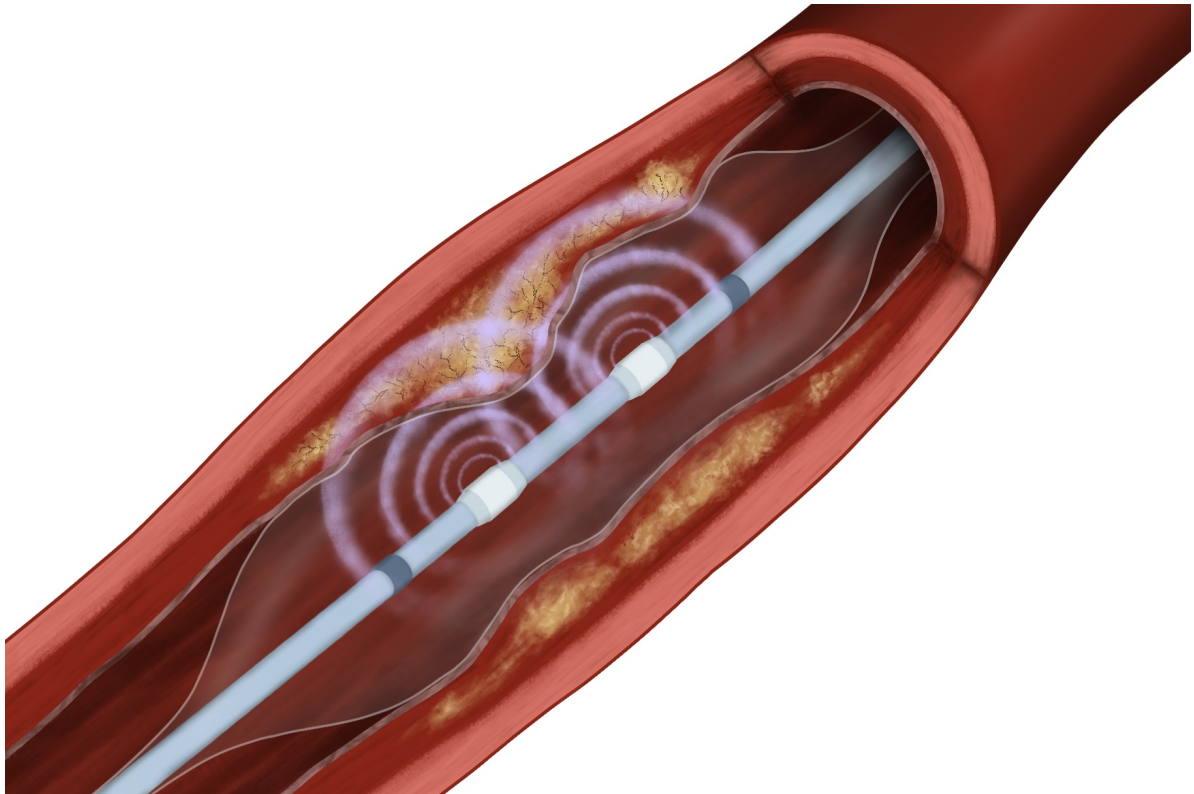




CHALMERS
UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



Ballongkateter för riktad intravaskulär litotripsi

En teoretisk design för användning i kranskärl

Kandidatarbete inom Medicinteknik

Clara Svingby Andersson, Emelie Ljungdahl, Felix Lundgren,
Erik Millgård, Carl Pettersson, Noah Veres

INSTITUTIONEN FÖR ELEKTROTEKNIK

CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg 2026
www.chalmers.se

KANDIDATARBETE 2026

Ballongkateter för riktad intravaskulär litotripsi

En teoretisk design för användning i kranskärl

Balloon catheter for targeted intravascular lithotripsy

A theoretical design for use in coronary arteries

Clara Svingby Andersson

Emelie Ljungdahl

Felix Lundgren

Erik Millgård

Carl Pettersson

Noah Veres



CHALMERS
UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

Institutionen för Elektroteknik
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg 2026

Ballongkateter för riktad intravaskulär litotripsi
En teoretisk design för användning i kranskärl

© CLARA SVINGBY ANDERSSON, EMELIE LJUNGDAHL, FELIX LUNDGREN,
ERIK MILLGÅRD, CARL PETTERSSON, NOAH VERES, 2026.

Handledare: Jacob Odenstedt, Specialistläkare inom interventionell kardiologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Examinator: Sabine Reinfeldt, Universitetslektor Elektroteknik på Chalmers

Kandidatarbete 2026
Institutionen för Elektroteknik
Chalmers Tekniska Högskola
SE-412 96 Göteborg
Telefon +46 31 772 1000

Omslagsbild: En illustration av en IVL-ballong i ett förkalkat kranskärl. Ballongens emittorer avger stötvågor som är riktade mot den ena sidan av kärlet.

Skriven i L^AT_EX
Göteborg 2026

Förord

Först och främst vill vi tacka vår examinator, Sabine Reinfeldt, och vår handledare, Jacob Odenstedt. Sabine har gett oss teknisk vägledning under arbetets gång, från början till slut, och har även hänvisat oss till personer med rätt spetskompetens för specifika delar av projektet. Jacob har givit oss värdefull insyn i den dagliga PCI-verksamheten och interventionskardiologins behov, vilket har tillsett att projektet hålls inom rimliga gränser för vad som är kliniskt relevant och genomförbart.

Vidare vill vi tacka Jacobs kollegor på Sahlgrenska Universitetssjukhusets PCI-avdelning för att de tog emot oss på studiebesök. Det var ett mycket lärorikt tillfälle som satte projektet i kontext och gav oss en tydligare bild av sammanhanget vår teoretiska produkt skulle verka i.

Vi önskar även uttrycka vår uppskattning för Mikkel Thaning, Hani Mirar och deras kollegor på GE Healthcare för att de var tillmötesgående och hjälpsamma. Tack vare deras bidrag med data från experimentella mätningar kunde vi bekräfta att våra beräkningar och antaganden låg inom ramarna för fysikalisk rimlighet.

Ytterligare vill vi tacka Per Lundgren, viceprefekt på institutionen för Mikroteknologi och nanovetenskap, för den vägledning som vi har fått kring arbetets fysikaliska beräkningsmoment.

Avslutningsvis vill vi tacka Andrii Grytsan tillsammans med COMSOL Multiphysics för ingående hjälp med fysiken i projektets simulering.

Sammandrag

Intravaskulär litotripsi (IVL) används idag vid behandling av åderförkalkning för att fragmentera kalk och möjliggöra vidgning av kranskärl. Denna etablerade metod har begränsad effekt vid kraftigt asymmetriska kalkfördelningar, så som nodulär kalk, då stötvågorna från IVL-ballongen sprids jämnt i alla riktningar.

Syftet med detta arbete var att ta fram ett designkoncept för en IVL-ballong som kan möjliggöra riktad energileverans mot specifika radiella sektorer i kärlväggen. Arbetet genomfördes som en kombination av litteraturstudier, konceptutveckling, teoretiska beräkningar och simuleringar i COMSOL Multiphysics. Särskilt fokus lades på hur valet av geometri samt material- och fluidegenskaper påverkade den akustiska vågutbredningen och energifördelningen.

Arbetets resultat indikerar att en ballongdesign med fyra fack, uppgraderade emitterar och separata spark gaps teoretiskt skulle kunna ge 50 % högre energileverans mot nodulär kalk jämfört med konventionella IVL-ballonger. Vidare utvärderas möjligheten att integrera en intravaskulär bildgivningsmetod, där IVUS, OCT och impedansbaserad teknik identifieras som lämpliga alternativ.

Det valda designkonceptet bedöms vara fysikaliskt rimligt, men innefattar tekniska och kliniska utmaningar som behöver adresseras i fortsatt utveckling. Arbetet utgör således ett teoretiskt proof-of-concept som kan fungera som grund för framtida ingenjörstudier.

Abstract

Intravascular lithotripsy (IVL) is used in the treatment of coronary artery calcification to fragment calcium and allow for the expansion of the arteries. This well-established method has limited effect in cases of highly asymmetric distributions, such as nodular calcium, since the shock waves from the IVL balloon spread evenly in all directions.

The purpose of this project was to present a design concept for an IVL balloon capable of directing energy towards specific radial sectors of the arterial wall. The project was carried out as a combination of literature studies, concept development, theoretical calculations, and simulations in COMSOL Multiphysics. Particular focus was placed on how the choice of geometry as well as material and fluid properties affected the acoustic wave propagation and energy distribution.

The results indicate that a balloon design with four compartments, upgraded emitters, and separate spark gaps could theoretically provide a 50 % higher energy transfer to nodular calcium compared to conventional IVL balloons. Furthermore, the possibility of integrating an intravascular imaging system is evaluated, with IVUS, OCT, and impedance based technologies identified as suitable alternatives.

The chosen design concept is considered to be physically plausible, but involves technical and clinical challenges that need to be addressed in further development. Thus, this work constitutes a theoretical proof-of-concept that can serve as a basis for future engineering studies.

Nyckelord: intravaskulär litotripsi, IVL-ballong, ballongkateter, riktad stötvågsbehandling, kranskärl, kranskärlssjukdom, nodulär kalk, koronar förkalkning, akustisk vågutbredning, teoretisk design

Beteckningar

Nedan finns en lista av beteckningar som har använts i detta arbete, vilka är ordnade i alfabetisk ordning:

ACS	Acute coronary syndromes (Akuta koronara syndrom)
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom)
CABG	Coronary artery bypass grafting (Koronar bypass)
CAC	Coronary artery calcification (Förkalkning i kranskärnen)
CACS	Coronary artery calcium scoring
DCB	Drug coated balloons (Läkemedelstäckta ballonger)
DES	Drug eluting stents (Läkemedelstäckta stentar)
DIT	Diffuse intimal thickening (Diffus intimal förtjockning)
ECM	Extracellulär matrix
F1	Individuellt aktiverbart fack i riktbar ballong som ligger intill nodulus
IVL	Intravascular lithotripsy (Intravaskulär litotripsi)
IVUS	Intravascular ultrasound (Intravaskulärt ultraljud)
LA	Laser atherectomy (Laseraterektomi)
MDCT	Multislice Detector Computed Tomography
nIR	Near infrared light
OA	Orbital atherectomy (Orbitalaterektomi)
OCT	Optical coherence tomography (Optisk koherenstomografi)
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutan koronarintervention)
PIT	Pathological intimal thickening (Patologisk intimal förtjockning)
RA	Rotational atherectomy (Rotationsaterektomi)
VH	Vätska med hög akustisk impedans
VL	Vätska med låg akustisk impedans

Innehåll

1	Inledning	1
1.1	Syfte	3
1.2	Mål	3
1.3	Frågeställningar	3
1.4	Avgränsningar	3
2	Metod	5
2.1	Förstudie och arbetsprocess	5
2.2	Datainsamling	6
2.3	Användning av AI	6
2.4	Teoretiska beräkningar	7
2.4.1	Akustiska samband	7
2.4.2	Geometriska beräkningar	7
2.4.3	Tryck- och kraftmodell	8
	2.4.3.1 <i>Originalemitter</i>	9
	2.4.3.2 <i>Uppgraderad emitter</i>	10
	2.4.3.3 <i>Jämförelse med konventionell ballong</i>	10
2.5	COMSOL-simulering	11
3	Teori	13
3.1	Kranskärlens anatomi	13
3.2	Förkalkningar i kranskärl	15
3.2.1	Ateroskleros	15
	3.2.1.1 <i>Förkalkning vid ateroskleros</i>	18
3.2.2	Andra typer av förkalkningar	19
	3.2.2.1 <i>Nodulus</i>	19
3.2.3	Diagnostik	20
3.2.4	Statistik och klinisk betydelse	22
3.2.5	Icke-Interventionell Prevention	22
3.3	Perkutan koronarintervention	23
3.3.1	Ingreppet	24
3.3.2	Behandlingsalternativ och risker	27
3.4	Intravaskulär litotripsi	28
3.5	Behandling av nodulär kalk	29
3.6	Intravaskulära bildgivningsmetoder	30
3.6.1	Intravaskulärt ultraljud	30

3.6.1.1	<i>Roterbar IVUS</i>	31
3.6.1.2	<i>Solid-state-IVUS</i>	31
3.6.2	Optisk koherenstomografi	32
3.6.3	Impedansbaserade metoder	33
4	Genomförande	36
4.1	Ballongkateterns utformning	36
4.1.1	Roterbar ballong	37
4.1.2	Longitudinellt segmenterad ballong	38
4.1.3	Selektivt aktiverbara fack	39
4.1.4	Integrerad bildgivningsmetod	41
4.2	Fysikaliska egenskaper	42
4.3	Teoretiska beräkningar	45
4.3.1	Akustiska samband	45
4.3.2	Geometriska beräkningar	46
4.3.3	Tryck- och kraftmodell	47
4.3.3.1	<i>Originalemitter</i>	47
4.3.3.2	<i>Uppgraderad emitter</i>	48
4.3.3.3	<i>Jämförelse med konventionell ballong</i>	48
4.4	Simulering i COMSOL	49
5	Diskussion	52
5.1	Val av ballongdesign	52
5.1.1	Roterbar ballong	52
5.1.2	Longitudinellt segmenterad ballong	53
5.1.3	Selektivt aktiverbara fack	53
5.1.4	Impedansskillnader	54
5.1.5	Emitttrar	55
5.2	Förbättring av behandling	56
5.3	Jämförelse av bildgivningsmetoder	57
5.3.1	IVUS	57
5.3.2	OCT	58
5.3.3	Elektrodnät	58
5.3.4	Kombinerad metod	59
5.4	Användning av COMSOL	60
5.5	Framtida utveckling	61
6	Slutsats	63
	Referenser	i
A	Bestämning av ljudhastighet i Omnipaquet 300	ix
B	Länk till simulering i COMSOL	xii

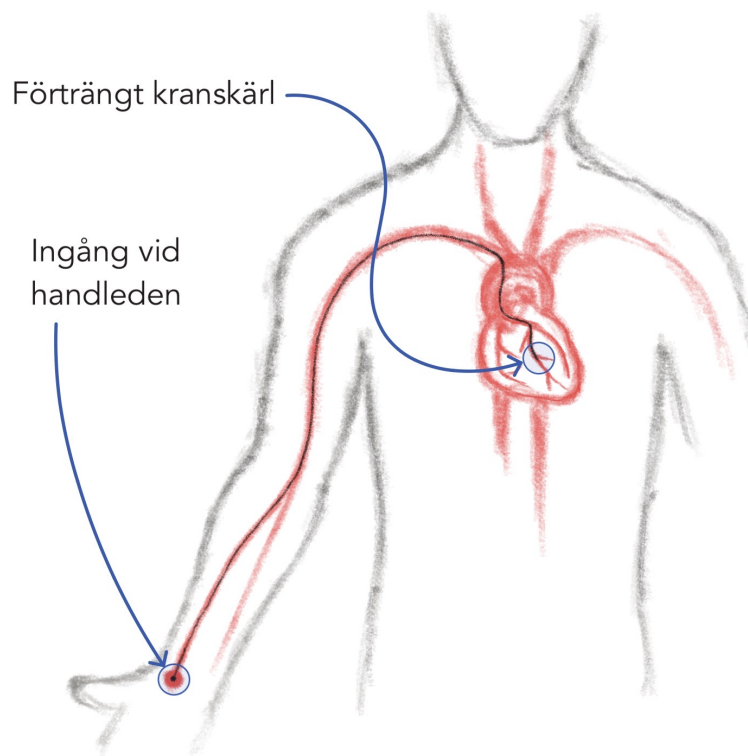
1

Inledning

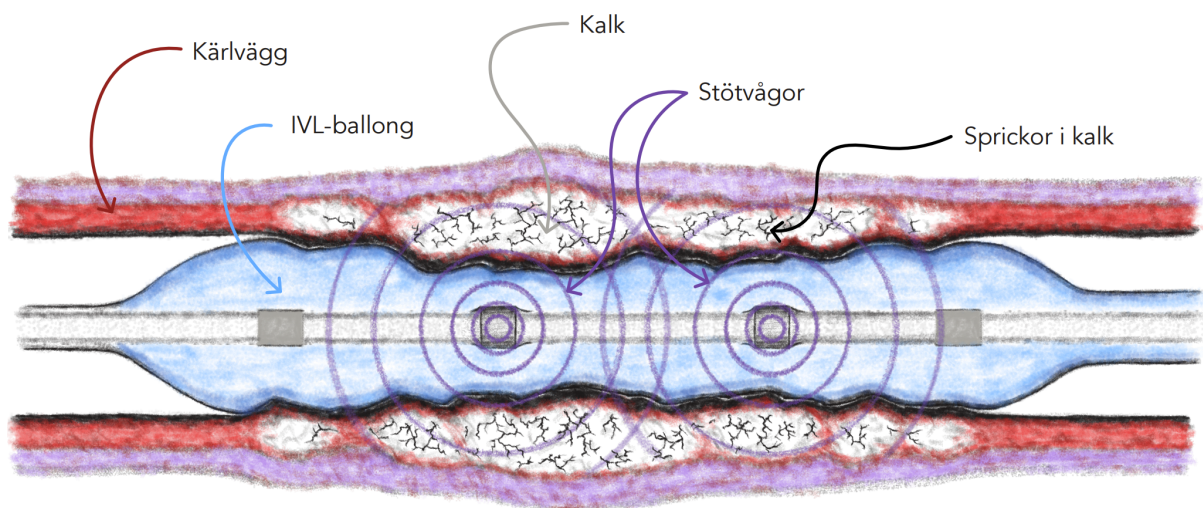
Hjärt- och kärlsjukdomar utgör idag den ledande dödsorsaken globalt och antalet dödsfall förväntas öka ytterligare i framtiden, vilket dels beror på en åldrande befolkning [1]. Enligt en studie i *Preventive cardiology* förväntas populationen över 60 och 80 år dubbleras respektive öka med en tredjedel mellan 2020 och 2050. Utöver åldersrelaterade förändringar finns livsstilsberoende faktorer som bidrar till att hjärt- och kärlsjukdomar blir allt vanligare, en ökning av faktorer som övervikt, högt blodtryck, användning av tobak och dysglykemi [1].

Kranskärslssjukdom är den vanligaste typen av hjärt- och kärlsjukdom och står för en betydande del av sjukdomsburden [2]. Kranskärslssjukdomar förknippas med att blodflödet i kranskärnen begränsas, vilket leder till försämrad syretillförsel och nedsatt funktion i hjärtmuskulaturen [3]. Den vanligaste orsaken till förkalkning i kranskärnen, så kallad *coronary artery calcification* (CAC), är *ateroskleros*, som är nära förknippad med utvecklingen av kranskärslssjukdom [4]. Enligt en artikel i *Annals of Translational Medicine* leder kranskärslssjukdomar till 30 % av alla dödsfall hos personer över 35 år globalt. I USA uppskattas det att runt hälften av alla medelålders män samt en tredjedel av kvinnor i medelåldern utvecklar kranskärslssjukdomar under sin livstid [2].

En av de mest moderna behandlingsmetoderna mot ateroskleros är intravaskulär litotripsi (*intravascular lithotripsy*, IVL). Under proceduren förs en kateter in i kranskärlet via lumsken eller handleden, se exemplet i figur 1.1. Vid förträngningen expanderas en ballong i syfte att vidga kärlet, varefter förkalkningarna fragmenteras med hjälp av stötvågor, se figur 1.2. Denna moderna metod är effektiv men har begränsad verkan på asymmetriska kalkfördelningar eftersom stötvågorna från IVL-ballongen sprids jämnt i alla riktningar. För att möjliggöra korrekt diagnostik och behandling används intravaskulära bildgivningsmetoder som intravaskulärt ultraljud (*intravascular ultrasound*, IVUS) och optisk koherenstomografi (*optical coherence tomography*, OCT), utöver traditionella röntgenmetoder.



Figur 1.1: Skiss av kateterns färdväg, från patientens handled till det kranskärl som ska behandlas.



Figur 1.2: Skiss av en IVL-ballong som avger stötvågor i ett förkalkat kranskärl.

På grund av kranskärlssjukdomars höga belastning på folkhälsan, som endast förväntas öka i framtiden, finns ett tydligt behov av effektiva behandlingsalternativ. Detta är särskilt relevant vid svåra fall där befintliga behandlingar är förknippade med hög risk. Vid dessa fall har kalket format en slags utbuktning i kärlet, en så kallad *nodulus* [5]. IVL har i dagsläget begränsad effekt på denna typ av förkalkning [6]. Utveckling av ny teknik för IVL-behandling skulle därför kunna bidra till säkrare och mer effektiva behandlingsmetoder samt minska belastningen på sjukvården.

1.1 Syfte

Syftet med detta arbete är att undersöka hur en IVL-ballongkateter framtagen specifikt för behandling av kalknoduli skulle kunna utformas, samt i vilken utsträckning en ökad effekt skulle kunna uppnås. Arbetet innefattar att utforska hur olika geometriska utformningar på ballongen kan påverka stötvågornas spridning och reflektion. Vidare omfattar det teoretiska beräkningar och simuleringar av designen för att skapa underlag för dess riktade verkan. Slutligen ingår även att samla in fakta om befintliga intravaskulära bildgivningsmetoder, för att bedöma om någon av dessa skulle vara lämplig att integrera i designen.

1.2 Mål

Målet med arbetet är att projektgruppen ska presentera ett eller flera designförslag som har matematiskt stöd för att kunna ge ökad verkan mot en specifik radiell sektor i kärlväggen. Designförslaget ska inte realiseras i form av en fysisk prototyp, utan endast som ett teoretiskt koncept. Designförslaget ska adressera den bildgivningstekniska utmaning som följer av att behöva lokalisera noduli genom att presentera en eller flera intravaskulära bildgivningsmetoder som hade varit lämpliga att integrera i ballongkatetern. Avslutningsvis ska arbetet lyfta och motivera styrkor och svagheter hos de olika designvalen, samt diskutera potentiell framtida utveckling inom området.

1.3 Frågeställningar

Utifrån arbetets syfte formulerades följande frågeställningar. Dessa vägledde undersökningen av hur en alternativ ballongdesign för IVL kan påverka stötvågornas utbredning och därmed energileveransen till kalkifierade strukturer. Särskilt fokus ligger på hur material- och fluidegenskaper, geometri och interna gränssnitt i ballongen påverkar reflektion, transmission och spridning av de akustiska vågorna.

1. Hur kan en IVL-ballong utformas för att effektivisera behandlingen av noduli?
2. Till vilken nivå kan projektgruppens ballongdesign förbättra behandlingen av noduli i kranskärl vid IVL-behandling?
3. Vilka bildgivningsmetoder är mest lämpliga för att möjliggöra lokalisering av noduli i kranskärl tillsammans med en riktbar IVL-ballong?

1.4 Avgränsningar

För att närmare precisera arbetets syfte ansätts avgränsningar. Dessa avgränsningar har som syfte att vägleda arbetet samt hålla dess omfattning inom ramarna för ett kandidatarbete. Kandidatarbeten förväntas genomföras i sin helhet under endast en skoltermin och tilldelas inga större ekonomiska anslag. På grund av detta präglas arbetets avgränsningar till stor del av tidsfrister och begränsade resurser.

IVL-ballonger är godkända för att användas i flera olika typer av kärl, bland annat i perifera kärl [7], men detta projekt beaktar endast IVL-behandling i kranskärl. Användningsområdet begränsas då arbetets handledare är specialist inom interventionskardiologi, och arbetet ska vara rimligt att genomföra inom den angivna tiden. För att möjliggöra design av en ballong för fler användningsområden än kranskärl hade mer tid behövts för att kunna undersöka ballongens funktion på önskad detaljnivå.

Slutmålet med arbetet är avgränsat till att endast ta fram en teoretisk design. Att skapa en fungerande prototyp hade krävt ekonomiska resurser, tid, och testutrustning, som i nuläget inte är tillgängliga för arbetsgruppen. Att utveckla en prototyp hade kunnat vara ett lämpligt projekt för en framtida arbetsgrupp att undersöka vidare.

IVL-ballonger används i kranskärl för att behandla tre huvudsakliga typer av kalkformationer: koncentrisk, excentrisk, och nodulär [7]. I detta arbete avgränsas ballongdesignen till att endast användas vid behandling av nodulärt kalk. Detta beror på att befintliga IVL-ballonger på marknaden redan effektivt frakturerar de övriga av de tre nämnda kalkformationerna.

För att möjliggöra simuleringar och för att underlätta intensiva och komplexa beräkningar är det helt väsentligt för arbetet att nyttja olika typer av mer eller mindre avancerad mjukvara. Eftersom projektgruppen inte tillhandahåller större ekonomiska anslag behöver arbetet vara av sådan karaktär att relevanta beräkningar och simuleringar kan genomföras med hjälp av tillgänglig hård- och mjukvara.

Under utvecklingen av medicintekniska produkter ställs ofta stora krav på säkerhet. IVL-ballonger behöver vara tillverkade av ett material som inte interagerar med kroppens vävnader på ett sådant sätt att vävnaden skadas. Samtidigt måste ballongen kunna klara av de mekaniska påfrestningar den utsätts för under ett ingrepp, alltså utgör materialval en viktig diskussionspunkt för arbetet. På grund av tidigarenämnda begränsningar beaktas i första hand endast kommersiellt tillgängliga material med kända egenskaper.

2

Metod

Detta projekt har genomförts som en kombination av förstudier, teoretiska beräkningar och simuleringar. Efter den initiala informationsinsamlingen har även en iterativ konceptutvecklingsprocess genomförts, där olika designförslag på en riktbar IVL-ballong togs fram och analyserades. De tre huvudsakliga koncept som designförslagen bygger på presenteras i avsnitt 4.1. Det första designkonceptet bygger på rotation av en ballong med olika material i sin yttre vägg. Det andra designkonceptet bygger på longitudinell förflyttning av ballongen i kärlet. Det tredje designkonceptet bygger på uppdelning av ballongens inre rum i fack som kan fyllas med vätskor där impedansen varierar. Projektgruppen fattade beslut om att fokusera på det tredje designförslaget, så utförda beräkningar baserar sig således på detta koncept.

2.1 Förstudie och arbetsprocess

Arbetet inleddes med en omfattande litteraturstudie för att sammanställa en teoretisk förståelse om IVL, akustisk vågutbredning samt dess interaktion med biologisk vävnad. Befintliga problem och begränsningar med nuvarande IVL-ingrepp diskuterades även med Jacob Odenstedt, överläkare och interventionskardiolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Baserat på denna information formulerades rapportens syfte och frågeställningar. Sedan övergick projektgruppens fokus till att fördjupa sin kunskap om kranskärlens anatomi, olika typer av förkalkningar samt befintliga behandlingsmetoder och deras begränsningar.

Utifrån den insamlade kunskapen utvecklades och utvärderades tre möjliga designkoncept för en riktad IVL-ballong. För att styrka denna process tog projektgruppen kontakt med anställda på Chalmers med specialiserade kunskaper inom akustik, fysik och verktyget COMSOL. På dessa möten diskuterades arbetsprocessen, eventuella brister hos ballongens design, förbättringspotential och vad som kan vara fysikaliskt möjligt i ett kranskärl. I detta steg genomfördes också ett studiebesök på Sahlgrenska där projektgruppen fick observera två ingrepp med perkutan koronarintervention. Under besöket kunde projektgruppen bilda en uppfattning om behandlingsprocessen, funktionen av olika redskap, och ingreppets tidsram. Med dessa insikter som grund fastställde gruppen ett slutgiltigt designkoncept.

Arbetet fokuserades därefter på analytiska beräkningar av kritiska akustiska samband, däribland vågutbredning, impedansskillnader samt reflektion och transmission inom ballongens struktur. Denna analys syftade till att validera designens fysikaliska rimlighet och säkerställa att konceptet vilade på en solid vetenskaplig grund inför simuleringarna.

För att erhålla nödvändiga materialparametrar, såsom ljudhastighet för ett lämpligt kontrastmedel, tog gruppen kontakt med externa industriaktörer, däribland GE Healthcare och Bracco Diagnostics. Av GE Healthcare erhöles mätdata avseende ljudutbredningshastighet. Denna data användes tillsammans med tekniska specifikationer för befintliga IVL-ballonger hämtade ur patentstudier och känd materialdata för att analysera problemet. Analysen genomfördes med egenutvecklade beräkningsmodeller i Python samt simuleringar i COMSOL, där designens funktionella genomförbarhet och fysikaliska rimlighet granskades.

2.2 Datainsamling

Projektets vetenskapliga litteratur samlades primärt in via de akademiska databaserna PubMed och Google Scholar. För att hitta mer specifik information om tekniska lösningar och designparametrar användes även Google Patents, kompletterat med specifik bransch- och produktinformation direkt från tillverkarnas hemsidor. Urvalet av källor baserades på dess bedömda relevans för projektets frågeställning, publiceringsdatum och källornas vetenskapliga trovärdighet.

Vid litteratursökningar användes kombinationer av specifika nyckelord, inklusive både MeSH-termer och fritext, tillsammans med booleska operatorer. Sökstrategin utformades för att identifiera relevanta studier inom områden såsom kalkbildning, IVL i kombination med bildgivningsmetoder, akustisk vågutbredning och andra delar av kandidatarbetet.

Exempel på använda sökord och söksträngar inkluderar bland annat: CABG vs PCI, percutaneous coronary intervention, contrast media for PCI, SDS for Omnipaque, toxicity of gallium, CAC, Ateroskleros, IVL, coronary arteries, Intravascular ultrasound och pullback, OCT, impedance och electrodes.

2.3 Användning av AI

AI har i kandidatarbetet enbart använts som ett digitalt och tekniskt stöd, och har inte använts för att generera empirisk data, genomföra beräkningar eller för att skriva rapportens slutgiltiga brödtext.

AI har främst använts för språklig bearbetning i syfte att förfina, strukturera och omformulera delar av texten. Vidare har AI-verktyg använts i referenshanteringen, både för att strukturera källförteckningen och generera BibLaTeX-kod. Den genererade koden har därefter granskats manuellt för att verifiera överensstämmelse med använd källa. Slutligen användes AI som stöd för felsökning av LaTeX, såsom programpaket, kommandon, och tabell- och dokumentstruktur. Detta arbetssätt har effektiviserat arbetet utan att negativt påverka dess kvalitet.

2.4 Teoretiska beräkningar

Teoretiska beräkningar utfördes för att analysera hur stötvågors utbredning påverkas av materialegenskaper och geometri, samt hur energi riktas mot specifika områden i kärnväggen. Analysen delades upp i tre delar: akustiska samband, geometriska beräkningar och en tryck- och kraftmodell.

