kan tas i hänsenande rörande syftet med denna studie. Detta eftersom metoden i Försök 1 visade sig vara för beroende av yttre omständigheter vid fotograferingen vilket medförde väldigt stora variationer som inte kunde kompenseras för, varför inga enhetliga resultat kunde erhållas. Däremot var flera av pilotförsöken viktiga för att kunna vidareutveckla metoden. I Pilotförsök 1 var det möjligt att konstatera att färglösningen trängde in i hälsenan, vilket var nödvändigt för de vidare försöken, men inga skillnader i infärgning till följd av de olika bläckkoncentrationerna kunde uppfattas. Pilotförsök 2 visade att hela senan måste vara



Figur 5. Till vänster: Centrumsnittet och ett av 6 mm-snitten från Pilotförsök 9 i fallande ordning. Till höger: Ett av centrumsnitten samt ett av 8 mm-snitten från en bit i Försök 2 i fallande ordning. Observera skillnaden i infärgning mellan snitten hos respektive par.

relativt nyskuren innan exponeringen, även om den förvarats lufttätt och kallt efter styckningen. Pilotförsök 3 uppvisade att ingen noterbar temperaturförändring i färglösningen uppkom till följd av ultraljudsbestrålningen och att betydligt större koncentration bläck än 0,33 % bör användas. Pilotförsök 4 och 5 visade att yreflektioner i tvärsnitten måste hållas i åtanke för att kunna få användbara bilder. Pilotförsök 6 visade att det var möjligt att mäta ett infärgningsdjup i bilderna. Till sist var det gemensamt för alla försök att en ökad exponeringstid i färglösningen gav en ökad infärgning.

Metod II möjliggjorde att vi kunde få resultat gällande hur infärgningen faktiskt påverkades av ultraljudsbestrålningen. I Pilotförsök 7 var det tydligt att en blå infärgning kunde urskiljas samt att reflektioner och snittjockleksberoende, som var en bidragande orsak till att Metod I inte gav några mätbara resultat, inte var närvarande. I alla försök där Metod II användes kunde en tydlig skillnad i blå infärgning noteras beroende på vilken sida som var fäst mot ultraljudsdämparen. Däremot var det inte möjligt att i Pilotförsök 8 urskilja en distinkt skillnad mellan centrum av hälsenebiten där ultraljudsbestrålningen var fokuserad och övriga delar av senan. Det var inte heller möjligt att upptäcka en ökad infärgning i någon specifik region till följd av den fokuserade ultraljudsstrålningen. I Pilotförsök 9 kan en antydning till ökad infärgning märkas i en specifik region av snittet i mitten, se Figur 4. Det kunde även noteras en förändring av infärgningen mellan de centrala snitten och de yttre snitten vilket antyder en ökad infärgning till följd av ultraljudsbestrålningen.

Tabell I
FÖRSÖK 2: INFÄRGNINGSDJUP (PIXLAR) VID OLIKA AVSTÅND FRÅN CENTRUM

	Bit 1	Bit 2	Bit 3	Bit 4	Bit 5	Bit 6	Bit 7	Bit 8
I centrum	153	114	131	134	105	158	97	104
0,4 cm från centrum	109	79	83	99	86	92	85	67
0,4 cm från centrum	68	97	91	67	77	87	80	105
0,8 cm från centrum	76	71	86	84	79	67	78	84
0,8 cm från centrum	63	82	90	76	63	62	73	105

Resultatet från Försök 2 förstärker de indikationer som gavs från Pilotförsök 9: att en förändring av infärgningen beroende på avstånd från centrum kan urskiljas. I nästan alla bitar uppvisas en ökad infärgning vid centrum av biten, se Tabell 1. Det är endast i Bit 8 där infärgningen inte var störst i centrum och i den biten inträffar detta dessutom vid två olika snittavstånd. Vid jämförelse av värdena från olika avstånd visar det sig att medelinfärgningen är högre vid 0,4 cm än 0,8 cm i alla bitar utom Bit 3 och 4. Representationen av infärgningen i centrum var i medelvärde 45 % större jämfört med infärgningen vid 0,4 cm bort från centrum. Vid 0,8 cm ifrån centrum var ökningen i medelvärde 65 %.

IV. DISKUSSION

Att det finns en ökad infärgning tolkas som en ökad diffusion då detta visar att en ökad mängd färglösning har trängt in i hälsenebiten. I alla försök där Metod II har varit grundmetoden har det blivit en ökad infärgning på den sida som ej varit fäst mot ultraljudsdämparen. Detta kan ha tre förklaringar. Dels kan det bero på att den sidan har varit i kontakt med mer färglösning vilket gör att vi inte kan dra slutsatsen att den ökade infärgningen är en positiv effekt från ultraljudsbestrålningen. Det är även möjligt att det var svårare att skära ett fint och jämnt snitt längst ner på tvärsnittet, vilket vid vissa tillfällen resulterade i att det slets bort en bit av den yttersta hinnan. Dock bör denna hinna inte vara helt avgörande då den endast bör representera en liten del av den totala ytan. Till sist kan det inte heller uteslutas att ultraljudsbestrålningen har haft en positiv effekt eftersom det är möjligt att strålningen faktiskt kan ha bidragit till en ökad infärgning men att fokuseringen kan ha täckt hela tvärsnittsytan. Det är därmed inte möjligt att med säkerhet urskilja om ökningen i infärgning beror på ultraljudsbestrålningen eller den ökade kontakten med mer färglösning.

I Pilotförsök 8 kunde inga skillnader i infärgning beroende av avstånd till centrum uppfattas, vilket ger en indikation på att ultraljudsstrålningen var effektlös, även om det kan ha berott på att fokuseringen täckte hela senbiten. Därför är det intressant när det i Pilotförsök 9 är möjligt att urskilja en förändring mellan tvärsnitten där den centrala delen av hälsenan uppvisar en högre infärgning än de tvärsnitt som skars längre bort ifrån centrum, eftersom ultraljudsgivaren var fokuserad mot centrum av biten. I Pilotförsök 9 var det även möjligt att urskilja en specifik ökning av infärgning inom ett visst område av centrumsnittet. Detta skulle kunna ha sin förklaring i antingen metodens felkällor eller att ultraljudsbestrålningens fokuseringsområde har varit riktat mot just det området.

I Försök 2 erhöles en tydlig skillnad i infärgning beroende på avståndet från centrum av biten. Eftersom ultraljudsbestrålningen var fokuserad mot centrum är detta en stark indikation på att ultraljud kan öka diffusionen in i hälsenan. Då ökningen för representationen av infärgningen var, i medelvärde, omkring 50 % är det en klar ökning av infärgning och att det upprepades flera gånger tyder på att det inte var slumpmässiga resultat. Då brännpunkten för ultraljudsgivaren var en uppskattning och riktades manuellt är det troligt att den

inte träffade precis i centrum, vilket i vissa fall kan ha minskat skillnaden i infärgning mellan centrum och ett av de närmre snitten. Eftersom det även är en infärgningsskillnad mellan snitten 0,4 cm och 0,8 cm från centrum är det tänkbart att den fokuserade ultraljudsstrålningen har haft en viss effekt även på närliggande vävnad: Det är möjligt att fokuseringsriktningen inte var korrekt och att ett större område än tänkt blev bestrålat, vilket skulle förklara varför ingen skillnad antydde i Pilotförsök 7 och 8. Viktigt att påpeka är att de resultat som erhöles, på grund av bildbehandlingen, inte är något mått på hur långt in i hälsenebiten färgen penetrerade eller hur mycket färg som faktiskt absorberades, utan endast jämförelsevärden som möjliggör ett urskiljande av infärgning mellan de olika tvärsnitten på en hälsenebit.

Partikelstorlekarna för ämnena i färglösningen, samt de som påverkar läkningen i hälsenan, har inte tagits i åtanke i dessa försök. Det är mycket möjligt att ultraljud har olika stor effekt på olika storlekar och detta bör därför undersökas i ytterligare studier. Exponeringstiden valdes inte heller i Metod II baserat på de tider som används vid terapeutisk ultraljudsbehandling idag, utan endast för att påvisa en skillnad inducerad av ultraljud. Förmodligen är det så att större skillnad mellan de områden som befann sig i ultraljudsstrålningen och de som inte gjorde det, blir större ju längre tid exponeringen pågår (till en viss gräns), varför 90 minuter valdes i Pilotförsök 9 och Försök 2. I försöken användes rumstempererad färglösning, om ultraljudets effekt skulle bli större, mindre eller oförändrad vid kroppstemperatur behövs återigen vidare försök för att etablera.

Det kan också vara värt att påpeka att den inhomogena vaskulariteten i hälsenan kan påverka hur väl färglösningen, och följaktligen ämnen i läkningsprocessen, diffunderar. Den kan dessutom innebära en felkälla eftersom olika snitt för en hälsenebit då också kan ha haft olika förutsättningar för diffusionen. Att direkt jämföra snitt från olika bitar, även om de kommer från samma sena, kan alltså vara oklokt. Dock innebär den relativa proximiteten mellan snitten för en och samma bit att det bör gå att bortse från.

Det är möjligt att vissa resultat har påverkats av hanteringen av hälsenor, främst vid skärningen av tvärsnitt. Det var vanligt att den nedre kanten blev lite skadad då det yttre skiktet var svårare att dela, men då denna sida inte var av intresse för våra studier bör inte detta innebära ett problem. Det är inte heller möjligt att utesluta att skalpellen förorenat snittytan något med färglösning från yttre ytan på snittet.

Baserat på ökningen av infärgning är det rimligt att antaga att diffusionen har ökat till följd av den fokuserade ultraljudsstrålningen, förmodligen på grund av inducerad lokal termisk effekt, mikroströmning, bulkströmning eller en kombination av dessa. Detta är en indikation på att ultraljudsbehandling kan innebära en påskyndad läkningsprocess genom att fler ämnen kan nå det drabbade området och därmed stimulera läkningen. Det är även möjligt att den förbättrade läkningsprocessen ger upphov till att läkningen till större del sker genom regeneration istället för ärrbildning, vilket skulle ge förbättrade mekaniska egenskaper hos den läkta hälsenan.

Det skall nämnas att ett resultat från en *in vitro*-studie som denna inte kan antas ge samma resultat vid en *in vivo*-studie,

men med dessa positiva resultat finns stöd för att utveckla metoden och vid fortsatta positiva resultat påbörja kliniska studier *in vivo*.

V. HÅLLBAR UTVECKLING

Ekonomiskt sett är ultraljudsbehandling en relativt enkel lösning eftersom tekniken är välanvänd och ingen banbrytande forskning krävs för att möjliggöra användandet. I vissa fall finns dessutom redan utrustning varför ingen ny behöver inhandlas. Kostnaden för tekniken är främst en engångskostnad då driftkostnaderna är försumbara. Om ultraljudsbehandling visar sig ha en positiv effekt skulle sjukskrivningar kunna kortas ned, vilket företag, privatpersoner och samhället i stort hade tjänat på. En förkortad läkningstid hade även minskat sjukvårdskostnaderna.

Terapeutisk ultraljudsbehandling är ur ett miljöperspektiv en bra behandlingsmetod då det finns få negativa effekter. De negativa effekter som finns är främst tillverkningsprocessen samt den el som krävs för att generera ultraljudsvågen. Till skillnad från olika läkemedel, som också används vid behandling av hälsenor i vissa fall, bidrar inte ultraljudsbehandling till att kemikalier måste renas eller släpps ut i miljön, med undantag för den gel som används för att minska den akustiska impedansen vid behandling. Vid tillverkning av ultraljudsutrustning är det framförallt vilka material som används man bör tänka på.

En påskyndad läkning innebär en snabbare återkomst till ett normalt liv, vilket är önskvärt då till exempel ett längre träningsuppehåll kan minska livskvaliteten hos personer som är vana att träna mycket. En förbättrad läkningsprocess skulle även minska trycket på sjukvården, vilket i sin tur skulle minska arbetsbelastningen för sjukvårdspersonal. Det har inte heller konstaterats några negativa bieffekter med ultraljud utöver de direkta effekterna i form av värme och möjligtvis kavitation, vilket innebär att patienten inte löper någon större risk att drabbas av någon annan skada eller sjukdom.

VI. SLUTSATSER

I studien har en fungerande metod utvecklats, och använts, för att visa att diffusionen i en hälsena av gris *in vitro* med mycket stor sannolikhet påverkas positivt av ultraljudsbestrålning. Utökade studier bör dock utföras för att hitta eventuella tids-, partikelstorleks- och temperaturberoende, samt om samband kan finnas med *in vivo*-behandlingar.

VII. EFTERORD

Vi vill rikta ett tack till Widerbergs Kött & Charkuteri, Lund, och Nolberg och Olsson Kött- & delikatessbutik, Eslöv, för all hjälp med införskaffandet av hälsenor. Vi vill även rikta ett tack till Tomas Jansson för vägledning genom hela projektet samt Stig Wiinberg och Nils Gunnar Holmer för inledande vägledning. Vi tackar även Maria Tenje och Carl Grenvall, Elektrisk mätteknik LTH, för lån av mikroskop och mikroskopkamera.

Mycket av arbetet har gjorts gemensamt: vi har båda varit delaktiga i en inledande litteraturstudie och metoderna har arbetats fram tillsammans. Vid utförandet av experimenten har båda varit delaktiga men Axel Happstadius har haft ett

större ansvar för tvärsnittet samt fotograferingen medan Johan Isaksson tog ett större ansvar för bildbehandlingen.

REFERENSER

- [1] Achillestendon.com. (2004–2014). Types of Achilles Tendon Injuries. [Online]. Tillgänglig: <http://achillestendon.com/types-of-injuries/#achilles-tendon-injury-statistics>.
- [2] Järvinen TA, Kannus P, Maffulli N och Khan KM, Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology. *Foot Ankle Clin.*, vol. 10,(2), s. 255-266, 2005.
- [3] Wright M och Tidy C. (2014, 23 januari). Achilles Tendinopathy. [Online]. Tillgänglig: <http://www.patient.co.uk/pdf/12495.pdf>.
- [4] Houglum PA, Soft tissue healing and its impact on rehabilitation, *J Sports Rehab*, vol. 1, s. 19-39, 1992.
- [5] Doral MN, Alam M, Bozkurt M, Turhan E, Atay OA, Dönmez G och Maffulli N, Functional anatomy of the Achilles tendon, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* vol. 18, s. 638-643, 2010.
- [6] Pierre-Jerome C, Moncayo V och Terk MR, MRI of the Achilles tendon: A comprehensive review of the anatomy, biomechanics, and imaging of overuse tendinopathies, *Acta Radiol* vol. 51, s. 440, 2010.
- [7] Józsa L och Kannus P, "Structure and Metabolism of Normal Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 49, 1997.
- [8] Józsa L och Kannus P, "Structure and Metabolism of Normal Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 51, 1997.
- [9] Józsa L och Kannus P, "Structure and Metabolism of Normal Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 50, 1997.
- [10] Fifo (2006, 28 april). Muskelstruktur. [Online]. Tillgänglig: <http://sv.wikipedia.org/wiki/Fil:Muskelstruktur.png>
- [11] Józsa L och Kannus P, "Structure and Metabolism of Normal Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 69, 1997.
- [12] Józsa L och Kannus P, "Healing and Regeneration of Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 526, 1997.
- [13] Paavola M, Kannus P, Jarvinen TA, Khan K, Jozsa L och Jarvinen M, Achilles tendinopathy, *J Bone Joint Surg Am* vol. 84 A,s. 2062-2076, 2002.
- [14] Curwin S och Stanish WD, Tendinitis: Its etiology and treatment, *Lexington: Collamore Press*, 1984.
- [15] Józsa L och Kannus P, "Overuse Injuries of Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 164, 1997.
- [16] Józsa L och Kannus P, "Functional and Mechanical Behavior of Tendons", *Human Tendons. Anatomy, physiology and pathology*, s. 109, 1997.
- [17] Leadbetter WB, Cell-matrix response in tendon injury, *Clin Sports Med* vol. 11, s. 533-578, 1992.
- [18] Best TM och Garrett WE, Basic science of soft tissue: Muscle and Tendon, In: DeLee JC, Drez D (eds.) *Orthopaedic Sports Medicine*, Philadelphia: WB Saunders, pp. 1-45, 1994.
- [19] Butler DL, Grood ES, Noyes FR och Zernicke RF, Biomechanics of ligaments and tendons, *Exerc Sport Sci Rev* vol. 6,s. 125-181, 1978.
- [20] Gelberman RH, Amiel D, Gonsalves M, Woo S, Akesson WH, The influence of protected passive mobilization on the healing flexor tendons, *Hand*, vol. 13, s. 120-128, 1988.
- [21] Lynch SE, Colvin R och Antoniadis H, Growth factors in wound healing: single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds, *J Clin Invest* vol. 84 (2),s. 640-6, 1989.
- [22] Yoshikawa Y och Abrahamsson S, Dose-related cellular effects of platelet-derived growth factor-BB differ in various types of rabbit tendons in vitro. *Acta Orthop Scand* vol. 72 (3), s.287-292, 2001.
- [23] Bennett NT och Schultz G, Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* vol. 165 (6) s.728-737, 1993.
- [24] Marui T, Niyibizi C och Georgescu HI, et al, Effect of growth factors on matrix synthesis by ligament fibroblasts. *J Orthop Res* vol. 15 (1), s. 18-23, 1997.
- [25] Józsa L, Lehto M, Kannus P, Kvist M, Rëffy A, Vieno T, Järvinen M, Demel S och Elek E, Fibronectin and laminin in Achilles tendon, *Acta Orthop Scand* vol. 60, s. 469-471, 1989.
- [26] Lehto M, Józsa L, Kvist M, Järvinen M, Bálint BJ och Rëffy A, Fibronectin in the ruptured Achilles tendon and its paratenon. An immunoperoxidase study, *Ann Chir Gynaecol* vol. 79, s. 72-77, 1990.
- [27] Enwemeka CS, The effect of therapeutic ultrasound on tendon healing. A biomechanical study, *Am J Physics Med Rehabil*, vol. 68, s. 283-287.
- [28] Roberts M, Rutherford JH och Harris D, The effects of ultrasound on flexor tendon repairs in the rabbit, *Hand*, vol. 14, s. 17-20, 1982.
- [29] Baker GK, Robertson JV och Duck AF, A Review of Therapeutic Ultrasound: Biophysical Effects, *Phys Ther*, vol. 81, s. 1351-1358, 2001.
- [30] ter Haar G, Therapeutic ultrasound, *European Journal of Ultrasound*, vol. 9, s. 3-9, 1999.
- [31] ter Haar G R och Daniels S, Evidence for ultrasonically induced cavitation in vivo, *Phys Med Biol*, vol. 26, no. 6, s. 1145-1149, 1981.
- [32] ter Haar G, Daniels S, Eastaugh och Hill C R, Ultrasonically induced cavitation in vivo, *Br J Cancer*, vol. 5, s.151-155, 1982.
- [33] Ramirez, Alejandro, Schwane, James A, McFarland, Carol, Starcher och Barry, The effect of ultrasound on collagen synthesis and fibroblast proliferation in vitro, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 29, no. 3, s. 326-332, 1997.
- [34] Ng COY, Ng GYF, See EKN och Leung MCP, Therapeutic ultrasound improves strength of achilles tendon repair in rats, *Ultrasound in Med. & Bio.*, vol. 29, no. 10, s. 1501-1506, 2003.

En jämförelse av två mikroelektroder för intraorala pH-mätningar i kariesskador

Emma Thomée (BME11)

Sammanfattning—Syftet med studien var att jämföra en Beetrode-mikroelektrod och ISFET-sensor för intraorala pH-mätningar i kariesskador. Beetrode-elektrodens kalibrering, reproducerbarhet och responstid testades genom kontinuerliga mätningar under 60 minuter, på 50 mikroliter av en sur lösning. Elektroden var stabil 60 minuter efter kalibrering men gav varierande responstid. Från resultaten drogs slutsatsen att elektroden kunde mäta på små volymer, och att den är mättekniskt lämplig för att mäta pH-värdet i karies. Dock var elektroden spröd och mycket ömtålig, och kommer därför skadas eller gå sönder vid mätningar på karies. ISFET-elektroder har inte det problemet, och ger likvärdiga mätresultat med Beetrode. ISFET-sensorer är således bättre för att mäta pH-värdet i karies, men det finns i dagsläget inga ISFET som är tillräckligt små (0.3 mm i diameter) för att kunna mäta *in situ*. En vidareutveckling av minde versioner av ISFET-sensorer skulle vara önskvärt för forskningen om karies.

I. INTRODUKTION

KARIES är en av våra vanligaste folksjukdomar som drabbar 60-90 procent av skolbarn, och majoriteten av den vuxna befolkningen i industriländerna [1]. Om kariessjukdomen inte behandlas uppstår kaviteter i tanden som kan leda till tandvärk och att tandmassan gradvis bryts ner. Hur kariesprocessen ser ut i dentinet, är delvis okänt. En bättre förståelse för sjukdomsprocessen skulle kunna leda till utvecklingen av nya, bättre diagnostiserings- och behandlingsmetoder.

Karies beskrivs som en kontinuerlig process där syraproducerande bakterier, förekomsten av fermenterbara kolhydrater, salivfunktion, och flouridjonkoncentrationen definierar riktningen för de- och remineralisering [2]. Demineraliseringen, dvs. avlägsnandet av mineraljoner från tandytan, sker när pH-värdet underskrider ett kritiskt pH-värde, cirka 6.3 för dentin, och 5.5 för emalj [3]. Så småningom leder demineralisering till defekter i tandytan, början till hål. I dentin som består av ett mineraliserat nätverk av kollagen, följs demineraliseringen av nedbrytning av kollagenmatrisen. Exakt vilken roll nedbrytningen av kollagenmatrisen har för kariesprocessen är okänd [4]. För att få en vidare förståelse för processen är det av intresse att studera hur pH-värdet förändras i botten av en djupt sittande kariesskada. Resultet är värdefullt för hypotesbildningen om vad det är som driver på och förstör kariesskador i dentinet. Det är alltså önskvärt att kunna mäta pH-värdet i botten av en kariesskada, i gränsytan till dentinet.

Ett flertal metoder för pH-mätning används inom tandvården, men ingen av dessa är optimal för mätproblemet diskuterat här. pH-studier av plack och karies har varit av intresse sedan syraproduktionen hos orala bakterier först kopplades till karies [5] och karies beskrevs som en pH-medierad sjukdom [6]. Det har gjorts många studier för att utvärdera pH-värdet i plack [7] [8] [9], men bara ett fåtal om pH-värdet i kariesskador [10] [11]. Mycket forskning kring karies bedrivs dessutom på extraherade tänder. Till vår kännedom finns det ingen studie som undersöker pH-värdet i botten av kariesskador.

En procedur för hur mätningen av pH-värdet i en kariesskada skulle gå till har sammanställts i samtal med professor/över tandläkare Dan Ericsson vid Malmö Högskola. En kanal genom kariesmassan görs med ett instrument. Kanalen blir cirka tre till fyra millimeter djup. I denna förs ett instrument med en pH-sensor på spetsen ner, och mäter pH-värdet i botten av hålet, *in situ*. Eventuell referenselektrod placeras i patientens kind. För att det ska vara möjligt att komma åt att mäta nere i botten måste mätelektroden kunna penetrera den sega kariesmassan utan att gå sönder. Samtidigt måste elektroden vara liten, maximalt cirka 0.3 millimeter i diameter tillåts. Den största utmaningen ligger i att hitta en elektrod som uppfyller dimensionskraven, men inte är för spröd och bryts. Ett ytterligare krav är att elektroden mäter över intervallet 4 till 7 på pH-skalan. På grund av detta måste de flesta indikatorbaserade och fiberoptiska mätmetoder uteslutas. De mest centrala kraven på ett mätinstrument är summerade i tabell (I).

En metod som inom tandvården ofta används för pH-mätning är solid state metalmetaloxid-mikroelektroder. De kan göras väldigt tunna, med en nålspets ner till 0.1 mm i diameter. Eftersom de är enklare att använda, och billigare än andra alternativ [12], används de ofta för att mäta pH-värdet *in situ* av plack och karies [13] [14]. Mikroelektrodena har kritiserat på grund av att de är extremt spröda och ömtåliga [15]. Vid minsta lilla defekt på nålspetsen måste hela elektroden bytas ut. Elektroden består av ett membran som är känsligt för vätejoner. En elektrisk potential genereras som är proportionell mot vätejonkoncentrationen, och kan beskrivas enligt Nernst ekvation (1) [33].

$$E(pH) = E_0 - \frac{2.3RT(pH)}{nF} \quad (1)$$

$$pH = -\lg[H^+] \quad (2)$$

Nernst ekvation relaterar potentialen som mäts till logaritmen av jonkoncentrationen, som i sin tur direkt (negativt) är

Inlämnat den 6 juni 2014

E-mejladress: emma.thomee.008@student.lu.se

Teknisk handledare: Martin Bengtsson och Johan Nilsson

Institutionen för Biomedicinsk teknik, Lunds Tekniska Högskola

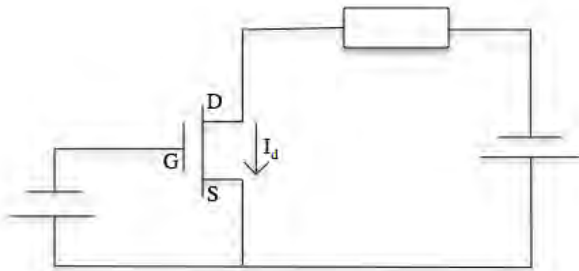
Klinisk handledare: Dan Ericsson, Odontologiska fakulteten,

Malmö Högskola

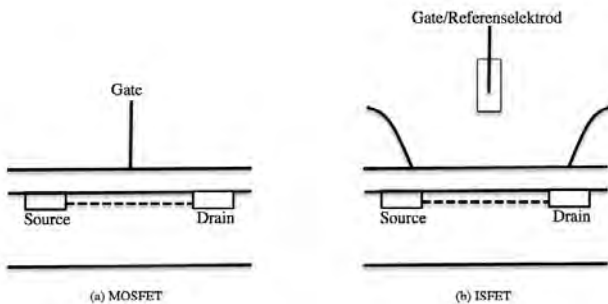
definitionen av pH, enligt ekvation (2) [33]. I ekvation (2) är R den allmänna gaskonstanten, T är absolut temperatur och F är Faradays konstant.

I en jämförande studie mellan en metaloxidelektrod, en glaselektrod, och en Ion Sensitive Field Effect Transistor (ISFET) konstaterade Smit et al. att metaloxid-elektroden och ISFET-sensorn var lämpliga för pH-mätningar av små volymer (då på små volymer av plack-sampel *in vitro*) [16].

ISFET-sensorn är en potentiometrisk jon-sensor (liksom metaloxid-elektroden), dvs. den elektriska potentialskillnaden som mäts är en funktion av jon-koncentrationen [17]. ISFET-sensorer för pH-mätning består av ett oorganiskt membran av exempelvis Al_2O_3 eller Si_3N_4 , som är selektivt för vätejoner. Med ett ytterligare organiskt jonselektivt membran kan ISFET-sensorn användas för att mäta koncentrationen av joner så som K^+ och Ca^{2+} [19]. Krettschemat för ISFET (Figur 1) är ekvivalent med krettschemat för Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor (MOSFET). Till skillnad från MOSFET, utgörs ISFET-gaten av en referenselektrod (typiskt Ag/AgCl) separerad från chipet och i kontakt med vätskan som mäts (Figur 2). Hur ISFET opererar och är uppbyggt beskrivs ingående av Bergveld [18] [19].



Figur 1. Krettschema ISFET/MOSFET



Figur 2. Schematiskt Diagram av MOSFET (a) och ISFET (b)

Sedan den först introducerades av Bergveld 1970 har ISFET varit ett intressant mätalternativ i biologiska och medicinska sammanhang. I takt med att chip-elektronik blir billigare och billigare, och dessutom funktionellt bättre, ökar fördelarna med att utnyttja chip-teknik i sensorer som kan inkorporeras i spetsen på katetrar. I studien av Smit et al. gav ISFET resultat närmare det kalibrerade pH-värdet än vad metaloxid-elektroden gav. Responstiden var för de två elektroderna

approximativt samma. Andra fördelar med ISFET är att den är enkel att kalibrera, stabil efter kalibrering, och kan förvaras torr. Den är dessutom mycket robust och tålig [16].

Även den traditionella glaselektroden finns i miniaturiserade versioner, men dessa är extremt sköra. Smit et al. konstaterar att miniatur-glaselektroden kan mäta på små volymer *in vitro*, men jämfört med ISFET- och metaloxid-elektroden var responstiden längre, korrelationskoefficienten lägre, och driften högre. Glaselektroder anses dessutom olämpliga för mätningar *in vivo*, på grund av att de är sköra och går lätt söder [16]. Det samma gäller för elektroder av antimon eftersom de innehåller giftiga substanser [20]. Varken glas- eller antimonelektroder är således intressanta för mätproblemet som diskuteras här. Om de utesluts återstår ISFET och metaloxidelektroden, som bäst uppfyller kravspecifikationen. ISFET mäter över intervallet 1 till 12 på pH-skalan, och metaloxid-elektroden mäter över hela skalan. Båda metoderna täcker alltså väl intervallet man önskar mäta över. En närmare utvärdering av de två metoderna är intressant för att kunna avgöra om de är lämpliga för mätproblemet.

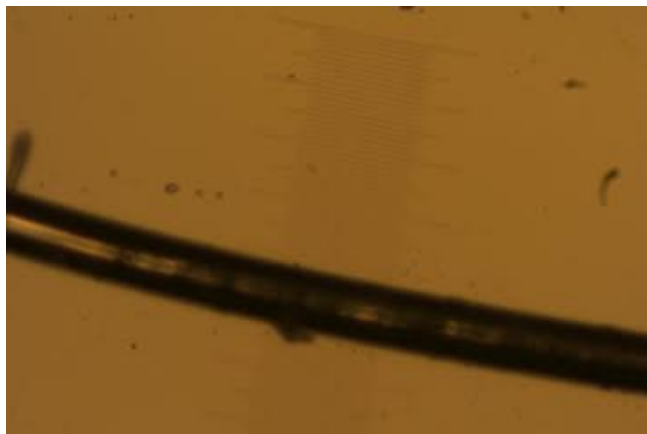
Utifrån denna bakgrund, var syftet med studien att utvärdera en metaloxid-mikroelektrod (Beetrode, World Precision Instruments) för pH-mätningar av små volymer, och diskutera kring huruvida denna, och ISFET kan användas för att mäta det intraorala pH-värdet i botten av en kariesskada. På grund av långa tillverknings- och leveranstider var det inte möjligt att experimentellt studera ISFET inom tidsramen för projektet. Detta hade dock varit intressant och relevant för analysen.

Tabell I
KRAV PÅ MÄTINSTRUMENT

Storlek	max. sensordiameter på 0.3 mm (ev 0.35mm)
Responstid	max. 5 sekunder (1 sekund önskvärt)
Mätområde	mellan 4-7 på pH-skalan
Styvhet	tillräckligt styv för att inte brytas under användning
	sensorytan får inte täckas igen av kariesmassan
Desinfektion	desinfektionsmöjligheter viktiga
Referenselektrod	optimalt om separat ref. elektrod kan undvikas

II. METOD

Följande elektrod testades (Figur 3): Beetrode® solid state metalmetaloxid-mikroelektrod för pH-mätning, typ NMPH5 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, Fla.). Elektroden hade en sensordiameter på 0.1mm och längd på 5 mm. Dess små dimensioner, pH-omfång på 0-14, och responstid på cirka 1 sekund gör Beetrode lämplig för pH-mätningar *in situ*, av mycket små volymer [25]. Elektroden var kopplad till en bärbar digital pH-meter (Orion Star A211 ThermoScientific). För att kunna generera värden på en standard pH-meter användes en anordning för offset-justering (BEE-CAL, World Precision Instruments, Inc.), mellan elektroden och pH-metern. Som referenselektrod



Figur 3. Beetrode-elektroden

användes en Dri-Ref (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, Fla.) Referenselektroden behövs för att fullborda mätkretsen. Den definerar en konstant potential, vilken pH-elektroden kan mäta mot. Beetrode-elektroden kalibrerades mot buffertlösning av pH 4 och pH 7 enligt bruksanvisning [27]. Dessa buffertlösningar användes även för att kontrollera kalibreringen, och elektrodens noggrannhet. Mikroelektroden studerades under mikroskop för att bekräfta att diametern var 0.1 mm (Figur 3).

pH-mätningar

50 mikroliter av en sur test-lösning, bestående av destillerat vatten och en liten droppe HCl, placerades i en liten plast-behållare. Efter att elektroden kalibrerats, placerades denna och referenselektroden i testlösningen, och pH-värdet mättes kontinuerligt under 60 minuter. Efter 60 minuter testades kalibreringen mot buffertlösningarna. Vid samtliga mätningar noterades responstiden.

III. RESULTAT

I Tabell (II) presenteras pH-värdena under 60 minuter. När värdet stabiliserats (efter 4 minuter) låg det på 3.7. Efter 15 minuter hade värdet ökat till 3.8 och efter 30 minuter till 3.9 där det sedan stabilt låg kvar. Värdet ökade alltså med 0.2 pH-enheter innan det antar konstant värde. När kalibreringen efter 60 minuter testades låg värdena kvar på samma värde, dvs stabilt på pH 4.0 och pH 7.0. En observation från mätningarna var att responstiden vid mätningar på pH 4 och under pH 4 var över 4 minuter, medan responstiden vid neutralt pH, var under 10 sekunder.

Tabell II
pH-VÄRDET AV TESTLÖSNINGEN UNDER 60 MINUTER

Tid(min)	pH-värde
4	3.7
15	3.8
30	3.9
45	3.9
60	3.9

IV. DISKUSSION

Resultaten tyder på att elektroden ger ett stabilt mätvärde efter en tid. Dock lyckas inte testet ge ett värde för responstiden. World Precision Instruments, Inc. uppger att elektrodens responstid ligger på 1 sekund (med ett 90% konfidensintervall). Experimentellt mättes den till 3.39 ± 0.83 s (mean \pm sd) av Smit et al. [16]. Det kan konstateras att responstiden här var betydligt längre än båda dessa värden, särskilt för låga pH-värden. Den stora skillnaden mellan responstiden för pH 4 och pH 7 antyder att responstiden kan vara beroende av pH-värdet. Detta kan emellertid inte bekräftas. Andra möjliga förklaringar till den långa responstiden skulle kunna vara att elektrodspetsen är skadad, eller att referenselektroden har torkat ut.

På grund av fluktuationer var det inte möjligt att mäta mer precist än till en decimal. Smit et al. uppger att noggrannheten och precisionen hos Beetrode-elektroder inte kan fastställas till ett fixt värde, utan beror på elektroden och möjligen pH-värdet. De noterar mätfel upp till 0.20 pH-enheter. Önskemålet att kunna mäta till två decimaler går alltså inte att uppfylla med beetrode-elektroden. Å andra sidan är det, på grund av andra osäkerheter, troligen svårt att få ett så precist värde oavsett mätmetod.

Att kalibreringen håller 60 minuter tyder på att värdena är pålitliga, och att systemets drift inte hade någon påtaglig effekt. World Precision Instruments, Inc. uppger en drift på < 2.5 mV / 5 min [27]. De angivna siffrorna indikerar att driften kan ha en märkbar påverkan efter 60 minuter, särskilt för höga pH-värden. Resultaten visar dock i det här fallet att driften inte var tillräckligt stor för att påverka mätningen, och elektroden gav fortfarande ett korrekt mätvärde efter 60 minuter. En eventuell hypotes var att andelen vätejoner som förbrukades under mätningen inte kunde försummas på grund av den lilla volymen. Eftersom pH-värdet negativt beror på jonkoncentrationen, enligt Nernst ekvation, skulle pH-värdet i så fall minska efterhand som vätejoner konsumeras. Testen visade inga tecken på detta, och beetrode-elektroden kan följaktligen användas för att mäta pH-värdet på små volymer, ner till 50 mikroliter.

Utifrån testmätningen kan det konstateras att beetrode-elektroden verkar vara en lämplig mätmetod för problemet, bortsett från elektrodens sprödhet (och här responstid). Sprödheten gör dock att den troligen är oanvändbar i mätsammanhanget. Ett förslag på en tänkbar lösning till problemet skulle kunna vara att mekanisk stabilisera elektroden. Tillåts en diameter på 0.3 mm, skulle elektroden kunna placeras i ett hölje, exempelvis en kanyl, och fortfarande uppfylla dimensionskraven. Höljet skulle då eventuellt kunna agera referens. Viktigt då är att höljet inte täcker för sensorytan.

Fördelen med beetrode-elektroden är att den uppfyller dimensionskraven, till skillnad från de flesta andra elektroder. De inkapslade ISFET-chipen som finns på marknaden är i dagsläget för stora för att kunna utföra mätningen intraoralt. ISFET i katetrar är typiskt 2 mm i diameter. Dock är själva chipet mindre. Det finns så små som 0.6×0.3 mm [31], och utvecklingen går mot förbättring och förminskning. (Enligt Moores lag ökar antalet transistorer som får plats på ett chip exponentiellt [32].) En experimentell mikrosensor baserad på

ISFET-teknologi har framgångsrikt använts av Kitasako et al. för pH-mätning av karies [11] [21] [22]. I studien [21] var syftet att utvärdera ISFET-mikrosensorn och undersöka förhållandet mellan intraoralt pH-värde och kariesaktivitet. ISFET-sensorn (0.7 mm i diameter) placerades då direkt på en åtkomlig yta av kariesskadan och genererade värden till den anslutna pH-metern. Från mätningarna drogs slutsatsen att mikrosensorn hade god potential att studera kariesaktivitet. En begränsning är fortfarande storleken på 0.7 mm, vilket gör det svårt att komma åt att mäta i små fissurer. Och eftersom sensorytan är platt tillåts endast mätningar på ytan av kariesskadan. För att det ska vara möjligt att applicera ISFET-sensorn på mätproblemet diskuterat här, måste sensorn vara inkorporerad i en nål, lämpligen en spetsig nål. En sådan utveckling av sensorn skulle kunna göra den lämplig för intraorala mätningar. Att den i många avseende är bättre än andra elektroder kan motivera vidareutveckling av mindre versioner av ISFET-sensorn [21]. Dessutom är sensorer baserade på chipteknik intressanta även för intraorala mätningar av andra parametrar, exempelvis sockerkoncentration. Miniaturiserade chip skulle kunna placeras på tandytor för att kontinuerligt samla data under längre perioder. Man skulle på så vis kunna övervaka miljön i munnen på ett sätt som inte är möjligt med dagens mättekniker. Intraorala mätningar kan även vara betydelsefulla för studier i syfte att förbättra diagnostisering av karies och för att utarbeta kriterier för kariesrisk. I nuläget är diagnostiseringsmetoderna för karies subjektiva, och varierar därför mycket mellan olika tandläkare [23]. Bättre metoder för att hjälpa tandläkare att skilja mellan aktiva och inaktiva kariesskador hade varit betydande för kariesdiagnostik. Det finns svaga bevis för vetenskapliga samband mellan pH-värdet i kariesskador och kariesaktivitet [24]. Sådana samband skulle eventuellt kunna fastställas med bättre metoder för att mäta intraoralt. Mer objektiva diagnostiseringsmetoder skulle kunna hjälpa tandläkare att upptäcka karies i tidigare stadie och att identifiera områden på tänderna som har hög risk för karies. Med så många applikationer för intraorala pH-mätningar vore det önskvärt att vidareutveckla mindre versioner av ISFET-sensorer.

V. SLUTSATSER

Beetrode-elektroden kan mäta pH-värdet i små volymer, men uppfyller inte de krav som ställs på intraorala pH-mätningar i botten av kariesskador. Resultaten visar att responstiden kan vara mycket varierande, men att elektroden har bra reproducerbarhet efter kalibrering. Det främsta problemet är att elektroden är för ömtålig för att kunna utföra mätningar på karies. Utifrån litteraturstudier verkar ISFET-teknik vara ett bättre alternativ för mätproblemet. Dock finns det i nuläget inga ISFET-sensorer som är tillräckligt små för att kunna mäta i karies *in situ*.

VI. HÅLLBAR UTVECKLING

Hållbar utveckling är enligt definitionen som tagits fram av det svenska regeringskansliet ”en utveckling som tillfredsställer dagens behov utan att äventyra kommande generationers möjligheter att tillfredsställa sina behov”. Begreppet innefattar

tre dimensioner – den ekonomiska, sociala och miljömässiga – som samstämmigt och ömsesidigt ska stödja varandra [25]. Ur ett generellt vårdperspektiv är det uppenbart att en sjuk befolkning skapar höga kostnader och en hög förbrukning av resurser, medan en frisk befolkning gynnar samhället ur dessa perspektiv. Inom tandvården är den främsta strategin för hållbar utveckling att arbeta kariesförebyggande och sjukdomsbehandlande för att minska det framtida behovet av tandvårdsinsatser [29]. Förutom att det leder till en direkt bättre patienthälsa är preventiv vård indirekt både ekonomiskt och miljömässigt gynnsamt för samhället. Genom att studera kariesprevalensen under den senare halvan av 1900-talet kan det konstateras att preventiva metoder som vidtagits för att förebygga karies har gett goda resultat. Kariesförekomsten har i Sverige stadigt minskat inom alla ålderskategorier sedan 1960-talet [28]. Tack vare kollektiva insatser och användningen av fluortandkräm har andelen kariesfria 19-åringar i Sverige ökat från 36 till 66 procent sedan 1985 [28]. Det finns dock en tendens till minskning av den förbättring av tandhälsan som länge pågått. Dessutom är förekomsten av karies oftast kraftigt snedfördelad, dvs. att vissa individer drabbas mycket av karies medan de många är helt kariesfria [3]. Dentinkaries behandlas reparativt genom att en fyllning läggs i hålet. Fyllningen stoppar progressionen lokalt, och återställer tandens funktion. En sådan reparativ behandling är dessvärre inte tillräcklig för att sätta stopp för kariesjukdomen. Något måste göras åt det som orsakar karies från början, annars kommer snart en ny kariesskada att uppstå i anslutning till fyllningen. Efter cirka ett tiotal år måste fyllningen ofta göras om. I tandvården går mer än hälften av tiden åt att göra om fyllningar [3]. Ur ett hållbarhetsperspektiv eftersträvas att hålla antalet reparationer så lågt som möjligt. Att frekvent besöka tandvården är både kostsamt och (ofta) smärtsamt för patienten. Detta understryker vikten av förebyggande metoder att motverka karies, både innan och efter att sjukdomen brutit ut. Sådana förebyggande metoder innebär prevention med hänsyn till de faktorer som orsakar karies, så som kost och bakterier, och faktorer som bromsar kariesutvecklingen, som fluor och saliv. Eftersom kariesprevalens är så starkt kopplad till livsstil och tandskötsel, är den allmänna medvetenheten om tandvård och kariessjukdomen viktig för att minska förekomsten av karies. Bättre kunskap hos befolkningen kan på sikt leda till bättre tandskötsel och en bättre tandhälsa på ett samhällsplan. Det har konstaterats att metoder för riskbedömning av karies kan vara till stöd för att öka allmänhetens medvetenhet [26]. Om mer specifika kriterier för riskbedömning kan utarbetas med hjälp av intraorala pH-mätningar, skulle det således bidra till en mer hållbar tandvård. Att sedan omsätta kunskap om förebyggandet av karies i praktiken kan vara svårt. Det är inte lätt att ändra sina kost- eller rökvanor. Andra faktorer som bidrar till karies, som mängden mutansstreptokocker eller munntorrhet, kanske inte alls går att påverka.

Detta tillsammans med en ökande befolkning och sämre kostvanor är faktorer som kommer sätta press på tandvården framöver. Vi är därför också i behov av mer effektiva behandlingsmetoder. Som tidigare beskrivits i denna rapport, är syftet med de intraorala pH-mätningarna att få förståelse för kariesprogressionen, vilket i sin tur kan bidra till förbättra-

de behandlingsmöjligheter. pH-mätningar är inom tandvården inget som regelbundet görs ute på kliniker, utan främst i forskningssammanhang. pH-elektroder är därför ingen produkt som förväntas användas i stora volymer inom tandvården. pH-mätningarna i sig är inte heller särskilt resurskrävande. För att diskutera mikroelektroderna i avseende på hållbar utveckling måste produkten studeras ur ett livscykelperspektiv, det vill säga man måste ta hänsyn till produkten före och efter användning. Från tillverkning till avfall. Ett miljömässigt och socialt ansvarstagande från tillverkarna är således viktigt. Inom mikroelektroniken är avfall en av de mest kritiska aspekterna. Mängden avfall ökar kraftigt, och den komplexa sammansättningen av olika material och komponenter leder till problem i slutet elektronikprodukternas livscykel [30]. Dessutom innehåller elektronikprodukter ofta giftiga och miljöfarliga ämnen, och kan därför orsaka enorma miljöskador om de inte hanteras rätt i avfallsskedet [30]. I många fall går miljömässigt ansvarstagande och ekonomisk vinning hand i hand. Att arbeta resurssnålt är ofta även ekonomiskt lönsamt. Så är inte fallet med elektronikavfall. Metoder för att hantera avfallet på ett miljömässigt sätt är oftast kostsamt. Av den anledningen utgör elektronikavfall en stor utmaning som kräver ansvarstagande från både tillverkare och konsumenter.

Miniaturisering är ur ett hållbarhetsperspektiv en positiv utveckling. Att åstadkomma samma nytta med mindre material spar på naturens resurser. Därtill hör också transmaterialisering, att åstadkomma samma nytta med mindre miljöfarliga material [30]. Det vore dock en grov förenkling att begränsa miljöpåverkan till själva produktens material. Även tillverkningsprocessen måste räknas in. Ett generellt koncept är att energieffektivisera tillverkningen, att använda resurser på det mest effektiva sätt möjligt. Och att i största möjliga utsträckning undvika metaller och andra kemikalier som kan vara farligt både för miljö och personer som ska hantera dem.

Baserat på dess egenskaper vid dentala pH-mätningar kan Beetrode- och ISFET-elektroder jämföras ur ett hållbarhetsperspektiv. Eftersom Beetrode-elektroderna är så ömtåliga måste de bytas ut så fort elektroden blir lite skadad, kommer förmodligen fler av dessa förbrukas jämfört med ISFET som är betydligt mer robust och därför har en längre livstid. Beetrode-elektroden är dessutom dyrare, och att behöva köpa in nya så fort de blir lite defekta är kostsamt i längden. ISFET kan alltså i det avseendet betraktas som en mer hållbar produkt både ekonomiskt och miljömässigt.

VII. EFTERORD

Ett stort tack till Martin Bengtsson och Johan Nilsson för teknisk vägledning, assistans under laborationer, och för intresse och engagemang i projektet. Jag vill också tacka Dan Ericsson som handlett kliniskt och lånat ut utrustning, och Elisabeth Thornqvist som hjälp till med utrustningen.

REFERENSER

- [1] World Health Organisation, 2014, Tillgänglig: http://www.who.int/oral_health/disease_burden/global/en/index.html
- [2] J. D. Featherstone. "The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process" *Journal of Dental Research*, 83 Spec No C: C39-42
- [3] B. O. Hansson, D. Ericson, "Karies – en skada i tanden, men också en sjukdom" i *Karies - Sjukdom och håll*, Gothia Förlag, Stockholm, 2008
- [4] L. Tjäderhane. "The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions" *Journal of Dental Research*, 1998, 77: 1622–1629
- [5] W. D. Miller. "Micro-Organisms of the Human Mouth", *SS White Dental Manufacturing Co*, Philadelphia: 1890
- [6] R. M. Stephan. "Changes in hydrogen ion concentration on tooth surfaces and in carious lesions", *The Journal of the American Dental Association*, 1940;27:718-723
- [7] A. A. Scheie et al. "Effect of sucrose on plaque pH in the primary and permanent dentition of caries-inactive and -active Kenyan children" *Journal of Dental Research*, 1992;71:25-31
- [8] M. E. Jensen, C.F. Schachtele. "Clinical Science: Plaque pH measurements by different methods on the Buccal and approximal surfaces of human teeth after sucrose rinse", *Journal of Dental Research*, 1983 62: 1058
- [9] E. Raner et al. "pH and bacterial profile of dental plaque in children and adults of a low caries population" i *Anaerobe*, vol. 27, pp. 64–70, 2014
- [10] S. Hojo et al. "Acid profiles and pH of carious dentin in active and arrested lesions", *Journal of Dental Research*, 1994, 73:1853-7
- [11] K. Murakami et al. "In vitro pH analysis of active and arrested dentinal caries in extracted human teeth using a micro pH sensor", *Dental Materials Journal*, 2006, 25:423-9
- [12] S. Wei et al. "Collaborative plaque study of acidogenicity with touch microelectrodes", *IADP Prog Abst*, 61:790, 1982
- [13] R. L. Telgi et al. "In vivo dental plaque pH after consumption of dairy products", *Gen. Dent.*, 61(3):56-9, 2013
- [14] N. Kianoush. "pH gradient and distribution of streptococci, lactobacilli, prevotellae, and fusobacteria in carious dentine", *Clin Oral Investig*, 18(2):659-69, 2014
- [15] D. S. Harper et al. "Measurement of human plaque acidity: Comparison of interdental touch and indwelling electrode", *Caries Research.*, 19:536-546, 1985
- [16] A. Smit et al. "A comparison of three electrodes for the measurement of pH in small volumes", *Caries Research*, 31:55-59, 1997
- [17] P. Bergveld. "ISFET, Theory and Practice", in *Proc. IEEE Sensor Conference*, Toronto, pp 1-26, 2003
- [18] P. Bergveld. "Thirty years of ISFETOLOGY?: What happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years" *Sensors and Actuators B: Chemical Volume 88*, Issue 1, pp 1-20, 2003
- [19] P. Bergveld "Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-17, 1970
- [20] K. A. Winship "Toxicity of antimony and its compounds, Adverse Drug React Acute Poisoning", *Rev.*, 6:67-90, 1987
- [21] Y. Kitasako et al. "Intraoral pH measurement of carious lesions with qPCR of cariogenic bacteria to differentiate caries activity", *Journal of Dental Research*, volym 40, pp 222-8, 2012
- [22] Y. Kitasako et al. "An artificial biofilm induced secondary caries model for in vitro studies", *Australian Dental Journal*, 2011
- [23] G. L. Slack et al. "A clinical investigation into the variability of dental caries diagnosis", *Br Dent J*, 104:399-404, 1958
- [24] Y. Kitasako et al. "In vitro surface analysis of active and arrested dentinal caries using a pH-microscope", *Operative Dentistry*, 27:345-9, 2002
- [25] Regeringskansliet Miljödepartementet, 2014, Tillgänglig: <http://www.regeringen.se/sb/d/1591>
- [26] S. Peti et al. "Why guidelines for early childhood caries prevention could be ineffective amongst children at high risk", *Journal of Dentistry*, 38:946-55, 2010
- [27] World precision instruments, "Beetrode® pH Electrodes, Instruction Manual", Tillgänglig:http://www.wpiinc.com/clientuploads/pdf/Beetrode_IMS.pdf
- [28] Socialstyrelsen "Tandvård, Rekommendationer, bedömningar och sammanfattning", Tillgänglig:<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19011/2013-4-1.pdf>, *Edita Västerås Aros*, Västerås, 2013
- [29] Socialstyrelsen "Nationella riktlinjer för vuxentandvård 2011– stöd för styrning och ledning", Tillgänglig:<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18313/2011-5-1.pdf>, *Edita Västerås Aros*, Västerås, 2013
- [30] H. Griese et al. "The role of metals in future interconnection technologies" i *Sustainable Development of microelectronics industry*, *IEEE*, 2004

- [31] Microsens Product Datasheet, Tillgänglig: [microsenshttp://www.microsens.ch/products/pdf/MSFET_datasheet%20.pdf](http://www.microsens.ch/products/pdf/MSFET_datasheet%20.pdf), 2014
- [32] G. Moore. "Cramming more components into integrated circuit", *Electronics*, 38(8), 1965
- [33] Lazar Research Laboratories, Inc. "THE SHELFSCIENTIFIC.COM pH PRIMER", Tillgänglig: <http://www.lazarlab.com/microph.htm>, 2004

Healing of Severe Fractures Using a Synthetic Graft Combined With Drugs

Emilia Wu (BME-11), Sofia Lejon (BME-11)

Abstract—When a critical defect occurs and the fracture fails to heal an extensive treatment method is required. The Masquelet technique is a promising approach to treat these kinds of fractures. In the Masquelet technique a membrane is induced and is thereafter filled with a graft. Today, autograft is normally used, however the usage is not without complications. A better option would be a synthetic graft and the challenge is then to enable a sufficient natural bone ingrowth. The osteoinductive BMP in combination with the anticatabolic drug bisphosphonate zoledronate are predicted to improve the new bone formation. At Lund University a study was investigating if these drugs combined with a scaffold could improve the fracture healing. This was tested on fractured rat femurs that have been given different treatments in four separate groups A) BMP, B) Scaffold, C) BMP+Scaffold D) BMP+Scaffold+Bisphosphonate Zoledronate. As a part of the study, this project used microCT to study the fracture healing. The images were then analyzed in MatLab. The results indicated that the combination in group D was the most beneficial alternative to enhance new bone formation. This combination used with the Masquelet technique is a promising treatment option for critical defects.

I. INTRODUCTION

WHEN fractures are causing a too big loss of bone, the body's natural ability to heal the fracture becomes non-existent. Fractures that are unable to heal naturally, so called critical defects, can be a result of high energy trauma, tumor surgery or other cases when the patient has lost a significant amount of bone. The fractures can be especially problematic when the patient's ability to form new bone is reduced which is common among cancer patients and those suffering from osteoporosis. [1]

The Masquelet technique is an upcoming method to heal fractures, where large pieces of bone are lost. [2] The first step in this technique is to stabilize the fracture with a metal nail and a Polymethyl Methacrylate (PMMA) spacer. PMMA enables the formation of a vascularized membrane containing important physiological components so that new bone can be formed. It also stabilizes the fracture, hinders fibrous ingrowth and prevent infections. PMMA can only be used during a limited period of time and when the membrane is formed a second surgical procedure is performed. The PMMA is

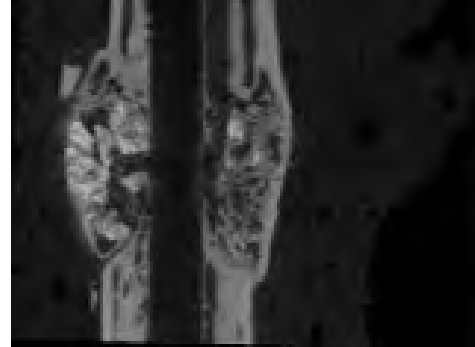


Fig. 1. New bone has been formed within the critical defect. A callus can be seen around the fracture.

carefully removed and normally autograft is filling up the space. Autograft is bone harvested from the patient itself. [2]

Critical defects are today a big challenge and require an extensive treatment method. [1] The commonly used methods today are the vascularized fibula autograft and the Ilizarov bone transfer technique. [2] These methods are not optimal and there is a need of a better treatment method. [1] That is why the Masquelet technique is gaining popularity as a future treatment method. [2] It is however complicated to harvest bone from the patient since donor site morbidity can occur, especially when the patients have a reduced ability of new bone formation. Therefore a synthetic composite graft that can enable natural bone ingrowth would be a good option. The challenge of the graft is then that it needs to provide the bone cells with the essential environment they need.

During fracture healing certain cells migrate to the fracture site. There, they initiate the formation of the healing tissues around the fracture, called a callus. The callus stabilizes the fracture and contains cartilage. A callus can be seen in Figure 1. Osteoblasts, which are the cells that synthesize new bone, replace the cartilage with woven bone which is not as highly mineralized as the normal lamellar bone. Over time this poorly mineralized bone will be replaced with the highly mineralized bone and the callus will be absorbed. [6]

Studies have shown that by adding Bone Morphogenic Proteins (BMP) the formation of bone can be enhanced. On the other hand BMPs have also shown to stimulate osteoclastogenesis which can lead to resorption of the newly formed bone. To prevent the resorption of bone an anti-catabolic drug, such as bisphosphonates, can be used. [3] This study aims to

Submitted June 5, 2014

Email address: mte11sle@student.lu.se, mte11ewu@student.lu.se

Technical supervisor: Christina Perdikouri, Biomedical Engineering LTH and Hanna Isaksson, Biomedical Engineering LTH

Clinical guidance: Magnus Tägil, Orthopedics department, Faculty of Medicine

investigate if the combination of BMP, bisphosphonates and a scaffold, in this case a synthetic composite graft, can enhance the formation of bone when there is a critical defect. This is done by using a rat open osteotomy model. Practically this means that a fracture has been constructed on the rats' femurs and used as a model.

The combination of the different treatments along with the Masquelet technique could provide a more efficient way to heal critical defects, especially comparing with the treatments that are used today. The hypothesis is that a combination of BMP, bisphosphonates and a synthetic composite graft will improve the bone formation.

In this project microCT was employed to evaluate the fracture healing. Computer Tomography (CT) uses X-rays to construct an image. CT produces a three dimensional picture that consists of a summation of a stack of individual 2D pictures. In this case, the individual pictures are cross sections of the bone samples. The grayscale of each picture corresponds to how much of the X-rays that have been attenuated in the sample. If there is a higher density more of the X-rays will be attenuated which corresponds to a higher grayscale value. A lower density, on the contrary, will attenuate less X-rays and therefore produce a lower grayscale value. How much of the X-rays that have been attenuated is represented by a number called the linear absorption coefficient, μ . [4]

The Hounsfield Units (HU) is used in CT and it is a quantitative scale for describing radio density. HU is defined as 0 for water and -1000 for air, and this information is important for calibration. HU are consistently the same for the same density. This is very useful when the purpose is to determine the density from the CT numbers or pixel values. HU is calculated from the equation 1.

$$HU = 1000 * \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \quad (1)$$

Where μ is the linear absorption coefficient for the actual density and μ_w is the linear absorption coefficient for water. [4]

MicroCT is a CT imaging system adjusted to take pictures of small samples. The advantage of this method is that it can provide images with very high resolution, in this case the voxel size is 21 μm . [5] This makes microCT a preferable imaging system for this study since a high resolution is required to study the small bone samples.

The images are analyzed by using Matlab codes (Matlab, v 7.6.0, Mathworks Inc, Massachusetts, US) which calculates different parameters concerning newly formed bone.

II. DATA

The data in this project consists of pictures generated by the microCT. The data has been grouped with respect to the different treatments the rats have been given and subsequently

been analyzed. Table I shows how many samples of the rat femurs that have been analyzed and what treatment they have been given.

TABLE I
NUMBER OF SAMPLES IN RESPECTIVELY TREATMENT GROUP

Treatment	Number of samples
BMP	8
Scaffold	8
BMP + Scaffold	10
BMP + Scaffold + Bisphosphonate	10

III. MATERIALS AND METHOD

The surgery and treatment of the animals were performed prior to this project.

A. Animals

This study included 40 male Sprague Dawley rats that were ten weeks old with a mean weight of 324 g.

B. Implants

The type of locked nail was RatNail XL®(RISystem, Davos, Switzerland). The dimensions of the nail are: length of 39 mm and a diameter of 1.6 mm. The spacer that was used was a two-component epoxy filler (Plastic Padding®, 'elastic', Henkel Sweden) that is similar to PMMA which is often used in clinical trials.

C. Surgery

The surgery was performed in two steps by orthopedian Per Bosemark and Mea Pelkonen. In the first step the nail was inserted in the left femur of the rats. Thereafter, a fracture was made by removing 6 millimeters of the bone. The epoxy spacer was then used to replace the absent bone. The second step of the surgery was performed after four weeks, by carefully incising the newly formed membrane. The plastic spacer was removed and the void surrounded by the membrane was filled with the different treatments. The rats were sacrificed after 15 weeks. The femurs were harvested for further investigation. When the metal nail was about to be removed there was bone attached to the nail and the nail had to be cut in the ends. This resulted in some remaining metal pieces in the bone.

D. Drugs and treatment

The treatments were divided into four groups with ten rats in each group. The four groups were: A) BMP, B) Scaffold (Bonesave®), C) BMP + Scaffold (Bonesave®), D) BMP+

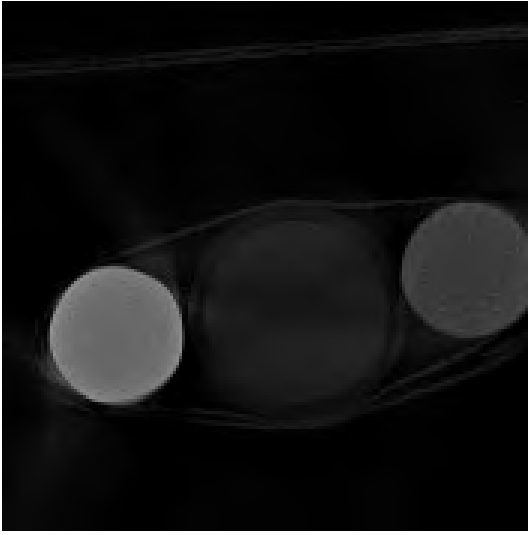


Fig. 2. A picture of the three phantoms: to the left there is a phantom that is similar to highly mineralized bone, in the middle there is a water phantom and to the right a phantom similar to poorly mineralized bone.

Scaffold (Bonesave®) + Systemic bisphosphonate. The bisphosphonate was injected after two weeks. The BMP that was used was rhBMP-7, OP-1®(Olympus Biotech Corporation, Hopkinton, USA). Bonesave® was used as scaffold (Styrker, Kalamazoo, USA). Bonesave® consisted of 80 tricalcium phosphate and 20% Hydroxyapatite. The Bisphosphonate was zoledronic acid, Zometa® (Novartis, Basel, Switzerland).

E. Sample preparation

Sample preparation was the first step of this project. To fixate the samples, gauze and sterofom were used. The samples were tightly fixated in the tube to eliminate the risk of moving during the CT-scan. The samples were then put in vacuum bags to eliminate the risk of any contamination. After preparation the samples were stored in the freezer.

F. Phantoms

Hydroxyapatite phantoms were used for calibration of the microCT camera since the camera properties can vary from day to day. The phantoms are also used for calculating the different thresholds for highly and poorly mineralized bone. Hydroxyapatite phantoms of two different densities 0.75 g/cm^3 (1) and 0.25 g/cm^3 (2) were used, these densities is similar to highly and poorly mineralized bone. The two hydroxyapatite phantoms were put on the samples to determine whether a change in the grayscale level distribution occurred. The two hydroxyapatite phantoms and a water phantom were scanned every time the microCT imaging was performed and used as a reference. The phantoms can be seen in Figure 2.

G. MicroCT

The microCT-scan was performed with a nanoScan, Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary. The voxel size was $21 \mu\text{m}$. The CT-scan parameters were maximum zoom, tube voltage: 65 kV, exposure time: 1300ms, binning 1:1, in-plane voxel size: medium, slice thickness: medium, filter: RamLak, CutOff: 100%.

Phantoms 1 and 2 were then placed on each sample-tube. The tube was placed on the bed and fixated with tape. To determine the area for the scan a scout view of the side and the top was done before the helical scan. Finally, a post reconstruction was produced using the VivoQuant software (VivoQuant, 1.22, inviCRO, Boston, USA).

H. Calculation of the amount of newly formed bone

The individual pictures from the microCT can be represented as a matrix made up by different pixels. Each pixel has a grayscale value, high and low density corresponds to a light and dark grayscale respectively.

Highly mineralized bone has a high density and therefore it appears on the images as a light grayscale. By finding a relation between the grayscale values of the pixels and the density it is possible to calculate the amount of newly formed bone. It is also possible to investigate what type of bone that has been formed, in other words the quality of the bone.

The microCT produces pictures with a grayscale that has a linear relationship with the density. [4] This linear relationship is used to calculate the grayscale thresholds for highly and poorly mineralized bone. Since the phantom densities are known they are used to calculate a and b in equation 2.

$$y = ax + b \quad (2)$$

Where y is grayscale and x density. By knowing a and b, the corresponding density to each pixel can be calculated. This is used in the calculation of the newly formed bone.

As already mentioned, the CT properties can change from day to day. The thresholds are consequently also varying a bit which requires a calculation of the threshold every day the CT is used.

I. Grayscale thresholds

In this study, the used threshold for highly and poorly mineralized bone is 0.642 g/cm^3 and 0.41 g/cm^3 respectively. These densities have been found in literature. [9] [10]. Bonesave® has a higher density than highly mineralized bone but its density was unknown. To determine the grayscale threshold for the samples which also had Bonesave® in them, a visual observation with the software CTanalyzer (CTAn v. 1.9.1.0 Skyscan, Belgium) took place. To separate the bone part

from the background in the pictures a masking threshold was determined by visual observation in CTAnalyzer. Table II shows the different thresholds that were used depending on what day the microCT imaging had been performed.

TABLE II
THE DIFFERENT GRAYSCALE THRESHOLDS USED TO SEPARATE HIGHLY MINERALIZED BONE, POORLY MINERALIZED BONE AND SCAFFOLD (BONESAVE®).

	2013-12-05	2014-02-12	2014-03-27	2014-03-28
Highly m. bone:	83	95	97	99
Poorly m. bone:	61	72	75	76
Scaffold:	155	177	180	184

J. MatLab codes

When the project started there was already a MatLab code that calculated the amount of highly mineralized bone, poorly mineralized bone, the ratio between the two and the volume of the callus. Since there were metal pieces in the samples, some metal interference altered the overall gray level of the images. This made the comparison between different pictures problematic. Therefore this project required the development of a code that compensated for the metal interference. In total three codes were written. First a code using phantoms was written. The first code was using the phantoms attached to the samples. This code calculated the thresholds in every picture based on the phantoms. This required that the phantoms covered the entire region of interest. This code could calculate the new thresholds based on the grayscale of each individual picture, thus, the final analysis was independent of the metal interference and the changes that this could bring to the gray levels. However, the used phantoms (5mm) were shorter than the region of interest (7mm) and this code could therefore not be used.

Secondly another code was written. The aim of this code was to use fixed thresholds that were calculated from CTAnalyzer. In CTAnalyzer a group of dark and light pictures with the phantoms attached were chosen. CTAnalyzer takes a mean value of the grayscale of each phantom and by using this mean grayscale the thresholds for highly and poorly mineralized bone were calculated. The background area was used as reference to categorize the pictures into dark and light. An area of the background was chosen by the user and the mean value of the background grayscale is obtained. This mean value works as a threshold for dark and light pictures. If the background is lighter than the chosen threshold to separate dark and light pictures, it is considered to be a light picture and vice versa. A simplification was made which means that all the dark pictures had the same thresholds and all the light pictures also had the same thresholds. It is however not optimal to use the same thresholds in every pictures since the brightness varied from picture to picture depending on how much of the metal that were present in the picture.