2.4.1 Akustiska samband

För de material som saknade litteraturvärden för akustisk impedans har dessa istället beräknats av projektgruppen. Den akustiska impedansen bestämdes enligt sambandet:

$$Z = \rho c \quad (2.1)$$

där Z är den akustiska impedansen, ρ är materialets densitet och c är ljudhastigheten i materialet. Ljudhastigheten har i vissa fall beräknats utifrån materialets bulkmodul (K) enligt:

$$c = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (2.2)$$

vilket innebär att impedansen även kan uttryckas som:

$$Z = \sqrt{K\rho} \quad (2.3)$$

Vid gränssytor mellan två material med olika impedanser uppstår reflektion. Reflektionskoefficienten beräknades enligt:

$$R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2 \quad (2.4)$$

där Z_1 och Z_2 representerar impedansen i två angränsande medier, och R beskriver hur stor andel av vågens energi som reflekteras tillbaka. I modellen motsvarar Z_1 impedansen hos det infallande mediet, medan Z_2 motsvarar impedansen hos det angränsande materialet.

För att analysera hur reflektionskoefficienten varierar med materialegenskaper implementerades en numerisk modell där Z_2 varierades kontinuerligt medan Z_1 hölls konstant. Vidare identifierades de impedansvärden som ger en önskad reflektionsgrad genom att numeriskt hitta skärningspunkter mellan reflektionskurvan och ett valt tröskelvärde.

2.4.2 Geometriska beräkningar

För att studera hur vågutbredningen påverkas av ballongens geometri utvecklades en förenklad geometrisk modell baserad på en cirkulär ballongstruktur.

Avståndet mellan kavitation och centrum varierades, och motsvarande geometriska relationer användes för att bestämma vågornas utbredningsriktning. Genom att betrakta triangeln mellan kavitation, centrum och vägg beräknades relevanta vinklar med hjälp av trigonometriska samband.

Den reflekterade vågens vinkel bestämdes utifrån infallsvinkeln, där reflektion antogs ske enligt spegellagen (infallsvinkel lika med reflektionsvinkel). Den totala spridningsvinkeln delades därefter upp i en del som motsvarade direkt träff mot noduli och en del som motsvarade reflekterad vågutbredning via väggen. Dessa vinklar användes för att approximera energifördelningen genom att anta att intensiteten fördelas proportionellt mot vinkelutbredningen:

$$\eta = \frac{\text{vinkel}}{\text{total vinkel}} \quad (2.5)$$

Detta möjliggjorde en förenklad uppskattning av hur stor del av energin som når en nodulus direkt respektive via reflektion.

Geometrin implementerades genom att variera avståndet mellan kavitationen och centrum. Baserat på andel direkt respektive reflekterad energi definierades en dimensionslös förstärkningsfaktor, G :

$$G = \frac{\eta_{\text{direkt}} + \eta_{\text{reflektion}} \cdot R}{\eta_{\text{direkt}}} \quad (2.6)$$

där η_{direkt} och $\eta_{\text{reflektion}}$ är de geometriska bestämda andelarna, och R är reflektionskoefficienten.

Förstärkningsfaktorn beskriver hur mycket den totala relativa energin mot noduli ökar jämfört med enbart direkt bidrag. Notera att denna faktor är oberoende av absolut intensitet och endast beror på geometri och reflektionsförhållanden.

2.4.3 Tryck- och kraftmodell

För att uppskatta hur energi fördelas inom ballongen utvecklades en tryck- och kraftmodell baserad på ett givet topptryck p_{peak} . Modellen syftar till att jämföra hur mycket energi som når noduli i den föreslagna ballongdesignen jämfört med en konventionell IVL.

Ballongen modelleras som en cylinder med mantelarea:

$$A_{\text{mantel}} = \pi dL \quad (2.7)$$

där d är diametern och L är längden på ballongen.

Den totala kraft som motsvarar topptrycket över en konventionell ballongs mantelarea beräknades som:

$$F_{\text{tot}} = p_{\text{peak}} \cdot A_{\text{mantel}} \quad (2.8)$$

Eftersom en konventionell IVL-ballong antas ha två aktiva spark gaps fördelades kraften mellan två aktiva emitterpunkter. Kraften från ett spark gap i en konventionell ballong approximerades därför som:

$$F_{\text{emitter, vanlig}} = \frac{F_{\text{tot}}}{2} \quad (2.9)$$

Varje fack delades upp i tre ytor:

- en böjd yta riktad mot noduli (yttervägg)
- två plana väggytor (inre sidovägg)

Den böjda ytan approximerades som en fjärdedel av cylinderomkretsen:

$$A_{\text{böj}} = \frac{2\pi r}{4} \cdot L \quad (2.10)$$

Väggytorna gavs av:

$$A_{\text{vägg}} = r \cdot L \quad (2.11)$$

Den totala arean i ett aktivt fack beräknades därmed som:

$$A_{\text{fack}} = A_{\text{böj}} + 2A_{\text{vägg}} \quad (2.12)$$

Tryck- och kraftmodellen delades därefter upp i två fall. I det första fallet antogs den föreslagna designen använda samma typ av emitter som en konventionell IVL-ballong, men med endast ett spark gap riktat mot det aktiva facket. Detta benämns som design med originalemitter. I det andra fallet undersöktes vilken emitterkraft som skulle krävas för att det aktiva facket skulle uppnå samma topptryck som en konventionell IVL-ballong. Detta benämns som design med uppgraderad emitter.

2.4.3.1 Originalemitter

För designen med originalemitter antogs kraften från ett spark gap motsvara kraften från ett spark gap i en konventionell IVL-ballong. Denna kraft fördelades över det mindre fackets area, vilket gav facktrycket:

$$p_{\text{fack, original}} = \frac{F_{\text{emitter, vanlig}}}{A_{\text{fack}}} \quad (2.13)$$

Detta tryck användes sedan för att beräkna intensiteten i det aktiva facket:

$$I_{\text{original}} = \frac{p_{\text{fack, original}}^2}{Z} \quad (2.14)$$

där Z är mediets akustiska impedans.

Energien som når den böjda ytan under en puls beräknades som:

$$E_{\text{böj, original}} = I_{\text{original}} \cdot A_{\text{böj}} \cdot t \quad (2.15)$$

där t är pulstiden.

För att inkludera den riktande effekten från den geometriska modellen multiplicerades energin mot böjen med den tidigare definierade förstärkningsfaktorn:

$$E_{\text{eff, original}} = G \cdot E_{\text{böj, original}} \quad (2.16)$$

Detta värde beskriver den effektiva energin mot noduli när den föreslagna designen använder en emitter motsvarande befintlig IVL-teknik.

2.4.3.2 Uppgraderad emitter

I det andra fallet undersöktes vilken kraft som krävs för att det aktiva facket ska uppnå samma topptryck som en konventionell IVL-ballong. Eftersom fackets area är mindre än den konventionella ballongens mantelarea behöver emitterkraften anpassas till fackets geometri. Den nödvändiga kraften beräknades enligt:

$$F_{ny} = p_{peak} \cdot A_{fack} \quad (2.17)$$

Detta ger facktrycket:

$$p_{fack,ny} = \frac{F_{ny}}{A_{fack}} \quad (2.18)$$

vilket medför att:

$$p_{fack,ny} = p_{peak} \quad (2.19)$$

Detta fall motsvarar alltså en emitter som är dimensionerad för att ge samma topptryck i det aktiva facket som i en konventionell IVL-ballong.

Intensiteten i facket beräknades som:

$$I_{ny} = \frac{p_{fack,ny}^2}{Z} \quad (2.20)$$

Energien mot den böjda ytan beräknades därefter som:

$$E_{eff,ny} = G \cdot E_{böj,ny} \quad (2.21)$$

Detta värde beskriver den effektiva energin mot noduli om emitterkraften anpassas så att det aktiva facket uppnår samma topptryck som en konventionell IVL-ballong.

2.4.3.3 Jämförelse med konventionell ballong

För att sätta resultaten i kontext beräknades även energin mot motsvarande område i en konventionell IVL-ballong. I referensfallet antogs topptrycket verka utan fackindelning och utan geometrisk förstärkningsfaktor.

Intensiteten i den konventionella ballongen beräknades som:

$$I_{vanlig} = \frac{p_{peak}^2}{Z} \quad (2.22)$$

Energien som når motsvarande böjda område beräknades som:

$$E_{böj, vanlig} = I_{vanlig} \cdot A_{böj} \cdot t \quad (2.23)$$

Den relativa förbättringen för respektive designfall bestämdes sedan genom att jämföra den effektiva energin mot noduli med energin mot motsvarande område i den konventionella IVL-ballongen:

$$\text{Förbättring}_{\text{original}} = \frac{E_{eff,original}}{E_{böj, vanlig}} \quad (2.24)$$

$$\text{Förbättring}_{ny} = \frac{E_{eff,ny}}{E_{böj, vanlig}} \quad (2.25)$$

På detta sätt kunde modellen användas för att jämföra de tre fallen: en konventionell IVL-ballong, den föreslagna designen med originalemitter och den föreslagna designen med uppgraderad emitter. Därmed kunde både effekten av den riktade geometrin och betydelsen av emitterdimensioneringen analyseras separat.

2.5 COMSOL-simulering

COMSOL Multiphysics har varit projektgruppens huvudsakliga verktyg för att undersöka sannolikheten att ballongens design klarade av den mekaniska spänningen från en teoretisk IVL-procedur. I detta projekts sammanhang har simuleringen endast mätt en källa till mekanisk spänning: pulssekvensen. Friktion, kärloreiser, pulsöverföring via faktisk plasmaurladdning och fullständig kavitation- och bubbeldynamik ligger utanför ramen för projektet och ingår därför inte i den slutliga simuleringen. Länk till den slutgiltiga simuleringen finns i Bilaga B.

Simuleringen byggdes som ett tvådimensionellt tvärsnitt, vilket innebär att geometrin representerar en snittbild vinkelrätt mot kateterns längdriktning. Som utgångspunkt bestod tvärsnittet av ett blodkärl med diameter 3,2 mm, ett kateterskaft 0,3 mm i diameter, och en ballong vars väggar modellerades med en nominell tjocklek på 30 μm för både yttre och inre väggar. Kalciumlesionen som behandlades representerades av en ellips som placerades mellan ballongen och kärlväggen. I närheten av den centrala katetern definierades även ett spark gap som en kort randsträcka, ungefär 0,05 mm lång. Geometrin byggdes på en union, vilket innebär att domänerna sammanfogades till ett sammanhängande geometriskt objekt innan fysiken tilldelas. Denna förenkling gjorde det enklare att hantera kopplade randvillkor och gränssytor i COMSOL, även om en assembly i vissa fall hade varit mer flexibel vid glid- och kontaktproblem.

Materialens egenskaper hölls konstanta över tiden för att minska antalet osäkra parametrar. Ballongväggen modellerades som en polymer med materialegenskaper representativa för Pebax 3533 SA01. Nodulin avgränsades som rigid och icke-deformerbar i simuleringen, eftersom syftet inte är att analysera biologisk vävnadsdeformation utan att undersöka ballongens interna spänningstillstånd och hur lasten fördelas mot en hård nodulär struktur. Vätskedomänerna bestod av de olika vätskeblandningarna i ballongfacken. Projektets COMSOL-simulering har byggts på tre enskilda fysikmoduler:

- Pressure Acoustics, Transient (PAT): tryckvågorna från spark gap.
- Solid Mechanics (SM): alla solida material, dvs ballongen, nodulus och kärlväggen.

och två multifysikmoduler:

- Acoustic-Structure Interaction (ASI): Tryckvågorna och deras effekt på ballongen.

För pulssekvensen hade en mer verklighetstrogen metod varit att modellera en elektrisk urladdning, lokal uppvärmning, fasövergång och bubbeldynamik som i sin tur genererar en tryckpuls, men detta är både parameterkänsligt och numeriskt tungt. I stället representerades urladdningen av en akustisk randkälla, där en normalhastighet användes på spark gap:et. Pulsen hade en varaktighet på mikrosekundskalan och repeterades med cirka 1 Hz. Den exakta vågformen i simuleringen angavs som en skalär multiplicerat med en rektangelpuls, som kalibrerades så att maxtrycket vid ellipsens yta hamnade i intervallet 40 till 50 atm i det aktiverade facket.

Kontakt och strukturella randvillkor definierades så att ballongen kunde deformeras mot plack och kärlvägg utan instabiliteter. Kontakten är friktionsfri, eftersom friktion mellan ballongen och vävnaden inte var ett fokus och dessutom krävde svår-motiverade friktionskoefficienter. Kontaktparet definierades mellan ballongens yttre yta och ellipsens samt kärlväggens inre ytor. För att undvika rigid body-rörelse användes symmetrivillkor på ett litet segment av den rigida kärlväggen. Ballongens materialmodell i SM hölls initialt linjär-elastisk med geometrisk icke-linjäritet aktiverad, vilket möjliggjorde stora deformationer utan att införa parametrar som projektgruppen inte hade verifierat.

Simuleringen har varit en blandning av stationära och tidsberoende noder. Deformationen av ballongen var stationär då det endast krävde en stegvis förflyttning utan uppmätning av värden. Pulssekvensen behövde vara tidsberoende för att resultaten skulle täcka största möjliga utfallsrum. Under pulsförloppet användes en tidsstegning som definierades av $\min(1/(60 \cdot f_{\max}), 1/(60 \cdot f_{\max}))$ så att den alltid tar 60 samples per cykel, oavsett högsta frekvensen. Den totala simulerade tiden täckte en hel pulssekvens på ungefär 1,1 μ s.

Meshen valdes som fine för att förbättra konvergens och för att kunna beskriva kontaktzoner och de lokala tryckgradienterna nära spark gap. Lokal meshförfining var särskilt viktig här eftersom ballongväggens tjocklek är mycket liten jämfört med ballongdiametern. För att undvika onödigt hög beräkningskostnad hölls meshen grövre i regioner långt från kontakt och excitation.

Von Mises-stress användes som en sammanfattande skalär indikator för ballongväggens belastning i SM och kan följas som spänning vid kritiska punkter längs väggarna. Den maximala stressen vid varje tidstillfälle på ballongens interna väggar och kontaktytan mot ellips extraherades som randprober för att säkerställa att pulsens styrka låg i önskat intervall. På detta sätt blev simuleringen ett "proof-of-concept" som visade hur en föreslagen geometrisk design kan kopplas till lastöverföring mot en nodulus och till stressnivåer i ballongväggen. Samtidigt var den också förenklad nog att genomföras utan krav på fullständig modellering av elektrisk urladdning och kavitation.

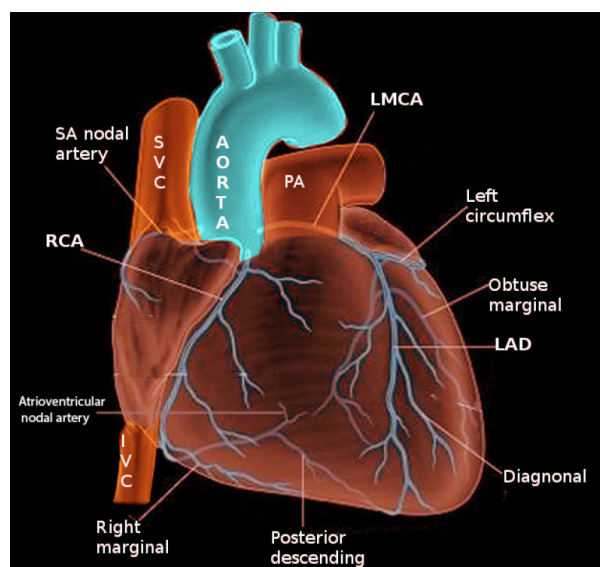
3

Teori

Detta avsnitt syftar till att sammanfatta relevant information som ligger till grund för kandidatarbetet. Avsnittet behandlar hjärtats anatomi, förträngningar i kranskärlen, de primära kateterburna behandlingsmetoder som används i dagsläget samt väsentliga intravaskulära bildgivningsmetoder. Denna bakgrund är relevant för arbetet eftersom den beskriver de kliniska behov och utmaningar som finns inom dagens interventionskardiologi samt de medicintekniska produkter som arbetet utgår från.

3.1 Kranskärlens anatomi

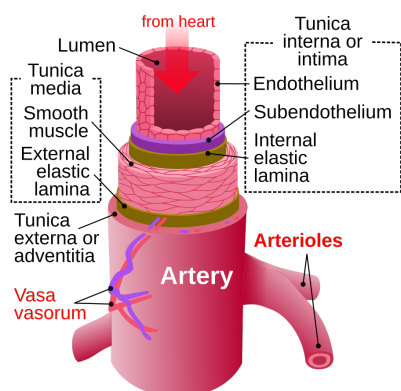
Hjärtat är uppbyggt av tvärstrimmiga muskler som omges av dubbla lager bindväv [8]. Inuti hjärtat finns fyra hjärtrum, en kammare och ett förmak på vardera sida. Klaffarna mellan förmaken och kammaren sluts samtidigt som hjärtmuskulerna dras samman så blodet kan flöda i rätt riktning. Kranskärlen bildar ett nätverk av blodkärl på hjärtats yta som förser hjärtmuskeln med syre och näring. Se figur 3.1. I detta arbete avses kranskärlsartärerna om inget annat anges, eftersom calcifiering och aterosklerotiska förändringar huvudsakligen förekommer i artärer snarare än i vener [9].



Figur 3.1: Illustration av ett hjärta med kranskärlens förgreningar [3].

Det högra kranskärl (right coronary artery, RCA) och det vänstra huvudkranskärl (left main coronary artery, LMCA) utgör hjärtats två primära kranskärl och avgår från aorta-roten [3]. Se figur 3.1. RCA utgår från den del av aortan som kallas främre aorta ascendens, vilken försörjer höger förmak och höger kammare med blod. En av RCA:s tidiga grenar är sinusknuteartären, som försörjer sinusknutan med syrerikt blod. Mer distalt delar sig RCA vidare i mindre kärl, däribland den bakre högra nedåtgående artären (posterior descending artery, PDA) och den akuta marginalartären [3]. PDA ansvarar för blodförsörjning till den bakre tredjedelen av kammarseptum, det vill säga väggen som separerar hjärtats två halv. Den främre delen av kammarseptum försörjs med blod av den främre nedåtgående artären (left anterior descending artery, LAD). LAD är en av de två huvudgrenarna från LMCA, där den andra är vänster circumflexartär (left circumflex, LCx). Tillsammans försörjer LAD och LCx vänster förmak och vänster kammare med blod. Därutöver förekommer flera mindre kärl som avgår från kranskärlen, vilket illustreras i figur 3.1.

Kranskärlen är uppbyggda av tre lager: tunica intima, tunica media och tunica externa (se figur 3.2) [10].



Figur 3.2: Illustration av kransartärens olika vävnadslager [11].

Tunica intima är det innersta skiktet i blodkärlsväggen och fungerar som ett selektivt filter mellan blodet och de djupare lagren i kärlväggen. Det består av ett tunt lager endotelceller som ligger längs blodkärlet och har direkt kontakt med blodflödet [12]. Direkt under endotelet, i tunica intima, finns ett subendotelialt lager av bindväv, följt av det inre elastiska lamina. Endotelcellerna frisätter olika vasoaktiva substanser som kan styra om kärlet kontraheras eller vidgas. Denna funktion förhindrar blodplättar och vita blodkroppar från att fastna på kärlväggen och hjälper till att kontrollera blodkoagulering. Det subendoteliala lagret består av glatta muskelceller från kärlväggen och en extracellulär matrix (ECM) som är orienterad längs med kärlväggen [12]. ECM är rik på elastiska fibrer som är orienterade längs med kärlet samt proteoglykaner som binder vatten och påverkar vävnadens struktur och funktion. I detta lager finns även dendritiska celler som tillhör immunförsvaret och är inblandade i inflammatoriska processer i kärlväggen. De glatta muskelcellerna ligger i flera lager. Ju närmare hjärtat tunica media befinner sig, desto fler celler och desto fler elastiska fibrer innehåller det. Det inre elastiska lamina är ett poröst skikt vilket gör kärlväggen flexibel. Det fungerar också som en elastisk gräns mot tunica media.

Tunica media är det mellersta lagret i kärlväggen och består av upp till 40 lager glatta muskelceller samt ECM, som innehåller cirkulärt orienterade elastiska fibrer, kollagen och proteoglykaner [12]. Dess huvudfunktion är att reglera blodflöde och tryck genom att intensifiera kranskärllets kontraktilitet [10]. Det yttre elastiska lamina skiljer tunica media mot tunica externa, och består av håliga elastinlager, samt är tunnare än det inre elastiska lamina. Nära det yttre elastiska lamina finns myeliniserade nervtrådar, som frisätter neurotransmittorer. Detta sker genom att en aktionspotential når den presynaptiska nervterminalen, vilket gör att spänning känsliga Ca^{2+} -kanaler öppnas [13]. Den ökade Ca^{2+} -koncentrationen leder till fusion av synaptiska vesiklar med det presynaptiska lamina. Detta leder till frisättning av neurotransmittorer till synapsklyftan genom exocytos. Neurotransmittorerna diffunderar genom det håliga elastinlagret, och når de glatta muskelcellerna i tunica media [12]. Då de glatta muskelcellerna stimuleras sker en depolarisering. Cellerna är kopplade via gap junctions, vilket möjliggör en fortspridning av den elektriska signalen till hela tunica media och en samordnad respons i kärlväggen, t.ex. kontraktion eller relaxation.

Tunica externa är det yttre lagret av kärlväggen som bidrar med strukturell förstärkning till hela kärlet [10]. Detta lager består av bindväv med kollagen och elastiska fibrer, vasa vasorum (små blodkärl som försörjer kärlväggen [14]), adrenerga nerver (sympatiska nerver som påverkar kontraktionen i blodkärlens glatta muskulatur [15]), och lymfkärl. Den dominerande celltypen i tunica externa är fibroblaster men det finns även immunceller så som makrofager, T- och B-celler, och dendritiska celler [12]. Kranskärlen omges av perivaskulär fettvävnad (*perivascular adipose tissue*, PVAT) som mekaniskt skyddar kärlen mot vridkrafter, samt frisätter adiponektin som har en antiinflammatorisk effekt [12].

3.2 Förkalkningar i kranskärl

Förkalkningar i kranskärlen utgör en central komponent i utvecklingen av hjärtkärlsjukdomar och är starkt kopplade till ateroskleros. De påverkar både kärlväggens struktur och dess mekaniska egenskaper, vilket i sin tur kan försämra blodflödet och öka risken för kliniska komplikationer. För att förstå uppkomsten och betydelsen av dessa förkalkningar krävs en genomgång av de underliggande biologiska processerna, särskilt aterosklerosens utveckling och hur denna leder till kalciuminlagring i kärlväggen.

3.2.1 Ateroskleros

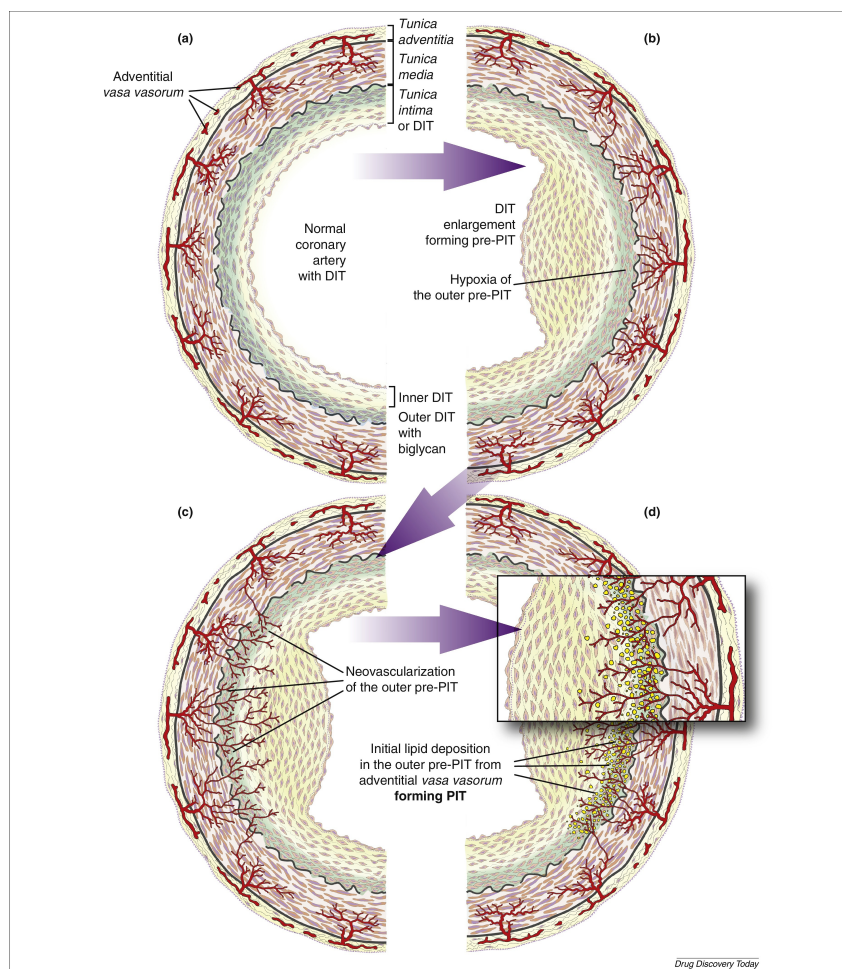
Kranskärlssjukdomar är tillstånd där blodflöde i kranskärlen begränsas, vilket leder till nedsatt syresättning och funktion hos hjärtmuskulaturen [3]. Den vanligaste orsaken till förkalkning i kranskärlen, så kallade koronar artärkalcifiering (*coronary artery calcification*, CAC), är *ateroskleros*, som har en tydlig koppling till utvecklingen av kranskärlssjukdom [4].

Ateroskleros är en kronisk inflammatorisk sjukdom som påverkar alla tre lager i kranskärlsväggarna [12]. Förstadiet till sjukdomen är diffus intimal förtjockning (*diffuse intimal thickening*, DIT) (se figur 3.3a). Detta beror på att glatta muskelceller migrerar från tunica media till tunica intima där de producerar bindväv, proteoglykaner, och kollagen vilket gör intiman tjockare [12]. Nästa stadium i sjukdomsförloppet kallas prepatologisk intimal förtjockning (pre-PIT), och det är ofta då sjukdomen blir symptomatisk. I detta stadie börjar de migrerade glatta muskelcellerna i tunica intima att dela sig, vilket gör att intiman blir ännu tjockare (se figur 3.3b). Endotelet blir även mindre effektivt på att hålla ute skadliga substanser, såsom LDL-kolesterol. LDL-kolesterol transporterar lipoproteiner i blodet, och höga nivåer är associerade med ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar [16]. De skadliga substanserna leder inte bara till lipidansamling i kärlväggen, utan aktiverar även endotelceller och initierar en lågradig inflammatorisk respons.

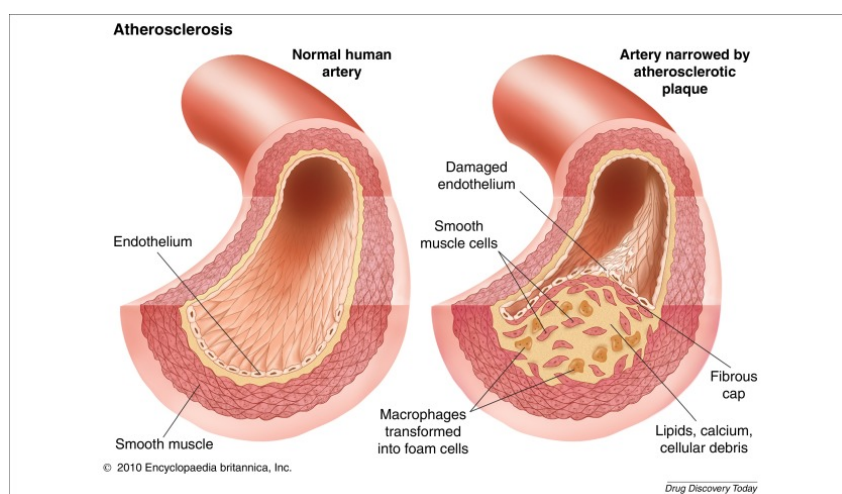
I nästa stadie av sjukdomsförloppet, så kallat patologisk intimal förtjockning (*pathological intimal thickening*, PIT), ansamlas lipider i ECM djupt ner i kärlväggen i tunica intima (se figur 3.3d). Lipiderna bildar pooler som är rika på proteoglykaner och hyaluronan, och ovanpå dessa lipidsamlingar ligger ett lager glatta muskelceller i intimans yttre del [12]. Proteoglykanet biglykan i ECM gör att LDL-kolesterol lättare binder in, hålls kvar, och ansamlas i kärlväggen. Eftersom intiman vid detta stadie har blivit kraftigt förtjockad, räcker inte längre diffusionen av syre och näring från blodet i lumen för att försörja cellerna djupt inne i kärlväggen. Då sker en neovaskulering, vilket innebär att vasa vasorum i tunica externa börjar växa inåt genom media. På så sätt bildas nya blodkärl i tunica media och vidare in i tunica intima (se figur 3.3c).

I takt med att lipidansamlingen ökar och kärlväggen förtjockas förstärks den lokala inflammatoriska responsen, särskilt i tunica externa. Den ökade inflammationen leder till rekrytering av fler immunceller via vasa vasorum, som på så sätt kan migrera genom media för att nå intiman. I intiman tar sig monocytter från blodet in i kärlväggen och omvandlas till proinflammatoriska makrofager [12]. Makrofagerna uttrycker scavengerreceptorer, vilket gör att de kan ta upp modifierade lipoproteiner, framför allt oxiderat LDL-kolesterol. En förökning av dessa makrofager är tecknet på att PIT har utvecklats till ett mer avancerat stadie, ett så kallat fibroaterom, vilket innebär att aterosklerotisk plack har bildats. Med plack avses en lokaliserad aterosklerotisk lesion i tunica intima som består av lipider, inflammatoriska celler, glatta muskelceller, och ECM [18].