Finally after more investigation of what caused the differences in the grayscales a third code was written. The cause for the

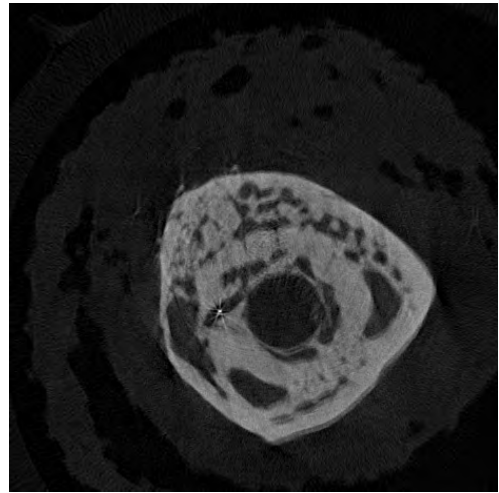


Fig. 3. A picture of a bone cross section where metal is apparent.

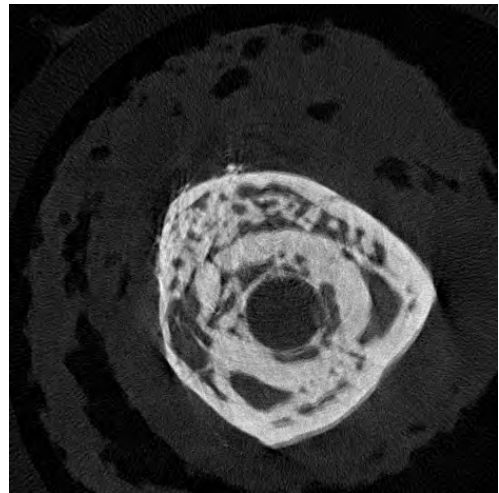


Fig. 4. A picture of the same bone cross section as in Figure 3 but here without any appearance of metal. Note the difference of darkness between the two pictures.

differences in brightness in the pictures is two rescaling factors called rescale slope and rescale intercept. Rescale slope and rescale intercept are used before the image is displayed to make the pictures adequately visually represented. Since the metal has a higher density comparing to bone it appears very bright in the pictures. To maintain a good contrast, the pictures are rescaled when the metal is present. The metal is only present in some of the pictures which means that the contrast changes among the pictures. The difference when the metal is apparent can be seen in Figure 3 and Figure 4.

When the pictures are put together to a three dimensional image the sample looks striped, which can be seen in Figure 5.

Rescale slope and rescale intercept are stored in the meta data of the DICOM pictures. By using the rescaling factors the compensation for difference in grayscale can be neglected. By doing this it becomes easier to compare the pictures, since they



Fig. 5. The metal is causing a difference in grayscale between images in the same sample.



Fig. 6. The individual images have the same grayscale after the rescaling compensation.

have the same grayscale range. As already mentioned, the HU scale is linear to density and does not rescale the contrast and that is regardless of what density the pictures are showing. HU can be obtained by using equation 3. [7]

$$HU = rescaleslope * storedvalue + rescaleintercept \quad (3)$$

In this code equation 3 was used to obtain the same grayscale for every picture. This means that the grayscale was based on the original HU which is directly derived from the density. The result can be seen in Figure 6, it is the same sample as in Figure 5 but now the slices have the same grayscale.

Furthermore, for the pictures to be analyzed with the different software such as DataViewer (DataViewer, Skyscan, v. 1.4) and CTAnalyzer it was required to convert them to bitmap format which has a resolution of 8 bits compared to DICOMs that have a resolution of 16 bits. This was needed since the software did not support 16 bits. To compress the pictures to 8 bits the default setting is to take the maximum grayscale in every single DICOM picture and set it to 255 (2^8) and the minimum grayscale value to zero. Since the maximum level differs in the DICOM pictures because of the very bright metal, the maximum grayscale number is different from picture to picture. This problem was solved by putting fixed maximum and minimum grayscale values for every picture in

order to maintain the same grayscale. The minimum level was put to -1000 (HU for air). The maximum value was chosen to a value between the grayscale of the spacer and the grayscale of the metal in the DICOM picture. The maximum value was chosen to be lower than the metal's as the metal is not of interest in this study. Also, the maximum value needed to be higher than the grayscale of Bonesave®, so all the information of interest is included. After the maximum value was determined the pictures can be converted to 8 bits bitmap with pixel values between 0-255.

Since the problem with the differences in brightness of the pictures has been solved the original code for calculating the amount of newly formed bone could be used, though with some modifications. The code reads every picture from the selected region of interest in the sample, which corresponds to 334 pictures. To separate the bone cross section from the background the code uses a masking threshold, typically around a grayscale value of 50. The code then uses the different grayscale thresholds to decide what kind of tissue a certain pixel corresponds to, see Table II.

After determination of what tissue a certain voxel represents, the code summarizes all the voxels corresponding to a certain tissue. The different tissues are highly mineralized bone, poorly mineralized bone and Bonesave®. By knowing the size of the voxel, 21 μm , and the number of the voxels the total volume of the different groups of densities were calculated. Furthermore, the volume ratio between the highly mineralized bone and the total volume of bone was calculated as well as the average tissue mineral density. In addition, the maximum area of the bone cross section was determined.

K. Data processing

To process the data, the first step was to convert the pictures from DICOM to bitmap. DICOM and bitmap are image file formats. The pictures were then opened in DataViewer where they were aligned and then the fracture lines were determined. The primary region of interest was 7 mm which corresponds to 334 pictures. A secondary region of interest around the two fracture lines in the bone was also determined. In this case the region of interest was chosen to be 1 mm on each side of the fracture line.

The images were then opened in CTAnalyzer and the pictures which corresponded to the region of interest were selected and saved for further analysis. With the calculated thresholds a MatLab code determined the volume of highly and poorly mineralized bone, the volume of scaffold and the callus volume for the region of interest. In addition the code determined the maximum callus area.

L. Statistics analysis

The samples were sorted in their respectively treatment group. The results of the measured parameters were compared be-

TABLE III

RESULTS OF HOW SIGNIFICANT THE FRACTURE IS AFTER HEALING BASED ON VISUAL OBSERVATION ON A SCALE FROM 1-3, WHERE 1 = NO VISUAL FRACTURE AND 3 = AN OBVIOUS FRACTURE

	BMP	Scaffold	BMP + Scaffold	BMP + Scaffold + Bisphosphonate
Scale 1 (number of samples)	1/8	0/8	5/10	5/10
Scale 2 (number of samples)	2/8	0/8	3/10	3/10
Scale 3 (number of samples)	5/8	8/8	2/10	2/10

TABLE IV

QUANTITATIVE DATA FROM THE MICRO-CT ANALYSIS OF THE FRACTURED FEMURS WITH A REGION OF INTEREST OF 7MM, VALUES ARE REPRESENTED AS MEAN VALUE AND (STANDARD DEVIATION). IN ADDITION THE TABLE SHOWS IF THE NULL HYPOTHESIS HAS BEEN REJECTED WITH A SIGNIFICANCE LEVEL OF 95%. IF THE NULL HYPOTHESIS HAS BEEN REJECTED THE P-VALUE IS WRITTEN. THE GROUPS ARE COMPARED WITH EACH OTHER AND HAVE BEEN GIVEN A LABEL, A = BMP, B = SCAFFOLD, C = BMP + SCAFFOLD, D = BMP + SCAFFOLD + BISPHOSPHONATE.
 *** = (P < 0.001), ** = (P < 0.01), * = (P < 0.05)

	VOLUME OF HIGHLY MINERALIZED BONE (mm ³)	TOTAL CALLUS VOLUME (mm ³)
BMP	64,56 (5,47) *** c,d	132,83 (26,75) *** c,d
Scaffold	56,91 (7,20) *** c,d	115,67 (10,06) *** c,d
Scaffold + BMP	99,79 (10,32) ** d *** a,b	227,08 (34,61) *** a,b
Scaffold + BMP + Bisphosphonate	117,04 (13,43) ** c *** a,b	210,92 (23,06) *** a,b
	VOLUME RATIO OF HIGHLY M. BONE AND CALLUS	VOLUME OF POORLY MINERALIZED BONE (mm ³)
BMP	0,48 (0,04) *** d	18,66 (5,40) *** b
Scaffold	0,49 (0,03) *** d	5,24 (2,36) ** d *** a, c
Scaffold + BMP	0,44 (0,07) *** d	24,66 (7,24) *** b
Scaffold + BMP + Bisphosphonate	0,56 (0,03) *** a,b,c	25,18 (11,28) ** b
	VOLUME OF SCAFFOLD (mm ³)	MAXIMUM CALLUS AREA (mm ²)
BMP	0,87 (0,47) *** b,c,d	25,00 (9,79) ** c,d
Scaffold	9,57 (1,53) * c *** a	21,43 (2,01) *** c,d
Scaffold + BMP	7,71 (1,91) * b *** a	39,89 (5,08) ** a *** b
Scaffold + BMP + Bisphosphonate	9,01 (4,83) *** a	38,08 (8,45) ** a *** b
	AVERAGE TISSUE MINERAL DENSITY (g/cm ³)	GROUP LABEL
BMP	0,98 (0,03) *** b	a
Scaffold	1,12 (0,04) *** a,c,d	b
Scaffold + BMP	0,98 (0,03) *** b	c
Scaffold + BMP + Bisphosphonate	0,98 (0,06) *** b	d

TABLE V

QUANTITATIVE DATA FROM THE MICRO-CT ANALYSIS AROUND THE FRACTURE LINES WITH A REGION OF INTEREST OF 4 MM IN TOTAL, VALUES ARE REPRESENTED AS MEAN VALUE AND (STANDARD DEVIATION).

	BMP	Scaffold	BMP + Scaffold	BMP + Scaffold + Bisphosphonate
Volume of highly mineralized bone (mm ³)	36,42 (8,32)	31,02 (4,25)	55,15 (6,71)	64,07 (10,24)
Total callus volume (mm ³)	72,07 (4,94)	64,86 (7,88)	132,35 (19,94)	112,42 (17,96)
Volume ratio of highly m. bone and callus	0,50 (0,04)	0,48 (0,03)	0,43 (0,09)	0,57 (0,05)
Volume of poorly mineralized bone (mm ³)	10,49 (3,26)	3,35 (1,49)	15,83 (3,64)	14,27 (3,77)
Volume of scaffold (mm ³)	0,48 (0,31)	6,21 (1,64)	2,49 (0,98)	2,40 (1,00)
Maximum callus area (mm ²)	24,62 (9,93)	20,66 (2,40)	40,15 (4,80)	35,60 (4,74)
Average tissue mineral density (g/cm ³)	0,98 (0,03)	1,11 (0,04)	0,94 (0,02)	0,94 (0,02)

tween the groups. The parameters were: volume of highly mineralized bone, volume of poorly mineralized bone, volume of Bonesave®, volume of the total callus, the maximum area of callus and the volume ratio between the highly mineralized bone and the total callus volume.

The results from the different groups were then tested with the software SPSS (SPSS, v19, SPSS Inc., IBM, Chicago, US). The test used is a Mann Whitney U-test. The Mann Whitney U-test is a non-parametric test of the null hypothesis used on two different groups. A non-parametric test is chosen since

there are only eight to ten samples in each group. A non-parametric test is used on data that is not normally distributed; the lack of normal distribution is due to the few samples. The groups are being tested as statistically independent of each other.

IV. RESULTS

The fracture healing has been evaluated by a visual observation of how significant the fractures appear on the pictures. The

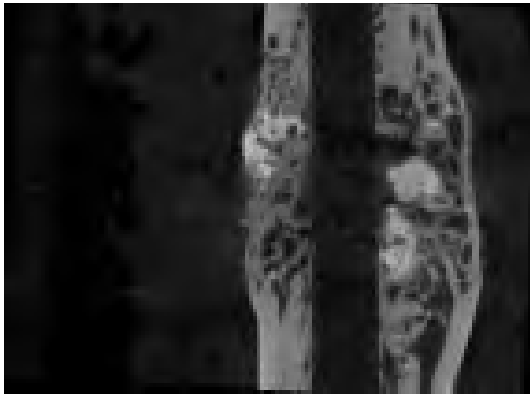


Fig. 7. The fracture has healed and is ranked as 1.

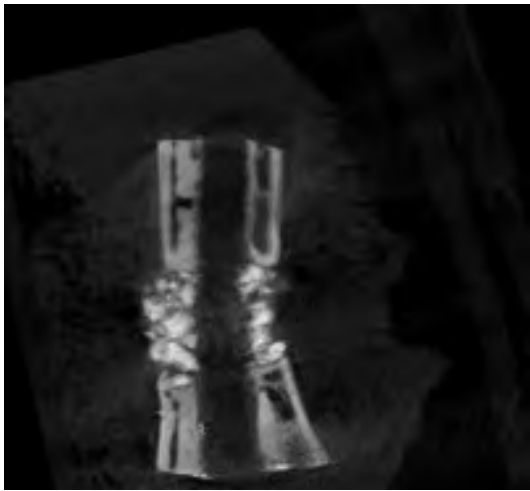


Fig. 8. The fracture is not healed, there is mainly scaffold at the fracture site. This is a fracture ranked as 3.

result can be seen in table III. The fractures have been evaluated on a scale from 1-3, where 1 is no visual fracture, see Figure 7, 2 is a slightly visual fracture, 3 is an obvious fracture, see Figure 8.

The main region of interest is the 7 mm that contains the whole fracture. This corresponds to 334 pictures that have been analyzed in MatLab. The result is presented in table IV. Parameters of interest have been chosen for the analysis. The volume of highly mineralized bone, poorly mineralized bone, scaffold and callus have been calculated. Poorly mineralized bone is bone that is not entirely developed. Highly mineralized bone is fully calcified bone that has replaced the poorly mineralized bone. This is the bone that has been fully recovered from the fracture. The volume of scaffold is the remaining scaffold in the fracture. When new bone cells are developed, the scaffold is meant to gradually reabsorb and be replaced with natural bone. The callus volume is the entire volume of the femur in the region of interest.

The other parameters are the volume ratio between highly mineralized bone and the callus, the maximum area of the callus and the average tissue mineral density. The average

tissue mineral density is the mean density value of the highly mineralized bone.

Table IV also represents the result from the statistical test of the main region of interest. The null hypothesis has been tested. If the null hypothesis was rejected there was a significant difference between the groups that are compared. If the null hypothesis, on the contrary, was retained there was no significant difference between the two groups. The significance is represented as a p-value. The significance level is 95%.

In addition, table V shows the result from the analysis around the fracture line. The result was not of main interest in this project and will therefore not be further analyzed.

V. DISCUSSION

The volume ratio between the highly mineralized bone and the callus is a representable parameter when comparing the different treatments since it is a dimensionless value. This is favourable since the rat femurs have different sizes and other individual varieties.

The results showed that the group receiving BMP, scaffold and bisphosphonate zoledronate had a higher mean volume ratio between the highly mineralized bone and total callus volume compared to the other groups. The statistic test rejected the null hypothesis with a significant level $p < 0.001$ when comparing the group receiving BMP, scaffold and bisphosphonate zoledronate with the other groups. The result indicates that the new bone that has been formed consists of a high ratio of highly mineralized bone which is preferred. This validates the hypothesis that the combination of BMP, bisphosphonate zoledronate and scaffold is improving the formation of highly mineralized bone and thereby the fracture healing.

The results indicate that bone enhancement drugs can indeed have a significant improvement on the new bone formation. This promotes the use of synthetic graft instead of autograft. The usage of synthetic graft has a range of opportunities. Firstly, the risk of complications associated with harvesting bone from the patient such as donor site morbidity and other surgical risks can be avoided. Moreover, this research can be further developed and it would be desirable if the Masquelet method could be reduced to only one surgery in the future. Nowadays, the first step is to fixate the fracture and insert the PMMA spacer. Then, a second surgery is performed, where the PMMA is taken out and the graft is inserted. If the bone formation can be sufficiently stimulated by the bone enhancement drugs, the healing time could be shortened. Then the first step with PMMA would be unnecessary since the natural bone could stabilize the fracture. Thereby only one surgery would be required. This would mean an economic gain since the cost of one of the surgeries can be cut. Moreover, the patient would experience a less complicated healing process. Finally, there is a potential market for a product combining bone enhancing drugs with a scaffold. There is a stable demand

for a bone enhancing scaffold since fractures of this kind are difficult to prevent and will therefore always occur to some extent.

With an increasing population the pressure on the health care system is rapidly growing. Making medical procedures faster and cheaper is crucial to maintain quality in today's health care system. Many diseases, such as cancer and osteoporosis, are getting more and more common. Patients with these diseases are more sensitive to bone loss and it is critical to avoid causing new damaged sites.

The outcome of this project is promising but it is however important to acknowledge the potential errors that this model might have. As already mentioned, the rat femurs have individual properties and anatomy. Some rats may have a higher ability to form new bone than others. It is therefore important to test the different treatments on a number of rats so a significant result can be seen. To improve the statistical significance a larger group of rats could be used. However, it would not be feasible since ethical aspects need to be taken into consideration.

It was hard to decide an exact threshold for the scaffold since some of the highly mineralized bone had the same grayscale values as the scaffold. The group with only BMP showed a result of circa 0.7% scaffold. Since this group have not been given any scaffold this is an indication of the accuracy of this method. Compared to the other groups this ratio was however low. To avoid this complication a higher resolution would be required. The best option would be to analyze the DICOMs that have a resolution of 16 bits, compared to the 8 bits that were used in this project. To solve this, software that are supporting the DICOM format would be needed.

When calculating the average tissue mineral density an approximate threshold was used. This threshold included all the highly mineralized bone but did not compensate for the scaffold. To get a more reliable result a more accurate grayscale range would be needed.

Although the microCT is a good imaging system for bone, it is associated with potential errors. To prevent errors in the images, the user should fixate the bone sample sufficiently. The bone samples in this project were frozen and are thawing during the CT-scan. It is therefore important to keep them cold as long as possible and to fixate them correctly since the risk of movement is high. Metal interference is also causing an error in the pictures and the metal should be removed to the maximum extent possible. It would be preferable to pull out the metal nail without cutting.

VI. CONCLUSIONS

The results indicate that scaffold combined with BMP and bisphosphonate zoledronate can improve the new bone formation. The Masquelet technique in combination with a synthetic scaffold and bone enhancing drugs is a promising approach

to treat critical defects and can replace the current standard methods.

VII. ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank our supervisors Christina Perdikouri and Hanna Isaksson. They would also like to thank Per Bosemark who performed the surgeries as part of his PhD thesis research and Gustav Grafström for important discussions and inputs about the microCT.

The authors have contributed equally to this project.

REFERENCES

- [1] Lasanianos N.G, Kanakaris N.K, Giannoudis P.V. 2010. Current management of long bone large segmental defects. *Orthopaedics and Trauma* 24:2: 149-163
- [2] Giannoudis P V, Faour O, Goff T, Kanakaris N, Dimitriou R. 2011. Masquelet technique for the treatment of bone defects: Tips-tricks and future directions. *Injury* vol. 42: 591-598
- [3] Mathavan N, Bosemark P, Isaksson H, Tägil M. 2013. Investigating the synergistic efficacy of BMP-7 and zoledronate on bone allografts using an open rat osteotomy model. *Bone* vol. 56: 440-448
- [4] Tanaka A, Nakano T, Ikehara K. 2011. X-ray computerized tomography analysis and density estimation using a sediment core from the Challenger Mound areain the Porcupine Seabight, off Western Ireland. *Earth Planets Space* vol. 63. 103-110
- [5] Holdsworth D, Thornton M. 2002. Micro-CT in small animal and specimen imaging, *Trends in Biotechnology* vol. 20 issue 8, 34-39.
- [6] Bartholomew M. *Essentials of anatomy and physiology*. Sixth edition. 2007. 148-149
- [7] Riesmeier J, Eichelberg M, Jensch P F. Approach to DICOM image display handling the full flexibility of the standard's specification. 1999. *SPIE Proceedings* vol. 3658
- [8] S. Cavalcanti, A. Ciandrini, S. Severi, F. Badiali, S. Bini, A. Gattiani, L. Cagnoli, and A. Santoro. "Model-based study of the effects of the hemodialysis technique on the compensatory response to hypovolemia," *Kidney Int.*, vol. 65, pp. 1499–1510, 2004.
- [9] Bosemark P, Isaksson H, McDonald MM, Little DG, Tägil M. Augmentation of autologous bone graft by a combination of bone morphogenic protein and bisphosphonate increased both callus volume and strength. *Acta Orthop* 2013;84(1): 106-111.
- [10] Morgan EF, Mason ZD, Chien KB, Pfeiffer AJ, Barnes GL, Einhorn TA, et al. Micro-computed tomography assessment of fracture healing: relationships among callus structure, composition, and mechanical function. *Bone* 2009; 44(2): 335-44.

Invers puls vågshastighet som indikator på kardiovaskulär risk

Elin Bonnevier BME-11, Emelie Andersson BME-11

Sammanfattning—Idag mäts den kardiovaskulära risken hos patienter med hjälp av blodtryck, detta genom att utföra en ambulerande blodtrycksmätning över ett helt dygn. Mätning sker med en manschett som inte bara är obekvämt utan också stör patientens dagliga rutiner och sömnvanor. Den här rapporten utreder om det är möjligt att mäta en invers puls vågshastighet istället för blodtrycket. På så vis få en bild av den kardiovaskulära situationen hos patienten utan att mätmetoden ger obehag. Studien utreder om det finns ett samband mellan blodtrycket samt en kvot av inversa hastigheter. Dessa inversa hastigheter är tiden det tar för blodet att komma fram till ett finger per meter och tiden det tar för blodet att ta sig fram till en tå per meter. I undersökningen samlades blodtryck, EKG och värden från en pulsoximeter in. EKG:t användes för att ta fram tiden för hjärtats slag medan pulsoximetern användes för att ta fram tidpunkten då pulsen nådde fram till ett finger eller en tå. En 23-årig frisk kvinnlig testperson användes i undersökningen som utfördes på avdelningen för Medicinsk Teknik på Universitetssjukhuset i Lund. Två testomgångar genomfördes där personen fick utföra fysisk aktivitet i form av löpning för att få upp blodtrycket. Testpersonen fick sedan vila för att låta blodtrycket sjunka samtidigt som mätvärdena samlades in. Resultaten visade att det var en nedåtgående trend för kvoten mellan tiden per meter till fingret och tiden per meter till tån för båda testomgångarna när blodtrycket minskade. Blodtrycket följde samma nedåtgående kurva som är etablerad i andra undersökningar. [1] Endast det systoliska blodtrycket analyseras i den här rapporten, vilket är det högsta trycket som uppmättes vid varje tillfälle. Fler undersökningar av en mer utförlig typ behöver genomföras innan det kan fastställas att den här metoden går att använda till det beskrivna syftet.

I. INTRODUKTION

BLODTRYCKET mäts idag för att få ut kardiovaskulära risken vilket är en indikation på hur stor risk det är att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar. Denna metod används både i den akuta och i den planerade vården. [2] Hypertoni, vilket är en benämning för högt blodtryck, är den största orsaken till hjärt- och kärlsjukdomar och räknas som en folksjukdom i Sverige. [3]

Det är ofta flera faktorer som samverkar till att blodtrycket höjs, bland annat ärftlighet, hög ålder, övervikt, dåliga matvanor och hög alkoholkonsumtion. Högt blodtryck sätter stor press på kärlen och förändrar deras struktur. Resultatet är att de blir mindre elastiska vilket försvårar hjärtats pumpning. I slutändan leder högt blodtryck till en rad olika sjukdomar som till exempel hjärtinfarkt och hjärtsvikt. [4] Desto stelare kärlen är ju högre blir det övre trycket och därför brukar detta användas som markör för åderförkalkning. Åderförkalkning är

när fett lagras i kärlväggarna så att det bildas förträngningar som leder till att trycket i kärlen ökar och att kärlen blir stelare. Högt blodtryck ökar dessutom den naturliga åderförkalkningen. [3]

Att ha högt blodtryck tillfälligt är inte farligt, det är normalt att blodtrycket ökar vid rädsla och fysisk aktivitet. Det är när det höga blodtrycket håller i sig och blir konstant som kärlen blir ansträngda och risken för allvarliga komplikationer ökar. Kärlen i hjärta och hjärna är extra känsliga för högt blodtryck. Hypertoni har ofta inga symptom som kan upptäckas själv, vissa kan få lite ont i huvudet eller känna sig lite trötta vilket är lätt att ta för en förkylning. Det är därför väldigt viktigt att blodtrycket mäts med jämna mellanrum så att behandling kan startas i tid. [4]

Idag har ungefär en tredjedel av Sveriges befolkning högt blodtryck, vilket ofta måste behandlas med blodtrycks-sänkande medicin. [4] Över hela världen är det ungefär 40 procent av personer över 25 år som har fått diagnosen hypertoni. Globalt sett är det cirka 17 miljoner som dör varje år av kardiovaskulära sjukdomar, av dessa är det 9,4 miljoner som avlider på grund av komplikationer från högt blodtryck. [6]

De vanligaste metoderna för att mäta blodtryck i dagens sjukvård, som inte är invasiva, är den klassiska manuella blodtrycksmätningen, den automatiska blodtrycksmätningen samt den ambulerande blodtrycksmätningen. Alla dessa metoder mäter blodtrycket med hjälp av en uppblåsbar manschett. Idag mäts vanligen två olika blodtryck, det systoliska och det diastoliska. Det systoliska trycket är det höga trycket precis när hjärtat slagit. Det diastoliska är det lägsta trycket mellan hjärtslagen. [7] Vid högt blodtryck är det ofta det systoliska trycket som höjs medan det diastoliska trycket förblir det samma. Skillnaden mellan det systoliska trycket och det diastoliska kallas pulstrycket. När det blir stor skillnad mellan de båda trycken är situationen extra allvarlig. Det systoliska trycket stiger stadigt från och med tonåren. Det diastoliska trycket stiger först, stagnerar runt åldrarna 50 - 60 år och sjunker sedan något. [8]

I en personlig intervju hävdar Peter Nilsson, överläkare på SUS, att det systoliska trycket ökar på grund av att kärlen stelnar och att det då blir problem med blodets reflektioner i aortan. När hjärtat slår skickas blodet i en puls våg ut i aortan. En del av vågen reflekteras och åker tillbaka till hjärtat igen. Han berättar att detta är normalt och att kroppen är konstruerad för att hantera reflektionen. När kärlen blir styva, av orsaker som ålder och höga blodfetter, ökar hastigheten på blodflödet eftersom kärlen inte kan absorbera tryckvågen. Den reflekterade pulsen åker alltså tillbaka tidigare och hamnar i en annan fas av hjärtslagen. Detta gör att hjärtat måste

Inlämnat den 29 maj 2014

E mejladress: bonnevierelin@gmail.com, mat10ea1@student.lu.se

Teknisk handledare: Tomas Jansson, Institution för elektrisk mätteknik

arbeta mer för att stå emot reflektionen. Det är alltså styvheten som kommer först och sedan högt blodtryck. [9]Om blodets hastighet undersöks istället för blodtryck kan det vara möjligt att upptäcka kardiovaskulära sjukdomar i ett tidigare stadie.

Klassisk manuell blodtrycksmätning uppfanns för över 100 år sedan men används fortfarande i vården. [10]Där sätts en manschett på patientens överarm som blåses upp manuellt till ett tryck som precis klämmer åt kärlet och stoppar blodflödet i armen. Trycket från manschetten minskar långsamt och blodet börjar strömma till. Med ett stetoskop lyssnar vårdpersonalen efter ljudet av den första pulsen, trycket vid det tillfället registreras och blir det systoliska trycket. För att ta reda på det diastoliska trycket sänks trycket från manschetten ytterligare. Precis då pulsen inte hörs längre och blodet flödar fritt registreras det diastoliska trycket. [3] Den här metoden kräver mycket erfarenhet av personalen men undersökningen kan ändå ge olika resultat eftersom många faktorer spelar in och alla gör olika. [11] Faktorer som påverkar är vilken storlek personalen väljer på manschetten och hur den sätts på armen till exempel hur tätt åtsittande den sitter eller placeringen av den. [12]

Med tiden utvecklades denna metod till att mäta blodtrycket automatiskt utan att någon lyssnade med ett stetoskop. De första prototyperna gjordes på 1970-talet. [10] Vid automatisk mätning används också en manschett men istället för att den blåses upp manuellt görs detta med en datorstyrd monitor. Denna monitor tömmer sedan manschetten stegvis och när blodet strömmar tillbaka bildas svängningar i artärväggen som detekteras av en sensor. Dessa svängningar ökar i intensitet i början av tömningen av manschetten för att sedan minska tills blodet flyter normalt igen och då upphör dessa svängningar. Monitorn sparar värdet på amplituden för att sedan identifiera den maximala svängningen. Denna svängningen är blodtryckets medelvärde. En algoritm används för att beräkna det systoliska samt det diastoliska trycket. [13]På grund av att företagen inom området inte vill ge ut detaljer om produkterna till allmänheten går algoritmerna inte att få tag på.

Den ambulerande blodtrycksmätningen används för att mäta blodtrycket under ett helt dygn. Metoden fungerar precis som den automatiska blodtrycksmätningen med tillägget att den mäter blodtrycket en gång i kvarten och lagrar detta i ett minne. Det är meningen att patienten ska kunna ta med den hem och mäta i sin vardagsmiljö. Resultatet från en ambulerande mätning ger en mer korrekt helhetsbild än enstaka mätningar på kliniken. [4]Nackdelar med metoden är att den ger obehag eftersom manschetten blåser upp sig så pass ofta, speciellt påfrestande är det nattetid då både ljudet och trycket stör sömnen. [12]Enligt intervju med Magnus Hansson, metodansvarig på Klinisk Fysiologi, har mätningar under ett helt dygn i vardagsmiljö många fördelar. Ofta har patienten ett högre blodtryck hos läkaren för att det är en stressad situation för personen i fråga, detta fenomen kallas "vita rocken syndromet". Blodtrycket varierar också mycket under dagen och enstaka mätningar kan ske då blodtrycket råkar vara högt.

Enligt Peter Nilsson är problemet med dagens ambulerande metod att de bara ger mätningar vid specifika tillfällen. Kontinuerliga mätningar hade kunnat visa fler detaljer och snabbare

förändringar, det hade varit bra för tillfällen så som träning då exakt tidpunkt för förändringen kan tas fram. I en intervju med biomedicinska analytiker på Lunds universitetssjukhus berättade de att en del patienterna tar av den ambulerande mätaren på natten på grund av obehaget och avslutar därmed undersökning så att resultaten blir oanvändbara. För överviktiga patienter smärtar det ännu mer då manschetten måste upp i ett högre tryck för att kunna klämma åt kärnen. Det har till och med visat sig att upprepade mätningar kan ge skador på vävnaden i armen. [12]Ytterligare ett problem är att utrustningen är stor och otymplig vilket är en nackdel för de patienter som inte vill visa att de är sjuka. Detta kan resultera i att de lever sin dag annorlunda än de brukar vilket inte ger en representativ mätning.

Det intressanta när blodtrycket mäts är egentligen att hitta den kardiovaskulära risken. Att mäta blodtrycket med manschett har funnits länge och är idag standarden för att bestämma kardiovaskulär risk hos patienter. Detta görs då genom att undersöka om patienten lider av hypertoni vilket är ett förstadie till kardiovaskulära komplikationer. Den här rapporten utreder utifall det finns en metod som kontinuerligt och icke-invasivt kan mäta något som korrelerar med kardiovaskulär risk som inte innebär att mäta blodtrycket i armen. Detta kan i så fall leda till att fler kan och vill göra en mätning för kardiovaskulär risk och att fler som påbörjar mätningen också kan avsluta den.

I kroppen är pulsvågshastigheten den hastighet med vilken pulsens tryckvåg fortplantar sig i artärerna vid varje hjärtslag. Denna hastighet kan räknas ut från tiden (t) det tar pulsen att ta sig från en bestämd punkt till en annan, [14] till exempel från aortaklaffen till ett kärl som ligger perifert. Eftersom sträckan (s), vilket är längden på kärlet, är känd kan hastigheten räknas ut, enligt ekvation (1). [15] Dessa kärl är stora och går relativt rakt vilket gör att det är lätt att ta fram längden genom att mäta utanpå kroppen med exempelvis ett måttband.

$$\text{Hastighet}(v) = \frac{\text{Sträcka}(s)}{\text{Tid}(t)} \quad (1)$$

Pulsvågshastighet har länge använts som ett mått för artärstyvhet och har blivit den vedertagna metoden för dessa mätningar. Intresset för att hitta kopplingar mellan pulsvågshastighet och hypertoni har ökat och många undersökningar kring detta sker nu med olika infallsvinklar. Det används till exempel för personer med sömnapné, då det viktiga är att blodtrycket mäts på dessa patienter när de sover är dagens metod med manschetten inte optimal. Patienterna sover redan ytligt och väcks av manschettrycket vilket gör att läkaren inte kan få något underlag för hur patienternas blodtryckssituation ser ut under sömnen. [15]

Det finns flera olika metoder för att hitta pulsen i artärerna och exempel på detta är applanationstonometri [16], EKG och pulsoximetri. De metoder som kommer att användas i rapporten är EKG och pulsoximetri, dessa metoder förklaras mer djupgående i del B i metoden senare i rapporten. För att hitta pulsen med EKG identifieras R-spikarna, dessa spikar är de högsta topparna och därför lättast att läsa av i EKG:t. R-spiken är ett resultat av den högsta spänningen som alstras i hjärtat under ett hjärtslag. Sedan mäts tiden det tar för

just den pulsen att nå en perifer del, vilket tas fram med en pulsoximeter. Pulsoximetern registrerar pulsen genom att mäta hur mycket ljus som absorberas av det arteriella blodet.

Det har visat sig i en undersökning att vid en given ålder var pulsvågshastigheten i aortan den bästa metoden för att förutsäga kardiovaskulär risk och hur allvarlig denna är hos patienten med hypertoni. Undersökningen visade också att pulsvågshastigheten i aortan är starkt korrelerad med hur mycket åderförfattning en patient har. [5] Studier som har undersökt korrelationen mellan pulsvågshastighet och det systoliska blodtrycket har hittat algoritmer samt överföringsfunktioner som visar att de två har ett samband. Detta gäller så länge kalibrering sker med ett blodtryck som är känt, framtaget med till exempel en manschett. [14]

Då ambulerande mätning är en överlägsen metod vid utredandet av en patients kardiovaskulära sjukdomssituation undersöker rapporten hur tekniken för den här typen av mätning kan utvecklas för att påverka patienten minimalt. Målet är att kunna mäta kontinuerligt under en längre tid utan att patienten känner något obehag.

Pulsvågshastigheten kan mätas kontinuerligt och utan att patienten påverkas, vilket skulle vara mycket bättre än den ambulerande metoden. Genom att mäta tiden för blodet att ta sig en sträcka på två olika ställen samtidigt går det att undersöka om variationen mellan dessa korrelerar med blodtrycket. Utifrån den information som finns kan det antas att kvoten mellan tiden per meter till fingret och tiden per meter till tån kommer att öka desto högre blodtrycket är. Detta baseras på att skillnaden mellan dem hade minskat med en högre hastighet. Hastigheten hos blodet ökar, som beskrivet ovan, på grund av stela kärl. Därför kan denna mätmetod antas kunna användas istället för blodtrycksmätning för att förutse en patients kardiovaskulära hälsa.

För att undersöka denna tes testas det om kvoten mellan tiden det tar för blodet att ta sig till fingret per meter och tiden till tån per meter från hjärtat korrelerar med blodtrycket. Detta görs genom att låta en testperson utföra fysisk aktivitet och sedan vila medan blodtrycket mäts med 2 minuters mellanrum samt att tidsskillnaden per meter mäts kontinuerligt.

II. METOD

A. Utförande

Tester utfördes med hjälp av en monitor av modell Anesthesia vilken samlade in blodtryck, EKG och värden från pulsoximetern. En 23-årig frisk kvinnlig testperson användes i undersökningen. Personen fick utföra fysisk aktivitet i form av löpning för att höja blodtrycket och fick sedan ligga ner och vila för att låta blodtrycket sjunka. Egentligen var det höjningen av blodtrycket som var intressant för rapportens frågeställning, men då detta var svårt att mäta under tiden testpersonen gjorde aktivitetsövningen mättes istället hur blodtrycket sänktes. Vid utvärdering av resultaten får läsaren ha detta i åtanke.

Under tiden patienten vilade mättes ljusabsorptionen med hjälp av en pulsoximeter på två ställen på kroppen, fingret och tån, samtidigt som EKG samlades in kontinuerligt. Under 16 minuter mättes också blodtrycket varannan minut med en manschett vilket resulterade i 8 mätvärden per testomgång, två

testomgångar genomfördes. Tåns absorptionskurva registrerades precis innan respektive blodtrycksmätning och fingrets kurva mättes genom att pulsoximetern flyttades mellan tån och fingret. Absorptionen mättes på höger långfinger samt höger stortå och blodtrycket togs på vänster arm. Pulsoximetern och manschetten sattes inte på samma arm för att undvika onödiga störningar i mätningen av absorption.

Från programvaran, Trend Face, som tillhörde monitorn exporterades data till en Excel-fil, sedan användes Matlab och Excel för att hitta exakta tidpunkter för topparna. Först hittades tidpunkten för spiken i absorptionskurvan för att sedan gå bakåt i tiden för att hitta den närmaste EKG-spiken. Tidsskillnaden mellan dessa spikar ger framkomsttiden för blodet.

I 3 - kanals EKG:t identifierades R-vågen vilken är den högsta spiken i ett EKG. [17] (En förklaring om 3 - kanals EKG finnes i del B av metoden). Sedan registrerades det hur lång tid det tog för pulsen att komma fram till fingret samt hur lång tid det tog för pulsen att komma fram till tån. Detta gjordes genom att identifiera topparna i deras respektive absorptionskurvor. När absorptionen var hög betydde det att en ny puls hade kommit. Tre spikar för vardera tå och finger registrerades för respektive blodtrycksmätning för att sedan kunna göra ett medelvärde för vardera tå och finger. Tiden mellan två pulser är avsevärt längre än tiden det tar för blodet att komma ut i kroppen. Det är därför ingen risk att blanda ihop två olika pulser. Detta är en etablerad metod för att hitta framkomsttiden för blodet, ofta kallat *puls transit time*. [14]

För att erhålla den inversa hastigheten beräknades kvoten mellan framkomsttiden och den kända sträckan, se (2). Avståndet som blodet färdas från hjärtat till tån respektive fingret mättes med ett måttband utanpå kroppen.

$$\text{Invers Hastighet}(t/s) = \frac{\text{Framkomsttid}(t)}{\text{Sträcka}(s)} \quad (2)$$

Detta gav den inversa hastigheten för blodet att färdas till tån samt till fingret för respektive blodtrycksmätning. Varje värde för den inversa hastigheten för fingret dividerades med motsvarande värde för tån för att få fram en kvot. Denna kvot plottades i två grafer, Figur 1 och Figur 3, där en trendlinje sattes in för att kunna analysera bättre. Det systoliska blodtrycket plottades i två andra grafer, Figur 2 och Figur 4, också där med en trendlinje.

B. Utrustning

Pulsoximetri är väl etablerat i vården och används rutinmässigt för att mäta syremättnaden i blodet. [18] Den mäter kontinuerligt och över tid eftersom mängden arteriellt blod ändras med varje hjärtslag. Själva metoden är inte invasiv utan består av en klämma som sätts fast på en perifer del av kroppen, som till exempel fingret eller tån. Pulsoximetern har två stycken lysdioder som sänder ut ljus i två olika våglängder, 660 nanometer vilket är rött ljus och 940 nanometer vilket är infrarött ljus. Dessa lysdioder genomlyser den perifera delen och på andra sidan sitter en mottagare som tar upp ljuset som inte absorberats. Här sker också en filtrering av det omgivande ljuset. Pulsoximetern jämför hur mycket ljus av de

olika våglängderna som absorberats. Syrerikt blod absorberar mer infrarött ljus än rött ljus medan syrefattigt blod absorberar mer rött ljus än infrarött ljus. När en pulsvåg når en perifer del av kroppen ökar mängden blod där, alltså absorberas mer ljus av båda våglängderna och vi kan se pulsen som en höjning i absorption. [19] Det är inte bara det arteriella och venösa blodet som absorberar ljus utan även ben, vävnad och hud. Detta kompenseras av pulsoximetern genom att den skiljer ut vilken del av det absorberade ljuset vävnaderna bidrar till genom att se hur mycket ljus som absorberas konstant och sedan tar bort denna del. Det som ger en varierande absorptionskurva är endast det arteriella blodet vilket är det intressanta för mätningen. Pulsoximetern använder matematiska formler för att ta bort det bidrag som är konstant och får endast kvar absorptionen för det arteriella blodet. [20] Pulsoximetern räknar ut syremättnaden med hjälp av Beer - Lamberts lag. [21] I detta försök används pulsoximetri endast för att få informationen om vid vilken tidpunkt själva pulserna kommer, vilket fås ut genom att titta på topparna av absorptionskurvan. [19]

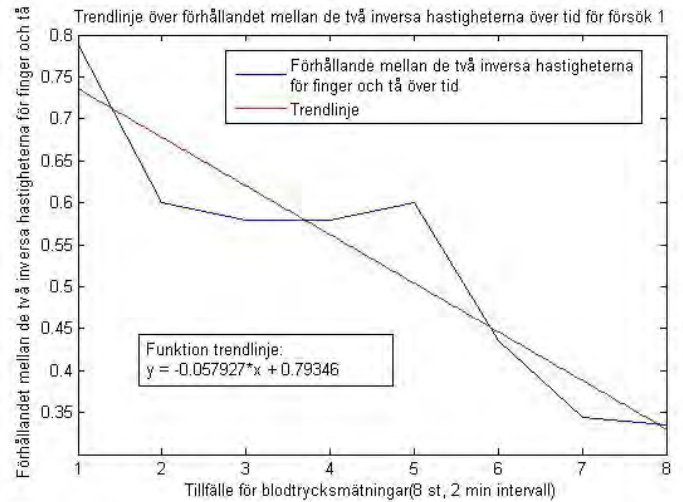
EKG står för elektrokardiografi och är en metod för att illustrera hjärtats aktivitet. EKG:t är själva diagrammet som fås ut när de elektriska signalerna tas upp från hjärtat med elektroder och sedan tar dem som en funktion av tiden. De elektriska signalerna kommer från hjärtats sinusknutor och sprider sig ut i kroppen via kroppens salta vätskor. Elektroderna tar sedan upp den elektriska signalen från huden genom en gel som ger kontakt. EKG är en rutinundersökning där man kan erhålla mycket information som erfaren sjukvårdspersonal. [22] Den EKG-apparat som användes i studien var ett 3 kanals-EKG vilket betyder att det använder sig av 3 elektroder och en jordelektrod. Den ger nog med information för denna studie men vid mer utförliga EKG-undersökningar behövs ett 12 kanals-EKG. [23] De problem som kan uppkomma vid EKG är ofta att läkaren läser av och tolkar EKG:t fel. [24] I den här mätningen är dock R-spiken det enda intressanta vilket går att detektera elektroniskt och därmed undviks den mänskliga faktorn.

Den automatiska blodtrycksmätaren består av en manschett som kopplas in till en monitor med en tryckluftssläng. Denna slang delar upp sig i en tub där luften kan gå in och ut samt ytterligare en som är tryckavkännande. [25] Den tryckkänliga tuben är kopplad till en elektrisk trycksensor som gör om tryck till spänning. De elektriska signalerna som går ut från sensorn leds via ett bandpassfilter till en multiplexer som plockar in många signaler och skickar vidare dem som en sammansatt signal. Bandpassfiltret filtrerar bort oönskade signaler som kommer från trycksensorn. Den andra tuben är kopplad till en luftpump som sköter uppblåsning samt tömning av manschetten. Den automatiska blodtrycksmätaren är dessutom utrustad med en övertrycksbrytare som tömmer ut luften ur manschetten utfall pumpen misslyckas med att stänga av sig normalt. [26]

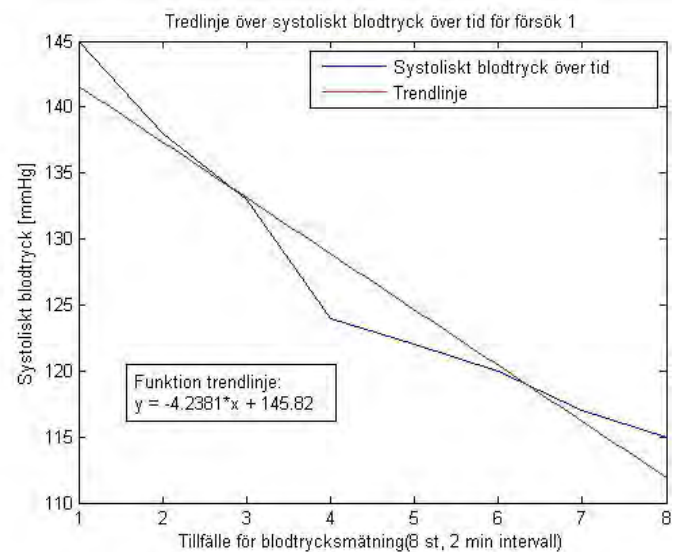
III. RESULTAT

Resultaten visade på en nedåtgående trend för kvoten mellan tiden per meter till fingret och tiden per meter till tån för

de båda testomgångarna när blodtrycket minskade. I Figur 1 och Figur 3 visas detta genom de uträknade trendlinjerna. De båda systoliska trycken hade en nedåtgående kurva efter ansträngning vilket Figur 2 och Figur 4 visar.



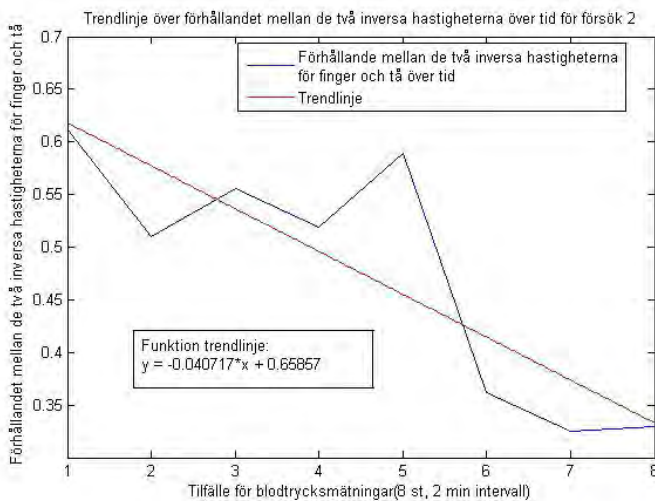
Figur 1. Hur förhållandet mellan de två inversa hastigheterna för finger och tå förändras över tid efter ansträngning för försök 1.



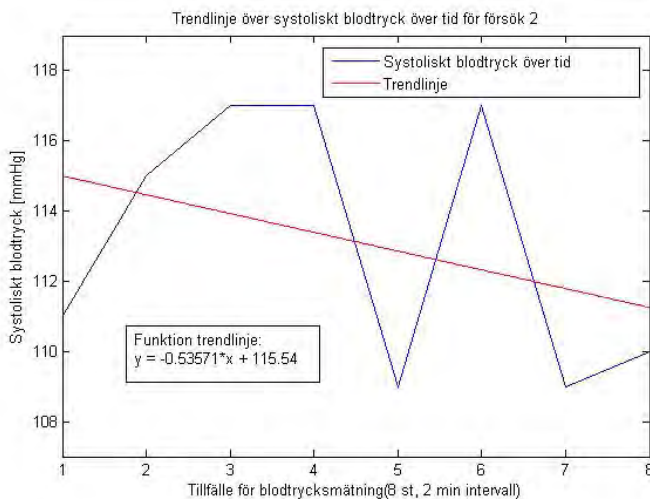
Figur 2. Hur det systoliska blodtrycket förändras över tid efter ansträngning för försök 1.

IV. DISKUSSION

Resultaten visade att det var en korrelation mellan blodtrycket och kvoten mellan de inversa hastigheterna för mätningarna av finger och tå då de båda ökade. Detta följde tesen då kvoten närmade sig ett vid ett högre blodtryck. Det betyder att den inversa hastigheten till tån går mot att vara lika med den inversa hastigheten till fingret. Att de gör detta kan tyda på att artärerna är styvare och att absorptionen hos kärlen inte är lika stor. De två försöksresultaten representerades inte i samma



Figur 3. Hur förhållandet mellan de två inversa hastigheterna för finger och tå förändras över tid efter ansträngning för försök 2.



Figur 4. Hur det systoliska blodtrycket förändras över tid efter ansträngning för försök 2.

figur då värdena från försök två inte var lika tydliga som i försök ett. En jämförelse mellan Figur 2 och Figur 4 visar detta tydligt. Försök två gav värden på det systoliska blodtrycket som pendlade väldigt mycket och därför är tanken att dessa mätvärden inte är helt tillförlitliga, vilket kan ses i Figur 4. Trots att systoliska blodtrycket i försök två pendlade mycket är det en nedåtgående trend även här. Försök 2 gjordes 2 timmar efter försök 1 och en anledning till de otydliga värdena kan vara att det gått för kort tid mellan mätningarna.

Den största fördelen med att mäta med den här metoden som undersökts i rapporten är att den knappt känns. Pulsoximeterarna kan kännas då de sitter relativt åtsittande, men jämfört med trycket från manschetter så är detta inget problem. Det enda som skulle behövas är fyra elektroder, två pulsoximeterar och en liten monitor som kan samla upp data samt räkna ut kvoterna. Det finns som tidigare nämnt ett behov av en metod som mäter den kardiovaskulära risken på ett

sätt som inte gör ont och som inte syns. Metoden med den inversa hastigheten skulle kunna uppfylla detta behov med mer utförliga undersökningar och prototyper. En annan fördel är att den skulle mäta kontinuerligt vilket är bra för att kunna se snabba förändringar. Nackdelar med metoden i den här rapporten är att den är i ett väldigt tidigt stadiet utan statistiska bevis. Om den här metoden ska kunna användas för att påvisa kardiovaskulär risk behövs det göras ytterligare tester på fler testpersoner för att kunna bevisa att resultatet inte är en slump. Det hade också behövts testas på patienter med hypertoni och då jämföras med en kontrollgrupp.

Det är oklart hur mycket bättre pulsoximetern kan bli på att minska rörelseartefakter. De pulsoximeterar som används kliniskt för att mäta syremättnad och puls idag är väldigt känsliga för rörelse vilket är en enorm nackdel då patienten ska kunna ha på sig den under en hel dag och röra sig som vanligt. Det finns dock en rapport där de har lyckats få ut pulsvågshastighet ur en liten mätansordning på några centimeter i längd som endast sitter på bröstet. Då försvinner rörelseartefakterna eftersom benen i bröstet är relativt fixa. [12] För att kunna implementera detta på vår metod hade vi behövt två sådana små anordningar som går efter två olika artärer i bröstet.

Det finns en undersökning som har funnit näst intill lineära korrelationer mellan pulsvågshastighet och det diastoliska blodtrycket men dessa tester har gjorts på hundar [27] och det är inte lika intressant ur en kardiovaskulär risk synvinkel. Det finns dock inga funna rapporter om den här typen av metod som den här rapporten hanterar.

I denna metod används endast det systoliska trycket. Detta beror delvis på att det har visat sig i andra undersökningar att framkomsttiden varierar konsekvent med det systoliska trycket men inkonsekvent med det diastoliska trycket. [28] Det beror också på att det systoliska trycket rent biologiskt är en bättre representation av den kardiovaskulära situationen då det diastoliska näst intill är stationärt med åldern.

För att utveckla den här metoden till en produkt kan mycket av tekniken som använts för att göra testerna skalas av och förenklas. Dels behövs bara information om absorption av ljuset i pulsoximetern och inte syremättnaden i blodet. EKG:t ger också mer information än vad som krävs då R-spiken är det enda som är intressant. Istället för EKG kan en enkel spänningsmätare användas som registrerar när spänningen nått över en viss nivå, en tröskelspänning.

Den gamla metoden med manschetter är väletablerad och har varit implementerad i kliniskt syfte i över ett sekel. Det är svårt att konkurrera ut ett tillvägagångssätt som vårdpersonalen är så pass trygga med. Metoden är relativt enkel och personalen tycker ofta att metoden är tillräckligt bra. Det är också svårt för sjukhusen att byta ut apparatur som fortfarande fungerar då det blir dyrt och att det tar lång tid att utbilda personalen.

A. Diskussion utifrån hållbarhetssynpunkt

Enligt intervju med biomedicinska analytiker på Lunds universitetssjukhus använder den gamla auskultatoriska manschettermetoden kvicksilver för att mäta trycket vilket försöker

avvecklas för alla produkter på marknaden. De berättar att många tycker att kvicksilvermätaren är bra och därför finns den kvar på flera kliniker runt om i Sverige. Produkten som skulle framställas utifrån denna rapport skulle inte använda något kvicksilver.

Som beskrivet innan skulle produkten bestå av fyra elektroder, två pulsoximeterar, sex sladdar och en monitor. För att hitta ett materials miljöpåverkan jämförs dess ELU-värden (Environmental Load Unit som bestäms av svenska värderingsnämnden EPS (Environmental Priority Strategies). Talet visar samhällets betalningsvilja för att undvika eller återställa en miljöpåverkan och är till för konstruktörer så att de snabbt kan göra miljömässigt bra val. Systemet används idag av svenska storföretag och forskare som gör livscykelanalyser. Elektroden består av silver, plast och hydrogeler. Silver har inte ett så högt ELU, det ligger 0.44 ELU/kg. Pulsoximetrarna består av två ljuskällor och fotoresistorer. Monitorn består av ett kretskort, ett fodral i plast och en kapacitiv pekskärm där det ledande lagret består av indiumtennoxid. Tenn har ett högt ELU värde på 1190 ELU/kg men den är fortfarande nästan 50 gånger mindre än kvicksilver som ligger på 53000 ELU/kg. Om det dessutom går att koppla in mätutrustningen till patientens mobil behövs ingen monitor tillverkas. [29]

Eftersom metoden för att mäta kardiovaskulär risk skulle bli mer behaglig med den produkten som beskrivs i rapporten samtidigt som fler får problem med kardiovaskulära sjukdomar kommer ett större antal personer än det är idag att vilja och behöva göra en ambulerande mätning för kardiovaskulär risk i framtiden. Enligt Peter Nilsson har läkare på senare tid kommit fram till hur viktigt det är att undersöka det kardiovaskulära systemet och lägger därför mer betoning vid detta. Tillsammans leder dessa faktorer till en större användning av mätning av kardiovaskulär risk vilket kommer att ge produkten större miljöpåverkan än den automatiska metod som används idag eftersom fler enheter kan komma att produceras. Dock är kardiovaskulära sjukdomar ett stort och dyrt problem idag som har hög belastning på sjukvården och leder till många dödsfall. Miljöpåverkan av denna preventiva insats som beskrivs här kan vara samma som dagens miljöbelastning av kardiovaskulär preventiv vård och kardiovaskulära sjukdomar. Om produkten skulle visa sig ha en större miljöpåverkan än dagens situation kan det anses vara en accepterad uppoffring då det räddar liv.

V. SLUTSATSER

Resultaten visade att det var en nedåtgående trend för kvoten mellan tiden per meter till fingret och tiden per meter till tån för båda testomgångarna när blodtrycket ökade. Detta följer tesen och tankegången att de inversa hastigheterna ska gå mot samma hastighet när blodtrycket höjs. Att de går mot samma hastighet tyder på att artärerna är styvare och att absorptionen hos kärlen inte är lika stor. Fler undersökningar som stärker med statistiska grunder behövs för att visa på att detta kan vara en bra metod för att mäta kardiovaskulär risk då detta inte kunde styrkas i den här rapporten.

VI. EFTERORD

Tack till vår handledare Tomas Jansson (LTH, handledare) för all hans hjälp och avdelningen Medicinsk Teknik på Skånes Universitetssjukhus Lund för att de lånade ut sin utrustning och lokaler. Tack också till Magnus Hansson (metodansvarig på Klinisk Fysiologi, Skånes Universitetssjukhus Lund), Peter Nilsson (överläkare och forskningsansvarig, Skånes Universitetssjukhus Malmö) och Britt-Marie Gunnarsson (tekniskt ansvarig på Klinisk Fysiologi, Skånes Universitetssjukhus Lund) för deras intervjuer. Tack Magnus Chinto (LTH) för litteraturhjälp. I projektgruppen har Emelie Andersson producerat den största delen av texten medan Elin Bonnevier huvudsakligen korrigerat texten. Testerna och deras analyser gjordes tillsammans. Elin har satt ihop allt i L^AT_EX medan en omfattande litteratursökning har gjorts gemensamt.

REFERENSER

- [1] S.Sugimoto, K. Takenaka, K. Hirano, Y. Miyake och T. Imaizumi, *Analysis of Blood Pressure Responses during Exercise by Logistic Function Curve in Hypertension: Effects of Age, Gender and Physical Training*, Scandinavian Physiological Society, vol. 163, pp. 17-24, 1998.
- [2] T. Thulin, *Viktigt Känna Till Felkällorna vid Blodtrycksmätning*, Läkartidningen, Nr. 14, vol. 101, pp. 1284-1289, 2004.
- [3] E.T.Neuwirth. (2012). *Blodtrycket - En Skrift om Högt Och Lågt Blodtryck*. [online]. Tillgänglig: http://www.hjart-lungfonden.se/documents/skrifter/skrift_blodtrycket_2012.pdf. [hämtad: 13-05-2014]
- [4] T. Larsdotter. (2012). *Högt Blodtryck*. [online]. Tillgänglig: <http://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Hogt-blodtryck/>. [hämtad: 13-05-2014]
- [5] J. Blacher, R. Asmar, S. Djane, G. M. London och M. E. Safar, *Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients*, American Heart Association, vol. 33, pp. 1111.-1117, 1999
- [6] World Health Organisation. (2013). *A Global Brief on Hypertension*. [online]. Tillgänglig:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013_2_eng.pdf?ua=1. [Hämtad: 13-05-2014].
- [7] E. Marklund. (2012). *Översikt - Blodtrycksmätning*. [online]. Tillgänglig:<http://www.vardhandboken.se/texter/blodtrycksmatning/oversikt/>. [Hämtad: 13-05-2014].
- [8] I. Lindstedt och P. Nilsson, *Pulstryck som markör för kardiovaskulär risk*, Läkartidningen, Nr. 22, vol. 107, pp. 1474-1476, 2010
- [9] H. S. Lim och G. Y. H. Lip, *Arterial stiffness: beyond pulse wave velocity and its measurement*, Journal Human Hypertension, vol. 22, pp. 656-658, 2008
- [10] J. Booth, *A short History of Blood pressure Measurement*, Section of History of Medicine, vol. 70, pp. 793-799, 1977.
- [11] T. Dieterle, *Blood pressure measurement – an overview*, Swiss Medical Weekly, vol. 142, pp. 1-9, 2012
- [12] S. Puke, et. al. *Blood pressure estimation from pulse wave velocity measured on the chest*, 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 6107-6110, 2013
- [13] G.A. Head, et. al., *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, Australian Family Physician, vol. 40, pp. 877 - 880, 2011.
- [14] H. Gesche, D. Grosskurth, G. Küchler och A. Patzak, *Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method*, Eur. J. Appl. Physiol, pp. 1-7, 2011
- [15] D.J. Pitson, et. al., *Use of Pulse Transit Time as a Measure of Inspiratory Effort in Patients with Obstructive Sleep Apnoea*, European Respiratory Journal, vol. 8, pp.1669-1674,1995
- [16] H. Tanaka, C. A. DeSouza och D. R. Seals, *Absence of Age-Related Increase in Central Arterial Stiffness in Physically Active Women*, American Heart Association, vol. 18, pp. 127-132, 1998.
- [17] J. Schwieler, E. Swahn, J. Alfredsson och P. Szamlewski. (2011). *EKG-tolkning - En Klinisk Guide*. [online] Tillgänglig:http://distriktslakare.com/wp-content/uploads/ekg-boken-fran-ekgtolkning_se.pdf [Hämtad: 13-05-2014].
- [18] B.J. Wilson, H.J. Cowan, J.A. Lord, D.J. Zuege och D.A. Zygun, *The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study*, BMC Emergency Medicine, pp. 1-6, 2010

- [19] K. K. Tremper, *Pulse Oximetry*, "Chest, vol. 95, pp. 713-715, 1989
- [20] Dr. Vijaylakshmi Kamat, *Pulse Oximetry*, Indian Journal of Anaesthesia, vol. 46, pp. 261-268, 2002
- [21] J. D. J. Ingle och S. R. Crouch, *Spectrochemical Analysis*, Prentice Hall, New Jersey. 1988. [E-bok] Tillgänglig: <http://ebookey.org/>
- [22] M. Brunneberg. (2012). *Vilo-EKG*. [Online]. Tillgänglig: <http://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Undersokningar/Vilo-EKG/>[Hämtad: 14-05-2014]
- [23] I.A.C. van der Bilt. (2013). *Basics*. [Online]. Tillgänglig: <http://en.ecgpedia.org/wiki/Basics> [Hämtad: 14-05-2014]
- [24] The American Medical Society for Sports Medicine. (2013). *Study demonstrates accuracy and reliability of ECG interpretation by physicians is limited*. [Online]. Tillgänglig: <http://www.amssm.org/study-demonstrates-accura-p-126.html?StartPos=&Type=> [Hämtad: 14-05-2014]
- [25] D. E. Bahr, K. R. Clark, K. E. Post, *Automatic blood pressure measuring device and method*, U.S. Patent 4 796 184, Jan. 3 1989.
- [26] M. Ramsey, *Automatic mean blood pressure reading device*, U.S. Patent 4 349 034, Sep. 14 1982.)
- [27] L. A. Geddes, M. H. Voelz, C. F. Babbs, J. D. Bourland och W. A. Tacker, *Pulse Transit Time as an Indicator of Arterial Blood Pressure*, The Society for Psychophysiological Research Inc. vol. 18, pp. 71-74, 1981
- [28] P. A. Obrist, K. C. Light, J. A. McCubbin, J. Stanford Hutcheson och J. Lee Hoffer, *Puls transit time: relationship to blood pressure and myocardial performance*, The Society for Psychophysiological Research Inc. vol. 16, pp. 292-301, 1979
- [29] B. Steen. (1999) *A Systematic Approach to Environmental Priority Strategies in Product Development*. [Online]. Tillgänglig: <http://lotsen.ivf.se/KonsLotsen/Bok/Kap3/Miljopaverkan.html>[Hämtad: 13-05-2014].

Medicintekniska aspekter på viskoelastiska koagulationsinstrument

Tua Beskow (BME-11), Adam Urga (BME-11)

Sammanfattning—Viskoelastiska koagulationsinstrument har under de senaste åren fått allt större utbredning inom sjukvården. Dessa instrument är patientnära vilket ger upphov till snabba provresultat, något som är av högsta vikt vid koagulationsanalyser som ofta genomförs i samband med trauma eller större operationer. Till skillnad från de flest laboratorietesterna utgår de viskoelastiska analyserna från helblod, vilket innebär att provet innehåller alla blodkomponenter och det möjliggör en mer heltäckande bild av koagulationsförmågan. Dock finns en mängd begränsningar för dessa instrument och åsikterna om dem är splittrade. Inköp och drift av instrumenten innebär en ansevärd investering, trots detta är valet av instrument oftast dåligt underbyggt med en hög grad av "apparattbias". Syftet med denna rapport har varit att göra en litteraturstudie med fokus på de tekniska egenskaperna hos de större aktörerna, TEG, ROTEM och Sonoclot. För att ge en tydligare bakgrund har vi valt att inkludera kortare avsnitt om grundläggande koagulerings- och utvecklingen av dess analysmetoder. Denna rapport bör ses som en sammanställning av de olika instrumentens tekniska och ekonomiska aspekter.

I. INTRODUKTION

De laborativa rutinkoagulationstesterna som görs idag tar ca 45-60 minuter från provtagning till resultat, vilket innebär en betydande fördröjning vid akuta situationer med blödning. Alvarliga blödningssituationer kan uppkomma vid trauma och vid operationer på exempelvis så hjärta och lever.

Vid behandling av stora blödningar kan en koagulationsdefekt uppstå tidigt och accentueras av icke optimal behandling med blodkomponenter, det vill säga erytrocyt- och trombocyt koncentrat, plasma eller olika typer av koagulationsfaktorkoncentrat och hemostatiska läkemedel. Oftast måste blödningen behandlas empiriskt innan relevanta blodprov är analyserade. Empirisk blödningsbehandling, det vill säga blödningsbehandling utan monitorering kan leda till onödigt hög transfusionsnivå, dvs att onödiga blodkomponenter ges, vilket har visat sig vara skadligt för patienten [1].

Det finns olika typer av blod som kan analyseras beroende på analysmetod och krav på transport av prov. Helblod är det opåverkade blodprovet som inkluderar blodkroppar. Om blodprovet tas och analyseras direkt utan fördröjning kallas blodet nativt. Antikoagulantia kan tillställas till provrör vid blodtagning för att blodet ska kunna transporteras och förvaras en stund innan analys. De vanligaste antikoagulantia är citrat, heparin, EDTA (etylendiamintetraättisyra).

Inlämnat den 30 maj 2014

Emejladress: {tua.beskow.855@student.lu.se, adam.urga.188@student.lu.se}

Teknisk handledare: Tomas Jansson, Institutionen för Medicinsk teknik,

LTH

Klinisk handledare: Ulf Schött, Avdelningen för anestesioologi och intensivvård,SUS

Laboratorieanalyserna görs i huvudsak på plasma som centrifugeras från citrerade helblodsprovtagningsrör. Istället för plasmabaserade koagulationsanalyser har helblodsanalyser för koagulation blivit mycket populära under det senaste decenniet. Framförallt de så kallade viskoelastiska helblodskoagulationstesterna, tromboelastografi (TEG) och rotationstromboelastometri (ROTEM), har fått stor spridning på operations- och intensivvårdsavdelningar. Två alternativa system med mindre spridning är Sonoclot och Reorox. Flera andra system har stannat på laboratorienivå som Cone Plate Analysen, medan andra försvunnit så som Hemodyne Hemostasis Analysen och Xylem Clot Signature Analysen. Ett nytt viskoelastiska test som nyligen introducerats är Sonorheometern [32].

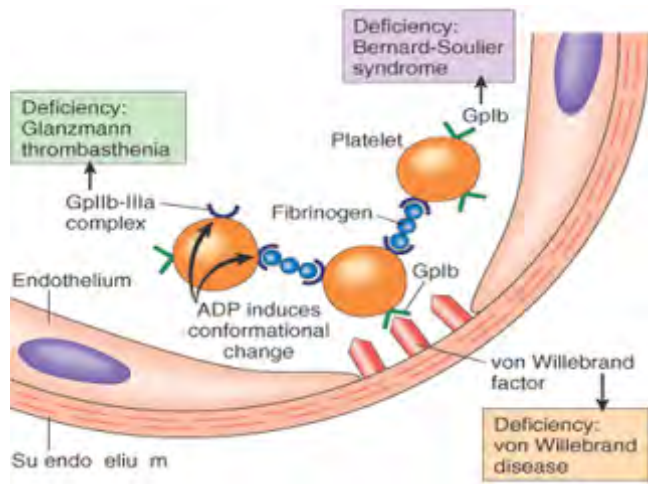
Evidensen för att dessa instrument skulle vara bättre än rutinkoagulationsanalyser utgående från sjukhus laboratorium är inte klar, men de ger snabbare svar och kan därför i blödningssituationer med koagulationsrubbnings ge fördelar [2]. Det finns över 3000 publikationer registrerade för ROTEM/TEG på söksystemet Pubmed, ca 100 för Sonoclot och 30 för det svenska systemet Reorox.

Ett inköp av ett viskoelastiskt mätinstrument är en investering på ett par hundratusen kronor (se tabell 1) och i många fall har ingen kritisk granskning gjorts inför inköp av instrumentet på respektive klinik. De viskoelastiska testerna marknadsförs hårt och den årliga marknaden värderas till 15 miljarder kronor/år (försäljning av ny apparatur/förbrukningsmateriel). Därför föreligger en betydande risk för "apparattbias" när instrumenten skall inköpas och efter ett inköp. I Region Skåne har nu Kristianstad, Lund, Malmö, Helsingborg ROTEM eller TEG. Ofta har det låtit "de har ju ett, då vill vi ha ett" (oftast ROTEM) [32]. Oftast saknas kunskap om för- och nackdelar med de olika systemen. I de flesta fallen har det ej gjorts en behovsanlys av antalet patientfall med stor blödning, dvs blödning > 1 blodvolym som för kvinnor är 60 ml/kg och män 70 ml/kg; korrektion för stor muskelmassa (+10 ml/kg) och mycket fett (-10 ml/kg). Kunskapen om tekniken bakom instrumenten bland kliniskt verksam personal är låg [32].

Det ursprungliga syftet med denna rapport var att analysera för- och nackdelar för ett par olika viskoelastiska instrument med hjälp av en litteraturstudie som innehåller deras tekniska aspekter och utveckling inom området komplementerad med en mindre laborativ del samt intervjuer med klinisk personal med användarerfarenhet. Under arbetets gång har dock syftet skiftat till att ha ett allt större fokus på litteraturstudien.

II. KOAGULATION

Ett enradigt lager av endotelceller i kärlväggen utgör gränsen mellan det cirkulerande blodet och kärlväggens extracellu-



Figur 1. Bild av blodplättsadhesion. [31]

lära matrix. Vid höga flödes hastigheter som på artärsidan, trycker centraliserade röda blodkroppar ut trombocyterna mot kärlväggen, så kallade trombocytmigration. Vid kärlskada, som vid trauma eller kirurgi, frisätts von Willebrandfaktorn från endotelet och binder trombocyter mot kärlddefekten, så kallade trombocytadhesion (se figur 1). Olika proteiner i kärlväggens extracellulära matrix deltar i den initiala trombocytadhesionen och i en förstärkt bindning av trombocyterna mot kärlväggsdefekten. Samtidigt aktiveras trombocytten, vilken då ändrar form och frisätter flera aktiveringssubstanter som aggregerar trombocyter mot varandra och bildar en trombocytplugg, så kallade primär hemostas.

Vävnadsfaktor (Eng. tissuefactor) från kärlväggens extracellulära matrix aktiverar olika koagulationproteiner som finns i blodbanan och tillslut bildas fibrin från fibrinogen som cirkulerar i blodbanan. Fibrinet stabiliserar trombocytpluggen ytterligare genom att bilda ett tredimensionellt trådnätverk (fibrinpolymerisering) i och kring trombocytpluggen ytterligare, så kallade sekundär hemostas. Kroppen har sedan olika försvarsmekanismer så att trombocyt-fibrinpluggen sakta bryts ned, till exempel fibrinolys, och inte växer till för mycket och ger risk för blodproppssjukdom, så kallade tromboser som kan vara dödliga.

III. BEHANDLING MED BLODKOMPONENTER

Medicinska behandlingar som involverade blod har under större delen av mänsklighetens historia varit en riskfylld process. Det saknades kunskap om blodkropparnas antikroppssystem som är av betydelse för att undvika hemolys (det vill säga sönderfall av blodkroppar, kraftig sådan kan få dödlig utgång) och hur blodet kunde antikoaguleras så att det inte levrade sig innan det hunnit transfunderas från donatorn till mottagaren. Upptäckten av antikoagulantia (heparin upptäcktes 1917 [33]) gjorde det dessutom möjligt att förvara blodet en tid innan transfusion i kombination med kylförvaring som ökade tiden mellan tappning och när blodet kunde transfunderas (tidigare behövde blodet ges omedelbart). Som följd till detta blev vikten av sterilitet omkring transfusionen tydlig. Det skulle dröja fram till början på 1920-talet innan de olika

bitarna i transfusionspusslet föll på plats. På 1940-talet kom plastpåsar som tillsammans med centrifugering möjliggjorde framställning av blodkomponenter: plasma, erytrocyt- (röda blodceller) och trombocyt koncentrat. Från plasma kunde också olika läkemedel som albumin och koagulationsfaktorkoncentrat framställas och en nationell industri, Kabi bildades för detta ändamål [3] [4].

Atombomberna över Hiroshima och Nagasaki ledde till strålskador på miljontals japaner. Blodplättarna (trombocyterna) föll till låga nivåer med interna blödningar som följde pga den strålningsinducerade benmärgshämningen (trombocyter och erytrocyter bildas i benmärgen). Detta ledde till mycket intensiv forskning med framställning av bättre fungerande trombocyt koncentrat och hur dessa skulle användas. I dag har vi även rekombinanta koagulationsfaktorkoncentrat för behandling av blödningar och de läkemedel som framställs ur plasma, men även erytrocyter och trombocyter är förbättrade ur virusmittsynpunkt, framför allt hepatit och HIV-virus. På grund av internationellt resande ökar risken för blodkroppsmitta då det finns ytterliga virus att ta hänsyn till [32].

IV. UTVECKLING AV KOAGULATIONSANALYSER

Ett av de första koagulationstesterna som introducerades, var "Lee-White clotting time". Detta test konstruerades 1913 av Roger Irving Lee och Paul Dudley White [3]. Det var ett helblodstest som används för att mäta den totala koagulationsförmågan. Testet genomfördes genom att en bestämd mängd blod placerades i ett provrör vars vinkel ändrades 45 grader var 30:e sekund (s). Genom att mäta tiden från det att provet placerades i provröret tills det att blodet var helt koagulerat, dvs att det ej ändrade position vid vinkelförändring, kunde ett grovt mått på patientens koagulationsförmåga erhållas. Testet har utvecklats genom åren med vattenbad och ökat antal provrör för att minska felmarginalen [3] [4].

1935 rapporterade Armand J. Quick på årsmötet för "American Society of Biological Chemists" om ett test för att mäta PT (prothrombin time) hos patienter. Metoden gick ut på att ta blodplasman från patienten och behandla det med kalcium för att sedan tillsätta ett substrat som extraherades från en kaninhjärna för att sedan mäta tiden det tog för ett fibrinkoagel att bildas. Det tog typiskt 11-12 s för koaglet att bildas med korta tidsvariationer [5].

1958 publicerade Clauss A. en artikel angående fibrinogen. Han skapade en metod för att bestämma fibrinogenhalten i blod. För att minska störningarna från andra substanser i blodet behövde blodet spädas (1:10 anses standard idag) för att sedan inkuberas till 37 grader. Sedan tillsattes fosfolipider, thrombin och kalcium. Det är från och med att den sista substansen, kalcium, har tillsatts som tidtagningen initieras. Genom att mäta tiden (som brukar ligga mellan 10-50 s) det tar för koaglet att bildas kan fibrinogenhalten beräknas. Fibrinogenhalten är viktig att mäta bland annat då PT eller aPTT (Eng. activated Partial Thrombolastin Time) tar längre tid än normalt och man ej har hittat någon annan anledning till det [6] [7].

Trombocyträkning är en metod som används för att beräkna mängden blodplättar i blodet hos patienten. Koagulationsförmågan kan variera kraftigt beroende på antalet blodplättar i

blodet (mäts typiskt i antalet blodplättar per mikroliter) och det finns många sjukdomar som påverkar dem. Ett hjälpmedel som användes tidigare för att räkna blodplättar var Burknerkammaren. Den grundläggande principen var att blodplättarna färgades in, lades på Burknerkammaren som sedan studerades med hjälp av mikroskopi. Kammaren var mönstrad med kvadrater som sedan användes för att beräkna antalet blodplättar. Idag finns helautomatiserade trombocyträknare [8].

Helmut Hartert introducerade en viskoelastisk koagulationsanalys 1948 genom konstruktion av en kommersiell tromboelastografiapparat. Teorin kom sedan att användas som en grund för analysinstrumentet ROTEM. Viskoelastiska analysmetoder ger en överblick över blodets totala koagulationsförmåga och återspeglas i en graf, så kallade tromboelastogram (figur 2) där både den initiala aktiveringen av koagulationen kan avläsas, men sedan också hur fibrinet och trombocyterna interagerar och hur hållfast koaglet är, beroende både hur många trombocyter det finns och hur dessa fungerar, hur mycket fibrinogen/fibrin det finns och hur detta tvärbindes och stabiliserar koaglet (fibrinpolymerisering). Slutligen kan också den protektiva mekanism som finns i blodet, fibrinolysen som förhindrar trombos, avläsas.

V. AKTUELLA RUTINKOAGULATIONSTESTER UTFÖRDA PÅ SJUKHUSLABORATORIUM

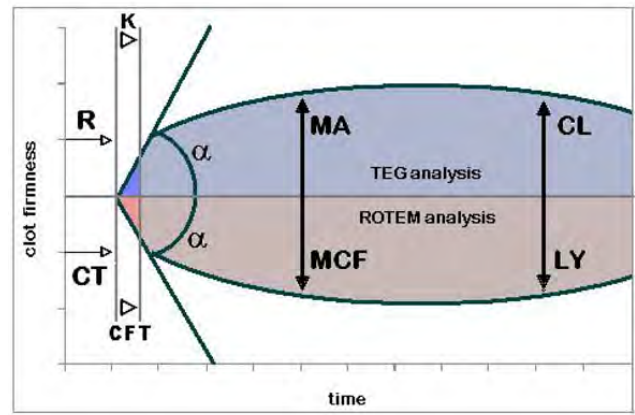
Koagulationstester som genomförs på laboratorium är i regel mer exakta med mindre variationskoefficienter (CV) på till exempel 3-4% för PK-INR och mindre eller lika med 10 % för aPTT jämfört med de viskoelastiska testerna som oftast har CV upp mot 14% och mer (se nedan) [34] [35]. Exempel på laborationsanalyser är aPTT (partial tromboplastin time), PK-INR (International Normalised Ratio, motsvarar det ovan beskrivna PT-testet), fibrinogen, D-dimer och trombocytantal som beskrivits ovan.

VI. MODERNA VISKOELASTISKA KOAGULATIONSANALYSER

A. TEG/ROTEM

TEG (Tromboelastografi) och ROTEM (Rotationstromboelastometri) är de två ledande point-of-care (POC, patientnära analyser) utrustningar för viskoelastiska koagulationsanalyser. Båda metoderna utgår från mätningar av det motstånd (impedans) för rörelse kring en stav som uppstår när blodet koagulerar efter att olika aktivatörer tillsätts till kyvetten med patientblodprovet. Systemen ger upphov till liknande realtidsgrafer över elasticiteten i det koagulerande blodet, men med olika nomenklatur (se figur 2). Trots att analysmetoderna och graferna påminner om varandra, är resultaten apparaterna sinsemellan ej helt utbytbara [9], [23].

I TEG oscillerar en kyvett innehållande blodprovet kontinuerligt över en bøj på 4,45 grader sex gånger i minuten längs den longitudiella axeln. Då blodet koagulerar som en följd av tillsatt aktivatör i citrerat helblod (alternativt utan aktivatör i nativt helblod) överförs momentet från den oscillerande koppen till staven via bildandet av elastiska fibrin-fibrer. Motståndet avläses elektromekaniskt med en trådtensionsgivare.



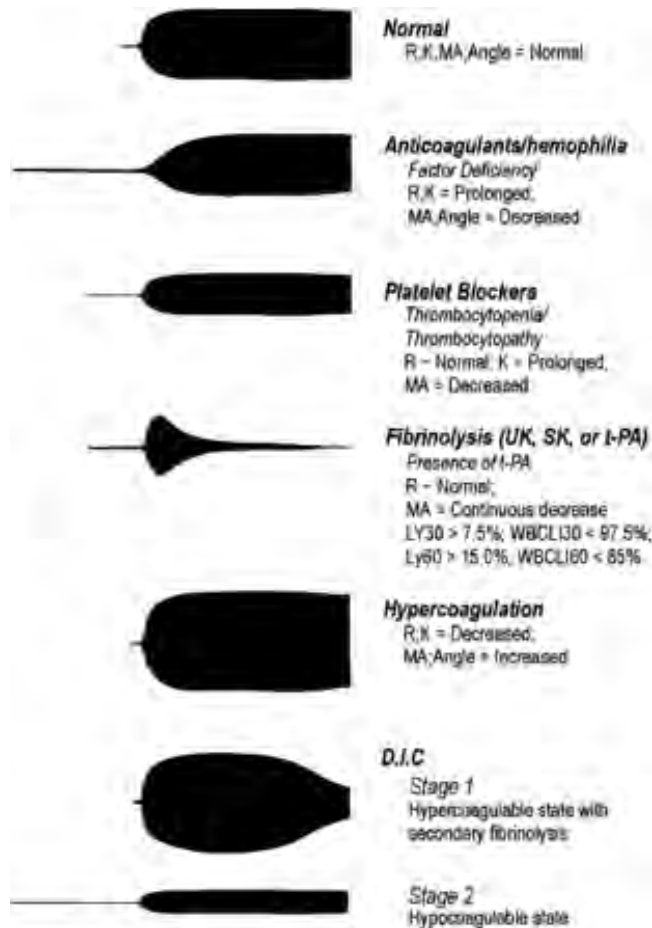
Figur 2. Nomenklatur och utseende på graf från TEG/ROTEM [9]

I ROTEM roterar pinnen medan kyvetten står still och motståndet avläses optiskt. Genom tillförsel av konstant kraft rör sig pinnen initialt i en bøj med vinkel 4,75 grader och oscillerar över detta var sjätte sekund. ROTEM använder ett kullagersystem för kraftöverföring, vilket gör att de påverkas mindre av mekaniska krafter så som belastningar, moment och vibrationer [21].

TEG/ROTEM testen tar drygt 60 minuter i sin helhet, men den viktigaste informationen kan avläsas redan efter 5-20 minuter. Ytterligare tid sparas i jämförelse med laboratorietester, då Turn-around-time (TAT, tiden från provtagning till provsvar) minimeras vid POC-analyser. En stor del av de felaktiga labresultat som uppstår orsakas av fel som görs vid hantering av prov på vägen till och från laboratoriet, så kallade pre- och post-analytiska fel. Dessa fel som bland annat inkluderar felmärkning, transport och sortering av prov står för omkring 90% av de fel som sker vid laboratorieanalyser inom sjukvården enligt en sammanställning från 2012 [22].

Andra fördelar med viskoelastiska tester är att de möjliggör en mer heltäckande bild av koagulationsprocessen då de till skillnad från många laborietester utgår från helblod. Helblod innehåller flertalet blodkomponenter som bidrar till koagulering så som röda/vita blodkroppar och blodplättar vilka saknas i plasmaprover. På grund av att analysen utgår från helblod kan TEG/ROTEM också mäta fibrinolys, vilket få andra utrustningar kan; tar dock tid då fibrinolysen oftast mäts först 30-60 minuter efter maximal amplitud på motståndet utlästs (MA/MCF, se figur 2) [10]. ROTEM/TEG möjliggör även analys vid patientens aktuella temperatur, något som oftast inte är möjligt på rutinkoagulationstesterna [11]. Kalla temperaturer, 36 grader och nedåt och varma (över 39 grader) minskar respektive ökar koagulationsaktiviteten mätt med ROTEM/TEG.

Olika aktivatörer kan tillsättas till provet för att initiera koaguleringen, detta för att undersöka funktionen hos olika delar och komponenter av koagulationsprocessen samt effekten av heparin. Jämförelse mellan flertalet analyser med olika aktivatörer är nödvändig för en komplett analys av koagulationssituationen. TEG är utrustad med 2 medan ROTEM har 4 kanaler vilket möjliggör flera olika parallella analyser.



Figur 3. TEG/ROTEM-grafer för olika sjukdomstillstånd. [23]

ROTEM/TEG har märkesspecifika aktivatorer, vilket är ett skäl till att resultaten apparaterna emellan icke är helt jämförbara. Ytterligare ett skäl till att de inte ger upphov till helt utbytbara resultat kan vara den grova ytan som koppen har i ROTEM systemet. ROTEM har även större ytladdning på kopp och pinne då de består av annat material än de i TEG och detta resulterar i större kontaktaktivering hos ROTEM [11].

TEG har till skillnad från ROTEM aktivatorer som i kombination med andra analyser kan ge information om blodplättfunktionen, PF platelet function.

Hur bra reproducerbarheten så väl intralaborativt som mellan laboratorier är, har varierat enligt olika studier. En multicenter studie från 2004 på ROTEM har visat CV < 14% för CT och CFT (se figur 2) [24] vilket stämmer väl överens med ROTEM's egna analyser för FDA ansökan (2010) där CV mellan 1,4-13,4 % angavs [25]. I studier från den så kallade TEG-ROTEM-working group från 2011 sågs däremot signifikanta skillnader i CV mellan 7-60% för R/K/A/MA för TEG och CV 3-51% för CT/CFT/A/MCF för ROTEM [13]. De stora skillnaderna kan enligt artikelförfattarna bero på användningen av fryst plasma istället för helblod, signifikanta skillnader kunde dock uppvisas mellan olika laboratorier, vilket tyder på att skillnader operatörer emellan har stor betydelse [13]. Ett problem med de viskoelastiska POC-analyserna är att de icke är fullständigt standardiserade för själva utförandet av

analysen. Det finns många variabler som kan påverkas av operatören och som är svåra att eliminera genom den tekniska konstruktionen av apparaturen. Dessa variabler inkluderar: var blodet togs från, hantering av prov (tid mellan tagning av prov och analysen), hur mycket av blodprov som togs innan analysblodprovet, så kallade "slaskprov" för att undvika att en ökad halt av vävnadsfaktorer (se avsnit II.Koagulation) kom med [11]. Rutiner för detta är ofta inte specificerade i alla studier eller vid klinisk användning, vilket försvårar jämförelser mellan studier, så väl systemen emellan som för specifikt system. Dokumentation angående patientens ålder och kön är ofta dålig och variationer orsakat av dessa faktorer är icke fullständigt utträtt.

Flertalet studier har visat hur väl TEG/ROTEM system kan användas för att vägleda blod- transfusion vid allvarlig blödning under operation och trauma, men deras förmåga att förutsäga blödning (predikabilitet) har varit varierande och är enligt ovanstående skäl svåra att jämföra. I nuläget anses det finnas tre användningsområden inom trauma för TEG/ROTEM system, nämligen tidig diagnostisering av koagulationen, vägledning för transfusion av olika blodkomponenter och användning av olika koagulationsfaktorer och som en prognostisk markör (dvs indicera organsvikt (morbidity) eller död (mortality) [9].

Referensvärden för TEG och ROTEM bygger även på olika stora och olika typer av patientgrupper. TEG utgår från värden tagna på patientgrupper med olika kirurgiska patienter, medan ROTEM utgår från multicenterstudier med både patienter och friska volontärer [12].

Transfusionsrekommendationer har visat sig skilja sig åt beroende på om TEG eller ROTEM algoritmer använts. TEG har haft tendens till att rekommendera plasma medan ROTEM rekommenderar fibrinogen i högre utsträckning [9]. Detta kan bero på att TEG har funnits i USA och där har fibrinogenkoncentrat blivit tillgängligt först 2009 [29]. ROTEM har blivit godkänt i USA först 2011 [25].

TEG/ROTEM som utgår från helblod och analyserar blodet under rörelse kommer närmare i att ge en heltäckande bild av koaguleringen än många laborietester som utgår från plasma. Dock är det viktigt att poängtera att in vitro analys av koagulering har begränsningar och en bit kvar till att simulera vad som pågår i kroppen, dvs in vivo. De krafter som finns mellan plasma, blodkroppar och endotelet, så kallade skjuvningsspänning har betydelse för koagulationsprocessen, hur trombocyter och kärldotelet aktiveras [11]. ROTEM/TEG analyser sker under icke naturliga flöden, de som normalt förekommer i blodbanan. Rörelsen av koppen/pinnen simulerar möjligtvis den låga skjuvspänningen som uppstår i venöst blodflöde i kroppen [20]. De röda blodkropparna koncentreras vid höga flöden i framförallt mindre artärer till blodkärls mitt och detta gör att blodplättar i högre grad och större koncentration finns längs kärlväggen (se ovan, så kallade trombocytmigration). Detta är ytterligare ett skäl till att det icke-flödande blodet i TEG/ROTEM analyserna inte liknar koagulationen in vivo. Sist men inte minst startas koagulationsprocessen av tillsatta aktivatorer och förbiser/hoppar därför över vissa initiala delar av koaguleringen vilket leder till att sjukdomar som von Willebrands ej kan detekteras.

B. Sonoclot Analyzer

Sonoclotanalysatorn (Sonoclot coagulation & platelet function analyzer, Sienco Inc) bygger på en metod som kan detekterat viskoelastiska förändringar i blodprover (helblod eller plasmaprov). Som andra viskoelastiska analysinstrument används Sonoclot för att förbättra hemostasbehandling, diagnostisera blödningar, bestämma transfusionsvolymerna m.m. Instrumentet har dock färre marknadsandelar än TEG/ROTEM vilket innebär att det finns långt färre studier tillgängliga i jämförelse.

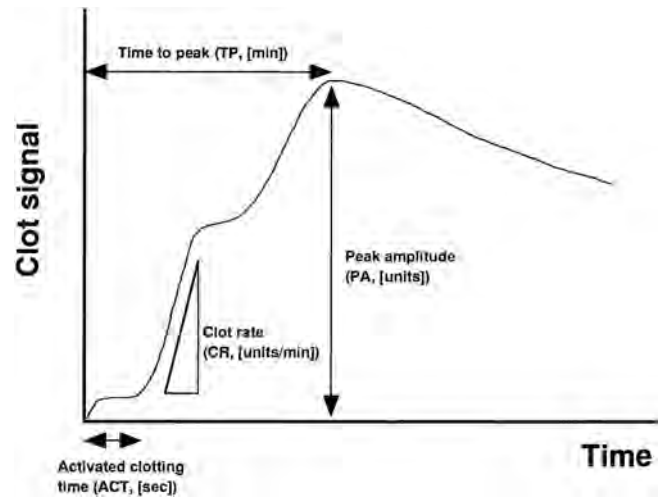
För att erhålla tillförlitliga mätvärden på blodplättsfunktionen (PF) så utvecklade Sienco ett "glass bead-activated test" (GB). I testet används glaskulornas negativa yta som en aktivator för att initiera koagulation. Testet kombinerades med heparinas (hepGB) för att möjliggöra tillförlitlig analys på blod innehållande heparin. Dock finns otillräcklig mängd data på in vivo användning för att säkerställa hur pass väl det följer den egentliga funktionen [15].

En studie antyder att Sonoclot kan detektera ett flertal koagulationssjukdomar som tidigare varit svårt att detektera [27]. Anledningen är att Sonoclot har analyser som använder sig av speciella kontaktaktivatorer. Detta ger möjlighet att mäta hur koagelbildningen beror på faktorer som von Willebrands och faktor VIII. Samma studie har även noterat en osäkerhet i hur väl Sonoclots analys av fibrinolyt följer det verkliga värdet under vissa förhållanden. Även de studier som har gjorts på låg-vikts heparin (LMWH) har ej gett en helhetsbild av Sonoclots förmåga att analysera det. De tester som har gjorts har antytt att den ej har kapacitet för att analysera LMWH, men djupare och bredare studier krävs för att undersöka det [28].

Då en analys appliceras på citrerat helblod, citrerat plasma och citrattrombocytrik plasma behövs en rekalcifiering utföras. Provet förbereds och en prob sänks ner i det. Genom en oscillerande rörelse i vertikal riktning kan förändringar i impedansen mätas då motståndet ökar när blodet koagulerar. Anledningen är att då viskositeten ökar kommer det krävas ett större mekaniskt arbete att genomföra rörelsen. Inuti analysatorn sitter en elektronisk givare som mäter motståndet och genererar en signal som registreras och lagras som ett enhetslöst numeriskt värde som refereras till som koagelsignal (clot signal "CS"). Resultatet består av två delar, en grafisk del (figur 4) och en kvantitativ del.

Den grafiska delen går under namnet "Sonoclot signature" och är en graf som representerar CS i förhållande till tiden. Detta ger en in vitro analys av koagelbildningen från det att det första fibrinet formas. Även de kvantitativa parametrarna ACT (activated clotting time) och CR (clot rate) kan utläsas ur Sonoclot signaturen.

De parametrarna som registreras inom den kvantitativa delen är ACT, CR och PF (platelet function). Då helblod utan antikoagulantia initierar koagulation snabbt bör analys initieras inom ett fåtal minuter. En analys tar typiskt 15 minuter. Om noggrannare information om blodplättarnas funktion behövs bör analysen fortsätta ytterligare 5-15 min. ACT är ett mått på den tid det tar för koagulationen att initieras, det vill säga tiden det tar för det första fibrinet att bildas. CR visar hur snabbt



Figur 4. Sonoclot signature och en grafisk beskrivning av de parametrarna som utläses ur den [26].

koagulationen sker, det vill säga hur mycket koagel som bildas per tidsenhet. PF används för att undersöka om trombocytfunktionen är normal eller inte. Värdet erhålls genom en jämförelse mellan mängden serum, som bildas genom koaglet drar i ihop sig och pressar ut det, och mängden koagel [16].

C. Reorox

Reorox är ett relativt nytt instrument på marknaden och mycket få studier finns än så länge på området. Metoden utgår från så kallad fri oscillation av provet och där dämpningen av oscillationen som uppstår som följd av viskositet och elasticitetsförändringar i provet mäts. Metoden möjliggör mätning av såväl viskositets som elasticitetsförändringar i provet, till skillnad från TEG /ROTEM som bara kan mäta elasticiteten. Dock måste fler studier genomföras för att säkerställa resultaten och känsligheten för systemet [30].

D. Sonorheometri

Sonorheometri är en viskoelastisk metod som använder akustiska vågor för att analysera koagulationen i helblod. Den inducerar små förflyttningar inom provet med hjälp av ljudvågor som sedan används för att mäta dess koagulation. Dessa förflyttningar mäts med hjälp av ett ultraljudssystem som känner av storleken på förflyttningen. Genom att ta hänsyn till koagulationsförmågan hos blodprovet och hur storleken på förflyttningar minskar ju mer koagel som bildas så kan koagulationsparametrarna mätas. Metoden är anpassad för att mäta tiden det tar för koagulationen att initieras, stabiliseras samt förändringen i viskositet. Då metoden bygger på akustik behöver inte mätinstrumentet komma i kontakt med blodet och man minimerar då riskerna för kontaminering [17].

VII. EKONOMISKA ASPEKTER

Denna sektion syftar till att analysera de ekonomiska aspekterna kring analysinstrumenten. För att få en översikt över de aktuella kostnaderna för de olika instrumenten kommer både inköpspris, driftkostnader samt materialkostnader tas upp (se

tabell 1). Då det finns ett brett utbud med tester tillgängliga för de olika instrumenten så har analysen fokuserats på ett urval av tester inom ett relevant område (se tabell 2). Det område som valdes ut var hjärtkirurgi då det fanns tillgänglig data inom området.

Tabell I
KOSTANDER FÖR INKÖP OCH SERVICE.

	ROTEM 4-kanaler	TEG 2-kanaler	Sonoclot 4-kanaler
Inköpspris	225 000 SEK	180 000 SEK	135 000 SEK
Tillbehör	70 000 SEK	–	6 800 SEK
Årsbaserad service	16 000 SEK	8 000 SEK	8 500 SEK
Total kostand	311 000 SEK	198 000 SEK	150 300 SEK

Tabell 1: Fasta kostnader för ROTEM, TEG samt Sonoclot. De kostnader som ingått är inköpspris, tillbehör samt servicekostnader. I kategorin tillbehör ingår olika komponenter så som övrig hårdvara och mjukvara samt accessoarer så som vagn och skrivare. På TEG och Sonoclot är vissa av dessa inbakade i inköpspriset [18] .

Tabell II
EXEMPEL PÅ PROVKOSTNADER.

ROTEM	Pris	TEG	Pris	Sonoclot	Pris
INTEM	10 SEK	Kaolin kyvett	25 SEK	gbACT	20 SEK
EXTEM	11 SEK	Heparinase- skål + nål	79 SEK	kACT	20 SEK
FIBTEM	20 SEK	Rapid-TEG	124 SEK	–	–
HEPTEM	22 SEK	–	–	–	–
Behållare och nål	114 SEK	Behållare och nål	157 SEK	–	–
Drift- kostnad	242 SEK	Drift- kostnad	157 SEK	Drift- kostnad	112 SEK
Total kostnad	419 SEK	Total kostnad	310 SEK	Total kostnad	152 SEK

Tabell 2: Priser på de tester som används vid hjärtkirurgi [18] .

VIII. HÅLLBAR UTVECKLING

Syftet med denna rapport har inte varit att studera de miljömässiga påverkan av apparaterna och mycket lite information finns inom detta område. Översiktligt kan de sägas att POC instrument förändrar hanteringen av prov inom sjukvården vilket påverkar ekonomiskt såväl som stukturmässigt. Genom att föra laboratorieanalysen närmare patienten minskas behovet av resurser och personal för att transportera prover, samt kravet på verksamt laboratorium minskar. Dock ger POC i vissa fall större mängder engångsprodukter och ställer högre krav på utbildning av personal på avdelningarna vilket skulle kunna upphäva effekterna av de minskade kostnader/resursbehovet för transport.

IX. SAMMANSTÄLLNING

Tabell III
SAMMANSTÄLLNING AV ANALYSINSTRUMENTEN

	ROTEM	TEG	Sonoclot
Kanaler	4	2	4
Temperatur- spektra (°C)	30-40	24-40	28-42
Tid per test (min)	10 40-70 vid fibrinolys	15-20 40-70 vid fibrinolys 5 vid rapid-TEG	15 20-30 vid PF
PF-analysator	Nej	Ja,kräver 4 kanaler (dvs 2 apparater)	Ja
Mätning av fibrinolys	Ja	Ja	Ej säkerställt (se avsnitt VI.B)
Analys av heparineffekt	Ja	Ja	Ja
Känslig för von Willebrand och hemofili	Nej	Nej	Ej säkerställt (se avsnitt VI.B)
Känslig för Warfarin eller LMWH	Nej	Nej	Ej säkerställt (se avsnitt VI.B)
Kan skilja på trombocytopeni och trombocyt- dysfunction	Nej	Nej	Ej undersökt
Övrigt	–	Skaknings- och vibrationskänslig	–

Tabell 3: En sammanställning av jämförbara parametrar mellan ROTEM, TEG och Sonoclot.

X. DISKUSSION

Under arbetets gång har diverse moment försvunnit på grund av olika anledningar, men framför allt tidsbrist. Denna studie syftar till att sammanställa och konkretisera information från relevanta artiklar, till skillnad från det ursprungliga syftet där litteraturstudien var att se som ett komplement till laborativa studier och intervjuer av klinisk personal. Detta har resulterat i diverse problem som har begränsat studiens omfattning.

Då området framför allt har två större aktörer (TEG/ROTEM) och sedan ett par mindre har det funnits en stor diskrepans mellan dem i avseende på antal publicerade artiklar. Skillnaden har varit signifikant och inom många av deras funktioner har det antingen funnits enstaka studier inom specifika ämnen med obekräftade resultat eller en avsaknad på studier som bekräftar ett instruments kapacitet. Därmed finns det få slutsatser att dra kring deras kapacitet.

Ett av dessa problem har varit att de mätvärden och data som funnits tillgängliga har saknat en gemensam standard som gjort det svårt att sammanställa dem då det är svårt att säga vad variationer i dem beror på. Koagulationsförmågan hos en person beror på många faktorer vilket innebär att mycket information så som kön, ålder, anamnes med mera behöver tas hänsyn till. Även provtagning och provhantering kan skapa diskrepans i mätvärden mellan olika användare även om andra parametrar är likvärdiga. Därmed behövs en standard för provtagning, provhantering, dokumentation etc.

utvecklas för att möjliggöra djupare analys och jämförelse undersökningar emellan.

Detta arbetet har dock inte resulterat i en fullständig litteraturstudie. Det är ett stort område med hundratals publicerade artiklar de senaste åren och en fullständig litteraturstudie hade krävt mer resurser och större tidsramar än vad detta projekt rimligtvis kan täcka. Att vi initialt hade ett annat syfte och det först senare skiftade till ett större fokus på litteraturstudien har resulterat i att den redan otillräckliga tidsramen blev än mindre.

XI. SLUTSATSER

Då detta arbete har resulterat i en sammanställning av de marknads aktuella viskoelastiska analysinstrumenten och då det dessutom ej är en fullständig litteraturstudie så finns det ej tillräckligt mycket underlag för oss att dra en slutsats utöver att det finns skillnader emellan de viskoelastiska systemen i hur de fungerar, men även i inköpspris och förbruknings-materiel.

XII. EFTERORD

Ulf Schött, klinisk handledare, har genom sin expertis och erfarenhet inom området hjälp och väglett arbetet med rapporten så väl strukturellt som innehållsmässigt.

Grundläggande litteraturstudie har gjorts gemensamt, men fördjupad analys inom de olika instrumenten har gjorts individuellt. Tua Beskow har skrivit om TEG och ROTEM, Adam Urga har skrivit om övriga instrument samt historia. Resterande del av rapporten har gjorts gemensamt.

REFERENSER

- [1] E. Zetterberg, P. Svensson. *TEG och ROTEM – patientnära och snabba koagulationsanalyser*, Läkartidningen 27–28/2013
- [2] O. Karlsson, A. Jeppsson, M. Hellgren. *Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both?*, Int J Obstet Anesth. 2014 Feb; 23(1):10-7
- [3] L. A. *A clinical study of the coagulation time of blood*, Am J Med Sci 145:495-503, 1913
- [4] L.G. Stansbury, J.R. Hess, I. Roger, *Lee: the right man at the right time*, Transfus Med Rev, 19 2005, s 81–84
- [5] JH. Dirckx, *Armand J. Quick: pioneer and prophet of coagulation research* Annals Of Internal Medicine, 92(4) 1980,s 553-558.
- [6] G. G. Palareti, M.M Maccaferri, *Specific assays of hemostasis proteins: Fibrinogen*, La Ricerca In Clinica E In Laboratorio, 20(2) 1990, 167-176
- [7] Practical-Haemostasis.com, *A practical guide to laboratory haemostasis, Fibrinogen Assays*, April 17 2014
- [8] R. Hoffman, et al, *Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice* 5th ed 2008
- [9] A. Sankarankutty, B. Nascimento, L. Teodoro da Luz, S. Rizoli, *TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results?*, World Journal of Emergency Surgery, vol. 7 2012, Issue Suppl 1, p1
- [10] M. von Depka, T. Lang, *Possibilities and limitations of thromboelastometry/thromboelastography*, Hämostaseologie 2006 26 5:20-29
- [11] MT. Ganter, CK. Hofer *Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices*, Anesth Analg. 2008 May
- [12] D. Bolliger, K. Tanaka, M. Seeberger, *Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice*, Transfusion Medicine Reviews Volume 26, Issue 1, January 2012, Pages 1–13
- [13] M. Chitlur, B. Sorensen, G. E. Rivard, et al, *Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group*, Haemophilia 2011 ,17, 532–537
- [14] J. Hagemo, P. Næss, P. Johansson, N. Windeløv, et al, *Evaluation of TEG® and RoTEM® inter-changeability in trauma patients*, Injury Volume 44, Issue 5, may 2013, pages 600-605
- [15] M. Tucci, M. Ganter, et al, *Platelet function monitoring with the Sonoclot analyzer after in vitro tirofiban and heparin administration*, J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Jun
- [16] E. Lidgard, A. Frigyesi, U. Schött *Effects of high dose fibrinogen on in vitro haemodilution with different therapeutic fluids*, J Blood Disord Transfus 2011 June 2:106
- [17] F.W. Mauldin Jr., F. Viola, T.C. Hamer, et al *Adaptive force sonorheometry for assessment of whole blood coagulation*, Clinica Chimica Acta, Volume 411, Issues 9–10, 2 May 2010, Pages 638-644
- [18] L. Norburn, F. Saeed, P. Ranson, R. Fernley, *Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems)* National institute for health and clinical excellence , 9 april 2014
- [19] P. Whiting, M. Westwood, M. Al, I. Corro Ramos, N. Armstrong, S. Ryder, K. Misso, J. Kleijnen, H. Severens, *Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis*, PROSPERO International prospective register of systematic reviews 2013
- [20] A. Curry, T. Pierce, *Conventional and near-patient tests of coagulation*, Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain, Volume 7 Number 2 2007
- [21] L. Rugeri, A. Levrat, JS. David, Delecroix E, et al, *Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007, 5, 289-295
- [22] J. Hammerlin, *A Review of Medical Errors in Laboratory Diagnostics and Where We Are Today*, LabMedicine February/March 2012, Volume 43 Number 2, page 41-44
- [23] D. Whiting, J. DiNardo, *TEG and ROTEM: Technology and clinical applications*, American Journal of Hematology, Vol. 89, No 2 februari 2014
- [24] T. Lang, A. Bauters, S.L. Braun et al *Multicenter investigation on refrens rege for ROTEM thromboelastometry*, Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18; 247-252
- [25] FDA 510(k) (K101533) Submission for ROJEM delta rliromboelastometry System. Submitted 2010/05/31
- [26] M. Furuhashi, N. Ura, K. Hasegawa, H. Yoshida, K. Tsuchihashi, T. Miura, K. Shimamoto, *Sonoclot coagulation analysis: new bedside monitoring for determination of the appropriate heparin dose during haemodialysis*, Nephrol Dial Transplant August 1, 2002 vol. 17 no. 8 1457-1462
- [27] P. Saxena, C. Bihari, A. Rastogi, S. Agarwal, L. Anand, S. Sarin, *Sonoclot Signature Analysis in Patients with Liver Disease and Its Correlation with Conventional Coagulation Studies*, Advances In Hematology [serial online]. January 2013;:1-9
- [28] U. Schött, LG. Nilsson, M. Broman, M. Engström, *Monitoring of low molecular weight heparin anticoagulation during haemodialysis with a Sonoclot Analyzer*, July 24, 2010
- [29] J.S. Epstein, M.D. *Approval Letter - RiaSTap*, January 16, 2009
- [30] C. Nilsson, N. Tynggård, P. Reinstrup, M. Engström *Monitoring fibrinolysis in whole blood by viscoelastic instruments: A comparison of ROTEM and ReoRox*, Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2013; 73: 457–465
- [31] <http://medicinembbs.blogspot.se>, *Normal-hemostasis*, May 14, 2014
- [32] Ulf Schött, överläkare Lunds universitetssjukhus, docent vid Avdelningen för anesthesiologi och intensivvård vid Lunds universitet och medlem av Koagulationsrådet i Södra sjukvårdsregionen
- [33] R. Norman *Skill, drive and luck: the discovery and development of heparin*, CMAJ December 13, 2011 vol. 183 no. 18, November 28 2011
- [34] A. Hillarp, N. Egberg, I. Fagerberg *Mer samstämmiga laboratorieresultat efter övergången till INR* Läkartidningen Nr 50 2002 Volym 99
- [35] M. Okuda, Y. Yamamoto *Usefulness of synthetic phospholipid in measurement of activated partial thromboplastin time: a new preparation procedure to reduce batch difference* Clin Lab Haematol. 2004 Jun;26(3):215-23.

Multifokalt VEP som metod vid objektiv undersökning av ögondominans

Tilda Claeson (BME-11), William Rosengren (BME-11)

Sammanfattning—Multifokalt Visual Evoked Potential (mfVEP) används för att undersöka synbanornas funktion. Synbanorna består av en korsad och en okorsad del. Den okorsade delen leder synintrycket från den nasala delen av synfältet rakt bak till synkortex medan den korsade banan leder synintrycket från den temporala delen av synfältet till den andra sidan av synkortex. Syftet med denna studie är att undersöka om man kan använda mfVEP för att bestämma vilket öga en person är dominant på.

Data från 23 friska försökspersoner samlades in och signalerna i två särskilda sektorer av synfältet som visat upp bra signal-to-noise-ratio (SNR) studerades. Den första sektorn (sektor C) ger en bild av hur både de korsade och okorsade banorna fungerar. För att titta på enbart de okorsade banorna studerades två signaler från den nasala delen av synfältet.

Signalerna studerades med avseende på amplitud, energi och peak-to-peak-värde. Resultaten jämfördes med en enkät som subjektivt undersökte försökspersonens ögondominans.

Den objektiva och subjektiva dominansen stämde helt eller till största del överens i ungefär hälften av försökspersonerna. Mellan hälften och två tredjedelar av signalerna ansågs ha god signalkvalité.

För att kunna dra några slutsatser skulle de försök som gav signaler av sämre kvalitet behöva göras om. Större kunskap om signalbearbetning hade också krävts. Det hade även varit av kliniskt värde att upprepa försöken med samma försökspersoner en tid senare. Slutsatsen att mfVEP kan användas för att bestämma ögondominans kan därför inte dras.

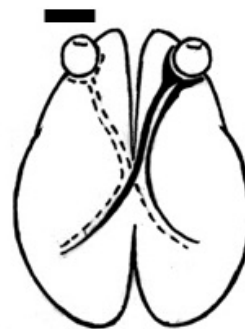
Nyckelord: Ögondominans, multifokalt VEP, synbana.

I. INTRODUKTION

ÖGONDOMINANS innebär att synintryck från det ena ögat föredras framför det andra[1], och kan liknas vid höger- och vänsterhänthet. Det är till exempel det som bestämmer vilket av ögonen som ska titta rakt fram vid skelning. Denna studie avser att undersöka huruvida ögondominans kan bestämmas objektivt.

Att människan kan se någonting bygger på att ögat samlar in ljus och gör om det till elektriska signaler som hjärnan kan uppfatta. När fotonerna i ljuset träffar retina (nätinnan) i ögats bakre segment exciteras stavarna och tapparna, i vilka elektriska impulser genereras. Fotonerna som kommer in i ögats nasala del träffar den temporala delen av retina. De elektriska impulserna som genererats transporteras via synnerven vidare bak till synkortex, som sitter i bakhuvudet. Transporten mellan

synnerven och synkortex sker med hjälp av synbanorna, som är en samling nerver. Om det är något fel på synbanorna kommer signalen inte att nå fram till hjärnan, och då kommer ett stimuli inte att uppfattas oavsett hur bra själva ögats funktion är. Synbanorna består av en korsad och en okorsad del som leder signalen från synfältets olika delar till synkortex (se figur 1). Synkortex är den del av hjärnan dit synsignalerna transporteras och sedan varseblis. De okorsade banorna leder signalerna från synfältets nasala delar (det vill säga näthinnans temporala delar) raka vägen till synkortex, medan de korsade banorna leder signalerna från synfältets temporala delar till andra sidan av synkortex [2]. Om ett ljusstimuli kommer in till högerögat kommer alltså den del av ljusstimulit som kommer in i ögats nasala delar att ledas utan omvägar till höger synkortex. Den del som kommer in i ögats temporala delar kommer att korsas med vänsterögats korsade synbana och leda signalen till vänster del av synkortex. Hjärnan har en fåra som heter calcarinusfåran som går horisontellt och delar synkortex i två delar. De signaler som kommer in på olika sidor om fåran kommer på grund av detta att få olika polaritet, det vill säga att hälften av signalerna som tas upp från området kommer att vara spegelvända jämfört med resten.



Figur 1. Synbanorna består av en korsad och en okorsad del som leder signalerna från näthinnan till synkortex. [3]

För att diagnostisera ögonsjukdomar har länge ögats olika delar såsom näthinnan, hornhinnan och linsen studerats med hjälp av olika metoder. Problem med synen behöver dock inte bero på att någonting inne i ögat är fel utan kan uppstå på grund av en skada eller störning på synbanorna. Innan det fanns metoder för att objektivt undersöka synbanornas funktion var det svårt eller omöjligt att ställa diagnoser som handlade om synbanorna. De patienter som uppsökte vård och

Inlämnat den 29 maj 2014

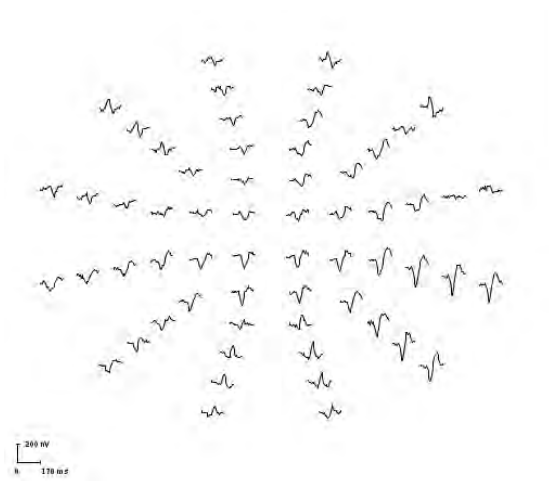
E-mejladress: noi10tcl@student.lu.se, nek09wro@student.lu.se

Teknisk handledare: Leif Sörnmo, Institutionen för Biomedicinsk Teknik, LTH

Klinisk handledare: Sten Andréasson, Institutionen för Oftalmologi, Lunds Universitet

hade nedsatt syn på grund av fel på synbanorna misstroddes ofta av sin omgivning, då de traditionella undersökningarna av ögats funktion inte visade någon funktionsnedsättning. Därför var det av stort värde för dessa patienter när en metod för att mäta synbanornas funktion introducerades, nämligen visual evoked potentials (VEP). Det som är av intresse vid undersökning av synbanorna är hur stark elektrisk signal som når fram till synkortex och hur lång tid det tar. VEP mäts genom att elektroder sätts på bakhuvudet och registrerar den elektriska aktiviteten när ögat stimuleras med hjälp av ljus. Vid denna undersökning ges en total bild av signalen vid ett stimuli av en relativt stor del av retina. Metoden har därför begränsad spatiell upplösning. VEP används främst för att mäta överledningstiden för en signal från näthinnan till synkortex och på så sätt hitta eventuella fördröjningar som kan tyda på skador. Om det finns fördröjningar beror det oftast på demyelinisering av axonen, vilket gör deras ledningsförmåga långsammare.

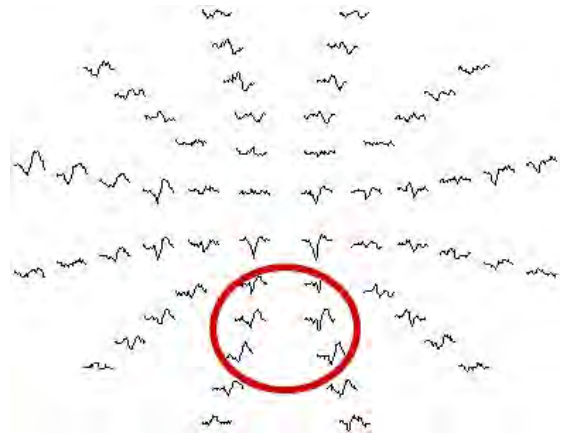
Den andra parametern som är intressant när synbanorna undersöks är hur stark signalen är som når fram, det vill säga hur stor del av signalen som verkligen når synkortex. Om signalen inte når fram alls beror det oftast på axonförlust. Detta kan inte undersökas på ett bra sätt med VEP, varför en ny metod utvecklades. Med hjälp av den fortfarande nya metoden (beskriven 1997[4]), multifokalt VEP (mfVEP), stimuleras en del av näthinnan i taget och på så sätt fås en typ av synfältskarta bestående av 60 olika signalsvar (se figur 2). Dessa svar kan ge en indikation på hur bra överledningsförmågan är i synbanan. På så sätt kan mer specifika fel på synbanorna upptäckas. [5]



Figur 2. Synfältskarta från mfVEP som visar signalsvaren i 60 olika delar av synkortex [3].

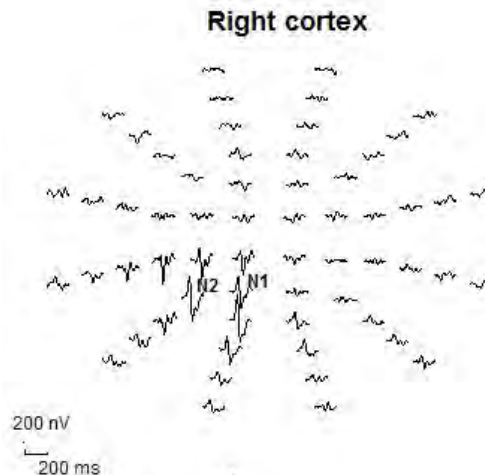
Signalerna i de olika delarna av synfältet har stor skillnad i signal-to-noise ratio (SNR) beroende på vilken del intrycket kommer ifrån. Ett forskarlag i Lund har man upptäckt att vissa delar av synfältet har särskilt bra SNR. En av dessa delar som visat sig ge relativt höga svar och samtidigt har bra SNR kallas sektor C (se figur 3) och ger en bild av hur både de korsade och okorsade banorna fungerar. Den har visat sig vara relativt jämförbar mellan olika patienter[3]. Om enbart de okorsade

banorna vill studeras finns det två nasala signalsvar (N1 och N2, se figur 4) med särskilt bra SNR som undersöks[6].



Figur 3. De 6 signaler som innefattas av den röda cirkeln tillhör sektor C [7].

I en studie av Gränse et al [3] tycktes ett samband mellan ögondominans och ett förhöjt signalsvar i den del av näthinnan som motsvarar signalerna N1 och N2 finnas på det ena ögat. Idag kan subjektiva bedömningar göras som går ut på att patienten själv i stor utsträckning bestämmer sin ögondominans. Genom att använda sig av mfVEP för att undersöka signalsvar från olika delar av näthinnan tror vi att man objektivt skulle kunna bestämma huruvida en person är höger- eller vänsterdominant. En studie som är baserad på mätningar gjorda med mfVEP skulle dessutom öka kunskapen om synbanornas funktion samt vara av stort kliniskt värde för framtida användning av mfVEP.



Figur 4. Synfältskarta där N1 och N2 är utmarkerade. Bilden visar svaren från höger synfält. Observera att bilden motsvarar varifrån själva synfältet signalen kommer och inte hur signalerna tas emot på näthinnan (vilket är spegelvänt mot detta). [3]

Studien syftar till att undersöka om signalerna erhållna vid mfVEP kan användas för att objektivt bestämma vilket öga en försöksperson är dominant på. Försökspersonerna får först

subjektivt bestämma vilket öga de är dominant på, sedan undersöks de med hjälp av mfVEP. De erhållna signalerna behandlas i MATLAB. Slutligen jämförs resultaten för att se om det subjektiva och objektiva resultatet stämmer överens.

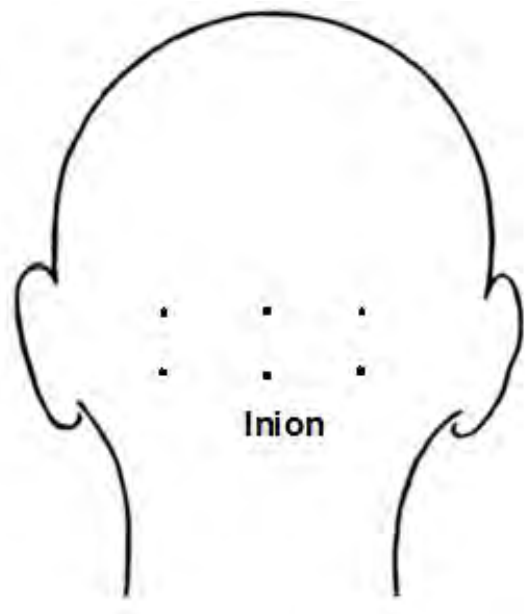
II. DATAINSAMLING

23 frivilliga personer i åldrarna 19-25 år (medelålder 22 år) utan tidigare känd ögonsjukdom undersöktes med mfVEP. Undersökningen började med att försökspersonen fick fylla i en enkät (bilaga A) med frågor om ålder och kön, samt utföra två olika metoder för att undersöka vilket öga som var dominant. Det ena försöket gick ut på att patienten fick titta på ett objekt genom ett hål i ett papper med båda ögonen öppna, och sedan sluta ett öga i taget för att se huruvida objektet flyttade sig ur hålet eller inte [8]. Om objektet flyttades ur hålet antogs personen vara dominant på det slutna ögat. Den andra metoden gick ut på att patienten fick låtsas hålla upp en tubkikare framför ögat, där tanken var att kikaren hellre skulle hållas framför det dominant ögat. Efter att enkäten färdigställts lades den i ett stängt kuvert utan att försöksledarna fick se den.

Efter enkäten utfördes en synundersökning där patienten fick läsa ett antal bokstavsradar i olika storlek på en syntavla. För att få delta i undersökningen krävdes att försökspersonen fick ett resultat över 0,7 (med eventuell synkorrigerings i form av linser eller glasögon). Detta för att apparaturen inte kan korrigera för kraftigare synfel.

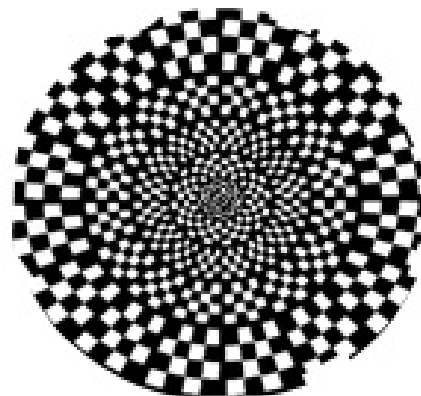
Själva mfVEP-undersökningen startade med att 6 elektroder placerades bak på patientens huvud. Den första elektroden placerades på inion (en knöl mitt på bakhuvudet), varpå två elektroder fästes 4 cm lateralt om denna. En elektrod fästes 4 cm rakt ovanför var och en av de tre utplacerade elektroderna (se figur 5). En jordelektrod placerades även i pannan för att kompensera för 50 Hz-brus. För att minska resistansen mellan huden och elektroderna rengjordes huden med skrubbgel som tog bort smuts och döda hudceller och elektroderna fästes med en salva som förbättrade kontakten mellan elektroden och huden. Resistansen för varje elektrod fick ej överstiga 5 kOhm, och mättes jämfört med jordelektroden i pannan.

Elektroderna kopplades därefter in till mfVEP-utrustningen. Signalen mättes över 4 kanaler. Dels mättes signalen vertikalt över de två laterala elektrodparen och inion och dels mättes den horisontellt över de två övre laterala elektroderna. Apparaturen VERIS multifokalt ERG (Electro-Diagnostic Imaging Inc, Kalifornien) användes. Det öga som inte undersöktes täcktes för med en ögonlapp och ljuset i rummet släcktes ner sånär som på datorskärmen (vilken användes av försöksledarna) för att minska oönskade stimuli. Försökspersonen placerades bekvämt för att undvika störningar i form av muskelaktivitet. Försökspersonen tittade in i en IR-kamera som visade ett svartvitt mönster, vilket bestod av 60 schackrutor i en cirkel (se figur 6). Försökspersonen ställde själv in fokus så att denne såg mönstret skarpt. Själva kameran användes av försöksledarna för att kunna se så att ögat hölls stilla och fokuserat under hela undersökningen. 16 olika sekvenser (vardera 30 sekunder) spelades sedan upp i kameran som grundade sig på algoritmer i VERIS.



Figur 5. 6 stycken elektroder fästes på bakhuvudet med 4 cm mellanrum horisontellt och vertikalt [3].

Undersökningen upprepades sedan på andra ögat. Mönstret skiftade med frekvensen 75 Hz.



Figur 6. Schackrutemönstret som visas under mfVEP-undersökningen. För att få ett jämförbart svar över hela retina är rutorna i mitten mindre. I mitten av retina är tapparnas täthet högre och därför tar denna delen av synfältet upp en större del av synkortex. [3]

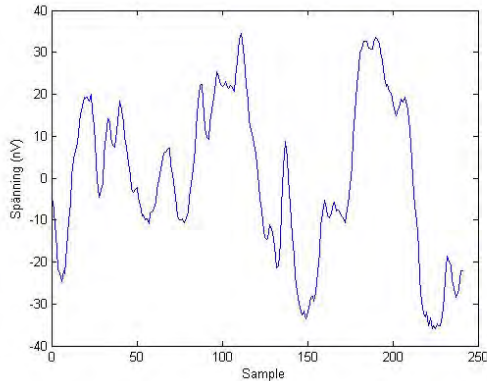
III. DATABEHANDLING

Data från sektor C på mittkanalen vertikalt över inion och data från N1 och N2 för de laterala kanalerna analyserades i MATLAB. För höger öga användes höger laterala kanal (vertikal) och för vänster öga användes vänster laterala kanal (vertikal). Överledningstiden från näthinnan till synkortex är ca 70-110 ms hos friska personer [5], därför undersöktes enbart detta tidsintervall i signalerna.

Först och främst undersöktes utseendet hos signalerna från alla försökspersoner för att studera kurvform och brusighet. Ett exempel på en sämre signal finns i figur 7.

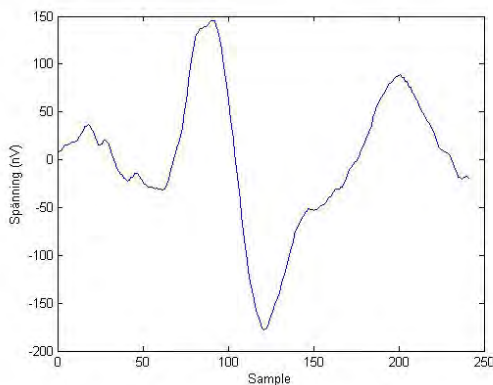
För att signalkvaliteten skulle anses som god skulle följande kriterier uppfyllas.

- Kurvan skulle i intervallet 70-110 ms ha ett tydligt amplitudmax följt av ett amplitudmin. De skulle inte ha stora extratoppar varken uppåt eller nedåt före eller efter huvudformen.
- Bruset fick inte vara så omfattande att det inte gick att urskilja kurvans grundform.



Figur 7. Ett exempel på en signal som kategoriserades som brusig. Tiden som signalen spelats in under är 200 ms

Kurvor där amplitudmin kom före amplitudmax antogs vara spegelvända och räknades till de signaler som uppfyllde kriterierna för god signalkvalité. Signalen i figur 8 uppfyllde de kriterierna som beskrivs ovan och ansågs därför att vara av god kvalitet.



Figur 8. Ett exempel på en signal som ansågs vara av god signalkvalité. Tiden som signalen spelats in under är 200 ms

Oavsett signalkvalité behandlades alla försökspersoners signaler genom hela studien men signalkvaliteten noterades.

Det som var av intresse under undersökningen var att jämföra signalsvaren från höger och vänster öga. Det som antogs kunde vara skillnaden mellan ögonen var styrkan av

signalerna, det vill säga hur mycket elektrisk aktivitet som nått fram till synkortex vid stimulering av höger respektive vänster öga. Detta skulle förklara varför det ena ögat var dominant över det andra [9]. För att få en bredd i undersökningen studerades tre olika egenskaper hos signalen, dels i sektor C och dels i N1 och N2, mellan tiderna 70-110 ms.

De parametrar som analyserades var

- Medelvärde av den högsta toppen i respektive område. Eftersom att vissa signaler var spegelvända jämfördes det högsta och det lägsta värdet för signalen, det vill säga toppen och dalen hos kurvan, och det som hade störst absolutbelopp användes i analysen.
- Peak-to-peak värdet för signalen, det vill säga det vertikala avståndet mellan den högsta toppen och den lägsta dalen.
- Den totala energin för alla signaler inom varje sektor. Energin räknades ut genom att först kvadrera och sedan summera alla amplituder i det intressanta intervallet.

Det öga som hade högst värde för var och en av dessa tre parametrar antogs vara dominant, oberoende av hur stor skillnaden mellan värdena var. Slutligen sammanställdes enkäten och jämfördes med resultaten från signalbearbetningen.

Jämförelsen mellan signalbearbetningen och enkäten delades in i 4 olika grader:

- **Stämmer helt överens:** Alla parametrar beskriva ovan stämmer överens med dominanssvaret från enkäten.
- **Stämmer till största del överens:** Två av tre parametrar beskrivna ovan stämmer överens med dominanssvaret från enkäten.
- **Stämmer till viss del överens:** En av tre parametrar beskrivna ovan stämmer överens med dominanssvaret från enkäten.
- **Stämmer inte alls överens:** Ingen av parametrarna ovan stämmer överens med dominanssvaret från enkäten.

IV. RESULTAT

Resultaten från enkäten, sektor C och N1 och N2 undersöktes till en början var för sig. Avslutningsvis jämfördes resultaten med varandra.

A. Enkäten

Enligt enkäterna är 17 personer högerdominanta och 6 personer vänsterdominanta. Detta visar att den undersökta gruppen är relativt representativ vad gäller dominans, då ungefär två av tre är högerdominanta [10]. Hos 5 personer gav de två metoderna för subjektiv bedömning av ögondominans olika resultat. Hos dessa användes håll i paper-metoden som det styrande bedömningskriteriet då det verkar finnas en del brister med tubkikarmetoden. Hos 1 person kunde dominansen inte bestämmas med hjälp av håll i paper-metoden, varför tubkikarmetoden användes som styrande metod här.

B. Sektor C

Vid undersökningen av sektor C på kanalen vertikalt över inion ansågs 15 signaler att vara av bra kvalitet medan 8 signaler ansågs vara av sämre kvalitet. Hos 9 av personerna

stämde resultaten från signalbearbetningen helt överens med den subjektiva undersökningen. Hos 3 st stämde det till största delen överens, hos 2 personer stämde resultaten delvis och hos resterande 9 erhöles helt motsägande resultat.

Av de personer vars signalsvar kategoriserades under godkända signaler stämde 5 personers resultat helt, 2 till största del, 1 till viss del och 7 inte alls.

Figur 9 visar spridningen av data för alla försökspersoner för de 3 parametrar som undersöktes hos signalerna i sektor C.

C. N1 och N2

Vid undersökning av N1 och N2 användes resultaten från höger laterala kanal (vertikalt) för höger öga och resultaten för vänster laterala kanal (vertikalt) för vänster öga. Av de 23 försökspersonerna kategoriserades 11 signaler som bra och 12 som sämre. Hos 10 av personerna stämde resultaten från signalbearbetningen helt överens med den subjektiva undersökningen. Hos 1 av personerna stämde det till största delen överens, hos 2 personer stämde resultaten delvis och hos resterande 10 erhöles helt motsägande resultat.

Av de personer vars signalsvar kategoriserades under godkända signaler stämde 3 personers resultat helt, 2 till största del, ingen till viss del och 6 inte alls.

Figur 10 visar spridningen av data för alla försökspersoner för de 3 parametrar som undersöktes hos de laterala signalerna.

D. Jämförelse

I tabell I visas en jämförelse över hur väl resultaten från signalbearbetningen stämde överens med enkätsvaren för sektor C och N1 och N2. Värt att notera är att i tre av fallen visade alla tre parametrar samma resultat inom en sektor men olika mellan de två sektorerna.

Resultaten visar att sektorerna har ungefär samma fördelning av utfallen. Observera att resultat från alla försökspersoners signaler tagits med och alltså kan signalkvaliteten variera mellan de olika försökspersonerna.

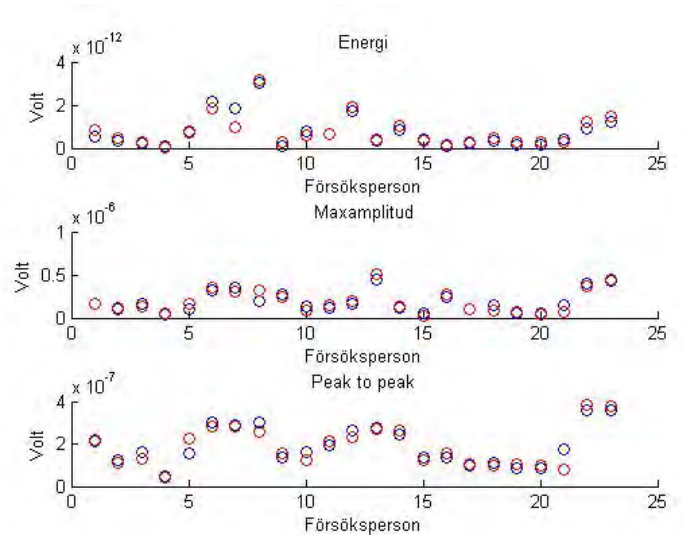
Överensstämmande	Sektor C	N1 och N2	Båda
Stämmer helt	9	10	5
Stämmer till största delen	3	1	1
Stämmer till viss del	2	2	0
Stämmer inte alls	9	10	7

Tabell I

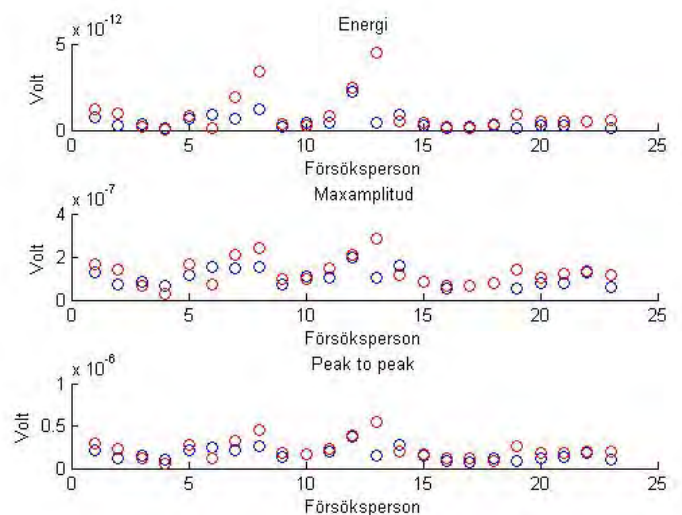
Jämförelse över hur väl resultaten av signalbearbetningen stämde överens med enkätsvaren mellan sektor C och N1 och N2. Kolumnen båda beskriver i hur många av fallen de två områdena gav samma resultat.