Makrofagerna skapar lokala inflammationer genom att frisätta inflammatoriska signalämnen, så kallade cytokiner, som lockar dit T- och B-celler, och andra makrofager. I detta stadie omvandlas även glatta muskelceller till makrofagliknande celler, som tillsammans med makrofagerna fagocyterar oxiderat LDL-kolesterol [12]. Lysosymerna är cellernas "sopstation", och vid avancerad ateroskleros blir det oxiderade LDL-kolesterol svårare att bryta ner för dem. Detta gör att fett och kolesterol lagras i cellen istället för att brytas ner, vilket gör att de fylls med fettdroppar och blir så kallade skumceller (*foam cells*) (se figur 3.4).

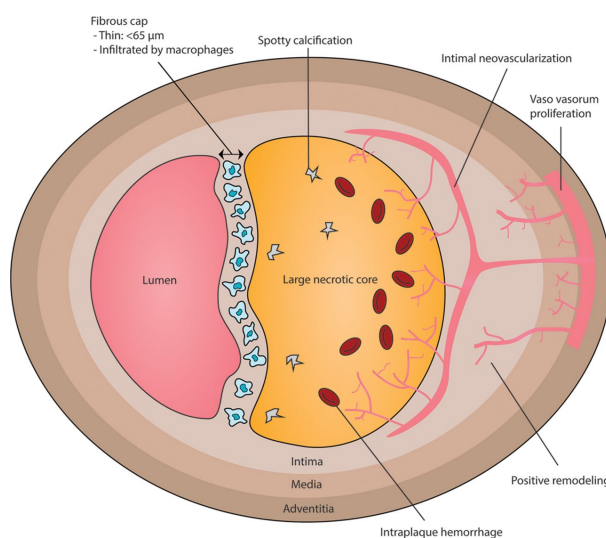


Figur 3.3: Schematisk bild av hur ateroskleros uppstår: a) Normal kranskärl med diffus intimal förtjockning (DIT). b) Intiman förtjockas ytterligare genom cellproliferation (pre-PIT), vilket leder till syrebrist i de djupare lagren. c) Nya blodkärl växer in från vasa vasorum i externa. d) LDL-kolesterol binder in till intiman, vilket leder till fettinlagring i den yttre delen av kärlväggen. [17]



Figur 3.4: Illustration av ateroskleros. Till vänster en normal artär med intakt endotel och fri lumen. Till höger en förträngd artär med aterosklerotisk plack bestående av lipider, skumceller och en fibrös kapsel, vilket minskar blodflödet. [19]

Skumcellerna dör genom apoptos, och vid avancerad ateroskleros är bortstädningen av döda celler bristfällig. Detta leder till att skumcellernas lipidinnehåll och cellrester ansamlas i placket, vilket bidrar till ökad inflammation och bildning av en nekrotisk kärna. [12] (se figur 3.5). Den ökade inflammationen och nekrotiska kärnan innebär en ökad risk för instabilt plack, eftersom den växande nekrotiska kärnan försvagar plackets struktur och bidrar till inflammation. Den nekrotiska kärnan omges samtidigt av en fibrös kapsel med glatta muskelceller, vilket initialt är stabiliserande och skyddar mot ruptur. Den inflammatoriska miljön i placket motverkar dock denna stabiliserande effekt eftersom makrofager, T- och B-celler frisätter cytokiner som inducerar apoptos hos de glatta muskelcellerna samt driver deras osteokondrogena differentiering (omvandling till ben- och broskliknande celler), vilket försvagar den fibrösa kapseln [20]. När placket utvecklas vidare bildas ett tunnväggigt fiberoaterom, som har en mycket tunn fibrös kapsel och en stor nekrotisk kärna (se figur 3.5). Detta är därav den farligaste typen av plack eftersom den har störst benägenhet att rupturera jämfört med mer stabila placktyper med tjockare fibrös kapsel [12].



Figur 3.5: Schematisk illustration av ett sårbart aterosklerotiskt plack. En stor nekrotisk kärna täcks av en tunn, makrofaginfiltrerad fibrös kapsel. Neovaskularisering från vasa vasorum orsakar blödning i placket. Kärlväggen buktar utåt och placket innehåller små förkalkningar. [21]

3.2.1.1 Förkalkning vid ateroskleros

Den inflammatoriska miljön i det aterosklerotiska placket aktiverar de glatta muskelcellerna, vilka genomgår en fenotypisk omvandling till osteokondrogena celler och börjar uttrycka ben- och broskliknande markörer, vilket skapar förutsättningar för mineralisering i kärlväggen [20]. I samband med den osteokondrogena differentieringen av glatta muskelceller frisätter de extracellulära vesiklar, så kallade matrixvesiklar, vilka fungerar som lokala nukleationskärnor för kalcium-fosfat-deposition i kärlväggen [22]. Inuti och på ytan av dessa vesikulära strukturer kan kalcium-fosfatkristaller bildas, vilka initialt ger upphov till mikrokalcifikationer i placket [23]. Dessa kristaller består huvudsakligen av hydroxyapatit, vilket är en kristallform av kalciumfosfat i biologiska vävnader.

Dessa nukleationskärnor skapar lokala mikromiljöer i ECM där koncentrationen av kalcium- och fosfatjoner ökar, vilket gynnar kristallbildning och fortsatt mineralisering [20], [23]. Matrixvesiklarna är rika på fosfolipider och kalciumbindande proteiner, vilket underlättar ansamling av mineraljoner och initiering av kristallisering. I den proinflammatoriska plackmiljön sker samtidigt en nedreglering av hämmare av mineralisering samt en uppreglering av osteokondrogena signalvägar, vilket ytterligare förskjuter balansen mot kalciumfosfatdeposition i intiman [22].

Kalcium- och fosfatjonerna som deltar i mineraliseringen tillförs från den extracellulära vätskan och blodet i kärllumen, och deras lokala ansamling underlättas av den förändrade matrixsammansättningen och den ökade permeabiliteten i det aterosklerotiska plackets skadade endotelet [22].

När mikrocalcifikationer har initierats kan de successivt växa genom fortsatt tillförsel av kalcium och fosfat, samt genom sammansmältning av närliggande mineraliserade vesiklar [20], [23]. De växande kalkansamlingarna bidrar till utvecklingen av kliniskt påvisbar CAC och påverkar plackets mekaniska egenskaper [20].

Sammanfattningsvis innebär progressionen av ateroskleros att den aterosklerotiska lesionen utgör en inflammatorisk och cellbiologiskt aktiv miljö där kärlförkalkning kan initieras [4]. Kärlförkalkning är inte en passiv utfällning av kalcium, utan en aktiv och reglerad process som till stor del liknar benbildning [4]. Vid utveckling av kärlförkalkning genomgår glatta muskelceller en differentiering till osteokondrogena celler, vilket innebär att de förlorar sin kontraktila funktion och istället får ben- och broskliknande egenskaper [4], [20]. Denna osteokondrogena differentiering utgör en gemensam cellbiologisk mekanism för både intimala och mediala förkalkningar, även om de utlösande faktorerna skiljer sig åt [22].

3.2.2 Andra typer av förkalkningar

Utöver intimala förkalkningar som uppstår i samband med aterosklerotiskt plack, förekommer även förkalkning i tunica media, så kallad medial förkalkning [4]. Denna typ av kärlförkalkning är inte primärt kopplad till lipidansamling eller plackbildning, utan kännetecknas av diffus inlagring av kalciumfosfat i de elastiska lagren i kärlväggen. Medial förkalkning är vanligare där kalcium-fosfatbalansen bidrar till mineralisering av kärlväggen [4]. I denna miljö drivs förkalkningen främst av rubbad mineralhomeostas snarare än av lipidansamling och plackbildning, men den efterföljande mineraliseringsprocessen sker genom liknande mekanismer som vid intimala förkalkningar.

3.2.2.1 Nodulus

Kalknoduli (*calcified nodules*) är en typ av intimal lesion som kännetecknas av tät, nodulär kalkansamling som protruderar in i kärlets lumen. Till skillnad från andra sorters intimala förkalkningar förekommer noduli ofta som knölar. I kranskärnen påträffas de ofta vid böjpunkter och i aterosklerotiska plack som har lipidrika komponenter [5].

Noduli delas upp i två typer: eruptiv och icke-eruptiv. Denna uppdelning är kliniskt relevant eftersom de har olika morfologier och riskprofiler. Ofta, inom histopatologi, används termen kalkifierad nodulus för det som kliniskt anses vara eruptiv nodulus medan nodulär kalk används för den icke-eruptiva varianten [24]. Innan dessa koncept förklaras vidare bör det tydliggöras att projektet inte konsekvent kommer använda dessa specifika benämningar. Istället används begreppet nodulus som ett samlingsbegrepp, och typen specificeras endast i de fall där distinktionen är relevant. I sammanhanget av detta projekt så är det viktigaste histopatologiska skiljetecknet om den fibrösa kapseln över kalkplacket är intakt eller disrupt [25].

I kranskärlens böjpunkter är det vanligare att excentrisk förkalkning saknar kollagenmatrix, vilket reducerar draghållfastheten i kärlväggen och gör förkalkningen mer mottaglig för mekaniska krafter från kranskärllets rörelser [5]. Krafterna kan leda till att den omgivande kalken som har kollagen sticks in i den kollagenfria kalken och trycks igenom den fibrösa kapseln. Därav kan eruptiva noduli kännetecknas av brutna fibrösa kapslar med skadade endotelytor, varav flera mindre fragment av nodulär kalk protruderar ut i lumen [25]. Detta brukar ge en ojämn kalkyta som är i direkt kontakt med blodet. Sådana lesioner kan fungera som underlag för akut trombbildning och är därför kopplade till akuta koronara syndrom (*acute coronary syndromes, ACS*) [24].

Icke-eruptiva noduli har en tjockare och intakt fibrös kapsel som separerar kalket från lumen, så endotelet blir bevarat. Kalkmassan protruderar ändå in i lumen, men den är inkapslad och därmed inte lika direkt trombogent exponerad som den eruptiva varianten [25]. Flera observationer indikerar att icke-eruptiva noduli ofta representerar ett mognare stadium i en läkningsprocess efter en tidigare eruptiv förekomst. Samtidigt finns hypoteser om att icke-eruptiva noduli kan uppstå genom att excentrisk kalk börjar protrudera när den underliggande sjukdomen utvecklas, antingen via ökad lipidisk plackbörda eller genom fortsatt förkalkning [26]. Trots att de är statistiskt associerade med gynnsammare kliniska utfall så är icke-eruptiva noduli omvänt nog betydligt svårare att behandla [5], vilket kommer förklaras närmare i senare kapitel.

Sammantaget utgör noduli både ett säreget biologiskt fenomen och ett praktiskt hinder vid behandling, där skillnaden mellan eruptiv och icke-eruptiv morfologi har direkt relevans för risk, teknikval och sannolik behandlingsframgång.

3.2.3 Diagnostik

Datortomografi (*Computed Tomography, CT*) är den huvudsakliga modaliteten för att identifiera CAC eftersom kalcium har mycket hög röntgentäthet och därför framträder tydligt mot omgivande mjukvävnad på CT-bilder [27]. I den kliniska bedömningen används vanligen en attenueringströskel på 130 Hounsfield-enheter (HU) för att definiera koronar kalk.

För att minska risken att bildbrus felaktigt räknas som kalk krävs dessutom att ett fynd omfattar en viss minsta area, runt 1 mm^2 . När ett område uppfyller båda dessa kriterier klassificeras det som CAC. Agatston-scoring är ett av de mest framgångsrika och populäraste systemen för CAC-skoring (*coronary artery calcium scoring, CACS*) [28]. Det bygger på att arean av en förkalkad lesion viktas utifrån lesionens maximala

HU-värde. Summan av alla lesioners delpoäng ger patientens totala värde. På så sätt fångar systemet både den totala mängden kalk och dess densitet. Se tabell 3.1 för typisk innebörd av Agatston-score.

Tabell 3.1: Klassificering av coronary calcium score enligt Agatston-score. [29]

CCS (Agatston)	Risk	Beskrivning
0	Ingen identifierad risk	Negativt test. Resultaten är förenliga med låg risk för en kardiovaskulär händelse inom de kommande 5 åren.
1–10	Minimal	Minimal ateroskleros förekommer. Resultaten är förenliga med låg risk för en kardiovaskulär händelse inom de kommande 5 åren.
11–100	Mild	Mild koronar ateroskleros förekommer. Det finns sannolikt mild eller minimal koronar stenosis. En mild risk för CAD föreligger.
101–400	Måttlig	Måttlig mängd kalcium detekteras i kranskärlen och bekräftar förekomsten av aterosklerotiskt plack. En måttlig risk för en kardiovaskulär händelse föreligger.
> 400	Hög	Ett högt kalciumvärde kan vara förenligt med en betydande risk för en kardiovaskulär händelse inom de kommande 5 åren.

EKG-styrd icke-kontrast hjärt-CT är det huvudsakliga protokollet för att fullt utvärdera CAC och bestämma CACS, som i dagsläget vanligtvis utförs med flerskiktets-CT (*Multislice Detector Computed Tomography*, MDCT) [30]. Protokollet innebär att scanningarna tas med prospektiv EKG-triggning under mitt-diastole (även kallad step-and-shoot-metod), så röntgenröret tänds endast under en del av hjärtcykeln[31]. Mitt-diastole, även kallad vilofas, är då hjärtat fylls med blod och är som mest stilla, vilket gör det till den optimala perioden för att minimera rörelseoskärpa på bilderna. Eftersom undersökningen görs utan kontrastmedel är det främst mineraliserade komponenter som mäts. Det innebär också lägre kostnader, enklare åtgärder, och åtminstone något mindre stråldoser än angiografiska alternativ. Dock är det värt att nämna att koronar-CT angiografi (*coronary computed tomography angiography*, CCTA) är den populäraste metoden för anatomisk avbildning av kranskärlen eftersom kontrastfria alternativ i regel säger mindre om mjuka plack, fibrotisk vävnad eller luminal stenosgrad [27]. Korrekt EKG-styrning under CT är avgörande för CACS, eftersom bara små rörelser i kranskärlen annars kan ge upphov till utsmetning av kalkfynd, vilket kan leda till både över- och underskattning av CAC. MDCT har betydligt snabbare volymetrisk datainsamling än äldre sorters CT, därför är den särskilt väl lämpad för EKG-synkronisering [30]. I praktiken har metoden blivit den kliniska referensstandarden för att påvisa koronar förkalkning och riskstratifiera patienter utifrån mängden observerad kalk.

3.2.4 Statistik och klinisk betydelse

Eftersom det inte finns någon sammanställd statistik för kalcifiering i samtliga delar av hjärtat är det inte möjligt att hypotisera hur stor andel av alla fall som involverar just CAC. Likaså finns ingen generaliserbar uppskattning av hur många människor som har CAC eller antalet dödsfall det orsakar globalt. Som tidigare nämnt finns däremot en konsensus att CAC är den vanligaste typen av kalcifiering. Det är inte nödvändigt att jämföra epidemiologiska mått för andra sorters kardiell kalcifiering för att understryka vikten av att behandla CAC.

I en studie av Becker et al. publicerad i *American Heart Journal* bedömdes Agatston-score i en population på över 1700 asymtomatiska individer som hade hänvisats till kardiologisk utredning. Cirka 10,4 % av deltagare fick antingen hjärtinfarkt eller hjärtstillestånd, eller behövde myokardrevaskularisering. Det genomsnittliga Agatston-beräknade CACS för alla deltagare var 258 [32]. Deltagarna som drabbades av kardiella incidenter hade ett genomsnittligt CACS runt 441 jämfört med 206 hos deltagare som var vid liv och utan incidenter [32]. Deltagarna hade en relativt ung medelålder, 57,7 år, och deras bakgrund är jämförbar med friska individer eftersom de inte hade visat symptom. Resultaten från den ovannämnda studien är en stark grund för att extrapoleras till grova uppskattningar för hur CAC påverkar den friska allmänheten. Från detta perspektiv är den ansedda mängden CAC i patienter med hjärtsjukdomar betydligt större än både friska människor och genomsnittet.

Hos patienter i en studie av Silverman et al. publicerad i *European Heart Journal* var en CACS på över 300 associerad med 2,6 % risk för incidenter relaterade till ateroskleros per år, runt tre och en halv gånger högre än genomsnittet [33]. Trots att resultatet därifrån inte nödvändigtvis går att applicera på Becker et al.'s fynd kompletterar de varandras rön. Med båda studier i åtanke är det tänkbart att peka ut kalcifiering i kranskärnen från ateroskleros som en av de mest betydliga orsakerna till kardiella incidenter.

Förlängningsvis spelar statistiken kring noduli en stor roll i detta område. Noduli har observerats som infarktorsakande plack i 2-8 % av ACS, och förekommer i 43,5-48,5 % av tungt förkalkade kransartärer. När Prati et al. utförde en sub-analys av CLIMA-studien fann de att 26 % av patienter med obehandlade noduli fick hjärtstillestånd och/eller hjärtinfarkt dog inom 1 år [34]. 15,8 % av deltagare med tung förkalkning dog inom 1 år, oavsett förkalkningens typ. Just eruptiva noduli har en betydligt högre riskbild, vilket exemplifieras av att 20 % av patienter med eruptiva noduli fick hjärtstillestånd och/eller hjärtinfarkt inom ett år jämfört med 2,7 % och 3,3 % av patienter med icke-eruptiva noduli respektive icke-nodulär förkalkning. Även om de utgör en liten andel av fall är det evident att eruptiva noduli är den farligaste sortens CAC när de förekommer.

3.2.5 Icke-Interventionell Prevention

Det finns flera internationellt använda kliniska riktlinjer för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD). Huvudsyftet med dem är att ge evidensbaserat beslutsstöd för prevention och handläggning av ASCVD. Enligt en granskning av större globala riktlinjer av Golub et al. publicerad i *Journal of the*

American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging pekar de tillsammans på att den viktigaste preventiva strategin mot sjukdomar kopplade till just CAC är i praktiken samma som för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom i helhet: att minska den långsiktiga exponeringen för riskfaktorer som driver plackutveckling [35].

För riktlinjerna är icke-farmakologisk primärprevention den första försvarslinjen, som kan delas upp i livsstilsåtgärder (*health behavior modification*) och riskbaserade åtgärder (*risk-based approach*). Globalt återfinns båda delar i flera olika versioner, men med gemensamma nämnare. För patienter som tillhör demografer med lägst risk för ASCVD är livsstilsåtgärder ofta de första och enda som behövs. På den punkten förenas i princip alla riktlinjer av rökstopp samt förbättrade kost- och aktivitetsvanor [35]. Om ytterligare bedömning är nödvändigt eller patienten är i den ”näst” lägsta riskgruppen eller högre kommer riskbaserade åtgärder in i bilden [35]. Riskbaserade åtgärder är strukturerade riskstratifieringar med etablerade system, vanligtvis *Framingham risk score* (FRS), för att identifiera behov av intensifierade insatser. Vid detta stadie, om risken för ASCVD fortfarande är svår att bedöma, så används främst CACS som ett kompletterande beslutsstöd för att upp- eller nedklassificera risk [35].

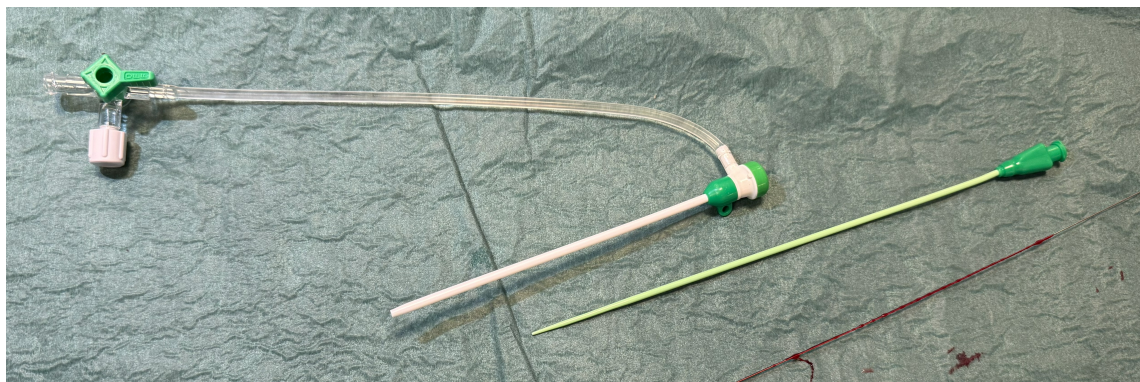
Den mest etablerade läkemedelsstrategin som är kopplad till ASCVD och CAC är behandling med statinläkemedel. Ett CACS nära noll används ofta som argument för att avvakta med statin hos utvalda patienter men undantag kan göras exempelvis vid diabetes, rökning eller stark hereditet [35]. CACS över 100 eller FRS över 20 % talar generellt för att initiera statinbehandling. Flera organisationer bakom dessa kliniska riktlinjer, bland annat Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), har uttalat sig om att högre nivåer ($CAC \geq 300$) kan kräva intensivare terapier för lipidsänkning [35]. För just primärprevention är aspirin en mer kontroversiell åtgärd eftersom fördelarna måste vägas mot blödningsrisk. Den tidigare nämnda granskningen betonar att $CACS > 400$ i flera studier kopplas till nettofördel av aspirin, annars brukar blödningsrisken dominera över nyttan [35].

3.3 Perkutan koronarintervention

Perkutan koronarintervention (*percutaneous coronary intervention*, PCI) är en minimalt invasiv metod för att behandla förträngningar i kranskärl. Metoden bygger på att vidga förträngningar med *ballongkatetrar*, en särskild typ av kateter med en ballong i sin ände. När vätska pumpas in genom ballongkateterns proximala ände expanderas ballongen i den distala änden, vilket förmår kärlet att vidgas. Då ballongkatetern sedan töms på vätska sjunker ballongen i den distala änden ihop till sitt ursprungliga komprimerade tillstånd. Med hjälp av denna teknik kan förträngningar i kranskärlen behandlas helt via artärer i extremiteterna, utan något behov av att öppna patientens bröstorg. Idén om att vidga förträngda kranskärl med en ballongkateter togs fram av Andreas Grüntzig under 1970-talet och realiserades för första gången år 1977, då han behandlade en patient med denna teknik [36], [37], [38]. Grüntzigs produkt och metod fick snabbt stor internationell spridning bland läkare och revolutionerade interventionskardiologin. Tekniken har fortsatt att utvecklas även efter hans död och är nu en av de vanligast utförda procedurerna inom kardiologin [36].

3.3.1 Ingreppet

Under PCI-behandling är patienten oftast vaken och under influens av lugnande läkemedel [39]. Proceduren inleds med lokalbedövning vid punktionsstället. Vanligtvis väljs arteria radialis vid handleden, då risken för blödningskomplikationer är lägre jämfört med arteria femoralis vid ljumsken. Läkaren punkterar artären med en ihålig punktions-nål och för en mycket tunn metalltråd (så kallad *ledare*) genom nålen och in i artären, men behåller ledarens proximala ände utanför patienten. Introducer-nålen avlägsnas, och en introducer sheath (vanligtvis bara kallad introducer) träs över ledaren. Introducern är en mjuk och kort kateter som placeras i artärens öppning. Dess yttre del håller den på plats och har en backventil som förhindrar blod från att rinna ut, samtidigt som den ger tillgång till artären. När introducern sitter korrekt placeras den ursprungliga korta ledaren och byts mot en längre metalledare som är 0,36 millimeter i diameter [39], [40]. Denna metod för att placera en introducer och ledare i artären kallas för Seldingerteknik. Ett exempel på en introducer syns i figur 3.6.



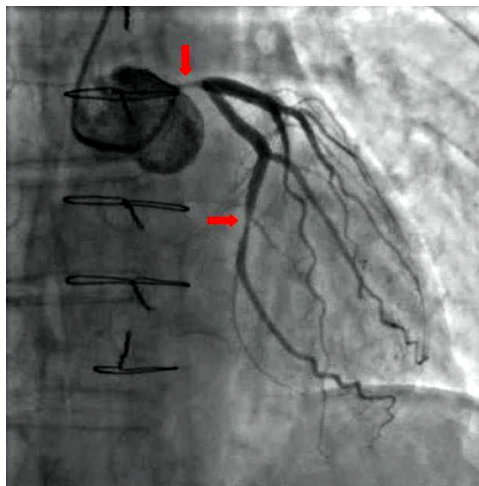
Figur 3.6: En introducer för PCI.

Genom introducerns ventil kan en *guide-kateter* föras över metalledaren, in i artären och matas upp till aorta ascendens [39]. Denna kateter är ett flexibelt rör (cirka 2 mm i diameter) med förböjda vinklar i sin distala ände, som manövreras till insidan av aortaroten, nära kranskärlsavgångarna. Guide-katetern skapar en skyddad väg fram till kranskärlen, varigenom läkaren kan arbeta med olika kateterbaserade verktyg med minimal friktion och utan att skada kärlväggarna. När guide-katetern lagts på plats vid kranskärlsöppningarna i aortaroten injiceras *kontrastmedel* som åskådliggör kranskärlstrådet för läkarna genom flouroskopi, även kallat röntgengenomlysning. Detta är en slags realtidsröntgen som skapas med hjälp av en C-båge, se figur 3.7. Apparaten är namngiven efter sin profil, då den är utformad som en båge som kan roteras fritt runt patienten och skapa rörliga röntgenbilder från olika vinklar.

Med hjälp av kontrastmedel och röntgengenomlysning kan läkaren identifiera förträngningar i kranskärlen, se exempel vid markeringar i figur 3.8. Kontrastmedel är en lösning av kemiska föreningar som består av organiska bärarmolekyler och innehåller stora koncentrationer av jod, vilket är ett av de mest lämpliga ämnena för röntgenattenuering i kliniska tillämpningar [41]. Lösningens kemiska och fysikaliska egenskaper kan variera beroende på bärarmolekylens beståndsdelar samt vilken koncentration som används [39], [41].



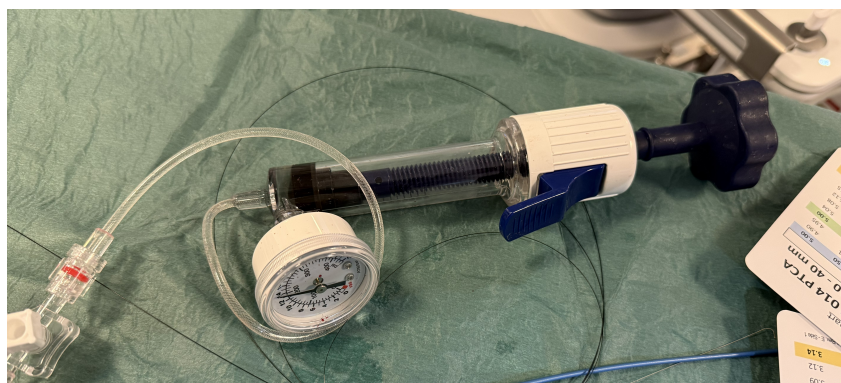
Figur 3.7: En C-båge för flouroskopi.



Figur 3.8: Röntgenbild från en patient med två förträngningar i kranskärnen [42].

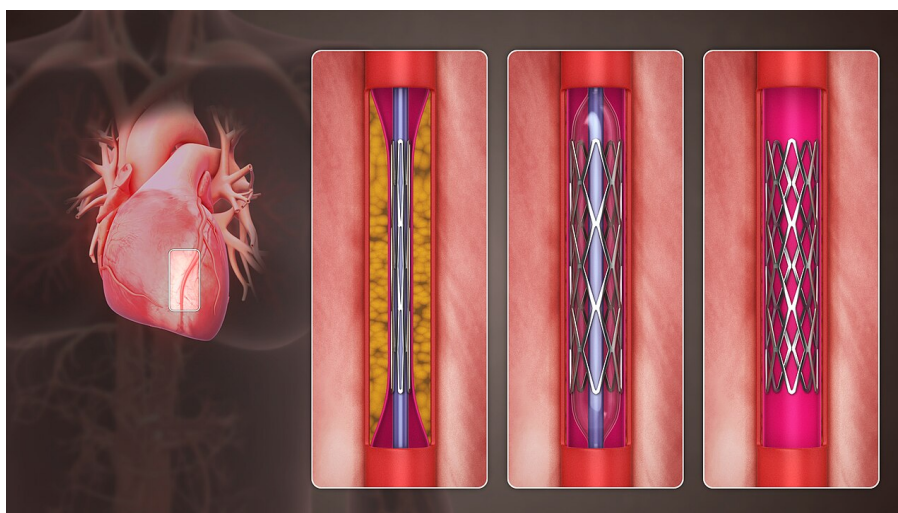
När en förträngning identifieras, så avanceras den tunna metalledaren via guide-katetern in i kranskärlet och något förbi förträngningen [39]. På denna ledare förs sedan en ballongkateter så att den komprimerade ballongen placeras i förträngningen. Ballongen positioneras med hjälp av markörer som syns på röntgen. Ballongkatetern fylls med en blandning av kontrastmedel och saltlösning med hjälp av en uppblåsningsenhet (se figur 3.9).

Blandningens specifika proportioner kan variera, men vanligtvis används ungefär samma mängd kontrastmedel som saltlösning [39]. Detta görs eftersom kontrastmedlet självt har en för hög viskositet för att snabbt och smidigt kunna tömmas ut ur ballongkatetern. På uppblåsningsenheten sitter en manometer som låter läkaren eller sköterskan fylla ballongen till ett önskat tryck, ofta cirka 10-20 atmosfärer. Allteftersom trycket i ballongen ökar, expanderas det förträngda kärlet. När expansionen har nått sitt mål, töms ballongen på kontrastmedel och faller ihop till sin ursprungliga storlek. Ballongkatetern dras ut ur kranskärlet och ut genom guide-katetern, medan ledaren behåller sin position förbi det förträngda området. På detta sätt kan en ny ballongkateter träs över ledaren och matas fram till förträngningen för vidare behandling.



Figur 3.9: Uppblåsningenshet med manometer.

Efter en initial vidgning är det mycket vanligt att använda en ballongkateter med ett stent, en komprimerad cylindrisk metallnätstruktur som sitter runt ballongen [39]. Stentet expanderas med ballongen, behåller därefter sin form när ballongen töms och lämnas slutligen på plats för att hålla kärlet vidgat efter att ballongkatetern avlägsnas. Se figur 3.10. Avslutningsvis kan även guide-katetern, ledaren samt introducern avlägsnas och såret i handleden beläggas med ett tryckförband. Patienten ska efter behandlingen hålla handen i ett förhöjt och stilla läge för att undvika blödning. Efter omkring fyra timmar kan tryckförbandet avlägsnas. Beroende på patientens sjukdomsläge kan denne i många fall åka hem efter detta utan fler åtgärder. Patienter med allvarligare sjukdomstillstånd kan behöva stanna på sjukhuset för att hållas under uppsikt i tre till fyra dygn.