V. DISKUSSION

Resultaten i studien indikerar inte att det skulle finnas något samband mellan ögondominans och förhöjda svar vid mfVEP. Ett stort problem för att kunna dra några slutsatser kring resultaten är signalkvaliteten, vilken inte varit god för alla försökspersoner, särskilt för signalerna N1 och N2. En observation är att signalsvaren för sektor C var mer jämnt fördelade mellan att visa höger- och vänsterdominans jämfört



Figur 9. Fördelningen av data för de olika parametrarna energi, peak to peak och maxamplitud för sektor C. De röda cirklarna visar data för höger öga och de blåa visar data för vänster öga



Figur 10. Fördelningen av data för de olika parametrarna energi, peak to peak och maxamplitud för de laterala signalerna. De röda cirklarna visar data för höger öga och de blåa visar data för vänster öga

med N1 och N2, som visade betydligt fler högerdominanta. Vid undersökning av N1 och N2 stämde också alla tre parametrar överens med varandra i fler försökspersoner än vid undersökning av sektor C, vilket kan tyda på att det är större skillnad mellan höger och vänster öga för de signalerna.

Trots att resultaten av studien inte bekräftade tesen har arbetet varit av värde. Studien bekräftar att det är möjligt att göra analyser av peak to peak värde, maxamplitud och signalenergi med hjälp av MATLAB för signaler erhållna vid mfVEP. Det finns fortfarande mycket att upptäcka med denna relativt nya metod. Ju fler olika parametrar som undersöks hos

signalerna, desto fler, bättre och effektivare analyser kommer att kunna göras på kliniken i framtiden. Detta kan leda till bättre och säkrare diagnoser och ökad förståelse för hur synbanorna fungerar.

En annan nytta med studien är den stora mängd data som samlats in. Det finns inte mycket referensdata från friska personer insamlad med mfVEP. Studien är, trots lite blandad signalkvalité, relativt omfattande. Datan skulle därför kunna användas i andra syften i framtiden.

Att signalkvalitén varierade mellan olika försök kan förklaras av en mängd parametrar. Hårtjocklek, hårlängd och muskelaktivitet är tre faktorer som kan spela in när mätningarna görs. Ju längre och tjockare hår en person har desto svårare är det att få fast elektroderna i hårbotten. Muskelaktivitet kan göra signalen väldigt brusig och svår att tyda vid signalbearbetningen. Det kan också tänkas att elektroderna lossnade lite grann efter hand som undersökningen fortlöpte om försökspersonen rörde på sig eller helt enkelt på grund av gravitationen. Om elektroderna då började lossna ledde det med stor sannolikhet till ökad resistans och då även mer brus i de insamlade signalerna. Leden i kameran var väldigt svårstyrd och kameran hamnade lätt ur position, vilket också kan tänkas ha bidragit till en försämrad signalkvalité. Den största orsaken till antalet signaler med sämre kvalité tror vi dock är brist på rutin hos försöksledarna.

Rummet släcktes ner under försöket sånär som på datorskärmen som lyste. Den stod alltid på vänster sida under försöken. Detta kan vara en förklaring till att fler blir diagnostiserade som vänsterdominanta än högerdominanta vid studie av sektor C, då det alltid kommer in mer stimuli till vänsterögat på grund av att det är närmst datorn. Det var också dubbelt så många på denna kanal som blev diagnostiserade som vänsterdominanta när de egentligen var högerdominanta jämfört med tvärt om. Detta visade sig inte alls på samma sätt vid studien av de laterala kanalerna. En förklaring till detta kan vara att N1 och N2 är signaler från den nasala delen av synfältet. Då ljuset kom från vänster betyder det att vänsterögat främst fick in datorljuset temporalt och högerögat främst nasalt (om än inte lika mycket som vänsterögat fick temporalt). Det skulle kunna vara så att de nasala delarna av båda ögonen därmed fick ungefär lika mycket stimuli på grund av ljus från datorskärmen, och att det därför inte blev någon total skillnad.

Om studien ska göras om i framtiden finns ett antal saker som kan tas i åtanke. De två testerna i enkäten gav som tidigare nämnt olika svar hos vissa personer. Vi tror att det kan vara av intresse att ta reda på vilken hand försökspersonerna skriver med för att undersöka om personen styrs av sin dominanta hand vid tubkikartestet. Vi tror nämligen att man, förutom av ögondominansen, styrs till stor del av om man är höger- eller vänsterhänt. Detta grundar vi på att om en person bara håller med ena handen väljer man hellre sin vana hand, vilket hos en del kan tänkas styra över ögondominansen. Det finns studier som visar att höger- och vänsterhänthet inte hör ihop med ögondominans hos alla, vilket kan tänkas styrka teorin [11].

En annan utveckling av studien skulle vara att undersöka hur stor skillnaden var mellan ögonen, och inte enbart om det finns en skillnad, vilket var det som undersöktes i denna studie. Vissa skillnader kan ha varit försumbara utan att det

noterats. Även överledningstiden kan undersökas, då det finns studier gjorda på apor som visat att det finns ett samband mellan överledningstiden och det dominanta ögat undersökt med VEP [12].

Om mer tid hade funnits hade längre upplärning och möjlighet att göra om de mindre lyckade signalinsamlingarna varit av värde. För att bedöma signalernas kvalité hade det varit av värde att utveckla en matematisk metod för att kategorisera signalerna. Det hade även varit av kliniskt värde att upprepa studien efter en tid, till exempel ett halvår, på samma försökspersoner för att se om den andra studien visar på samma resultat som den första. Om resultaten från en andra studie visar på liknande resultat som från denna kan slutsatsen med större säkerhet dras att mfVEP inte kan användas som en metod för att bestämma ögondominans.

I både sektor C och N1 och N2 stämde signalbearbetningsparametrarna hos en försöksperson överens med varandra i många av fallen (se tabell 3). Det tror vi beror på att de tre parametrarna mäter liknande saker. Att parametrarna inte stämmer överens i vissa försökspersoner kan troligen bero antingen på dålig signalkvalité eller att det inte är någon stor skillnad mellan ögonen. Vid undersökning av N1 och N2 stämde parametrarna överens hos 2 personer fler än vid undersökning av sektor C. Detta kan bero på slumpen, men kan också ses som en indikation på att signalerna är mer signifikant skilda från varandra i den regionen. Därför tror vi att det är av större mening att fortsatt undersöka N1 och N2 för att hitta ett samband med ögondominans. De okorsade banorna ger också ofta högre svar med bättre SNR än vad de korsade banorna gör, troligen på grund av att dessa signaler har kortare väg till synkortex.

VI. HÅLLBAR UTVECKLING

En aspekt som är högaktuell och viktig att beakta i alla projekt är hållbarheten, inte minst miljömässigt men även ekonomiskt och socialt. Det är viktigt att alltid sträva efter att nyttan med en produkt är större än kostnaden, både miljömässigt och ekonomiskt. Helt enkelt att den är hållbar i ett längre perspektiv.

Vi anser apparaturen för mfVEP vara hållbar ur ett framtidsperspektiv. En stor fördel med metoden är att den är noninvasiv. Vid undersökningen används inte speciellt mycket engångsprodukter, till exempel tvättas och återanvänds elektroder mellan olika patienter, vilket inte hade fungerat om metoden varit invasiv. De engångsprodukter som används, till exempel tejp, bandage runt huvudet och skrubbgel, är billiga och i princip försumbara i sammanhanget. En förbättring hade varit att återanvända produkter om det är hållbart ur ett miljömässigt perspektiv. En annan fördel med att metoden är noninvasiv är att den innebär en låg risk för patienten, det blir sällan några komplikationer. Detta gör att framtida kostnader i form av dyra operationer eller läkarbesök kan undvikas. Den patientgrupp som eventuellt kan få besvär under undersökningen är personer som har tendens för epilepsi, men eftersom att undersökningen sker i en skyddad miljö full av utbildad personal tror vi att risken fortfarande är ganska liten för allvarligare komplikationer för denna grupp.

Alternativet till att använda sig av VEP eller mfVEP är att inte göra någon undersökning alls. Vi anser att trots att apparaturen är relativt dyr att köpa in tillför den tillräckligt mycket nytta för att väga upp detta. Som nämnts tidigare i rapporten hände det ofta förr att patienter som kom in och hade nedsatt syn på grund av fel på synbanorna misstroddes, då det inte fanns någon metod för att ställa den typen av diagnoser. Detta kunde, förutom att orsaka personligt lidande för patienten, ge problem med till exempel försäkringsbolag, sjukskrivningsintyg och liknande. För dessa personer innebär det otroligt stor social och ekonomisk skillnad att kunna få en diagnos med hjälp av dessa diagnostiska verktyg.

Om vår studie skulle kunna vara ett avstamp för effektivisering av mfVEP och ökad kunskap om synbanorna skulle det i längden kunna göra stor nytta. Ju effektivare metoden och analysen är, desto fler kan undersökas, vilket leder till både ekonomisk vinning för samhället och personlig vinning för patienterna som slipper stå i kö lika länge. Även personalen kan känna att de hinner med fler patienter och gör ännu större nytta i sitt arbete än vad de redan gör. Om fler patienter diagnostiseras rätt och i tid kan de också behandlas i tid, och på så sätt snabbare komma tillbaka ut i arbetslivet efter synproblemen. Detta gynnar både samhället och den enskilda individen ekonomiskt. Dyra sjukskrivningar kan slippa bekostas, samtidigt som individen kommer att kunna jobba, tjäna pengar och då även betala skatt.

VII. SLUTSATS

Det krävs större kunskap om signalbearbetning och bättre handlag med mfVEP för att få riktigt meningsfulla resultat från en sådan här studie. Studien visar en antydning till att det finns en skillnad mellan höger och vänster öga som stämmer överens med dominansen om N1 och N2 eller sektor C undersöks. Slutsatsen att mfVEP kan användas för att undersöka ögondominans kan dock inte dras utifrån denna studie.

VIII. EFTERORD

Vi vill tacka ögonkliniken i Lund, särskilt Sten Andréasson, Boel Nilsson, Lotta Gränse och Kristina Holm, för all hjälp med datainsamling, svar på frågor och entusiasm. Vi vill också tacka vår tekniska handledare Leif Sörnmo för hjälp med signaltolkning och uppmuntran. Slutligen vill vi rikta ett stort tack till våra försökspersoner för er tid och ert intresse. Författarna har jobbat tillsammans under hela projektet och båda är därför lika delaktiga i alla delar av arbetet.

REFERENSER

- [1] A Z. Khan, J. Douglas Crawford: "Ocular dominance reverses as a function of horizontal gaze angle". *Vision Research*, vol. 41, utgåva 14, s. 1743-1748, 2001
- [2] (2014-05-27). Nationalencyklopedin [online]. Tillgänglig: <http://www.NE.se/synbana/lang>.
- [3] L. Gränse: "Alteration of the multifocal VEP in a patient during the acute phase of LHON", *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, vol. 84, utgåva 4, s. 549-551, 2007
- [4] G S. Souza, B D. Gomes, E M C B. Lacerda, C A. Saito, M d S. Filho, L C L. Silveira: "Contrast sensitivity of pattern transient VEP components: contribution from M and P pathways", *Psychology and Neuroscience*, vol. 6, utgåva 2, 2013
- [5] M. Bengtsson, S. Andréasson, G. Andersson: "Multifocal Visual evoked potentials - a method study of responses from small sectors of the visual field". *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, s. 1975-1983, 2005
- [6] L. Gränse, V. Ponjavic, M. Lövestam-Adrian, S. Andréasson: "Interpretation of the cortical responses from the visual pathway examined with multifocal visual evoked potential (mfVEP)", ARVO 2007, poster nr 3764
- [7] L. Gränse, I. Bergstrand, D. Thiselton, V. Ponjavic, A. Heijl, M. Votruba, S. Andréasson: "Electrophysiology and ocular blood flow in a family with dominant optic nerve atrophy and a mutation in the OPA1 gene", ARVO 2008, poster nr 4122
- [8] G. Giles, *The Practice of Orthoptics*. London: Hammond & Company, 1949
- [9] S. Andréasson, Professor Ögonkliniken SUS Lund, Personlig kommunikation, våren 2014
- [10] I. Eser, DS. Durrie, F. Schwendeman, JE. Stahl: "Association between ocular dominance and refraction", *Journal of Refractive Surgery*, vol. 24, utgåva 7, s. 685-689, 2008
- [11] DM. Laby, DG. Kirschen, Al. Rosenbaum, Mf. Mellman: "The effect of ocular dominance on the performance of professional baseball players", *Ophthalmology*, vol. 105, utgåva 5, s. 864-866, 1998
- [12] MC. Romero, AF. Castro, Ma. Bermudez, R. Perez, F. Gonzalez: "Eye dominance and response latency in area V1 of the monkey.", *Visual Neuroscience*, vol. 24, utgåva 5, s. 757-761, 2007

BILAGA

A. Enkät inför mfVEP

Namn:

Ålder:

Kön:

Program:

E-mail:

Har du korrigerat synfel? (Ja/nej):

Resultat från syntest:

1. Tänk dig att du ska kolla på något genom en tubkikare.
Vilket öga håller du kikaren framför? (Höger/vänster)

2. Håll ett papper med ett hål i ca 20 cm framför ansiktet.
Fokusera genom hålet på ett föremål på några meters avstånd
(OBS! Håll båda ögonen öppna). Håll pappret stilla.

a) Slut först vänster öga. Syns föremålet genom hålet?
(Ja/nej)

b) Öppna sedan vänsterögat och stäng högerögat. Syns
föremålet genom hålet? (Ja/nej)

Positionbestämning vid insomniautredningar med hjälp av accelerometer

Johan Björck (BME-11), Ida Nyström (BME-11)

Sammanfattning—Sömnpromblem och störd dygnsrytm är ett ökande problem i dagen samhälle. Därför var Neurofysiologiska kliniken på SUS Lund intresserade av en produkt med vilken man kan bestämma patienters position (om de ligger ner eller står upp) under en längre tid. Detta för att bättre kunna tyda informationen som idag ges av den aktigraf patienten bär under 10-14 dagar vid en sömnutredning.

Under antagande om att en lågfrekvensaccelerometer på ett smidigt sätt kan användas för ovan nämnda syfte utformades ett testprotokoll för att undersöka detta antagande. Målet är att med hjälp av en Samsung Galaxy S2 GT I9100 med Android-version 4.1.2 som har den inbyggda accelerometern LIS3DH från ST Microelectronics samt applikationen Accelerometer Monitor från Mobile Tooles undersökta fyra möjliga positioner på kroppen (bröst, fotled, överarm och handled) för att utröna i vilken av dessa positioner aktiviteterna gång, stillasittande och liggande lättast kunde särskiljas. Hänsyn togs även till vilken position som upplevdes bekvämast.

Efter databehandling i Microsoft Excel bedömdes fotleden vara den bästa placeringen av enheten då den både gav tydlig information om läge samt var bekväm att bära. Bröstplacering samt överarmsplacering gav tydliga mätvärden men upplevdes som störande och rörelsehindrande vid en längre tids bärande av enheten. Den placering som var klart sämst för ändamålet var handleden eftersom testpersonen under samtliga aktiviteter har full möjlighet att röra handleden vilket leder till svårigheter i att tillförlitligt bedöma patientens läge.

I. INTRODUKTION

INSOMNIA och störd dygnsrytm är ett vanligt problem i dagens Sverige. Hela 14 % av befolkningen lider av långvariga sömnpromblem, en andel som stadigt ökar. Omformulerar man frågan till att adressera mer kortvariga sömnpromblem är siffran mycket högre, uppåt 24 % av svenskarna uppger då att de är drabbade. Sömnpromblem kan leda till minnesproblem, ökad risk för fettma och där med ökad risk för bland annat diabetes och hjärt och kärlsjukdommar för att nämna några risker. [17]

Kostnaderna för sömnpromblem var 2010 uppskattade till 3 miljarder svenska kronor (1 miljard i direkta kostnader och 2 miljarder i indirekta kostnader) [1] en kostnad som ökar i takt med att allt fler upplever sömnpromblem.

Tonåringar och skiftarbetare hör till grupper som oftare än andra drabbas av sömnpromblem i olika former. Enligt läkarna Birgitta Ekfeldt och Marianne Ors på SUS Lunds neurofysiologiska avdelning behåller en betydande andel av

skiftarbetare sina sömnpromblem även efter att de slutat arbeta skift. Att tonåringar drabbas av störd dygnsrytm hör inte till ovanligheterna men i vissa fall blir störningen så betydande att andra delar av livet drabbas, till exempel skolarbetet och relationer.

Det finns studier som tyder på att en andel av de med långvariga sömnpromblem har en vriden biologisk klocka jämfört med majoriteten av befolkningen [2] [3] detta kallas Advanced Sleep Phase Syndrome (ASPS) och innebär att den biologiska klockan helt enkelt inte fungerar. Det kan handla om både senarelagd och tidigarelagd dygnsrytm och tros i dagsläget bero på en Single Nucleotide Polymorphism (SNP) [16]. Speciellt en senarelagd dygnsrytm då patienten inte kan somna förrän framåt småtimmarna (trots användande av sömntabletter) skapar i dagens utbildningssamhälle problem då individerna ofta inte orkar genomföra högre, frivillig utbildning. Bara att ha ett fast dagtidsjobb är en stor utmaning.

För att under en sömnutredning bedöma om patienten ligger ner/sover eller är aktiv/vaken kan man använda sig av bland annat positionsmätning. Tanken är att utnyttja jordaccelerationens konstanta verkan i kombination med att en viss punkt på kroppen befinner sig i olika positioner relativt jordaccelerationen vid olika aktiviteter. Data om patientens position relativt jordacceleration under en längre tid bör därför rimligtvis kunna användas för att lägesbestämma patienten.

Idag finns enheter som mäter patientens position under sömnstudier men dessa är klumpiga och resultaten ej helt tillförlitliga (gäller främst de som finns för hemmabruk) eller integrerade i större system (de som används vid utredningar på sjukhuset).

Läkarna på SUS vill istället ha en enkel enhet som primärt mäter patientens position, stående eller liggande samt eventuellt även huruvida patienten faktiskt bär enheten under mättiden. Informationen om positionen skulle användas som ett stöd i bedömningen och inte som det huvudsakliga diagnosunderlaget, därför kan en tidsdifferens på 15 minuter gentemot aktivitetsmonitoreringen accepteras för tillämpning vid långtidsundersökningar av sömnmönster.

Acceleration mäts i enheten $\frac{m}{s^2}$, men känsligheten mäts oftast i g, där 1g är ekvivalent med $9,81 \frac{m}{s^2}$. Några referenspunkter är jordens gravitation på 1g, passagerare i en bil utsätts för en genomsnittlig kraft på 2g i svängar och 3g i mycket kraftiga svängar. Människan blir medvetslös vid krafter som överstiger 7g, i en rymdfärja utsätts man för krafter på 10g. [4]

I bärbar konsumentelektronik, som exempelvis mobiltelefoner, sportklockor med mera finns det ofta accelerometrar för att kunna erbjuda olika slags funktioner som underlättar för

Inlämnat den 7 juni 2014

Emejladress: {johanbirch@gmail.com, ida.l.nystrom@gmail.com}

Teknisk handledare: Hans W Persson, Lunds Tekniska Högskola, Biomedicinsk teknik

Klinisk handledare: Birgitta Ekfeldt och Marianne Ors samt Baha Jabbar, SUS Lunds neurofysiologiska avdelning

användaren. Ytterligare ett tillämpningsområde är i digitala kameror där accelerometrar användas för att bland annat presentera fotografiet med baslinjen nederst, så som fotografiet var taget. [5]

Ett exempel är iPhone 4 som har en STMicroelectronics LIS331DLH accelerometer vilket erbjuder användaren en rad olika tjänster som annars hade varit i princip omöjliga att implementera. Exempel på detta är funktionen som vrider skärmen då användaren vrider mobilen samt in-data-funktion i många mobilspel. [6]

STMicroelectronics LIS331DLH är en treaxlig accelerometer av Nanoelectromechanical systems (NEMS) teknologi med ett dynamiskt område på 2g/4g/8g samt en bandbredd på 0,5-1 000 Hz. [7]

I The MotionWatch 8 som idag används på SUS Lund för att samla in data om patientens aktivitetsnivåer under en sömnutredning finns en treaxlig accelerometer av Microelectromechanical systems (MEMS) teknologi med ett dynamiskt område på 0,01g till 8g samt en bandbredd på 3-11 Hz. [8]. Dessa egenskaper lämpar sig för att mäta aktivitet, dock inte för att mäta position som är en form av steady state, då man vill mäta frekvenser runt 0 Hz.

Som med alla medicinska problem är det viktigt med tidig och korrekt diagnos. Idag diagnostiseras sömnproblem genom samtal, egenskattning av sömnen och med hjälp av aktigrafer som registrerar när och hur aktiv patienten är (SUS). Läkarna på neurofysiologiskaavdelningen på SUS önskar att de hade haft indikationer på huruvida patienterna ligger eller står upp som ett ytterligare stöd i deras bedömning. Inte alltför sällan har patienterna en felaktig uppfattning om sin egen sömn (både att de sover bättre och sämre än de uppger). Läkarna på SUS har därför givit oss i uppgift att konstruera en sensor som kan bäras av patienten i upp till två veckor under långtidsstudier av sömnproblem. Sensors uppgift är att mäta patientens position, det vill säga om patienten ligger ner eller står/går.

Rapporten syftar till att utvärdera om och hur accelerometrar kan användas för att samla in data över patienters positioner (liggande eller stående) under långvariga sömnstudier. Detta kommer att genomföras genom att fästa en accelerometer på olika delar av en testpersons kropp där mätdata samlas in under olika aktiviteter. Den genererade datan kommer sedan analyseras i Microsoft Excel.

II. PRODUKTKRAV

Nedan följer en genomgång av nödvändiga samt önskvärda krav för enheten.

A. Nödvändiga egenskaper

- Tillförlitligt mäta positionen för att avgöra om patienten är stående eller liggande. Vad denna tillförlitlighet innebär i gradförändring som behöver kunna urskiljas avgörs lättast genom experiment. Dock är dagens accelerometrar så pass noggranna att en närmare definiering av noggrannhet inte är nödvändig i detta utvecklingsstadium.
- Batteritid och minneskapacitet för lagring av data på minst två veckor är ett måste då de flesta hemsömnstudier pågår under 10-14 dagar. Det skulle vara störande om

studien måste göras om eller om accelerometerdata inte kan användas som stöd vid bedömning.

- Den lagrade informationen ska vara lätt att exportera till datorn för analys. Är denna del krånglig kan det upplevas som ett irritationsmoment istället för ett stöd.
- Enkel att desinficera mellan patienter eftersom hygien inom sjukvården är en mycket central fråga.
- Ergonomisk, inte ge upphov till t.ex. tryckskador, hudirritation eller allmänt obehag av den enkla anledningen att patienter då inte kommer vilja använda enheten i upp till två veckor.
- Uppfylla CE-märkningskraven för en klass 1 medical device. Klass 1 antas då enheten inte är invasiv. Vidare stöd för denna bedömning är att "The MotionWatch" som idag används som aktigraf är en klass 1 produkt.
- Lågt/rimligt pris. Med tanke på att produkten i sig inte är nödvändig för diagnos utan endast skulle fungera som ett komplement till det som används idag är priset en viktig faktor.
- Diskret utformning då den inte ska vara ett hinder för patienterna i deras sociala liv.
- Vattenresistent och stöttålig. Den måste klara av att patienten slår i kroppsdelen på vilken enheten sitter. Vidare måste den klara av att patienten svettas och blir måttligt blöt.

B. Önskvärda egenskaper

- Ger information om huruvida patienten har enheten på sig under mättiden för att ytterligare förfina bedömningen. Dock kommer en läkare troligen med lätthet se huruvida patienten tagit av sig enheten eftersom den då kommer ha varit i samma läge under onormalt lång tid.
- Informationen ska gå att kombinera med det befintliga systemet för att lätt kunna göra en jämförelse mellan position och aktivitet. Det ska självklart vara enkelt att använda informationen från enheten men att kunna presentera informationen i samma graf som dagens aktivitetsdata får ses som en önskvärd men inte nödvändig egenskap.
- Patientsäker, det vill säga patienten ska inte av misstag kunna avbryta mätningen eller liknande.
- Snyggt utformad. Detta är en förlängning av den nödvändiga egenskapen att enheten är diskret.
- Miljövänlig genom att ha lång livslängd samt att i så stor utsträckning som möjligt vara återvinningsbar.
- Enkel att underhålla för att spara tid och därmed pengar.
- Tillräckligt vattentät för att klara av att duscha med. Under en två veckor lång utredning är det mycket önskvärt att enheten inte begränsar patienten på något sätt eftersom detta då kan påverka resultatet.
- Oberoende av rumsorientering. Enheten ska inte kunna sättas på upp och ner.
- Bekvämlighet, ska vara skön att bära. Vidareutveckling av kravet att enheten inte får ge upphov till obehag hos patienten.
- Minst motsvarande batteritid och minneskapacitet jämfört med "The MotionWatch 8", detta är lämpligt då de ska användas i kombination.

III. METOD

A. Tillvägagångssätt

Arbetet om huruvida accelerometrar lämpar sig för mätning av positioner under långtidsstudier av sömnmönster inleddes genom samtal med läkare på neurofysiologiska avdelningen på SUS Lund för att få en uppfattning av deras behov och önskemål. Det visade sig att läkarna önskade att de hade en enkel enhet som visade när patienten stått upp eller legat ner. Detta skulle sedan på ett smidigt sätt kunna sammankoppla informationen från aktigrafen (The MotionWatch 8) som idag används vid sömnutredningar.

Därefter genomfördes en litteraturstudie av accelerometrars generella egenskaper. För de enkla mätningarna som den tänkta enheten ska utföra (registrera om patienten med största sannolikhet ligger ner eller står upp) bedömdes accelerometern vara en lämplig produkt.

Alternativa tillvägagångssätt studerades initialt i projektet, resultatet blev dock att den lämpligaste lösningen var att producera en extern enhet vars data efter avslutad studie skulle kunna exporteras till en dator. Detta för att sedan kunna sättas samman med data från The MotionWatch 8 för analys.

Anledningen till att en extern enhet ansågs som den lämpligaste lösningen var främst ekonomiska skäl från neurofysiologen då helhetslösningar skulle resultera i nyinköp.

Genomtänkta, men förkastade, lösningar var bland annat att försök ersätta The MotionWatch 8 med en annan produkt vars utseende och placering skulle erhålla både röreldata, som The MotionWatch 8 tillhanda håller idag och med positionsdata, vars uppgift kommer bli den externa enhetens uppgift. Vidare har även möjligheten att integrera The MotionWatch 8 med den externa enheten övervägs, då för att få en tvärlad enhetslösning på problemet.

Båda dessa förslag förkastades. Det första förslaget då neurofysiologen inte har intresse av inköp av ny teknik för ersättning av den befintliga. Det andra förslaget förkastades då det inte är möjligt att integrera The MotionWatch 8 med någon annan enhet till följd av tillverkarens intended use för produkten [14] vilket medför att tillverkaren skulle vara tvungen att göra om hela sin regulatoriska process för att erhålla en ny CE-märkning. Detta då både CE-märkning är kopplat till intended use. [15]

En litteraturstudie av sömnproblem och deras kostnader för samhället i stort och för individen gjordes för att ge en förståelse för de patienter som hypotetiskt skulle få tillgång till den utvecklade enheten.

Efter de inledande litteraturstudierna fick vi tillgång till testkittet EK3LV02DL från ST innehållande accelerometern LIS3LV02DL samt drivrutiner för att kunna utföra tester av idén att bedöma patientens aktivitet utifrån data om positionen. Dessvärre gick det inte att få igång kittet trots upprepade försök med systemuppdateringar och olika datorer.

Då projektet till stor del baseras på en utvärdering av accelerometerns eventuella användning för lägesbestämning valdes ett alternativt tillvägagångssätt.



Figur 1: Illustration över orienteringen av mobilens integrerade accelerometers axlar.

Det nya tillvägagångssättet bestod i att ladda ner en applikation till en mobil och använda dennas inbyggda accelerometer till att utföra testerna. Applikationen som valdes var Accelerometer Monitor från Mobile Toolies. Denna installerades på en Samsung Galaxy S2 GT I9100 med Android-version 4.1.2 och inbyggd accelerometer LIS3DH från ST Microelectronics, se figur 1 på sida 3. [9] [10] [11]



Figur 2: Illustration över de fyra olika placeringarna av enheten på kroppen.

Ett testprotokoll utformades där fyra positioner på kroppen testades under tre situationer. De valda kroppsdelarna var

centralt på bröstet, höger överarm, höger handled samt höger fotled, se figur 2 på sida 3. Det tre situationerna som testades var tio minuters gång (samma sträcka för alla positioner), att sitta i soffan och att ligga i sängen. Dessa situationer valdes för att försöka efterlikna den vardag som en eventuell enhet skulle användas i. Mätningarna gjordes en gång per situation och placering.

Data från mätningarna behandlades i Microsoft Excel där totalt 36 grafer (en per mätning och dimensionsaxel) producerades utifrån mätdata. Dessa diagram användes sedan för att utvärdera hur de olika positionerna på kroppen lämpade sig för bedömning av position.

Placeringarna utvärderades utifrån kriterierna:

- Tillförlitlighet i positionsangivelse, märker man skillnad?
- Är den testade positioneringen av mätenheten bekväm för patienten under en längre tids användning.

Den mest lämpade kroppspositionen för tillförlitlig bedömning av läge bestämdes.

Konceptet med att använda accelerometrar för att lägesbestämma patienter under sömnstudier utvärderades i sin helhet och förslag på förbättringar samt vidareutvecklingar diskuterades.

B. Egenskaper för accelerometern LIS3DH

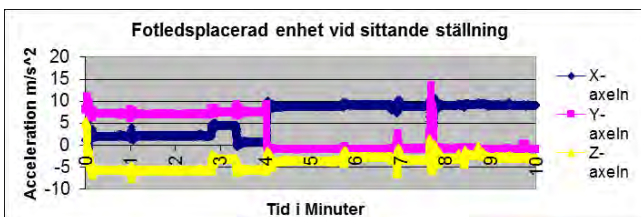
Bandbredd	1-1000* Hz
Dimensioner	Tre
Känslighet	≥ 40 mg/digit
Strömförbrukning	2 μ A i low power mode
Rörelsedetektering	Ja
Fritt fall detektering	Ja

Figur 3: Relevanta specifikationer för LIS3DH från STMicroelectronics. [12]. *Övre gräns endast uppskattad enligt Nyquist samt antagnade om icke-ideal accelerometer i samråd med teknisk handledare Hans W Persson.

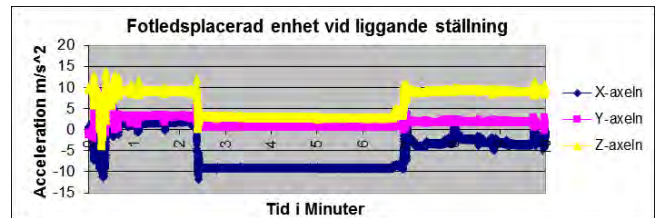
IV. RESULTAT

A. Mätresultat

1) *Fotled*: Nedan följer mätresultaten då enheten bars på fotleden.

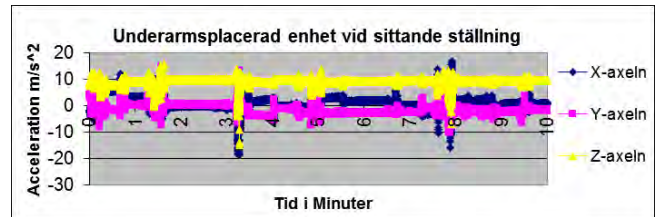


Figur 4: Enheten fotledsplacerad, vid sittande läge.

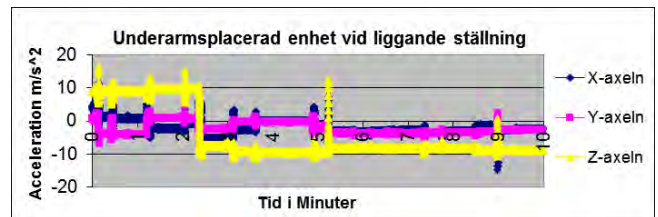


Figur 5: Enheten fotledsplacerad, liggande läge.

För mätresultat för fotledsplacerad enhet vid gång, se bilaga. 2) *Handled*: Nedan följer mätresultaten då enheten bars på handleden.

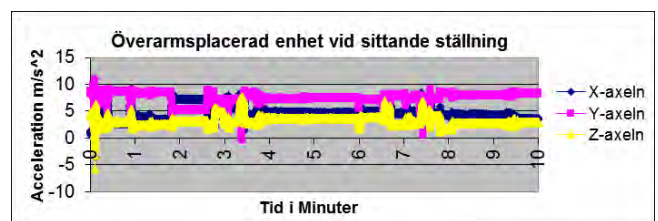


Figur 6: Enheten underarmsplacerad, sittande läge.

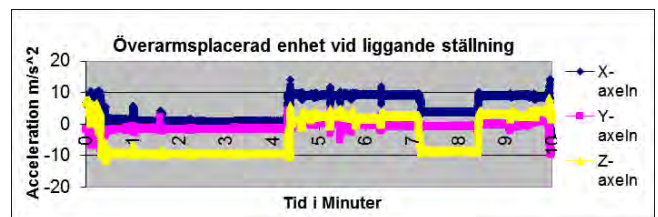


Figur 7: Enheten underarmsplacerad, liggande läge.

För mätresultat för handledsplacerad enhet vid gång, se bilaga. 3) *Överarm*: Nedan följer mätresultaten då enheten bars på överarmen.



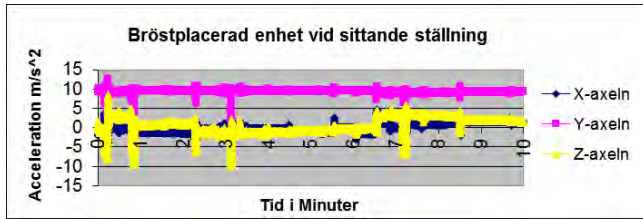
Figur 8: Enheten överarmsplacerad, sittande läge.



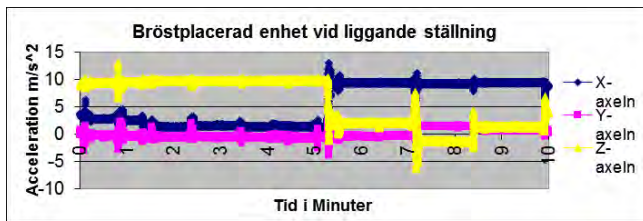
Figur 9: Enheten överarmsplacerad, liggande läge.

För mätresultat för överarmsplacerad enhet vid gång, se bilaga.

4) *Bröst*: Nedan följer mätresultaten då enheten bärs över bröstet.



Figur 10: Enheten bröstplacerad, sittande läge.



Figur 11: Enheten bröstplacerad, liggande läge.

För mätresultat för bröstplacerad enhet vid gång, se bilaga.

B. Riskanalys

I figuren nedan följer de primära risker som vi i dagsläget ser med enheten.

Potentiella risker med enheten
Enheten kan gå sönder ¹
Enheten kan visa fel till följd av felanvändning eller fel i systemet ²
Enheten kan ge upphov till hudirritation då den ska bäras i upp till 14 dygn ³
Enheten kan sprida smitta, till exempel svampinfektioner mellan patienter ⁴

Figur 12: Potentiella risken med enheten.

Konsekvenser samt åtgärder för risker i figur 12 på sida 5 diskuteras i diskussionen.

V. DISKUSSION

A. Positionering med hänsyn till ergonomi och praktikalitet

Den mest lämpade placeringen ur ett ergonomiskt och praktiskt perspektiv visade sig vara fotleden. Till stor del beror detta val på att då enheten placeras runt fotleden uppstår inga hinder i rörelseförmåga samt att enheten med lätthet kan döljas om så önskas.

Av vilka anledningar förkastades övriga positioneringar med hänsyn till ergonomi och praktikalitet?

Då enheten placerades på bröstet upplevdes enheten som besvärande och hindrande. Vidare kommer även den minsta möjliga enheten kräva att ett band placeras runt bröstkorgen för pålitlig fästning av enheten vilket inte ger varken en diskret eller bekväm produkt. Placering på överarmen förkastades med samma argument. Handleden hade varit ett alternativ och är den placering som The MotionWatch 8 använder med då produkterna ska användas samtidigt förkastades även denna position till följd av praktiska skäl.

B. Positionering med hänsyn till mätdata tydlighet

Nedan följande analyser grundas sig endast i en okulär bedömning.

1) *Fotled*: Vid rörelse/gång, se figur 13 på sida 8, gav fotledsplaceringen tydligast skillnad för X-axel, Y-axel och Z-axeln vilket gör att man med stor säkerhet kan avgöra att patienten varit "på fötterna". Detta beror på hur axlarna är orienterade i rummet och de stora utslagen tyder på en rörelse, annars hade värdena för accelerationen inte överstigit $9,82 \frac{m}{s^2}$.

Då testpersonen satt ner, se figur 4 på sida 4, var Z-axeln relativt konstant medan X-axel och Y-axel skiftade beroende på fotledens vinkel gentemot tyngdkraften till följd av sittställningen. Att Z-axeln håller sig relativt konstant oberoende sittställning gör att man med lätthet kan detektera då patienten sitter ner.

När testpersonen låg ner i sängen, se figur 5 på sida 4, var Y-axeln relativt konstant runt 0, detta till följd av att testpersonen hela tiden verkade ha foten parallellt med sängen trots olika sovställningar, det kvittar alltså om patienten böjer på benet, ligger på rygg, på sidan eller på mage. De utslag som genereras från X-axel och Z-axel varierade med positionsändringar men mellan dessa fanns långa tider av konstanta värden vilket indikerar att patienten varit stilla.§

2) *Handled*: Vid gång, se figur 14 på sida 8, visade sig denna placering resultera i mycket mindre skillnader i accelerationen vilket gör positionsbestämningen svårare och mindre tillförlitlig. Detta berodde delvis på att om testpersonen använde handen, till exempel för att svara i en mobiltelefon erhöles omkastade värden.

Även då testpersonen satt ner, se figur 6 på sida 4, erhöles mätvärden som förändrades mycket och ofta då handen används relativt ofta även då man sitter ner. Handen kan röras i alla riktningar utan större problem vilket borgar för spretiga mätvärden.

Jämfört med övriga placeringar är handleden, se figur 7 på sida 4, den placering där Y-axeln är minst centrerade runt $0 \frac{m}{s^2}$. Inte heller X-axel eller Z-axel svänger runt något specifikt värde. Sammantaget gör detta att det kan vara svårt att hitta en algoritm för att utvärdera patientens ställning, ty datan tedde sig slumpmässig.

3) *Överarm*: Vid gång, se figur 15 på sida 8, får man en tydlig distinktion mellan axlarnas orientering och just gång kan därför med lätthet bestämmas med hjälp av en accelerometer. Dock är skillnaderna i maximalt och minimalt utslag inte lika stort som då enheten placerades på fotleden.

I en sittande position, se figur 8 på sida 4, påverkas enheten inte lika drastiskt av rörelser som den gjorde på underarmen, dock påverkades den mer jämfört med placeringen på fotled och bröst.

Då testpersonen låg ner, se figur 9 på sida 4, ställde Y-axeln in sig på ett relativt stabilt läge kring $0 \frac{m}{s^2}$. X-axel och Z-axel är däremot känsliga för rörelser.

4) *Bröst*: Denna placering resulterade i ett mindre spann på max- och min-värden. Däremot är det upptagna värdena stabila och gång, se figur 16 på sida 8, kan därför bestämmas med stor tillförlitlighet.

Vid sittande verkar axlarna ha stabila värden från vilka de endast varierar momentant då testpersonen till exempel böjt sig

framåt för att sedan återgå till sin ursprungsställning. Sittande tillstånd bör kunna urskiljas utan större svårigheter med denna placering, se figur 10 på sida 5.

Då testpersonen låg ner, se figur 11 på sida 5, ser man att Y-axeln är relativt konstant runt $0 \frac{m}{s^2}$, inte lika konstant som vid fotledsplacering men tillräckligt för att ett liggande läge lätt ska kunna urskiljas.

C. Utvärdering av riskanalys

Konsekvenser av de risker som tog upp i riskanalys, se figur 12 på sida 5, är för ¹ att om enheten går sönder under en sömundersökning finns inga resultat från enheten och den har då burits i onödan. Att enheten går sönder är inte ett problem man kan eliminera endast minimera genom materialval, utformning och tydliga instruktioner till användaren. Vidare är det viktigt att enheten varnar i god tid när energinivåerna i batteriet blir för låga för att klara av 14 dagars användning.

Konsekvenser för ² i, se figur 12 på sida 5, innefattar att om enheten visar fel kan det resultera i att informationen från aktigrafen och enheten inte överensstämmer. Vet man inte vilken enhet som visar rätt kan hela undersökningen behövas göras om. Att enheten visar fel till följd av felanvändning kan endast avhjälpas genom tydliga och enkla instruktioner. Fel i systemet kan elimineras eller åtminstone minimeras genom utförliga användartester för att hitta eventuella buggar.

Gällande ³, se figur 12 på sida 5, kan konsekvensen av att enheten än obehaglig att bära under en längre tid bli en klart ökad risk för att patienten tar av sig enheten och information om patientens sömnmönster kommer då att gå förlorad. För att minimera denna risk är en ergonomisk utformning av stor vikt. Här kan man titta på redan existerande produkter för såväl utformning som val av material för att minimera eventuellt obehag för patienten.

Konsekvensen för ⁴ i, se figur 12 på sida 5, är att smittspridning sker i onödan. Vi ser inte detta som en större risk men för att minimera risken är val material samt en utformning som inte inbjuder till bakterietillväxt är A och O. Enheten ska vara lätt att desinficera med så få kaviteter och skarvar som möjligt.

D. Miljöanalys

Vid produktion av enheten kommer redan existerande industri kunna utnyttjas vilket sänker enhetens miljöpåverkan.

Att enheten kommer vara liten och därför kräver en liten mängd material är ytterligare något som ger en relativt låg miljöpåverkan.

Den största påverkan på miljön är batteriet som krävs för att driva enheten, här kan antingen ett knappbatteri eller ett uppladdningsbart batteri användas.

E. Knappbatteri vs uppladdningsbart

Knappbatteriets fördelar är att de generellt är mindre och billigare. Dess nackdelar består i att det över tid är dyrare att köpa in flertalet engångsbatterier jämfört med ett fåtal uppladdningsbara batterier. Att totalt sätt flera batterier behövs leder i sin tur till ökad miljöpåverkan genom transporter och avfall.

Det uppladdningsbara batteriets fördelar är att då man behöver färre enheter blir transporterna färre och avfallet mindre. Vidare har uppladdningsbara batterier idag samma kapacitet som engångsbatterier. Nackdelarna involverar en större engångskostnad för inköp av batterier och laddningsenhet. Även faktumet att man måste hålla koll på var laddningsenheten befinner sig och om man måste ladda batterierna hör till nackdelarna.

Sammantaget tycker dock vi att uppladdningsbara batterier är det bästa med tanke på miljön samt att man med tiden tjänar på att använda sig av uppladdningsbara batterier.

En idé som eliminerar behovet av en separat uppladdningsenhet är att använda sig av samma USB-kabel för dataöverföring som för uppladdning, den teknik som används i dagen mobiltelefoner.

[13]

F. Kostnadsanalys

Då redan existerande industrier kan användas för tillverkning samt med den låga åtgången på material för enheten, kommer kostnaden för tillverkningen uppskattningsvis vara låg.

Gällande kostnad för CE-märkning kommer produkten klassas som en klass I medicinteknisk produkt. CE-märkningsprocessen för en klass I medical device är relativt enkel och snabb vilket ger en låg kostnad.

G. Medicinsk nytta

Enheten kommer förhoppningsvis leda till att läkare känner sig säkrare i sin bedömning av data från sömnstudier och därmed kunna ge tydligare besked till patienter gällande deras sömnsituation.

Vidare ser vi en möjlighet att även använda enheten som ett smidigt fallarm då accelerometern även kan detektera hur snabbt en positionsförändring sker. Detta öppnar då upp för ett mycket stort och viktigt medicinskt område eftersom det vid fall är essentiellt för patienter/vårdtagare att få snabb vård för att inte eventuella skador ska förvärras.

I och med E-hälsosektorns utvidgning ser vi en möjlighet att inkorporera enheten i ett större system för trygghetsövervakning av äldre och funktionshindrade. Detta både för att tidigt kunna detektera sömnrubbingar men även fall eller förändrade rörelsemönster som kan tyda på ett försämrat allmäntillstånd.

H. Applikation vs testkitt från ST

Att använda sig av en applikation istället för det testkitt vi initialt planerade att använda har haft både fördelar och nackdelar. Fördelarna bestod i att vi på ett bättre sätt kunde simulera verkligheten under mätningarna då enheten (här mobilen) var helt mobil. Hade vi istället använt testkittet från ST hade mäthenheten varit tvungen att vara inkopplad till en dator med USB-kablar varför mätningarna inte kunnat göras på samma naturliga sätt. Nackdelarna med att använda en applikation och en mobil ligger, som vi ser det, främst i bristen på trovärdighet hos utvecklarna till applikationen, samt att vi

inte kunde kalibrera mobilens accelerometer vilket hade varit möjligt med testkittet från ST.

Vid en bedömning anser vi dock att fördelarna med applikationen överväger nackdelarna då vi i denna inledande studie av frågeställningen endast var intresserade av att skapa oss en generell bild över hur accelerationen förändrades med olika aktiviteter/positioner och inte att detaljstudera de olika värdena i förhållande till position.

I. Vidareutveckling av projektet

Frågor som bör tas upp vid en vidareutveckling av projektet är bland annat mer kontrollerade och långvariga tester, utveckling av programvara och algoritmer, energibehov och energiförsörjning samt materialval för att nämna några aspekter som inte tagits upp i denna rapport.

VI. SLUTSATSER

Vid en sammanställning av fördelar och nackdelar både gällande ergonomi, praktikaliteter samt mätningarnas tillförlitlighet bedömdes fotleden som den mest lämpade placeringen utifrån den data som genererades under projektet.

Vi har under detta projekt visat att det skulle vara möjligt att mäta en patients position med en treaxlig accelerometer som registrerar frekvenser ner till DC och att iden kan vara värd att vidareutveckla om ett större behov av en sådan produkt finns.

VII. EFTERORD

Vi vill tacka vår tekniska handledare Hans W Persson för förklaringar gällande tekniska begrepp och samband samt om hur man på bästa sätt lägger upp en kandidatarbetsrapport.

Vi tackar även vår medicinska handledare Baha Jabbar för beskrivning av de tekniska kraven och svårigheterna för enheten samt läkarna Birgitta Ekfeldt och Marianne Ors på SUS Lunds neurofysiologiska avdelning för information om de medicinska kraven för enheten.

Sist vill vi tacka Åke Nyström för att han alltid funnits tillhands för konsultationer på obekväma tider.

A. Arbetsfördelning

Johan Björck & Ida Nyström: planering, bakgrundsinformation, utformning, utförande av praktiskt moment.

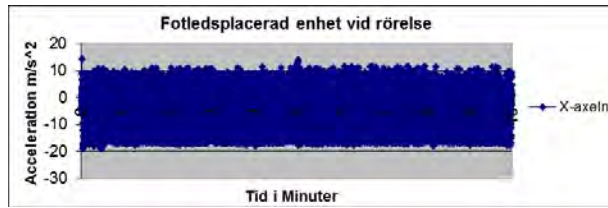
Johan Björck: hantering av data, bildredigering, LaTeX.

Ida Nyström: textutformning och korrekturläsning.

REFERENSER

- [1] http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Behandling_somnbesvar_vuxna_fulltext.pdf, sida 36, 2014-05-14.
- [2] A. JAYSHAN D. CARPEN, B. SIMON N. ARCHER, C. DEBRA J. SKENE, D. MARCEL SMITS, E. MALCOLM VON SCHANTZ. "A single-nucleotide polymorphism in the 5'-untranslated region of the hPER2 gene is associated with diurnal preference," *Journal of Sleep Research*, volym 14, sida 293 - 297, september 2005.
- [3] A. Satoh K, B. Mishima K, C. Inoue Y, D. Ebisawa T, E. Shimizu T. "Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan," *Sleep*, volym 26, nummer 4, 2003-06-15.
- [4] <http://www2.usfirst.org/2005comp/Manuals/Acceler1.pdf>, 2014-05-14.
- [5] <http://www.google.com/patents/US8102429>, 2014-05-14.
- [6] <http://www.memsjournal.com/2010/12/motion-sensing-in-the-iphone-4-mems-accelerometer.html>, 2014-05-14.
- [7] http://www.st.com/web/catalog/sense_power/FM89/SC444/PF218132, 2014-05-14.
- [8] A. Howard Smith. "The MotionWathch 8 and MotionWare *User Guide*," Version: 1.0.14, Dokument referens: 30147, sida 44, skapad 2012-05-28, ändrad 2013-06-22.
- [9] <http://forum.xda-developers.com/showthread.php?t=1316501&page=3>, 2014-05-14.
- [10] <http://www.chipworks.com/en/technical-competitive-analysis/resources/blog/silicon-summary-in-the-samsung-galaxy-s-ii/>, 2014-05-14.
- [11] <http://www.slideshare.net/jjwu6266/introducing-samsung-galaxy-s-ii-10938413>, 2014-05-14.
- [12] <http://www.st.com/st-web-ui/static/active/en/resource/technical/document/datasheet/CD00274221.pdf>, 2014-05-14.
- [13] <http://www.kjell.com/fraga-kjell/hur-funkar-det/elektronik/batterier/uppladdningsbara-batterier#spara-pengar-och-miljo-med-uppladdningsbara-batterier>, 2014-05-14.
- [14] A. Howard Smith. "The MotionWathch 8 and MotionWare *User Guide*," Version: 1.0.14, Dokument referens: 30147, sida 9, skapad 2012-05-28, ändrad 2013-06-22.
- [15] A. Peter Landvall. (red. Ewa Berggren) "Medicintekniska produkter Vägledning till CE-märkning," utgåva 2, Stockholm, SIS Förlag AB, sida 64, 2010.
- [16] A. Alberts, B. Bray, C. Hopkin, D. Johnson, E. Lewis, F. Raff, G. Roberts, H. Walter. "Essential Cell Biology," utgåva 3, New York, Garland Science, sida 320 - 321, 2010.
- [17] <http://www.halsosidorna.se/Somn.htm>, 2014-05-27.

VIII. BILAGA



(a) Enheten fotplacerad, vid gång, accelerationen för X-axel.

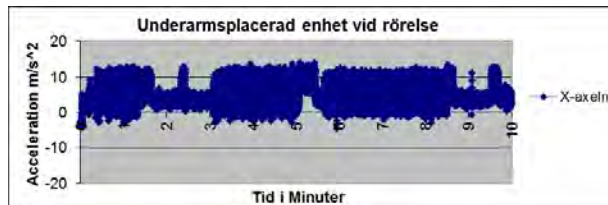


(b) Enheten fotplacerad, vid gång, accelerationen för Y-axel.

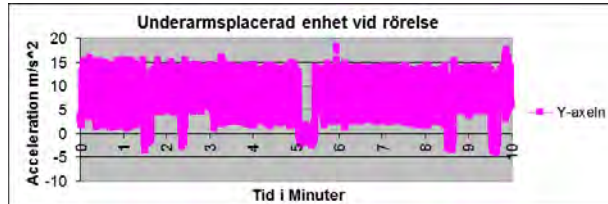


(c) Enheten fotplacerad, vid gång, accelerationen för Z-axel.

Figur 13: Enheten fotledsplacerad, vid gång.



(a) Enheten underarmsplacerad, vid gång, accelerationen för X-axel.

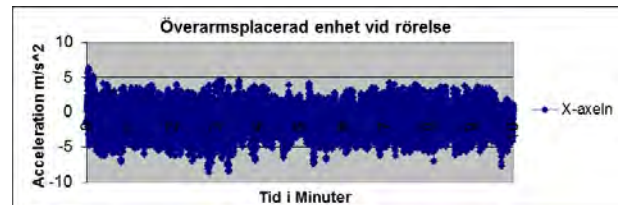


(b) Enheten underarmsplacerad, vid gång, accelerationen för Y-axel.

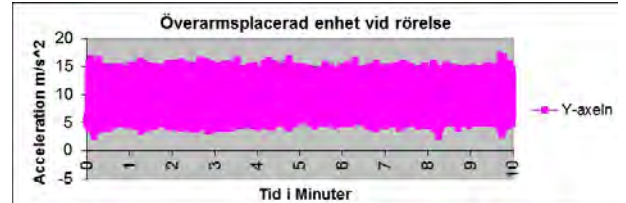


(c) Enheten underarmsplacerad, vid gång, accelerationen för Z-axel.

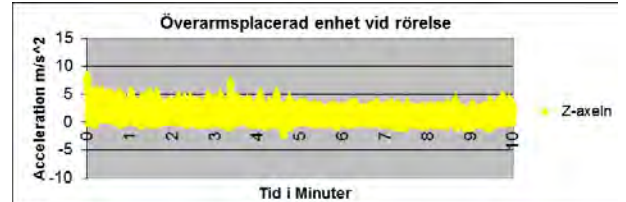
Figur 14: Enheten underarmsplacerad, vid gång.



(a) Enheten överarmsplacerad, vid gång, accelerationen för X-axel.

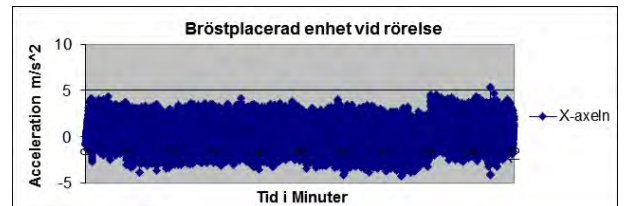


(b) Enheten överarmsplacerad, vid gång, accelerationen för Y-axel.

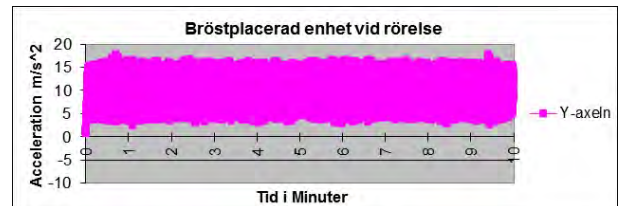


(c) Enheten överarmsplacerad, vid gång, accelerationen för Z-axel.

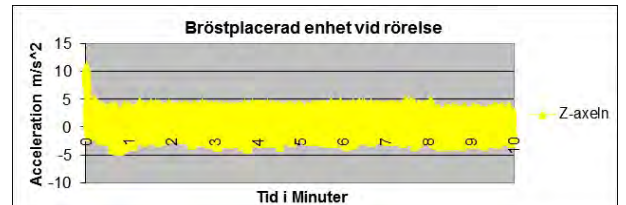
Figur 15: Enheten överarmsplacerad, vid gång.



(a) Enheten bröstplacerad, vid gång, accelerationen för X-axel.



(b) Enheten bröstplacerad, vid gång, accelerationen för Y-axel.



(c) Enheten bröstplacerad, vid gång, accelerationen för Z-axel.

Figur 16: Enheten bröstplacerad, vid gång.

Smart shunt för återkopplande och reglerbar behandling av hydrocephalus

Astrid Ahlinder BME11, Rebecka Henrysson BME11

Sammanfattning—I denna rapport kommer användningen av shuntar för hydrocephalusbehandling att diskuteras. Hydrocephalus innebär ett ökat vätskestryck i hjärnan och detta kan dräneras med en shunt. Problem som finns med dagens shuntar ökar konstant och man har inte gjort mycket för att åtgärda dem. Syftet med detta projekt var att utvärdera de nuvarande shuntarna för att erhålla ett förslag på en lösning, en ny smart shunt. Detta utfördes huvudsakligen på Lunds Tekniska Högskola men också i nära samarbete med Skånes Universitetssjukhus. För att genomföra projektet optimalt valdes det att intervjuva individer i sjukvården samt patienter, och detta i samband med litteraturundersökningar. Det viktigaste som kunde erhållas från projektet var att det för nuvarande används en oerhört basal lösning för att behandla hydrocephalus. Flera forskare har framfört att det finns ett behov av en förbättrad shunt men få har lagt ner energi på att åtgärda detta. Den shunt som framförs i projektet är av återkopplande karaktär där tryck samt flöde regleras och mätvärdena kan presenteras för läkaren och bidra till en förbättrad vård. Man kan således justera börvärdet, den optimala inställningen för patienten, för att individanpassa varje behandling. Shunten som resulterade från detta projekt kommer bland annat att spara alla mätvärden, larma om problem skulle uppstå och regleras av faktiska mätvärden och inte baserat på hur patienten mår. Ambitionen är att den ska fortsätta utvecklas och förbättra livet för alla de människor som lider av hydrocephalus.

Nyckelord Hydrocephalus, Normal pressure hydrocephalus, Shunt, Återkopplande smart shunt

I. INTRODUKTION

A. Bakgrundsteckning

1) *Sjukdomsbakgrund*: Cerebrospinalvätskan (CSF) omger hjärnan och befinner sig i ett utrymme som kallas subaraknoidalrummet [2]. Det är en klar och färglös vätska som stöttar hjärnan fysiskt och deltar i intracerebral transport. CSF kontrollerar även den kemiska miljön hos det centrala nervsystemet [8]. De cerebrala ventriklarna är utrymmet inne i hjärnan där vätskan flyter genom och därefter över hjärnans yta där den slutligen absorberas av venerna. Detta är en komplex och inte helt förstådd mekanism som involverar mängder av utskjutande delar av spindelvävshinnan in i venerna, och möjligen de molekylära vattenkanalerna (aquaporiner). Det finns ungefär 150 ml spinalvätska i subaraknoidalrummet hela tiden [5]. CSF absorberas huvudsakligen i sinus sagittalis och denna hastighet beskrivs av skillnaden mellan CSF-trycket och det venösa blodets tryck. Om CSF-trycket skulle understiga det venösa trycket upphör absorptionen. Det produceras totalt

450 till 700 ml CSF om dagen [10]. CSF som produceras är vanligtvis 0.3-0.5 ml/min men man har sett dagliga och nattliga variationer mellan 0.05 ml/min till 0.78 ml/min [5]. Det är alltså oerhört svårt att bestämma mellan vilka gränser denna produktion ligger för varje individ. Hydrocephalus innebär att cerebrospinalvätska ansamlas i hjärnans ventrikulära system, vilket oftast beror på störningar i flödet och absorptionen, inte att det utsöndras för mycket CSF. Det diskuterades med en sjuksköterska på den neurokirurgiska avdelningen på Lunds Universitetssjukhus angående de anledningar till att patienter drabbas av dessa störningar och de kan vara många. En orsak kan vara att det blir stopp mellan den tredje och fjärde ventrikeln. Detta kan ske på grund av att det är trångt eller tilltäppt där på grund av ärrbildning eller en pseudotumör. En av patienterna som intervjuades berättade att den troliga anledningen till dennes hydrocephalus var ärrbildningar från en hjärnhinneinflammation i ungdomen. Detta gjorde att vätska långsamt hade byggts upp i ventriklarna, vilket till slut hade lett till att trycket ökade till den grad att patienten hade mycket svårt att leva ett normalt liv utan en behandling. Patienten behandlades först med ventrikelostomi då man tar bort förträngningar i botten på ventrikeln och öppnar upp så att CSF kan dräneras. Detta hade inte en långvarig effekt och en shunt sattes senare in. Patientens sjukdom var ett exempel på hydrocephalus vilket är lättast att kliniskt diagnostisera [13]. Hydrocephalus diagnostiseras enklast med ett lumbalt dränage, då man ser om patienten reagerar positivt på tappning, cirka 50 ml tas. Före och efter görs kliniska kognitiva tester och undersökningar av patientens gång [4]. Om hydrocephalus skulle diagnosticeras är en shunt den vanligaste behandlingen. Exempel på orsaker till hydrocephalus är hjärntumörer, infektion i cerebrospinalvätskan, huvudskada, intraventrikulär blödning, aqueductal stenosis (vanligaste orsaker vid barn).

Normaltrycks-hydrocephalus (NPH) är svårare att diagnostisera än hydrocephalus då trycket inte har ökat signifikant men orsakar dock fortfarande problem [8]. Eftersom symptomen för NPH kan påminna om dem för demens måste man därför denna sjukdom först uteslutas innan NPH kan diagnosticeras [15]. Den klassiska kliniska metoden går ut på att titta efter en triad av symptom. Dessa symptom innefattar att patienten får problem med sin gång, inkontinens och får försämrad kognitiv förmåga. Dessa beskrivs bland annat som att patienterna "drar fötterna efter sig" och har svårigheter att lyfta dem från marken. För att bekräfta diagnosen går det att röntga och titta på ventrikelstorleken, eller utföra ett lumbalt infusionstest. Där sprutar man in ett par ml vätska och ser om det absorberas av kroppen. Samtidigt övervakar en tryckmätare tryckskillnaden i patienten. Det finns också en behandling i form av intermittent

Inlämnat den 29 maj 2014

E-mail: int13aah@student.lu.se, mte11rhe@student.lu.se

Teknisk handledare: Lars Wallman, Biomedicinsk Teknik

Klinisk vägledare: Babar Kahlon, Neurokirurgi, Lunds Universitetssjukhus

tappning, man tappar då patienten på vätska regelbundet och rent mekaniskt. Detta är dock väldigt ovanligt på grund av den höga infektionsrisken. Ett stort problem med dessa tester är att de genomförs, analyseras och tolkas på olika sätt beroende på var man befinner sig. De är inte heller helt enkla att genomföra då noggrannheten i resultaten beror på patientens egna vasogena tryckvariationer samt andra faktorer såsom att patienten rörde på sig eller hostade under undersökningen. Oftast har patienten sin shunt hela livet, men om den inte behövs längre kan man gå in och placera en ligatur runt om eller sätta öppningstrycket väldigt högt så att den inte har någon påverkan på patienten. 25% av alla fall får komplikationer, vilket kan anses som en relativt hög risk [15].

Ofta kallas NPH för en botbar mild demenssjukdom men enligt vissa borde NPH inte alls förknippas med demens då andra kognitiva egenskaper försämras, så som språk- och räkneförmågan [15]. Vid NPH är trycket inte långt över det normala men det har ändå en negativ påverkan på patienten. I ett antal tester har man även sett en ökad oscillation i trycket på CSF, dock finns detta till viss del också hos friska personer och man vet fortfarande inte varför det förekommer [14]. NPH drabbar främst personer i 60-70 års åldern, och eftersom det är svårt att diagnostisera uppskattas det att 5 % av alla demenspatienter med stor sannolikhet har NPH [11]. Riskfaktorer för vaskulära sjukdomar som exempelvis diabetes, höga koncentrationer av blodfetter och hypertoni har också hittats med en högre förekomst hos patienter med NPH än hos andra i samma ålder. Dessa symptom försvårar ofta behandlingen och under en operation märks detta problem då shunten är svår att få på plats eftersom patienten kan ha mycket bukfett.

Det finns två undergrupper av NPH där idiopatisk NPH (iNPH) är en av dem. iNPH innebär att sjukdomens uppkomst inte kan förklaras. Men när NPH uppkommer efter skada, infektion eller andra patologier i det subaraknoidala rummet kallas det för sekundär NPH (sNPH). Båda definieras dock av att man inte lyckas med att absorbera CSF vilket med tiden bidrar till att trycket ökar mellan ventriklarna och hjärnans yta. Detta resulterar i att ett nytt steady state infinner sig med ett tryck som är aningen förhöjt eller i den övre delen av normalt. Tillståndet kan orsaka skador på nervceller och gångar i hjärnan [8].

I Sverige har det nyligen gjorts en studie, som är under publicering, på NPH. I studien har det framkommit att bland 70-79 åriga patienter förekommer iNPH i 0.2 % av fallen och bland personer som är äldre än 80 år var denna andel 5.9 % [11]. Hos iNPH patienter upplever 60-70 % en förbättring efter behandling med shunt, dock kan själva operationen för att sätta dit shunt medföra komplikationer. I 21 % av fallen kan en shunt leda till att man dränerar för mycket vätska. Detta kan i sin tur bidra till lågt intrakraniellt trycksyndrom vilket innebär att det sker en vätske- eller blodutgjutning. För att minska risken med att tömma för mycket kan man addera en antisifon-apparat, vilken motverkar tyngdkraften, eller ändra öppningstrycket i ventilen [11].

2) *Underdiagnostik av NPH:* En ny studie från Norge undersöker hur stor andel av befolkningen som har iNPH. Generellt låg detta värde på 22 per 100 000 personer, det

var relativt högt i åldersgruppen 70-79 år där 82/100 000 hittades och det var något högre i gruppen över 80 år, 93/100 000. Alltså förekom iNPH patienter med en frekvens på 0.1% bland personer över 65 år. Studier från både Tyskland och Japan har visat en stor prevalens av iNPH patienter i den äldre populationen. Den tyska studien uppskattade att 0.4% av befolkningen, över 65 år, hade iNPH, i flera japanska studier har den siffran legat betydligt högre, mellan 0.5 och 2.9% [11].

En patient som intervjuades hade drabbats av NPH men upplevt att det var svårt att diagnostiseras. Som många andra hade patienten blivit slussad runt och utredd för många olika problem men ingen diagnos hade ställts vilket Ahmed Toma et al [11] säger är mycket vanligt. Detta gör att många äldre lever med symptomen av iNPH utan behandling eller diagnos, eftersom det är ett kraftigt underdiagnostiserat tillstånd [11]. Detta fenomen har även forskare i Oslo, Göteborg och vid Queens Square i London visat. I studien från Oslo konstaterades det att även om 5/100 000 insjuknar i NPH opereras endast 1/100 000. Detta är synd eftersom det har kommit en europeisk multicenterstudie som visat att mer än 80 % av patienterna förbättrar sitt tillstånd 1 år efter shuntoperationen. En översiktsartikel från Ahmed Toma et al fastslår att effekten av shuntbehandlingar, i studier under de senaste 5 åren, leder i 80 % av fallen till en positiv utveckling [11].

3) *Shuntkaraktistik:* Shuntoperationer kan genomföras av mängder av olika anledningar men huvudsakligen ska de behandla patienter med hydrocephalus [3]. För en bild på en av dagens shuntar se Figur 1. Shunten ska således underlätta CSF-flödet och reducera CSF-trycket. Tidigare användes shuntar med ett fixt värde vilket innebar att man var tvungen att operera för att ändra deras inställning. Detta ansågs som oerhört negativt då man helst vill undvika en operation och riskerna den medför. Konsekvensen av det var att programmerbara shuntar framställdes vilka kunde anpassas efter ett större antal patienter och deras rådande tillstånd [6]. För nuvarande består alla shuntar av slangar som har ett visst motstånd för flöde och i ventilerna finns en mekanisk resistans som måste överstigas för att mekanismen ska öppnas. Detta innebär att alla ventiltyper och shuntsystem har en kombination av differentialtryck- och flödeskontrollegenskaper. Shunten är indelad i tre delar; en intraventrikulär kateter som förs in i hjärnans ventriklar genom ett hål i kraniet, en ventil som placeras under huden vid örat, och slutligen den sista delen som består av en slang från ventilen till det extrakraniella absorptionsstället. Oftast placeras denna sista distala del i det peritoneala hålrummet i buken. Mycket sällan placeras den istället i det högra förmaket och i ytterst få fall kan den förläggas någon annanstans i kroppen. Hos barn används ofta lumbal-peritoneala shuntar som placeras vid nedre ryggraden och i buken. Dessa shuntar syns inte och följderna, som ärr och liknande, anses vara lättare att hantera för barnen eftersom shunten inte är placerad på ett utseendekänsligt ställe som huvudet. Om barnet skulle få en ventrikulär-peritoneal shunt innan det nått en längd på 140 cm, ska shunt bytas när denna längd överstigs eftersom shunten då anses vara för kort [8].

4) *Komplikationer med shuntar:* Det finns mängder av komplikationer kring shuntar som ofta beror på vad patienten lider av och hur denna individ reagerar på behandlingen. Dock



Figur 1. Bilden visar en shunt som finns på dagens marknad.

kan vissa vara specifika för shunten så som att den är felplacerad, infektion, obstruktion, att den går sönder, urkoppling av delarna eller att den vandrar till ett annat ställe än där den var placerad primärt. Infektion är något som nämns kontinuerligt då detta problem förekommer i 5-10 % av alla shuntoperationer vilket innebär att risken anses vara hög [6]. Shuntar är således kända för att ha höga felfrekvenser, det är svårt att bestämma när de fungerar och man har ett begränsat antal alternativ att kontrollera dem med [7]. Det finns följaktligen ett stort behov av standardkriterier för att bedöma funktionen hos CSF-shuntar. Man vill ha systematiska undersökningar av homogena patienter där CSF-dynamik, shuntfunktion och resultat av operationen ska tas hänsyn till. Flödesmotståndet i shunten och det korresponderade CSF-flödet kan variera beroende på längd och diameter hos de proximala och distala kateterna. Egenskaper som majoriteten av alla shuntar har för nuvarande är öppnings- och stängningstryck, anti-återflödesbenägenhet, tryck- och flödeskaraktäristik, mekanisk uthållighet och att de påverkas av sifoneffekten, vilket är ett annat ord för att beskriva tyngdkraftens inverkan. Flödet av CSF mäts av utomstående undersökningsmetoder som CT, MR, Doppleraljud, radionuklidstudier och termografi. Flödesmotståndet kan erhållas genom att tillföra olika differentialtryck i CSF-hållrummet samtidigt som man kollar på inflödet av CSF i patienten [6].

5) *Shuntar på dagens marknad:* Ventilerna som används för nuvarande kommer oftast från dessa fyra företag; Medtronic, Codman, Aesculap och Intergra LifeSciences. De ventiler som produceras är differentialtrycksventiler, sifon-resistenta ventiler, flödesreglerande ventiler och externt justerbara ventiler [7]. Man kan använda olika principer för att korrigera trycket i shuntarna, oftast med en magnet eller via elektromagnetisk programmering. Vilken princip man väljer kan bidra till att justeringsnoggrannheten påverkas. Hos exempelvis Sophy, som använder en magnet, kan man ställa in ventilen på tre inställningar medan hos Codman-Hakim, som använder elektromagnetisk programmering, används 18 tryckinställningar [3]. Codman-Hakim är en vanligt förekommande ventil för behandling av hydrocephalus. Öppningstrycket kan normalt ställas in från 30 mmH₂O till 200 mmH₂O, med 10 mmH₂O mellan varje steg, vilket generellt utförs av en läkare. I en studie med 583 deltagare behövde man justera shunten minst en gång i 42 % av fallen, medelvärdet var 1.2 gånger och maximalt 23 gånger under shuntens livslängd. Felmarginalen

för dessa shuntar var 20 mmH₂O. Under sju år utfördes 702 justeringar med anledning av att det bestämda öppningstrycket för shunten hade ändrats, men i 35 stycken av dessa fall orsakades omställningen av en MR-undersökning. Det framfördes också att om en shunt ställdes om med mer än 30-40 mmH₂O vid ett tillfälle kunde detta innebära fara för patienten [12].

Certa ventilen, som är designad av Codman, använder en ball-on-spring-metod som kan justeras i sju steg, vilka är jämnt fördelade över behandlingsområdet för hydrocephalus. Denna ventil har även ett åttonde steg, "Virtual Off", som ska försöka stänga av ventilen. Ventilen justeras av en magnet som är gjord för att inte störas av hög-magnetisk utrustning som exempelvis MR-undersökningar. Flödet genom differentialtrycksventilen startar då trycket mellan ingång (ventrikulär- eller ryggradsdränering) och utgång (peritoneal kateter) överstiger det valda öppningstrycket. Stängningstrycket innebär att om detta differentialtryck understigs upphör flödet, och det finns en tröghet i systemet vilket innebär att detta tryck är något lägre än öppningstrycket. Öppningstrycket är det differentialtryck där flödet överstiger noll och shunten börjar dränera. Arbetstrycket vid CSF-flöde är det differentialtryck som mäts vid ett stabilt flöde genom ventilen. Man vill helst att detta tryck ska vara konstant efter att man har ändrat till en ny inställning. Idealt ska en shunt bidra till en normal CSF-cirkulation och ska därför enbart dränera det som behövs, således ungefär den mängd som produceras (skillnaden mellan CSF-trycket och sagittal sinus-trycket). Men detta går inte att åstadkomma så länge man tömmer till hjärtat eller buken eftersom skillnaden då istället är mellan ingången (ventrikulär) och utgången (peritoneal) [5].

6) *Flödesreglerande ventiler:* Flera undersökningar har gjorts för att studera flödesreglerande ventiler, den huvudsakliga anledningen till detta var att komplikationerna med konventionella ventiler ökade. En studie visade att under de fem första åren ansågs ventilen vara godkänd i 70 % av fallen. Den mest förekommande komplikationen var att shunten dränerade för lite, speciellt hos barn som var yngre än ett år [11]. En annan studie genomfördes där man jämförde en flödesreglerande ventil (OSV) med en differentialtrycksreglerande ventil (DP). De fann en signifikant skillnad mellan dem gällande den tidpunkt då shunten började falla. Följaktligen, under samma tidsperiod hade tre subdurala hematomen och en infektion förekommit hos OSV medan inga komplikationer uppkom hos DP. När man däremot adderade en antisifonapparat till DP, vilket i många fall krävs, och jämförde den med OSV upptäcktes inga väsentliga skillnader. Nästan 90 % av patienterna upplevde en förbättring av sin gång oavsett shunt. En positiv aspekt hos OSV är att den inte hade några problem med att dränera för mycket, vilket ofta förekommer hos DP [9].

7) *Utvecklingsområden:* Förändringar som den moderna designen av shuntar fokuserar på är att minska komplikationerna och förbättra det kliniska resultatet. En av de viktigaste sakerna är att öka säkerheten kring hur man kontrollerar CSF-dräneringen. Om patienten inte skulle uppleva någon förbättring efter en inopererad shunt måste öppningstrycket sänkas, medan om patienten upplever att det dräneras för mycket vätska ska trycket ökas; det sistnämnda för att undvika

huvudvärk, bristande hörsel etc. För närvarande finns inga shuntar som kan stängas av helt, utan för total försäkring om detta måste en operation utföras där en ligatur placeras på shunten. Försök har gjorts för att utveckla shuntar som har ett maximalt öppningstryck på 400 mmH₂O, vilket praktiskt taget ska stänga av den, men detta kan inte garanteras. En positiv aspekt med att öka trycket till dessa nivåer är att det kan leda till försök att avvänja patienten från shunten [1]. I framtiden vill man att den nya sortens shuntbehandlingar ska dränera med hastighet som CSF utsöndras med eller strax under, inom gränserna för korrekt intrakraniellt tryck. Detta för att optimalt efterlikna kroppens egna fysiologiska processer. En flödesreglerande ventil måste kontinuerligt bestämma den hastighet som cerebrospinalvätskan produceras med, samt utflödet i naturliga kanaler, och reglera flödet genom att ventilen enbart tar bort den vätska som återstår. Man kan anta att den resterande vätskan, som inte dräneras genom naturliga kanaler, måste dräneras genom shunten med en konstant hastighet vid fysiologiskt intrakraniellt tryck. Flödet är kopplat till motståndet, ju högre motstånd desto lägre flöde, således är det viktigt att inte glömma bort att specificera resistansen [10]. Att titta på om en flödesreglerande ventil hade reducerat antalet komplikationer och förbättrat behandlingen är ett steg i rätt riktning för att utveckla morgondagens shunt. Men designen har generellt inte ändrats mycket sen 1950-talet vilket gör att många nu strävar efter en ”smart” shunt som kan bidra till en avancerad kontroll, diagnostik och kommunikation. Denna ska vara baserad på implanterade sensorer, feedback-kontroll och telemetri (trådlös överföring av mätdata). Man vill helst att shuntarna ska designas för att avvänja patienterna med tiden och vara individualiserade. Enligt en undersökning sker komplikationer i omkring 40 % av fallen under de två första åren och 98 % har fallerat inom tio år. Nuvarande shuntar ger ingen feedback-information om patientens intrakraniella tryck. Man kan inte heller erhålla flödes hastigheten av dräneringen av CSF, ett värde som är önskvärt för att kunna justera shunten med tiden. I undersökningen anser man att det är viktigt att poängtera att en ”smart” shunt ska kunna återkoppla information om hur patienten mår. Detta för att läkaren ska kunna basera sina beslut på korrekta mätvärden och därigenom minska felfrekvensen. I framtida versioner kan detta leda till att kontroll, dataöverföring och individualisering av shuntar anses som genomförbart samt att inställningarna kan direkt anpassas efter patienten [7].

B. Tes

Enligt EU-kommissionens hemsida kommer 25 % av EU:s befolkning vid 2025 att vara äldre än 65 år [19]. Detta kommer att skapa en allt större belastning på en redan överbelastad sjukvårdsorganisation. När det gäller NPH har man i flera studier sett en ökad prevalens med åldern, [11], och eftersom befolkningens livslängd tilltar antar vi att man kommer se en ökning i sjukvården av NPH-patienter. Eftersom NPH är en underdiagnostiserad sjukdom med ett stort mörkertal, [11], kommer antalet diagnostiserade patienter öka då sjukdomen blir allmänt känd. På grund av detta måste sjukvårdens resurser fördelas varsamt.

Hydrocephalus och NPH behandlas oftast med en ventrikel-peritonal (VP) shunt, dock finns brister med den nuvarande shuntdesignen som skulle kunna avhjälpas med en förhållandevis enkel reglerteknik. I dagens sjukvård måste patienten opereras för att kirurgen ska erhålla information om shuntens funktion. Att invasivt gå in i patienten varje gång denna ska kontrolleras utsätter patienten för en onödig infektionsrisk, fysiskt lidande och bidrar också till slöseri med sjukhuspersonalens tid och resurser. Något som också orsakat mycket problem är att dagens shuntar inte kan regleras tillräckligt noggrant, vanliga patientproblem är att shunten antingen dränerar för mycket eller för lite vilket kan orsaka ytterligare skador på patienten. Som svar på dessa problem framför vi här en modifikation av dagens shuntar. Först och främst ska regleringen ske av en digitalt styrd ventil som kan pulsbreddsmoduleras för en mer specifik flödesreglering, baserat på uppmätt tryck och flöde. Flödet i ventilen ska kontinuerligt övervakas och informationen sparas på ett minneskort där den kan begäras ut av läkaren till en extern enhet. Med denna reglerteknik förväntar vi oss kunna modellera bort påverkan från sifoneffekten vilket tidigare har varit shuntarnas stora bristfällighet.

II. METOD

A. Sjukvårdens perspektiv

En viktig del under projektets gång, specifikt i början, var att undersöka vilka problem som finns med dagens shuntar. För att utföra detta så grundligt och effektivt som möjligt valdes det att primärt intervjua två patienter. Det för att bland annat ta del av deras tillvaro med en shunt, vad de tycker kan förbättras och hur deras liv har påverkats. Det var dessutom en önskan, för att utvidga undersökningen, att dessa patienter inte skulle lida av samma sjukdom eller haft liknande bakgrunder. Att ta del av patienternas åsikter är väsentligt men det är också viktigt att höra vad sjukvårdspersonalen tycker. Därför intervjuades en erfaren sjuksköterska inom shuntområdet. Hon hade värdefulla åsikter och dessutom framfördes fakta vilken kunde användas i projektets introduktion. Utöver vägledaren för detta projekt, som är överläkare på neurologiska kliniken på Lunds Universitetssjukhus, intervjuades också två läkare, varav en är överläkare på neurologiska kliniken och den andra genomgår för nuvarande sin specialisering inom neurokirurgi. Det för att erhålla ytterligare åsikter kring shuntarnas funktion och förbättringsmöjligheter. Att prata med andra läkare än vägledaren genomfördes på grund av att dessa individer kan framföra andra synpunkter. För att se hur shunten fysiskt placeras i patienten deltog kandidaterna under en operation. Där undersöktes hur man kan förbättra shunten utan att kirurgen måste utsätta patienten för obefogade ingrepp.

B. Handledare och vägledare

För att introduceras i ämnet medverkades det under en föreläsning som hölls av vägledaren. Det gjordes för att få en stabil grund att inleda projektet med och för att erhålla värdefulla anteckningar samt artiklar. Efter föreläsningen kunde det även tas del av vägledarens första åsikter vilket bidrog positivt till sökandet av artiklar. Lunds Tekniska Högskola

tillhandahöll dessutom föreläsningar i ämnena medicinsk etik, hållbar utveckling, innovation ur ett kliniskt perspektiv och global hälsa. Närvaron vid dessa ledde till reflektioner kring ämnena vilket gynnade projektet. Det valdes även att ha sporadiska möten med vägledaren vid behov. Vid dessa möten mottogs önskemål och specifikationer om projektets innehåll. Där erhöles också vilka ambitioner som fanns för projektet och vad det kan leda till i framtiden. Dessa möten ansågs vara centrala då det som framfördes praktiskt taget utgjorde hela grunden för projektet. Denna information diskuterades på regelbundna möten, varannan vecka, med handledaren. Det resonades även kring om önskemålen från vägledaren kunde genomföras samt hur de, i så fall, skulle verkställas. Tekniska lösningar och specifikationer för rapporten diskuterades dessutom vilket var enormt givande för projektets framsteg och resultat.

C. Marknadsutvärdering och förändringsförslag

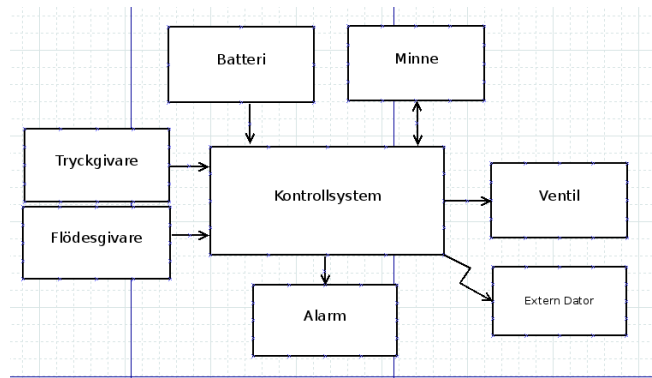
För att vara väl pålästa inför projektets start och intervjuer utfördes en omfattande undersökning av artiklar. Att många artiklar valdes att läsas var för att erhålla omfattande information om ämnet från ett stort antal forskare. Samtidigt mottogs också fakta om dåtidens, nuvarande och framtidens shunter för att få en bred syn på hur utvecklingen har varit samt vart den är på väg. Vägledaren rekommenderade lämplig kurslitteratur och övrig litteratur för ämnet vilken det togs del av eftersom denna kunskap kunde påverka projektet oerhört positivt, både som bakgrund och för framtida visioner. Vid senare steg i projektets gång undersöktes även produkter som finns på dagens marknad vilka kunde vara lämpliga. Det specificerades få egenskaper för att undvika att utesluta produkter av fel anledning. Detta utfördes för att erhålla ett väl granskat resultat i projektet och följaktligen ett förslag på en utvecklad och framtida shunt. Utifrån litteraturundersökningen gjordes ett blockschema för att beskriva beståndsdelarna i shunten och vad dessa ska kunna utföra, se Figur 2. Det genomfördes dessutom en specifikation där alla utvalda egenskaper beskrevs. Anledningen till det är att dessa karaktärsdrag är vitala för projektet eftersom de framför resultatet av möten med vägledare, handledare och grundliga undersökningar, under en lång tidsperiod.

III. RESULTAT

A. Specifikation av shunt

Ingångsparametrar Flöde, Tryck, Spänning

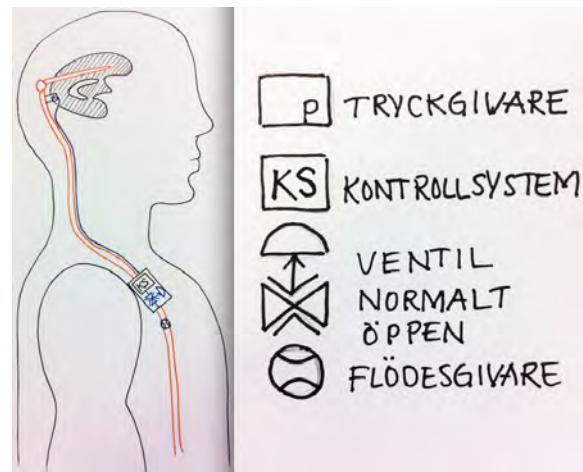
1) *Princip:* Shunten ska mäta tryck och flöde. Trycket mäts för att reglera den hastighet som shunten dränerar med. Detta ska göras genom att ett tryckfönster och ett börvärde ställs in beroende på patienten. Med börvärde menas den optimala inställningen för varje patient. Tryckfönstret ligger mellan det minimala och maximala trycket som är godtagbart. Det kommer variera i storlek efter hur känslig patienten är på tryckförändringar. Varje gång trycket överstiger eller understiger gränserna i fönstret ska shunten reglera för att hålla trycket kring börvärdet. Genom att mäta flödet bekräftas det att det flödar i shunten, att det inte finns någon obstruktion



Figur 2. Blockschema som innehåller tryckgivare, flödesgivare, batteri, minne, ventil och alarm. Detta regleras av ett kontrollsystem vars värden kan skickas till en extern dator.

Tabell I
SPECIFIKATION AV FÖRESLAGEN SHUNT

Teknisk data	
Produktion av CSF	0-1.5 ml/min
Flöde ut min	0 ml/min
Flöde ut max	1 ml/min
Felmarginal	0.2ml/min
Tryck min	0 mmHg
Tryck max	40 mmHg = 5.5 kPa
Uppdatering av mätvärden	1 gång/timme
Skicka ut information om flöde i shunt	Vid behov
Skicka ut information om intrakraniellt tryck	Vid behov
Alarm	Aktiveras efter 24 timmar
MR-kompatibel	Ja
Parametrar	Tryck, flöde
Placering	Under nyckelbenet
Höjd	45 mm = 1.8 in
Bredd	48 mm = 1.9 in
Djup	7.5 mm = 0.30 in
Vikt	20-35 gram = 0.7-1.2 oz
Batteritid	4-5 år



Figur 3. Bild på föreslagen shunt.

eller liknande. Det ska finnas ett fönster på flödet som en säkerhetsaspekt.

Mätvärdena från både tryck- och flödesgivaren ska registreras i ett minne. Dessa värden ska skickas ut till läkaren när man ber om dem vilket kontrollsystemet hanterar. Mätvärdena ska sparas i minnet i en månad innan de ersätts av nya. Shunten ska

ha ett larm vilket ska aktiveras om det inte registreras ett flöde trots att trycket tyder på motsatsen. Den ska inte larma om trycket inte är för högt eftersom det inte ska vara ett flöde vid detta tillfälle. Att mäta värden tar inte mycket energi utan det är själva regleringen som drar mest. Storleken på tryckfönstret kommer då att påverka batteritiden, ju oftare systemet skickar ut en styrsignal desto mer batteri används. Shunten ska kunna stängas av, med en minimal öppning, men normalinställningen för shunten är att den ska vara öppen. Detta för att om det skulle uppstå problem med systemet öppnas shunten istället för att stängas vilket är bättre eftersom ett högt tryck är farligare än ett lågt.

Kontrollsystemet ska bidra till att rätt andel CSF dräneras och detta ska programmeras efter operationen av shunten för att hitta ett korrekt värde. Det är här man ställer in ett lämpligt börvärde och storlek på tryckfönstret. Detta ska justeras med en spole och en passiv mottagarspole i reglerapparaten. För att få ett stabilt system ska en PID-regulator användas. Regleralgoritmen ska utformas så att den inte reagerar på en snabb tryckförändring som när man nyser eller ställer sig upp. Genom att mäta tryck och flöde erhålls en spänning vilket direkt kan överföras till ett dräneringsflöde. Det är denna spänning som börvärdet ska variera runt. Ventilen ska pulsbreddsmoduleras med en fyrkantsvåg vilket innebär att man ställer in en konstant periodtid på pulsbredden. Det som varierar är storleken på den positiva delen av pulsbredden. Om den är noll kommer shunten vara stängd medan om den tar upp hela pulsbredden ska shunten vara öppen. Värdena däremellan, på en specifik pulsbredd, kommer ge ett visst flöde. En linjär ventil verkar genom att ju högre spänning desto mer flödar det, pulsbredden ska ändras beroende på spänningen. För en schematisk representation av föreslagen shunt se Figur 2, en bild på denna presenteras i Figur 3 och ytterligare specifikationskrav finns i Tabell 1.

B. Förslag på ventil

1) *Princip:* Kontrollerar flöde för vätskor, vilka är frätande eller har en hög renhet, i medicinsk utrustning. Mekanismen utgörs av att genom att trycka ihop en mjuk slang blockeras flödet och när den släpper efter igen kommer vätskan passera. Alla elektroniska komponenter är separerade från vätskan.

2) *Specifikation:* Ventilen, se Figur 4 och Tabell 2 i Bilaga, valdes eftersom det är en enkel konstruktion och att dess normalinställning är öppen. Den har dessutom ett lämpligt temperaturspann och en passande storlek.

C. Förslag på tryckgivare

1) *Princip:* Den tryckgivare som valts har MEMS-sensorer och är inkapslad för att klara miljön i kroppen. Trycket mäts relativt till atmosfärstrycket, direkt mot väggen i den proximala katetern av shunten, för att själva mätningen inte ska påverka. Information om trycket i vätskan skickas optiskt i en fiberkabel till kontrollsystemet.

2) *Specifikation:* Egenskaper som ansågs vara positiva hos tryckgivaren, se Figur 5 och Tabell 3 i Bilaga, var att dess minimala och maximala tryck ligger i korrekt mätområde. Det ansågs även vara gynnande att den är kompatibel med MR.

Tryckgivaren är sedan tidigare godkänd för medicinskt bruk vilket är positivt för en framtida CE-märkning.

D. Förslag på flödesgivare

1) *Princip:* Flödet kommer gå genom en glaskapillär där de icke-invasiva sensorerna är placerade. MEMS-sensorerna är kombinerade med ett sensorelement för termisk hög precision som innefattar förstärkarkretsar och digital intelligens för att linearisera och temperaturkompensera. I utsignalen används ett RS485-gränssnitt vilket möjliggör ett val mellan två olika mätlägen, antingen för vatten eller hydrokarbonbaserade vätskor.

2) *Specifikation:* Flödesgivaren, se Figur 6 och Tabell 4 i Bilaga, valdes då dess mätområde ligger nära det värde på flödet som CSF produceras med i kroppen. Temperaturspannet ansågs även vara optimalt för att kunna hantera mätningarna.

IV. DISKUSSION

Idag görs inga mätningar utan ett öppningstryck ställs in med en viss noggrannhet och stängningstrycket är aningen lägre på grund av en fördröjning. Problemet som finns nu är att det är för stora fluktuationer i trycket och hög tröghet i systemet vilket gör att det dräneras för mycket eller för lite vätska. I vår shunt vill vi reglera på trycket och hålla det relativt konstant. Det kommer sättas upp ett tryckfönster där börvärdet ska ligga inom, om det skulle över- eller understigas ska flödet ökas eller reduceras. Man ska således justera baserat på direkta mätvärden, inte på hur patienten mår. Vi vill att vår shunt ska mäta och reglera på trycket samt mäta flödet, eftersom detta värde är av intresse för sjukvården. Det kan ses som en säkerhetsaspekt då man bland annat får reda på att shunten fungerar eftersom det registreras ett flöde. En annan nackdel med dagens shuntar är att de påverkas kraftigt av sifoneffekten. När patienten ställer sig upp kommer shunten dränera mer än vad som var inställt, på grund av tryckskillnaden, vilket kan vara livshotande. Det kommer även ske drastiska tryckförändringar, så kallade spikar, när patienten exempelvis nyser eller hostar. Detta är något som måste beaktas eftersom shunten helst inte ska påverkas av sifoneffekten eller andra faktorer som har en inverkan på trycket. Man kan anta att en patient som reser sig liknar ett steg hos styralgoritmen i kontrollsystemet vilket i sin tur ska bidra till att ett nytt börvärde ska ställas in. Man måste sedan undersöka hur sifoneffekten påverkar i tiden vilket ska bidra till att börvärdet justeras av styralgoritmen.

Anledningen till att produkterna i resultatet valdes var att de uppfyllde vår specifikation tillräckligt bra. Självklart fick vissa kompromisser göras så som att det minsta flödet som kunde mätas av flödesgivaren inte var noll och att vikten för vissa delar var aningen hög. Men då själva mätprinciperna stämde ansågs detta vara godtagbart. Vi valde att inte fokusera på att de skulle vara godkända för medicinskt bruk sen tidigare utan detta ansågs enbart som en fördel. Tryckgivaren i projektet valdes för att den uppfyllde många av de krav som ställdes samt att mekanismen som används är ytterst praktiskt för vårt ändamål. Vi valde flödesgivaren för att det minsta och maximala flödet som kunde mätas låg inom korrekt intervall

för vår produkt och att den även hade en hög noggrannhet. Ventilen valdes för att mekanismen var enkel och således reducerades risken för komplikationer. Man kunde även välja att normalläget för ventilen skulle vara öppet vilket kan anses som en säkerhetsaspekt om något fel skulle uppstå.

Genom att ha en återkopplade shunt kan dess informationen användas för att förbättra behandlingen kontinuerligt. Detta på grund av att den shunt vi föreslår kan spara registrerad information som läkaren kan undersöka och analysera för att justera behandlingen. Att informationen kan sparas under en längre tid och analyseras medför att en mer detaljerad forskning kan utföras inom området. Vi har uppfattat det som att detta är något som är enormt eftertraktat då det inte har gjorts mycket forskning tidigare. Förhoppningsvis kan vår shunt också bidra till en fortsatt utveckling då man nu blir medveten om vad man kan åstadkomma inom området och vilken skillnad det kan bidra till.

Som vi har nämnt tidigare är NPH en under- och svårdiagnosticerad sjukdom. Vi har uppfattat det som att en stor del av sjukvården inte riktigt vet vad sjukdomen innebär eller vad den kan leda till vilket ofta bidrar till att patienten diagnosticeras fel. Detta leder till att patientens situation inte förbättras, de måste kämpa ytterligare för att få sin röst hörd och möjligtvis till slut få en korrekt behandling. När sjukdomen slutligen uppmärksammas och kunskapen kring den ökar kommer behovet av shuntar tillta avsevärt. Då är det vitalt att man har en välanpassad shunt som kan förbättra livet för alla dessa människor, vilket vi anser att vår shunt skulle kunna åstadkomma. För nuvarande är det svårt, eller nästintill omöjligt, att anpassa shuntarna efter varje individuell patient.

En ytterligare egenskap som vår shunt ska ha är att den ska larma då den inte fungerar. Detta kan ske via en GSM-sändare, Global System for Mobile Communications, som skickar ett sms till en läkare eller patient men det kan anses som en stressfaktor eller svårt att registrera för en upptagen läkare. Istället för ett sms kan en signal skickas till en extern dosa som patienten konstant har på sig vilken då börjar vibrera, ge ifrån sig ljud eller på något sätt signalerar att patienten ska ta sig till en läkare för att kontrollera shunten. I denna situation är det viktigt att undersöka hur patienten skulle reagera, om den kan hantera informationen utan att känna sig stressad. Ett exempel på en situation där shunten ska larma är om buktrycket skulle överskrida trycket i hjärnan vilket då medför att vätskan inte kan flöda in i buken för absorption. Det blir således inget flöde vilket shunten ska registrera. Praktiskt taget alla funktioner som vår shunt ska utföra ska regleras av ett kontrollsystem. Exempel på dessa uppgifter är att den ska larma, spara informationen till ett minne, reglera ventilen etcetera. Eftersom allt detta ska styras av en specifik algoritm måste denna testas oerhört noga för att höja säkerheten hos produkten. Man måste vara säker på att regleringen av produkten sker korrekt då den ska behandla livshotande sjukdomar. Då ska styralgoritmen testas i varje tänkbart scenario för att försäkra sig om att den kan hantera det.

För att erhålla storleken och batteritiden på shunten har vi undersökt egenskaper hos DBS och pacemakrar. Vi har tillämpat placeringen på dessa apparater på vår produkt, att

den ska sitta vid nyckelbenet vilket vägledaren inte ansåg vara ett problem. Att vår shunt kan placeras vid nyckelbenet bidrar till att storleken kan utökas vilket kan vara en nödvändighet eftersom antalet funktioner ska expanderas. Något som man behöver ta hänsyn till om produkten skulle placeras vid nyckelbenet är att den inte får störa användningen av exempelvis bilbälte och BH-band. Batteritiden hos DBS och pacemakrar undersöktes för att erhålla en rimlig tid för vår produkt. Vi ville också kontrollera att batteriet skulle kunna bytas ut med en relativt enkel operation, vilket bekräftades av vägledaren. En batteritid på omkring fem år ansågs som befogad eftersom själva shunten inte brukar klara sig mycket längre och om den mot förmodan skulle göra detta är det en enkel operation att utföra ett batteribyte.

När man ska framställa en ny shunt underlättar det enormt att kolla på redan godkända material och givare för användning i kroppen. Detta reducerar inte enbart kostnaderna utan även tiden man måste spendera innan produkten kommer ut på marknaden. Det är även en viktig aspekt när man ska CE-märka sin produkt vilket är en process som vår produkt kommer genomgå då den påverkar kroppen avsevärt vilket är essentiellt att kontrollera noggrant.

Ventilen ska regleras av de uppmätta värdena och i sin tur av styralgoritmen. Beroende på hur ofta man måste justera hos varje specifik patient ska den ställas in på ett nytt värde och hur korrekt detta nya värde blir kan försämrats med tiden, exempelvis på grund av beläggningar i slangen. Men det anses inte som ett stort problem eftersom patienterna ofta inte behöver en noggrann reglering och de långsamma flödena kan hanteras relativt bra trots att ventilen inte är exakt. Med tiden kommer hela shunten behöva bytas ut, vilket också görs för nuvarande, och detta är ett bra tillfälle att kontrollera ventilen. Anledningen till att shunten byts ut är att det bildas ansamlingar av exempelvis proteiner, som finns i CSF, vilket vår shunt också skulle påverkas av. Materialet som hela shunten består av är en annan aspekt att ta hänsyn till då detta måste vara biokompatibelt. Men denna del är något som vårt kandidatarbete inte har fokuserat på men det är ytterst viktigt att ha i åtanke.

A. Hållbar utveckling

Idag är det viktigare än någonsin att ha med ett hållbarhetsperspektiv i utvecklingen av nya produkter. Som producenter har vi ett ansvar hela vägen från produktion till återvinning. Dagens livsstil med en allt ökande användning av elektronik i hela världen, ger inte bara upphov till tonvis av elektroniskt avfall utan håller också på att göra jordartsmetallerna som används i tillverkningen till en framtida bristvara. Katetrarna som används i shunten tillverkas oftast av silikon, detta skulle i framtiden kunna bytas ut mot ett ännu mer biokompatibelt material. Då en sjuksköterska intervjuades kom det fram att shunten, i sin distala kateter, kan irritera bukväggen. Ett mjukare material som är ännu mindre irriterande, som lätt går att återvinna, skulle vara det absolut bästa. Ett annat problem som stötts på under projektets gång är att bindväv bildats runt katetern, att bakterier och proteinsamlingar fastnat och stoppat flödet inuti shunten. Försök har gjorts

på katetrar för att minska infektionsrisken genom att tillsätta antibakteriella medel som antibiotika, dock har detta slopats för risken med resistenta bakterier. En möjlighet är att ändra topografin på materialet så att bakterier inte kan fastna [17]. Men detta är än så länge på forskningsstadiet. Forskning görs också för att tillverka biomaterial ur växtoljor. Problemet är att kroppen, i vissa fall, kan bryta ner materialet. I och med detta finns det för tillfället inget bra material som skulle ersätta silikonet i katetrar [18]. Med ett hållbarhetsperspektiv måste även shuntens samhällsnytta beaktas. Eftersom den tidigare föreslagna regleringsprincipen kan öka kontrollen av shuntens funktion kan onödiga invasiva ingrepp undvikas. Detta leder till minskad användning av sjukvårdens resurser, vilket sparar både energi, material och kostnader för personal. Om personalen kunde användas mer effektivt, genom att undvika operationer i och med att shuntens funktion kan övervakas digitalt, kan överbelastningen reduceras och patienterna skulle slippa en onödig påfrestning på sin hälsa då det vid varje operationstillfälle finns en infektionsrisk. Med färre operationer blir det också ett mindre antal inlagda patienter på sjukhusen, och patienterna har då möjlighet att återgå till sina normala liv snabbare vilket bidrar till en minskad påfrestning på försäkringskassa och arbetsgivare.

V. SLUTSATSER

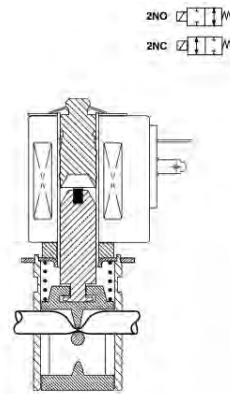
Den viktigaste slutsatsen ur detta projekt är att en förbättrad och modern shunt är nödvändig. Den måste anpassas efter dagens samhälle och förutsättningar vilket innebär att funktionerna måste bli mer avancerade. Den föreslagna shuntens ska återkoppla uppmätt information, ha en noggrann reglering och kommunicera dess mätvärden till läkare. Detta kommer bidra till en behandling som kontinuerligt kan anpassas efter patienten och verka för en förbättrad livskvalité.

VI. EFTERORD

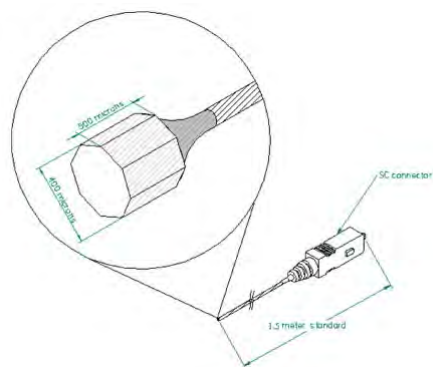
Stort tack till Babar Kahlon och Lars Wallman för era åsikter och kunnande, vilket gynnade detta arbete enormt. Lena de Richelieu, David Ansari och patienter på neurologiska kliniken på Lunds Universitetssjukhus bidrog även till projektet genom värdefulla tankar och upplevelser.

Majoriteten av kandidatarbetet utfördes som en gemensam insats men för att effektivisera och underlätta projektet fördelades vissa punkter. Exempel på detta är att under varje möte valdes det att AA skulle sköta antecknandet medan RH skulle utföra själva intervjun. Detta genomfördes för att ingen viktig information skulle förbises och för att man skulle få ut så mycket som möjligt från mötet. Till varje del i rapporten skrevs det gemensamt upp alla punkter som avsnittet skulle innehålla men när själva formuleringen av meningarna skulle utföras delades detta upp. För att projektet skulle bli optimalt utnyttjades specifika erfarenheter och egenskaper hos kandidaterna till vissa delar. RH, som uppskattade planering, fick sköta bokandet av möten och upplägget av arbetet, samt skriva ett antal delar av texten. AA, som hade erfarenhet av LaTeX sedan tidigare, fick inleda skrivandet av koden och därefter förmedla sin kunskap.

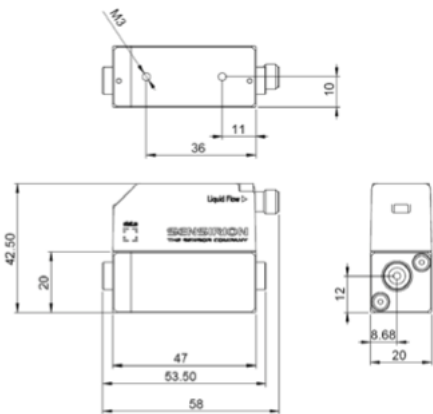
BILAGA



Figur 4. Föreslagen ventil, 2-way pinch valves 2/2NO [20]



Figur 5. Föreslagen tryckgivare, OPP-M40 pressure sensor [21]



Figur 6. Föreslagen flödesgivare, SLI Liquid Flow Meter, SLI-1000 H20 [22]

Tabell II

SPECIFIKATION PÅ FÖRESLAGEN VENTIL, 2-WAY PINCH VALVES 2/2NO

Teknisk data	
Normalt läge	Öppen
Standard spänning	12 VDC
Effektförbrukning	4 W
Responstid	ca 20 ms
Temperaturspann	-10-60 grader Celcius
Minsta tryck	0 Pa
Högsta tryck	90 kPa
Vikt	60 gram
Storlek	9,4 mm

Tabell III

SPECIFIKATION PÅ FÖRESLAGEN TRYCKGIVARE, OPP-40 PRESSURE SENSOR

Teknisk data	
Diameter	0,4 mm
Noggrannhet	1 mmHg
Tryck min	-50 mmHg
Tryck Max	300 mmHg
Kompatibel med	MR och RF
Upplösning	0,2 mmHg
Temperaturspann i drift	10 – 50 grader Celcius
Mätmetod	MEMS tryckgivare
Placering	I väggen på katetern

Tabell IV

SPECIFIKATION PÅ FÖRESLAGEN FLÖDESGIVARE, SLI LIQUID FLOW METER, SLI 1000 H20

Teknisk data	
Maximalt flöde	1 ml/min
Minimalt flöde	0,04 ml/min
Temperaturspann, i drift	10 – 50 grader Celcius
Spänning	4,5-5,5 V DC
Driftström	100 mA
Övertrycksmotstånd	15 kPa
Digital upplösning	12 nl/min
Responstid för flödesdetektion	<5 ms
Maximalt tryckfall	20 kPa
Vikt	53 gram

REFERENSER

- [1] A.Eklund, L.-O. D. Koskinen, M. A. Williams, M. G. Luciano, S. M. Dombrowski, J. Malm., Hydrodynamics of the Certas™ programmable valve for the treatment of hydrocephalus, <http://www.fluidsbarricades.com/content/9/1/12>. 15 februari 2014
- [2] N.Andersson, J. Malm, T. Bäcklund, A. Eklund, Assessment of cerebrospinal fluid outflow conductance using constant-pressure infusion — a method with real time estimation of reliability, *Physiol. Meas.* vol. 26 pp 1137–1148, 2005.
- [3] H. Katano, K. Karasawa, N. Sugiyama, N. Yamashita, A. Ohkura, K. Kamiya, Clinical evaluation of shunt implantations using Sophy programmable pressure valves: comparison with Codman–Hakim programmable valves, *Journal of Clinical Neuroscience* vol. 10(5):557–561, 2003.
- [4] A. V. Kulkarni, J. Riva-Cambrin, J. Butler, S. R. Browd, J. M. Drake, R. Holubkov, J. R. W. Kestle, D. D. Limbrick, T. D. Simon, M. S. Tamber, J. C. Wellons III, W. E. Whitehead, Outcomes of CSF shunting in children: comparison of Hydrocephalus Clinical Research Network cohort with historical controls, *J Neurosurg Pediatrics* vol.12:334–338, 2013.
- [5] Z. Czosnyk, J. D. Pickard, M.Chir., M. Czosnyka, Hydrodynamic properties of the Certas hydrocephalus shunt, *Neurosurg Pediatrics* vol.11:198–204, 2013.
- [6] J. Malm, B. Kristensen, M. Fagerlund, L.-O. Koskinen, J. Ekstedt, Cerebrospinal fluid shunt dynamics in patients with idiopathic adult

hydrocephalus syndrome, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* vol.58:715-723, 1995.

- [7] B. R. Lutz, P. Venkataraman, S. R. Browd, New and improved ways to treat hydrocephalus: Pursuit of a smart shunt, *Surg Neurol Int* vol. 4:S38-50, 2013.
- [8] M. Ziebell, J. Wetterslev, M. Tisell, C. Gluud, M. Juhler, Flow-regulated versus differential pressure-regulated shunt valves for adult patients with normal pressure hydrocephalus, *The Cochrane Library* Issue 5, 2013.
- [9] H. L. Weiner, S. Constantini, H. M. P. H. Cohen, J. H. Wisoff, Current Treatment of Normal-pressure Hydrocephalus: Comparison of Flow-regulated and Differential-pressure Shunt Valves, *Neurosurgery*. vol. 37(5):877-84, 1995.
- [10] C. Sainte-RosE, M. D. Hooven, J.-F. Hirsch, A new approach in the treatment of hydrocephalus, *J Neurosurg* vol. 66:213-226, 1987.
- [11] C. Wikkelso, Normaltryckshydrocefalus, Underdiagnostiserat demens-tillstånd med goda behandlingsresultat, *Neurologi i Sverige* nr 4 s.14-18, 2013.
- [12] G. Zernack, B. Romner, Seven-year clinical experience with the Codman Hakim programmable valve: a retrospective study of 583 patients, *Neurosurg Focus* 7 vol 4 Article 9, 1999.
- [13] Medtronic, Hydrocephalus therapy, living with hydrocephalus, *Medtronic Neurologic Technologies* 2007.
- [14] Medtronic, Normal pressure Hydrocephalus, Early Diagnosis and Management, *Medtronic Neurologic Technologies* 2009.
- [15] J. Malm, A. Eklund, Idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Practical Neurology* 2006; vol 6: 14-27 .
- [16] P. Decq, J.-L. Barat, E. Duplessis, C. Leguerinel, P. Gendrault, Y. Keravel, Shunt failure in adult hydrocephalus: flow-controlled shunt versus differential pressure shunts. A cooperative study in 289 patients, *Surg Neurol.* vol. 43:333, 1995.
- [17] J. Hasan, R. J. Crawford, E. P. Ivanova, Antibacterial surfaces: the quest for a new generation of biomaterials, *Trends in Biotechnology* Vol. 31, No. 5, May 2013.
- [18] S. Miao, P. Wangc, Z. Su, S. Zhang, Vegetable-oil-based polymers as future polymeric biomaterials, *Acta Biomaterialia* Article in press 2013.
- [19] Europa kommissionen, Folkhälsa, en åldrande befolkning, http://ec.europa.eu/health/ageing/policy/index_sv.htm 11 Februari 2014.
- [20] AZCO miniatyrvalv - 2-Way Pinch Valves 2/2NO, <http://www.numatics.com/Common/PDF/ASCO-Miniature-Valve-Products-AV017R5.pdf>, 27 mars 2014
- [21] Opsens medical - OPP-M40 pressure sensor, http://www.opsens.com/pdf/products/ops-doc-medical_04.pdf. 27 mars 2014
- [22] Sensirion - SLI Liquid Flow Meter SLI-1000 H20, http://www.sensirion.com/fileadmin/user_upload/customers/sensirion/Dokumente/LiquidFlow/Sensirion_Liquid_Flow_SLI_Datasheet_V1.pdf, 27 mars 2014

Source Positioning of Rat Vocal Emissions

Bjorn Hansson (BME-11), Erik Gaustad Ikdal (BME-11)

Abstract—The behaviour of rats changes depending on their mental state and this is utilised when testing psychiatric medication for effect. There are today several behavioural models that try to describe the changes in the rats mental state. Most of these place the rats in an unnatural environment and thus it is hard to determine how this affects the results. Analysis of the ultrasonic vocal communication of rats might provide a less intrusive alternative method as this communication is complex and may be a good indicator of the mental state. Research is however hampered since today there exists no satisfactory method to identify which rat emitted a sound when several rats are recorded simultaneously. To solve this problem a solution is presented as a proof-of-concept model in the audible sound spectrum using down-sampled recordings of rat vocalisation. The method consists of using SRP-PHAT to identify a signal source position, and by pairing this with rat localisation through video analysis the rat emitting the signal can be identified. The DUET algorithm is used to separate the recorded signals if two rats are active simultaneously. Results show that the method seems theoretically viable and both the SRP-PHAT and DUET algorithms function using rat vocalisations, though the value of DUET might be marginal since the rats are rarely active at the same time.

I. INTRODUCTION

SINCE the first high-frequency microphones, generally called bat detectors, became commercially available in the early sixties the fact that rats emit ultrasonic sounds in addition to sounds audible by the human ear in the 2-4 kHz range [1] has been known [2]. The emitted ultrasonic sounds are utilised by the rats in different ways, some have been identified as expressions of acute or anticipated physical pain and discomfort [3] or as warning calls for approaching predators [4]. However there are several other sounds which are used in a variety of different social situations [5] [6] [7], and have the advantage of being beyond most of predators audible spectrum, thereby making it harder for them to detect their prey and providing the rats with additional protection. [1]

Rats are highly social animals [8] [9] [10] [11] and there is therefore a large interest from the scientific community to study their communication [1]. Research has already shown that ultrasonic vocalisations at the 22 kHz range are emitted by rats in situations related to a negative emotional state [12] [13] [14] [15] [16] while higher frequencies in the 50 kHz

range instead seem to be indicators of a positive emotional state [19] [20]. This means that in theory the sounds emitted from rats could be used as indicators of their mental state. Testing has shown this theory to be seemingly accurate [22], and it has already been used as a way to determine how rats react to different stimuli [21]. The way the method has been utilised is by placing the sounds in two categories, positive appetitive calls at the 50 kHz range and negative aversive calls at the 20 kHz range. A larger amount of higher frequency calls are interpreted as the rats are having a positive reaction whereas lower frequency calls are interpreted as a negative reaction [21]. It has however been hypothesised that the calls are considerably more complex [23] [24] [20] [25] and thus placing them in such rudimentary categories would fail to show the whole picture since different calls seem to have different meaning even though they are in the same frequency range [26] [27] [28]. Categorisation of different calls show that some calls are more prevalent than others depending on the social context [29] suggesting that a deeper understanding of these calls would be of great worth when studying how rats social behaviour is affected by different factors.

A problem that arises when trying to research these matters is to identify which rat emitted a certain sound in a social context where two or more rats are observed and recorded at the same time. Since ultrasonic sounds are beyond the range of human hearing the only way to analyse them is by using high-frequency microphones. Usually the data is represented as a time-frequency plot where different shapes can be identified [29], but it can also be demodulated to frequencies audible to the human ear. It is however exceedingly hard for a human to reliably identify which rat a sound originated from, meaning other methods to determine this are needed. As of the writing of this article the only method known to the authors consists of extracting the vocal chords from all but one of the rats being recorded; thus making it impossible for any other rats to produce vocal emissions [30]. The disadvantage of this is twofold as it is only possible to analyse the vocal behaviour from a single rat. And the observed communication might also be severely altered since it is now impossible for the other rats to respond to the calls that are made. The purpose of this project is therefore to investigate signal processing methods and evaluate whether these are good candidates for identifying which rat emitted a sound.

The potential gains of being able to relate a rats' vocal communication to its mental state could be of great value in drug development. When testing drugs the behaviour of rats are observed in order to detect changes, these methods include measuring sucrose solution consumption, observing their willingness to move into exposed areas where they feel vulnerable, or by placing them in water filled containers with sloping walls and measure their efforts in trying to climb

Submitted June 5, 2014

E-mail:tf06bh3@student.lth.se, mte11eik@student.lu.se

Technical advisor: Tomas Jansson, Department of Biomedical Engineering, Lund University

Technical advisor: Nedelko Grbic, Department of Electrical and Information Technology, Lund University

Technical advisor: Michael Swartling, Department of Electrical and Information Technology, Lund University

Clinical advisor: Anders Tingström, Psychiatric Neuromodulation Unit, Lund University

out [30]. These methods all place the rat in an unnatural environment and it is therefore difficult to discern whether the new environment or other factors lead to changes in behaviour [30]. Findings have already shown that anxiolytic drugs have an effect of the vocal communications of rats [15] [31] [32]. And a deeper understanding of this might provide researchers with better tools in their efforts to develop and test future psychiatric medication.

The different signal processing algorithms used will be detailed to explain their function and why they were chosen. They are tested in a proof-of-concept environment where rats are simulated using small speakers. This will enable us to verify whether or not the proposed methods are promising candidates for actual implementation.

II. DATA

The data used are audio recordings of rats using a high frequency microphone. The data will be used as a base for the simulated trials.

III. METHOD

A. Overview

An array of multiple microphones will be used in order to identify the position a sound originated from. This position will be paired with known source positions determined by analysing video footage in order to establish which source emitted a certain sound.

A well established method for source localisation using microphones is the Steered Response Power - Phase Transform (SRP-PHAT) algorithm [17]. It has been shown to yield good results even in reverberant environments [18], which is the case during these trials because all of the recordings will be done in indoor environments and enclosed spaces where reflections are commonplace.

To handle the special case where two sources are emitting sounds at the same time an algorithm for blind source separation called Degenerate Unmixing Estimation Technique (DUET) is utilised in order to separate signals with different source origin from one another, and then localisation methods are applied on them separately.

B. Signal propagation model

The anechoic signal propagation model assumes a direct path between the source and the microphone without any reverberation:

$$x(t) = as(t - \tau) + \nu(t) \quad (1)$$

where $x(t)$ is the received signal, a the attenuation, $s(t)$ is the signal from the source, τ is the signal delay and $\nu(t)$ the noise. Since the rats are confined in a small area reverberations are expected to occur. The convolutive signal propagation model takes into account these effects:

$$x(t) = s(t) \star h(t) + \nu(t) \quad (2)$$

The filter $h(t)$ models the propagation delay and attenuation of the signal. Modelling $h(t)$ is very difficult, however as will

be shown later modelling the filter is not necessary. Both (1) and (2) assume that only one signal source is active during the given time instance. A more general model that takes into account several active sources is the multi-source anechoic signal model:

$$x(t) = \sum_{i=0}^{I-1} a_i s_i(t - \tau_i) + \nu(t) \quad (3)$$

where I denotes the number of active sources.

C. The steered response power (SRP)

A basic type of beamformer is defined as:

$$y(t) = \sum_{j=0}^{J-1} x_j(t + T(p_j, s)) \quad (4)$$

where x_j denotes a sensor signal, J the number of microphones while $T(p_j, s)$ is the delay between the signal source and the microphone position:

$$T(p_j, s) = \frac{\|p_j - s\|}{c} \quad (5)$$

here p_j is the sensor signal position and s is the position on the search grid. If the position s is chosen correctly the sensor signals overlap in time and the source signals are added constructively while noise from any position other than s are added destructively in (4). The cost function is defined as:

$$J_{SRP}(s) = \int |y(t)|^2 dt \quad (6)$$

Equation (6) has high values when the variable s in (4) is close to the source and low values when far away. Thus it is possible to estimate the position of the source:

$$s_{est} = \operatorname{argmax}(J_{SRP}(s)) \quad (7)$$

D. The generalised cross correlation

An important role in source localisation is estimating the Time Delay of Arrival (TDOA) τ for two signals (16). The TDOA is the time difference between when a signal arriving at different microphones. By taking the cross-correlation between the two signals it is possible to estimate the TDOA. The cross-correlation of two signals $x_p(t)$ and $x_q(t)$ is defined as:

$$r_{p,q}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x_p^*(t) \cdot x_q(t + \tau) dt \quad (8)$$

where $x_p^*(t)$ is the complex conjugate of the signal $x_p(t)$. Equation (8) has its largest value when the correct value of τ is selected:

$$\tau_{p,q} = \operatorname{argmax}(r_{p,q}(\tau)) \quad (9)$$

From the convolutive signal propagation model the sensor signals can be modelled as (2). By applying optimal filters on the signals x_p and x_q before the cross-correlation it is theoretically possible to remove most of the reverberation from

the sensor signals. This is known as the generalised cross-correlation:

$$r_{p,q}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x_p^*(t) \star g_p^* \cdot x_q(t + \tau) \star g_q dt \quad (10)$$

In the frequency domain (10) becomes:

$$\begin{aligned} r_{p,q}(\tau) &= \int_{-\infty}^{\infty} X_p^*(\omega) G_p^*(\omega) X_q(\omega) G_q(\omega) e^{j\omega\tau} d\omega \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} G_p^*(\omega) G_q(\omega) X_p^*(\omega) X_q(\omega) e^{j\omega\tau} d\omega \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{p,q}(\omega) X_p^*(\omega) X_q(\omega) e^{j\omega\tau} d\omega \end{aligned} \quad (11)$$

where

$$\psi_{p,q}(\omega) = G_p^*(\omega) G_q(\omega) \quad (12)$$

Both x_p and x_q can be modelled using (2) (the noise will be omitted). Equation (11) then becomes:

$$r_{p,q}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{p,q}(\omega) H(\omega) S^*(\omega) S(\omega) e^{j\omega\tau} d\omega \quad (13)$$

where $H(\omega)$ is the cascaded filter for the sensor signals x_p and x_q . An ideal filter should remove all reverberations, thus:

$$\psi_{p,q}(\omega) = \frac{1}{H(\omega)} \quad (14)$$

As mentioned before modelling the filter $H(\omega)$ is very difficult. A commonly used filter in this situation is:

$$\psi_{p,q}(\omega) = \frac{1}{|X_p(\omega) X_q^*(\omega)|} \quad (15)$$

Even though this filter has been around for a long time; the reason to why it works so well has not been shown until recently [18]. The filter is very useful in low-noise, high reverberant environments as the one the rats will be recording in.

E. GCC-PHAT and SRP-PHAT

$\tau(p, q, s)$ is a restricted function dependent on the sensors position and the signal source:

$$\tau(p, q, s) = \frac{\|p - s\| - \|q - s\|}{c} \quad (16)$$

where p and q are the positions of the sensor signals, s the position of the source and c the speed of sound. In blind speech separation the position of the source s is unknown, and therefore a search-grid is used with every possible position where the source may be located. $r_{p,q}(\tau)$ is calculated for every position on the search-grid, if the value of $r_{p,q}(\tau)$ is high the position on search-grid is close to the source s , and at low values it is far away from the source.

It is now possible to estimate the TDOA using the general cross-correlation in (13) and (9) (GCC-PHAT):

$$\tau_{p,q} = \underset{\tau}{\operatorname{argmax}} \left(\int_{-\infty}^{\infty} \psi_{p,q}(\omega) H(\omega) S^*(\omega) S(\omega) e^{j\omega\tau(p,q,s)} d\omega \right) \quad (17)$$

While GCC-PHAT calculates the TDOA using two sensor signals, the SRP-PHAT algorithm estimates the TDOA using every possible sensor signal pair combination:

$$\tau_{est} = \underset{(p,q)}{\operatorname{argmax}} \sum \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{p,q}(\omega) H(\omega) S^*(\omega) S(\omega) e^{j\omega\tau(p,q,s)} d\omega \quad (18)$$

F. The DUET algorithm

In the previous sections it has been assumed that only one source was active during the given time constraint (2). A more general model should include the multi-source anechoic model in (3) where two or more sources are active during the given time constraint. The DUET algorithm uses the multi-source anechoic signal propagation model in (3) (with the noise omitted) for two sensor signals:

$$x_p(t) = \sum_{i=0}^{I-1} s_i(t) \quad (19)$$

$$x_q(t) = \sum_{i=0}^{I-1} a_i s_i(t + \tau_i) \quad (20)$$

Taking the Short-Time Fourier Transform of (19) and (20) yields:

$$X_p(\tau, \omega) = \sum_{i=0}^{I-1} S_m(\tau, \omega) \quad (21)$$

$$X_q(\tau, \omega) = \sum_{i=0}^{I-1} a_i S_m(\tau, \omega) e^{j\omega\tau_i} \quad (22)$$

The basic assumption of the DUET algorithm is that the sources do not overlap at a given point (τ, ω) in the time frequency domain. Thus at a given point (τ, ω) :

$$X_p(\tau, \omega) = S_i(\tau, \omega) \quad (23)$$

$$X_q(\tau, \omega) = a_i S_i(\tau, \omega) e^{j\omega\tau_i} \quad (24)$$

The pair (a_i, τ_i) is referred to as the mixing parameters of source i and considered unique for each source. The distance between the microphones will be small in the trials and thus it is assumed that $a_i = 1$. Solving for τ_i using equation (23) and (24) yields:

$$\tau_i = -\frac{1}{\omega} \operatorname{Arg}(X_p(\tau, \omega) X_q^*(\tau, \omega)) \quad (25)$$

A simple binary mask matrix $M(n, k)$ (26) is used on the signal matrix $X_q(\tau, \omega)$:

$$S_i(\tau, \omega) = M(n, k) X_q(\tau, \omega) \quad (26)$$

$M(n, k)$ performs the following operation: if at the point (τ, ω) in the signal matrix $X_q(\tau, \omega)$ has a time delay of τ_i the signal $X_q(\tau, \omega)$ is multiplied by 1, if the signal matrix does not have the time-delay value of τ_i it is multiplied by 0. The matrix thus filters out all other signal sources except the source $S_i(\tau, \omega)$ with the time-delay of τ_i , assuming that no other source has the time-delay of τ_i . The DUET algorithm

can divide the recorded signal into two separate signals, each containing only one of the source signals. If applied before the SRP-PHAT algorithm it is possible to localize a position for every source, even if the sources are active at the same time.

G. Source-localisation using a video-feed

Assuming the rats will be painted with different colours it is possible to follow each individual rat using a video feed. There are several programs available that track the position of a coloured object. A simplified version of these programs is presented here using a MATLAB-function. Assuming a static picture of the video feed (for example a jpeg file), MATLAB represents the image in three dimensions:

$$I_{RGB} = P(x, y, Colour) \quad (27)$$

where I_{RGB} is the intensity at the given point (x, y) of one of the colours red, green or blue. For example, if one of the rats were coloured red and is located in position (x, y) , the intensity would be very high if $Colour = Red$, however the value would be very low if $Colour = Blue$. This is the principle for a very simple source-localisation program using MATLAB, that utilises the fact that the red pixel density is very high at a given location. Using this method in conjunction with the SRP-PHAT algorithm it should now be possible to label the sound s to the rat that produced it. It also minimises the search-grid of the SRP-PHAT algorithm to the area where the rats are located.

H. Spatial aliasing

Assume that the signal $s(t)$ is T_p periodic. According to a simplified anechoic signal propagation model in (1) (omitting the the noise) the received signals are:

$$x_p(t) = s(t) \quad (28)$$

$$x_q(t) = s(t + \tau) \quad (29)$$

If the distance between the signal sources p and q is sufficiently large, τ may in some cases be expressed as:

$$\tau = \tau_1 + nT_p \quad (30)$$

where $n \in \mathbb{N}$. Since the signal $s(t)$ is T_p periodic (29) becomes:

$$x_q(t) = s(t + \tau_1 + nT_p) = s(t + \tau_1) \quad (31)$$

Since both $\tau = \tau_1$ and $\tau = \tau_1 + nT_p$ produce the same values in (13), spatial aliasing occurs. This effect can be reduced if the microphone distance is decreased.

Spatial aliasing affects SRP-PHAT and will be visible as high values from erroneous positions. When utilizing the DUET algorithm spatial aliasing must be taken into consideration as well and to prevent it from occurring the following constraint is set [33]:

$$d < \frac{\lambda}{2} \quad (32)$$

where d is the distance between microphones, λ is the minimum wavelength present in the sources and c is the speed of sound.

I. Proof-of-concept

The cost of an ultrasound microphone array with an appropriate sound card is significant. Due to this expense, an experiment with an ultrasound microphone array was not possible. Instead a proof-of-concept model is presented. Testing of the model is divided into three parts:

- 1) Detect position of signal source using SRP-PHAT
- 2) Detect the position of an object using a picture
- 3) Filtering the sensor signal using DUET to separate multiple active sources

All experiments took place at the neuro-modulation unit, BMC in Lund. The set-up includes:

- A 4-microphone linear array separated at 2 cm c.t.c
- Earphones that produce down-sampled rat noises
- A simple paper-grid on which earphones and microphones are placed

IV. RESULTS

A. Evaluation of SRP-PHAT

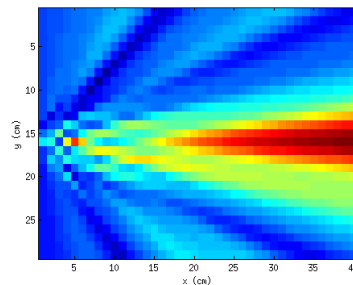
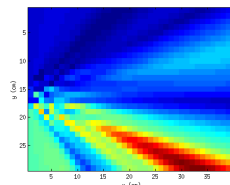
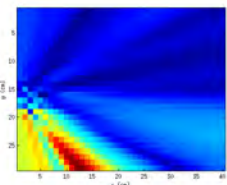


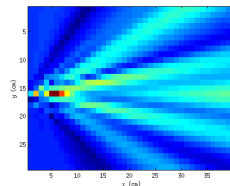
Figure 1: SRP-PHAT values represented in a heat map. Source signal position: (26,16).



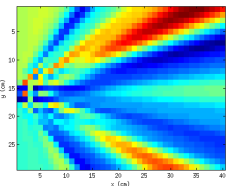
(a) Source position: (21,25)



(b) Source position: (5,27)



(c) Source position: (6,16)



(d) Source position: (30,6),(20,25)

Figure 2: SRP-PHAT values for various source positions.

From Figures 1 and 2 it is possible to observe that the position of the source s is not determined, rather the Direction of Arrival (DOA) is estimated. In the recordings the rats very seldomly emit sounds simultaneously, meaning SRP-PHAT should function on its own without filtering through DUET in the majority of cases.

B. Source localisation using colour analysis

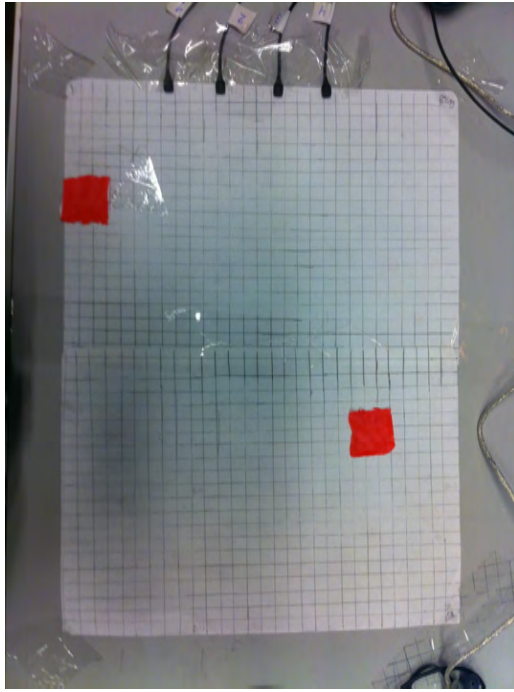
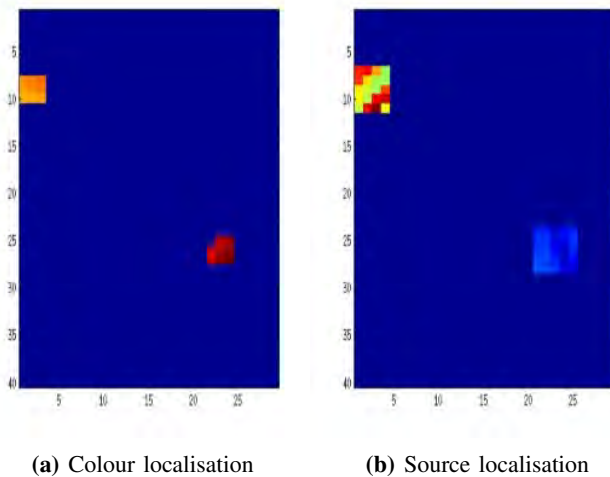


Figure 3: Picture of the test grid.



(a) Colour localisation

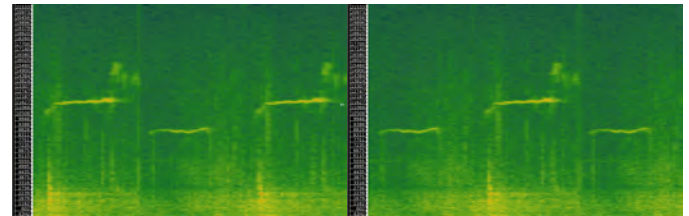
(b) Source localisation

Figure 4: Using SRP-PHAT for grid-positions determined by colour localisation.

Comparison between 3 and 4a shows that coloured objects can be filtered out using simple colour analysis. As seen in Fig 4b the source position can be determined provided that the coloured objects are not in the same DOA-beam.