Figur 3.10: Illustration av hur en ballong och stent expanderas i ett förträngt kranskärl [43].

De produkter som används för PCI-behandling är under ständig utveckling. Idag används exempelvis läkemedelstäckta stentar (*drug eluting stents*, DES) och läkemedelstäckta ballonger (*drug coated balloons*, DCB), som är belagda med ett tunt lager av antiproliferativa läkemedel, vilket bland annat minskar risken för återförträngning i kranskäret [38], [39]. Moderna ballongkatetrar finns i olika utföranden, exempelvis ballonger beklädda med nitinolelement som ökar kraften och effekten av ballongvidgningen [39] (se figur 3.11). För att möjliggöra korrekt diagnostik och behandling används utöver flouroskopi även CT samt intravaskulära bildgivningsmetoder som IVUS och OCT.



Figur 3.11: En PCI-ballong beklädd med nitinolelement och fylld med kontrastmedel.

3.3.2 Behandlingsalternativ och risker

PCI är i dagsläget en väletablerad och effektiv behandlingsmetod för patienter med ASCVD. Procedurens framgångsgrad är hög, och förekomsten av stenttrombos eller restenos efter behandlingen är relativt ovanligt: cirka 0,5 % respektive 5 % under det första året, enligt en studie av Byrne et al. publicerad i *The Lancet* [44].

Ett annat behandlingsalternativ med god patientprognos är koronar bypass (*coronary artery bypass grafting*, CABG) [39]. CABG innebär att ett kärl tas från en annan del av kroppen och kopplas förbi förträngningarna, så att kranskärlen nedströms förträngningarna får förbättrad tillförsel av syresatt blod. Den huvudsakliga fördelen med CABG är att det sjuka kärlet kan försämrans utan att det leder till hjärtinfarkt, då operationen skapar en slags "backup". Således kan vissa patienter ha större nytta av CABG än PCI över tid, illustrerat av att CABG har en något lägre mortalitet efter 5 år (9,2 % jämfört med 11,2 %) enligt en studie av Head et al. publicerad i *The Lancet* [45]. Nackdelen med denna behandlingsmetod är att operationen är betydligt mer invasiv, framförallt eftersom bröstkorgen måste öppnas, vilket medför långa övervaknings- och rehabiliteringstider, samt en högre risk för stroke hos sköra patienter [39]. Jämfört med CABG innebär PCI därför en lägre risk och snabbare återhämtning för patienten vilket bidrar till kortare vårdtider.

Riskerna som förknippas med PCI kan yttra sig i både omedelbara och långsiktiga former. Den vanligaste komplikationen vid PCI-behandling är blödning vid insticksstället, något som oftast inte föranleder några bestående besvär. Perforering av kranskärl är en allvarlig komplikation, men detta är mycket ovanligt [39]. Detta sker oftast när ojämna kalkansamlingar punkterar kärlväggen vid ballongexpansion, vilket leder till att kärlet brister, med kraftig blödning som fyller hjärtsäcken till följd. Blödningen komprimerar hjärtat, och utan snabb intervention kan detta leda till hjärtstillestånd. Övriga risker inkluderar dissektion i kärlväggen och arytmier. Över tid är den främsta risken efter PCI-behandling restenos, vilket innebär att förträngningen återuppstår, även om behandlingen initialt hade god effekt. Dagens DES:er och DCB:er utvecklas ständigt för att motverka dessa risker i högre och högre grad.

Trots kontinuerliga framsteg inom traditionell PCI kan behandlingen vara otillräcklig vid vissa kraftigt förkalkade eller asymmetriska förträngningar, där kärlväggen uppvisar mycket låg eftergivlighet [39]. I sådana fall kan ballongexpansionen bli ofullständig, vilket begränsar både behandlingens akuta och långsiktiga effekt. För att frakturerat kalkan och möjliggöra vidgning av kärlet i dessa fall har teknologin *litotripsi* adapterats från njurstensbehandling till användning i kranskärl.

3.4 Intravaskulär litotripsi

Intravaskulär litotripsi har sin grund i samma principer som används allmänt vid PCI. En expanderbar ballong förs via guidekatetern, längs med metalledaren, in i blodkärlet där en förträngning har uppstått till följd av förkalkning. Där IVL skiljer sig gentemot PCI i allmänhet är att IVL specifikt använder sig av starka mekaniska pulser eller stötar för att krossa kalket i kärlet för att göra det mer medgörligt och för att möjliggöra en framtida placering av ett stent.

IVL-ballonger tillverkas ofta av gummiliknande material, exempelvis polyamid, vardagligt känt som nylon, eller en termoplastisk elastomer, exempelvis polyeterbloc-kamid [46] (ofta känt under något av varumärkesnamnen PEBAX eller VESTAMID E). Dessa material är mycket tåjbara och elastiska, men samtidigt också kapabla att utsättas för stora tryck utan att spricka [47]. Eftersom IVL-ballonger förväntas kunna klara av att expanderas till många gånger sin egen storlek med hjälp av ett mycket starkt tryck är dessa egenskaper avgörande. På grund av att ballongen ska kunna föras in i patienters blodkärl utan att blockera blodtillförsel behöver IVL-ballonger vara små, med en diameter mellan cirka 2,5 och 8,0 mm i sitt vidgade tillstånd. Även ballongens väggar behöver vara mycket tunna för att kunna möjliggöra att ballongen kan fällas ihop och är ofta tillverkade att vara av storlekar runt 20 eller 30 μm tjocka [46].

Under en IVL-behandling manövreras en IVL-ballong till kärlförträngningen med hjälp av fluoroskopi. I vardera ände av ballongen innesluts kateterskaftet av en metallring, en slags markör, som används för att kunna säkerställa att ballongen ligger jämsides med kalket [48]. Dessa markörer är tillverkade av metaller som är naturligt opaka under röntgenavbildning, vilket innebär att ballongens början och slut tydligt framstår som svarta under fluoroskopi. Genom att se till att kalkavlagringen i kärlet ligger innanför vardera markör kan läkaren vara säker på att hela behandlingsområdet täcks in av IVL-ballongen [48].

Ballongen fylls med en blandning av kontrastvätska och saltlösning för att expanderas och helt fylla upp det område i kärlet där förträngningen har uppstått. För att slå sönder kalket i kärlväggen behöver energi överföras från ballongen till kärlväggen, vilket uppnås med hjälp av kavitationsbubblor och deras implosioner [48].

Längs axeln som går genom IVL-ballongens mittpunkt och som löper parallellt med ballongens väggar sitter en rad emitterar, vars funktion är att skapa elektriska urladdningar. När en tillräckligt stark elektrisk urladdning sker i IVL-ballongen förångas en del av vätskan, vilket skapar en kavitationsbubbla som snabbt expanderar för att sedan implodera [48]. När kavitationen först uppstår sprids en tryckvåg genom resten av

vätskan, genom ballongväggen, in i kärlväggen, och vidare in i kalket. När kavitationen sedan imploderar skapas en andra tryckvåg som även den överförs till kärlväggen. Det är detta förlopp som slår sönder kalket vid IVL [48].

Emittrar som används vid IVL tillverkas av små, starka, tunna metallrör, så kallade hypotuber. Ytan av dessa metallrör beskärs för att skapa distinkta elektroder som löper längs med hypotubens mantelyta och omgärdas av ballongens kontrastvätska under ett ingrepp [48], [49]. Elektroder är i sin grundläggande form två ledande metallplattor avskilda med ett litet mellanrum som kallas ett *spark gap*. När en tillräckligt stor spänning läggs över elektroderna skapas urladdningar i form av gnistor som löper genom vätskan. Med hjälp av dessa gnistor skapas de kavitationsbubblor som tidigare nämnts [48], [49].

3.5 Behandling av nodulär kalk

I dagsläget finns tre byggstenar för PCI-behandling av noduli: korrekt identifiering av morfologi, lesionpreparation, och stentning [5]. Alla tre är inte nödvändiga i vartenda fall men varenda en har ett tillvägagångssätt som skiljer sig från sin motsvarighet för icke-nodulär kalk. Exemplariska noduli är särskilt svårbehandlade vid PCI eftersom de blockerar passage av material och förhindrar fullgod stentexpansion.

OCT och IVUS är speciellt användbara för att säkerställa nodulis närvaro och skilja på eruptiva och icke-eruptiva varianter. De hjälper även operatörer att bedöma deformerbarhet samt om risken för underexpansion är hög [5]. Noduli är kopplade till en ökad risk för stentproblem, huvudsakligen stent-failure och/eller stentunderexpansion [50].

Aterektomi är en av de vanligaste PCI-metoderna när nodulär kalk är svår att modifiera [51]. Kliniskt syftar det antingen på borr-, laser-, eller riktningbaserad aterektomi, men bara de första två används för koronar kalcifiering. ”Borr” innefattar rotations- och orbitalaterektomi (*rotational atherectomy*, RA, och *orbital atherectomy*, OA) där en kateterburen, diamantbelagd borr roterar med hög hastighet. Huvudskillnaden mellan varianterna är att RA har en ”front-cutting”-borr med hackande rörelse i kateterns riktning och OA har en ”side-cutting”-borr som roterar kring kateterns axel. Laseraterektomi (*laser atherectomy*, LA) liknar RA på det sättet att ablationen utförs i samma riktning som katetern, men LA vaporiserar istället kalket med högenergi-ultraviolett ljus. Båda sorter kan nöta ner nodulär kalk för att skapa en passage och möjliggöra efterföljande ballongdilatation och stentexpansion [52]. Vid mycket svåra lesioner används aterektomi i kombination med IVL, typiskt när aterektomi behövs för att skapa initial passage och IVL därefter används för mer kontrollerad kalkmodifiering inför stentning. Aterektomier för sig är effektiva men samtidigt mer aggressiva än ballongbaserade tekniker och är förknippad med procedurrisker såsom dissektion och perforation [52].

Flera jämförande studier visar att aterektomi (särskilt RA) har en högre procedurriskprofil än IVL vid behandling av svår koronar kalk. I en meta-analys med 14 studier var RA associerad med signifikant högre risk för både koronar perforation och slow flow/no-reflow jämfört med IVL [53]. Disrupt CAD III-studien rapporterade att slow flow/no-reflow var mycket ovanligt vid IVL [54]. För RA var slow flow/no-reflow däremot ofta i storleksordningen 6-15 %. För perforation är skillnaderna mellan IVL och aterektomi mindre men fortfarande betydliga. Både RA och OA har enligt samma jämförelse perforationsrisker över 1 % men IVL ligger under den siffran [54]. Sammantaget stöder detta att aterektomi oftare är förknippad med procedurkomplikationer än IVL, vilket är en viktig motivation till att IVL-baserade strategier är attraktiva för att minska riskerna vid kalkmodifiering.

3.6 Intravaskulära bildgivningsmetoder

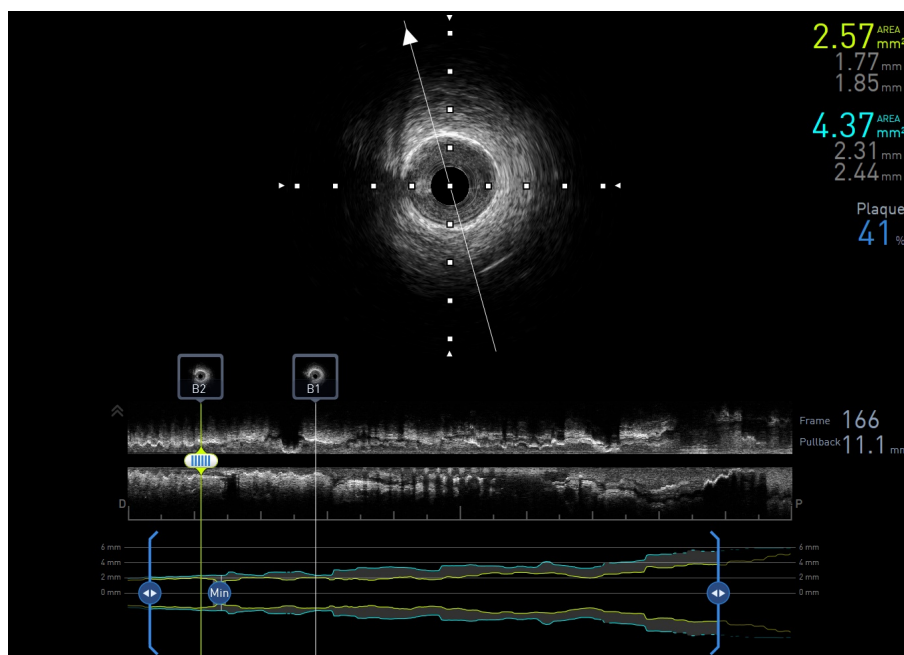
För att möjliggöra ett ingrepp med IVL behövs en bildgivningsteknik som kan identifiera det nodulära kalkets position. Idag är de vanligaste metoderna för bildgivningen intravaskulärt ultraljud och optisk koherenstomografi, men potential finns också för användning av impedansbaserade metoder.

3.6.1 Intravaskulärt ultraljud

Intravaskulärt ultraljud är en etablerad bildgivningsteknik som används i samband med diagnosticering av koronära artärsjukdomar [55]. Se exempel i figur 3.12. Den huvudsakliga informationen som tas fram med IVUS under PCI-ingrepp är karaktäriseringen av kalkbildningar. Läkare använder ofta denna data för att ta beslut om placering av stent och analys av tidigare ingrepp. I andra situationer används IVUS för att analytiskt bestämma vilken typ av behandling som är mest lämplig vid kalkborttagning [55]. Utöver informationen om kalk kan IVUS också visa lumenstorlek och tjockleken på kärlets väggar.

År 1954 påbörjades utvecklingen av den första IVUS-modellen med målet att läkare skulle kunna mäta rörelsen av hjärtat och dess kärl med hjälp av ultraljud [56]. Under de första åren av IVUS:s utveckling var ultraljudets givare mekaniskt roterbara. År 1972 utvecklades en ny typ av givare: solid-state-IVUS [56]. Med solid-state-givaren kunde tvärsnittsbilder genereras elektroniskt, vilket eliminerade behovet av mekanisk rotation. Idag är det fortfarande dessa två typer av IVUS-givare som används inom sjukvården, och det finns både för- och nackdelar med båda modellerna.

Under undersökningen skickar givarens element ut ljudvågor med en frekvens på antingen 20 eller 40 MHz och fångar sedan upp ekot av signalen [57]. Med hjälp av bildrekonstruktion genereras en bild av de omgivande blodkärlen utifrån ekot. Standarden är att signalen visas i realtid på en skärm med 30 bilder per sekund. För att möjliggöra en undersökning längs ett mindre kärlsegment dras givaren longitudinellt tillbaka längs kärlet med en motor med konstant hastighet på ungefär 0,5 mm/s [57]. Givaren kan generellt dras tillbaka upp till 100-150 mm [58], [59]. Tillbakadragningen kan också göras för hand, men det minskar ofta kvaliteten på resultatet. Även med motor ger tillbakadragningen en bristande exakthet, vilket begränsar längdmätningen av kärnen. År 2007 gjordes en studie om denna felmätning, och där blev längden inuti kärnen $-0,07 \pm 0,82$ mm och mellan kärnväggarna $-0,15 \pm 0,87$ mm [57] fel.



Figur 3.12: Ett tvärsnitt av ett blodkärl med bildgivningstekniken IVUS. I nedre delen av bilden syns ett kärlsegment som skapas vid tillbakadragning genom kärlet. Markeringarna "B1" och "B2" är bokmärken placerade av läkare. I övre högra hörnet syns relevanta mått för kärlet samt estimerad förkalkningsgrad, dessa beräknas av inbyggd mjukvara.

3.6.1.1 Roterbar IVUS

Roterbara IVUS-givare roterar cirka 1800 varv per minut [56]. Med rotationsrörelsen kan givaren samla in omfattande data om kärlet och skapa en visuell representation av dess struktur trots sin kompakta storlek. Givarens diameter är generellt mindre än 1 mm, och katetern är mindre än 2 mm [56]. Storleken gör att en roterbar IVUS smidigt kan passera genom kalkfyllda kärl.

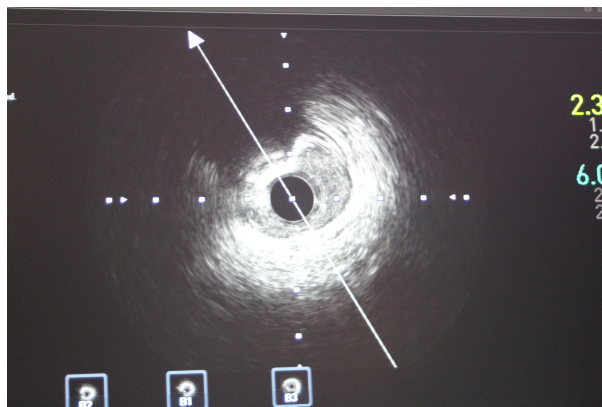
En nackdel med roterande IVUS-system är att friktion kan uppstå mellan ledare och kärlvägg i kraftigt böjda eller slingriga kärl. Detta kan leda till ojämn rotation vid givaren, vilket i sin tur kan ge upphov till bildartefakter och försämrad bildkvalitet. Fenomenet kallas ojämn rotationsförvrängning (*nonuniform rotational distortion*, NURD), vilket innebär att olika delar av bilden registreras vid varierande rotationshastigheter och därmed kan förvränga bilden. Även den elektriska kopplingen mellan givare och bildsystem kan försämra bildkvaliteten eftersom kablarna tvinnas vid rotation. Genom att implementera en släpning mellan givarens roterande och stationära delar möjliggörs en kontinuerlig signalöverföring samtidigt som risken för kabeltvinning och mekaniskt slitage minskar [56].

3.6.1.2 Solid-state-IVUS

Solid-state-givaren är uppbyggd av flera små ultraljudselement som kan styras separat [56]. Eftersom dessa ultraljudselement är mindre än sina motsvarigheter på roterbara IVUS-givaren erhåller solid-state IVUS bättre lateral upplösning. Att katetern heller inte roterar minskar också mängden faktorer som kan påverka undersökningens bildkvalitet. Diametern på solid-state IVUS är mindre än 2 mm, men själva givaren är 7 mm lång [56]. En följd av solid-state-givarens flera element är att det krävs ett komplext styrsystem

och mer avancerad elektronik för att få fram bildsignalen än vad det gör för en roterbar IVUS. En följd av den tekniska utmaningen att integrera denna elektronik på liten yta är att dagens kommersiella solid-state IVUS-system ofta har en lägre centerfrekvens, vilket resulterar i en sämre axiell upplösning [56].

En av begränsningarna med IVUS är att det ofta uppstår total reflektion när ultraljudet träffar kalk, vilket syns i figur 3.13. Detta kan göra det svårt att korrekt uppfatta formen på en nodulus. Det innebär däremot inte att IVUS har dålig djupupplösning. Eftersom ultraljud använder sig av relativt låga frekvenser, uppnås generellt ett godtagbart penetrationsdjup i mjukvävnad.

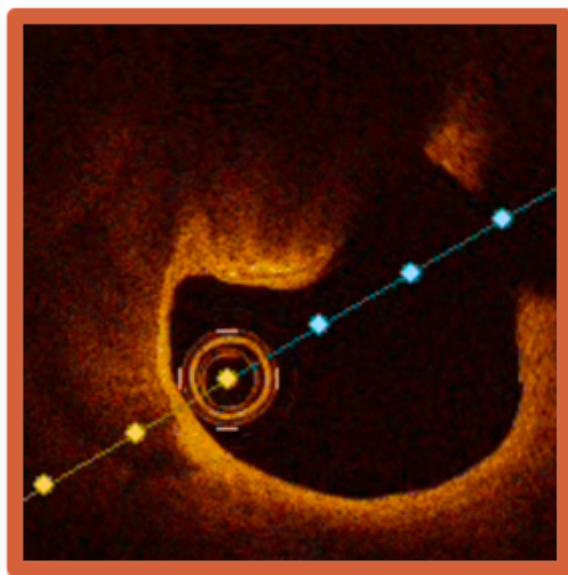


Figur 3.13: Ett tvärsnitt av ett blodkärl med bildgivningstekniken IVUS. Kalkformation syns i det övre vänstra hörnet.

3.6.2 Optisk koherenstomografi

Optisk koherenstomografi är en bildgivningsteknik som använder nära infrarött ljus (*near infrared light*, nIR) för bildtagning [60]. Ett OCT-system består av en intrakoronär kateter, en dockningsstation, och en konsol. I katetern finns en optisk sond som består av en ljuskälla, en detektor och en referensspegel. Vid bildtagning genereras nIR i konsolen och rör sig från ljuskällan till sonden via optiska fibrer. Den optiska sonden roterar och nIR riktas samtidigt utåt och vinkelrätt från katetern. Katetern är kopplad till konsolen via dockningsenheten, och medan den optiska sonden roterar sker en tillbakadragning av sonden inuti katetern från dockningsenheten. Genom simultan rotation och tillbakadragning fås flera axiella skannrar som gör det möjligt att skapa tvärsnittsbilder av artärväggen [61], se figur 3.14.

OCT använder interferometri för att mäta ljusets färdsträcka och skapa en bild [62]. Från konsolen skickas nIR ut i artären via den optiska sonden och en referenssignal skickas till referensspegeln. nIR som skickas ut från den optiska sonden sprids och reflekteras tillbaka när det träffar vävnad. Den reflekterade signalen kombineras med referenssignalen för att skapa ett interferensmönster. Genom analys av amplitud och frekvens fås information om djup till strukturer i kärlet. Vid behandling av interferenssignalen används frekvensdomänanalys som mäter interferenssignalen för hela spektrumet av nIR vid en viss tidpunkt [60].



Figur 3.14: Käril med en nodulusformation (övre vänstra hörnet) avbildat med OCT.

Vid en OCT-procedur förs OCT-katetern till den koronära artären via en guidekateter [60]. Blodceller sprider nIR i kärlet och attenuerar signalen. För att säkerställa bästa bildkvalitet sköljs därför OCT-katetern med kontrastmedel innan tillbakadragning och bildtagning påbörjas. Detta görs genom att injicera kontrastmedel i guidekatetern antingen manuellt eller med en automatisk injektor. Av samma skäl sköljs också artären genom injicering av kontrastmedel under bildtagning, medan tillbakadragning sker. Eftersom användandet av nIR kräver att kärlet är tomt på blod är tekniken tidskänslig och kräver att bildtagning och injicering av kontrastmedel koordineras av läkaren.

Användningen av nIR möjliggör bildtagning med högre upplösning av artärväggen jämfört med IVUS, där OCT har en resolution på $10 - 20 \mu\text{m}$ och IVUS en resolution på $100 \mu\text{m}$ [60]. nIR har dock, till skillnad från IVUS, en kortare våglängd, $1,3 \mu\text{m}$ jämfört med $40 \mu\text{m}$ [62]. En kortare våglängd ger bättre axiell upplösning men ett sämre penetrationsdjup, vilket illustreras av att IVUS har penetrationsdjupet 8 mm medan OCT endast har 1-3 mm. OCT kan därför vara bristfällig som bildgivningsteknik vid avbildning av strukturer med hög attenuering [60].

3.6.3 Impedansbaserade metoder

Impedans är det totala motståndet mot växelström och består av resistans och reaktans, vilka tillsammans bestämmer både strömmens storlek och fasförskjutning [63]. Den resistiva delen uppstår från materialets konduktivitet och resistivitet, medan den reaktiva delen beror på materialets permittivitet. I människokroppen kvantifierar konduktivitet hur mycket ström som flödar genom vävnad utifrån ett pålagt elektriskt fält medan permittiviteten beskriver hur mycket laddning som fältet inducerar vid membran. Resistiviteten är inversen av konduktiviteten och mäter materialets inneboende motstånd.

I kroppen är de främsta laddningsbärarna mobila joner i vävnadsvätska. Utöver dessa förekommer dipolära moment i laddade protein och lipidmolekyler i cellmembran [64]. Cellmembran är semipermeabla vilket innebär att vissa joner kan passera medan andra blockeras. Motståndet mot rörelsen av laddningar över membranet ger upphov till resistivitet hos intra- och extracellulära områden. Utöver detta resulterar polarisering av dipoler i fördröjning av elektrisk respons [63]. Detta innebär att vävnad har en komplex elektrisk impedans, vävnaden består av komponenter med egenskaper som är både resistiva och kapacitiva. Genom att mäta den elektriska impedansen hos vävnaden över ett frekvensområde är det möjligt att studera dess elektriska samt dielektriska beteende [65]. Aterosklerotiska lesioner har distinkta elektriska egenskaper som resulterar i högre impedans jämfört med frisk vävnad [66]. Impedansen är relaterad till andelen vatten i vävnaden samt koncentrationen av rörliga joner och elektrolyter. Plack innehåller en hög andel lipider och förkalkningar som minskar vävnadens vatteninnehåll och jonernas rörlighet. Den minskade andelen rörliga joner leder till en högre resistivitet och därmed högre impedans jämfört med närliggande vävnad.

I nuläget används impedansmätning vid RF-ablation (radiofrekvensablation) där målet är att skapa lesioner i vävnaden med värme för att bland annat behandla arytmier [67]. Vid denna procedur mäts impedansen via elektroder placerade på spetsen av en kateter. När vävnad är tillräckligt uppvärmd för att en lesion ska uppstå sker en karaktäristisk minskning av uppmätt impedans som kan avläsas i signalen. Signalen visualiseras i en graf över ett elektrogram där impedansen mäts över tid. Tekniken är känslig för yttre påverkan där dålig kontakt med vävnad, dålig kateterstabilitet eller suboptimal energileverans kan leda till förändringar hos impedanssignalen.

Förutom de traditionella katetrarna för RF-ablation finns det katetrar som kombinerar en ballongdesign med elektroder placerade på ballongens yta. En vanligt förekommande variant är Heliostar. Heliostar är en 28 mm stor ballong med 10 elektroder i guld placerade i ett mönster över hela ballongens yta [68]. Varje elektrod har ett mått på 1 mm. Elektroderna möjliggör mätning av lokal impedans och ger användaren information om vävnadskontakt vid elektrodens specifika placering. Förutom den elektriska informationen via elektroderna är ballongen utrustad med radiopaka markörer som möjliggör identifiering av ballongens position med fluoroskopi. Den runda designen innebär bättre vävnadskontakt än en traditionell kateter och därmed mindre risk för störningar av signalen.

För att ytterligare visualisera RF-ablationskatetern under behandling kan ett 3D-visualiseringssystem användas. [69] Detta görs främst vid mer avancerade ingrepp i komplex anatomi där skapandet av precisa lesioner är nödvändigt. I dessa fall skapas en karta över hjärtats anatomi med elektrofysiologisk kartläggning. För att skapa denna karta krävs en speciell mappingkateter (*mapping catheter*) som består av en magnetisk sensor och elektroder. Med hjälp av magnetiska och elektriska fält utanför patienten skapas koordinater över kateterns position som kan visualiseras i realtid. Positionsinformationen från fälten kombineras med elektrogram från elektroderna på mappingkatetern för att visualisera vävnadens elektriska egenskaper på 3D-modellen genom färgkodning. För Heliostar kan de individuella elektroderna visualiseras på kartan så att deras position i förhållande till hjärtats struktur och lesioner är synlig.

En annan variant av en RF-ablationsballong är Luminize [68]. Denna ballong är 28 mm och består av 18 elektroder placerade på ballongens yta. 12 av elektroderna är placerade längs ballongens mitt och resterande 6 st är riktade mot ballongens topp. Utöver de 18 RF-ablationselektroderna har Luminize 12 minielektroder som möjliggör elektrofysiologisk mapping utan en separat mappingkateter. Minielektroderna registrerar exakta lokala elektriska signaler från vävnaden och möjliggör realtidsvisualisering med elektrogram. Luminize har ett användargränssnitt som visualiserar elektrodernas kontakt med omgivande vävnad på en schematisk bild tillsammans med elektrodernas individuella impedans. Fyra inbyggda digitala kameror med led-ljus gör det möjligt för läkaren att visualisera vävnaden och elektrodernas placering i realtid.

På mindre skala finns det utmaningar med utformning av ballongelektroder som är tillförlitliga och funktionella. Existerande elektroder på RF-ballonger är rigida vilket ger en mekanisk mismatch mot mjuk vävnad samtidigt som de har dålig följsamhet mot böjda ytor [70]. Riskerna är sämre prestanda till följd av dålig kontakt mellan ballong och vävnad samt ökad känslighet för deformation. Mjuk elektronik är en teknik som skulle kunna erbjuda elektroder som bibehåller funktion även under den deformation som ballongens expansion kräver. I studier har elektrodmatriser i guld placerade i en serpentinform visat på hög töjbarhet utan att dess elektriska egenskaper påverkas [71]. Dessa elektroder består av ett tunt metallager av krom och guld på polyamid. Den unika geometriska formen gör det möjligt för strukturen att töjas upp till 200 % utan att metallen spricker. Ett alternativ till töjbara strukturer är flytande elektroder [72]. Med mikroprintingteknik kan flytande metallpartiklar baserade på gallium placeras på en tunn film. Dessa elektroder har dimensioner ner till 5 μm och har visat en hög motståndskraft mot deformation med hög konduktivitet. Elektroderna behåller sina elektriska egenskaper vid upp till 300 % töjning och är känsliga även för svaga elektrograms signaler.