C. Application of the DUET algorithm

When comparing Figures 5, 6 and 7 it can be observed that the rat vocalisations changes as the DUET algorithm filters out one of the signal sources.



(a) Source 1

(b) Source 2

Figure 5: Signal data sent out by the sources.

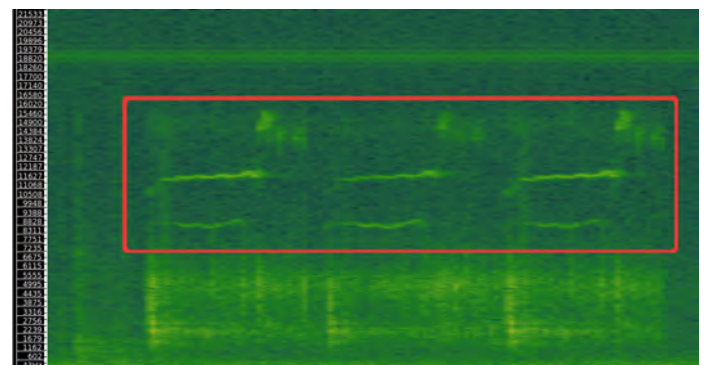
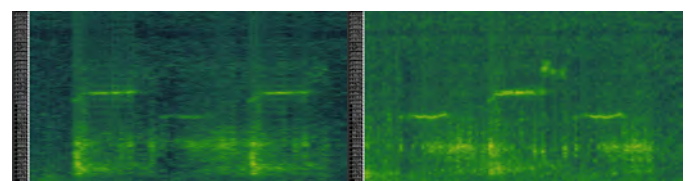


Figure 6: Raw signal data as recorded by one microphone. Rat vocalisations are highlighted within the red rectangle. Signals from both sources are now visible.



(a) Source 1

(b) Source 2

Figure 7: Signal data processed through the DUET algorithm.

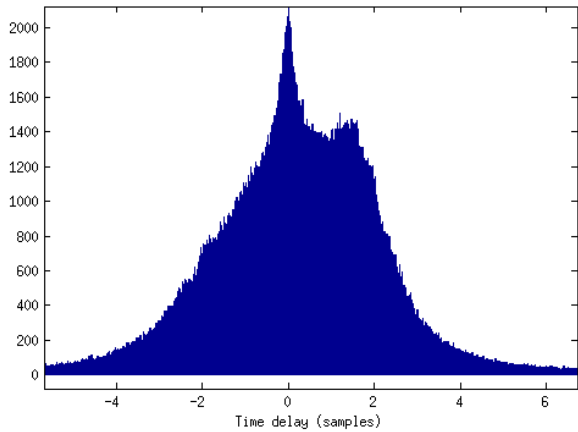


Figure 8: Histogram of delays τ calculated by the DUET algorithm.

V. DISCUSSION

A. SRP-PHAT

As seen in Figures 1 and 2 SRP-PHAT produces a DOA-beam towards the signal source position, a singular position is not determined unless the source position is in the near field as seen in Fig 2c. Because the far field only produces a DOA-beam as seen in Figures 1 and 2, it is impossible to determine which signal source gave rise to a sound if both sources are positioned in the same DOA. The near field can be expanded by increasing the microphone distance. A side effect of this would be increased spatial aliasing giving rise to erroneous DOA-beams being displayed. A weakness can also be observed in Fig 2b as source positions close to the side of the array produces a wide DOA-beam. One method to resolve this would be by using a larger array composed of more microphones, this would increase the accuracy of the beamformer since the primary beam would increase in power while the beams caused by aliasing would be less significant.

If two sources are active at the same time the SRP-PHAT algorithm may or may not be accurate depending on the difference of the sound intensity registered from the sources. Fig 2d shows what happens when two sources of similar intensity are active at the same time. If the intensity difference registered between the sources is sufficiently large two DOA-beams will not be produced. The DUET algorithm is applied to identify that two different sources are active and filter them so they can be processed separately.

As mentioned before a singular source position cannot be determined when a single microphone array is positioned in the same plane as the test grid. To adjust for this two arrays at different positions could be used so the source position can be extrapolated from the intersection of their DOA-beams.

During the trials so far it has been assumed that the source positions only vary in a 2-dimensional plane. This assumption will be incorrect in real trials with rats as they often rise on their hind legs to climb on the walls and are thus moving in 3 dimensions. A solution to the problem might be to add a vertical microphone array which will add a third dimension to the SRP-PHAT algorithm.

B. Colour analysis

Both SRP-PHAT and DUET are Blind Source Separation (BSS) algorithms meaning the position of the object producing the sound signal is unknown. This is not the case for this project as the positions of the rats will always be known through colour analysis of the video footage. It is by pairing the known rat positions with corresponding signal source positions determined using the BSS algorithms that the rat that emitted a certain sound can be identified. By limiting the search grid of the BSS algorithms to only the parts of the grid identified by the colour analysis there is a large reduction in the required computational resources for the SRP-PHAT algorithm, and delay estimation for the DUET algorithm is made easier since the spectrum of possible delays is significantly narrowed. There is however no guarantee that the total computational cost will be lower since image analysis also is a resource intense process.

As seen in Figures 3 and 4a the colour analysis very effectively identifies the possible source positions. When this is implemented together with the SRP-PHAT algorithm in Fig 4b the true source can be identified since one of the positions attains a significantly higher value. As previously mentioned this is under the assumption that the source positions attained through colour analysis does not share DOA in relation to the microphone array.

C. DUET algorithm

The DUET algorithm is supposed to provide both noise reduction and signal separation. By comparing Fig 6 and 7, it can be observed that the high frequency noise has been removed after the DUET filtering. The noise still visible below this level is inherent to the signal source since the source is a recording from a noise filled environment. The histogram displayed in Fig 8 have two distinct peaks. The peak at $\tau = 0$ is most likely due to noise from the environment while the peak at $\tau = 1.42$ seems to suggest a delay for one of the signals. τ of the second signal is not so easily found by observing the histogram, however at closer inspection another very small peak can be detected at $\tau = -1$. When using these delays to apply a mask Figures 7a and 7b are generated. The result is that both noise and each of the respective sources have been filtered out. It can also be seen that the rat vocalisations have been altered and does not entirely portray their original shape when comparing with Figure 5.

Analysis of the histogram in Figure 8 have proven to be difficult since peaks of the signal delays are very indistinct, in fact only one of the peaks can be clearly observed. This is due to the low bandwidth of a rat vocalisation; making delay peaks difficult to be seen in a histogram since they are drowned out by noise.

The value of utilizing the DUET algorithm questionable since in the recorded signals rats very seldom speak simultaneously. Its worth as a noise filter is also questionable since background noise for the most part reside in a lower frequency spectrum. Signals from rat populations of more than two rats have not been observed, so it is not known whether simultaneous vocalisation will occur more often with larger

populations. Another factor that needs to be taken into account is that microphones need to be placed close to each other in order to eliminate spatial aliasing. But this is not feasible at ultrasonic levels as (32) gives a required distance of less than 4 mm, this is smaller than the actual microphone. There exists solutions for this problem [33] that would have to be applied in order for it to function properly.

Another established method for source separation is the Independent Component Analysis (ICA) [33]. This may produce better results but is more complex in its implementation and require more receivers than potential simultaneous signal sources. Therefore the DUET algorithm was chosen as the more viable alternative for this project.

D. Sustainability

If the methods tested are assumed to function as intended when implemented in real life conditions they would provide the research community with the tools required to further the knowledge of how the vocal communication of rats indicates their mental state. If shown to be a good indicator it will be a valuable asset when developing future psychiatric medication leading to less resources being used and the resulting drugs having a better effect at lower dosages. Hopefully this will lead to greater profitability while providing patients with better care.

VI. CONCLUSION

SRP-PHAT seems to be a valid solution for source localisation when using rat vocalisations as source signals, the results should in theory be transferable into the ultrasonic spectrum. The DUET algorithm is able to separate simultaneously emitted signals, however the usefulness of this is questionable since simultaneous emission are rare. Assuming only a single rat is active it should be possible to identify which rat emitted a certain sound by combining video localisation with SRP-PHAT.

VII. ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the people at the Psychiatric Neuromodulation Unit at Lund University, Anders Tingström, Joakim Ekstrand and Jonas Broms for helping us understand the intricacies of rat vocal communication and for their great enthusiasm and support. We also thank Nedelko Grbic and Mikael Swartling from the Electrical and Information Technology Department at Lund University for providing us with the theoretical knowledge needed to complete the project and their enormous willingness to help us implement our ideas. Finally we would like to thank Tomas Jansson at the Department of Biomedical Engineering at Lund University for supporting us and guiding us in the right direction.

During the project the learning the theory, building the algorithms and testing them have all been done cooperatively by the authors.

REFERENCES

- [1] S. M. Brudzynski "Communication of Adult Rats by Ultrasonic Vocalization: Biological, Sociobiological, and Neuroscience Approaches" *ILAR Journal*, vol.50(1) pp. 43-50, 2009
- [2] W Nitschke *Acoustic Behavior in the Rat: Research, Theory, and Applications* New York: Praeger Publishers 1982.
- [3] GS Borszcz "Contribution of the ventromedial hypothalamus to generation of the affective dimension of pain" *Pain*, vol.123 pp. 155-168, 2006
- [4] Litvin Y, Blanchard CD, Blanchard RJ "Rat 22 kHz ultrasonic vocalizations as alarm cries." *Behav Brain Res* vol 182 pp.166-172, 2007
- [5] Constantini F, D'Amato F "Ultrasonic vocalizations in mice and rats: social contexts and functions." *Acta Zool Sinica* vol 52 pp 619-633, 2006
- [6] Knutson B, Burgdorf J, Panksepp J "Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats." *Psychol Bull* vol 28 pp 961-977, 2002
- [7] Portfors CV "Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice." *J Am Assoc Lab Anim Sci* vol 46 pp. 28-34, 2007
- [8] Barnett SA "Rats" *Sci Amer* vol 217 pp. 79-85, 1967
- [9] Blanchard RJ, Blanchard DC "The colony model: Experience counts." *Behav Neural Biol* Vol 30 pp. 109-112, 1980
- [10] Lore R, Flannelly K. "Rat societies." *Sci Amer* vol 236 pp. 106-116, 1977
- [11] Nyby J, Whitney G. "Ultrasonic communication of adult myomorph rodents." *Neurosci Biobehav Rev* 2 pp. 1-14, 1978
- [12] Jelen P, Soltysik S, Zagrodzka. "22-kHz ultrasonic vocalization in rats as an index of anxiety but not fear: behavioral and pharmacological modulation of affective state." *Behav Brain Res* vol 141 pp. 63-72.
- [13] Barros HMT, Miczek KA (1996) "Withdrawal from oral cocaine in rats: ultrasonic vocalizations and tactile startle." *Psychopharmacology (Berl)* vol 125 pp. 379-384, 1996
- [14] Covington HE, Miczek KA "Vocalizations during withdrawal from opiates and cocaine: possible expressions of affective distress." *Eur J Pharmacol* 467 pp. 1-13, 2003
- [15] Francis RL "22-kHz calls by isolated rats." *Nature* vol 265 pp. 236-238, 1997
- [16] Tonue T, Ashida Y, Makino H, Hata H Inhibition of shock-induced ultrasonic vocalization by opioid peptides in the rat: a psychotropic effect. *Psychoneuroendocrinology* vol 11 pp. 177-184, 1986
- [17] Yuan Xiaokun, Cai De, Deng Jiahao, Li Ping, Jing Mingmin. "A Survey of Enhanced Algorithm for SRP - PHAT" *Audio Engineering 2012*, vol.36, no.10, pp. 53-5, 62
- [18] Cha Zhang, Dinei Florencio, Zhengyou Zhang. "Why Does PHAT Work Well in Low Noise, Reverberative Environments?" *Proceedings of IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, pp 2565-2568 March 2008.
- [19] Knutson B, Burgdorf J, Panksepp J "Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats." *Psychol Bull* vol 28 pp. 961-977, 2002
- [20] Schwarting RKW, Jegan N, Wöhr M "Situational factors, conditions and individual variables which can determine ultrasonic vocalizations in male adult Wistar rats." *Behav Brain Res* vol 182 pp 208-222, 2007
- [21] Cloutier S, Baker C, Wahl K, Panksepp J, Newberry R C "Playful handling as social enrichment for individually- and group-housed laboratory rats" *Laboratory Animal Behaviour and Welfare, Applied Animal Behaviour Science* vol 143(2-4) pp. 85-95, 2013
- [22] Burgdorf J, Knutson B, Panksepp J, Shippenberg T S "Evaluation of rat ultrasonic vocalizations as predictors of the conditioned aversive effects of drugs." *Psychopharmacology* vol 155 Issue 1, pp. 35, 2001
- [23] Burgdorf J, Kroes RA, Moskal JR, Pfaus JG, Brudzynski SM, Panksepp J "Ultrasonic vocalizations of rats (*Rattus norvegicus*) during mating, play, and aggression: behavioral concomitants, relationship to reward, and self-administration of playback." *J Comp Psychol* vol 122 pp. 357-367, 2008
- [24] Ciucci MR, Ahrens AM, Ma ST, Kane JR, Windham EB, Woodlee MT, Schallert T "Reduction of dopamine synaptic activity: degradation of 50-kHz ultrasonic vocalization in rats." *Behav Neurosci* vol 123 pp. 328-336, 2009
- [25] Wöhr M, Houx B, Schwarting RK, Spruijt B "Effects of experience and context on 50-kHz vocalizations in rats." *Physiol Behav* vol 93 pp. 766-776, 2008
- [26] Ahrens AM, Ma ST, Maier EY, Duvauchelle CL, Schallert T "Repeated intravenous amphetamine exposure: rapid and persistent sensitization of 50-kHz ultrasonic trill calls in rats." *Behav Brain Res* vol 197 pp. 205-209
- [27] Burgdorf J, Panksepp J "The neurobiology of positive emotions. *Neurosci Biobehav*" Rev 30 pp. 173-187, 2006

- [28] Burgdorf J, Wood PL, Kroes RA, Moskal JR, Panksepp J "Neurobiology of 50-kHz ultrasonic vocalizations in rats: Electrode mapping, lesion, and pharmacology studies." *Behav Brain Res* vol 182 pp. 274?-83, 2007
- [29] Wright J, Gourdon J, Clarke P B "Identification of multiple call categories within the rich repertoire of adult rat 50-kHz ultrasonic vocalizations: effects of amphetamine and social context." *Psychopharmacology* vol 211 pp 1-13, 2010
- [30] Anders Tingström, Professor Avd Chef Enheten för psykiatrisk neuro-modulering, Personlig kommunikation, våren 2014
- [31] Brudzynski SM, Ociepa D "Ultrasonic vocalization of laboratory rats in response to handling and touch." *Physiol Behav* vol 52 pp. 655-660, 1992
- [32] Sanchez C "Stress-induced vocalisation in adult animals. A valid model of anxiety?" *Eur J Pharmacol* vol 463 pp 133-143, 2003
- [33] Shoji Makino, Hiroshi Sawada, Te-Won Lee *Blind Speech Separation* Springer 2007

Utdragstester för att studera beninväxt mot implantat i metafysen i rått-tibia

Emilia Öhr (BME-11), Frida Falkvall (BME-11)

Sammanfattning—Metallimplantat används inom vården vid fixering av frakturer, samt vid ersättning av skadade höfter, knän och tänder. En avgörande faktor för att en patient ska återfå sin rörlighet är att benvävnad växer in mot implantatet. Avsaknaden av beninväxt är ett problem bland äldre patienter och patienter som lider av osteoporos, då deras ben inte nybildas i samma takt som hos friska människor. I denna studie utvecklades och definierades en ny råttmodell som är framtagen med syfte att i framtiden studera olika faktors påverkan på beninväxten mot implantat. I denna studie användes åtta rått-tibia, med implantat placerade vinkelrätt in i insidan av metafysen. Implantaten, som är tillverkade av rostfritt stål och utformade som en skruv, fick sitta i under sex veckor innan råttorna avlivades. För att utveckla och definiera den här råttmodellen designades en hållare och implantaten utdragstestades för att undersöka beninväxten. Under utdragstesterna dokumenterades den pålagda kraften samt benets förskjutning, därefter beräknades styvheten och den absorberade energin i beninväxten. Utifrån kraftförskjutningskurvan bestämdes även brottkraften. Benen och implantaten studerades även med hjälp av μ CT-bilder för att bestämma skruvens position i benet, vilken analyserades för att undersöka dess statistiska samband med brottkraften, styvheten och den absorberade energin. Slutsatserna från denna studie är att den hållare som togs fram och de utdragstester som genomfördes fungerar bra för råttmodellen. Skruvpositionens påverkan kunde varken påvisas eller motbevisas. Det anses nu möjligt att använda den här råttmodellen för fortsatta studier.

I. INTRODUKTION

Metallimplantat används ofta för att ersätta skadade höfter, knän och tänder samt vid stabilisering av frakturer [1]. Metaller används som material för att de har hög mekanisk styrka, vilket krävs för att klara den belastning implantatet kommer att utsättas för [2]. En lyckad läkning och fixering av implantat är förknippat med lång implantatöverlevnad [3]. Under läkningsprocessen efter en implantatoperation bildas ny benvävnad, vilken växer in mot implantatytan. Ben är den enda vävnad som är kapabel att genomgå spontan regenerering och befinner sig hela tiden i ett stadie där benvävnad bryts ner och byggs upp [2]. För äldre patienter och för patienter som lider av osteoporos är avsaknaden av beninväxt mot implantat ett problem. För dessa patientgrupper beror den dåliga inväxten på att balansen mellan nedbrytningen och uppbyggnaden av benvävnad är rubbad och att mer bryts

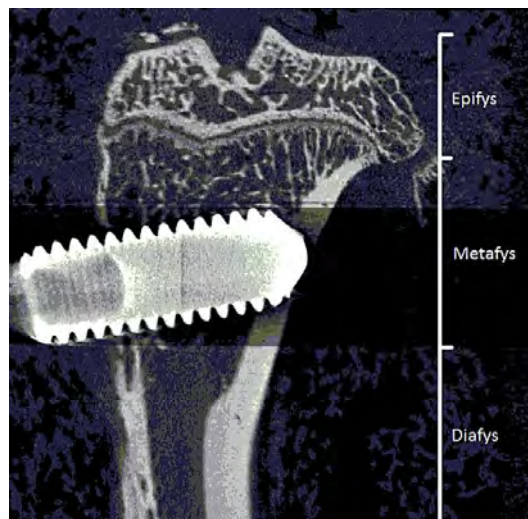
Inlämnat den 4 juni 2014

E-mejladress: mte11eoh@student.lu.se, mte11ffa@student.lu.se

Teknisk handledare: Christina Perdikouri, Avdelningen för biomedicinsk teknik, Lunds Tekniska Högskola

Teknisk handledare: Hanna Isaksson, Avdelningen för biomedicinsk teknik, Lunds Tekniska Högskola

Klinisk handledare: Magnus Tägil, Ortopediska kliniken, Skånes Universitetssjukhus



Figur 1. μ CT-bild av rått-tibia. Benets tre olika sektioner, epifys, metafys och diafys, är illustrerade [8]

ner än vad som återbildas [4]. Nedbrytningen av benvävnad styrs av osteoklaster och uppbyggnad av benvävnad sker av osteoblaster [5].

Det finns främst två termer som beskriver den biologiska reaktionen för beninväxt som sker mot implantat i kroppen. Den första termen kallas osseointegration och definieras som den strukturella och funktionella bindning som uppstår mellan levande benvävnad och implantat. Bindningen uppstår när vävnadsläkning påbörjas och nya benceller bildas och binder till ytan på implantatet [1]. Den andra termen kallas bennybildning och beskriver formationen av benvävnad som uppstår i en oregelbunden yta på ett implantat [6]. Benvävnadens inväxt bestämmer hur stabilt implantatet blir, vilket i sin tur är en avgörande faktor för att en operation ska vara lyckad och för att en patient ska återfå sin rörlighet [1].

Den största andelen frakturer sker i osteoporotiskt, spongiöst ben i metafysen [3]. Reaktionen som sker när ett implantat opereras in i spongiöst ben kan jämföras med den intramembranösa läkningen som sker vid en faktor i metafysen [3]. Figur 1 illustrerar det område i benet som detta syftar till. Vid intramembranös bennybildning sprids mesenchymala stamceller som, tillsammans med olika tillväxtfaktorer, triggar tillverkningen av osteoblaster. Osteoblasternas uppgift är att producera osteoider som bygger upp det spongiösa filtbenet. Denna typ av benvävnad är mekaniskt svag och ersätts snabbt av lamellärt ben, som är välorganiserat och mekaniskt starkare [1] [5]. De patienter som har en obalans i bennybildningen

har en försämrad läkningsprocess [4].

För att studera olika förbättringar av beninväxt utförs idag experiment på djur, bland annat på råttor, kaniner och får. I denna studie testades beninväxten mot ett skruvformat stålimplantat som satt vinkelrätt in i metafysen i tibia hos råttor. Ett vanligt sätt att testa beninväxten i implantat är att göra ett utdragstest. Den kraft som behövs för att dra ut ett implantat är beroende av den mängd och den struktur av benvävnad som har vuxit in mot implantatet [3]. Flera tidigare studier med utdragstester har genomförts för att undersöka beninväxten. Bland annat har implantat i rått-tibia testats med utgångspunkt att jämföra skillnader i beninväxt vid läkning med eller utan cement [9]. Det har även använts för att testa ytan på ett myntformat implantat hos får [10], testa beninväxten i ett ihåligt skruvimplantat i rått-tibia [11], samt använts för att jämföra frakturläkningens effektivitet vid behandling med olika läkemedel [3]. Vid ett utdragstest på implantat mäts den maximala kraften som krävs för att avlägsna implantatet från benet eller den kraft som krävs för att bryta benet, det vill säga brottkraften. Utöver det mäts även den förskjutning av benet som uppstår vid avlägsnandet av implantatet. Mätningar av kraft och förskjutning kan sedan användas för att beräkna styvhet och den absorberade energin i den inväxta benvävnaden.

Implantatets material är avgörande för att beninväxt ska ske. Förutom materialet påverkar även ytstrukturen på implantatet hur väl benvävnaden växer in, till exempel bidrar implantat med porer eller skårer till bättre beninväxt [13] [1]. Några väl använda material för implantat är rostfritt stål, koboltlegeringar samt titan [14]. För ledplastik och för fixering av frakturer är rostfritt stål väl använt [2].

För att kunna studera beninväxten mot implantat så behövdes en modell för djurtester, i detta fall en råttmodell. Råttmodellen definieras som alla de utföranden och tester som genomfördes på rått-tibia under tidsperioden som råttan levde, fram till det att utdragstesterna utfördes [15]. När studien startades fanns en ny råttmodell till hands och målet med denna studie var att utveckla och definiera alla steg i råttmodellen genom att undersöka beninväxten mot implantat och bestämma hur metoderna för detta ska genomföras. Implantaten, vars design och material var identiska i samtliga försök, placerades i metafysområdet på respektive rått-tibia. Råttorna levde under likvärdiga förhållanden och behandlades väl under sin levnadstid [16]. För att göra det möjligt att utveckla råttmodellen var det ett krav att förhållandena var lika för alla råttor och att alla operationer genomfördes på ett kontrollerat och standardiserat sätt. Syftet med råttmodellen är att den ska kunna användas i framtiden för att undersöka olika faktorer påverkan på beninväxt, till exempel läkemedel eller ytbeläggningar. Förhoppningarna är att råttmodellen ska kunna användas för att lösa de problem som finns med beninväxten mot implantat, framförallt hos patienter med osteoporos.

Råttmodellen analyserades genom att utföra utdragstester på implantat, genomförda med en ny, egendesignad hållare. Utöver att analysera resultaten från utdragstesterna studerades även benen samt dess implantat med hjälp av μ CT-bilder. Utifrån bilderna undersöktes skruvens djup i benet samt vad skruven hade för avvikande vinkel från en vinkelrät position.



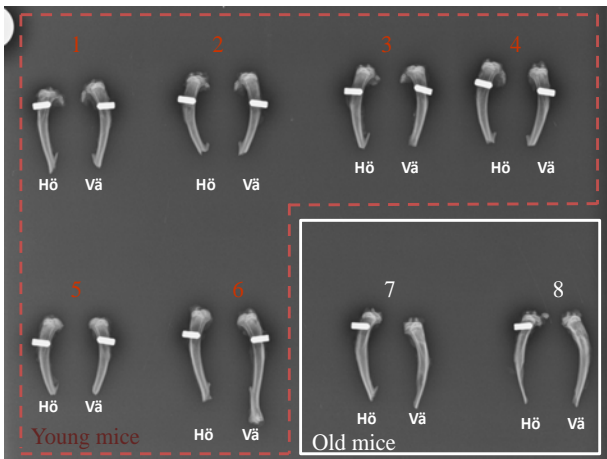
Figur 2. Bild på skruven som använts i denna studie.

Resultaten från utdragstesterna kombinerades med analysen av μ CT-bilderna för att statistiskt utvärdera vad skruvens djup och dess avvikande vinkel hade för påverkan på beninväxten. De resultat från utdragstesterna som användes vid dessa statistiska analyser var brottkraft, samt de beräknade resultaten styvhet och absorberad energi. Vi hade en hypotes om att en mer vinkelrät skruv i benet, samt en skruv som sitter djupare i benet, leder till att kraften som krävs för att dra ut implantatet ökar. Vi ville även undersöka om det fanns ett samband mellan skruvens vinkel och styvheten samt den absorberade energin i beninväxten.

Designen av hållaren, genomförandet av utdragstester samt de statistiska resultaten är de tre utföranden som utvärderades vid utvecklingen av råttmodellen.

II. DATA

I denna studie ingick åtta hanråttor av rasen Sprague Dawley, utav vilka sex stycken klassificerades som unga råttor och två som äldre. Magnus Tägil och Mea Pelkonen var ansvariga för det kliniska arbetet med råttorna. Tägil utförde operationerna vid införandet av implantaten och Pelkonen ansvarade för nedsövning, avlivning och dissekering av råttorna. De yngre råttorna kom från Charles River, Tyskland, och var vid operationstillfället två månader gamla. De äldre råttorna kom från Taconic, Danmark, och var vid operationstillfället sju månader gamla. Vid operationen implanterades skruvformade implantat vinkelrätt in på insidan av den proximala änden av tibia. Implantaten hade måtten 7,8x2,9 mm och var tillverkade i rostfritt stål, se Figur 2. Under tiden som råttorna levde med implantaten fick de röra sig fritt i sina burar och samtliga mårde bra och klarade sig utan infektioner. Den initiala operationen ägde rum 2013-09-06 och efter drygt sex veckor, 2013-10-21, avlivades råttorna och tibia med den inväxta skruven opererades ut. Benen gjordes därefter rent och sågades av i den distala änden. För att bevara benen till dess att tester skulle utföras lindades benen in i gasbindor och placerades i provrör. Benen hölls fuktiga genom riklig tillförsel av 0,9 % NaCl, vilket var viktigt för att benen och dess mekaniska egenskaper skulle hålla sig intakta. Provrören förvarades därefter i frysen [17]. Dessa utföranden på råttorna var redan genomförda när denna studie påbörjades. Provrören tinades upp vid de tillfällen då benen behövde studeras, samt



Figur 3. Röntgenbilder på tibia från samtliga åtta råttor. Benpar 1-6 är klassificerade som unga råttor och benpar 7-8 som äldre.

inför utdragstesterna. Godkännande för utförandena existerade och inga nya etiska ansökningar behövde genomföras för att utföra utdragstesterna [15]. Tidigare studier har visat på att sex veckor är en tillräckligt lång tid för att benvävnad ska hinna växa in mot implantat [9]. Se Figur 3 för röntgenbilder på samtliga åtta benpar.

De äldre råttorna fick enbart skruv införd i höger tibia, medan de unga råttorna fick skruv implanterat i både höger och vänster tibia. I denna studie var totalt åtta tibia med skruvimplantat till förfogande, detta då fyra utav benen var brutna vid studiens start och två skulle sparas för ytterligare bildtagningar och senare experiment. Se Tabell I för en sammansättning av namn och ålder på de ben som ingick i denna studie.

Tabell I
SAMMANSTÄLLNING AV DE BEN SOM INGICK I STUDIEN.

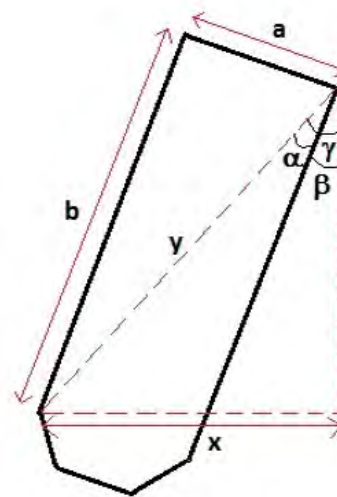
Ben	Ålder
TS1 Hö	ung
TS1 Vä	ung
TS2 Hö	ung
TS4 Vä	ung
TS5 Vä	ung
TS6 Hö	ung
TS6 Vä	ung
TS8 Hö	äldre

Innan utdragstesterna påbörjades gjordes ett flertal mätningar på benen. Dessa mätningar utfördes för att kunna designa en hållare som passar benbitarna.

III. METOD

A. Analys av μ CT-bilder

Utifrån μ CT-bilder tagna på benen mättes skruvimplantatets avvikande vinkel samt skruvens djup i benet. μ CT-bilderna



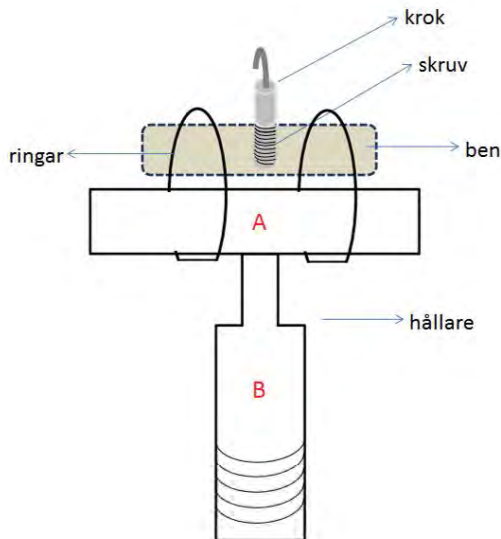
Figur 4. Vinkeln α beräknades fram med hjälp av $\tan \alpha = a/b$, vilket gav ett resultat att $\alpha = 23^\circ$. Sträckan x beräknades fram genom att studera μ CT-bilderna, där det var möjligt att se antalet bilder skruven var synlig på. Med hjälp av sträckan, x , och skruvens hypotenusa, y , beräknades vinkeln γ genom $\sin \gamma = x/y$. Vinkeln β beräknades därefter som $\gamma - \alpha$.

togs efter det att benen med respektive implantat opererades ut, men innan kapningen av benen genomfördes. Tibia skannades med nanoScan (Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary), med voxelstorleken $21 \mu\text{m}$. Energiinställningarna var satta på 65 kV och ett rampfilter användes. Bildrekonstruktion utfördes med programmet VivoQuant 1.22 (inviCRO, Boston, USA) [17]. För att ta fram den avvikande vinkeln hos skruven studerades μ CT-bilderna i två dimensioner och därefter användes metoden som beskrivs av illustrationen i Figur 4. Skruvens avvikande vinkel betecknas med β och definierar hur många grader skruven avviker från en vinkelrät position. Det vill säga vid $\beta = 0^\circ$ var skruven positionerad vinkelrätt mot benet.

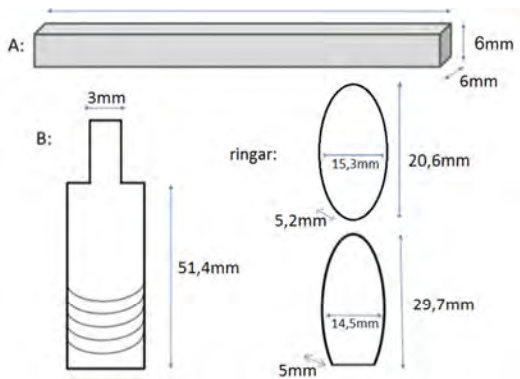
I programmet DataViewer (Skyscan, v. 1.4.3, Kontich, Belgium), analyserades skruvens djup i benet, där djupet definierades som antalet räfflor i skruven som var inkommerade i benet. I programmet byggdes en 3D-bild upp av respektive ben och ur denna 3D-bild var det möjligt att ta fram bilder ur frontal-, sagittal- samt transversalplanet. Genom att utgå från planbilder där hela skruven är synlig i längsled, gjordes en uppskattning av skruvens djup genom att antalet räfflor som fanns i benet räknades.

B. Design av hållare

För att utföra utdragstester på implantaten behövde en hållare designas för att passa benbitarna. Inspiration till designen hämtades från Erika Tudisco, Avdelningen för hållfasthetslära, och utdragstester genomförda av henne i en tidigare studie. Kriterier som skulle uppnås med hållaren var att den storleksmässigt skulle passa alla benbitar, hålla benbitarna på plats, hålla för den kraft som skulle krävas för att dra ut implantatet, samt passa i testmaskinen Instron 8511.20. Designen som togs fram illustreras i Figur 5 och Figur 6.



Figur 5. Design av hållare. Hållare och ringar är tillverkad i stål. Del A och B skruvades ihop och del B fästes i testmaskinens övre del. Kroken skruvades fast i implantaten och fästes i testmaskinens övre del. Ringarnas roll var att hålla benen på plats under hela utdragstestet.



Figur 6. Mått på hållarens alla delar. Bilden visar två olika ringtyper, en uppsättning ovala och en uppsättning ovala med tillplattad nederdel, som användes vid utdragstesterna.

För att testa den framtagna designen användes en prototyp i trä med längd som motsvarade en genomsnittlig benbit och med ett implantat inskruvat, identiskt med de som används i studien. Testerna visade att hållaren passade för storleken på prototypen och passade i testmaskinen, samt höll för utdragskraften.

Designen av hållaren fick genomgå några förändringar när utdragstesterna på benen skulle påbörjas. Benens form och skruvens avvikande vinkel i benet gjorde att det uppstod vissa problem med den framtagna designen. Då benens proximala ände var tjockare än den avkapade distala änden uppstod en lutning av benbiten när ringarna höll de båda benändarna på samma höjd samtidigt som benbiten utsattes för en lyftande kraft. Lutningen på benbiten i kombination med vinkeln på skruven innebar att utdragskraften inte skedde i linje med skruven, vilket därmed gjorde det svårt att utföra varje utdragstest på samma sätt. För att lösa problemet byttes den nedre delen



Figur 7. Slutlig version av hållaren. Del B byttes ut mot en aluminiumtråd som fästes i en klämma. Ringarna hölls samman med hjälp av en metalltråd för att inte glida i sär under utdragstesterna. Bilden togs under ett utav utdragstesterna.

av hållaren, se del B i Figur 5, mot en aluminiumtråd med diametern 0,6 mm. Aluminiumtråden virades tre varv runt del A, vilket gjorde tråden stark nog att klara av den kraft som mättes upp vid testerna på prototypen. Aluminiumtråden hölls på plats i den nedre delen av Instron 8511.20 med hjälp av en klämma. Bytet av del B till aluminiumtråd gjorde det möjligt att vinkla övre delen av hållaren, vilket kan ses i Figur 7 där del A lutar svagt ner åt vänster. Genom att del A kunde vinklas på detta sätt blev det möjligt att positionera in utdragskraften så att den kunde ske i linje med skruven. För att försäkra att ringarna inte kunde glida av benbitarna fästes en metalltråd runt om ringarna. Se Figur 7 för en bild på den nya hållaren.

C. Udragstest

Utdragstesterna på implantaten i tibia utfördes med Instron 8511.20 med en lastcell på 250 N och en MTS TestStar II controller (Canton, MA, USA). Lastcellen som användes hade en säkerhet på 0,5 %, vilket i detta fall innebar att noggrannheten i de uppmätta resultaten av kraften var $\pm 1,25$ N. Anledningen till att denna lastcell valdes berodde på att resultat från tidigare likvärdiga tester uppvisat brottkrafter som inte överstigit 180 N [3].

Ett dygn innan testerna genomfördes togs benen ur frysen på BMC (Biomedicinskt Centrum), och tilläts tina i kylen. Benen förflyttades på experimentdagen till BBL (Biomaterials and Biomechanics Laboratory, Avdelningen för Ortopedi) där de mekaniska testerna utfördes.

Hållaren skruvades fast i den nedre delen av Instron 8511.20. Uppställningen för testerna gick till på samma sätt för respektive ben. En krok skruvades fast i implantatet i tibia, varpå kroken hakades fast i den övre delen av testmaskinen. Tibia lades därefter på hållaren och ringarna hängdes på och kopplades samma med metalltråden. Till en

början användes de ovala ringarna med tillplattad nederdel, men efter tre utdragstester gick den ena sönder och då byttes dessa mot de ovala ringarna. Hållaren positionerades in så att kraften på benet var noll vid testets start och så att den dragande kraften gick i linje med skruvens riktning. Benbitarna utsattes för en förbelastning på 10 N, vilken hölls under tio sekunder, innan utdragstestet utfördes med en draghastighet på 1 mm/sek. Benen testades i nummerordning och med höger ben först i de fall både höger och vänster ben skulle testas.

Den pålagda kraften på implantaten under utdragstesterna dokumenterades tillsammans med förskjutningen som benet utsattes för under samma tid. Utifrån kraft-förskjutningskurvan bestämdes sedan brottkraften. Resultaten för brottkrafterna jämfördes med den kontrollgrupp som ingick i Agholme et al 2010, där implantaten fått sitta i under fyra veckor. De uppmätta brottkrafterna i studien varierade mellan 52–110 N [3].

De insamlade data över kraft och förskjutning plottades i en gemensam graf och utifrån denna beräknades sedan styvheten samt den totala energi som absorberats i den inväxta benvävnaden. Styvheten motsvarar lutningen på kurvan och den absorberade energin motsvarar integralen av kurvan [3] [7]. Styvheten bestämdes genom att en nedre och en övre punkt valdes ut i det linjära området på kurvan, varpå lutningen beräknades mellan de två punkterna. Den absorberade energin beräknades mellan den punkt där förbelastningen släpptes, upp till punkten för brottkraften. Samtliga beräkningar utfördes med hjälp av Matlab.

D. Statistik

Resultaten från utdragstesterna användes tillsammans med analyserna från μ CT-bilderna som underlag för att genomföra statistiska beräkningar. För de råttor som användes i den statistiska analysen undersöktes det om det fanns någon korrelation mellan brottkraften och skruvens avvikande vinkel, samt mellan brottkraften och skruvens djup. Det undersöktes även om det fanns någon korrelation mellan styvheten och den avvikande vinkeln på skruven, respektive den absorberade energin och den avvikande vinkeln. Korrelationskoefficienten, r , beräknades i de fyra olika fallen och dess signifikansnivå testades för att ett mått på samband skulle kunna tas fram. Korrelationskoefficienten, som kan anta värden mellan -1 och 1, togs fram i Excel. Ett värde nära absolutbeloppet ett visar på en stark korrelation medan ett värde nära noll säger att det inte finns någon korrelation. Signifikansnivån för korrelationskoefficienterna togs fram med hjälp av hypotestest och t-värdesmetoden. Hypotestestet som sattes upp var

$$H_0 : \rho = 0 \quad (1)$$

Därefter bildades teststorheten

$$T = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2)$$

där H_0 förkastades på en 95%-ig signifikansnivå om

$$|T| \geq t_{0,025}(n-2) \quad (3)$$

I detta fall var $n=6$, vilket gav $t_{0,025}(n-2) = 2,78$. [18]

IV. RESULTAT

A. Analys av μ CT-bilder

Resultaten från analysen av μ CT-bilderna presenteras i Tabell II. Resultaten som presenteras är antalet räfflor som var inkorporerade i benet samt den avvikande vinkeln β .

Tabell II
RESULTAT FRÅN ANALYSEN AV μ CT-BILDER.

Ben	Antal räfflor i benet	Avvikande vinkel, β
TS1 Hö	10	7,0°
TS1 Vä	9	4,7°
TS2 Hö	9	6,6°
TS4 Vä	9	5,5°
TS5 Vä	9	5,3°
TS6 Hö	8	7,7°
TS6 Vä	8,5	0,0°
TS8 Hö	8	12,2°

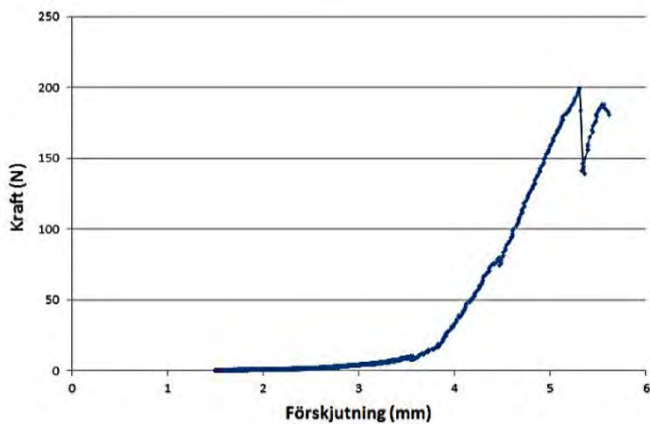
B. Utdragstest

Samtliga åtta rätt-tibia användes vid utdragstesterna på implantaten. Vid första testet, TS1 Hö, uppvisade kraftkurvan två toppar. Detta uppstod på grund av att ringarna flyttade på sig under utdragstestet, vilket orsakade en minskad kraft i förflytningsögonblicket. Kraft-förskjutningskurvan för TS1 Hö illustreras i Figur 8. Vid test på TS2 Hö gick en av ringarna sönder. Som konsekvens av detta fick dels TS2 Hö testas en andra gång för att kunna slutföra utdragstestet och dels fick ringarna bytas ut. Vid ett av utdragstesterna, TS6 Vä, översteg den uppmätta brottkraften 250 N, vilket var högre än lastcellens kapacitet. På grund av detta kunde inte den verkliga brottkraften läsas ut och benet uteslöts därmed ur de statistiska analyserna. Benen skulle belastas med en förbelastning på 10 N under tio sekunder. Detta fungerade bra under samtliga tester. Vid ett av testerna, TS6 Hö, var kraften inte nollställd vid testets start, utan mätningarna påbörjades vid 5,6 N.

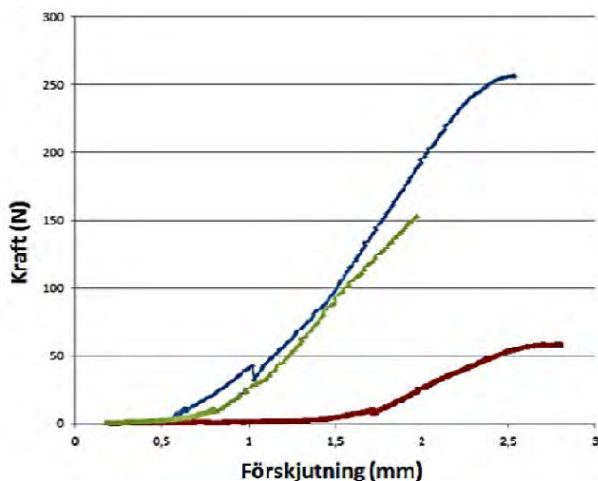
Brottkraften varierade mellan 153–256 N bland de yngre råttorna, men nådde endast upp till 58 N för den äldre råttan. Styvheten varierade mellan 126–18 N/mm bland de yngre råttorna. Även här återfanns det lägsta värdet hos den äldre råttan där styvheten beräknades till 55 N/mm. Den absorberade energin varierade mellan 88–223 Nmm bland de yngre råttorna, för den äldre råttan nådde den enbart upp till 41 Nmm. Resultaten från utdragstesterna presenteras i Figur 9 samt i Tabell III.

C. Statistik

Korrelationskoefficienten mellan brottkraft och vinkel beräknades till 0,44. Detta värde säger att det fanns en svagt positiv korrelation mellan kraften och vinkeln, det vill säga att ökade vinkeln så ökade kraften som krävdes för att dra ut implantatet. Korrelationskoefficienten testades sedan med hjälp av hypotestest och T-värdet beräknades till 0,98, vilket är mindre än $t_{0,025}(n-2) = 2,78$. H_0 kunde därför inte förkastas



Figur 8. Kraft-förskjutningskurva av TS1 Hö. Den maximala kraften vid detta test var 199 N, men direkt efter att denna kraft uppmätts flyttade sig den ena ringen, vilket visar sig som ett kraftfall i kurvan. Omkring 188 N avlägsnades implantatet från benet. Kraften var uppmätt i Newton och förskjutningen i millimeter.



Figur 9. Bilden illustrerar kraft-förskjutningskurvor. Den övre blå kurvan är TS6 Hö, som var det utdragstest som uppvisade högst brottkraft och den gröna kurvan i mitten är TS1 Vä, som var det test som uppvisade lägst brottkraft bland de unga råttorna. Den undre röda kurvan är TS8 Hö, det vill säga den äldre råttan. Kraften var uppmätt i Newton och förskjutningen i millimeter.

på signifikansnivån 0,05. Därefter beräknades korrelationskoefficienten för den brottkraften och skruvdjupet till -0,47. Detta värde säger att det fanns en svagt negativ korrelation mellan kraften och djupet, det vill säga att ökade djupet på skruven i benet så minskade kraften som krävdes för att dra ut implantatet. Ett hypotestest på detta värde gav ett T-värde på 1,06, vilket även det är mindre än 2,78. H_0 kunde därför inte förkastas på signifikansnivån 0,05. Slutligen så beräknades korrelationskoefficienterna för vinkeln och styvheten respektive vinkel och den absorberade energin. Korrelationskoefficienten för styvheten och vinkeln beräknades till 0,48 och T-värdet för detta beräknades till 1,09. Korrelationskoefficienten för den absorberade energin och vinkeln beräknades till 0,35 och T-värdet för detta beräknades till 0,74. Båda dessa T-

Tabell III

TABELLEN VISAR RESULTATEN FRÅN UTDRAGSTESTERNA, DET VILL SÄGA BROTTKRAFTEN SAMT DE BERÄKNADE RESULTATEN STYVHET OCH ABSORBERAD ENERGI.

Ben	Brottkraft (N)	Styvhet (N/mm)	Absorberad energi (Nmm)
TS1 Hö	199	128	151
TS1 Vä	153	135	89
TS2 Hö	191	136	135
TS4 Vä	235	146	208
TS5 Vä	239	160	178
TS6 Hö	257	183	224
TS6 Vä	-	-	-
TS8 Hö	58	55	41

värden är mindre än 2,78 och H_0 kunde därmed inte förkastas på signifikansnivån 0,05 i något av fallen. För beräkning av T-värden, se Bilaga A.

V. DISKUSSION

Hållaren genomgick några förändringar under studiens gång. Den design som ändringarna resulterade i gav en hållare som var flexibel för olika vinklar på skruven och som kunde anpassas efter benets form. Den slutliga versionen av hållaren var den som användes vid samtliga åtta utdragstesten. Att ta fram en hållare som var anpassningsbar på detta sätt var ett måste för att kunna utföra alla utdragstest med samma hållare, vilket i sin tur var ett krav för att kunna definiera metoden för rättmodellen. Under ett av utdragstesterna gick en utav ringarna sönder. Anledningen till att ringen gick sönder var att den var lödd precis vid den smalaste delen av ringen, vilket gjorde den extra känslig just där. Konsekvenserna av att ringen gick sönder var att TS2 Hö fick testas två gånger, vilket kan ha påverkat den uppmätta brottkraften i försök nummer två på detta ben. Detta togs inte i akt vid de statistiska beräkningarna då den uppmätta brottkraften var i rätt magnitud. I testerna som efterföljde så användes de ovala ringarna. De olika ringtyperna var tillverkade i samma material och inga resultat bör ha påverkats av detta byte. Då problemet med lödningen fångades upp tidigt kan detta undvikas i framtida studier.

Utdragstesterna på implantaten genomfördes överlag utan problem. Vid utdragstestet på TS1 Hö flyttade sig en av ringarna under testets gång. Den brottkraft som mättes upp när implantatet avlägsnades motsvarar på grund av detta inte den maximala kraften. Brottkraften för detta ben valdes till den högsta punkten på kurvan. Det är svårt att veta vad det kunde blivit för brottkraft om ringarna inte flyttat på sig och det går inte veta vad det skulle haft för påverkan på styvheten och den absorberade energin. Vid utdragstestet på TS6 Hö startades insamlingen av data vid 5,6 N, på grund av att benbiten inte positionerades in rätt innan förbelastningen lades på. Detta avvek från de förutbestämda kraven som skulle hållas, men bör inte ha påverkat brottkraften eller de beräkningar som utfördes efteråt. Vid testerna på TS6 Vä översteg brottkraften lastcellens mätningsskapacitet. Benet fick testas tre gånger, då skruven satt så hårt i benet att kroken drogs av skruven istället för att skruven drogs ur benet. Vid tredje och sista försöket

drogs implantatet ut. Anledningen till att denna skruv satt så hårt antas bero på att beninväxten mot skruven varit väldigt bra i detta ben. Skruvens placering i benet skilde sig från de övriga benen på det vis att den avvikande vinkeln β var noll. Inget statistiskt samband påvisades mellan den avvikande vinkeln och brottkraften och det går heller inte att avgöra om resultatet var slumpmässigt. Däremot kan mätresultaten ses som en antydning på att en liten vinkel bidrar till ett stabilare implantat. För att kunna ge mer säkerhet i denna hypotes bör fler utdragstester genomföras.

Resultaten över de uppmätta brottkrafterna i denna studie jämfördes med de i kontrollgruppen i Agholme et al, 2010. De två testerna liknar varandra, men skiljer sig åt när det kommer till tiden som implantatet fick sitta i, samt material och design av skruv. Studiernas likheter gjorde resultaten värda att jämföra och då resultaten från denna studie ligger inom samma magnitud som kontrollgruppens kan de anses som pålitliga.

Den lastcell som användes i studien visade sig vara otillräcklig vid utdragstestet på TS6 Vä. De antaganden som gjordes om förväntad brottkraft innan testerna påbörjades stämde inte överrens med de resultat som mättes upp i denna studie. Den troliga orsaken till att brottkraften blev så mycket högre i denna studie är att implantatet fick sitta i sex veckor istället för fyra, som var fallet i den studie som lade grunden till den förväntade brottkraften. Valet av lastcell var i detta fall ändå det rätta, då alternativet var att gå upp till en lastcell på 5000 N. Om en så stor lastcell hade valts hade noggrannhet sjunkit till ± 25 N, vilket inte hade varit rimligt i dessa mätningar.

Det var inte möjligt att statistiskt undersöka om beninväxten skiljde sig mellan de unga råttorna och den äldre råtten, på grund av att antalet äldre råttor i den här studien var för få. Den äldre råtten fick därmed uteslutas ur de statistiska beräkningarna. Däremot kunde det konstateras att brottkraften, styvheten och den absorberade energin var betydligt lägre för den äldre råtten jämfört med värdena bland de unga råttorna. Detta skulle kunna bero på en sämre beninväxt hos den äldre råtten.

Den rätta, vars implantat krävde en kraft större än 250 N för att dras ut, uteslöts även den ur de statistiska beräkningarna.

De statistiska analyserna bevisade inte att det fanns någon signifikant relation i de hypoteser som sattes upp, eftersom H_0 kunde förkastas i båda fallen. Däremot har hypoteserna inte motbevisats, vilket innebär att med tillgång till mer data skulle ett samband möjligen kunna påvisas. Inget samband kunde heller hittas mellan skruvens avvikande vinkel och styvheten respektive den absorberade energin, även här skulle resultaten kunna bli annorlunda om mer data inkluderades.

Utformningen av rättmodellen som denna studie resulterade i presenteras här. Råttor i samma åldersgrupp bör komma från samma uppfödare för att resultaten från utdragstesterna ska vara jämförbara. Implantaten ska placeras vinkelrätt i benet för att öka chanserna för en bättre beninväxt, det vill säga den avvikande vinkeln β ska vara noll. Implantatet bör också placeras så djupt in i benet som möjligt för att öka mängden benvävnad som har kontakt med implantatet. Råttorna bör leva med implantaten i sex veckors tid då resultaten från utdragstesterna visade att det är tillräckligt lång tid för att

benvävnad ska växa in mot implantatet. Utformningen av implantatet kan varieras för att testa olika förbättringsmöjligheter av beninväxten.

Vid utförandet av utdragstester ska den slutgiltiga versionen av den framtagna hållaren användas. Denna fungerade mycket bra under testerna och var anpassningsbar för samtliga ben som användes i studien. Innan start måste kraften på benet nollställas så att samtliga tester genomförs på ett likvärdigt och kontrollerat sätt. Implantaten ska utsättas för en förbelastning på 10 N under tio sekunders och utdragstestet ska sedan genomföras med en hastighet på 1 mm/sek. En lastcell som tål högre kraftpåverkan än 25 N rekommenderas för att kunna mäta den brottkraften på samtliga ben. Framförallt kan detta bli avgörande när tester med olika kombinationer av behandlingar och implantat påbörjas, då en förbättrad beninväxt kommer innebära att brottkraften ökar. Lämpligen kan en lastcell i storleksordningen 500 N väljas.

VI. SLUTSATSER

Resultaten från denna studie har varit goda och samtliga steg i rättmodellen har kunnat definieras. Slutsatsen är att den framtagna rättmodellen kan användas för fortskridande studier inom beninväxt mot implantat.

VII. HÅLLBAR UTVECKLING

Hållbar utveckling är ett område som ofta behandlas i dagens samhälle och som är viktigt att lägga fokus på vid utformning av nya produkter och tjänster. Då denna studie inkluderar väldigt små mängder material och resurser är det i grunden ett projekt som har en liten påverkan på miljön och ekonomin. Däremot finns det en del att ha i åtanke om fortsatta studier inom området ska utformas.

Då det ingår djurförsök för att kunna genomföra en studie som denna måste dessa planeras väl så att inga onödiga tester utförs och så att dessa inte inkluderar fler djur än nödvändigt. Det är viktigt att ställa krav på hur råttorna föds upp, så att behandlingen av dessa blir så bra som möjligt. Antalet djur och deras uppfödning måste utvärderas för att göra studien ekonomiskt hållbar och samtidigt ge djuren ett värdigt liv. Användandet av mediciner, till exempel bedövningsmedel eller sömnmedel vid operationstillfällena, bör ske kontrollerat och med minimalt spill till naturen.

Vissa krav bör ställas på produktionen av implantaten. Framförallt är det viktigt att inga miljöfarliga ämnen krävs vid produktionen eller inkluderas i implantatmaterialet. Utdragstesterna ska om möjligt genomföras så att implantaten kan återanvändas i fler tester. Då testmaskinen kräver ström och olja för att drivas är användandet av denna det som troligen har störst påverkan både på den ekonomiska hållbarheten och på miljön. Testerna bör därför i så stor utsträckning som möjligt genomföras vid ett och samma tillfälle för att hålla nere driften.

Resultaten från denna och framtida studier kommer förhoppningsvis leda till en förbättrad beninväxt mot implantaten, vilket i sin tur kommer leda till en förbättrad produktkvalitet och en längre överlevnad för implantatet.

VIII. EFTERORD

Tack till våra handledare Christina Perdikouri och Hanna Isaksson, Institutionen för Biomedicinsk Teknik, för all guidning och hjälp under vägens gång. Vi vill även rikta ett tack till Erika Tudisco, Avdelningen för hållfasthetslära, för hennes hjälp med designen av hållaren och vid uppstarten av utdragstesterna, samt Zivorad Zivkovic, Avdelningen för hållfasthetslära, för tillverkningen av hållaren. Vi vill även tacka Mea Pelkonen och Magnus Tägil, Avdelningen för ortopedi, Institutionen för kliniska vetenskaper, för information kring rätterna och utförandet av operationerna. Slutligen vill vi ge ett stort tack till Liz Tanner, besökande professor vid Avdelningen för ortopedi, för alla den hjälp vi fick under utdragstesten, vi hade inte klarat det utan hennes hjälp.

Arbetet med den här studien har genomförts på lika delat ansvar mellan de båda författarna Frida Falkvall och Emilia Öhr.

REFERENSER

- [1] O. Omar. Mechanisms of Osseointegration: Experimental Studies on Early Cellular and Molecular Events in vivo, *Department of Biomaterials, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Göteborg, Sweden*, 2010.
- [2] J.D. Bronzino and J.D. Enderle, *Introduction to Biomedical Engineering, Third Edition*. Academic Press, 2011.
- [3] F. Agholme, X. Li, H. Isaksson, H. Z. Ke, och P. Aspenberg. Sclerostin Antibody Treatment Enhances Metaphyseal Bone Healing in Rats, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 25, pp. 2412–2418, 2010.
- [4] A. Mallado-Valero, J. C. Ferrer-Garcia, J. Calvo-Catalá, och C. Labaig-Rueda. Implant treatment in patients with osteoporosis, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 15, pp. e52–e57, 2010.
- [5] F. H. Martini och M. Bartholomew, *Essentials of Anatomy and Physiology*. Pearson Education, 2013.
- [6] H. Kienapfel, C. Sprey, A. Wilke, och P. Griss. Implant fixation by bone ingrowth, *The Journal of Arthroplasty*, vol. 14, pp. 355–368, 1999.
- [7] W. Altenhof, C. Powell, A-M. Harte och R. Gaspar. An experimental investigation into the energy absorption and force/displacement characteristics of aluminum foam filled braided stainless steel tubes under quasistatic tensile loading conditions, *International Journal of Crashworthiness*, vol. 10, pp. 21–31, 2005.
- [8] D. Stanislaus, X. Yang, J.D. Liang, J. Wolfe, R.L. Cain, J.E. Onyia, N. Falla, P. Marder, J.P. Bidwell, S.W. Queener och J.M. Hock. In vivo regulation of apoptosis in metaphyseal trabecular bone of young rats by synthetic human parathyroid hormone (1-34) fragment, *Bone*, vol. 27, pp. 209–218, 2000.
- [9] V. Zampelis, M. Tägil, L. Lindgren, H. Isaksson, I. Atroshi och J-S. Wang. The effect of a biphasic injectable bone substitute on the interface strength in a rabbit knee prosthesis model, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, vol. 8, pp. 1–7, 2013.
- [10] R. P. Renz, A. Cunha, G. Wantowski, E. Blando and R. Hübler. Osseointegration Evaluation of Treated Surfaces of Titanium Implants Applying Tensile Pull Out Test, *Rev. Clín. Pesq. Odontol.*, vol. 3, pp. 149–157, 2007.
- [11] M. Tägil och P. Aspenberg. Cartilage Induction by Controlled Mechanical Stimulation In Vivo, *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 17, pp. 200–204, 1999.
- [12] R. Brånemark, L-O. Öhrnell, P. Nilsson och P. Thomsen. Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat, *Biomaterials*, vol. 18, pp. 969–978, 1997.
- [13] J. D. Bobyn, G. J. Stackpool, S. A. Hacking, M. Tanzer, och J. J. Krygier. Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial, *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 81-B, pp. 907–914, 1999.
- [14] D. Mihov och B. Katerska. Some Biocompatible Materials Used In Medical Practice, *Trakia Journal of Sciences*, vol. 8, pp. 119–125, 2010.
- [15] Hanna Isaksson, muntlig kommunikation, våren 2014.
- [16] Mea Pelkonen, muntlig kommunikation, våren 2014.
- [17] Christina Perdikouri, muntlig kommunikation, våren 2014.
- [18] L. Olbjer, *Experimentell och Industriell Statistik*. Lunds Tekniska Högskola, 2000.

BILAGA

Sambandet mellan avvikande vinkel och brottkraft. Korrelationskoefficient, $r : 0,44$. Teststorheten beräknas:

$$T = \frac{0,44\sqrt{6-2}}{\sqrt{1-0,44^2}} = 0,98 \quad (4)$$

Sambandet mellan skruvdjup och brottkraft. Korrelationskoefficient, $r : -0,47$. Teststorheten beräknas:

$$T = \frac{-0,47\sqrt{6-2}}{\sqrt{1-(-0,47)^2}} = -1,06 \quad (5)$$

Sambandet mellan avvikande vinkel och styvhet. Korrelationskoefficient, $r : 0,48$. Teststorheten beräknas:

$$T = \frac{0,48\sqrt{6-2}}{\sqrt{1-0,48^2}} = 1,09 \quad (6)$$

Sambandet mellan avvikande vinkel och absorberad energi. Korrelationskoefficient, $r : 0,35$. Teststorheten beräknas:

$$T = \frac{0,35\sqrt{6-2}}{\sqrt{1-0,35^2}} = 0,74 \quad (7)$$

Utveckling av databas för hantering och presentation av patientinformation inom sjukvården

James Waweru Nielsen (BME-11), Max Ålander (BME-11)

Sammanfattning—Idag finns det, på kärkliniken i Malmö, en träningstavla vars syfte är att ge personalen större överblick över patientens framsteg, samtidigt som patienten blir mer delaktig i sin egen vård. Tavlan uppfyller sitt syfte men medför även ett antal komplikationer.

För att hantera dessa problem digitaliserades träningstavlan. Tanken är att applikationen kommer finnas på en personlig, lättåtkomlig och digital patientplatta. Ofta räcker det inte bara med en applikation för att en produkt ska bli attraktiv och användbar. Applikationen kommer istället att bli en del av ett system där det även behövs en server med en databas samt en samlad patienttavla.

Databasen gör det lättare att lagra, bearbeta, sammanfatta och rapportera data som samlas in från patientplattorna. Den programmeras i MySQL och hanterar data om patienter, aktiviteter, hjälpmedel, sängplatser m.m. För att möjliggöra kommunikationen mellan patientplattan och servern skapas en webserver med hjälp av Apache. Genom webservern kan PHP-koder exekveras som sedan kan redigera databasens innehåll.

Den samlade patienttavlan erbjuder sedan ett effektivt sätt att presentera data överskådligt och begripligt. Den blir central vid de dagliga rondmöten som sker och prototypen visar vilken information som är mest väsentlig att visa. Systemet står idag utan skydd och för att det ska kunna användas i dagligt bruk på sjukhuset kommer det att krävas att databasen förses med väldigt högt säkerhetsskydd. När säkerhetsproblemen är lösta så är potentialen med detta system stora och kan i hög grad medföra stora förbättringar för såväl patient som personal.

I. INTRODUKTION

A. TräningstavlaTM

VID många tillfällen efter en operation eller svår sjukdom måste en patient ligga kvar ett antal dagar för att återhämta sig med vård och rehab. Patienten är ofta utmattad och förvirrad på grund av sitt tillstånd samtidigt som det kan ske missförstånd mellan den redan överbelastade personalen, speciellt vid skiftbyten. Det här leder till misstag som försämrar vårdkvaliteten och ökar vårdtiden. För att minska risken för dessa problem har träningstavlan utvecklats av Malina [1] och Sjölin [2] på Kärkliniken, SUS Malmö.

Träningstavlan (Figur 1) fungerar som en personlig informationstavla för mobilisering och träning i syfte att tydliggöra ordination för patient och all personal. Tavlan är placerad inne i patientens rum så att personal och patient lätt kan se och ta åt sig av informationen. Utseendemässigt är tavlan huvudsakligen en matris där kolumnerna beskriver aktiviteter som ordinerats, hjälpmedel som kan användas och distansen en aktivitet ska utföras över. Raderna visar veckodagar som dessa övningar

skall utföras. Varje ruta har ett antal dubbelsidiga magneter, gröna på ena sidan och röda på den andra, som representerar mängden träning som ordinerats. Ansvarig personal gör en ordination för ett antal dagar, därefter är tanken att patienten ska sköta sin träning och interagerar med tavlan på egen hand. Varje gång de utför en övning så vänder de på en magnet så att den blir grön.



Figur 1: Den analoga träningstavlan.

Idag används träningstavlan i huvudsak på Kärkliniken och till viss del på andra avdelningar. Den fungerar i stort sett bra och har haft en väldigt positiv inverkan på patientens inställning. Den har lett till att patienter blivit mer delaktiga och motiverade att engagera sig i sin egen vård, vilket i sin tur förkortar återhämtningstiden. Dessutom har den underlättat för sjukvårdspersonalen som får en bättre överblick och lättare kan följa upp patientens träning.

Även om träningstavlan fyller en funktion och ger positiva resultat så saknar den fortfarande funktioner som gör att den inte har spridit sig med utsträckning inom sjukvården. Utifrån sjukvårdspersonalens synvinkel blir träningstavlan i vissa fall ännu ett extra arbetsmoment som ökar arbetsbördan för den redan överbelastade personalen. Personalen får allt fler administrativa uppgifter. De måste nu ordna träningstavlan och ovanpå detta ska allt som görs dokumenteras. Träningstavlan storlek kan i vissa rum göra att det blir svårt att hitta en passande placering. Det påverkar även patienterna, som i många fall kan vara utmattade efter ingreppet de genomgått, då blir det ansträngande att ta sig från sängen för att interagera med tavlan. Principen med träningstavlan är bra, men det behövdes en bättre, smidigare lösning. Därför valde man att digitalisera träningstavlan.

Inlämnat den 3 juni 2014

E-mailadress: mte11jni@student.lu.se, mte11mal@student.lu.se

Teknisk handledare: Jimmy Johansson, MT/IT, SUS

Klinisk handledare: Martin Malina, Kärkliniken, SUS Malmö

B. Den digitala träningstavlan

Den digitala träningstavlan är en applikation för digitala surfplattor som motsvarar den analoga träningstavlan och dess funktioner. Tanken är att varje patientplats ska ha tillgång till en lättåtkomlig, portabel och digital patientplatta där denna applikation finns med. Applikationen har under början av 2014 utvecklats av Liljeberg [3] och är, funktionellt sett, i stort sätt färdig för användning.

Eftersom den analoga träningstavlan redan används på kärkliniken och en del andra avdelningar så förväntas den framtida implementeringen av patientplattan gå väldigt smidigt. Den kommer att innehålla alla funktioner som den analoga träningstavlan erbjuder och det kommer troligtvis även att finnas möjlighet att lägga till många fler applikationer.

Förhoppningarna på den digitala patientplattan är stora och det finns planer på att lägga till funktioner som gör att användaren genom patientplattan kan logga in och redigera direkt i journalsystemet. Det kommer i så fall att leda till att patientplattan kan samla flera arbetsmoment till ett och på så sätt minska arbetsbelastningen för sjukvårdspersonalen.