4

Genomförande

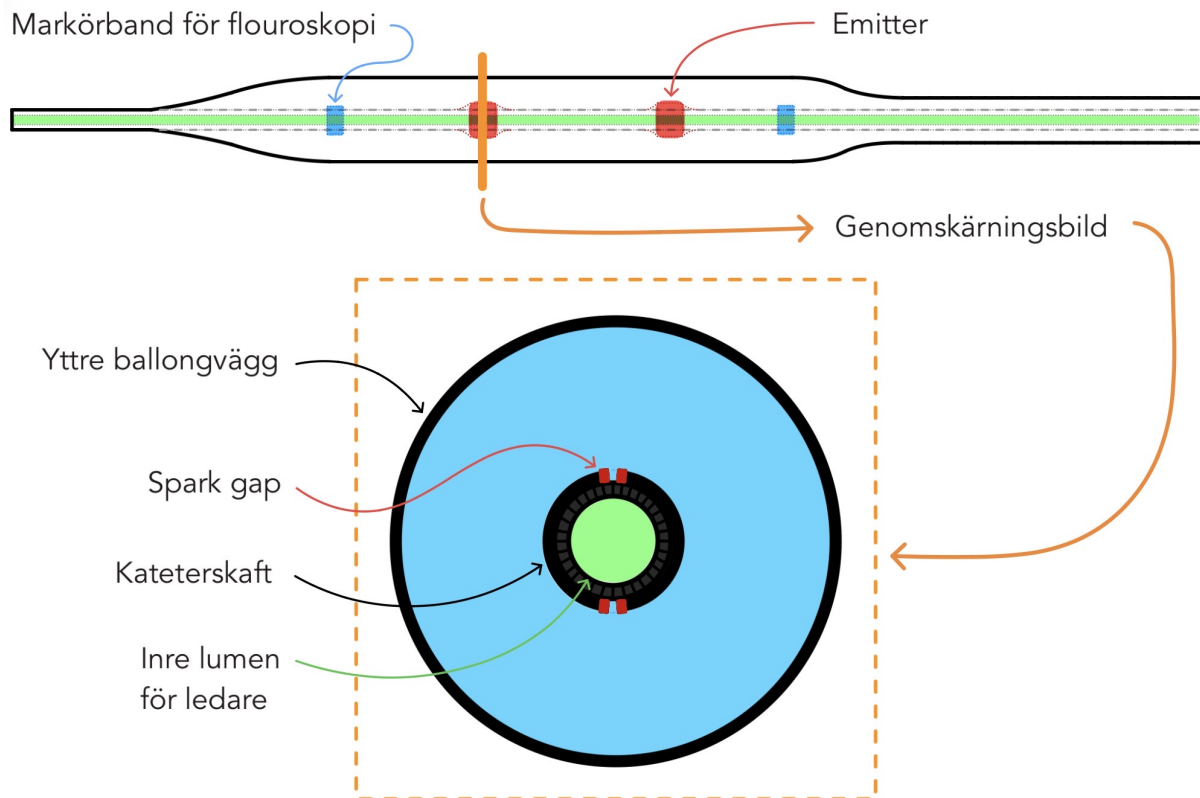
Syftet med detta arbete är att undersöka ett koncept för att kunna generera riktade stötvågor för att behandla kalkifierade noduli med hjälp av IVL. Vidare är syftet att undersöka huruvida en IVL-ballong som genererar riktade stötvågor skulle kunna utgöra en mer effektiv metod för att dissekera kalkavlagringar gentemot nuvarande IVL-ballonger där ingen särskild hänsyn till riktningen hos stötvågorna tas.

Inledningsvis presenteras olika förslag på ballongdesigner, med särskilt fokus på uppbyggnad, funktion, möjligheter och utmaningar, samt grundläggande krav för att designen ska vara möjlig. Vidare redovisas möjligheten att integrera olika typer av bildgivningsmetoder för att identifiera kalkavlagringar.

Fysikaliska egenskaper hos olika material samt vilken påverkan och innebörd dessa har för de presenterade designförslagen redovisas, tätt följt av en redogörelse för de beräkningar, simuleringar, och modeller som ligger till grund för projektets designförslag och som är avgörande för den efterkommande presentationen av arbetets slutsatser och diskussionen av dessa.

4.1 Ballongkateterns utformning

För att möjliggöra riktad verkan hos en IVL-ballong krävs en design som kan påverka stötvågornas spridning i rummet. Eftersom en vanlig IVL-ballong har en cylindrisk symmetrisk konstruktion och fylls med kontrastmedel som agerar som ett homogent medium, sprids stötvågorna radiellt och symmetriskt ut från kateterskaftets emitterar, se figur 4.1. Den riktbara designen måste därmed använda asymmetriska element i den cylindriska konstruktionen som kan styra energiflödet mot en specifik sektor av kärlväggen. En central fysikalisk princip i denna kontext är att skillnader i akustisk impedans mellan material eller vätskor ger upphov till reflektion och transmission vid överföring av rörelseenergi över gränssytor. I teorin kan detta fenomen utnyttjas för att styra vågrörelser bort från vissa riktningar och fokusera dem mot andra. Utifrån denna princip har tre huvudsakliga designförslag tagits fram.



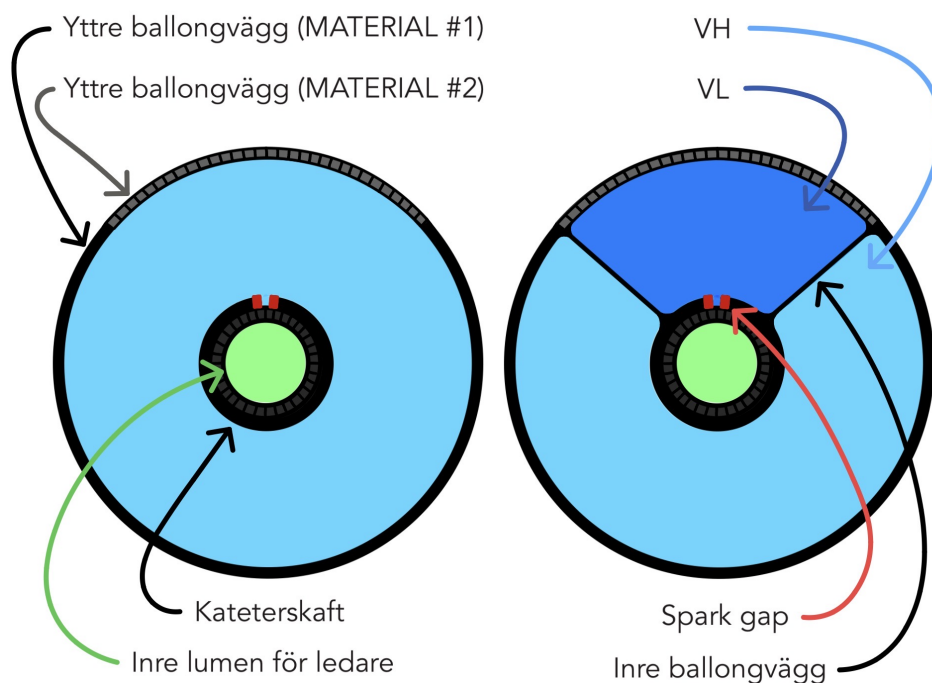
Figur 4.1: Illustration av en typisk IVL-ballong i genomskärning. Ballongens delar är ej skalenliga.

4.1.1 Roterbar ballong

Den första konceptuella lösningen innefattar en IVL-ballong som nyttjar olika material i sin yttre vägg. Genom att tillverka ballongen så att en viss sektor av dess mantelarea har en impedans som gör den akustiskt permeabel, medan övriga sektorer av ballongväggen har en impedans som ger upphov till reflektion, kan ballongen i teorin rikta en större andel av sin effekt mot en nodulus. Detta koncept skulle även kunna innefatta uppdelningen av ballongens inre rum i olika fack med hjälp av innerväggar som löper längs med ballongen, se figur 4.2. Facken kan då fyllas med olika vätskor, vilka har olika akustiska egenskaper, för att generera ytterligare reflektion och därmed en högre effekt mot noduli. Hädanefter kommer beteckningen *F1* att användas för att referera till ett ballongfack som ligger intill en noduli, och således ska aktiveras. Vidare kommer beteckningarna *VL* och *VH* användas för att referera till en vätska med låg akustisk impedans respektive en vätska med hög akustisk impedans. Genom att fylla *F1* med *VL* och övriga fack med *VH*, genereras en reflektionskoefficient enligt ekvation 2.4. Detta innebär att gränssytan mellan *F1* och närliggande fack kommer styra en viss andel av stötvågorna mot *F1*:s yttervägg och in i nodulen.

För att en läkare ska kunna använda en IVL-ballong som nyttjar denna typ av design måste denne kunna rotera ballongen med hög precision inuti kärlet. En sådan rotation skulle kunna styras med handkraft, genom manuell vridning av katetern vid introducern, men denna lösning fungerar sannolikt inte i praktiken. Problematiken kommer från den långa sträckan som ballongkatetern färdas genom guide-katetern tillsammans med de

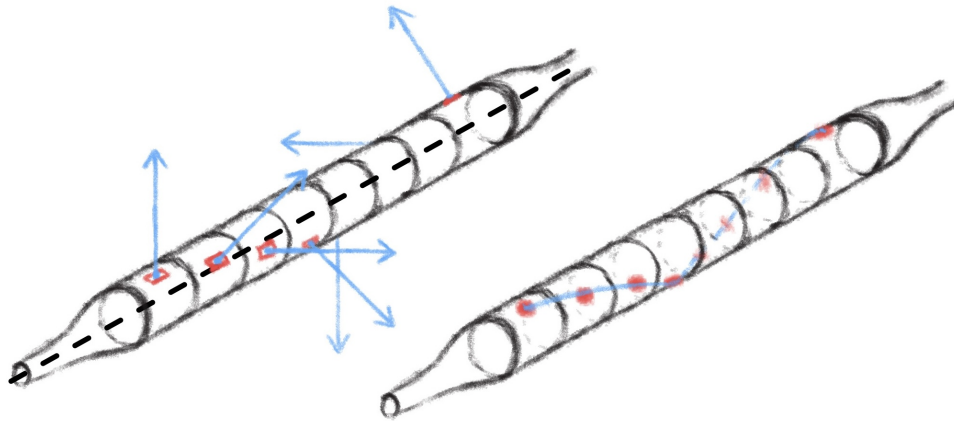
svängar som finns i kärlen, då dessa ger upphov till friktion som förhindrar precisa, kontrollerade rotationsrörelser. Ett annat sätt att möjliggöra kontrollerad rotation av ballongen som kringgår friktionsproblemet skulle kunna vara att konstruera en roterbar ände, där endast själva ballongen roterar, exempelvis med hjälp av en elektrisk motor eller tryckluft.



Figur 4.2: Illustration av två riktbara IVL-ballongkoncept i genomskärning. Båda modeller nyttjar olika material i sina yttreväggar för att skapa akustisk impedansskillnad. Den högra modellen nyttjar även interna sidoväggar och två olika typer av vätskor för ökad effekt. Ballongernas delar är ej skalensliga.

4.1.2 Longitudinellt segmenterad ballong

Denna konceptuella lösning bygger på principen att nyttja läkarens kontroll över ballongens longitudinella förflyttning i kärlet. Ballongen skulle kunna tillverkas i ett något längre format, där dess kropp är indelad i olika segment, och där varje segment är "riktat" i olika vinklar, se figur 4.3. Läkaren skulle då, efter att ha identifierat en nodulus, föra in ballongen till exakt den längd där nodulen ligger vid det segment som då är riktat mot den önskade sektorn av kärlväggen. Detta designkoncept skulle kunna nyttja olika material i ballongens väggar för att uppnå riktad verkan, på samma sätt som den första lösningen. Genom att även kombinera designen med innerväggar och olika vätskor skulle i teorin ytterligare effekt kunna uppnås, men den ökade tekniska komplexiteten blir här en större utmaning då ballongens multipla F1 löper runt ballongen i en spiralform.

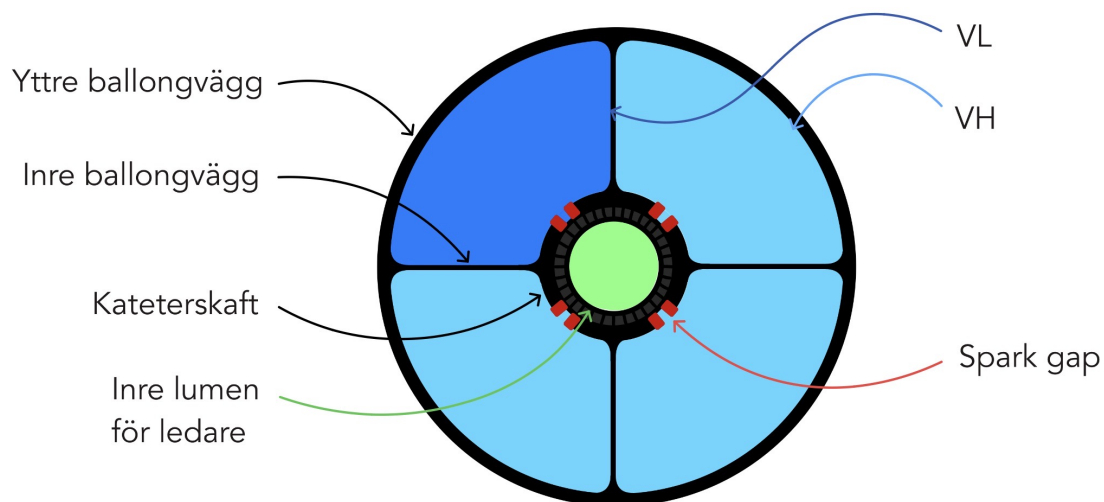


Figur 4.3: Illustration av ett designkoncept för en riktbar IVL-ballong med åtta segment. Den vänstra skissen använder vektorer för att åskådliggöra hur varje segment av ballongen är designat för att ge ökad effekt mot en specifik vinkel. Den högra skissen använder istället röda punkter och en blå linje som löper i en utdragen spiral runt ballongen för att åskådliggöra detta.

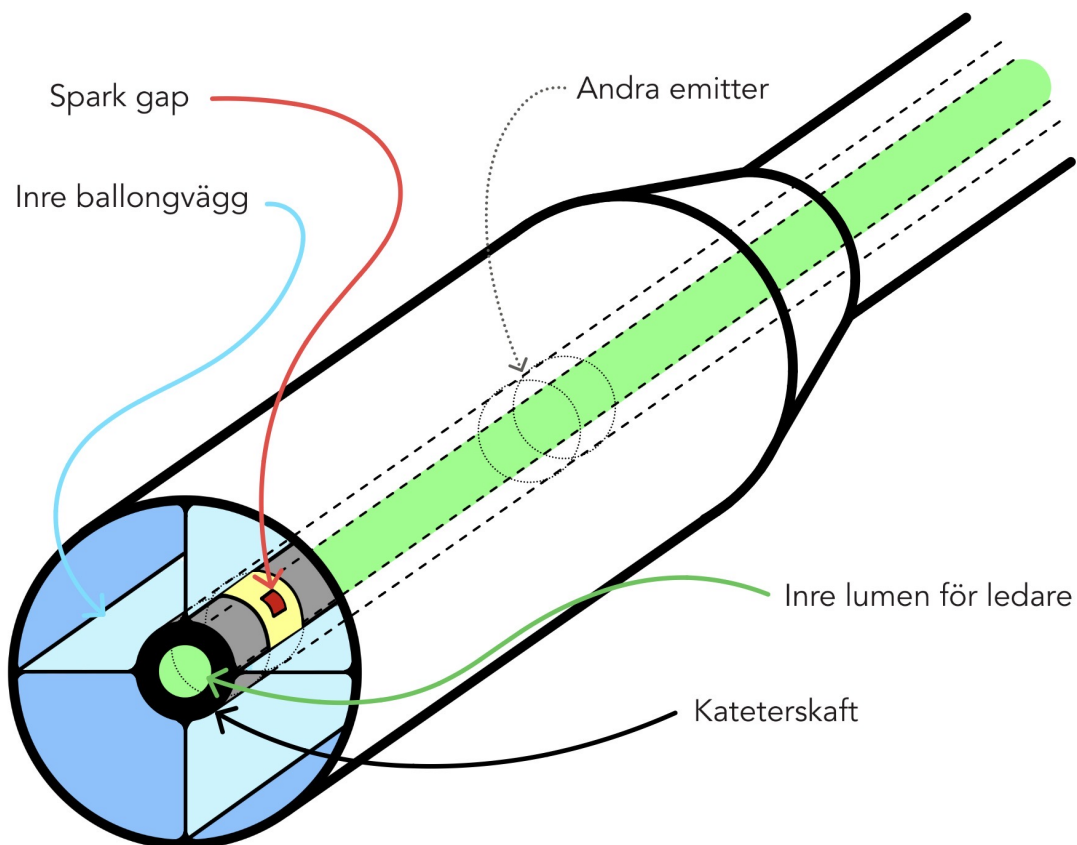
4.1.3 Selektivt aktiverbara fack

Den tredje konceptuella lösningen ämnar presentera en IVL-ballong med bättre användarvänlighet, då den, till skillnad från tidigare designförslag, inte kräver kontrollerad rotation eller precis longitudinell placering av ballongen. Även denna design nyttjar innerväggar och uppdelning av ballongen i fack, men här uppnås önskad reflektion helt genom impedansskillnader i vätskor, och ytterväggen är således tillverkad av ett och samma homogena material, se figurer 4.4 och 4.5. Varje fack i ballongen har en separat uppsättning spark gaps samt en separat kanal genom katetern, och reflektion kan därför skapas mot önskad sektor helt oberoende av hur ballongen ligger roterad i kärlet. Efter att läkaren har identifierat i vilken sektor av kärlet som nodulen sitter kan denne fylla ballongen till det nominella trycket 4 atmosfärer, där F1 fylls med VL, medan de övriga facken fylls med VH. När ballongen är fylld trycker läkaren på en knapp som skickar elektriska signaler till spark gapsen i F1, vilket får dem att generera stötvågor som primärt kommer att riktas mot nodulen. I de fall där ballongen ligger orienterad i kärlet så att en nodulus placeras mitt mellan eller övergränsande två fack, kan båda dessa fyllas med VL och aktiveras.

Mot bakgrund av problemen med de två första designförslagen och den ökade användarvänligheten hos det tredje designförslaget anser projektgruppen att det sistnämnda konceptet är mest lämpligt. Därför är de teoretiska beräkningarna och simuleringen i COMSOL baserade på denna typ av design.



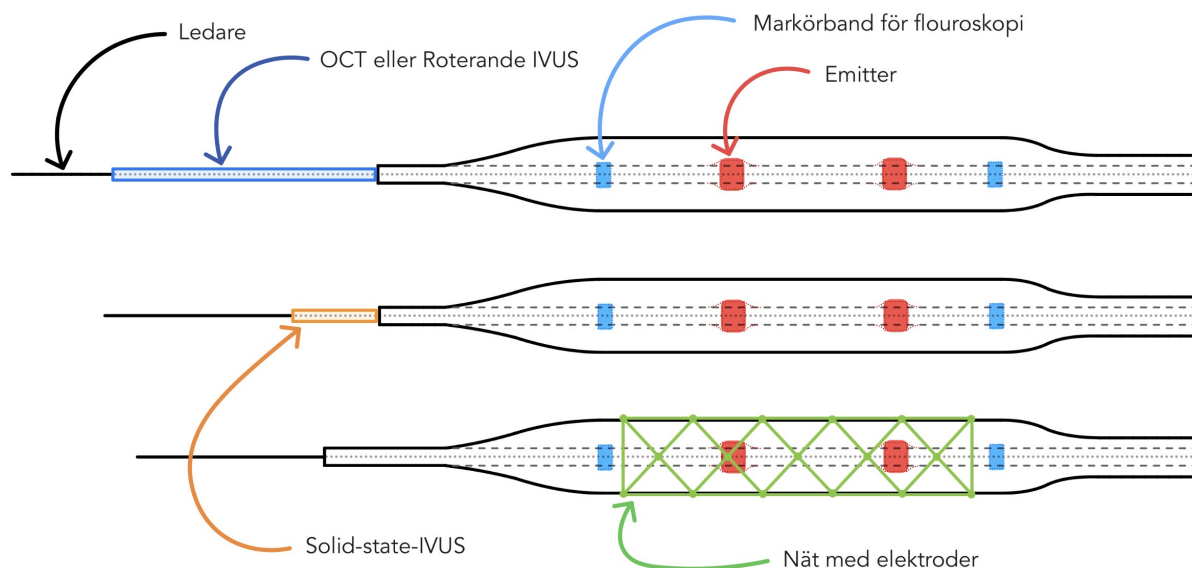
Figur 4.4: Illustration av ett designkoncept för en riktbar IVL-ballong med fyra fack i genomskärning. Ballongens delar är ej skalenliga.



Figur 4.5: Illustration av samma designkoncept som visas i figur 4.4, men sett ur ett tredimensionellt perspektiv. Här görs genomskärningen av ballongen innan den första emittern. Ballongens delar är ej skalenliga.

4.1.4 Integrerad bildgivningsmetod

En ballongkateter av denna typ kräver en integrerad bildgivningsmetod för att identifiera i vilken vinkel nodulen sitter, och därmed emot vilken sektor av kärlväggen som läkaren ska sikta. För att uppnå detta hade ballongkatetern kunnat nyttja en intravaskulär bildgivningsmetod som IVUS eller OCT, alternativt göra mätningar av elektrisk impedans i kärlväggen. Figur 4.6 visar tre olika design som illustrerar detta.

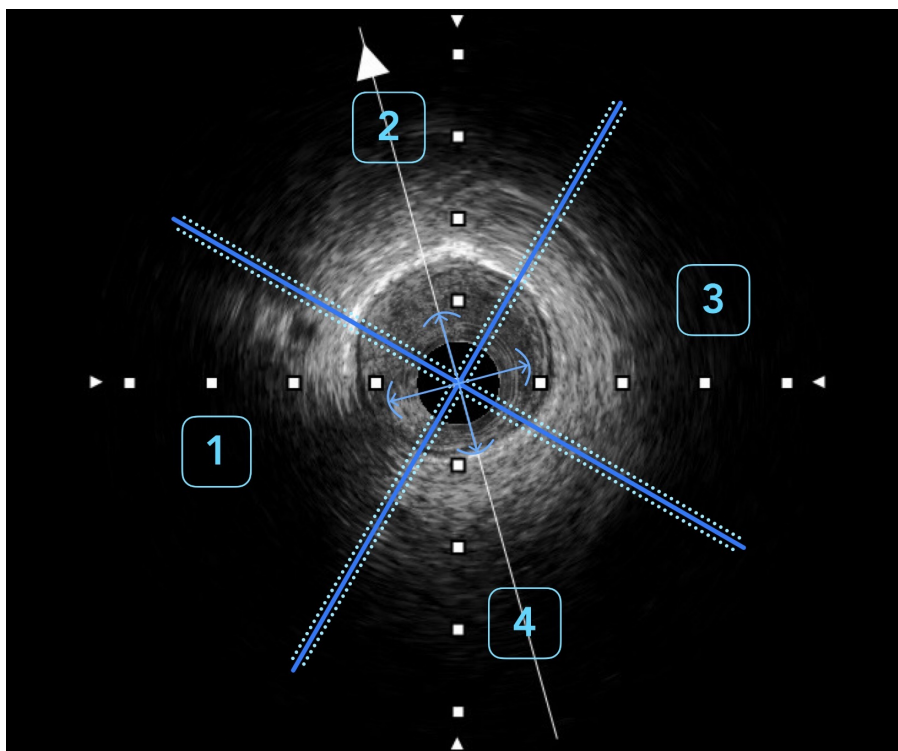


Figur 4.6: Illustration av tre designkoncept för integrerade bildgivningsmetoder att kombinera med den riktbara IVL-ballongkatetern. Ballongkatetrarnas delar är ej skalenliga.

Den övre designen visar ett exempel på hur en ballongkateter med integrerad OCT eller roterande IVUS skulle kunna utformas. För denna typ av design skulle bildgivningsdelen vara integrerad i kateterskaftet så att den fritt kan röra sig bakåt under tillbakadragning, utan att ballongen förflyttar sig i kärlet. Den sensoriska delen rör sig genom det i bilden blåmarkerade segmentet och stannar innan den når ballongen.

Nästa design visar ett exempel på hur en ballongkateter med integrerad solid-state-IVUS skulle kunna utformas. Denna design demonstrerar ett alternativ där bildgivningsdelen är fast integrerad i kateterskaftet, vilket innebär att hela ballongkatetern dras bakåt i kärlet under tillbakadragning. En konstruktion av denna typ skulle potentiellt vara mindre tekniskt utmanande att tillverka på grund av avsaknaden av roterande delar i ballongkateterns kateterskaft.

Ovanstående två designkoncept innebär att läkaren vid användning av produkten inledningsvis endast för in ballongkatetern tills bildgivningssegmentet positioneras vid nodulen. Därefter tas bilder genom tillbakadragning, och ballongkateterns orientering i förhållande till nodulen noteras med hjälp av ett grafiskt gränssnitt i tillhörande mjukvara, se figur 4.7. Slutligen förs ballongkatetern fram så att ballongen positioneras vid nodulen, och behandlingen kan då ske genom aktivering av det fack som är mest riktat mot nodulen.



Figur 4.7: Konceptbild av den grafik som visar läkaren hur ballongens fack ligger orienterade i kärlet vid bildtagning. Denna illustration är gjord över en IVUS-bild, men motsvarande skulle kunna göras med OCT, då den geometriska representationen av kärlets tvärsnitt förblir densamma. Notera att i detta exempel syns excentrisk kalk lokaliserad kring fack två.

Den nedersta designen i figur 4.6 visar ett exempel på hur en ballongkateter som nyttjar elektrisk impedans skulle kunna utformas. Detta koncept innebär att ballongen bekläds med ett nät av elektroder som kan vidgas och komprimeras tillsammans med ballongens yttervägg. När ballongen har lagts på plats vid den nodulus som ska behandlas, fylls alla fyra fack med VH, vilket vidgar ballongen och tillser att samtliga elektroder har kontakt med kärlväggen. Eftersom kalk och frisk vävnad har olika elektrisk impedans kan elektrodnätet kartlägga kärlväggen och identifiera nodulens vinkel i förhållande till ballongens fack. Det fack som ligger mest riktat mot denna sektor kan då tömmas på VH, fyllas med VL och därefter aktiveras. Övriga fack hålls fyllda under denna process för att minimera risken att ballongen förflyttas eller roteras innan aktiveringen.

4.2 Fysikaliska egenskaper

De fysikaliska egenskaper som används i de vidare beräkningarna samt i COMSOL-simuleringarna sammanställs i Tabell 4.1. Parametrarna omfattar densitet, akustisk impedans och bulkmodul för material och vätskor relevanta för IVL. Dessa storheter är centrala för att beskriva hur akustiska vågor propagerar, reflekteras och dämpas i olika medier.

Tabell 4.1: Fysikaliska egenskaper hos material och vätskor relevanta för projektet, där densiteten uttrycks i kg/m^3 , den akustiska impedansen i MRayl ($1 \text{ MRayl} = 10^6 \text{ Ns/m}^3$) och bulkmodulen i GPa.

Material	Densitet, ρ	Akustisk impedans, Z	Bulkmodul, K
Kalk (kalcifierad plack)	3160 [73]	16	82,7 [74]
Frisk kärlvävnad	1102 [75]	2,2	4,44 [76]
Blod	1060 [77], [78]	1,61 [79]	2,66 [80]
Kontrastmedel (Omnipaque)	1349 [81], [82]	2,15	3,43
Pebax 3533 SA01 MED	1000 [47]	1,5 [83]	0,019 [47]

Den vaskulära förkalkningen modelleras huvudsakligen som hydroxyapatit, vilket motiverar dess höga densitet på cirka 3160 kg/m^3 [73]. I verkliga aterosklerotiska plack förekommer dock porositet samt inblandning av organiskt material, vilket innebär att den effektiva densiteten kan vara något lägre än ren hydroxyapatit. Trots detta används dessa värden som en rimlig approximation för att representera starkt kalcifierade strukturer.

Motsvarande egenskaper för frisk kärlvävnad, blod och kontrastmedel inkluderas för att beskriva de olika gränssnitt som stötvågorna passerar. Skillnader i akustisk impedans mellan dessa material är särskilt avgörande, då de styr graden av reflektion och transmission vid övergångar mellan medier. Även ballongmaterialet, här representerat av polymeren Pebax, inkluderas eftersom dess egenskaper är relevanta för simuleringen.

För utförandet av beräkningar samt för att möjliggöra rimliga antaganden kring kontrastmedel används GE Healthcares produkt Omnipaque (iohexol) som utgångspunkt. Detta kontrastmedel är relevant i sammanhanget av två huvudsakliga skäl. Svenska kliniker använde produkten i många år för PCI under 2000-talet innan bytet till Bracco Diagnostics Iomeron (iomeprol) som används i nuläget [39]. Omnipaque har även stor användning globalt, illustrerat exempelvis av att produkten är vanligt förekommande i studier på kontrastmedels säkerhet [84], [85]. En systematisk översikt av Koeppel och Boehm publicerad i *European Journal of Radiology* år 2023 fann även att GE Healthcares produkter Omnipaque och Visipaque har en marknadsandel på över 50 % i USA [86].

Omnipaque är ett låg-osmolärt, icke-joniskt, jodbaserat kontrastmedel som tillverkas i olika koncentrationer. För projektets beräkningar används produkten Omnipaque 300, då densiteten hos denna är väl dokumenterad och $300 \text{ mg jod per ml}$ är en vanligt förekommande koncentration hos kontrastmedel för PCI. Omnipaque 300 har vid $37 \text{ }^\circ\text{C}$ en viskositet på $6,1 \text{ cP}$ [87], och blandas inför injicering ut med saltlösning vilken antas ha samma viskositet som vatten, 1 cP . Då den slutgiltiga blandningen uppskattas bestå av lika delar kontrastmedel och saltlösning [39] blir dess viskositet cirka $3,5 \text{ cP}$.

Vågutbredningshastigheten i Omnipaque 300 antas i beräkningarna vara 1595 m/s . Detta värde baseras på en experimentell mätning utförd av GE Healthcare, där ljudhastigheten i Omnipaque 300 uppskattades med hjälp av sonomikrometri vid $22 \text{ }^\circ\text{C}$. Vid mätningen

placerades piezoelektriska kristaller på kända avstånd i mediet, varefter ljudhastigheten kunde beräknas utifrån förhållandet mellan känt avstånd, rapporterat avstånd och den ljudhastighet som var inställd i mätutrustningen. En mer utförlig beskrivning av mätmetoden redovisas i Bilaga A.

Eftersom IVL-ballongen vid klinisk användning inte fylls med rent kontrastmedel, utan en blandning av lika delar kontrastmedel som saltlösning, behöver detta beaktas i de akustiska beräkningarna. Den akustiska impedansen som används i beräkningarna representerar därför inte rent kontrastmedel, utan en effektiv impedans för den utspädda blandningen, vilken kommer att fylla rollen VL som introducerades i det tidigare avsnittet om ballongens utformning. Den effektiva densiteten för blandningen approximerades som ett volymviktat medelvärde:

$$\rho_{\text{mix}} = 0,5\rho_{\text{kontrastmedel}} + 0,5\rho_{\text{saltlösning}} \quad (4.1)$$

där densiteten för saltlösning antas vara $\rho_{\text{saltlösning}} = 1100 \text{ kg/m}^3$. Ljudhastigheten i blandningen approximerades med liknande volymviktat medelvärde:

$$c_{\text{mix}} = 0,5c_{\text{kontrastmedel}} + 0,5c_{\text{saltlösning}} \quad (4.2)$$

där ljudhastigheten i saltlösning sattes till $c_{\text{saltlösning}} = 1540 \text{ m/s}$. Den effektiva akustiska impedansen beräknades därefter som:

$$Z_{\text{mix}} = \rho_{\text{mix}} \cdot c_{\text{mix}} \approx 1,92 \text{ MRayl} \quad (4.3)$$

där Z_{mix} används som impedans för ballongens fyllnadsvätska (VL) i de fortsatta beräkningarna.

För att undersöka möjligheten att skapa tillräckliga skillnader i akustisk impedans mellan ballongens olika fack krävs en vätska VH med avsevärt mycket högre akustisk impedans än Omnipaque 300. En begränsning för valet av VH är risken att ballongen spricker, vilket medför att dess innehåll måste vara biokompatibelt eller åtminstone ha låg toxicitet. I detta sammanhang skulle ett intressant exempel kunna vara flytande galliumbaserade metallegeringar, som EGaIn och Galinstan. Dessa legeringar uppvisar lämpliga fysikaliska egenskaper och skiljer sig markant från vattenbaserade lösningar.

Gallium används inom nuklearmedicin eftersom intravenöst injicerbara isotoper som Ga-67 och Ga-68 kan användas för diagnostiska ändamål [88]. Rent gallium har en smältpunkt på 30°C , men genom legering med exempelvis indium eller tenn kan smältpunkten sänkas till under rumstemperatur [89]. EGaIn består av 75 % gallium och Galinstan består av 68,5 % gallium, där legeringarna har densiteterna 6,25 respektive 6,44 g/cm^3 [90]. Vidare har EGaIn och Galinstan vågutbredningshastigheterna 2,753 respektive 2,730 $\text{mm}/\mu\text{s}$, vilket ger dem impedanserna 17,21 respektive 17,58 MRayl enligt ekvation 2.1. Båda dessa legeringar har låg viskositet i förhållande till traditionella kontrastmedel som Omnipaque, där EGaIn har en viskositet på 1,99 cP [91]. Rent gallium har låg toxicitet [89], och EGaIn och Galinstan rapporteras av vissa källor ha icke-toxisk karaktäristik [90]. Trots detta finns forskning som indikerar att indiumlegeringar kan ge upphov till njur- och lungskador samt ha karcinogena egenskaper [92], vilket talar för att implementation av en galliumbaserad VH skulle kräva vidare forskning och potentiellt framtagandet av nya legeringar.

Utöver material- och fluidparametrarna används även typiska driftparametrar för IVL-ballonger i både beräkningar och simuleringar. Ballongens diameter antas variera mellan 2,4-4,1 mm [93]. Tryckpulserna karakteriseras av ett positivt topptryck på cirka 5 MPa (50 atm) [94], [95], samt ett negativt tryck på cirka 0,3 MPa (3 atm) [95]. Pulsernas varaktighet ligger i intervallet 0,6-1,2 μ s, med en repetitionsfrekvens på 1 Hz [46], [95].

4.3 Teoretiska beräkningar

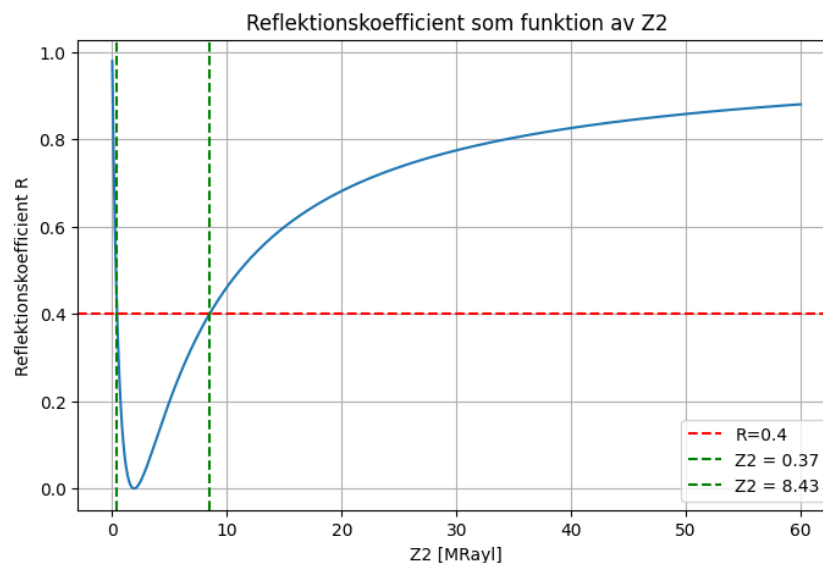
I detta avsnitt presenteras resultaten från de teoretiska beräkningar som utvecklats för att analysera hur stötvågorna kan riktas mot noduli i en fackindeldad IVL-ballong.

4.3.1 Akustiska samband

För att analysera reflektion vid gränssytor mellan två medier beräknades reflektionskoefficienten som funktion av den varierande impedansen Z_2 , medan Z_1 hölls konstant. I modellen varierades Z_2 kontinuerligt i intervallet 0,01 till 60 MRayl (se figur 4.8). Resultatet visade att reflektionskoefficienten ökar när skillnaden mellan Z_1 och Z_2 blir större, vilket innebär att större impedansskillnad ger starkare reflektion.

För det valda tröskelvärdet $R = 0,4$ identifierades två skärningspunkter i modellen, vilket gav ungefär $Z_2 = 0,37$ MRayl respektive $Z_2 = 8,43$ MRayl (se figur 4.8). Att två värden erhålls beror på att sambandet för reflektionskoefficienten i ekvation 2.4 ger samma reflektionsvärde både för ett Z_2 som är lägre än Z_1 och för ett Z_2 som är högre än Z_1 .

Det högre värdet, $Z_2 = 8,43$ MRayl, valdes i det fortsatt arbetet eftersom detta bedömdes vara mer fysikaliskt rimligt för en reflekterande gränssyta i den föreslagna konstruktionen. Detta värde användes därefter vidare i de geometriska beräkningarna.

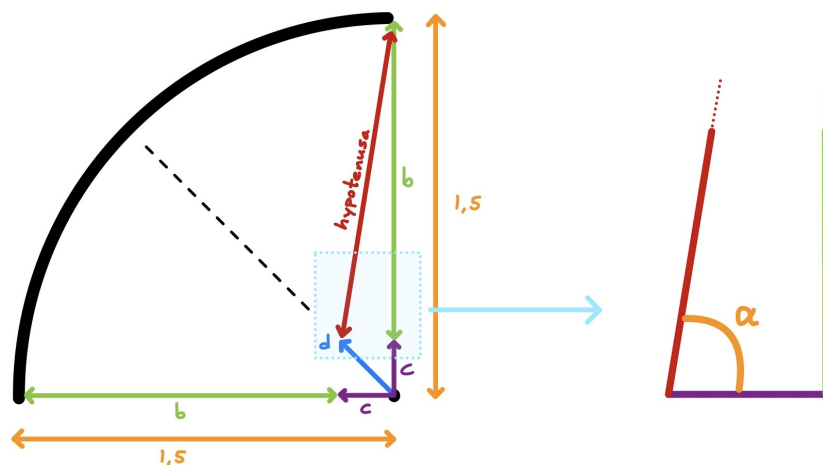


Figur 4.8: Reflektionskoefficient som funktion av Z_2 . Den streckade horisontella linjen markerar $R = 0,4$ och de vertikala linjerna visar de två erhållna lösningarna.

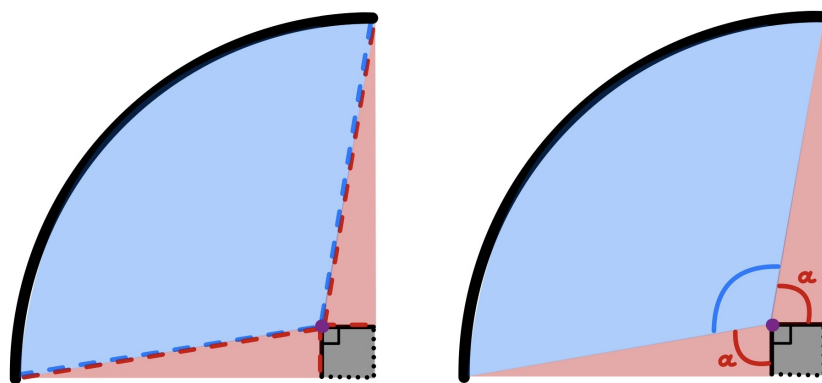
4.3.2 Geometriska beräkningar

För att undersöka hur ballongens geometri påverkar energins riktning gjordes geometriska beräkningar utifrån den förenklade cirkulära modell som beskrivs i avsnitt 2.2.2. Kavitationens läge varierades genom avståndet d från centrum, och utifrån detta bestämdes de relevanta sidlängderna och vinklarna i triangeln mellan kavitation, centrum och vägg. Dessa storheter användes sedan för att beskriva hur stor del av vågutbredningen som motsvarar direkt träff respektive reflekterad träff mot noduli.

De geometriska relationerna visas i figur 4.9 och figur 4.10, där sidorna b, c och hypotenusan används för att bestämma vinkeln α . Denna vinkel användes därefter för att bestämma hur stor del av den totala spridningsvinkeln som motsvarar reflektion respektive direktträff. Enligt ekvation 2.5 kunde dessa delar uttryckas som geometriska andelar av den totala vinkelutbredningen. De erhållna andelarna användes sedan i ekvation 2.6 för att beräkna den geometriska förstärkningen.

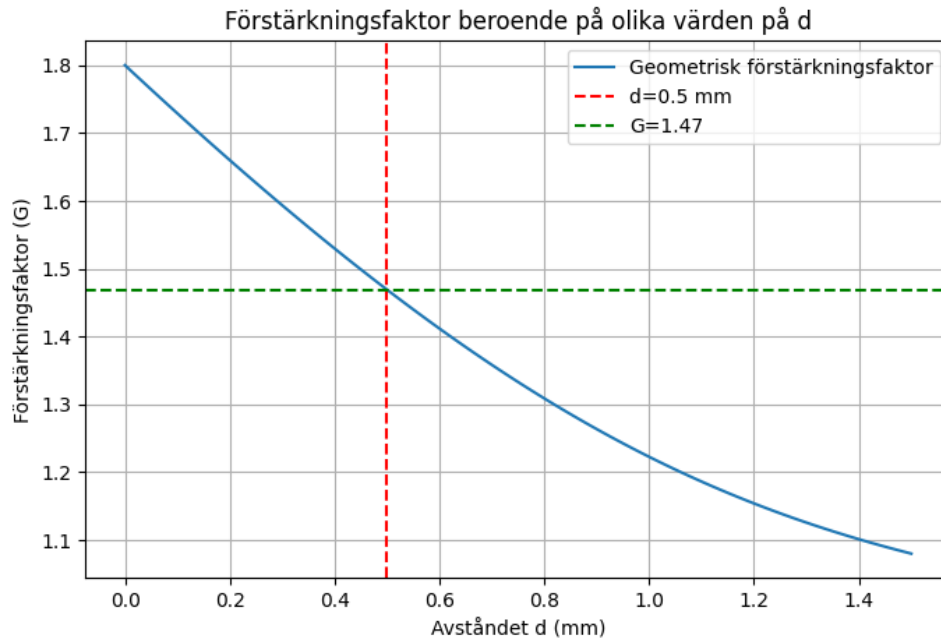


Figur 4.9: Geometrisk skiss av den modell som användes för att bestämma sidlängderna b, c och hypotenusan som funktion av avståndet d



Figur 4.10: Geometrisk tolkning av vinkeln α samt hur direkt och reflekterad vågutbredning avgränsas i modellen. Det blå området motsvarar direktträff med nodulen och det röda området motsvarar reflekterad vågutbredning.

Resultatet visar att förstärkningsfaktorn varierar med avståndet d , vilket framgår av figur 4.11. När d ändras förändras vinkelfördelningen mellan direkt och reflekterad vågutbredning, vilket i sin tur påverkar den geometriska förstärkningsfaktorn. Grafen i figur 4.11 visar att förstärkningen minskar med ökande d , vilket innebär att kavitationens placering har stor betydelse för hur mycket energi som kan riktas mot noduli.



Figur 4.11: Geometrisk förstärkningsfaktor (G) som funktion av avståndet d . Skärningspunkten för den röda streckade linjen, och den blå heldragna linjen ger den geometriska förstärkningen $G = 1,47$.

För det fortsatta arbetet antogs $d = 0,5$ mm vara ett rimligt läge för kavitationen med hänsyn till ledarens och ballongens mått. Detta gav, enligt figur 4.11, en geometrisk förstärkning på ungefär

$$G \approx 1,5$$

Detta innebär att den valda geometrin gav en teoretisk förstärkningsfaktor på 1,5 för energin som riktas mot noduli jämfört med om endast den direkta andelen beaktas.

4.3.3 Tryck- och kraftmodell

För att uppskatta hur energi fördelas i det aktiva facket användes tryck- och kraftmodellen från avsnitt 2.4.3. Beräkningarna utfördes med ett topptryck på $p_{\text{peak}} = 5,0$ MPa, en ballongdiameter på 3 mm, en ballonglängd på 12 mm och en pulstid på $0,9 \mu\text{s}$.

4.3.3.1 Originalemitter

För designen med originalemitter antogs att kraften från ett spark gap motsvarade kraften från ett spark gap i en konventionell IVL-ballong. Med ekvation 2.7 och 2.8 beräknades denna kraft till

$$F_{\text{emitter, vanlig}} \approx 282,74 \text{ N}$$

När denna kraft fördelades över det aktiva fackets area enligt ekvation 2.13 blev facktrycket

$$p_{\text{fack,original}} \approx 4,40 \text{ MPa}$$

Detta motsvarar 87,98 % av trycket i en konventionell IVL-ballong. Eftersom intensiteten beror kvadratisk på trycket enligt ekvation 2.14 gav detta en intensitet i facket motsvarande 77,41 % av intensiteten i en konventionell IVL-ballong.

Energien mot den böjda ytan beräknades därefter enligt ekvation 2.15. Utan geometrisk förstärkning blev energin mot böjen

$$E_{\text{böj,original}} \approx 2,56 \cdot 10^{-4} \text{ J}$$

När den geometriska förstärkningsfaktorn inkluderades enligt ekvation 2.16 erhöles den effektiva energin mot noduli:

$$E_{\text{eff,original}} \approx 3,87 \cdot 10^{-4} \text{ J}$$

4.3.3.2 Uppgraderad emitter

I det andra fallet undersöktes vilken kraft som krävs för att det aktiva facket ska uppnå samma topptryck som en konventionell IVL-ballong. Med ekvation 2.17 beräknades den nödvändiga kraften till

$$F_{\text{ny}} \approx 321,37 \text{ N}$$

Jämfört med kraften från ett spark gap i den konventionella IVL-ballongen innebär detta en ökning på 13,66 %.

Med denna emitterkraft gav ekvation 2.18 och 2.19

$$P_{\text{fack,ny}} \approx 5,0 \text{ MPa}$$

vilket verifierar att den uppgraderade emittern ger samma topptryck i facket som i referensfallet. Intensiteten i facket blev därmed densamma som i en konventionell IVL-ballong, men eftersom den geometriska förstärkningsfaktorn fortfarande inkluderas riktas den effektiva energin i högre grad mot noduli.

Med ekvation 2.20 och 2.21 beräknades den effektiva energin mot noduli till

$$E_{\text{eff,ny}} \approx 5,0 \cdot 10^{-4} \text{ J}$$

Detta är det högsta energivärdet i jämförelsen och visar att den största förbättringen uppnås när den riktande geometrin kombineras med en emitter som är dimensionerad för det mindre facket.

4.3.3.3 Jämförelse med konventionell ballong

För att sätta resultaten i kontext beräknades även energin mot motsvarande böjda område i en konventionell IVL-ballong enligt ekvation 2.22 och 2.23. Denna energi blev

$$E_{\text{böj, vanlig}} \approx 3,33 \cdot 10^{-4} \text{ J}$$

Den relativa förbättringen för designen med originalemitter beräknades enligt ekvation 2.24:

$$\text{Förbättring}_{\text{original}} = \frac{E_{\text{eff,original}}}{E_{\text{böj,vanlig}}} \approx 1,161$$

Detta motsvarar cirka 16,1 % högre effektiv energi mot noduli än vid konventionell IVL.

För designen med uppgraderad emitter beräknades förbättringen enligt ekvation 2.25:

$$\text{Förbättring}_{\text{ny}} = \frac{E_{\text{eff,ny}}}{E_{\text{böj,vanlig}}} \approx 1,5$$

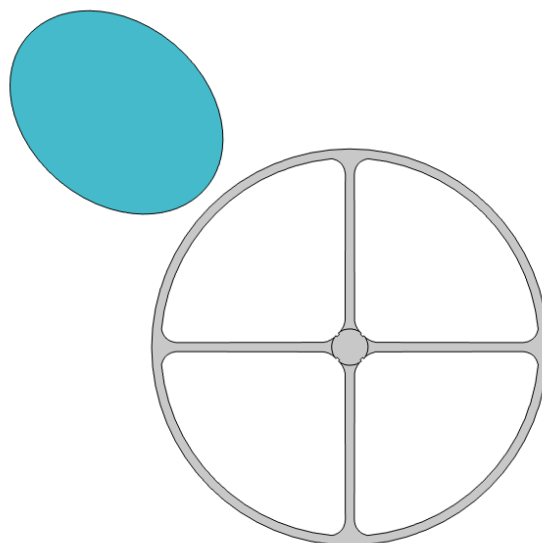
Detta motsvarar cirka 50,0% högre effektiv energi mot noduli än vid konventionell IVL.

Sammanfattningsvis visar beräkningarna att den föreslagna ballongdesignen kan ge ökad effektiv energi mot noduli i både designfallen. Med originalemitter blir det faktiska facktrycket lägre än i en konventionell IVL-ballong, men tack vare den geometriska förstärkningen erhålls ändå cirka 16,1 % högre effektiv energi mot noduli. Om emitttern istället uppgraderas så att samma topptryck som i en konventionell IVL-ballong uppnås i det aktiva facket, ökar den effektiva energin mot noduli med cirka 50 %. Resultaten tyder därför på att både den riktade geometrin och emitterdimensioneringen har betydelse för hur mycket energileveransen mot noduli kan förbättras.

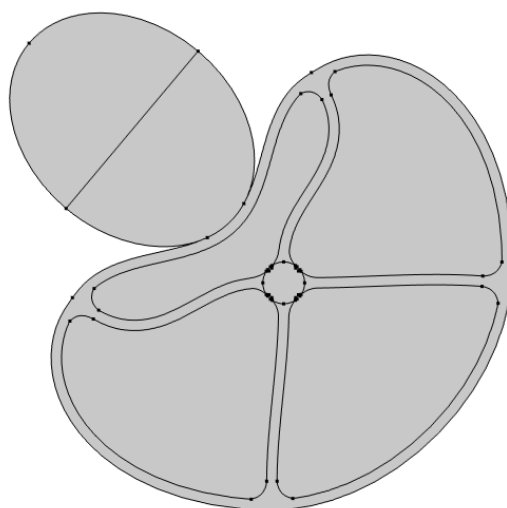
4.4 Simulering i COMSOL

I projektets ursprungliga målbild ingick att simulera uppblåsningsfasen och den efterföljande pulssekvensen, men upplägget förenklades i ett tidigt skede eftersom en fullständig FSI-beskrivning av inflöde, rörlig mesh och stabil kontakt under inflation visade sig kräva mer tid och specialiserad kompetens än projektgruppen hade tillgång till. Senare fick även den elektriska urladdningen i spark gap:et förenklas till en hastighetsfunktion av samma skäl. Sist fick kärlväggen tas bort eftersom den orsakade divergens för simuleringen som projektgruppen inte kunde lösa. I slutversionen antas ballongen redan vara uppblåst innan simuleringen börjar, och den hålls på plats i tvärsnittet med randvillkor, se figur 4.12. Simuleringen består av två lägen med varsitt dynamiskt steg: Component1 och Study1, där ballongen först deformeras runt kalk-ellipsen, samt Component2 och Study2, aktivering av pulssekvensen.

I Component1 ligger den "ouppblåsta" ballongen och en nodulus ett litet avstånd ifrån varandra. Eftersom ballongen inte blåses upp förrän den är vid nodulen i verkligheten så representeras ballongens fack som tomrum så att den kan deformeras fritt utan interna tryckförändringar. Utifrån detta läge startas Study1 som gör att nodulen rör sig mot ballongen tills de pressas mot varandra och nodulens tipp är cirka 0,5 mm ifrån ballongens kateterskaft, se figur 4.13.



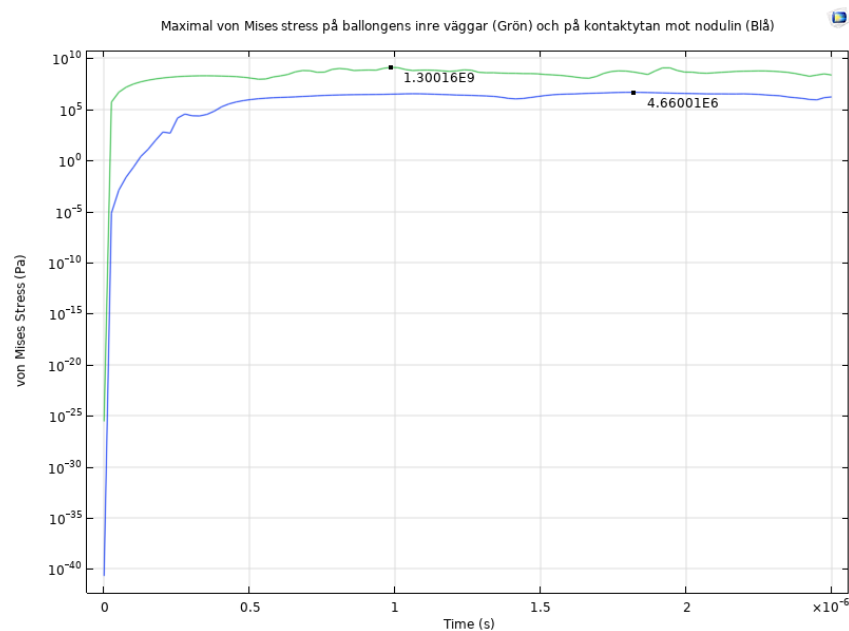
Figur 4.12: Initiala geometrin i simuleringen. Nodulen visas som en blå ellips i övre vänstra hörnet.



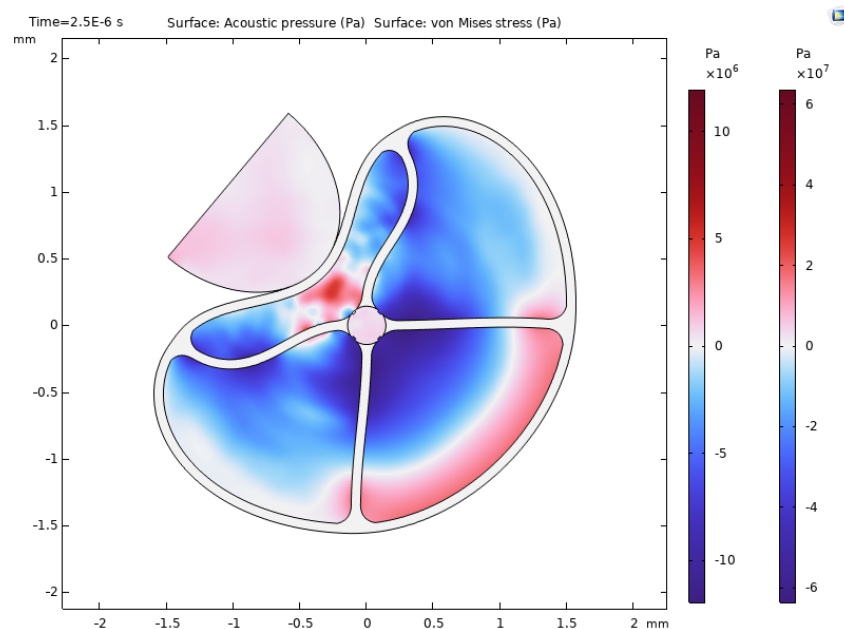
Figur 4.13: Den deformerade geometrin som resulterar av Study1.

Component2 återimporterar denna deformerade geometri och lägger till mesh i facken samt ett randvillkor på 4 atm runt deras inre kanter för att efterlikna ballongens uppblåsta tillstånd. Här appliceras även en kurvatur med hastighetsfunktionen tvärs över det spark gap närmast nodulin. Hastighetsfunktionen definieras som en skalär multiplicerad med tidsberoende rektangelpuls som är ungefär en mikrosekund lång, likt varaktigheten av pulsar i verkliga IVL-ballonger. Study2 aktiverar hastighetsfunktionen som skickar tryckvågor genom facken, ballongen, och nodulen. Resultaten kalibreras genom att iterativt justera storleken på skalären och avläsa tryckhistoriken i prober placerade på ellipsytan och knytpunkterna på fackväggarna.

Den slutliga kalibreringen av pulsen gav en positiv topp på cirka 46 atm vilket visualiseras i 4.14. Där syns också en tydlig transient ökning i stressen på nodulen. Detta redovisas i figur 4.15, där skillnaden mellan initialt kontaktryck och pulstopp framgår. Att stressen ökar lokalt vid ellipsen samtidigt som tryckfältet koncentreras i den aktiva sektorn indikerar att pulserna ger en mätbar mekanisk lastöverföring mot nodulen.



Figur 4.14: Maxstress vid kontaktranden jämfört med maxstressen vid ballongens inre väggar under en puls, i logaritmisk skala.



Figur 4.15: Akustiskt tryck i vätskorna och stress i soliderna. Notera att det höga trycket i det nedre högra facket härstammar från randvillkoret som håller ballongen på plats.

5

Diskussion

Detta avsnitt ämnar att belysa nackdelar och fördelar med olika designval. Både vad gäller ballongens utformning men även hur bildgivningsmetoden hade kunnat komplettera dess funktion. Vidare diskuteras resultaten från beräkningar och simuleringar samt framtida utsikter ifall ballongdesignen hade utvecklats ytterligare.

5.1 Val av ballongdesign

I detta avsnitt jämförs de tre designförslagen med avseende på praktisk genomförbarhet, teknisk komplexitet och förmåga att rikta stötvågor, varefter impedansskillnader och emitterutformning diskuteras mer ingående.

5.1.1 Roterbar ballong

För att till fullo kunna nyttja den design som förlitar sig på en skillnad i material i ballongväggen för att rikta stötvågor (alltså det förstnämnda förslaget i avsnittet 4.1) krävs förmågan att kontrollerat kunna rotera ballongen inuti kroppens kärl. Vid första anblick kan detta tyckas vara ett enkelt problem att lösa genom att helt sonika rotera den del av ballongkatetern som befinner sig utanför patientens kropp. Dessvärre är detta i verkligheten ett mycket komplext problem att hantera av flera skäl.

Kroppens blodkärl är inte raka rör av samma diameter, utan är ofta böjda och i vissa fall trånga. Som tidigare nämnt förs ballongkatetern oftast in i kroppen genom blodkärl i handleden eller i ljumsken. Ballongkatetern löper i en guidekateter, denna ligger inte nödvändigtvis helt centrerat i kärlet utan kan ibland löpa precis utmed kärlväggen. Detta försvårar rotation avsevärt eftersom ballongkatetern måste kunna föras kontrollerat runt blodkärlens alla snäva svängar och hörn i en och samma rörelse. Även friktion, särskilt i kombination med kärlets slingriga form, utgör ett problem. Om ballongkatetern roteras utifrån kommer rotationsrörelsen att fortplantas i ballongkatetern men friktionen som uppstår i kärlets förgreningar kan göra att rotationen byggs upp för att sedan släppa plötsligt när vridmomentet överskrider friktionen. När detta sker skapas en plötslig och mycket kraftig rotation som innebär att ballongkatetern roteras för mycket.

5.1.2 Longitudinellt segmenterad ballong

En IVL-ballong kan förflyttas i längdriktningen inne i ett kärl genom att mata in eller ut ballongkatetern. De radiopaka markörer som pryder ballongens båda ändar används under flouroskopoi för att veta hur långt in i ett givet kärl ballongen har förts. Genom att konstruera en något längre ballong med distinkta segment som var för sig riktar stötvågor åt ett specifikt och unikt håll kan problemet med rotation kringgås.

Även om detta är ett lovande förslag finns ett antal olika problem som talar emot det. En design av denna typ kräver ett större antal emittrar än vanligt, dessa måste vara placerade på ett sådant sätt att kavitationerna de genererar ger upphov till stötvågor åt en specifik riktning. Alla emittrar kräver strömförsörjning, vilket innebär en större mängd kablar som löper längs med kateterskaftet. Vidare behöver varje emitter omslutas av ett eget segment som kan fyllas med kontrastmedel (VL).

Även om denna typ av design utgör en enklare lösning för användaren på grund av avsaknaden av behov att rotera ballongen inuti kärlet är den en design av större teknisk komplexitet. Som tidigare nämnt är tjockleken av ballongens ytterväggar på storleksordningen mikrometer och hela ballongen har en diameter på enstaka millimeter. Det ökade antalet emittrar, kablar, och vätskekanaler innebär att risken med denna design är att storleken på hela systemet skulle bli för stort för att kunna användas.

Ett ytterligare problem med denna metod skulle kunna vara att de radiopaka markörer som används för att verifiera ballongens position inte utgör en tillräckligt bra metod för att kunna veta exakt vilket av ballongens fack som ska aktiveras. Sammanfattat är alltså denna design lovande ur den synpunkt att den utgör en elegant lösning till behovet att kunna rotera ballongen för att rikta stötvågor. Däremot skulle den ökade komplexiteten för att skapa ett sådant system kunna utgöra ett tillräckligt stort problem för att denna design inte skulle vara tillräckligt lämplig för användning i praktiken.

5.1.3 Selektivt aktiverbara fack

Det tredje designförslaget som presenterats använder sig av en ballong uppdelad i fyra kvadranter som oberoende av varandra kan fyllas med vätska och aktiveras. Denna design kringgår de tidigare nämnda problemen med rotation för att åstadkomma riktad verkan. Samtidigt genererar den riktade pulser på ett sätt som inte ökar komplexiteten hos konstruktionen lika mycket som en ballong där skilda segment ligger i linje med varandra longitudinellt, alltså av samma typ som i stycket ovan.