C. Syfte / Databas

Till en början var det här projektets syfte att hitta en metod för den digitala patientplattan att trådlöst kommunicera med och redigera i journalsystemet. Men redan tidigt, genom litteraturstudier och kontakt med kunnig personell, insåg vi att på grund av lagar och restriktioner kring kommunikation med journalsystemet, skulle det först krävas att det skapas en databas om denna kommunikation senare skall vara möjlig.

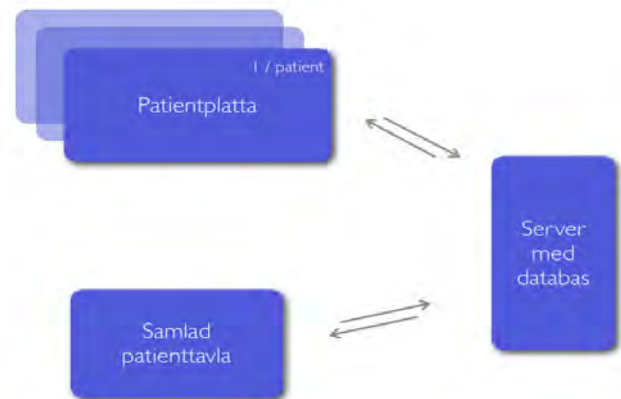
Den digitala patientplattan kommer att kunna fungera på egen hand, men det är troligen inte ett tillräckligt lyft från den analoga träningstavlan för att den ska vara värd att implementera. För att göra patientplattan mer attraktiv vill vi skapa ett system som kan samla och bearbeta data från alla patientplattorna. Vi tänker därför introducera en databas för att ta till vara på dessa fördelar. En databas kan hantera data på alla tänkbara sätt. Det går att lagra, hämta, sortera, analysera, sammanfatta och rapportera data på bara några få ögonblick. Det ger möjlighet att komma åt information från andra enheter, leta specifik information bland alla patienter och samma information behöver aldrig registreras två gånger.

Projektets mål blir att skapa en server med en databas som kan ta emot data från applikationen i den digitala patientplattan. Det skall även undersökas vilka krav som ställs för att servern ska kunna kommunicera med resten av sjukvårdens IT-system, bland annat journalsystem, genom en tjänsteplattform. Detta för att förbereda inför en framtida sammankoppling av systemen.

II. METOD

A. Planering och utvecklande

För att skapa en bättre bild av vilka behov som fanns, och vilka av dessa som skulle kunna genomföras, så var det viktigt att hitta personer med rätt kompetens. En av dessa personer var Johansson [4], som har kunskap inom IT-logistik för sjukvård. Tillsammans med honom och den grundläggande informationen om träningstavlan, så kunde en grov plan för kommunikation mellan olika enheter skapas (Figur 2). Med hjälp av den planen var det möjligt att bestämma vilka komponenter som var viktiga att börja med.



Figur 2: Kommunikation mellan enheter inom det interna systemet.

Varje patientplats, alltså varje sängplats, kommer att ha en enskild patientplatta. Dessa kommer var för sig att kommunicera med en central server som även innefattar en databas. Servern är navet i informationsflödet, och på den finns databasen som lagrar och bearbetar data som kommer in från patientplattorna. Systemet innehåller även en samlad patienttavla, vilket är en separat enhet som tar emot information från servern. Här presenteras de viktigaste data från patientplattorna på ett överskådligt och lättförståeligt vis. Patientplattorna är ett hjälpmedel som både patient och personal interagerar med, medan den samlade patienttavlan är ett verktyg för personalen. Det var inte planerat att tavlan skulle ingå i projektet, men den har en så pass stor betydelse för systemet att det inte går att utesluta den.

För att gå vidare med server, databas och trådlös kommunikation, som var de centrala frågorna i projektet, inleddes ett sökande efter en rådgivare med kompetens inom något eller förhoppningsvis flera av dessa områden. Den föreslagna experten [5] inom området hade dock ej möjligheten att diskutera med oss. Dennes synpunkt fördes vidare av Johansson [4] som berättade att sjukvårdens digitala infrastruktur är invecklad samtidigt som lagarna som reglerar dessa frågor är svårtolkade och restriktiva. På grund av dessa hinder tog projektet en annan väg och inriktades på att skapa en databas och ett användargränssnitt för en samlad patienttavla.

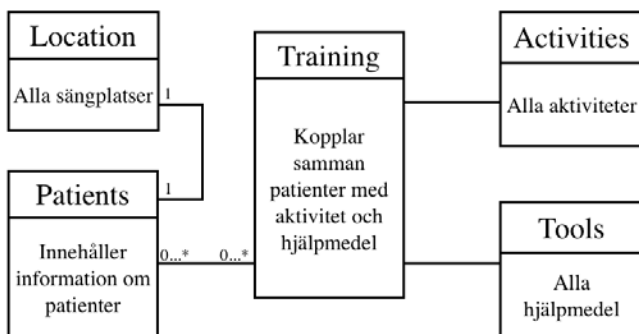
B. Databas

Inom utveckling av databaser finns det olika programvaror för konstruktion av webbservrar, databashantering samt programspråk för dessa. För att skapa en databas valdes en populär databashanterare som heter MySQL [6]. Fördelar med MySQL är att den är gratis, den har hög säkerhet och stor användarvänlighet. Den använder sig av det standardiserade språket för databaser, SQL. MySQL har till uppgift att lagra och hantera databaser. För att göra informationen som finns i databasen tillgänglig och redigerbar via internet installerades programpaketet XAMPP [7], där både MySQL och Apache HTTP-servrar ingår.

Apache [8] är en gratis programvara som gör det möjligt att skapa och upprätthålla en server där man kan utföra olika HTTP-tjänster. Apache skulle då spela nyckelrollen vid kommunikation mellan enheter och databasen via internet.

Innan databasprogrammeringen kunde påbörjas behövdes det en klar bild av hur den inkommande datan skulle sorteras samt lämpliga samband mellan den. Det skapades då en konceptuell datamodell [9] [10], genom ett objektdiagram (Figur 3), utifrån direktiven om hur applikationen fungerar och kunskapen om datatypen som skulle skickas.

En databas är uppbyggd av en eller flera tabeller vilket beskrivs genom objektdiagram i Figur 3. Första tabellen omfattar de olika sängplatserna på en avdelning, den andra är en patientlista med identitetinformation, den tredje innehåller en beskrivning av samtliga rehabiliteringsaktiviteter, och den fjärde listar olika hjälpmedel som patienter kan ha till olika aktiviteter. En femte tabell behövs för att sammankoppla de fyra sistnämnda tabeller och beskriver därmed patienters rehabiliteringsövningar.



Figur 3: Objektdiagram som beskriver den konceptuella modellen.

En notation ska finnas framför varje tabell för att beskriva sambandstypen mellan två tabeller, det vill säga hur många element av den ena tabellen kan kopplas ihop med element i den andra tabellen. Exempelvis har både “Patients” och “Training” notationen 0..* för att indikera att en patient i tabellen “Patients” kan associeras med flera olika övningar i “Training”. I sin tur kan en övning i “Training” associeras med många olika patienter i tabellen “Patients”. “Patients” och “Location” har dock sambandstypen ett-till-ett eftersom endast en patient kan ha en viss sängplats.

Varje tabell tilldelas en primärnyckel. Den finns för att skilja och sortera data från varandra. Primärnyckeln bestäms till ett eller flera attribut vars värden unikt definierar egenskaperna för varje rad. Den primära nyckeln måste bestå av värden som tillsammans inte kan dupliceras av någon annan rad i samma kolumn. Till exempel så ska det inte vara möjligt att ha flera patienter med samma ID.

En annan fördel med detta är att en tabell kan anknyttas till en annan genom att använda den ena tabellens primärnyckel som referensattribut i den andra. Referensattributet deklarerar då till en främmande nyckel och används som en hänvisning till en nyckel i en annan tabell. Vill man exempelvis hitta information om en viss patient i tabellen Training utnyttjas den främmande nyckeln, ID, som då är primärnyckeln i patienttabellen, för att hitta rätt bland patienterna.

Kodningen till databasen inleddes med att skapa en databas och tabeller där det definierades ingående parametrar samt vilken typ av data dessa ska lagras. Detta gjordes genom en terminalemulator med programmeringsspråket SQL. Det angavs en användare till databasen med administrativa privilegier och sedan skapades fem tabeller. Vid kodning av varje tabell bestämdes ett antal ingående kolumner samt namn på dem. Det definierades samtidigt ingångsparametrarnas förväntade datatyp och om en tabells kolumn får anta NULL-värde, det vill säga om kolumnen får vara tom efter inmatning av data. Sedan valdes primärnycklar till varje tabell. Från terminalemulatorn insattes exempeldata till tabellens rader för att kontrollera databasens funktionalitet.

C. PHP

Detta steg i metoden behandlar tillvägagångssätt att kommunicera med databasen utan att använda terminalemulatorn. För att patientplattorna och den samlade patienttavlan skall kunna skicka och hämta information från databasen är det nödvändigt att de kan ansluta och kommunicera med databasen via ett nätverk. Ett sätt att göra detta är att använda PHP-kodning. PHP [11] är ett språk som körs på webbservrar för att driva websidor eller för programmeringsändamål. En PHP-fil är då ett textdokument med PHP-kod som tolkas och körs av en webserver. Med hjälp av PHP kan man få tillgång till en databas och även redigera dess innehåll.

För att göra detta konfigurerades en webserver på värddatorn genom programmet Apache för att senare kunna exekvera PHP-filen. Därefter skrevs ett antal PHP-koder med olika funktioner för att hämta, lägga till eller på annat sätt redigera databasens innehåll. Gemensamt för samtliga koder var att de innehöll instruktioner för att öppna upp en förbindelse till databasen samt inloggningsuppgifter för databasens användare.

I första hand prövades att kommunicera med databasen direkt inom den lokala datorenheten. Det skapades en PHP-fil på värddatorn med funktionen att föra in exempeldata i databasen. Genom att sedan använda en HTTP-klient, i detta fall en webbläsare, skickades en förfrågan till Apache-webservern att exekvera PHP-filen. Detta gjordes genom att ange den lokala IP-adressen samt sökvägen till PHP-filen i webbläsarens adressfält.

Nästa fas av metoden undersöktes möjligheten att skicka information med hjälp av PHP till databasen inom samma nätverk från en annan enhet. För att göra detta skapades det i MySQL en så kallad superanvändare till databasen. En superanvändare har administrativa tillåtelser att redigera i databasen och dessutom att ansluta till databasen från vilken IP-adress som helst. PHP-filens instruktioner ändrades till att inkludera superanvändarens inloggningsuppgifter samt serverns IP-adress där mottagardatabasens ligger. Med detta gjort kördes PHP-filen via en webbläsare som vid första fallet.

Det uppstod en hel del problem med att få tillåtelse från nätverk. De två datornheterna som datan skulle skickas mellan kunde inte kommunicera med varandra över det nätverk som användes. En tillfällig lösning på detta problem skapades genom att sätta upp ett extern nätverk utifrån en smartphone där båda datorerna kopplades upp. Via denna nätverkslänk var det sedan möjligt att skicka datan.

D. Samlad patienttavla

Det finns många olika metoder att använda sig av när ett användargränssnitt ska tas fram. Följande modell [12] valdes då den hade tydliga steg som passade projektet:

- 1) Funktioner. Vilka ändamål ska systemet uppfylla?
- 2) Användare och uppgiftsanalys:
 - Vilka är användarna?
 - Vad vill användarna att systemet ska göra?
 - Hur skulle systemet passa in i användarnas normala arbetsschema?
 - Hur tekniskt kunniga är användarna och vilka liknande system använder användarna redan?
 - Vilket utseende och stil gillar användarna?
- 3) Prototyping. Skissa och skapa ett första utkast av systemet.

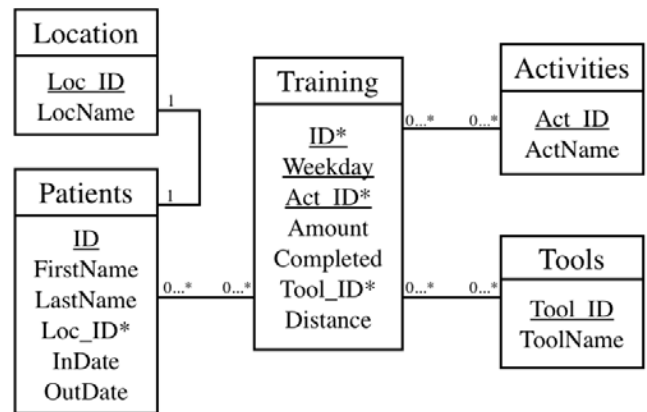
För att hitta användargränssnittets funktioner och användarnas preferenser skapades ett antal frågor som sjuksköterskor, undersköterskor, sjukgymnaster, dietister och läkare på Kärlkliniken i Malmö fick svara på (se bilaga "Frågor för samlad patienttavla").

Efteråt hölls en diskussion där personalen fick utveckla sina svar ytterligare samt möjlighet att lägga till synpunkter och ställa frågor. Samma process gjordes tillsammans med en av grundarna till träningstavlan [1]. Den efterföljande diskussionen utökades då Malina sitter på stor kunskap inom projektet och hade mycket att bidra med. Utifrån svaren på dessa frågorna och genom samarbete med Malina, kunde det allteftersom skapas en prototyp till en samlad patienttavla.

III. RESULTAT

A. Databasen

Databasen består av fem sammanhängande tabeller, vilket visas i ett objektdiagram (Figur 4). Figuren visar även vilka olika parametrar som de olika tabellerna kan lagra.



Figur 4: Objektdiagram som visar tabellerna, dess parametrar och förhållandet mellan tabeller. Förklaring av innehåll, understruket = Primärnyckel, * = Främmande nyckel.

Tabellen "Patients" innehåller alla patienter och viktiga parametrar om dessa. Om en ny patient blir inlagd på sjukhuset så läggs det till en ny rad, alltså ny patient.

"Activities" innehåller alla aktiviteter som går att ordnara, varje aktivitet tilldelas ett nummer alltså "Act_ID" för förenklad hantering. Vanligtvis så ändras inte storleken på tabellen då alla övningar som används ska finnas med i listan.

"Tools", som håller reda på hjälpmedel, och "Locations", som innehåller alla patientsängar, är uppbyggda på samma sätt som "Activities".

Tabellen "Training" som visas i Figur 4 visas även i Tabell I, vilket ger en inblick i hur tabellen lagrar data. "Training" kopplar samman information från de andra tabellerna samt ytterligare träningsinformation. Tabellen motsvarar då en översiktlig träningstavla som innehåller all information om vilka aktiviteter en eller flera patienter har utfört under en viss tid.

Tabell I: Tabell Training från databasen.

ID	Weekday	Act_ID	Amount	Completed	Tool_ID	Distance
9001260000	2014-05-11	1	10	2	3	-
8304220000	2014-05-11	4	2	0	1	20m
...						

B. PHP-funktioner

Ett antal koder har skapats i PHP. Här följer en kort förklaring av deras funktion.

- **AddPatient**

Lägger till en patient med följande parametrar: Personnummer, Förnamn, Efternamn, Sängplats, Inläggningsdatum. Om patienten som ska skapas har samma personnummer eller sängplats som någon annan patient har så utförs inte skapandet av ny patient.

- **AddTraining**

Lägger till en ny aktivitet för en patient ett visst datum med parametrarna: Personnummer, Veckodag, AktivitetsID, Repetitioner, Genomförda övningar, Hjälpmedel, Sträcka. Funktionen är beroende av att patienten, aktivitetsID och hjälpmedel redan finns i andra listor. Om dessa krav inte uppfylls så genomförs inte koden.

- **InsertCompleted**

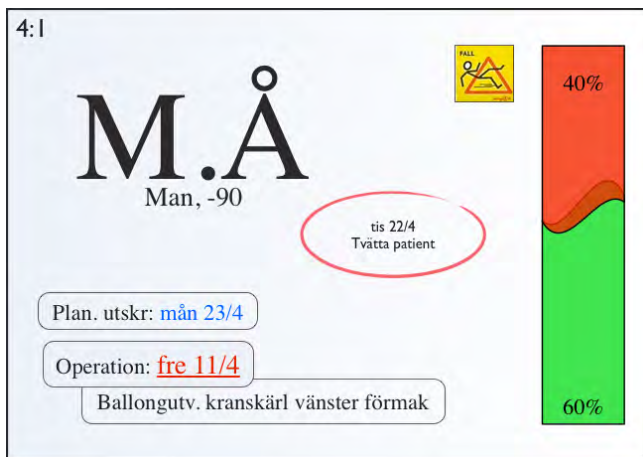
Uppdaterar genomförda övningar, i tabellen Training, varje gång en markering vänds på den digitala tavlan.

- **FetchInfo**

Här hämtas information som ska presenteras på den samlade patienttavlan. Data hämtas utifrån vilken sängplats patienten ligger i och de parametrar som hämtas är bland annat: Initialer, Födelseår, Mängd träning som är genomförd.

C. Samlad patienttavla

Figur 5 visar en prototyp på användargränssnittet för den samlade patienttavlan.



Figur 5: Prototyp av användargränssnitt för samlad patienttavla. Delbild för enskild patient.

Tavlan innehåller: Sängnummer, initialer och födelseår som visar patientens identitet och placering. Operationsdatum och några korta ord om operationens karaktär och eventuellt dess resultat. En färgskalad figur för alla dagens övningar där grön visar genomförda övningar och röd de som är kvar att genomföra. Varningar för patientspecifika problem, som undernäring eller fallrisk. Det finns även utrymme för påminnelser som är mer eller mindre akuta.

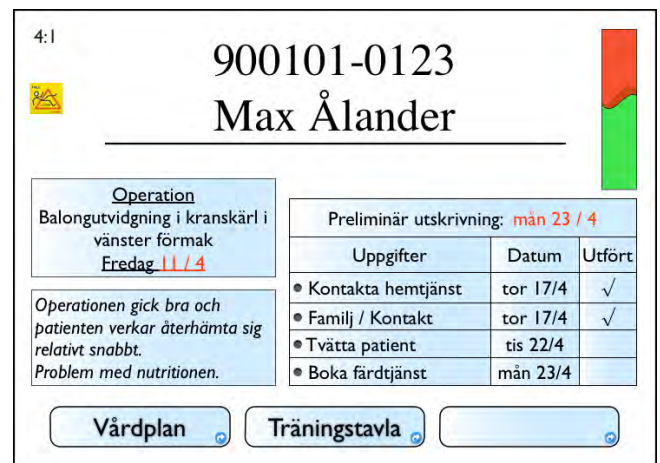
Patientinformationen som presenteras på tavlan ska ta hänsyn till patientdatalagens [14] riktlinjer om patientsäkerhet och bevaring av patientens integritet.



Figur 6: Helbild av prototyp för samlad patienttavla.

Figur 6 visar en modell av hur hela tavlan med alla patienter ser ut. Alla patienter på den lokala avdelningen ska visas. Varje patient får en ruta var, där rutorna har sorterats efter det rum eller säng där patienten ligger för att med enbart en snabb blick på tavlan kunna hitta till rätt rum.

Tavlan ska visa kortfattad viktig information på ett tydligt sätt så att man genom en snabb blick får reda på det mest väsentliga. Genom att interagera med tavlan och välja en patients ruta kommer man vidare till mer specifik information som bland annat innefattar fullständig vårdplan, träningstavla, checklista etc, vilket visas i Figur 7.



Figur 7: Mer information om specifik patient.

IV. DISKUSSION

A. Databas

Databasen tillåter att tabellen Training innehåller utförlig historik om flera olika patienter och övningar de har utfört. Det blir mycket enkelt att söka specifikt vad en patient gjort under en viss dag, eller vilka dagar det utfördes en viss aktivitet av en patient. Utifrån data från Training kan man dessutom enkelt utforma en översiktlig metod för att övervaka en patients framsteg under en bestämd period. Patientuppföljning som denna metoden kan ha stor inverkan i hur sjukgymnaster arbetar och sätter upp olika rehabiliteringsövningar för olika patienter. Med en tillräckligt stor datamängd kan man utföra en analys av olika övningskombinationer och återhämtningstid för att hitta en optimal rehabiliteringsrutin för patienter. Den stora mängden data kommer även att locka andra forskare som kommer att kunna använda sig av den för nya framsteg och bättre hjälpmedel inom vården.

B. Säkerhet och problem

Under en stor del av projektet var det svårt att komma vidare på grund av de kommunikationsproblem som uppstod vid överföring av data mellan två datorer. Detta berodde på att nätverket som data skulle skickas över var begränsat. Vid implementering av systemet blir det då viktigt att nätverksinställningarnas konfigurering tillåter informationsöverföring mellan enheterna inom den lokala nätverket.

Med tanke på det känsliga innehållet som databasen behandlar måste säkerhetsaspekten tas på fullaste allvar. Vår databas har för tillfället knappt någon säkerhet då vi saknade både tid och kunskap inom området för att genomföra en säkerhetsförbättring. Vi kan däremot diskutera och spekulera i vad som kan behövas.

För att data som skickas till databasen inte ska kunna manipuleras måste kopplingen till databasen säkras. Lösenordet till databasen samt patientinformationen i PHP-filen bör inte vara i klartext utan krypterat eller helt och hållet inte inkluderas i PHP-filen utan i en separat fil (s.k. include-fil).

Värddatorn med databasen ska förses med en välkonfigurerad brandvägg för att skydda mot bedrifter från programvaror och uppkopplingen till MySQL ska ske endast via en säker SSL-krypterad uppkoppling. Lösenordet till databasen ska vara krypterat och användarprivilegier ska vara väldefinierade för patientplattformarna.

För att utöka säkerheten är det viktigt att säkerställa vilka personer som har åtkomst till systemet. Vi tror att man kan använda sig av ett system som redan används i stor utsträckning på SUS och andra sjukhus, SITHS-kortet. Det är en tvåkomponentsidentifiering med ett ID-kort, som har både magnetremsa och RFID, som första autentisering och en PIN-kod som den andra. Det är redan ett krav för många andra autentiseringar inom sjukvården och vi tror att det även kommer att behövas för patientplattformarna.

Man måste också förebygga för händelser där informationen kan förloras från värddatorn till följd av strömavbrott eller en katastrofhändelse där hårddisken råkar ut för irreversibel skada.

Ett eventuellt problem att ha i åtanke är att allteftersom tabellen fylls på med fler och fler patienter kommer det att med tiden krävas större processorkraft av värddatorn för att söka igenom alla patienter. Det är därför viktigt att redan från början utveckla ett system som är gjort för att expandera.

C. Samlad patienttavla

Det är viktigt att tavlan är interaktiv. Den ska till en början bara visa relevant information på ett tydligt sätt så att man genom en snabb blick får reda på det mest väsentliga. Eftersom personalen ska ha rondmöten kring tavlan är det även bra att ha möjlighet att komma åt mer information. Då är det nödvändigt att det genom går att bläddra sig vidare för mer information om en specifik patient.

Den samlade patienttavlan finns för att underlätta för sjukvårdspersonalen i en viss avdelningen och är därför främst relevant för dem. Tanken är då att tavlan ska vara tillgänglig för bara avdelningens personal och ska finnas i en rymlig och synlig plats där de kan samlas och diskutera om patientens vård.

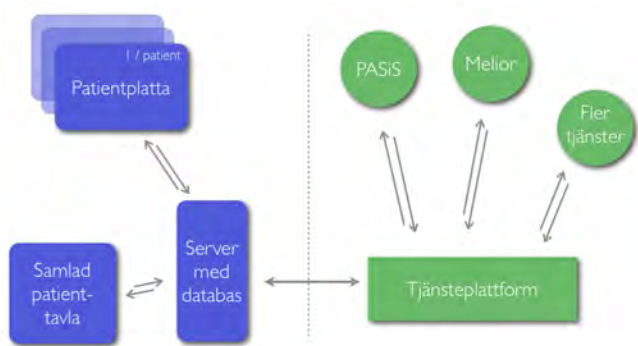
Initialer visar patientens identitet och födelseåret stärker patientens identitet ytterligare. Att välja initialer och födelseår istället för fullt namn och personnummer var ett aktivt val. Tavlan sitter på en öppen plats och att skriva ut patientens fulla uppgifter skulle kunna avslöja patientens sjukhusvistelse för obehöriga personer och på så sätt skapa en besvärande situation för patienten och skada integriteten.

Typ av operation och vilket datum den ska eller har utförts ger en bra uppfattning om patientens tillstånd. Varningar av olika slag, t.ex. risk för fall eller undernäring, kan med fördel visas direkt då de är tillstånd som personalen alltid måste känna till och vara uppmärksamma på.

En vårdplan, eller en del av den, är något av det viktigaste att ha med på en översiktlig patienttavla. Den visar vad patienten ska göra de närmaste dagarna. Genom att ha med vårdplanen på den samlade patienttavlan kan personalen snabbt se vad som ska göras idag och på så sätt planera i förväg. Personalen har stor användning av vårdplanen när de håller sina dagliga möten. Här ingår även en checklista på viktiga uppgifter som måste förberedas inför en patients hemgång. Inom vårdplanen försöker man komma fram till ett preliminärt utskrivningsdatum så att både patient, personal och även anhöriga har ett datum att sikta mot. Vetskapen om att en patient ska bli utskriven motiverar alla involverade parter att jobba hårdare för att uppnå detta mål. Det gynnar alla parter att patienten tillfrisknar och blir utskriven så snabbt som möjligt.

Det är viktigt att genom hela processen i skapandet av ett användargränssnitt komma ihåg vad syftet med det är. Det är för att tydliggöra och förenkla arbetet för personalen. Därför är det väldigt viktigt att hela tiden kommunicera med personal och patient så att de får vara delaktiga i utformningen. Den layout som vi presenterar är fortfarande bara en prototyp och det kommer att krävas många justeringar för att den blir färdig.

Just nu så är vårt system med patientplattor, databas och samlad patienttavla tänkt att vara helt fristående. Förhoppningen är att systemet i framtiden kommer att vara en del av sjukhusets digitala infrastruktur 8. Det finns då möjlighet att hämta patientdata från PASiS, som innehåller patienters administrativa uppgifter, istället för att det ska matas in av användaren. Liknande möjligheter finns för många fler system. Det största målet som är kvar är att få åtkomst till sjukhusets journalsystem direkt från patientplattan. För tillfället så undersöker man, på IT/MT på SUS, möjligheterna att externt kunna extrahera data från journalsystemet och nästa steg blir att undersöka hur man bör göra för att lägga in data från extern enhet. Det skulle i så fall vara möjligt att koppla upp sig mot sjukhusets tjänsteplattform. Det är en central enhet i sjukhusets digitala infrastruktur som ser till att integrationen mellan olika system underlättas. Det är som vi har beskrivit många hinder att ta sig förbi innan detta kan bli en verklighet, men vi är på god väg framåt!



Figur 8: Kommunikation mellan vårt system och sjukhusets digitala infrastruktur.

V. HÅLLBAR UTVECKLING

Enligt Brundtlandskommissionens ursprungliga definition från 1987 är hållbar utveckling ”En utveckling som tillfredsställer dagens behov utan att äventyra kommande generationers möjligheter att tillfredsställa sina behov”. Databasen uppfyller sitt ändamål genom att tillhandahålla ett smidigt sätt att lagra, bearbeta och uppvisa patientinformation. Databasen är dessutom skapad så att den är lätt att förändra och bygga vidare på för att kompensera för eventuella förändringar som kan uppkomma i applikationen, sjukvårdssystemet och framtida patienter.

Databasen kommer att medföra en minskad pappersförbrukning eftersom personalen nu kan göra sina anteckningar genom patientplattan. Det bör dock ordnas så att patientplattorna samt värddatorn med databasen är uppbyggda av hållbar, energieffektiv elektronik som inte skrotas tidigt och tas om hand på lämpligt vis när de ska ersättas.

Utifrån ett socialt perspektiv så medför databasen tillsammans med patientplattorna en bättre och mer interaktiv sjukhusvistelse och snabbare återhämtningstid vilket leder till att patienter kan återinföras i samhället snabbare.

VI. SLUTSATSER

En fungerande databas med alla de grunder i informationshantering som behövs har skapats med hjälp av MySQL. Det finns fortfarande mycket kvar att göra speciellt när det gäller säkerhet då det är väldigt känslig patientinformation som hanteras. Layouten för den samlade patienttavlan visar hur det är möjligt att presentera informationen i databasen på ett överskådligt vis. Möjligheterna för detta system är mycket stora, speciellt genom att kunna koppla upp sig mot journalsystemet.

VII. EFTERORD

Tack till Martin Malina och Ingela Sjölin som skapat träningstavlan. Tack till Anton Liljeborg som skapat applikationen för träningstavlan. Tack till Jimmy Johansson som har hjälpt oss att genomföra det här projektet. Tack till Björn som ovetande ledde oss till MySQL.

Projektet har i stort sett genomförts tillsammans. Allt arbete med användargränssnitt för samlad patienttavla och PHP-kod har gjorts av Max. Arbetet med Apache och serverkommunikation har James stått för.

REFERENSER

- [1] M. Malina, Kärlkirurg & fd. klinikchef på Kärlkliniken på SUS Malmö, Personlig kommunikation, våren 2014.
- [2] I. Sjölin, Sjukgymnast på SUS Malmö, Personlig kommunikation, våren 2014.
- [3] A. Liljeborg, Programmerare på TGA Malmö, Personlig kommunikation, våren 2014.
- [4] J. Johansson, FoUU inom IT/MT på SUS, Personlig kommunikation, våren 2014.
- [5] B. Magnusson, Professor i datavetenskap på LTH Lund, Personlig kommunikation, våren 2014.
- [6] (2014, Maj 13). MySQL [Online]. Available: <http://www.mysql.com>.
- [7] (2014, Maj 13). XAMPP [Online]. Available: <http://www.apachefriends.org>.
- [8] (2014, Maj 13). Apache [Online]. Available: <http://httpd.apache.org>.
- [9] (2014, Maj 23). En webbkurs om databaser [Online]. Available: <http://www.databasteknik.se/webbkursen/>.
- [10] (2014, Maj 23). EDA216 Database Technology [Online]. Available: <http://cs.lth.se/english/course/eda216-database-technology/>.
- [11] (2014, Maj 13). PHP [Online]. Available: <http://se1.php.net/>.
- [12] W. Lauren, ”6 Tips for Designing an Optimal User Interface for Your Digital Event”, *INXPO.*, Retrieved 17 Mars 2014.
- [13] P. Holm, Universitetslektor i databashantering på LTH Lund, Personlig kommunikation, våren 2014.
- [14] (2014, Maj 13). PatientDataLagen [Online]. Available: <http://www.notisum.se/rnp/sls/lag/20080355.htm>.

BILAGA

A. Frågor för samlad patienttavla

- 1) Vad har ni för system för översikt av patienter idag?
På kärllkliniken i Malmö använder man idag whiteboard-tavlor med samlad information om patienten. De är uppbyggda så att varje patient har en hel rad var. I varje kolumn innehåller specifik information som initialer, sjukdom, operationsdatum m.m.
- 2) Hur fungerar dagens system?
Dagens system används inte alls. Det är utvecklat så att det ska uppfylla vissa krav som ställts i högre instanser men tavlans användargränssnitt är inte genomtänkt och

duger inte för att använda på kärkliniken. Tavlan sitter även dåligt placerad vilket gör det svårt att interagera och ha rondmöten.

3) Vilken information vill du ha översiktligt?

- Initialer och födelseår (Stärka att namn och personnummer hör ihop)
- Säng (Rum är underförstått från sängrummet)
- Sammanfattande ord för tillstånd / operation
- Operationsdatum
- Rehabstatus, hur mycket av träningen som är genomförd (visar bara dagens träning)
- Vårdplan (hur ser schemat ut för patienten, röntgen, m.m.) Kan man ha denna informationen undàngömd för att sedan kunna visa den.
- Preliminärt utskrivningsdatum
- Planering inför hemgång, checklista
- Varningar (är patienten extra känslig för vissa saker, fallrisk, undernäring osv.)
- Möjlighet att genom den samlade patienttavlan kunna se varje enskild patients träningstavla.
- Ska tavlan gå att interagera med eller bara vara en skärm som updateras automatiskt?
- Det ska gå att interagera med tavlan då är det fördel med touchskärm. Rondmöten kommer att ske vid denna tavla och då är det viktigt att kunna ändra i tavlan.

Utveckling av provtagningsutrustning för luftburna bakterier i operationssalar

Anders Björn (BME-11), Anna Olsson (BME-11)

Sammanfattning—Postoperativa infektioner orsakar mycket lidande samt leder till längre vårdtid och ökade kostnader. I takt med att multiresistenta bakterier blir allt vanligare behöver sjukvården fokusera på att förhindra infektioner. Ultraren luft genom ventilationen i operationssalarna är viktigt för att förebygga postoperativa infektioner. För att utvärdera om ventilationssystemet skapar tillräckligt ren luft vid operationssåret behöver bakteriehalten mätas på ett standardiserat sätt utan att störa operationsförloppet.

Syftet med detta arbete var att utvärdera och förbättra mätmetodik för luftkvalitetskontroll. Arbetet har fokuserat på slit-samplers, ett vanligt mätinstrument för att mäta bakteriehalten i operationssalar. En pilotstudie genomfördes för att studera olika insugningssystemens påverkan på antalet detekterade bakteriekolonier. Dessutom påbörjades ombyggnad av en slit-sampler för att förbättra styrningen. Motor och elektronik byttes ut för att möjliggöra kontroll via dator.

Det visade sig att valet av insugningssystem signifikant påverkar hur många bakteriekolonier som detekteras. Upp till 76% av alla partiklar med kolonibildande bakterier försvann beroende på val av insugningslösning. Detta medför att det är avgörande att ta hänsyn till partikelförluster i insugningssystemet för att kunna dra korrekta slutsatser av utförda mätningar.

I. INTRODUKTION

LUFTEN överallt innehåller olika mängd bioaerosoler. Aerosoler innebär svävande partiklar i storleksordningen 0.001-100 μm spridda i gas, och bioaerosoler är aerosoler med biologiskt innehåll. Dessa bioaerosoler innehåller någon organisk komponent såsom bakterier, virus, allergener, växtfiber etc. Alla växter och djur är källor till bioaerosoler som avges genom exempelvis havet, rörelse eller vind. Dessa bioaerosoler kan orsaka hälsoproblem såsom infektioner eller allergiska reaktioner [1].

Av alla aerosolpartiklar som bär bakterier är det maximalt 10% av bakterierna som är odlingsbara, det vill säga bakterier som växer till under inkubering. Dessa kallas ”colony forming unit”(CFU). Det storleksspann inom vilket bakteriebärande partiklar förväntas finnas är mellan 1-10 μm [2].

A. Antibiotikaresistens, vårdrelaterade infektioner och hållbar utveckling

Inom vården och andra miljöer där det vistas mycket folk på liten yta är risken större för att bakterier och infektioner sprids. Om personen som utsätts för smittoämne har försämrat

immunförsvar, exempelvis som följd av en operation, ökar risken för infektioner. Om infektionerna är orsakade av resistenta bakterier kan de bli svåra och ibland omöjliga att bota [3].

Den ökande förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier utgör ett stort hot mot patientsäkerheten redan idag och riskerar att utgöra ett ännu större hot i framtiden [4]. För att uppnå en hållbar utveckling behöver sjukvården hitta nya sätt att minska vårdrelaterade infektioner. Om bakteriehalten i vårdmiljön minskas blir samtidigt risken att smittas lägre. För att kunna utvärdera hur effektiva insatta åtgärder är behöver bakteriehalten kunna mätas på ett tillförlitligt sätt [5].

I en rapport publicerad av WHO ifrån 2014-04-30 beskrivs bland annat hur *Staphylococcus aureus*, som är en vanlig orsak till vårdrelaterade infektioner, i vissa regioner rapporterats vara resistent mot antibiotika i uppemot 60% av fallen [6].

En vårdrelaterad infektion eller som det tidigare kallats sjukhusinfektion [4] definieras enligt Socialstyrelsen som ”varje infektionstillstånd som drabbar patienter till följd av sjukhusvistelse eller behandling i öppen vård, oavsett om det sjukdomsframkallande ämnet tillförts i samband med vården eller härrör från patienten själv, samt oavsett om infektionstillståndet yppas under eller efter vården. Med sjukhusinfektion avses även infektionstillstånd som personal ådragit sig till följd av arbete” [7].

Vid ungefär 7% av alla operationer uppkommer en postoperativ sårintektion [8]. Förekomsten av vårdrelaterade infektioner varierar mellan olika patientgrupper beroende på ålder, sjukdomshistoria och vårdinsats. Vårdrelaterade infektioner ökar kostnaderna för vården och förlänger i många fall vårdtiden för drabbade patienter. Det beräknas att vårdkostnaderna för en patient ökar 3,6 gånger i de fall en vårdrelaterad infektion förekommer. En studie ifrån USA visar att av de patienter som dör i samband med vårdrelaterade infektioner bedöms i 0,9% av fallen att infektionen är huvudorsaken till dödsfallet och i 2,7% av fallen bedöms den vårdrelaterade infektionen som en bidragande dödsorsak [9].

Vårdrelaterade infektioner delas in i exogena och endogena infektioner. Endogena infektioner orsakas av mikroorganismer som finns i patientens normala bakterieflora. Sekundär endogen infektionen är en variant av endogen infektion som uppkommer av mikroorganismer som tidigare under sjukhusvistelsen eller från tidigare vårdkontakt överförts till patienten och som därför finns i patientens normalflora vid smittotillfället. En exogen vårdrelaterad infektion orsakas av mikroorganismer som i samband med smittotillfället överförts till patienten från en extern smittokälla. De vårdrelaterade infektionerna förekommer som epidemiska och endemiska. Färre än 5% av de vårdrelaterade infektionerna uppkommer som utbrott

Inlämnat den 15 maj 2014

E mejladress: (mte11abj@student.lu.se, mte11aol@student.lu.se.)

Teknisk handledare: Jakob Löndahl, institutionen för ergonomi och aerosteknologi, Lunds Tekniska Högskola.

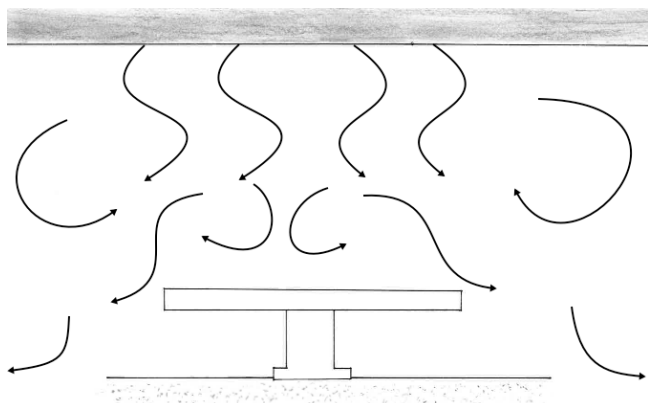
Klinisk handledare: Per-Anders Larsson, forskningschef vid Helsingborgs lasarett.

orsakade av en bakteriestam med gemensam ursprungskälla. Dessa sprids snabbt till många patienter för att senare ofta även spridas mellan patienter och klassas som epidemiska. En klar majoritet av de vårdrelaterade infektionerna är istället endemiska, vilket innebär att enstaka patienter insjuknar utan andra samband än riskfaktorer som exempelvis operation, intensivvård eller katetanvändning [7].

Det är svårt att hitta uppskattningar av hur stora kostnader som postoperativa sårinfektioner orsakar. En stor studie som gjordes i Europa 2004 ger en fingervisning om i vilket intervall kostnaderna rör sig. Varje postoperativ sårinfektion orsakar en förlängd sjukhusvistelse med i genomsnitt 9,8 dagar. Studien visar att varje dygn på sjukhuset kostar ungefär 3000 SEK. I hela Europa leder detta till en årlig kostnad på uppemot 170 miljarder SEK [10].

B. Luftflöde i operationsrum

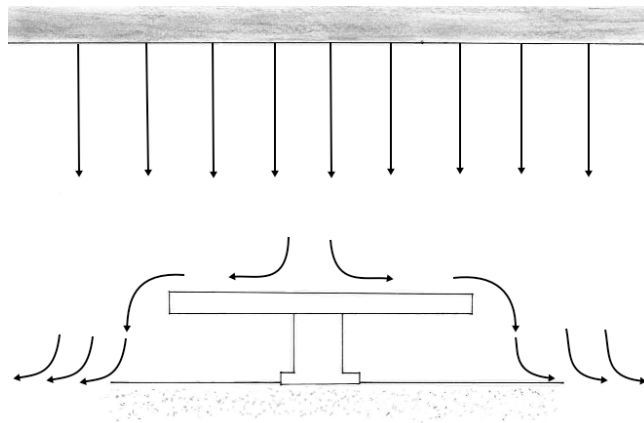
I operationsrum förekommer vanligtvis två olika ventilationsstrategier: dels turbulent omblandande luftflöde och dels laminärt flöde. Turbulent flöde avser att blanda den befintliga luften med den rena tilluften så att bakteriekoncentrationen späds ut. Bakteriekoncentrationen blir då lika stor i hela rummet, och ett högre luftflöde ger renare luft, se Figur 1.



Figur 1. Skiss över hur turbulent omblandande luftflöde fungerar.

Det finns även en metod med laminärt flöde, där tanken är att ren luft ska strömma laminärt från ventilationsöppningen i taket ner över patienten, så att all luft som träffar patienten är ren och så att kontaminerad luft som kommer utifrån den rena zonen förhindras att komma in, se Figur 2. Det är dock svårt att uppnå laminärt flöde eftersom personalen med sina rörelser blandar luften, och även värmeskillnader i rummet som uppkommer av bland annat lampor påverkar luftflödet. För att kompensera för dessa störningar i luftflödet måste volymflödet höjas [7].

En ny teknik för ventilation i operationssalar använder undertempererad luft för att få ett effektivare laminärt flöde. Därmed krävs ett lägre luftflöde för att uppnå samma renhetsgrad. Möjligheten att minska luftflödet gör att energi kan sparas, vilket kan vara ett led i sjukvårdens arbete för hållbar utveckling [11].



Figur 2. Skiss över hur laminärt luftflöde fungerar.

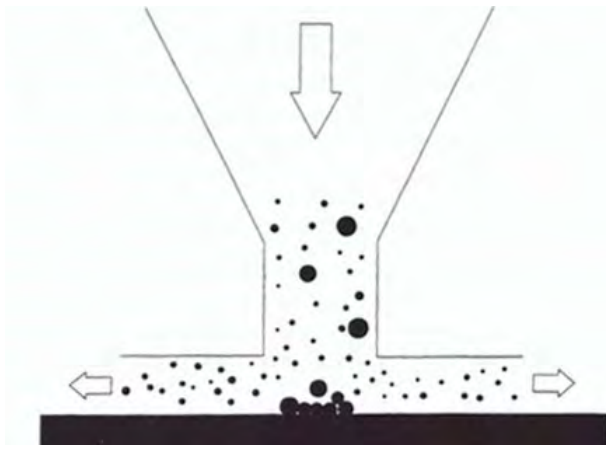
För operationssalar finns krav på så kallad ultraren luft. För implantations- och ledkirurgi är kravet på renhet $< 5 CFU/m^3$ luft. För allmänkirurgi gäller $< 50 CFU/m^3$ luft och för övrig kirurgi $< 100 CFU/m^3$ luft [12].

För att få luften som strömmar in i salen helt ren används vanligtvis "High Efficiency Particulate Air filter" (HEPA) eller "Ultra Low Particulate Air filter" (ULPA). Luften som passerat ett sådant filter anses vara helt rent från partiklar, så att alla registrerade CFU vid en mätning anses komma ifrån källor i rummet och inte via ventilationsluften [8].

C. Mätmetoder för bestämning av bakteriehalter

För att mäta bakteriehalten i luften finns olika metoder. Följande två rekommenderas enligt Swedish Standards Institute (SIS): filtrering och impaktion. Filtrering innebär att luft flödar genom ett gelatinfiltret, där bakteriebärande partiklar fastnar. Filtret flyttas över till en agarplatta och inkuberas, därefter räknas antalet bakteriekolonier som uppkommit. En agarplatta är ett näringsrikt medium som främjar bakterietillväxt. De främsta nackdelarna med filtrering är att det kan vara svårt att odla bakterierna som fastnat i filtret, och att filtren lätt går sönder.

Impaktion innebär att partiklar på grund av sitt inertmoment avviker från luftströmmen då denna plötsligt ändrar riktning. Impaktion uppnås vanligen genom att luft flödar genom en smal öppning, bakom vilken det finns ett hinder. I fall då en slit-sampler används utgörs hindret vanligtvis av en agarplatta. När luftströmmen passerar öppningen och gör en skarp sväng kommer de större partiklarna att impakteras på agarplattan, medan mindre partiklar följer med luftströmmen ut, se Figur 3 [7]. Vilken storlek på partiklar som kommer att impakteras beror på vilken storlek öppningen har samt luftflödet. Det finns en viss cutoff size som kan beräknas, se Ekvation 1. I det ideala fallet så skulle alla partiklar som är mindre än cutoff size följa med luftflödet ut, medan alla partiklar som är större impakteras. Dock kommer alltid några partiklar som är mindre att fastna och några större att försvinna med ut [13]. Agarplattan med de bakteriebärande partiklarna kommer sedan att inkuberas, och antalet bakteriekolonier som uppstått räknas.



Figur 3. Skiss över hur en impaktor fungerar [14].

Sedimentering är en tredje metod, men den rekommenderas inte enligt SIS. Sedimentering bygger på att bakterierna i luften passivt får sedimentera ner i öppna agarplattor. Detta är en okomplicerad metod som i viss mån efterliknar hur bakteriebärande partiklar landar i exempelvis öppna sår. Denna metod kan dock enbart användas i rum utan höga luftflöden och det går inte att relatera antalet registrerade CFU till en volymenhet luft. Även här inkuberas plattorna.

De bakterier som samlats in kan artbestämmas genom exempelvis polymeras chain reaction (PCR). PCR är en molekylärbioologisk metod som producerar ett stort antal kopior av en viss DNA- eller RNA-sekvens. Metoden för PCR bygger på att specifika primers binder in till den enkelsträngade DNA-sekvensen, därefter syntetiseras den komplementära strängen genom att motsatta kvävebaser binder in med hjälp av ett polymerasenzym. Öppningen av DNA-molekylen sker naturligt i celler med hjälp av enzymer. Under PCR ersätts dessa, precis som många andra enzymer, med en serie uppvärmningscykler.

Med PCR testas man om det finns en viss given sekvens som de tillsatta designade primers kan binda till bland den genetiska information som analyseras. Resultaten kan sedan analyseras av en dator. PCR metoden kan med andra ord besvara frågan om en viss gensekvens typisk för specifika bakterier finns bland det genetiska material som analyseras, men inte direkt besvara frågan vilka bakterier som finns representerade [15].

Ytterligare ett sätt att mäta bakteriehalten i luften är genom fluorescens. Alla mikroorganismer innehåller fluorescerande molekyler som exempelvis tryptofan och NADH. När dessa molekyler träffas av ljus med lämplig våglängd kommer de att fluorescera. Analys av fluorescensen kan användas för att mäta bakteriehalten. En fördel med denna teknik är att bakterierna inte behöver inkuberas. Ett par nackdelar är att det inte går att artbestämma bakterierna och risken finns även att det är annat organiskt material än bakterier som fluorescerar [16].

Som komplement till ovan nämnda mätmetoder kan instrument för att mäta totalmängd luftburna partiklar användas. Ett vanligt forskningsinstrument för att med hög precision och tidsupplösning få fram antal och storlek på partiklarna är en "Aerodynamic particle sizer"(APS). En APS mäter koncent-

rationen och storleksfördelningen för partiklar i spannet 0,5-20 μm . APS:en mäter partikelstorlek genom att utnyttja att mindre partiklar har lägre tröghet och accelereras snabbare. Partiklarna accelereras i APS:en och deras acceleration mäts med hjälp av laser. Med detta kan den aerodynamiska storleken beräknas [17].

D. Partikelförluster i insugningssystem

I dag finns ingen standard att förhålla sig till för mätningar där ett insugningssystem är kopplat till provtagaren. För att ha bästa möjliga förutsättningar för att bygga ett sjukhus med så bra ventilation som möjligt för patientsäkra operationer krävs det att det finns tillräckligt med forskningsunderlag. För att forskningsstudierna som görs ska vara jämförbara krävs det att de har gjorts under samma förutsättningar.

Studier på huruvida slangars närvaro och dess utformning har någon inverkan på hur många bakterier som fastnar på agarplattan, då slangar används som insugningslösning, är viktiga. Detta eftersom det är nödvändigt att veta om det går att jämföra tester som gjorts utan slang med tester då en slang kopplad till munstycket på mätinstrumentet använts. Om slangen har någon signifikant påverkan på den insamlade partikelhalten är det också önskvärt att undersöka om olika diameter och material gör skillnad. En slang som insugningslösning är en viktig del vid bakteriehaltsmätning i operationssalar då bakteriehalten behöver mätas precis i närheten av operationssåret utan att störa operationsförloppet. Studier på detta område finns inte presenterade idag.

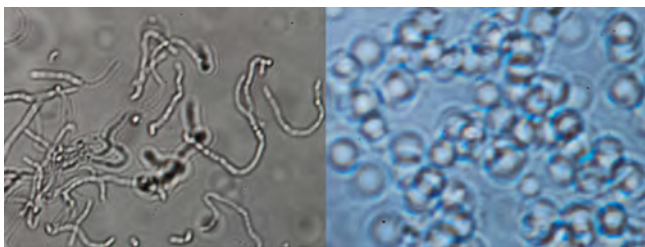
Det finns flera olika effekter som kan orsaka förluster av aerosolpartiklar då ett insugningssystem, såsom slangar, används. De främsta orsakerna är impaktion, sedimentering, diffusion, turbulent deposition och deposition på grund av elektrostatisk laddning. För att minska partikelförlusterna som uppkommer av elektrisk laddning kan antistatiska slangar användas. Partikelförluster i slangar beror huvudsakligen på de två faktorerna sedimentering och impaktion för partiklar i storleksordningen 1-10 μm i en antistatisk slang. Sedimentering innebär att partiklarna på grund av jordens gravitation faller ner i botten av slangen och fastnar där. Denna faktor blir större ju mer horisontellt slangen är placerad och ju längre slangen är, men sedimentationseffekten minskar med ett ökat volymflöde. Är slangen helt vertikalt placerad försvinner dock sedimentationsfaktorn. Impaktion spelar stor roll om slangen gör en sväng. Effekten från impaktion blir större ju mer slangen är böjd, och påverkar i högre grad de större partiklarna eller partiklar med hög densitet vilka har ett stort inertmoment. Vidare ökar impaktionsförlusterna då volymflödet ökar. Diffusion beror på Brownsk rörelse vilket innebär att en mängd gaspartiklar kolliderar med aerosolpartiklarna, vilket gör att aerosolpartiklar på så sätt kan stötas in i slangens vägg. Denna effekt är dock försumbar för partiklar i den aktuella storleksordningen [13].

E. Slit-samplers

I detta arbete har vi fokuserat på provtagningsapparater av slit-samplertyp. I en slit-sampler suges luft igenom instrumentet med hjälp av en pump. Partiklar i luften avskiljes ifrån

luftströmmen genom impaktion, då luften passerar en smal spalt bakom vilken det finns en agarplatta. Hos denna typ av provtagningsapparater finns det idag utrymme för flera önskvärda förbättringar. Följande förbättringar hoppas vi på att kunna uppnå med den provtagningsapparat som vi konstruerar. Genom att veta hur länge motorn roterat kan man koppla händelser i operationssalen till ett område på agarplattan och se om händelsen gav upphov till en ökad mängd bakterier. Om flera likadana enheter körs samtidigt kan man studera de områden på plattorna som motsvarar samma tidsintervall för att se eventuella skillnader i bakteriehalt mellan olika platser i rummet. Vi kan också köra undersökningar under en längre tid då en ny provtagare kan börja mäta när den tidigare är klar. Agarplattan kommer även att kunna snurra under en inställbar tid. Den spalt som vi planerat använda är även så smal att de bakteriebärande partiklarna inte sprids över hela agarplattan utan impakteras till den sektion av agarplattan som för tillfället befinner sig under mynningen. Provtagningsapparaterna som vi förbättrar har också den stora fördelen att användaren själv kan styra när och hur länge provtagningen sker. Flera apparater kan kopplas samman till samma styrenhet och köras samtidigt eller i följd efter varandra. En annan fördel med slit-samplers är att det går att typ- eller artbestämma de bakterier som impakterats på agarplattan genom att exempelvis studera dem i mikroskop, se Figur 4, eller genom PCR.

För att kontrollera en slit-sampler krävs en lämplig motor för att rotera agarplattan. Vanligtvis används olika typer av stegmotorer till detta ändamål, och även vi har valt att använda en stegmotor i vår konstruktion. En stegmotor är en elektrisk motor som tar diskreta steg och vars rörelser sker stegvis, därav namnet. Det är digitala pulser till motorn som omvandlas till en mekanisk rotation, rotationshastigheten beror på pulsernas frekvens. I mitten av motorn sitter rotorn, och runt denna sitter elektromagneter. Elektromagneterna slås av och på när de får elektriska pulser i tur och ordning vilket gör att motorn stegvis roterar.



Figur 4. Bakterier från agarplattor. Bilderna är tagna genom mikroskop.

F. Syfte

Postoperativa infektioner är ett stort problem inom sjukvården. De mätmetoder som används för att undersöka bioaerosol i sjukhus är bristfälliga och saknar till stor del vetenskaplig förankring. Syftet med detta projekt är att vidareutveckla provtagning med slit-samplers genom att: 1) jämföra hur olika typer av insugningssystem påverkar mätresultaten och 2) byta ut motor och elektronik på en befintlig slit-sampler och därmed få förbättrad styrning.

En hypotes H_0 : Insugningssystemet har ingen signifikant påverkan på antalet detekterade CFU, testas mot en mothypotes H_1 : Insugningssystemet har en signifikant påverkan på antalet detekterade CFU.

G. Disposition

För att utvärdera vår hypotes samlas bioaerosoler in i en sluten kammare där partikelhalten i luften kontrolleras. Därefter utförs statistiska beräkningar på den insamlade datan. Vidare beskrivs arbetet med hur vi praktiskt påbörjat arbetet med att konstruera en förbättrad slit-sampler.

II. DATA

Tre slit-samplers med olika insugningssystem samt en APS ställs upp så att insugen är bredvid varandra. Denna försöksuppställning användes under en större och en mindre studie. Slangarna som användes som insugningslösning i den större studien var lindade i två varv. I den mindre studien var slangarna raka och horisontellt placerade. Två olika slangar användes, där den tunnare slangen har en innerdiameter på 13 mm, och den tjockare en innerdiameter på 37 mm. Diametern på de två lindade varven av slangen var 220 mm. Längden på slangarna var 2000 mm. Mätningarna körs simultant, under tio minuter vardera där slit-samplerprovtagarna suger in 1 m³ luft på tio minuter, se Figur 7. Blodagarplattor användes. Efter exponering inkuberas agarplattorna under två dygn, därefter räknades antalet CFU.

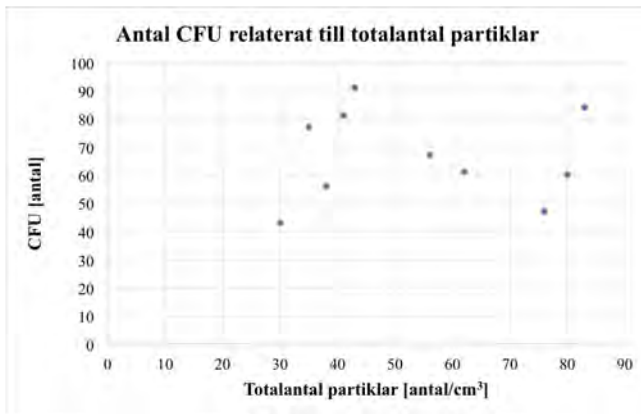
Under provtagningarna användes även en APS för att mäta hur många partiklar och i vilken storleksordning som fanns i försökslokalen. Försökslokalen utgjordes av en 22 m³ stor kammare med väggar av rostfritt stål. Luften var HEPA-filtrerad, 20 °C med 30% luftfuktighet.

Tabell I
ANTAL CFU FRÅN MÄTNINGARNA MED LINDAD SLANG

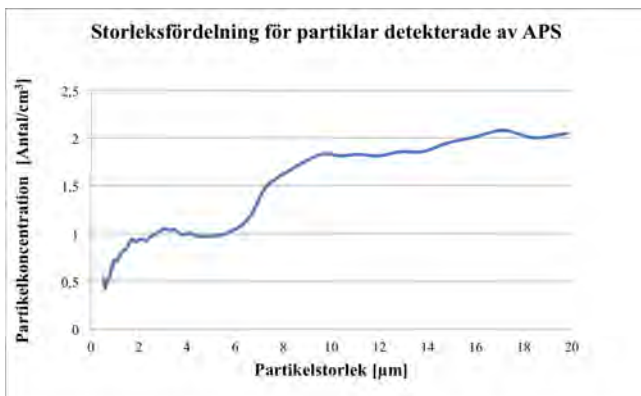
	Tunn slang	Tjock slang	Ingen slang	Partiklar/cm ³
Mätning 1	31	50	67	56
Mätning 2	17	54	91	43
Mätning 3	25	54	81	41
Mätning 4	20	53	56	38
Mätning 5	14	50	77	35
Mätning 6	14	40	60	80
Mätning 7	8	48	61	62
Mätning 8	8	26	43	90
Mätning 9	9	40	47	76
Mätning 10	14	45	84	83
Medelvärde	16	45	67	60
Standardavvikelse	7,54	8,73	16,13	21

Tabell II
ANTAL CFU FRÅN MÄTNINGAR MED RAK SLANG

	Tunn slang	Tjock slang	Ingen slang
Mätning 1	22	53	68
Mätning 2	111	187	255
Mätning 3	184	257	322



Figur 5. CFU-andelen av den totala partikelkoncentrationen.



Figur 6. Partiklarnas storleksfördelning under mätningarna

III. METOD

A. Studie av olika insugningssystem

För att avgöra vilken volym på insugsluft som var möjlig att använda för att agarplattan inte skulle växa igen fullständigt av bakterier, alternativt att alldeles få bakteriekolonier växte till på agarplattan gjordes en första mindre mätserie för att utvärdera detta. Vid denna mätserie användes tre olika luftvolymmer, 1 m^3 , $0,3 \text{ m}^3$ och $0,1 \text{ m}^3$. Dessa mätningar låg till grund för att välja lämplig mätvolym då den större mätserien skulle utföras.

En kontroll som säkerställde att alla slit-samplers sög in korrekt luftmängd utfördes med hjälp av en flödesmätare för luft.

För att säkerställa att agarplattorna verkligen var sterila så inkuberades två blanka prov vilka inte visade någon bakterietillväxt. Steriliteten i dragskåpet som användes för att ladda apparaterna testades genom en mätning under tio minuter där totalt 1 m^3 luft drogs in genom slit-samplern. Den exponerade agarplattan inkuberades därefter i två dygn, ingen bakterietillväxt kunde detekteras på denna platta.

Bakterieplattorna inkuberas i två dygn i temperaturen 35°C enligt riktlinjerna för sjukhusmätningar ifrån SIS. Anledningarna till att plattorna bör inkuberas i två dygn är för att vissa bakteriesorter tar längre tid på sig att anpassa sig till



Figur 7. Försöksupställningen vid mätningarna.

tillväxtbetingelserna och växa till, men dröjer det ännu längre är risken stor att närliggande bakteriekolonier växer samman med varandra vilket omöjliggör korrekt antalsbestämning. Plattorna fotograferas dagligen. För att beräkna antalet CFU på agarplattorna användes först programmet ImageJ. Dock var kontrasten mellan bakgrunden och vissa av bakteriekolonierna såpass liten att en mängd CFUs missades av programmet. Det var även problematiskt att använda ImageJ om det fanns mögelväxt på agarplattan. Istället räknades antalet CFU manuellt och kontrollräknades av ytterligare en person.

Då testplattorna från den första mätserien inkuberats i två dygn kunde slutsatsen dras att 1 m^3 luft i insug var en lämplig volym. Luftmängden gav tillräcklig mängd bakteriekolonier utan att bakterieplattan växte igen fullständigt. Denna volym luft är att föredra eftersom ett högre antal CFU fås vilket ger bättre statistiskt underlag, samt att volymen 1 m^3 luft rekommenderas av SIS till mätningar av denna typ.

Med denna information som underlag utfördes sedan de mer omfattande mätserierna.

Mätningarna sker i operationssalsliknande miljö med undantaget att statisterna använde vanliga kläder istället för operationskläder för att höja CFU-halten och därmed ge ett bättre statistiskt underlag. Försöken utförs under en simulerad operation med två personer närvarande. Under den simulerade operationen flyttar statisterna runt små metallobjekt såsom muttrar enligt bestämt mönster i insamlingsområdet, också detta för att höja CFU-nivån. Partikelalstringen per minut ligger då mellan 2-4 miljoner partiklar per person [18]. Tre identiska insamlare används i studien. Två olika slangar med varierad diameter av jämförbart antistatiskt material testas. För att få störst påverkan av slangarna som fungerar som

insugningssystem lindas båda två varv vardera i den större studien. I den mindre studien var slangarna istället raka och horisontellt placerade. Insugningen till de olika insamlarna sker brevid varandra i centrum för den simulerade operationen. Mätningarna pågår under tio minuter med insugningshastigheten 1 m^3 luft på tio minuter. Antalet CFU antas vara normalfördelat eftersom ett tillräckligt högt testantal används. Varje insugningslösning testas till mätning på 10 plattor.

B. Slit-sampler konstruktion

En slit-sampler för insamlande av bakterier till agarplatta konstrueras. Begagnade höljen av slit-samplers används som utgångspunkt. Ovanpå höljet under huven placeras en stegmotor som efter viss tid roterar en agarplatta en förutbestämd vinkel. Anledningarna till att en stegmotor valdes är flera. Framst så tar motorn diskreta steg, vilket gör att en viss vinkel kan kopplas till en tidpunkt, och det finns inget ackumulerande vinkelfel. Den är även lätt att styra från digitala system. Stegmotorer har ett högt vridmoment samt hållmoment i stillestånd och är ett kostnadseffektivt alternativ.

För att styra stegmotorn används ett styrkort kopplat till en dator, där styrsignaler skickas ifrån programmet LabVIEW till motorn, se Figur 8. Datorn skickar information via en ethernetkabel till kortet. Kortet omvandlar informationen till seriekommunikation med vilken stegmotorn styrs.



Figur 8. Kretskortet med stegmotorn som använts vid slit-sampler bygget.

Med hjälp av en extern pump sugas luft in till agarplattan via ett munstycke. Den insamlade luften ovanför agarplattan passerar en smal spalt på några μm . Detta leder till bakterierna impakteras på agarplattan.

Bakterieinsamlaren samlar in bakterier under en bestämd tid, under denna tid kommer agarplattan roteras 360 grader. Efter körning inkuberas agarplattan för att bakteriekulturerna skall växa till så att de går att räkna.

För att kunna urskilja antalet CFU/ m^3 krävs att agarplattan inte roterar för sakta så att bakteriekulturer smälter ihop med varandra och inte går att särskilja. Agarplattan måste dock rotera såpass sakta att den precis hunnit snurra ett helt varv när den önskade mättiden uppnåtts.

C. Ekvationer

Följande ekvation används för att beräkna cutoff size för en slit-sampler:

$$d_{50}\sqrt{C_c} = \frac{9\eta D_j (Stk_{50})}{\rho_p U} \quad (1)$$

där C_c är slip correction factor, η [Pa s] är luftens viskositet, D_j [m] är spaltens diameter, U [m/s] är luftens flödes hastighet, ρ_p [kg/m^3] är partikeldensitet, Stk_{50} det Stokes tal som ger 50% samlings effektivitet och d_{50} [m] är cutoff size [13].

För att beräkna partikelpenetrationen genom slangar används följande ekvationer som beskriver partikelförluster beroende på impaktion och sedimentering [13]:

$$F_{Sedimentering} = \frac{2}{\pi} (2k_1 k_2 - k_1^{1/3} k_2 + \arcsin(k_1^{1/3})) \quad (2)$$

Där

$$k_1 = \left(\frac{3LV_{TS}}{4D_s U} \right) \cos \theta \quad (3)$$

och

$$k_2 = (1 - k_1^{2/3})^{1/2} \quad (4)$$

och L [m] är slangens längd, θ är slangens avvikelse ifrån horisontalplanet i grader, D_s [m] är slangens innerdiameter och V_{TS} är Stokes tal multiplicerat med gravitationen.

För laminärt flöde beräknas impaktionsförlusten I_L som:

$$F_{ImpaktionL} = \frac{UStk\theta}{D_s} \quad (5)$$

där Stk är Stokes tal.

För turbulent flöde beräknas impaktionsförlusten I_T som:

$$F_{ImpaktionT} = 1 - e^{(-2,823 \frac{UStk\theta}{D_s})} \quad (6)$$

Totala partikelpenetrationen P genom slangens fås ifrån:

$$P = (1 - F_{Sedimentering})(1 - F_{Impaktion}) \quad (7)$$

Reynolds tal avgör om flödet i slangarna är laminärt eller turbulent, och beräknas med följande ekvation:

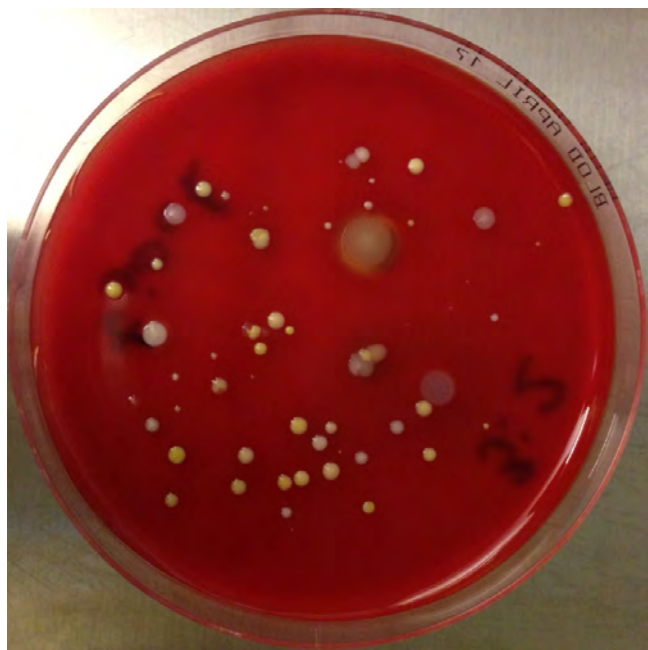
$$Re = \frac{U d_h \rho}{\eta} \quad (8)$$

där d_h [m] är slangens hydrauliska diameter och ρ [kg/m^3] är fluidens densitet [19].