Som bekant är det inte en lämplig lösning att rotera hela katetern genom kärlet för att åstadkomma en rotation vid ballongen. Med fyra olika aktiverbara fack krävs ingen rotation, istället bygger lösningen på förmågan att veta var en nodulus befinner sig i relation till ballongen och dess olika fack. Användaren väljer att aktivera antingen ett enstaka fack eller en kombination av flera fack utefter behov med hjälp av avbildningar från en lämplig bildgivningsmetod.

En av de huvudsakliga fördelarna med denna lösning är att den bibehåller ballongens förmåga att agera som en traditionell IVL-ballong genom att aktivera alla fack tillsammans, samtidigt som användaren har friheten att aktivera specifika delar av ballongen. Denna förmåga att agera som en traditionell IVL-ballong utgör en möjlig lösning på ett av de största problemen med denna design.

Det finns ingen garanti att en nodulus befinner sig exakt framför ett specifikt fack, exempelvis kan en nodulus falla precis mellan två fack. Detta innebär att aktivering av ett enda fack inte är tillräckligt effektivt för att behandla kalket. I ett sådant fall skulle aktivering av de två fack mellan vilka nodulsen ligger, alternativt att aktivera ballongens samtliga fack, kunna vara ett sätt att se till att kalket ändå kan behandlas på ett effektivt och beprövat sätt.

Ett annat potentiellt problem med denna design är att själva ingreppet blir mer komplicerat och att antalet steg som behövs genomföras för att använda en ballong av denna typ blir för många. I samtal med läkare har vikten av ett system som är enkelt att använda understrukits. Att behöva ha i åtanke hur en IVL-ballong är roterad och vilket fack som är bäst att aktivera ökar komplexiteten i ingreppet och skulle kunna bidra till ökad operationstid och att läkare väljer bort att använda en ballong av denna typ till fördel för befintliga metoder. Lösningen till detta problem är att strömlinjeforma användningen så mycket som möjligt. Att lokalisera en nodulus och identifiera vilket eller vilka fack som bäst bör aktiveras skulle potentiellt kunna automatiseras helt med mjukvara. Alternativt skulle informationen kunna presenteras för läkaren på ett så pass konkret sätt att läkaren bara behöver ta beslutet att aktivera det rekommenderade facket eller facken med ett knapptryck.

En design av detta slag skulle kunna leda till högre kostnader på grund av ökad komplexitet i tillverkningsprocessen. PCI-ingrepp är dock etablerade behandlingar som markant minskar risken för lidande, hjärtinfarkt, och förtida död. Mot denna bakgrund kan en potentiellt högre initial kostnad vara motiverad om tekniken bidrar till bättre behandlingsresultat. Ur ett samhällsekonomiskt perspektiv kan dessutom kostnader relaterade till förtida dödsfall och nedsatt arbetsförmåga överstiga den potentiellt ökade tillverkningskostnaden.

5.1.4 Impedansskillnader

Den valda designens förmåga att rikta stötvågor mot noduli bygger huvudsakligen på att tillräcklig reflektion uppstår mellan vätskorna i de olika facken. Därmed blir den akustiska impedansskillnaden mellan vätskorna en central aspekt i designen och en avgörande faktor för konceptets funktionalitet. Om impedansskillnaden blir för liten kommer endast en begränsad del av rörelseenergin att reflekteras mot ytterväggen. Som tidigare demonstrerat i figur 4.8 skulle den önskade impedansskillnaden kunna uppnås på två olika sätt: Genom användning av en vätska med mycket låg impedans, eller genom användning av en vätska med förhållandevis hög impedans. Det förstnämnda alternativet hade krävt en vätska med en impedans omkring $0,37 \text{ MRayl}$, vilket bedöms vara svårt att realisera, då detta är betydligt lägre än vätskor som vatten, blod och kontrastmedel. Därför vore en mer realistisk lösning att välja det senare nämnda alternativet och använda en vätska med impedans omkring $8,43 \text{ MRayl}$.

Ett enkelt sätt att skapa impedansskillnad hade varit att använda två olika vätskor som redan är kliniskt etablerade, exempelvis två kontrastmedel med olika koncentration av jod, eller ett kontrastmedel i kombination med saltlösning. Då dessa vätskor redan är godkända för intraarteriellt bruk och används regelbundet inom interventionell kardiologi skulle kraven på ny klinisk evidens vara låga. Problemet med detta tillvägagångssätt är dock att skillnaderna i akustisk impedans mellan sådana vätskor är relativt små, vilket kraftigt begränsar mängden reflekterad energi och följaktligen den riktade effekten. För att uppnå större impedansskillnader och därmed bättre effekt skulle designen behöva använda en annan typ av vätska som VH.

Ett potentiellt intressant alternativ för detta ändamål är flytande metallegeringar så som EGaIn eller Galinstan, vilka uppvisar betydligt högre akustisk impedans än vattenbaserade kontrastmedel. I vissa avseenden kan dessa legeringar till och med ha bättre lämpade fysikaliska egenskaper än traditionellt kontrastmedel, exempelvis deras låga viskositet som hade gjort det enklare för läkaren att både fylla och tömma ballongens fack. Den akustiska impedansen hos dessa legeringar är även märkbart högre än den som krävs för beräkningarnas målvärde på R , vilket indikerar att en högre reflektionskoefficient än den valda skulle kunna uppnås. En sådan galliumbaserad vätska skulle enligt grafen i figur 4.8 teoretiskt sett kunna åstadkomma en reflektionskoefficient på cirka 0,65. I praktiken begränsas sannolikt denna siffra, bland annat av förluster som sker i gränssytorna mellan vätskorna och ballongens inre sidoväggar, men den goda marginalen till beräkningarnas målvärde antyder att det finns potential för att realisera designen.

Den primära problematiken med att nyttja befintliga galliumlegeringar som EGaIn och Galinstan i designen är vätskornas toxicitet. Då ballonger som används inom PCI utsätts för höga tryck i ibland mycket vassa, kantiga miljöer, finns en risk att ballongen spricker under vidgning. Därför måste designen ta höjd för att ballongfackens innehåll kan tömmas ut i blodströmmen. Ballongens volym och därmed vätskans volym är i förhållande till kroppens totala blodvolym mycket liten, men måttlig irritation i lokala vävnader skulle här kunna innebära allvarliga följder, även om systemisk toxicitet inte är en risk. Genom framtagande av en galliumlegering utan indium, exempelvis gallium-tenn, skulle potentiellt önskade fysikaliska egenskaper kunna uppnås med minimal till obefintlig toxicitet, men validiteten i detta koncept skulle kräva vidare efterforskning och eventuellt prövning för att verifieras.

5.1.5 Emittrar

En annan viktig detalj som illustreras av projektets beräkningar är det faktum att en ballong som nyttjar gruppens valda design och använder samma emitteroutput som befintliga produkter endast ger en ökad effekt mot noduli om den geometriska förstärkningen är tillräckligt stor. Då kraftutvecklingen endast sker från ett spark gap per emitter blir trycket i F1 lägre än i en traditionell IVL-ballong, och en otillräcklig förstärkning skulle därför kunna innebära att denna design levererar lägre energi mot nodulen än nuvarande teknik. Detta resultat indikerar återigen att en god reflektion är väsentlig för att säkerställa riktad effekt, men säger även att en uppgraderad emitter vars spark gap ger något högre kraftutveckling i teorin kan garantera att effekten är minst lika god som den hos konventionella IVL-ballonger. Den föreslagna designen, vars emitterkraft tas fram i avsnitt 4.3.3.2, ger nämligen samma tryck, nyttjar samma medium (kontrastmedel blandat

med saltlösning, VL) och ger därmed samma energileverans till noduli som nuvarande produkter, även utan den geometriska förstärkningen från reflektionen. Säkerheten hos denna design med uppgraderad emitter stöds av det faktum att topptrycket i F1 blir detsamma som i moderna IVL-ballonger.

För att ytterligare öka ballongdesignens effekt mot noduli skulle potentiellt en emitter kunna dimensioneras så att dess spark gap ger ännu större kraftutveckling vid kavitation ($>321,37$ N). Då det fackindelade designkonceptet innebär att stötvågorna till viss del styrs mot nodulen skulle en sådan ökning potentiellt kunna göras utan att skada omkringliggande vävnad, men detta är utmanande att beräkna och skulle kräva vidare simulering eller fysiska experiment för att undersöka. En annan designaspekt som enligt våra beräkningar skulle kunna anpassas för att ge ökad riktad verkan är kateterskaftets tjocklek. Då avståndet från kateterskaftets och ledarens centrum till spark gapet (sträckan d) är direkt beroende av hur grovt kateterskaftet och dess emitterar är, skulle i teorin en ökad effekt kunna nås med en tunnare konstruktion. Som illustrerat i figur 4.11 skulle designens geometriska förstärkning potentiellt kunna ökas till cirka 1,65 med hjälp av en något tunnare ledare designad för ändamålet, ett tunnare kateterskaft och tunnare emitterar.

5.2 Förbättring av behandling

Utifrån de teoretiska beräkningarna har projektgruppen definierat förbättring som en ökning i effektiv energi mot området där nodulus sitter, vilket är ett rimligt första mått när målet är ett "proof-of-concept". Målet var att beräkna riktad energileverans trots att fullständig modellering av kavitation, bubbeldynamik och materialfraktur låg utanför projektets avgränsningar.

I jämförelsen mot en konventionell IVL-ballong gav beräkningarna en kvantifierad förbättring i effektiv energi mot nodulus. Med originalemitter erhöles en relativ förbättring på ungefär 1,16, vilket motsvarar cirka 16 % högre effektiv energi mot nodulus än i den konventionella referensen. Med uppgraderad emitter, där kraften dimensioneras för att uppnå samma topptryck i det mindre aktiva facket, erhöles en förbättring på ungefär 1,5, vilket motsvarar cirka 50 % högre effektiv energi mot nodulus än i den konventionella ballongen. Detta borde inte tolkas som en självklar förutsägande att projektgruppens design når 50 % bättre kliniskt resultat, utan att den i teorin kan ge ett betydligt mer gynnsamt flöde av energi mot målområdet.

Samtidigt måste det understrykas att antagandet mer energi mot nodulus betyder mer effektiv behandling är en förenkling, även om den är intuitivt och ingenjörsmässigt rimlig som första approximation. IVL:s kliniska effekt handlar främst om att skapa sprickbildning i kalk och därigenom underlätta lumen- och stentexpansion. Därför valde projektgruppen att formulera sina slutsatser kring potentiell förbättring i energileverans, snarare än att direkt likställa detta med förbättrade kliniska utfall.

Projektets begränsningar påverkar också hur starkt resultaten kan tolkas. För det första antar geometri- och reflektionsmodellen en förenklad cirkulär geometri och spegellag för reflektion, där sidoväggen i ballongfacket behandlas som en idealiserad gränssyta och reflektionsvinkeln antas lika med infallsvinkeln. I verkligheten kommer gränssytor i ballongfack att vara elastiska och delvis dämpande. För det andra antas en proportionalitet mellan vinkelutbredning och energifördelning, vilket är användbart för en första uppskattning men fångar inte alla effekter. För det tredje bygger reflektionsbidraget på en förenklad reflektionskoefficient som i beräkningarna väljs utifrån en impedansvariation och en förutbestämd nivå på reflektion. Denna metod är pedagogiskt och praktiskt rimlig, men den innebär att inga kombinationer av materialparametrar och frekvensberoenden verifieras.

En ytterligare begränsning är att modellen inte kan verifiera interna reflektioner i ballongväggen och mellan den inre väggen och inaktiverade fack, vilket är särskilt relevant när funktionen bygger på att ett fack är aktivt och andra inaktiva. Sådana reflektioner kan antingen förstärka eller försvaga riktningen beroende på fas och dämpning, och de kan inte fångas av den förenklade vinkelmodellen.

5.3 Jämförelse av bildgivningsmetoder

Ett av de viktigaste kraven för projektgruppens design är att bildgivningsmetoden ger tillräckligt detaljerad information för att möjliggöra en noggrann lokalisering av kalkets utbredning och position i kärlet. Det ska gärna tydligt framgå vilket eller vilka av ballongens fack som behöver aktiveras för att effektivt frakturera kalket. Det är även en fördel om bilden kan särskilja mellan eruptiv och icke-eruptiv plack, vilket kan bedömas med OCT, men är svårare med IVUS. Ett annat viktigt krav är att bildgivningssystemet är kompakt och smidigt. Katetern eller ledaren måste vara tillräckligt tunn för att kunna integreras i IVL-kateterns tomrum utan att göra systemet för stort eller svårmanövrerat. Vidare bör bildgivningen vara snabb, lätt att tolka och inte kräva oproportionerligt mycket uppmärksamhet från operatören, så att ingreppet kan genomföras effektivt och säkert. Dessvärre finns det både för- och nackdelar med de olika typerna av bildgivningsmetoder.

5.3.1 IVUS

IVUS har ett större penetrationsdjup än OCT och kan därför vara fördelaktig, eftersom kranskärl med större diameter då kommer kunna avbildas. För båda IVUS-modellerna erhålls dock ingen tydlig visualisering av kalkets form, eftersom en stor del av ultraljudet attenueras i kalket. Detta gör det svårt att bedöma hur stor betydelse penetrationsdjupet faktiskt har vid användning av IVL-ballongen. Den roterbara IVUS-varianten möjliggör en tunnare kateter, vilket hade ökat modellens chanser att få plats i kranskärl. En nackdel är dock själva rotationen, som potentiellt kan påverka mätningen negativt, även om släpringar används. För solid-state-IVUS är kända nackdelar att katetern generellt har något större diameter, att den axiella upplösningen kan vara något sämre och att systemet är dyrare än den roterande varianten. Om solid-state-IVUS används blir därför designen av projektgruppens IVL-ballong något mer komplex och kostsam, men samtidigt erhålls en stabilare mätning eftersom rotationsmomentet elimineras.

5.3.2 OCT

Något som skiljer OCT och IVUS åt är faktumet att OCT kräver sköljning av kärlet med kontrastmedel för att kunna skapa bilder. Detta innebär ett extra steg och eventuellt en mer komplicerad eller tidskrävande procedur. Något som kan vara en fördel med OCT är detaljrikedomen i bilderna jämfört med IVUS. Med OCT kan det vara lättare att avgöra om en nodulus är eruptiv och därmed om behandlingen med ballongen kommer att vara effektiv. Eftersom OCT kan penetrera nodulus för att ge information om tjocklek och area är det även möjligt att OCT bidrar till en bättre bedömning av kalkens svårighetsgrad och form. Något annat som talar för OCT är kateterstorleken, OCT har en mindre kateterstorlek än IVL vilket kan vara nödvändigt för att ge plats åt elektronik till de olika emittterna och för vätskekanaler.

5.3.3 Elektrodnät

Med ett integrerat elektrodnät kan det vara svårare att lokalisera nodulusformationer eftersom nätet måste vara i kontakt med vävnaden för att kunna registrera en signal. Detta innebär att ballongen behöver expanderas för att en mätning ska kunna genomföras. I de fallen där ballongen prickar rätt, kommer elektrodnätet däremot kunna konfirmera att ballongen är i direkt kontakt med en nodulusformation. En central osäkerhet är hur vår design skulle fungera om ballongen initialt positioneras fel. Dagens ballonger kan vanligtvis blåsas upp flera gånger under samma ingrepp, men det är oklart om detta är möjligt med ett integrerat elektrodnät. Ifall användningen av elektrodnät begränsar ballongen till en enda inflation innan förbrukning, skulle det avsevärt försämra metodens praktiska nytta. Vidare är det inte realistiskt att behöva lokalisera kalkformationer genom att upprepade gånger blåsa upp och tömma ballongen vid varje misstänkt position, eftersom detta skulle förlänga och komplicera ingreppet avsevärt.

En annan potentiell begränsning med elektrodnät är att ballongen utsätts för höga mekaniska påfrestningar under behandlingen. Om elektrodnätet är placerat på ballongens utsida finns det en risk att dess komponenter skadas vid expansion och frakturering. På samma sätt är det möjligt att kärlets lumen kan ta skada när elektroderna pressas mot kärlväggen. Däremot är risken för detta troligtvis låg då andra produkter såsom PCI-ballonger med nitinolelement fungerar trots relativt liknande typ av design.

Att använda en mappingkateter som vid RF-ablation för att skapa en 3D-modell hade kunnat vara ett alternativ för att bidra till lokalisering av ballongen i kärlet innan uppblåsning. Mappingkatetern skulle då antingen användas i ett separat steg innan ballongen förs in eller integreras i ballongdesignen och placeras framför elektrodnätet. Om kalket går att identifiera utifrån dess form hade 3D-visualisering kunnat användas för att guida ballongen innan den blåses upp. Mappingkatetern ger dock ingen information om vävnadens impedanssegenskaper och det hade fortfarande krävts uppblåsning för att få mer exakt information om kalkets position. Att använda en mappingkateter hade inneburit ett extra steg i behandlingen och troligtvis lett till längre ingrepp med mer arbetsbörda för läkaren. Utöver detta kräver skapandet av den elektrofysiologiska kartan att magnetiska och elektriska fält skapas utanför patienten vilket även dessa bidrar till ett mer komplicerat ingrepp som inte är realistiskt i nuläget.

Luminize är en alternativ ballong som inte använder 3D-visualisering utan istället digitalkameror för att lokalisera hur ballongen är placerad i förhållande till omgivningen. Det är dock oklart om denna teknik är möjlig att applicera på mindre skala. En frågeställning är om det är möjligt att visuellt diagnostisera nodulier på samma sätt som lesioner. Hur elektronik och bildbehandling ska integreras i en mindre IVL-kateter är även detta osäkert.

Ett annat problem är utformning av elektroder i en tillräckligt liten skala för att vara användbara på en IVL-ballong. I nuläget finns elektroder placerade på utsidan av ballongen vid RF-ablation. Dessa ballonger har dock avsevärt större mått än IVL-ballonger och det är osäkert om befintliga elektroder är hållbara i mindre skala. Små elektroder tillverkade av styv metall hade varit mycket känsliga för deformation och lätt kunnat skadas när ballongen blåses upp. Det finns även risk att det inte är möjligt att få en tillräckligt stark signal för att den ska vara användbar. I forskningsfasen finns elektroder i flytande metall eller serpentinform med skalor som hade varit möjliga att integrera i en IVL-ballong. De hade då kunnat placeras i ballongens vägg för att ge information om deras individuella position i förhållande till ballongens fack. Att använda ett liknande användargränssnitt som Luminize hade gjort det möjligt för läkaren att se vilken elektrod och tillhörande fack som ska aktiveras. Detta system hade även varit mindre utsatt för kontaktproblem med kärlväggen då det bättre kan följa kärlets formation jämfört med styva elektroder. Integrering av mjukare elektroder i ballongväggen hade också kunnat kringgå utmaningar med hur ett elektrodnät ska kunna fällas upp och ned mekaniskt. Ballongen hade dock fortfarande behövt blåsas upp för att impedansmätningar ska kunna utföras och det är oklart om även denna modell hade krävt ytterliggare bildgivning med en mappingkateter för att navigera i kärlet. Eftersom tekniken inte är etablerad hade denna modell troligtvis varit ekonomiskt kostsam jämfört med andra lösningar.

En ytterligare nackdel med att endast använda ett elektrodnät är den begränsade informationen jämfört med de andra två bildgivningsmetoderna. Impedans hade endast gett information om kalkets position men ingen mer detaljerad beskrivning, såsom dess storlek eller typ av noduli. Detta kan göra det svårt att avgöra ifall en ballong är en lämplig behandlingsmetod. Impedansmätning kommer även att vara mycket känslig för rörelse eller dålig kontakt mot kärlväggen som påverkar impedansen. Asymmetriska kärlväggar kan resultera i att delar av ballongytan inte har kontakt med kärlväggen och i sin tur vissa elektroder. Detta kan göra det svårare att upptäcka impedansskillnader mellan frisk vävnad och kalk. Även blodflöde och hjärtrörelser som påverkar ballongens position leda till problem vid impedansmätning. Om ballongen förflyttas endast en liten bit finns det risk att signalen blir ostadig och svår att tolka.

5.3.4 Kombinerad metod

Eftersom bildgivningsdelen (antingen IVUS eller OCT) är placerad en bit framför ballongen, sker behandlingen enligt följande: givaren, som är positionerad en bit framför ballongen, dras tillbaka för att skapa en bild av kärlsegmentet. När en nodulus identifieras, förs IVL-ballongen tillbaka till kalkformationens position för att frakturera den. I detta moment finns det en risk att friktionen mot kärlväggarna orsakar en viss vridning eller längdförskjutning av ballongen, speciellt om nodulen upptäcktes en bit bort. Denna felmarginal kan leda till att lokaliseringen av kalket blir något felaktig, vilket kan inne-

bära att F1 inte är riktat helt mot nodulen. Felmarginalen bedöms dock ligga omkring en storleksordning under en millimeter, och i de flesta fall bör vår precision vara tillräcklig. Ändå kan en möjlig strategi för att ytterligare minska osäkerheten vara att kombinera IVUS eller OCT med ett elektrodnät. Bildgivningen skulle då kunna användas för att identifiera, formge och lokalisera nodulen. Samtidigt skulle elektrodnätet kunna användas för att bekräfta korrekt positionering av ballongen och dess fack. Huruvida detta är tekniskt och kliniskt genomförbart kräver dock vidare utredning. Med denna teknik skulle också risken för att elektrodnätet blåses upp på fel ställe att minska och därmed eliminera en av nackdelarna med elektrodnätet.

Hur sköljning vid OCT skulle gå till i en kombinerad ballong med elektroder behöver också adresseras då det finns en möjlig risk att kontrastmedlet kan påverka impedansmätning i kärlet. Eftersom kontrastmedlet är jodbaserat kan det bidra till en lägre impedans i kärlet, till följd av ökad jonhalt och en högre elektrisk konduktivitet. Det är osäkert om denna påverkan hade bidragit eller försvårat lokaliseringen med elektroder. En ökad impedansskillnad mellan kalket som har en hög impedans och resterande omgivning hade eventuellt gjort det enklare att lokalisera kalket, men det finns även risk för att en stor förändring i impedans försvårar vid mätning. Det är även relevant att undersöka hur långvarig denna påverkan på impedansen är. Möjligtvis kan påverkan vara försumbar efter sköljning när lumen återigen fylls med blod och kontrastmedlet blandas ut. En relevant frågeställning kan i detta fall vara om det behövs en vänteperiod efter bildtagning med OCT för att kontrastmedlet ska sköljas ut så pass att det inte får en påverkan på impedansen, vilket kan vara en nackdel som leder till längre ingreppstider och mer arbetsbörda.

Vid användning av en kombination med elektrodnät är det möjligt att den ökade andel information som OCT ger i kontrast mot IVUS är överflödigt. Om det inte krävs en lika hög detaljrikedom som vid användning av endast en bildgivningsmetod kan IVUS ses som det bättre alternativet för att undvika den impedanspåverkan som en sköljning med kontrastmedel eventuellt kan ha och komplikationer det kan resultera i.

5.4 Användning av COMSOL

Att använda COMSOL Multiphysics i detta projekt var en strategiskt hållbar metod trots att arbetet i slutändan endast syftar till att ta fram en teoretisk designidé och inte en verifierad produkt. Arbetet bakom den teoretiska designidéen var i sin tur begränsat av tids- och resursramarna för ett kandidatarbete. Detta ledde till att en av kärnutmaningarna med projektet blev att balansera simplificering med naturtrohet. Utan något slags test hade det inte varit möjligt att avgöra om projektgruppens beräkningar hade utslutit för mycket av verkligheten eller inte.

COMSOL lämpar sig för att hantera kombinationen av deformation, kontakt och tryckbelastning i en och samma modell. För de teoretiska beräkningarna behövde projektgruppen förenkla både geometrin och dess effekt på slutresultaten och helt ignorera tidsberoende deformationer. För projektets syfte var det inte en oresonlig uppoffring men om resultaten ska byggas vidare på i framtiden kommer realistiska simuleringar att bli en nödvändighet.

En andra fördel är att COMSOL gör det möjligt att avgränsa verkligheten på ett tydligt och dokumenterbart sätt. Att modellera hela händelseförloppet i en IVL-procedur skulle kräva många osäkra parametrar, avancerade fysikmodeller och betydande beräkningsresurser. En röd tråd i detta projekt var att ersätta de mest svårmodellerade delarna med förenklade motsvarigheter. COMSOL passade bra för detta eftersom programmet möjliggjorde att en förenklad akustisk källa kunde implementeras direkt i vätskedomänen och kopplas till en struktur genom ASI. Detta modelleringsbeslut var i sig en viktig del av projektets arbetsprocess: att välja en abstraktionsnivå som svarar på projektets fråga med rimlig komplexitet. COMSOL valdes inte för att efterlikna hela IVL-fysiken, utan för att skapa en kontrollerad, reproducerbar miljö som matchade projektets nivå.

En av de mest förvånansvärda resultaten från simuleringen var att den maximala stressen på de interna ballongväggarna var runtomkring 100 gånger större än vid nodulins kontaktyta. Detta indikerar att projektgruppens slutgiltiga design kan få problem med att facken spricker under pulssekvens. Dock så borde inte detta tolkas som en misskreditering av projektgruppens teoretiska beräkningar. Eftersom simuleringen förenklar flera aspekter av både geometrin och den bakomliggande fysiken är den, likt projektet i helhet, en grund för vidare utveckling.

COMSOL-simuleringen kan även reproduceras av en extern person om projektgruppen delar sin fil och sina inställningar, vilket i sin tur gör resultaten mer trovärdiga som metodstöd även om de inte är kliniskt validerade. Eftersom den största risken i en förenklad simulering ofta är att oavsiktliga inställningar påverkar resultatet, blir möjligheten att dokumentera och granska modellen central.

5.5 Framtida utveckling

Detta arbete har avgränsats till en teoretisk design av en riktbar IVL-ballong, vilket innebär att flera delar av konceptet behöver undersökas vidare innan eventuell klinisk tillämpning kan bli aktuell. Resultaten från de teoretiska beräkningarna indikerar att en fackindlad ballong med riktad vågutbredning kan öka den effektiva energin mot noduli, men modellen bygger på förenklingar som bör vidareutvecklas i framtida studier.

En möjlig vidareutveckling är att undersöka ballongdesigner med fler än fyra fack. I detta arbete har fyra fack använts som ett första konceptuellt designförslag, där ett aktivt fack riktas mot nodulus. Fler fack skulle potentiellt kunna ge högre riktbarhet och bättre anpassning till nodulens exakta position i kärlväggen. Samtidigt skulle en sådan design medföra ökad teknisk komplexitet, exempelvis vad gäller tillverkning, vätskefyllnad, styrning av spark gaps och mekanisk hållfasthet hos de interna väggarna. Framtida studier bör därför undersöka hur antalet fack påverkar både den riktade effekten och ballongens praktiska genomförbarhet.

De teoretiska beräkningarna kan även vidareutvecklas genom att använda mer detaljerade geometriska modeller. I detta arbete har fackets ytor approximerats med en böjd yta och två plana väggytor, vilket möjliggör en förenklad analys av kraft- och energifördelning. I en verklig ballong kommer fackens geometri däremot att påverkas av väggtjocklek, materialdeformation, kontakt med kärlväggen och den faktiska formen

hos nodulus. En mer noggrann modell bör därför ta hänsyn till den tredimensionella geometrin, varierande fackstorlek, lokal deformation och hur tryckvågen förändras när den passerar genom olika materialgränssnitt. Vidare bör antagandena om materialparametrar förfinas. I arbetet används Omnipaqué 300 som utgångspunkt för kontrastmedlets egenskaper, där ljudhastigheten baseras på en experimentell mätning vid 22°C, medan andra materialdata, såsom densitet, utgår från värden vid kroppstemperatur. Detta innebär en osäkerhet eftersom både densitet och ljudhastighet kan vara temperaturberoende.

Ett nästa steg hade kunnat vara att testa designen experimentellt i fantommodeller. Sådana modeller kan efterlikna kärlegeometri och kalkifierade strukturer utan att kräva biologiska försök. Genom experiment i fantommodeller skulle det vara möjligt att mäta tryckutbredning, reflektion, energifördelning och riktverkan mer direkt än vad som är möjligt med enbart analytiska beräkningar. Detta skulle också kunna användas för att validera COMSOL-simuleringarna och undersöka om den teoretiska förstärkningen mot noduli uppstår även i en mer realistisk fysisk modell.

På längre sikt skulle en fysisk prototyp behöva utvecklas. En prototyp skulle göra det möjligt att undersöka praktiska frågor som inte fullt ut kan besvaras teoretiskt, exempelvis hur facken kan tillverkas, hur ballongen kan fyllas och tömmas, hur spark gaps kan placeras och styras, samt om de interna väggarna klarar de mekaniska belastningarna.

Sammanfattningsvis bör framtida utveckling fokusera på att stegvis gå från teoretisk modell till experimentell validering. Först bör beräkningarna förfinas med mer realistiska materialparametrar och geometrier. Därefter bör simuleringar jämföras med fantomexperiment, och slutligen kan en enklare prototyp utvecklas för att undersöka tillverkbarhet, riktbarhet och mekanisk hållfasthet. På så sätt kan den föreslagna designens potential som riktad IVL-behandling för noduli bedömas med högre säkerhet.

6

Slutsats

Detta kandidatarbete har undersökt möjligheten att utforma en riktbar IVL-ballong för effektivare behandling av noduli i kranskärl. Genom en iterativ konceptutvecklingsprocess där olika lösningar har utvärderats har ett slutgiltigt designförslag för ballongens konstruktion tagits fram. Denna design delar in ballongens kropp i fyra individuellt aktiverbara fack med enskilda spark gaps och separata vätskekanaler. På detta sätt kan ballongen nyttja impedansskillnader hos två olika vätskor för att skapa reflektion och styra stötvågor mot en önskad sektor av kärlväggen.

Resultaten från de teoretiska beräkningarna visar att designen, med hjälp av uppgraderade emitterar, kan uppnå samma topptryck i det aktiverade facket som befintliga produkter. Detta indikerar att konstruktionen, i kombination med akustisk reflektion, kan ge en ökad energileverans mot noduli jämfört med konventionella IVL-ballonger. Samtidigt visar resultaten att designens effektiva förbättring i hög grad är beroende av att en tillräcklig impedansskillnad mellan vätskorna kan åstadkommas. Med dagens tillgängliga kontrastmedel bedöms denna skillnad vara begränsad, vilket innebär att den praktiska förbättringen sannolikt blir lägre än beräkningarnas teoretiska maximum. Genom prövning av vätskor med högre akustisk impedans finns potential att realisera designen, möjliggöra större reflektionskoefficienter och därmed leverera högre energikoncentration mot noduli.

För att den riktbara ballongdesignen ska kunna användas kliniskt krävs en tillförlitlig metod för att lokalisera noduli och avgöra vilket ballongfack som ska aktiveras. Arbetet visar att både IVUS och OCT är potentiellt lämpliga bildgivningsmetoder, men att ingen av dem entydigt kan bedömas som bäst. IVUS har större penetrationsdjup, medan OCT ger högre detaljrikedom och kan vara fördelaktigt för att bedöma nodulens form. Samtidigt har båda metoderna begränsningar vilket innebär att valet sannolikt behöver anpassas efter det kliniska fallet. En lovande framtida lösning är därför att kombinera IVUS eller OCT med impedansbaserad teknik, där bildgivningen lokaliserar nodulen och impedansmätningen kan bekräfta ballongens kontakt och position mot rätt sektor. Detta skulle potentiellt kunna öka precisionen och säkerheten vid behandling med en riktbar IVL-ballong.

Sammantaget indikerar resultaten från detta kandidatarbete att konceptet med en IVL-ballong som nyttjar fackindelad design har potential att ge mer riktad verkan och därigenom en effektivare behandling mot nodulära kalkformationer. Samtidigt krävs vidare beräkningar, simuleringar och prövningar för att utvärdera designförslagets praktiska och kliniska genomförbarhet. Arbetet identifierar centrala designparametrar, val av material

och fluider som är avgörande för konceptets funktionalitet, och lyfter konkreta vägar för vidare forskning. Även om designen i nuläget inte är redo för klinisk tillämpning eller prövning, utgör den ett välgrundat första steg mot en förbättrad behandling av noduli. Arbetets resultat tjänar därmed som en utgångspunkt för framtida ingenjörstudier inom interventionskardiologi.

Referenser

- [1] B. Chong et al., “Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050,” *European Journal of Preventive Cardiology*, årg. 32, nr 11, s. 1001–1015, aug. 2025. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae281. URL: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>.
- [2] F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik och A. Lucia, “Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome,” *Annals of Translational Medicine*, årg. 4, nr 13, s. 256, juli 2016. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.
- [3] I. Ogobuiro, C. J. Wehrle och F. Tuma, utg., *Anatomy, Thorax, Heart Coronary Arteries*. StatPearls Publishing, 2025, I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Uppdaterad 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534790/>.
- [4] J. Mohan, P. Shams och K. Bhatti, *Coronary Artery Calcification*. StatPearls Publishing, 2025, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Uppdaterad 8 november 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519037/>.
- [5] D. Shin, K. Karimi Galougahi, J. Spratt et al., “Calcified Nodule in Percutaneous Coronary Intervention: Therapeutic Challenges,” *JACC: Cardiovascular Interventions*, årg. 17, nr 10, s. 1187–1199, maj 2024. DOI: 10.1016/j.jcin.2024.03.032.
- [6] B. Honton och J. Monsegu, “Best Practice in Intravascular Lithotripsy,” *Interventional Cardiology*, årg. 17, e02, jan. 2022. DOI: 10.15420/icr.2021.14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8826142/>.
- [7] J. Sreenivasan et al., “Coronary Intravascular Lithotripsy,” *Cardiology in Review*, årg. 32, nr 3, maj 2024. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000502. URL: https://journals.lww.com/cardiologyinreview/abstract/2024/05000/coronary_intravascular_lithotripsy.10.aspx.
- [8] 1177 Vårdguiden, *Så fungerar hjärtat och blodomloppet*, 2024. hämtad 9 febr. 2026. URL: <https://www.1177.se/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/hjarta-och-blodomlopp/>.
- [9] P. Li-ping et al., “Effects of arterial blood on the venous blood vessel wall and differences in percentages of lymphocytes and neutrophils between arterial and venous blood,” *Medicine 97*, årg. 26, e11201, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000011201. URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/06290/effects_of_arterial_blood_on_the_venous_blood.35.aspx.
- [10] A. Saxton, R. Chaudhry och B. Manna, *Anatomy, Thorax, Heart Right Coronary Arteries*. StatPearls Publishing, 2025, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):

- StatPearls Publishing; Uppdaterad 23 juni 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537357/>.
- [11] Kelvingsong. “Artery.svg.” Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported (CC BY-SA 3.0), hämtad 17 febr. 2026. URL: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Artery.svg#Licensing>.
- [12] A. Milutinović, D. Šuput och R. Zorc-Pleškovič, “Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media and adventitia: a comprehensive review,” *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, årg. 20, nr 1, s. 21–30, 2020. DOI: 10.17305/bjbms.2019.4320. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7029210/>.
- [13] E. Toulmé, A. Salazar Lázaro, T. Trimbuch, J. Rizo och C. Rosenmund, “Neurotransmitter release is triggered by a calcium-induced rearrangement in the Synaptotagmin-1/SNARE complex primary interface,” *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.06.17.599435. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11213007/>.
- [14] E. L. Ritman och A. Lerman, “The Dynamic Vasa Vasorum,” *Cardiovascular Research*, årg. 75, nr 4, s. 649–658, 2007. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.020. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2121590/>.
- [15] T. Sato, P. Hanna och S. Mori, “Innervation of the coronary arteries and its role in controlling microvascular resistance,” *Journal of Cardiology*, årg. 84, nr 1, s. 1–13, 2024. DOI: 10.1016/j.jjcc.2024.01.005. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12533524/>.
- [16] L. Badimon och G. Vilahur, “LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, årg. 84, nr 1, s. 18–32, 2012. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06480.x. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06480.x>.
- [17] V. M. Subbotin, “Excessive intimal hyperplasia in human coronary arteries before intimal lipid depositions is the initiation of coronary atherosclerosis and constitutes a therapeutic target,” *Drug Discovery Today*, årg. 21, nr 10, s. 1578–1590, 2016. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.05.017.
- [18] H. C. Stary et al., “A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association,” *American Heart Association*, årg. 92, s. 1355–1374, 1995. DOI: 10.1161/01.cir.92.5.1355. URL: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>.
- [19] V. M. Subbotin, “Neovascularization of coronary tunica intima (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial vasa vasorum, but not from the arterial lumen: A hypothesis,” *Theoretical Biology and Medical Modelling*, årg. 9, nr 1, s. 11, 2012. DOI: 10.1186/1742-4682-9-11.
- [20] S. J. Lee, I.-K. Lee och J.-H. Jeon, “Vascular Calcification — New Insights into Its Mechanism,” *International Journal of Molecular Sciences*, årg. 21, nr 8, s. 2685, 2020. DOI: 10.3390/ijms21082685. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21082685>.
- [21] M. J. Bom et al., “Early Detection and Treatment of the Vulnerable Coronary Plaque,” *American Heart Association*, årg. 10, nr 5, e005973, 2017. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005973. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005973>.

- [22] J. A. Leopold, “Vascular Calcification: Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification,” *Trends in Cardiovascular Medicine*, årg. 4, s. 267–274, 2014. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.10.0215. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.10.0215>.
- [23] T. Li, H. Yu, D. Zhang, T. Feng och M. Miao, “Matrix Vesicles as a Therapeutic Target for Vascular Calcification,” *Front Cell Dev Biol.*, årg. 10, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.825622. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.10.0215>.
- [24] K. K. Galougahi et al., “Distinct Challenges of Eruptive and Non-Eruptive Calcified Nodules in Percutaneous Coronary Intervention,” *Current Cardiology Reports*, årg. 26, nr 7, s. 757–765, 2024. DOI: 10.1007/s11886-024-02075-w.
- [25] T. Sato et al., “Impact of Eruptive vs Noneruptive Calcified Nodule Morphology on Acute and Long-Term Outcomes After Stenting,” *JACC: Cardiovascular Interventions*, årg. 16, nr 9, s. 1024–1035, 2023. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.03.009.
- [26] Y. Sugizaki, M. Matsumura, Y. W. Chen et al., “Natural history of a newly developed calcified nodule: incidence, predictors, and clinical outcomes,” *EuroIntervention*, årg. 20, nr 21, e1330–e1339, 2024. DOI: 10.4244/EIJ-D-24-00362.
- [27] M. J. Budoff et al., “Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology,” *Circulation*, årg. 114, nr 16, s. 1761–1791, 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178458.
- [28] P. Greenland et al., “ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography,” s. 378–402, 2007. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.001.
- [29] D. J. Maron et al., “Coronary Artery Calcium Staging to Guide Preventive Interventions: A Proposal and Call to Action,” *JACC: Advances*, årg. 3, nr 11, s. 101287, 2024. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101287.
- [30] J. Burrill, Z. Dabbagh, F. Gollub och M. Hamady, “Multidetector computed tomographic angiography of the cardiovascular system,” *Postgraduate Medical Journal*, s. 698–704, 2007. DOI: 10.1136/pgmj.2007.061804.
- [31] S. Abbara et al., “SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee,” *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, årg. 3, nr 3, s. 190–204, 2009. DOI: 10.1016/j.jcct.2009.03.004.
- [32] A. Becker, A. Leber, C. Becker och A. Knez, “Predictive Value of Coronary Calcifications for Future Cardiac Events in Asymptomatic Individuals,” *Am Heart J*, årg. 155, nr 1, s. 154–160, 2008. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.024.
- [33] M. G. Silverman et al., “Impact of Coronary Artery Calcium on Coronary Heart Disease Events in Individuals at the Extremes of Traditional Risk Factor Burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis,” *European Heart Journal*, årg. 35, nr 33, s. 2232–2241, 2014. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf508.

- [34] F. Prati et al., “Clinical outcomes of calcified nodules detected by optical coherence tomography: a sub-analysis of the CLIMA study,” *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, årg. 16, nr 5, s. 380–386, 2020. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-01120.
- [35] I. S. Golub et al., “Major Global Coronary Artery Calcium Guidelines,” *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, årg. 16, s. 98–117, 2023. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.06.018.
- [36] S. Shrestha, J. Patel, G. Hollander och J. Shani, “Coronary artery stents: from the beginning to the present,” *Consultant*, årg. 60, nr 6, 2020. DOI: 10.25270/con.2020.03.00024. URL: https://d148x66490prkv.cloudfront.net/c360/imported/2020-06/2003CON_Review_Cardio_Stents.pdf?VersionId=SxEWbqbFod7X0tIv0m17RNBfmcXENFNN.
- [37] T. Benedetta, M. Alessio, B. G. Iacopo och D. M. Carlo, “A Brief History of Coronary Artery Stents,” *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, årg. 71, nr 5, s. 312–414, 2018, ISSN: 18855857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.022>. URL: <https://www.revespcardiol.org/en-a-brief-history-of-coronary-artery-stent-articulo-S1885585717305881-pdf-file>.
- [38] Z. Huang et al., “Evolution of Coronary Stents: From Birth to Future Trends,” *Journal of Clinical Medicine*, årg. 47, nr 15, 2025. DOI: 10.3390/jcm15010047. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41517297/>.
- [39] J. Odenstedt, Privat kommunikation, april 2026.
- [40] F. Blachutzik et al., “Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy in eccentric calcified coronary lesions: a patient-level pooled analysis from the Disrupt CAD I and CAD II Studies,” *Clin Res Cardiol.*, årg. 110, nr 2, s. 228–236, 2020. DOI: 10.1007/s00392-020-01737-3. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7862504/>.
- [41] L. W. Klein et al., “The use of radiographic contrast media during PCI: A focused review,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, årg. 74, nr 5, s. 728–746, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.22113>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ccd.22113>.
- [42] M. A. Pantaleo et al., *Development of coronary artery stenosis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib*. 2012. DOI: 10.1186/1471-2407-12-231. hämtad 12 febr. 2026. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Angiography_coronary_stenosis_01.jpg.
- [43] *3D Medical Animation still shot of procedure of Percutaneous coronary intervention (formerly known as angioplasty with stent)*, 2020. hämtad 12 febr. 2026. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_Medical_Animation_Percutaneous_coronary_intervention.jpg.
- [44] R. A. Byrne, G. W. Stone, J. Ormiston och A. Kastrati, “Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds,” *The Lancet*, årg. 390, nr 10096, s. 781–92, 2017. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31927-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31927-X/fulltext).
- [45] S. J. Head et al., “Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data,” *The Lancet*, årg. 391, nr 10124, s. 939–48, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30423-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30423-9/abstract).

- [46] J. Higgins, “INTRAVASCULAR LITHOTRIPSY DEVICES WITH THIN-WALLED BALLOONS AND SYSTEMS,” patentsus WO2024107418A1, 23 maj 2024.
- [47] *PEBAX® 3533 SA 01 MED Technical Data Sheet*, Accessed: 2026-04-21, Arkema, N/A. URL: https://hpp.arkema.com/assets/arkema/TDS_PEBAX%C2%AE%203533%20SA%2001%20MED_en_WW.pdf.
- [48] J. Sun, “Intravascular lithotripsy,” patentsus US20230389987A1, 7 dec. 2023.
- [49] E. Anderson, “Intravascular lithotripsy,” patentsus US11484327B2, 1 nov. 2022.
- [50] Z. A. Ali, J. C. Spratt, A. V. Finn, A. Maehara och D. Shin, “Identification and Treatment of Calcified Nodules in Percutaneous Coronary Intervention,” *EuroIntervention*, dec. 2025. DOI: 10.4244/EIJ-D-25-00296.
- [51] J. S. Shavadia, M. N. Vo och K. R. Baine, “Coronary Atherectomy - an overview,” *ScienceDirect Topics*, årg. 34, nr 12, s. 1564–1572, FYLL I. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.482.
- [52] P. J. Valdes, S. Nagalli och M. A. Diaz, “Rotational Atherectomy,” *StatPearls [Internet]*, 2023.
- [53] A. S. Moghadam och N. Kakavand, “Intravascular Lithotripsy Versus Rotational Atherectomy in the Management of Calcific Coronary Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, årg. 106, nr 2, s. 1142–1152, 2025. DOI: 10.1002/ccd.31664.
- [54] J. W. Chambers, R. L. Feldman, S. I. Himmelstein, R. Bhatheja, A. E. Villa och N. E. Strickman, “Pivotal Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Orbital Atherectomy System in Treating De Novo, Severely Calcified Coronary Lesions (ORBIT II),” *JACC: Cardiovascular Interventions*, årg. 7, nr 5, s. 510–518, 2014. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.01.158.
- [55] F. Ugo et al., “The Role of IVUS in Coronary Complications,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, årg. 105, nr 5, s. 1171–1182, 2025, Epub 2025 Feb 3. DOI: 10.1002/ccd.31433.
- [56] J.-H. Sung och J.-H. Chang, “Mechanically Rotating Intravascular Ultrasound (IVUS) Transducer: A Review,” *Sensors*, årg. 21, nr 11, s. 3907, 2021. DOI: 10.3390/s21113907. URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/11/3907>.
- [57] K. Tanaka et al., “The accuracy of length measurements using different intravascular ultrasound motorized transducer pullback systems,” *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, årg. 23, nr 6, s. 733–738, 2007. DOI: 10.1007/s10554-007-9216-x.
- [58] Boston Scientific. “OPTICROSS HD 60 MHz Coronary Imaging Catheter.” Produktbeskrivning av Boston IVUS-kateter, hämtad 26 april 2026. URL: <https://www.bostonscientific.com/en-IN/products/ffr-ivus-systems/complex-pci-ivus-catheter.html>.
- [59] Philips. “Intravascular Ultrasound (IVUS) – Clinical and Technical Overview.” Produktbeskrivning av Phillips IVUS-kateter, hämtad 26 april 2026. URL: <https://www.documents.philips.com/assets/20200505/510d3c90d721403eb0dcabb201367aab.pdf>.
- [60] T. Roleder et al., “The basics of intravascular optical coherence tomography,” *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, årg. 11, nr 2, s. 74–83, 2015, Epub 2015 Jun 20. DOI: 10.5114/pwki.2015.52278.

- [61] H. C. Shah, S. R. Shejol och M. D. Jhala, "Cardiac Imaging: OCT," *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women*, årg. 4, nr 3, s. 158–164, 2019, Published online December 2, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-3400431.
- [62] Z. A. Ali, K. Karimi Galougahi, G. S. Mintz, A. Maehara, R. A. Shlofmitz och A. Mattesini, "Intracoronary optical coherence tomography: state of the art and future directions," *EuroIntervention*, årg. 17, nr 2, e105–e123, 2021. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00089.
- [63] L. C. Ward och S. Brantlov, "Bioimpedance basics and phase angle fundamentals," *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, årg. 24, s. 381–391, 2023. DOI: 10.1007/s11154-022-09780-3.
- [64] S. M. Moqadam et al., "Cancer detection based on electrical impedance spectroscopy: A clinical study," *Journal of Electrical Bioimpedance*, årg. 9, nr 1, s. 17–23, 2018. DOI: 10.2478/joeb-2018-0004.
- [65] T. Süsselbeck, H. Thielecke, J. Köchlin et al., "Intravascular electric impedance spectroscopy of atherosclerotic lesions using a new impedance catheter system," *Basic Research in Cardiology*, årg. 100, s. 446–452, 2005. DOI: 10.1007/s00395-005-0527-6.
- [66] E. Yu, X. Dai, T. Beebe och T. Hsiai, "Electrochemical impedance spectroscopy to characterize inflammatory atherosclerotic plaques," *Biosensors and Bioelectronics*, årg. 30, nr 1, s. 165–173, 2011, ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/j.bios.2011.09.007. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566311006075>.
- [67] J. S. Chinitz, G. F. Michaud och K. Stephenson, "Impedansstyrd radiofrekvensablation: användning av impedans för att förbättra ablationsutfall," *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, årg. 8, nr 10, s. 2868–2873, okt. 2017. DOI: 10.19102/icrm.2017.081003.
- [68] T. Maurer, M. Schlüter och K.-H. Kuck, "Keeping it Simple: Balloon Devices for Atrial Fibrillation Ablation Therapy," *JACC: Clinical Electrophysiology*, årg. 6, nr 12, s. 1577–1596, dec. 2020, ISSN: 2405-500X. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.08.041. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X20308392>.
- [69] R. Schilling et al., "Safety, Effectiveness, and Quality of Life Following Pulmonary Vein Isolation with a Multi-Electrode Radiofrequency Balloon Catheter in Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes from SHINE," *EP Europace*, årg. 23, nr 6, s. 851–860, juni 2021. DOI: 10.1093/europace/eaab382. URL: <https://doi.org/10.1093/europace/eaab382>.
- [70] M. Han et al., "Catheter-Integrated Soft Multilayer Electronic Arrays for Multiplexed Sensing and Actuation During Cardiac Surgery," *Nature Biomedical Engineering*, årg. 4, nr 10, s. 997–1009, okt. 2020. DOI: 10.1038/s41551-020-00604-w.
- [71] D.-H. Kim, N. Lu, R. Ghaffari, J. A. Rogers et al., "Materials for Multifunctional Balloon Catheters with Capabilities in Cardiac Electrophysiological Mapping and Ablation Therapy," *Nature Materials*, årg. 10, nr 4, s. 316–323, april 2011. DOI: 10.1038/nmat2971. URL: <https://doi.org/10.1038/nmat2971>.
- [72] X. Li et al., "High-Resolution Liquid Metal-Based Stretchable Electronics Enabled by Colloidal Self-Assembly and Microtransfer Printing," *Science Advances*, årg. 11, eadw3044, 2025. DOI: 10.1126/sciadv.adw3044.
- [73] M. Prakasam, J. Locs, K. Salma-Ancane, D. Loca, A. Largeteau och L. Berzina-Cimdina, "Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A

- Review,” *J Funct Biomater*, årg. 6, nr 4, s. 1099–1140, 2015. DOI: 10.3390/jfb6041099.
- [74] J.-B. Forien, C. Fleck, C. Krywka, E. Zolotoyabko och P. Zaslansky, “In situ compressibility of carbonated hydroxyapatite in tooth dentine measured under hydrostatic pressure by high energy X-ray diffraction,” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, årg. 50, s. 171–179, 2015. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.06.005>.
- [75] IT’IS Foundation, *IT’IS Tissue Properties Database, Version 5.0*, Accessed: 2026-03-05, 2022. DOI: 10.13099/VIP21000-05-0.
- [76] T. E. Carew, R. N. Vaishnav och D. J. Patel, “Compressibility of the Arterial Wall,” *Circulation Research*, årg. 23, nr 1, s. 61–68, 1968. DOI: 10.1161/01.RES.23.1.61.
- [77] D. J. Vitello, R. M. Ripper, M. R. Fettiplace, G. L. Weinberg och J. M. Vitello, “Blood Density Is Nearly Equal to Water Density: A Validation Study of the Gravimetric Method of Measuring Intraoperative Blood Loss,” *J Vet Med*, 2015. DOI: 10.1155/2015/152730. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4590883/#:~:text=Existing%20data%20are%20conflicting%20and,%20/mL%20%5B10%5D..>
- [78] A. Ostadfar, *Biofluid Mechanics*. 2016. DOI: 10.1016/C2014-0-01583-3. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/human-blood#:~:text=The%20density%20of%20blood%20is,RBCs%20in%20blood%20%5B1%5D..>
- [79] J. H. Chang, D. T. Raphael, Y. P. Zhang och K. K. Shung, “Proof of Concept: In Vitro Measurement of Correlation between Radiodensity and Ultrasound Echo Response of Ovine Vertebral Bodies,” *Ultrasonics*, årg. 51, nr 3, s. 253–257, 2011. DOI: 10.1016/j.ultras.2010.10.008.
- [80] Stanford University, 2019. hämtad 14 april 2026. URL: <https://web.stanford.edu/class/rad225/subdir/Class3.pdf>.
- [81] Bracco Diagnostics, *Temporary importation of Iomeron® (iomeprol injection) to address drug shortage issues*, 2022. hämtad 14 april 2026. URL: <https://www.fda.gov/media/159925/download>.
- [82] G. Healthcare, *OMNIPAQUE™ (iohexol) Injection*, 2017. hämtad 14 april 2026. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018956s0991b1.pdf.
- [83] P. Chen et al., “Acoustic characterization of tissue-mimicking materials for ultrasound perfusion imaging research,” *Ultrasound in Medicine Biology*, årg. 48, okt. 2021. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.09.004.
- [84] P. A. McCullough, T. M. Todoran, E. S. Brilakis, M. P. Ryan och C. Gunnarsson, “Rate of major adverse renal or cardiac events with iohexol compared to other low osmolar contrast media during interventional cardiovascular procedures,” *Catheter Cardiovasc Interv.*, årg. 93, nr 2, 2018. DOI: 10.1002/ccd.27807. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6585608/>.
- [85] N. S. G. Raju, D. Joshi, R. Daggubati och A. Movahed, “Contrast induced neurotoxicity following coronary angiogram with Iohexol in an end stage renal disease patient,” *World J Clin Cases*, årg. 3, nr 11, 2014. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i11.942. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4644896/>.
- [86] D. R. Koepfel och I. B. Boehm, “Shortage of iodinated contrast media: Status and possible chances – A systematic review,” *European Journal of Radiology*, årg. 164, s. 110853, 2023, ISSN: 0720-048X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad>.

- 2023.110853. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X23001675>.
- [87] *Omnipaque Datasheet*, New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, 2022. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/o/Omnipaqueinj.pdf>.
- [88] R. P. Dittrich och O. D. Jesus, *Gallium Scan*. StatPearls [Internet], 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620825/>.
- [89] M. D. Dickey, “Emerging Applications of Liquid Metals Featuring Surface Oxides,” *ACS Appl Mater Interfaces*, årg. 6, nr 21, 2014. DOI: 10.1021/am5043017. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4231928/>.
- [90] E. J. Krings et al., “Acoustic Properties of Stretchable Liquid Metal-Elastomer Composites for Matching Layers in Wearable Ultrasonic Transducer Arrays,” *Advanced Functional Materials*, årg. 34, nr 31, s. 2308954, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202308954>. URL: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adfm.202308954>.
- [91] M. D. Dickey, R. C. Chiechi, R. J. Larsen, E. A. Weiss, D. A. Weitz och G. M. Whitesides, “Eutectic Gallium-Indium (EGaIn): A Liquid Metal Alloy for the Formation of Stable Structures in Microchannels at Room Temperature,” *Advanced Functional Materials*, årg. 18, nr 7, s. 1097–1104, 2008. DOI: 10.1002/adfm.200701216. URL: https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adfm.200701216?saml_referrer.
- [92] A. Tanaka, “Health effects of indium compounds in animal experiments,” *J Occup Health*, årg. 67, nr 1, 2025. DOI: 10.1093/jocuh/uiaf007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39907158/>.
- [93] Shockwave Medical, Inc., *Shockwave S4 Peripheral Intravascular Lithotripsy (IVL) Catheter: Instructions for Use*, Accessed: 2026-03-10, 2021. URL: <https://shockwavemedical.com/wp-content/uploads/2024/11/PN-63104-Rev-B-S4-IVL-Catheter-IFU-US.pdf>.
- [94] C. S. Dini, B. Tomberli, A. Mattesini och et al., “Intravascular lithotripsy for calcific coronary and peripheral artery stenoses,” *EuroIntervention*, årg. 15, s. 714–721, 2019.
- [95] D. J. Kereiakes, R. Virmani, J. Hokama och et al., “Principles of Intravascular Lithotripsy for Calcific Plaque Modification,” *JACC: Cardiovascular Interventions*, årg. 14, nr 12, s. 1275–1292, juni 2021. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.03.036.

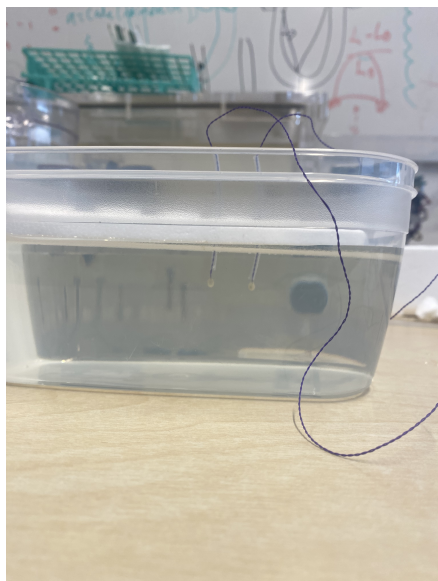
A

Bestämning av ljudhastighet i Omnipaque 300

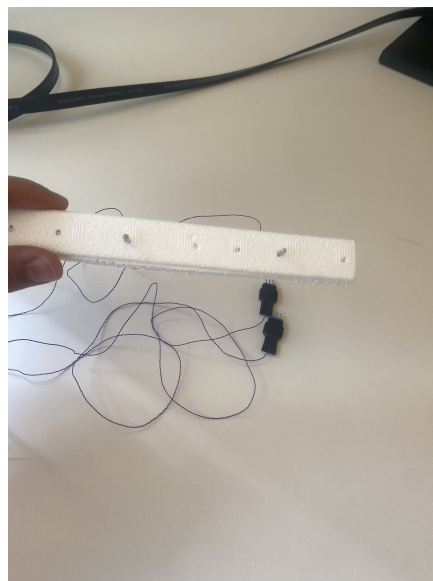
Ljudhastigheten i Omnipaque 300 baseras på en experimentiell mätning utförd av GE Healthcare. Mätningen genomfördes med hjälp av sonomikrometri, vilket är en metod där små piezoelektriska kristaller används för att skicka och ta emot ultraljudspulser. Genom att placera kristallerna på ett känt avstånd från varandra i ett medium kan information om ultraljudets utbredning i mediet erhållas.

I detta fall användes Omnipaque 300 som medium. Mätningen utfördes vid en temperatur på 22°C. Kristallerna placerades på känt avstånd i kontrastmedlet och avståndet mellan dem bestämdes med skjutmått. För att minska påverkan från reflektioner och ekoartefakter användes plastskum som reflektionsdämpande material i behållaren.

Den experimentella uppställningen dokumenterades även med bilder, se Figur A.1. Bilderna visar Omnipaque 300 i behållaren, kristallerna fixerade i hållarmaterialet, avståndsmätning med skjutmått samt den Omnipaque 300-produkt som användes vid mätningen.



(a) Kristaller i Omnipaue 300.



(b) Kristaller fixerade i hållare.



(c) Avståndsmätning med skjutmått.



(d) Omnipaue 300.

Figur A.1: Experimentell uppställning för bestämning av ljudhastighet i Omnipaue 300. Bilderna visar kontrastmedlet i behållaren, sonomikrometrikristaller fixerade i hållarmaterial, kontroll av avstånd mellan kristallerna med skjutmått samt den Omnipaue 300-produkt som användes vid mätningen.

Sonomikrometrisystemet rapporterar inte ljudhastigheten direkt. I stället beräknar systemet ett avstånd baserat på den ljudhastighet som är inställd i utrustningens mjukvara. Eftersom det verkliga avståndet mellan kristallerna är känt kan ljudhastigheten i Omnipaue 300 därför beräknas genom att jämföra det verkliga avståndet med det avstånd som rapporteras av systemet. Beräkningen bygger på att transittiden för ultraljudspulsen mellan kristallerna är densamma, oavsett vilken ljudhastighet som är inställd i mjukvaran.

Den verkliga ljudhastigheten beräknades enligt sambandet:

$$v_{true} = v_{set} \cdot \frac{d_{true}}{d_{reported}} \quad (\text{A.1})$$

där v_{true} är den beräknade ljudhastigheten i Omnipaue 300, v_{set} är den ljudhastighet som var inställd i mätutrustningen, d_{true} är det verkliga avståndet mellan kristallerna och $d_{reported}$ är det avstånd som rapporterades av systemet.

För att minska risken för att resultatet påverkas av enskilda mätvärden eller av kristallernas geometri upprepades mätningen med två olika kristallstorlekar. Både 1 mm- och 2 mm-kristaller användes, och för respektive kristallstorlek genomfördes sex upprepande mätningar. För varje mätning beräknades ljudhastigheten enligt sambandet ovan, varefter medelvärde och standardavvikelse kunde bestämmas.

Utifrån mätningarna uppskattades ljudhastigheten i Omnipaue 300 till 1595 m/s vid 22 °C. Detta värde används därför som vågutbredningshastigheten för Omnipaue 300 i projektets teoretiska beräkningar.

B

Länk till simulering i COMSOL

Länk för COMSOL-simuleringen finns här.