IV. RESULTAT

Resultatet av undersökningarna var ett antal agarplattor med bakteriekolonier, se Figur 9.

Ett t-test visar att en signifikant skillnad mellan de olika insugningslösningarna kan fastställas med hög konfidsensgrad. Mellan tunn och tjock slang kunde H_0 förkastas till förmån för H_1 med trestjärnig signifikansnivå, P-värdet i detta fallet var $9,63e^{-7}$. Mellan tjock slang och ingen slang kunde H_0 förkastas till förmån för H_1 med tvåstjärnig signifikansnivå, med ett P-värde på 0,00157. Värdena för beräkningarna är hämtade ifrån Tabell I.



Figur 9. Blodagarplatta med bakteriekolonier.

Då slangarna var lindade visade studien att i den tunna slangen så penetrerade endast 24% av de bakteriebärande partiklarna slangen. I den tjockare slangen var partikelpenetrationen däremot 69%.

När slangen däremot var rak och horisontellt placerad så penetrerade $77 \pm 3\%$ av partiklarna den tjocka slangen, och $44 \pm 12\%$ av partiklarna den tunna.

Från APS:ens insamling kunde partikelkoncentrationen under mätningarna utläsas till 60 ± 21 partiklar/ cm^3 , se Tabell I. Data från mätningar med slit-sampler utan slang användes till att analysera hur stor andel av mängden detekterade partiklar från APS:en som var kapabla att bilda bakteriekulturformande enheter på agarplattorna. Resultatet visade att ungefär en partikel på miljonen gav upphov till en bakteriekulturformande enhet, se Tabell I.

En storleksfördelning över partikelstorlekarna som fanns i lokalen då mätningarna pågick återfinns i Figur 6.

För att beräkna partikelförlusterna i slangarna måste Reynolds tal först beräknas för att avgöra om flödet är laminärt eller turbulent. Reynolds tal beräknas med Ekvation 8. Detta gav Reynolds tal på 16800 respektive 5300. Gränsen för laminärt flöde i cylinderrör varierar något beroende på hur slät insidan är, men uppskattas till $Re < 4000$. Detta innebär att flödet i slangarna var turbulent.

Partikelförlusterna i slangarna beräknades enligt teori. Beräkningarna visade att förlusterna i den tunnare slangen, då den var snurrad i två varv, var ca 8-12% för partiklar runt $1 \mu m$, medan större partiklar uppemot 7-10 μm och över stoppades i stort sett helt.

För den tjockare slangen beräknades förlusterna för partiklar runt $1 \mu m$ till ungefär 1% medan av större partiklar uppemot 7-10 μm försvann ca 30-35%, se Ekvation 2 till 7.

Följande ekvationer har framtagits för att beräkna

ungefärliga värden för partikelförlusterna F_p per meter i böjda och raka slangar. Ekvationerna gäller för antistatiska slangar med diametrarna 13 mm respektive 37 mm.

För rak antistatisk slang med innerdiameter 37 mm beräknas partikelförlusterna, givet i procent, som:

$$F_p = 1 - 0,88^X \quad (9)$$

där X är slangens längd i meter. För rak antistatisk slang med innerdiameter 13 mm beräknas partikelförlusterna som:

$$F_p = 1 - 0,66^X \quad (10)$$

För antistatisk slang lindad två varv med innerdiameter 37 mm beräknas partikelförlusterna som:

$$F_p = 1 - 0,83^X \quad (11)$$

För antistatisk slang lindad två varv med innerdiameter 13 mm beräknas partikelförlusterna som:

$$F_p = 1 - 0,49^X \quad (12)$$

V. DISKUSSION

Studien visade att insugningssystemets utformning är helt avgörande för mätresultaten. När mätningar görs vid svenska sjukhus tas dock sällan hänsyn till slang och insug. Det finns exempel på att slanglängder har använts som varit avsevärt längre än de som studerats i detta arbete. Från vår undersökning syns tydliga skillnader av antalet detekterade CFU när olika slangar användes vilket presenterats i Tabell I. Skillnaden är enligt denna studie så markant att hänsyn till slangens inverkan på mätresultatet bör tas.

Vi har tagit fram ekvationer för två slangdiametrar som typiskt kan användas för bakteriehaltsstudier. Det optimala för möjligheten att jämföra data från olika mätserier skulle vara att alla mätningar av bakteriehalt i operationsrum genomfördes med standardiserad mätutrustning med tillhörande slang. En nackdel med detta förslag är att det kan hindra utvecklingen av nya tekniska lösningar. Förslagsvis skulle istället en standardiserad omräkningstabell för olika slangar och dess interaktion med CFU kunna tas fram för att säkerställa att data uppmätta under olika förutsättningar kan jämföras på korrekt sätt.

Antalet detekterade CFU höll en jämn nivå under mätserien även om data från APS:en visade på en varierande partikelnivå. Att CFU-nivån var så jämn trots att partikelkoncentrationen varierade borde bero på att det i detta fall främst är bio-aerosoler från människa som ger upphov till CFU och att det under alla mätningar var två personer närvarande. Att partikelkoncentrationen i sin tur varierade kan bero på att en viss del av den ventilationsluft som fanns utanför kammaren kom in genom dörröppningen då provtagarna bars ut och in i kammaren, och att denna ventilationsluften i sin tur var utomhusluft som ständigt varierar i partekelkoncentration beroende på bland annat vindens riktning och styrka.

Plotten i figur 5 visar att det inte finns någon korrelation mellan antalet detekterade CFU och antalet partiklar i rummet. Det är också värt att notera att ett stort antal av alla partiklar är större än $7 \mu m$, se figur 6 och hindras därmed till stor del från att nå agarplattan på grund av impaktion i slangarna.

På några av de inkuberade agarplattorna återfanns mögel som bredde ut sig betydligt snabbare än bakterierna gjorde. Dessa agarplattor höll sig i den lägre delen av förväntat antal av detekterade CFU. Vi antar att mögel antingen skapade en ogynnsam miljö för bakterietillväxt på den del av agarplattan där möglet brer ut sig eller döljer bakterierna på vissa delar av agarplattan vilket försvårar räknandet av CFU. Möjligtvis borde de mätserier där det fanns mögelväxt exkluderas ur mätresultaten för att minimera felrisken.

I den mindre studie som utfördes med likadan mätuppställning som i den större studien, men med skillnaden att slangarna var raka istället för lindade ingick även några av de mätserier som användes för att avgöra vilket luftflöde som borde användas i den större studien, vilket förklarar de olika nivåerna i CFU-halt mellan mätserierna. I denna studie fick en mätserie kasseras på grund av mögelväxt. Underlaget i denna studie var mindre, men variationskoefficienten var såpass liten att vi kunde dra slutsatser ifrån mätningarna. Partikelförluster kunde observeras i båda slangarna, och det verkade som om förlusterna var beroende av slangens diameter. Partikelförlusterna föreföll att öka då slangens innerdiameter minskade, se Tabell II. Det var tydligt att det försvann betydligt färre partiklar när slangen var rak istället för lindad, vilket även beräkningar med olika värden för θ i ekvationerna 2, 5 och 6 antyder.

Det är en stor investering att sätta in ventilation i operations-salar och systemet är tänkt att fungera adekvat under en längre tid. Idag finns det otillräckligt med studier gjorda på vilken ventilationstyp som fungerar bäst, alltså ger lägst bakteriehalt kring operationssåret vilket bidrar till minst antal postoperativa infektioner. För att utvärdera olika ventilationstyper behöver övriga förutsättningar som kan påverka infektionsförekomsten vara lika. Det gäller både hur operationssalarna är konstruerade, rutiner inför och under operationen, vilken klädsel som personalen använder samt vilken operationstyp det är. Finns sådana studier att tillgå är det möjligt att veta vilket ventilationssystem som är bäst vid nyinstallation och vid nybyggnad av operations-salar.

Det är viktigt att inte få luftströmmar med möjligt kontaminerad luft över operationssåret. Luftflödet i salen måste vara konstruerat så att endast nyligen renad luft flödar över patienten, alltså att luft som virvlat runt i operationssalen inte ska kunna komma över patienten. Luftflöden i operationssalen kan simuleras med datorer för att säkerställa att flödena går som planerat innan ventilationen sätts på plats. När olika ventilationstyper som redan finns monterade ska utvärderas bidrar bakteriekoncentrationen från olika positioner i salen med information om hur luftflödena i praktiken påverkar bakteriehalten.

VI. SLUTSATSER

Vår studie visar att slangar som insugningslösning signifikant påverkar antalet detekterade CFU. Mätresultaten användes för att ta fram ett samband mellan slangar och partikelförluster. Dessa resultat behöver branschen ta hänsyn till för att kunna utföra standardiserade mätningar. Det finns till exempel rekommendationer i SIS rapport för vilka tekniker

som bör användas för mätning av CFU-halt i luft och hur mätningarna ska utföras, men det står inga kommentarer om vilka insugningssystem som rekommenderades.

VII. EFTERORD

Tack till

Jakob Löndahl universitetslektor, institutionen för ergonomi och aerosolteknologi, Lunds Tekniska Högskola.

Jonas Jacobsson doktorand, institutionen för ergonomi och aerosolteknologi, Lunds Tekniska Högskola.

Peter Ekolind VD, Avidicare.

Johan Nilsson, institutonen för biomedicinsk teknik, Lunds Tekniska Högskola.

Per-Anders Larsson, forskningschef vid Helsingborgs lasarett. Författarna till denna rapport har gjort allt arbete gemensamt.

REFERENSER

- [1] J. Douwes *et al.* *Bioaerosol Health Effects and Exposure Assessment: Progress and Prospects*, Ann. occup. Hyg. vol. 47, No. 3, 2003, pp. 187–200.
- [2] Burrows, S. M *et al.* *Bacteria in the Global Atmosphere – Part 1: Review and synthesis of literature data for different ecosystems* Max Planck institute for Chemistry, Mainz, Tyskland, 2009.
- [3] Information från svenska myndigheter, länsstyrelser och kommuner. *Antibiotikaresistens* http://www.krisinformation.se/web/Pages/Page___31956.aspx (Hämtad 2014-02-03).
- [4] *Tillgång till Vårdhygienisk Kompetens - Rekommendation som stöd för vårdgivarnas arbete med att förebygga vårdrelaterade infektioner* Socialstyrelsen, 2011.
- [5] Socialstyrelsen. Antibiotikaresistens <http://www.socialstyrelsen.se/smittskydd/vardhygienochantibiotikaresistens/antibiotikaresistens> (Hämtad 2014-01-25)
- [6] WHO, *New report: Antibiotic Resistance a Global Health Threat*, 2014.
- [7] Socialstyrelsen *Att Förebygga Vårdrelaterade Infektioner - Ett kunskapsunderlag*, 2006.
- [8] *Mikrobiologisk Renhet i Operationsrum - Förebyggande av luftburen smitta - Vägledning och grundläggande krav*, SIS-TS 39, 2012.
- [9] Emori T.E, Gaynes R.P. *An overview of Nosocomial Infections, including the role of the Microbiology Laboratory*. Clin Microbiol Rev, 1993, pp. 428–442.
- [10] Leaper DJ *et al.* *Surgical Site Infection – a European perspective of incidence and economic burden*. Int Wound J. 2004, pp. 247-273.
- [11] Avidicare, *Opragon 8 för Operationsrum*, 2013.
- [12] Svensk Förening för Vårdhygien *Bygghälsa och Vårdhygien - Vårdhygieniska aspekter vid ny- och ombyggnation samt renovering av vårdlokaler 2:a upplagan*, 2010.
- [13] Hinds, William C. *Aerosol Technology : Properties, behavior and measurement of airborne particles 2:nd edition* John Wiley & Sons, Inc. 1999, pp. 121-127, 217.
- [14] Bohgard Mats *et al.* *Aerosoler*. Lunds Tekniska Högskola och NOSA, 1994.
- [15] Erlandson-Albertsson Charlotte, Gullberg Urban *Cellbiologi*, Studentlitteratur AB, Lund, 2007, pp. 237-238.
- [16] Andersson Per Ola *Fluorescensstudie av Mikroorganismer*: FOI, Umeå, 1999.
- [17] Chen B. T. Cheng Y. S. Yeh H. C. *Performance of a TSI Aerodynamic Particle Sizer* Aerosol Science and Technology, 1985, pp. 89-97.
- [18] Ramstorp Matts, *Renrumsteknik*, CA Andersson & CO, Malmö, 2010, pp. 22-23.
- [19] Truskey George A *et al.* *Transport Phenomena in Biological Systems 2:nd edition*. Pearson Education Inc, Upper Saddle River, New Jersey, USA, 2010.

Återskapa syn med hjälp av nanotrådsbaserade retinala implantat

Victor Dahlblom (BME-11), Dzenan Hajdarovic (BME-11)

Sammanfattning—Blindhet orsakas i vissa fall, exempelvis vid retinitis pigmentosa och åldersrelaterad makuladegeneration, av att fotoreceptorerna dör. Det har gjorts försök med flera olika implantat för att ersätta deras funktion, men hittills har man enbart kunnat uppnå en högst begränsad synförmåga. Olika utformningar av elektroder har testats men alla har varit i mikroskala. För att kunna uppnå en hög precision i stimuleringen skulle en möjlighet kunna vara att använda elektroder av nanotrådar. Nanotrådar av galliumfosfat har egenskaper som främjar samverkan med celler, vilket gör detta till ett intressant material för utformning av retinala elektroder. Genom att gå igenom befintlig litteratur på området har vi kartlagt de problem och möjligheter som vi anser kommer att ha mest betydande roll i den fortsatta utvecklingen i fältet.

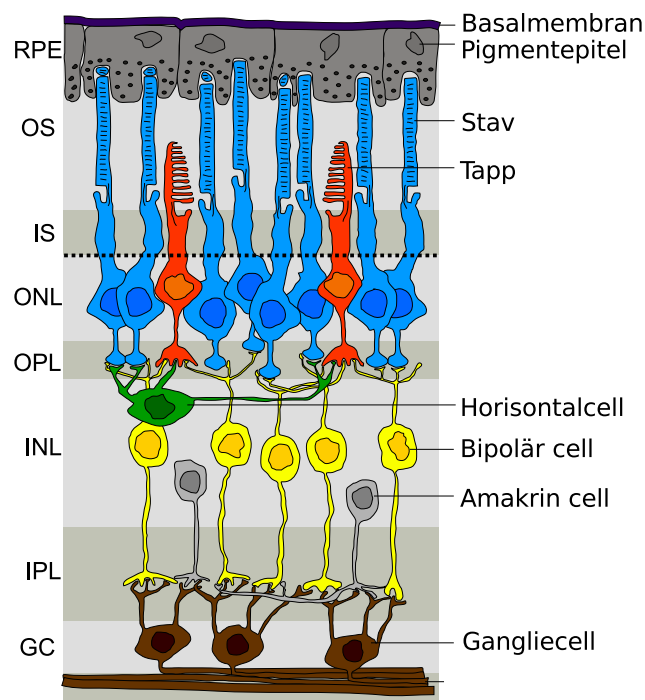
En högupplöst stimulering av retina gör att den komplicerade uppbyggnaden av dess cellkopplingar blir mer betydelsefull. Detta har tidigare inte haft någon större betydelse, på grund av de stora stimuleringszonerna som använts. Ett exempel är uppdelningen i signalvägar som stimuleras av ljus respektive mörker, vilka är svåra att skilja på vid elektrisk stimulering. Skillnader i signalvägarnas fysiologi antas ge upphov till elektriskt mätbara skillnader som kan utnyttjas för att identifiera vilken väg som varje enskild stimuleringspunkt är kopplad till. Vi föreslår en lösning som innebär att detta utnyttjas för att kunna stimulera selektivt. I framtiden hoppas vi att denna metod kan leda till att retinala implantat kan ge en betydligt mer välfungerande syn än idag.

I. INTRODUKTION

A. Retinas struktur

Näthinnan har till syfte att registrera inkommande ljus, göra viss processering av informationen och överföra denna till centrala nervsystemet för vidare bearbetning [1]. Det finns sex grundläggande celltyper i näthinnan, se figur 1. Längst in i ljusets färdriktning sitter stavarna och tapparna, som tillsammans utgör de ljuskänsliga fotoreceptorerna. På ljusets väg till dessa finns horisontella celler, bipolära celler, amakrina celler och ganglieceller.

Stavar står för mörkerseendet och finns i näthinnans periferi, medan de helt saknas i makula (gula fläcken), som är det område där den centrala synen ligger. Tapparna finns spridda över hela näthinnan, men har högst koncentration vid makula. Det finns hos människor och andra primater tre olika typer av tapparna som är känsliga för olika våglängder, vilket möjliggör färgseende. Andra däggdjur har i allmänhet bara två olika sorters tapparna, och den tredje typen, som registrerar våglängder mellan de båda andra och gör det möjligt att uppfatta skillnader



Figur 1: Cellerna i retina och lageruppdelningen av retina. Ljuset kommer underifrån i figuren. RPE: Retinalt pigmentepitel, OS: yttre fotoreceptorlager, IS: inre fotoreceptorlager, ONL: yttre nukleärt lager, OPL: yttre plexiformt lager, INL: inre nukleärt lager, IPL: inre plexiformt lager, GC: ganglieceller. Anpassad efter bild av Peter Hartmann på Wikipedia.

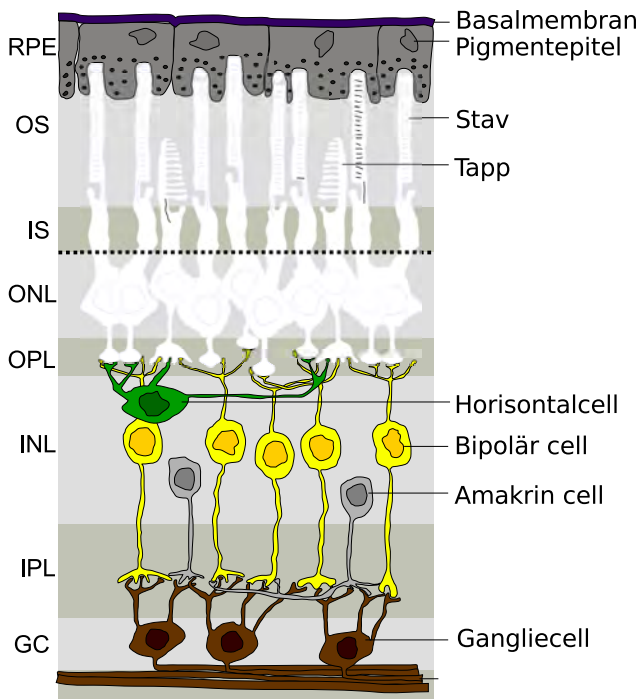
mellan grönt och rött, antas ha uppstått i ett relativt sent evolutionärt skede.

En tapp bildar i allmänhet synapser med flera bipolära celler och horisontella celler, samtidigt som dessa i många fall bildar synapser med flera tapparna. De horisontella cellerna överför information mellan många närliggande tapparna och anses bidra till att förstärka responsen på skarpa kanter. Det finns funktionellt flera typer av bipolära celler, men de grundtyper som antas vara viktigast är ON- och OFF-typerna. OFF-bipolära celler hyperpolariseras av den minskade frisättningen av signalsubstanser från tapparna vid utsättning för ljus, medan ON-bipolära celler depolariseras. De bipolära cellerna bildar synapser med ganglieceller av ON- respektive OFF-typ. Dessa synapser ligger i allmänhet i ett lager något närmare ögats sfäriska mittpunkt för ON än OFF.

De graderade potentialer som de flesta av näthinnans celler

Inlämnat den 5 juni 2014

Handledare: Maria Thereza Perez, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Oftalmologi; Medicinska Fakulteten; Lunds Universitet



Figur 2: Retina efter att fotoreceptorerna dött. Anpassad efter bild av Peter Hartmann på Wikipedia.

arbetar med översätts till aktionspotentialer när informationen når gangliecellerna och skickas vidare till hjärnan. Innan detta sker görs en viss bearbetning av informationen och det finns flera olika sorters ganglieceller som överför olika sorters information. Vissa mottar bara information från en eller ett fåtal fotoreceptorer och har en enkel funktion, exempelvis i form av att signalera när ett visst område av näthinnan träffas av blått ljus. Många har däremot en mer komplicerad funktion där ett område jämförs med omgivningen. Vissa jämför färgen i ett område med omgivningen och signalerar till exempel när ett rött område omges av ett grönt. Andra aktiveras av rörelser i bilden och signalen beror då på rörelsens riktning.

B. Sjukdomar i fotoreceptorerna som orsak till blindhet

Det finns ett stort antal orsaker till blindhet och skadan kan ligga i många olika strukturer, vilket gör att olika behandlingsmetoder är relevanta. I vissa fall skadas enbart fotoreceptorerna, medan övriga delar av ögat och synnerven är opåverkade [5]. Följderna av detta kan ses i figur 2. Dessa sjukdomar kan behandlas antingen genom att stoppa celldöden eller ersätta cellernas funktion. Vid retinitis pigmentosa orsakad av vissa specifika mutationer visar försök att det kan vara möjligt att stoppa celldöden med hjälp av genterapi [2], men detta kräver att sjukdomens patofysiologi är väl känd och behandlingen sätts in i tidigt skede. Dessa svårigheter kan undvikas genom att istället ersätta fotoreceptorernas funktion med någon form av retinalt implantat, vilket möjliggör behandling även av långt gången sjukdom. Av denna anledning kommer retinala implantat troligtvis att ha en framträdande roll i behandlingen av retinala degenerativa sjukdomar i framtiden.

Retinitis pigmentosa är ett samlingsnamn för ett stort antal ärftliga sjukdomar som alla leder till att fotoreceptorerna dör och man känner till ett stort antal mutationer [3]. Det första tecknet på sjukdomen är att mörkerseendet försämras, men senare drabbas även periferseendet. Stavarna drabbas i regel först, men även tapparna drabbas och då påverkas även den centrala synen och färgseendet. Slutstadiet kan innebära enstaka fläckar av synfält, enbart förmåga att skilja på ljus och mörker eller total blindhet.

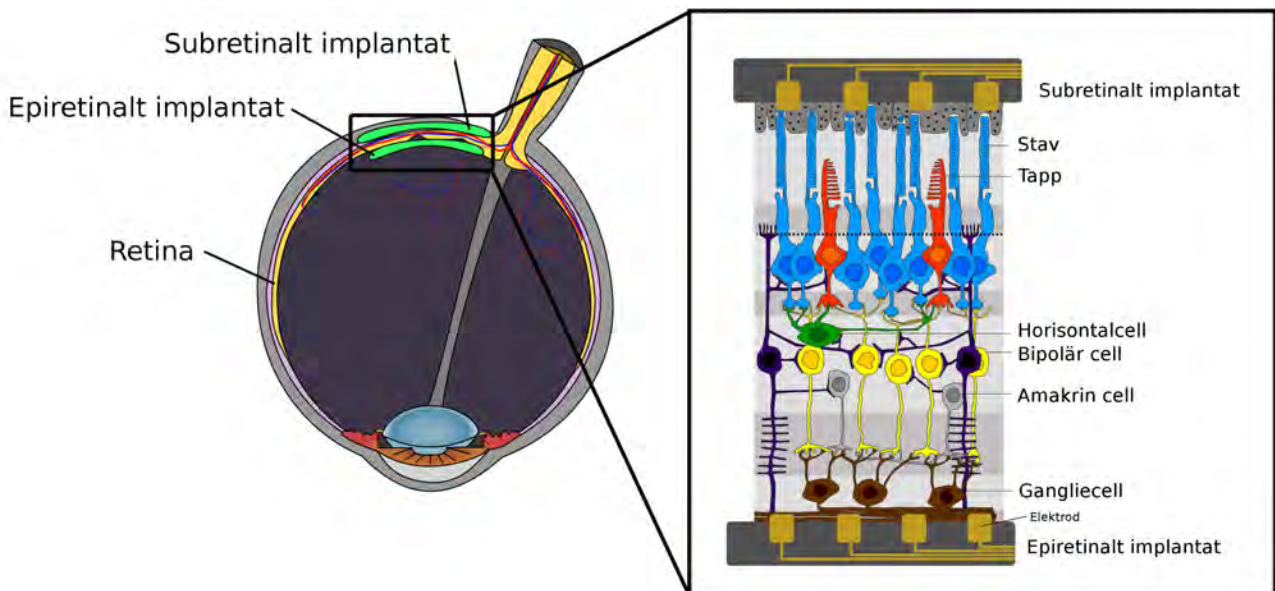
Åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) är den vanligaste orsaken till blindhet i Europa och prevalensen i världen är 30 miljoner fall i världen [4]. Sjukdomen, som i första hand drabbar centralsynen, orsakas av både ärftliga och miljömässiga faktorer och leder till att fotoreceptorerna dör. Inledningsvis drabbas det retinala pigmentepitelet och senare kan sjukdomen utvecklas antingen till en neovaskulär eller en ickevaskulär form. I den neovaskulära formen är sjukdomsprogressionen snabb, men denna form kan i viss mån bromsas genom behandling antingen med laserterapi eller intravitros injektion av ämnen som hindrar kärltillväxt (VEGF-inhibitorer). Den ickevaskulära formen är långsammare, men saknar effektiv behandling. Sjukdomen leder till att fotoreceptorerna dör men de andra cellagerna är relativt intakta, framförallt i den ickevaskulära formen [5]. Båda formerna kan i slutstadiet leda till blindhet.

C. Befintliga system

Argus II är ett synsystem som använder sig av en extern kamera i ett par glasögon och processerar bilden i en dosa som patienten kan ha i fickan [6]. Bilden överförs trådlöst in till en implanterad elektrodpanel i ögat. Elektrodpanelen sitter epiretinalt (se figur 3) och har 60 elektroder. Elektroden drivs elektriskt genom magnetisk överföring till en implanterad spole. Patienter med systemet får bättre förmåga att lokalisera kvadrater, rörelsers riktning och hitta en dörr i ett rum med systemet, och denna förmåga förbättras med tiden genom tillvänjning. Patienter har följts under tre år efter insättningen av implantatet.

Alpha-IMS är ett annat implantat som inte använder extern kamera utan bygger på ett chip som implanteras subretinalt (se figur 3), till skillnad från många andra system som ligger epiretinalt [7]. Chippet är 3 x 3 mm och består av 1500 pixlar där varje pixel innehar en fotodiod. Med hjälp av dessa kan man mäta intensiteten på det inkommande ljuset. Frekvensen på stimuleringen är 5-7 bilder per sekund, och denna kan justeras vid behov. Elektroden i varje pixel stimulerar cellerna i sitt område med 1 ms pulser där amplituden beror på den inkommande ljusstyrkan för pixeln. Implantatet drivs elektriskt av en spole belägen bakom ena örat. Den kliniska funktionen hos implantatet har studerats hos patienter och man har då kunnat påvisa en viss synförmåga hos de 8 av patienterna där implantatoperationen lyckades. Alla dessa patienter fick förmåga att uppfatta ljus, och alla utom en kunde även uppfatta varifrån ljuset kommer. Lite fler än hälften kunde dessutom uppfatta rörelse och randiga mönster.

Utöver dessa båda CE-märkta system finns flera andra relativt färdiga implantat som i stora drag liknar Argus II



Figur 3: Placeringar av elektroder för retinal stimulering. Från bild på Wikipedia.

[8]. Ett system kan spara information om tidigare val och inställningar och anpassa följande stimuleringar efter detta. Antalet stimuleringspunkter varierar mellan 25 och 61. Det finns också ett system med extern kamera och en subretinal elektrod med 200 punkter [9].

För att undvika behovet av extern strömtillförsel har det gjorts försök med att ha fotoceller i varje punkt och eftersom det naturliga ljuset inte innehåller tillräcklig energi för att stimulera retina, drivs implantatet av en pulsad nära-infraröd laser som placeras i ett par speciella glasögon [10], [11]. På detta sätt blir det kirurgiska ingreppet betydligt mindre och man behåller även en möjlighet för ögonrörelserna att påverka bilden. Man har kunnat uppnå stimulering av retina med energinivåer som anses säkra och inte riskerar att orsaka skador [10]. Tre olika pixelstorlekar försedda med koncentriska returelektroder undersöktes och alla visade stabil stimulering [11]. Eftersom implantatets elektrodpanel har en relativt enkel uppbyggnad kan den göras liten och flera små elektrodpaneler kan läggas sida vid sida och på så vis följa ögats form.

Det har också gjorts försök med flera andra tekniker för att stimulera näthinnan [8]. Ett exempel är att placera en elektrod suprakoroidalt (utanför blodkärlslaget som omger retina) för att minska de kirurgiska riskerna [12]. Även ultraljudsstimulering av näthinnan har undersökts experimentellt och det skulle kunna vara en möjlighet att uppnå stimulering av näthinnan utan att implantat behövs [13]. Genterapi för att ge kvarvarande retinala celltyper förmåga att registrera ljus har också testats [14], men man har inte uppnått tillräcklig känslighet för att kunna registrera normal ljusintensitet [8].

D. Nanotrådar av galliumfosfid

Implantat i kroppen utlöser vanligtvis en främmandekroppsreaktion och kapslas med tiden in. Om avsikten med implantatet är att överföra elektriska signaler med hög precision utgör detta ett betydande problem. Porösa ytor har visat sig uppfattas

mindre främmande och leda till tätare relation mellan implantat och vävnad [15]. Ytor beklädda med nanotrådar kan leda till ytterligare fördelar [16]. För nanotrådar av galliumfosfat har trådarnas längd, tjocklek, täthet och mönster visat sig ha en betydelse [16]. Genom att optimera dessa egenskaper har man fått neuroner att trivas vid ytan och i viss mån kunnat styra cellutskottens riktning [16].

Det är möjligt att denna täta kontakt med cellerna skulle kunna utnyttjas för att uppnå en effektiv elektrisk stimulering med låga energier. Man skulle då kunna ha tätare stimuleringspunkter och om den totala stimuleringsenergin kan göras lägre kan det bli möjligt med större stimuleringsyta, förutsatt att man kan lösa problemen med att anpassa elektrodpanelen efter ögats form. I ett första steg kan troligtvis den förbättrade kontakten med cellerna leda till bättre och mer pålitlig stimulering, även om antalet stimuleringszoner är oförändrat. Detta kan uppnås genom att ersätta yt-skiktet på de befintliga elektrodpanelerna med denna yta. I förlängningen skulle man även kunna tänka sig att detta nya material kan göra det möjligt och meningsfullt att ha betydligt fler stimuleringspunkter och få en högre upplösning.

E. Mål

Målet med studien är att genom att gå igenom befintlig litteratur undersöka möjligheterna att använda en elektrodpanel med en yta med nanotrådar av galliumfosfat för att stimulera retinas celler och på så vis förhoppningsvis uppnå en mer precis och effektiv stimulering än dagens elektroder gör. Vidare är målet att undersöka hur hög upplösning man skulle kunna uppnå och vilka hinder som kan göra sig gällande vid högre upplösningar samt föreslå lösningar på dessa. Dessutom är avsikten att uppskatta vilken praktisk betydelse dessa i så fall kan få.

II. METODER

Vi har identifierat ett flertal olika faktorer som är oklara gällande användningen av nanotrådar av galliumfosfat för att kunna stimulera näthinnan med högre upplösning och kunna uppnå en mer fullständig syn med protes.

A. Nanotrådar

Både biokompatibiliteten och den kemiska stabiliteten, särskilt på lång sikt, och själva produktionen är avgörande faktorer för att nanotrådarna ska kunna få klinisk användning i implantat. Dessutom ställer en användning inne i kroppen större krav på att materialet till nanotrådarnas bottenplatta är biokompatibelt. För att kartlägga detta gjordes sökningar bland publicerade artiklar om nanotrådar av galliumfosfat. Dessutom användes verktyg, främst Pubmed och ScienceDirect, för att hitta artiklar som citerat andra artiklar och på så vis följa utvecklingen inom utvalda områden.

B. stimulering och upplösning

För att uppnå en syn med större detaljuppfattning behöver stimuleringspunkterna vara fler och mindre. Även om man antar att detta skulle kunna uppnås med elektroder av nanotrådar, kan ett antal andra svårigheter göra sig gällande. Det kliniska synresultatet framstår relativt likvärdigt mellan Argus II och Alpha-IMS, trots en upplösningsskillnad på en faktor 30. Detta skulle kunna bero på störningar mellan punkterna till följd av att stimuleringen skedde mellan elektroden och en avlägsen referenselektrod, det vill säga monopolärt. För att undersöka detta har det gjorts sökningar bland artiklar såväl inom detta område som inom andra områden där liknande stimulering med hög precision använts. En högre upplösning gör att näthinnans olika celltyper och omfattande bearbetning av signalerna får en större betydelse. ON- och OFF-signalvägarna kan då vara en väsentlig faktor och även effekten av detta har studerats. Möjligheterna att öka synfältet har också undersökts.

III. RESULTAT

A. Nanotrådar

Många av de studier där man har studerat cellreaktionen vid nanotrådar av galliumfosfid har skett i cellkulturer [16] och kunskapen om hur detta fungerar i en hel organism och över längre tid är således begränsad. En studie har jämfört vävnadsresponsen hos möss runt titanimplantat beklädda med galliumfosfid med implantat med ren titanyta med en uppföljningstid på 12 veckor [17]. Man fann en större inkapslingstjocklek runt titanimplantaten, men skillnaden var inte signifikant och spridningen mellan individer var större för galliumfosfid. Förekomsten av makrofager var mer ihållande runt galliumfosfidimplantaten, vilket tolkades som att galliumfosfid kan ge en mer varaktig inflammationsreaktion. Mätningar av koncentrationen av galliumfosfid i andra vävnader tydde på att material från elektroderna förlorades. En studie där bananflugor matades med nanotrådar av galliumfosfid har inte påvisat någon påverkan på organismerna, men inget tyder på att ämnet tagits upp från matspjälkningskanalen [18]. I en annan studie planterades galliumfosfidnanotrådar

beklädda med kiseloxid i råttjärna och man fann då att nanotrådarna kapslades in av mikroglia-celler [19]. I vissa fall fanns också tecken till att trådarna bröts ner trots beklädnaden, men det sågs inga tecken till toxicitet. En studie har undersökt hur ärrvävnadsinkapslingen av ett implantat i hjärnvävnad beror på densiteten och man fann då att en lägre densitet ger en mindre ärrbildning [20]. Detta tolkades som att masströghet har en stor betydelse för ärrbildningen och att implantat bör ha samma densitet som omgivande vävnad.

En elektrod beklädd med nanotrådar av galliumfosfid har testats för registrering i råttjärna och jämförts med registrering från en mer konventionell mikroelektrod [21]. Man fann då att registreringarna var jämförbara och att nanoelektroden var stabil i den biologiska miljön under de korta tider försöket pågick.

B. stimulering och upplösning

Stimuleringsfrekvensen begränsas i kliniska studier till ett fåtal Hz eftersom högre frekvens leder till att patienten upplever att bilden bleknar bort [7], [22]. Dessa låga frekvenser kan istället ge problem med att bilden upplevs fladdrig och att snabba rörelser blir svåra att uppfatta. En anledning som föreslagits till att bilden bleknar bort vid höga stimuleringsfrekvenser är att cellerna inte hinner återgå till sitt viloläge och att signalsubstanser tar slut [23].

Nyligen har det tagits fram en modell av näthinnans elektriska egenskaper som har använts till att modellera reaktionen på olika sorters stimulering på olika sorters bipolära celler [23]. De olika uppsättningarna av jonkanaler på olika undergrupper av bipolära celler har utnyttjats för att bygga modellen. Däremot har man inte tagit hänsyn till de många kontakter mellan olika celler som finns i näthinnan vilket, tillsammans med ett stort antal andra antaganden som är nödvändiga vid denna typ av modeller, begränsar tillförlitligheten hos modellen. Man fann att en positiv stimulering ledde till att de delar av neuronerna som var närmast stimuleringspunkten hyperpolariserades, medan mer avlägsna avsnitt depolariserades. Studien inkluderade både monopolär och bipolär stimulering, men fokuserade främst på monopolär stimulering. I modellen har man funnit att vilopotentialerna återfås på betydligt kortare tid än stimuleringens intervall, men det kan ändå inte uteslutas att vesiklar med signalsubstanser kan ta slut. Skillnader i cellernas egenskaper kan också leda till att OFF-celler adapterar snabbare än ON-celler och får slut på signalsubstanser tidigare. Modellen tydde också på att bipolär stimulering inom säkerhetsmarginaler inte kan uppnå tillräckligt hög kalciumjonkoncentration i de bipolära cellernas synapser för att utlösa en reaktion, vilket beror på att den elektriska strömmen inte tränger lika långt in i vävnaden utan i stor utsträckning går mellan elektroderna nära elektrodpanelens yta. I experimentella studier på neuroner i örat har man däremot kunnat stimulera framgångsrikt med bipolär stimulering, men då var avstånden mellan celler och elektoder väsentligt större [24].

De implantat som finns idag och som använts i de flesta tillgängliga studier använder elektroder i mikroskala, där den elektriska stimuleringen påverkar alla celler i området och

ett relativt stort område av varje cell. Förutsättningarna för stimuleringen kan antas vara annorlunda ifall den sker genom nanotrådar med nära kontakt till en mycket liten del av de bipolära cellernas membran. Dendriternas förmåga att styra sin tillväxt efter var det finns elektrisk stimulering kombinerat med galliumfosfidtrådarnas förmåga att styra tillväxten av neuronutskott och ha tät cellreaktion, gör att det kan vara möjligt att uppnå en synapsliknande stimuleringspunkt. Detta skulle kräva en viss tid för cellerna att anpassa sig efter elektroden, och några studier av detta har inte kunnat hittas. I en studie av galliumfosfidnanotrådsbeklädda elektroder för icke-kroniska mätningar var den elektriska kontakten ungefär samma som för konventionella mikroelektroder, och som potentiella fördelar anges i första hand bättre biokompatibilitet [21]. Med kiselnanotrådar har man kunnat skapa en kontakt mellan nanotrådarna och enskilda neuroner, vilket kan möjliggöra registrering och stimulering av enskilda celler [25]. Den täta kontakten mellan elektrod och cell innebär att de principer om stimulering och upplösning som gäller för elektroder i mikroskala inte nödvändigtvis är giltiga. Det skulle kunna vara möjligt med betydligt högre upplösning utan att störning mellan närliggande pixlar blir ett problem.

De nu existerande synproteserna använder elektrodpaneler med liten yta som planteras vid makula, vilket innebär att synfältet blir relativt litet. En större elektrodpanel gör det möjligt att utnyttja en större del av retina och man kan då ha fler stimuleringspunkter utan att avståndet mellan dessa minskar [26]. På detta sätt påverkar punkterna varandra mindre. En större elektrodpanel medför problem med att följa ögats form, eftersom tät kontakt mellan implantat och retina är avgörande. Dessutom uppkommer kirurgiska problem då ett större operationssnitt kan vara nödvändigt. Flera olika utformningar av formbara elektroder med en yta på 100 mm² har tagits fram. Ett in vitro-experiment på retina från gris har visat att epiretinala elektroder av denna typ kan användas både för stimulering och registrering [27]. Detta skulle motsvara ett synfält på 34 grader, vilket är tillräckligt för att synfältet inte ska ha en funktionsnedsättande karaktär [26].

I en modell har man funnit att aktiveringstiderna för de jonkanaler som styr de bipolära cellernas reaktion på elektrisk stimulering är betydligt längre än de pulser som vanligen används av existerande implantatsystem [23]. Man har därför dragit slutsatsen att detta inte kan användas för att selektivt stimulera ON- respektive OFF-celler. Däremot fann man att de olika celltypernas reaktioner på bifasiska pulser är tillräckligt olika för att detta ska kunna utnyttjas för att selektivt stimulera ON- respektive OFF-celler.

IV. DISKUSSION

Vi har funnit att det finns flera olika tekniker för att stimulera näthinnan och kompensera för avsaknaden av fungerande fotoreceptorer. På grund av möjligheten att uppnå en hög upplösning, som kanske kan återge en förhållandevis god synförmåga, bedömer vi att subretinala implantat med nanotrådar har en stor potential. Även helt andra tekniker kan dock ha en plats, exempelvis ultraljudsstimulering, eftersom detta kan möjliggöra behandling utan att implantat är

nödvändigt. Genterapi utgör också en spännande möjlighet, men kan troligtvis främst användas för att stoppa sjukdomsprogressionen, medan de patienter som redan befinner sig i slutstadiet kan behöva andra behandlingsmetoder.

A. Möjligheter med förbättrad upplösning

De synproteser som finns idag används främst för att behandla patienter med retinitis pigmentosa, men vi bedömer att det i framtiden kan bli aktuellt för även andra sjukdomar och då i första hand åldersrelaterad makuladegeneration. Förutsättningen för detta är att man kan uppnå tillräckligt låga komplikationsrisker och en tillräcklig upplösning för att kunna ge en vinst även för patienter som har viss perifersyn kvar.

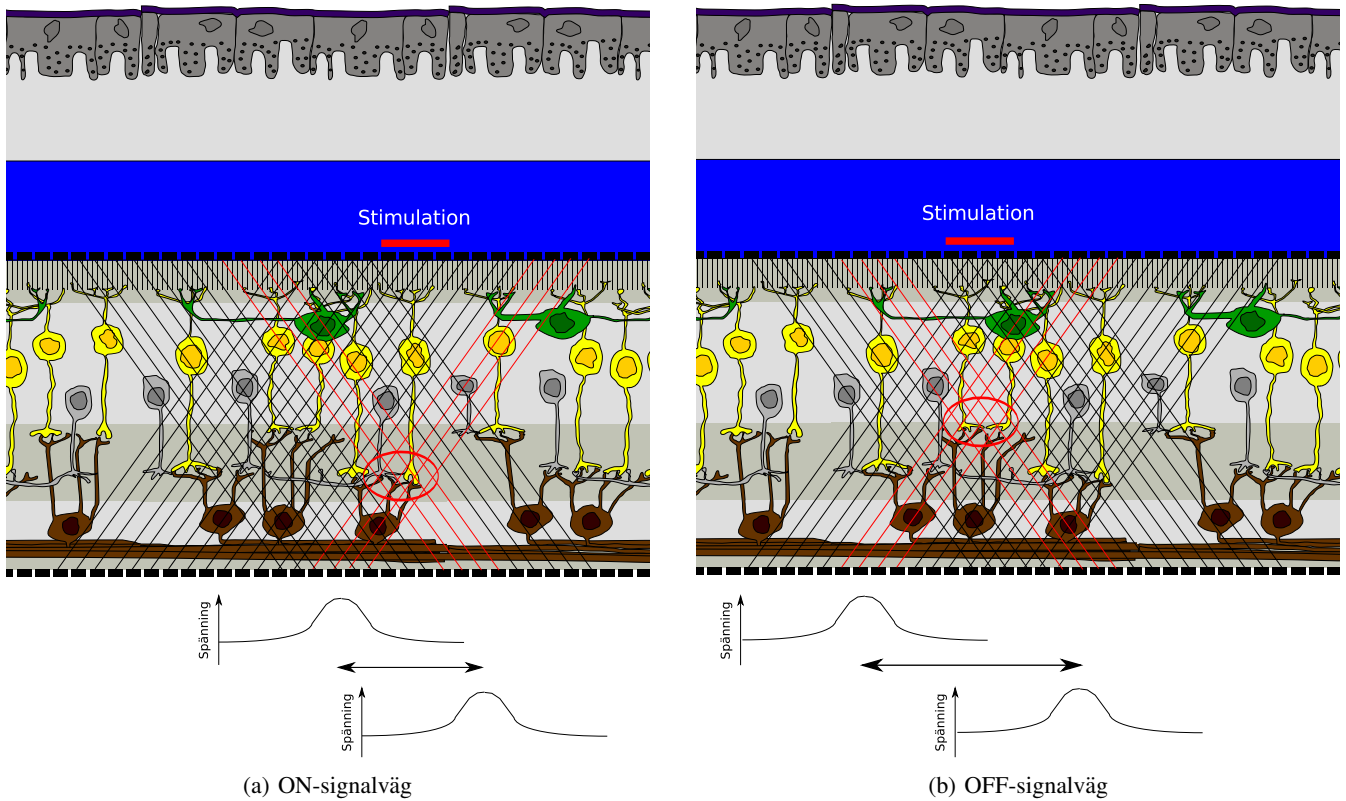
För att en högre upplösning skall bli möjlig är det troligt att man behöver, åtminstone delvis, selektivt kunna stimulera ON- respektive OFF-vägarna, eftersom dessa annars riskerar att ta ut varandra. Det optimala hade varit om man hade kunnat stimulera ON-bipolära celler i ljus och samtidigt OFF-bipolära celler i mörker. Detta hade möjliggjort att retinas naturliga processering av signalerna med horistontella och amakrina celler hade kunnat fungera på ett relativt naturligt sätt och de olika signalvägarna för mönster, rörelser, kontraster och så vidare hade aktiverats normalt.

B. Selektiv stimulering av ON- och OFF-signalvägar

Som tidigare nämnt har man i en modell kunnat hitta tecken på att man genom att använda bifasisk stimulering kan uppnå viss selektivitet mellan ON- och OFF-bipolära celler, och detta skulle potentiellt kunna utnyttjas för att uppnå selektiv stimulering. Det är dock osäkert om denna effekt finns i verkliga celler och ifall den är tillräckligt stor för att vara meningsfull.

En annan möjlighet skulle kunna vara att prioritera exempelvis ON-signalvägarna och för att öka skillnaderna mellan ON- och OFF-celler generellt inhibera OFF-vägarna. En tänkbar möjlighet är att utnyttja lageruppdelningen i synapserna mellan bipolära och ganglioceller och hyperpolarisera i området kring OFF-synapserna. På grund av cellernas orientering är det emellertid svårt att ha några elektroder i detta område, vilket kraftigt begränsar möjligheterna till detta. Möjligen skulle man kunna använda både en subretinal och en epiretinalelektrod och lägga en spänning mellan dessa. En negativ pol epiretinalt och en positiv pol subretinalt skulle kunna ge en viss hyperpolarisation i det inre lagret där OFF-vägarna har synapser, jämfört med en viss relativ depolarisation i det något ytligare ON-lagret. Det är dock troligt att en sådan spänning skulle leda till ett stort antal andra effekter och en potentiellt skadlig värmeutveckling, vilket begränsar möjligheterna.

Svårigheten med att stimulera ON- respektive OFF-bipolära celler på rätt sätt är att man inte vet vilka celler som är vilka. I dagsläget kan man inte skilja på dessa annat än i viss genom olika markörer. I framtiden skulle det möjligen kunna gå att utnyttja markörer eller skillnader i genuttryck till att selektivt styra genterapi till enskilda celltyper och på så vis få större möjligheter att skilja på dessa. Svårigheten att få ett elektroniskt implantat att ta hänsyn till dessa skillnader kvarstår dock, och det är kanske i detta fall både enklare



Figur 4: Förslag på mätmetod för att identifiera om en viss bipolar cell är av ON- eller OFF-typ. Den bipolära cellen stimuleras med hjälp av elektroder med koppling till cellen (horisontellt rött streck i figuren). Spänningen mellan olika elektroder diagonalt i förhållande till varandra mäts och ger vid ett visst tillfälle upphov till ett maximum för det område där aktionspotentialen inleds. Mätning i en annan riktning ger också ett maximum. Avståndet mellan dessa maximum är ett mått på djupet av området. I detta förenklade exempel har enbart två dimensioner tagits med och i verkligheten skulle mätning i ytterligare ett plan krävas. Figuren är delvis baserad på en bild av Peter Hartmann på Wikipedia.

och mer attraktivt att använda genterapi för att få de bipolära cellerna att utveckla fotosensitivitet.

Ett annat angreppssätt är att låta elektroniken anpassa sig utifrån de skillnader som ändå finns mellan de olika signalvägarna. Om man kan bestämma i vilket lager synapsen mellan en enskild stimulerad bipolar cell och motsvarande gangliocell ligger, skulle denna information kunna utnyttjas till att bestämma om den bipolära cellen är av ON- eller OFF-typ. Det är något oklart om var aktionspotentialen börjar, men det finns tecken på att den i vissa fall startar redan i gangliocellernas dendriter [28]. Ett tänkbart sätt att mäta detta är att utnyttja både en subretinal stimulerings- och mätelektrod och en epiretinal mätelektrod och mäta spänningen mellan olika punkter på dessa. Se figur 4. Det är troligtvis inte nödvändigt att mäta på varje enskild cell, utan den epiretinala delen kan göras i något större skala. Den subretinala mätningen kan ske antingen genom att använda de cellkopplade elektroderna gruppvis genom att kortsluta dessa, eller med en extra uppsättning elektroder. Genom att stimulera en enskild bipolar cell upprepade gånger och mäta spänningen mellan olika punkter med viss förskjutning, borde man kunna finna en punkt där spänningen har ett maximum. För att kompensera för alla andra elektriska impulser som förekommer är det troligtvis nödvändigt att medelvärdesbilda signalen. En sådan kalibre-

ring skulle ta väldigt lång tid, men ifall denna är integrerad i själva implantatet, bör denna kunna ske kontinuerligt utan att patienten märker något i vardagslivet.

C. Tänkbara metoder för energitillförsel

För att kunna anpassa stimuleringen efter ON- respektive OFF-signalväg är det nödvändigt att kunna kontrollera de enskilda stimuleringspunkterna, vilket kräver en konstant koppling med varje enskild stimuleringspunkt. Detta kan inte uppnås med en konstruktion där stimuleringen sker via en laserstimulerad fotocell från en källa utanför ögat, eftersom näthinnan då rör sig i förhållande till laserkällan vid ögonrörelser. Alternativet är då i första hand att använda sig av en elektromagnetisk överföring av energi, som placeras extraokulärt på samma sätt som i Alpha-IMS. Operationen blir då dessvärre relativt omfattande. En annan tänkbar metod att överföra elektricitet till implantatet är att använda sig av nära-infraröd laser, men belysa hela implantatyten och ha sammankopplade fotoceller över hela ytan och använda den upptagna energin till att driva implantatet. Det behövs då två uppsättningar fotoceller, en som är selektiv för nära-infrarött ljus, och en pixeluppdelad som är selektiv för synligt ljus. Detta innebär att man behöver ha ett mer komplicerat implantat och att detta troligtvis måste bli tjockare än om

man skulle använda sig av en energiöverföringsmetod placerad utanför ögat.

D. Bildregistrering, dataöverföring och elektroddpanel

Överföring av en hög upplösning kräver en hög dataöverföringskapacitet, vilket är svårt att uppnå om man ska överföra bilden från en extern kamera. Det är därför att föredra att använda sig av en kombinerad panel för registrering och stimulering. För att denna ska kunna bli tillräckligt tunn för att fungera för subretinal placering är det begränsat hur avancerad elektronik som kan rymmas. Såväl justering beroende på om elektroden har kontakt med en ON- eller OFF-bipolär cell som justering efter andra aspekter som exempelvis mer eller mindre välutvecklad kontakt, är relativt stabila egenskaper som inte behöver ändras annat än med stora tidsintervall. Förutsatt att varje pixel kan lagra information om vilken förstärkning och polaritet som denna ska använda skulle man kunna överföra informationen seriellt, vilket gör det möjligt att använda ett fåtal gemensamma ledare till hela panelen och på så vis kunna göra panelen tunn. Detta innebär att någon form av mindre elektronikdosa behövs i anslutning till stimuleringspanelen.

E. Implantatets form

Anpassningen av ett implantat till ögats individuella form ställer krav på att implantatet antingen är böjbart eller att man kan använda ett stort antal små implantat som kan sättas sida vid sida. Dessa krav behöver även uppfyllas för att implantatet ska kunna opereras in utan att operationssnittet blir orimligt stort. Överföring av elektricitet bör kunna lösas mellan små elektroddpaneler, men överföring av information kräver betydligt fler ledare och är troligtvis inte möjlig att uppnå. För mer komplicerade system är därför en böjbar elektroddpanel förmodligen nödvändig, så att informationsöverföring kan ske i implantatet. Det är också möjligt att kombinera en liten styv, högupplöst elektroddpanel för centralsynen med en böjbar elektroddpanel med lägre upplösning för periferseendet.

F. Nanotrådar

Användningen av galliumfosfidnanotrådar i implantat under långa tidsperioder har ännu inte studerats. Detta behöver undersökas ytterligare för att säkerställa att materialet är stabilt och utesluta att det utlöser konstanta cellreaktioner med inkapsling som följd, eller att de beläggs med proteiner som påverkar funktionen. Det behövs också fler studier gällande galliumfosfidnanotrådarnas kontakt med enskilda celler för att klargöra vad som kan åstadkommas med tekniker som bygger på detta material. I förlängningen kan det då även behövas studier med nya implantatsystem som drar nytta av detta. På längre sikt är det intressant att experimentellt undersöka selektiv stimulering av ON- respektive OFF-bipolära celler.

G. Hållbar utveckling

Ständigt stigande vårdkostnader är ett stort problem i många länder och riskerar att allvarligt skada samhällsekonomin oavsett om vården finansieras med skattemedel eller genom privata försäkringar. Retinala implantat har en begränsad marknad

och utvecklingskostnaderna är därför stora per patient. Den avancerade tekniken med både nanotrådar och elektronik i nanoskala ger förmodligen höga kostnader. Inom båda dessa områden sker utvecklingen snabbt för andra tillämpningar och produktionen kan därför förväntas bli effektivare och billigare inom en relativt snar framtid. De samhällsekonomiska kostnaderna för implantat måste ställas i relation till ett minskat hjälpbehov för patienten och vid tillräckligt bra resultat även ett fortsatt produktivt arbetsliv.

Att återskapa syn till blinda innebär en kraftig förbättring för individen och minskar utanförskap och hjälpbehov, vilket kan ge en mer hållbar social situation. Det finns samtidigt en risk att patienter med små resurser har svårt att få tillgång till denna behandling och det är därför väsentligt att behandlingen styrs av behov och inte av ekonomiska tillgångar eller vem som kan tala för sin egen sak.

En annan aspekt som är en grundstomme i förverkligandet och upprätthållandet av hållbar utveckling är den ekologiska delen. Galliumfosfid är ett ämne som nog måste tas om hand, användas och förvaras för att inte påverka miljön negativt [29]. Dessutom är gallium ett relativt ovanligt grundämne och förekommer i naturen i låga koncentrationer tillsammans med andra ämnen [30]. Ämnet framställs i första hand som en biprodukt vid bearbetning av malm för att utvinna aluminium. Återvinning från avfall som uppstått vid tillverkning av produkter innehållande gallium är en betydande källa, medan återvinningen från uttjänta produkter i nuläget är mycket liten [31]. Det finns emellertid företag som specialiserat sig på återvinning och förädling av just denna halvledare [32].

Galliumfosfid har egenskaper som möjliggör utvecklingen av effektiva solceller med detta material [33], och solenergi är ett alternativ som i framtiden kan konkurrera ut andra mer miljöskaadliga metoder, vilket gör att behovet av gallium kan förväntas öka. Det miljövänliga tankesättet leder till att man är tvungen att hitta metoder för att inte överanvända och få slut på sina resurser, samtidigt som man inte orsakar skador på miljön.

Nanotekniken är ett relativt nytt område och det är därför inte fullt ut känt hur dessa ämnen kan påverka celler, organismer och ekosystem [34]. Flera olika mekanismer som skulle kunna orsaka cellskador har föreslagits. Det finns också en risk att nanomaterial som påverkas av reaktioner i naturen kan få svåröversedda egenskaper. Volymmässigt är användningen av både nanopartiklar och galliumfosfid större inom andra tillämpningar och de flesta av dessa utmaningar är inte unika för retinala implantat.

V. SLUTSATS

Det finns ett stort antal utmaningar och svårigheter som måste övervinnas innan det kan byggas ett retinalt implantat med en yta av nanotrådar som ger god kontakt med enskilda bipolära celler, identifierar om den bipolära cellen är en del av en ON- eller OFF-ledningsväg och anpassar sin stimulering därefter. De föreslagna lösningarna bygger på ett antal antaganden, och det är inte säkert att allt är möjligt att genomföra. Däremot skulle ett sådant implantat kunna vara en möjlighet att ge patienter med såväl retinitis pigmentosa

som åldersrelaterad makuladegeneration en synförmåga som möjliggör inte bara att klara vardagens basala behov, men även att exempelvis kunna läsa och sköta ett normalt arbete.

VI. EFTERORD

Vi vill tacka vår handledare Maria Thereza Perez. Vi vill också tacka Lars Wallman för värdefulla synpunkter i projektets startskede.

Projektet och rapporten har utförts gemensamt av VD och DH. Figurerna har ritats om av VD.

REFERENSER

- [1] H. Wässle, "Parallel processing in the mammalian retina," *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 5, no. 10, pp. 747–757, Oct. 2004, PMID: 15378035.
- [2] J.-A. Sahel and B. Roska, "Gene therapy for blindness," *Annual review of neuroscience*, vol. 36, pp. 467–488, Jul. 2013, PMID: 23724995.
- [3] D. T. Hartong, E. L. Berson, and T. P. Dryja, "Retinitis pigmentosa," *Lancet*, vol. 368, no. 9549, pp. 1795–1809, Nov. 2006, PMID: 17113430.
- [4] P. Fernández-Robredo, A. Sancho, S. Johnen, S. Recalde, N. Gama, G. Thumann, J. Groll, and A. García-Layana, "Current treatment limitations in age-related macular degeneration and future approaches based on cell therapy and tissue engineering," *Journal of ophthalmology*, vol. 2014, p. 510285, 2014, PMID: 24672707 PMID: PMC3941782.
- [5] J. D. Weiland, A. K. Cho, and M. S. Humayun, "Retinal prostheses: current clinical results and future needs," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 11, pp. 2227–2237, Nov. 2011, PMID: 22047893.
- [6] M. S. Humayun, J. D. Dorn, L. da Cruz, G. Dagnelie, J.-A. Sahel, P. E. Stanga, A. V. Cideciyan, J. L. Duncan, D. Elliott, E. Filley, A. C. Ho, A. Santos, A. B. Safran, A. Arditi, L. V. Del Priore, R. J. Greenberg, and Argus II Study Group, "Interim results from the international trial of second sight's visual prosthesis," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 779–788, Apr. 2012, PMID: 22244176 PMID: PMC3319859.
- [7] K. Stingl, K. U. Bartz-Schmidt, D. Besch, A. Braun, A. Bruckmann, F. Gekeler, U. Greppmaier, S. Hipp, G. Hörtdörfer, C. Kernstock, A. Koitschev, A. Kusnyerik, H. Sachs, A. Schatz, K. T. Stingl, T. Peters, B. Wilhelm, and E. Zrenner, "Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS," *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, vol. 280, no. 1757, p. 20130077, Apr. 2013, PMID: 23427175 PMID: PMC3619489.
- [8] Y. H.-L. Luo and L. da Cruz, "A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye)," *British medical bulletin*, vol. 109, pp. 31–44, 2014, PMID: 24526779.
- [9] J. F. Rizzo, "Update on retinal prosthetic research: the boston retinal implant project," *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, vol. 31, no. 2, pp. 160–168, Jun. 2011, PMID: 21593628.
- [10] K. Mathieson, J. Loudin, G. Goetz, P. Huie, L. Wang, T. I. Kamins, L. Galambos, R. Smith, J. S. Harris, A. Sher, and D. Palanker, "Photovoltaic retinal prosthesis with high pixel density," *Nature photonics*, vol. 6, no. 6, pp. 391–397, Jun. 2012, PMID: 23049619 PMID: PMC3462820.
- [11] L. Wang, K. Mathieson, T. I. Kamins, J. D. Loudin, L. Galambos, G. Goetz, A. Sher, Y. Mandel, P. Huie, D. Lavinsky, J. S. Harris, and D. V. Palanker, "Photovoltaic retinal prosthesis: implant fabrication and performance," *Journal of neural engineering*, vol. 9, no. 4, p. 046014, Aug. 2012, PMID: 22791690 PMID: PMC3419261.
- [12] T. Fujikado, M. Kamei, H. Sakaguchi, H. Kanda, T. Morimoto, Y. Ikuno, K. Nishida, H. Kishima, T. Maruo, K. Konoma, M. Ozawa, and K. Nishida, "Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa," *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 52, no. 7, pp. 4726–4733, Jun. 2011, PMID: 21436271.
- [13] O. Naor, Y. Hertzberg, E. Zemel, E. Kimmel, and S. Shoham, "Towards multifocal ultrasonic neural stimulation II: design considerations for an acoustic retinal prosthesis," *Journal of neural engineering*, vol. 9, no. 2, p. 026006, Apr. 2012, PMID: 22326949.
- [14] P. Degenaar, N. Grossman, M. A. Memon, J. Burrone, M. Dawson, E. Drakakis, M. Neil, and K. Nikolic, "Optobionic vision—a new genetically enhanced light on retinal prosthesis," *Journal of neural engineering*, vol. 6, no. 3, p. 035007, Jun. 2009, PMID: 19458396.
- [15] K. A. Moxon, N. M. Kalkhoran, M. Markert, M. A. Sambito, J. L. McKenzie, and J. T. Webster, "Nanostructured surface modification of ceramic-based microelectrodes to enhance biocompatibility for a direct brain-machine interface," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 51, no. 6, pp. 881–889, Jun. 2004, PMID: 15188854.
- [16] G. Piret, M.-T. Perez, and C. N. Prinz, "Neurite outgrowth and synaptophysin expression of postnatal CNS neurons on GaP nanowire arrays in long-term retinal cell culture," *Biomaterials*, vol. 34, no. 4, pp. 875–887, Jan. 2013, PMID: 23131535.
- [17] C. E. Linsmeier, L. Wallman, L. Faxius, J. Schouenborg, L. M. Bjursten, and N. Danielsen, "Soft tissue reactions evoked by implanted gallium phosphide," *Biomaterials*, vol. 29, no. 35, pp. 4598–4604, Dec. 2008, PMID: 18801568.
- [18] K. Adolfsson, M. Schneider, G. Hammarin, U. Häcker, and C. N. Prinz, "Ingestion of gallium phosphide nanowires has no adverse effect on drosophila tissue function," *Nanotechnology*, vol. 24, no. 28, p. 285101, Jul. 2013, PMID: 23787695.
- [19] C. Eriksson Linsmeier, C. N. Prinz, L. M. E. Pettersson, P. Caroff, L. Samuelson, J. Schouenborg, L. Montelius, and N. Danielsen, "Nanowire biocompatibility in the brain—looking for a needle in a 3D stack," *Nano letters*, vol. 9, no. 12, pp. 4184–4190, Dec. 2009, PMID: 19845389.
- [20] G. Lind, C. E. Linsmeier, and J. Schouenborg, "The density difference between tissue and neural probes is a key factor for glial scarring," *Scientific reports*, vol. 3, p. 2942, 2013, PMID: 24127004 PMID: PMC3576741.
- [21] D. B. Suyatin, L. Wallman, J. Thelin, C. N. Prinz, H. Jörntell, L. Samuelson, L. Montelius, and J. Schouenborg, "Nanowire-based electrode for acute in vivo neural recordings in the brain," *PLoS one*, vol. 8, no. 2, p. e56673, 2013, PMID: 23431387 PMID: PMC3576334.
- [22] E. Zrenner, "Fighting blindness with microelectronics," *Science translational medicine*, vol. 5, no. 210, p. 210ps16, Nov. 2013, PMID: 24197733.
- [23] H. Benav, "Modeling effects of extracellular stimulation on retinal bipolar cells," Ph.D. dissertation, Eberhard - Karls - Universität Tübingen, Nov. 2012. [Online]. Available: http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/volltexte/2013/6617/pdf/Dissertation_H_Benav.pdf
- [24] A. Kral, R. Hartmann, D. Mortazavi, and R. Klinke, "Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents," *Hearing research*, vol. 121, no. 1-2, pp. 11–28, Jul. 1998, PMID: 9682804.
- [25] F. Patolsky, B. P. Timko, G. Yu, Y. Fang, A. B. Greytak, G. Zheng, and C. M. Lieber, "Detection, stimulation, and inhibition of neuronal signals with high-density nanowire transistor arrays," *Science (New York, N.Y.)*, vol. 313, no. 5790, pp. 1100–1104, Aug. 2006, PMID: 16931757.
- [26] H. Ameri, T. Ratanapakorn, S. Ufer, H. Eckhardt, M. S. Humayun, and J. D. Weiland, "Toward a wide-field retinal prosthesis," *Journal of neural engineering*, vol. 6, no. 3, p. 035002, Jun. 2009, PMID: 19458405 PMID: PMC2861858.
- [27] F. Waschkowski, S. Hesse, A. C. Rieck, T. Lohmann, C. Brockmann, T. Laube, N. Bornfeld, G. Thumann, P. Walter, W. Mokwa, S. Johnen, and G. Roessler, "Development of very large electrode arrays for epiretinal stimulation (VLARS)," *Biomedical engineering online*, vol. 13, no. 1, p. 11, 2014, PMID: 24502253 PMID: PMC3976033.
- [28] T. J. Velte and R. H. Masland, "Action potentials in the dendrites of retinal ganglion cells," *Journal of neurophysiology*, vol. 81, no. 3, pp. 1412–1417, Mar. 1999, PMID: 10085366.
- [29] Guidechem.com, "Gallium phosphide (GaP) (cas 12063-98-8) material safety and data sheet," [Hämtad 2014-05-12]. [Online]. Available: <http://www.guidechem.com/msds/12063-98-8.html>
- [30] R. Moskalyk, "Gallium: the backbone of the electronics industry," *Minerals Engineering*, vol. 16, no. 10, pp. 921–929, Oct. 2003.
- [31] M. Oguchi, S. Murakami, H. Sakanakura, A. Kida, and T. Kameya, "A preliminary categorization of end-of-life electrical and electronic equipment as secondary metal resources," *Waste Management*, vol. 31, no. 9-10, pp. 2150–2160, Sep. 2011.
- [32] Molycorp, "Rare metals recycling & upgrading," [Hämtad 2014-05-11]. [Online]. Available: <http://www.molycorp.com/about-us/our-facilities/rare-metals-facilities/services/>
- [33] X. Lu, S. Huang, M. B. Diaz, N. Kotulak, R. Hao, R. Opila, and A. Barnett, "Wide band gap gallium phosphide solar cells," *IEEE Journal of Photovoltaics*, vol. 2, no. 2, pp. 214–220, Apr. 2012.
- [34] L. Sweet and B. Stroh, "Nanotechnology—Life-Cycle risk management," *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, vol. 12, no. 3, pp. 528–551, Jul. 2006.